

On the association of Hydroxychloroquine and Azithromycin in treating Covid-19 in Italy

Amelia Carolina Sparavigna
Politecnico di Torino

A survey of news and literature about the association of two drugs, hydroxychloroquine and azithromycin, in treating Covid-19 is proposed. In particular, the survey of news has been focussed on Italy, with the aim of understanding how large is the use of this association of drugs in the country. The recommendations of AIFA are also reported.

Torino, May 17, 2020 - DOI:10.5281/zenodo.3831174 ; Discussion and news added, June 6, 2020 - DOI: 10.5281/zenodo.3882530 - Further discussions, news and references, June 7 2020 - DOI: 10.5281/zenodo.3883812 - Keywords: Drugs, Covid-19.

In [1], we listed the trials and some drugs used in Italy against infection due to virus Sars-Cov-2. Here we add some notes about a drug mentioned by the web site of the Italian Government, the Azithromycin. It is mentioned in the web page where we find trials Solidarity and Hidro-stop [2,3] (archived <http://archive.is/Ye9iG>). As we can find in news and literature, Azithromycin, associated with Hydroxychloroquine, has been used in Italy to treat Covid-19. It seems that this treatment followed the announcement, made by a research group, spokesperson Didier Raoult, on 16 March 2020, that a trial involving patients from the south east of France supported the claim that Hydroxychloroquine and Azithromycin were effective against Covid-19¹.

In this discussion, we will propose a survey of news, in particular concerning what was written in Italy, with the aim of understanding how large is the use of this association of drugs in the country. The recommendations of AIFA² are also reported. Some information can be deduced from the press about a proposed effectiveness of these drugs.

Information from Italian Government

At the link of the Italian Government (dated 11 April 2020; archived <http://archive.is/25XbJ>) www.salute.gov.it/portale/malattieInfettive/dettaglioNotizieMalattieInfettive.jsp?lingua=italiano&id=4433 it is told that "Solidarity" is an international trial³. "Si tratta di uno studio randomizzato, in cui si valutano differenti strategie terapeutiche tra cui antivirali (remdesivir e lopinavir/ritonavir da solo o in combinazione con interferone beta), cloroquina e idrossicloroquina". Solidarity is a randomized study, in which different therapeutic strategies are evaluated including antivirals (remdesivir and lopinavir/ritonavir alone or combined with interferon beta), chloroquine and hydroxychloroquine.

After Solidarity, in the web page, we find the trial "Hidro-stop - somministrazione precoce di

-
- 1 <https://www.connexionfrance.com/French-news/French-researcher-in-Marseille-posts-successful-Covid-19-coronavirus-drug-trial-results> - Archived <http://archive.is/l11sq> - In particular, for the use of the association of Hydroxychloroquine and Azithromycin, see the video, dated March 16, 2020, at <https://www.mediterranee-infection.com/coronavirus-diagnostiquons-et-traitons-premiers-resultats-pour-la-chloroquine/>
 - 2 AIFA - Agenzia italiana del farmaco. https://it.wikipedia.org/wiki/Agenzia_italiana_del_farmaco
 - 3 <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>

Idrossiclorochina” - Lo studio “Hidro-stop - somministrazione precoce di idrossiclorochina” autorizzato da AIFA per la sperimentazione clinica dell’Idrossiclorochina è volto a valutare l’efficacia di questo medicinale, rispetto allo standard di cura, per il trattamento domiciliare di pazienti che presentano un quadro clinico lieve di COVID-19 e che si trovano in isolamento domiciliare”. The study "Hidro-stop", which concerns an early use of hydroxychloroquine, authorized by AIFA for the clinical trial of Hydroxychloroquine, is aimed at evaluating the efficacy of this drug, compared to standard, for the treatment at home of patients with a clinical mild COVID-19, in isolation at home.

After information about Solidarity and Hidro-stop, we find a section mentioning Azithromycin. "L’Azitromicina è un antibiotico della famiglia dei macrolidi⁴, autorizzato per il trattamento di infezioni delle alte e basse vie respiratorie, Esistono prove – riporta Aifa nella scheda - che i macrolidi esercitano effetti benefici nei pazienti con malattie polmonari infiammatorie, oltre alla loro capacità di inibire la replicazione dei batteri patogeni. Riguardo il trattamento di Covid-19 con Azitromicina l’Aifa rileva, però, che la mancanza di un solido razionale e l’assenza di prove di efficacia non consente di raccomandare l’utilizzo dell’Azitromicina, da sola o associata ad altri farmaci con particolare riferimento all’Idrossiclorochina, al di fuori di eventuali sovrapposizioni batteriche". Azithromycin is an antibiotic of the macrolide family, authorized for the treatment of upper and lower respiratory tract infections, There is evidence - AIFA reports in the fact sheet - that macrolides have beneficial effects in patients with inflammatory lung diseases, in addition to their ability to inhibit the replication of pathogenic bacteria. Regarding the treatment of Covid-19 with Azithromycin, AIFA notes, however, that the lack of a rationale and the absence of any evidence about its effectiveness does not allow the recommendation of the use of Azithromycin, alone or associated with other drugs, with specific reference to Hydroxychloroquine, except in the case of bacterial overlaps.

The web page does not tell that Azithromycin is associated to Solidarity or Hidro-stop trials⁵.

AIFA document (April 8, 2020)

In [3] (archived <http://archive.is/zgdgv>), we can find an AIFA document (date: April 8, 2020) about Azithromycin and its use in Covid-19. This is the document mentioned by the Italian Government and reported in the previous section. The AIFA document contains an information concerning the association of two drugs, hydroxychloroquine and azithromycin, in treating Covid-19, as proposed by a study made in France⁶, led by Didier Raoult. It is told that "l’unica evidenza attualmente disponibile riguarda i risultati preliminari di un recentissimo studio, condotto in Francia su pazienti ricoverati affetti da COVID-19 asintomatici, sintomatici con disturbi a carico delle alte vie respiratorie o sintomatici con disturbi alle basse vie respiratorie con caratteristiche non meglio precisate. ... La forza e l’attendibilità del dato tuttavia vengono messe in discussione da importanti

4 "Macrolide: One in a class of antibiotics that includes Biaxin (Clarithromycin), Zithromax (Azithromycin), Dificid (Fidoximycin), and Erythromycin. The macrolides inhibit the growth of bacteria and are often prescribed to treat rather common bacterial infections. ... They act by inhibiting protein synthesis, specifically by blocking the 50S ribosomal subunit. They are broad spectrum antibiotics". <https://www.rxlist.com/script/main/art.asp?articlekey=11422>

5 For the last AIFA News about Clinical Trials in Italy for Covid-19. see <http://doi.org/10.5281/zenodo.3830907>

6 According to Wikipedia (<http://archive.is/ZXZTt>), "On 17 March 2020, [Didier] Raoult announced in an online video that a trial involving 24 patients from the south east of France supported the claim that Hydroxychloroquine and Azithromycin were effective in treating for COVID-19. On 20 March he published a preliminary report of his study on-line in the International Journal of Antimicrobial Agents. The French Health Minister, Olivier Véran, was reported as announcing that "new tests will now go ahead in order to evaluate the results by Professor Raoult, in an attempt to independently replicate the trials and ensure the findings are scientifically robust enough, before any possible decision might be made to roll any treatment out to the wider public". ... Raoult, who was one of 11 prominent scientists named on 11 March to a committee to advise on scientific matters pertaining to the epidemic in France, left the committee He defended chloroquine as a drug that has suddenly been declared dangerous after having been safely used for 80 years". About the news, see also Footnote 1.

criticità metodologiche: studio non randomizzato, bassa numerosità campionaria complessiva ... Infine, un recentissimo report relativo ad un piccolo studio francese, ha mostrato che su 11 pazienti con COVID-19 ricoverati consecutivamente e trattati con idrossiclorochina più azitromicina secondo lo stesso schema posologico usato da Gautret et al., uno è deceduto, 2 sono stati trasferiti in terapia intensiva, in uno il trattamento è stato interrotto per l'allungamento dell'intervallo QT. Dei 10 pazienti sopravvissuti, 8 erano ancora positivi per SARS-CoV2 5-6 giorni dopo l'inizio del trattamento. A fronte delle suddette incertezze in termini di beneficio, si ritiene utile sottolineare il rischio potenziale del prolungamento dell'intervallo QT indotto dall'associazione dei due farmaci (in particolare in presenza di fattori di rischio noti)."

The AIFA document, dated 8 April 2020, tells that the only evidence currently available [at the time the document was published, about the use of the association of two drugs, hydroxychloroquine and azithromycin, in treating Covid-19] concerns the preliminary results of a very recent study, made in France on hospitalized patients with asymptomatic COVID-19, symptomatic with upper respiratory tract disorders or symptomatic with lower respiratory tract disorders However, the relevance and reliability of the data are questioned because of important methodological criticality: non-randomized study, low overall sample size ... Finally, a very recent report concerning a small French trial showed that, out of 11 patients with COVID-19 consecutively hospitalized and treated with hydroxychloroquine plus azithromycin⁷, according to the same dosage schedule used by Gautret et al.⁸, one died, two were transferred to intensive care, in one case the treatment was interrupted due to the lengthening of QT interval. Of the 10 surviving patients, 8 were still positive for SARS-CoV2 5-6 days after starting treatment. Due to the aforementioned uncertainties in terms of benefit, it is considered useful to underline the potential risk of the QT interval prolongation induced by the association of the two drugs (in particular in presence of known risk factors)⁹.

Where has been the association of azithromycin and hydroxychloroquine used?

In any case, according to news, in Italy the association of azithromycin and hydroxychloroquine has been used at least in Piedmont, Emilia-Romagna, Lombardy, Veneto, Tuscany and Sicily.

Piedmont - In news - 25 March 2020 - <https://radiogold.it/cronaca/221774-lospedale-alessandria-combatte-covid-19-sperimentazione/> , archived <http://archive.is/RsUxO> . It is told that in the hospital of Alessandria, besides other drugs, "la cloroquina associata alla azitromicina viene utilizzata in alcuni pazienti nelle fasi iniziali della patologia". Chloroquine, associated with azithromycin, is used in some patients in the early stages of the disease.

On 14 May 2020 - https://www.corriere.it/salute/malattie_infettive/cards/covid-19-punto-farmaci-studi-corso-dati-scientifici/metodo-trasparenza_principale.shtml (article by Laura Cuppini, archived in <http://archive.is/qL5Pt>). "Un trial coordinato dall'Università del Piemonte Orientale valuta l'associazione di idrossiclorochina più azitromicina versus idrossiclorochina in pazienti con

7 The study mentioned by AIFA is the following: Molina, J.M., Delaugerre, C., Le Goff, J., Mela-Lima, B., Ponscarne, D., Goldwirt, L. and de Castro, N., 2020. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect*, 50(384), pp.10-1016.

8 This is the study mentioned in Footnotes 1 and 5. It is published as "Gautret, P., Lagier, J.C., Parola, P., Meddeb, L., Mailhe, M., Doudier, B., Courjon, J., Giordanengo, V., Vieira, V.E., Dupont, H.T. and Honoré, S., 2020. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International journal of antimicrobial agents*, p.105949".

9 "QT prolongation is a measure of delayed ventricular repolarisation, which means the heart muscle takes longer than normal to recharge between beats. It is an electrical disturbance which can be seen on an electrocardiogram (ECG). Excessive QT prolongation can trigger tachycardias such as Torsades de Pointes (TdP). QT prolongation is an established side effect of anti-arrhythmic medicines, but can also be caused by a wide range of non-cardiac medicines, including antibiotics, antihistamines, opioid analgesics and complementary medicines". https://en.wikipedia.org/wiki/Drug-induced_QT_prolongation

polmonite di recente insorgenza, di gravità lieve/moderata e che non necessitino di ventilazione meccanica". We have also the news in <https://www.aifa.gov.it/-/covid-19-aifa-autorizza-tre-nuovi-studi-clini-1> - article dated 7 May 2020. (Archived <http://archive.is/kmfMg>) . It is told that a clinical trial is evaluating the association of hydroxychloroquine and azithromycin.

The trial is made in Novara. "L'azienda ospedaliera universitaria di Novara capofila di una sperimentazione nazionale per la cura del Covid". «L'obiettivo generale di questo studio ... è valutare se la terapia di associazione tra idrossiclorochina e azitromicina è in grado di determinare rispetto alla terapia con sola idrossiclorochina una guarigione clinica più frequente e rapida tale da permetterne più precocemente la dimissione da ricovero ospedaliero. Si tratta di un obiettivo di interesse primario per il paziente, ma anche per la sanità pubblica che ha l'urgente necessità di ridurre il numero dei pazienti ricoverati in ospedale riducendo la durata dei ricoveri per polmonite da Covid 19». (article dated May 7, 2020, archived <http://archive.is/FjveX>) <https://www.lastampa.it/novara/2020/05/07/news/l-azienda-ospedaliera-universitaria-di-novara-capofila-di-una-sperimentazione-nazionale-per-la-cura-del-covid-1.38815624>

Emilia-Romagna and Veneto. - <https://www.iltempo.it/cronache/2020/04/08/news/cloroquina-contro-coronavirus-ricerca-oxford-press-conferma-test-pazienti-piacenza-alessandria-covid-19-1310690/> , archived <http://archive.is/P8kvL> . Date: 2 April 2020. "“Noi stiamo trattando 102 pazienti a casa, i risultati sono incoraggianti, c'è stata remissione della febbre nei primi giorni di trattamento, e nel 90% non si è arrivati a ricovero, e chi è stato ricoverato è tornato a casa senza aggravarsi”, parole di Luigi Cavanna, Primario a Piacenza. Simile l'esperienza in Piemonte, “La risposta dei pazienti è significativa” ci dice Moreno Ferrarese, pneumologo Asl di Alessandria ... ". About azithromycin it is told: "Va tenuto in considerazione anche il contesto più ampio, una piattaforma on-line che ha raccolto le esperienze di 6.300 medici in tutto il mondo, e statisticamente quasi nel 40% dei casi, i medici concordano nel dire che il trattamento più significativo è quello con cloroquina/idrossiclorochina, e al secondo posto, con azitromicina. L'azitromicina è un antibiotico, e non c'entrerebbe nulla con il contrasto del virus. Gli antibiotici agiscono contro i “batteri”, ma c'è un motivo: l'antibiotico viene dato per contrastare le sovra-infezioni batteriche che potrebbero instaurarsi con l'indebolimento del quadro immunitario. Il punto: antibiotico sì o no, è però controverso, l'associazione della zitromicina (a idrossiclorochina) non è, secondo Aifa, acclarata con evidenza significativa, per cui può anche non associarsi all'idrossiclorochina".

In fact, we have to stress that azithromycin has an effect against inflammatory processes. From Wikipedia: "Azithromycin appears to be effective in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease through its suppression of inflammatory processes.[w25] And potentially useful in asthma and sinusitis via this mechanism.[w26] Azithromycin is believed to produce its effects through suppressing certain immune responses that may contribute to inflammation of the airways.[w27] [w28]". w25-w28 are references given by Wikipedia, see please <http://archive.is/SX8Mm> .

It seems that a database exists which is collecting the experiences of 6300 physicians all over the world. From this set of experiences, it is claimed an effectiveness of hydroxychloroquine.

In <http://archive.is/P8kvL> it is also told: "Va precisato che la cloroquina/idrossiclorochina va obbligatoriamente prescritta dal medico di base, o lo specialista, che dovrà valutare lo stato di salute del paziente, e capire i costi e i benefici, come ogni farmaco ha effetti collaterali (tutti), se ci sono problematiche cardiache, ad esempio, vanno fatte valutazioni specifiche. Ci sono infatti delle criticità, ad esempio pazienti con favismo (carezza di glucosio 6 fosfato deidrogenasi - G6PD) non possono fare questo trattamento (stress ossidativo), in Italia, secondo Oms, l'incidenza del favismo va dallo 0,3% e il 3% nella popolazione. Andrea Crisanti, direttore dell'Unità complessa diagnostica di Microbiologia di Padova, ... Ecco, Andrea Crisanti, raggiunto al telefono ci ha confermato l'inerzia incoraggiante: “noi a Padova utilizziamo idrossiclorochina e azitromicina con buoni risultati”. About G6PD deficiency, see please <https://zenodo.org/record/3831384#.XtyNftrVLIU>

Lombardy - In news - April 2, 2020 - We find that Hydroxychloroquine and Azithromycin are used with Celecoxib, a COX-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drug. «Terapie a casa, un mix di farmaci Potassio e magnesio per il cuore» Per fare chiarezza su come affrontare l'infezione, Regione Lombardia ha istituito una Rete per la valutazione farmacologica e terapeutica dei pazienti con Covid-19 - (Laura Cuppini, archived <http://archive.is/805aA>) - https://www.corriere.it/salute/malattie_infettive/20_aprile_02/terapie-casa-mix-farmaci-potassiomagnesio-il-cuore-82314fac-744a-11ea-b181-d5820c4838fa.shtml

In this article, it is remarked that "Tutti i pazienti dovrebbero assumere supplementi di potassio e magnesio per scongiurare il rischio di aritmie cardiache, possibile effetto collaterale della combinata idrossiclorochina-azitromicina". All patients should take potassium and magnesium supplements to avoid the risk of cardiac arrhythmias, a possible side effect of the combined hydroxychloroquine-azithromycin.

"Il celecoxib (durante la fase sperimentale noto anche con la sigla SC-58635) è un farmaco anti-infiammatorio non steroideo (FANS) appartenente alla famiglia degli inibitori selettivi della COX-2. ... Il farmaco è dotato di proprietà antinfiammatoria e analgesica. Il farmaco è una molecola della ricerca Searle e in Italia è venduto dalla società farmaceutica Pfizer Italia con il nome commerciale di Celebrex, nella forma farmaceutica di capsule rigide contenenti 100 mg o 200 mg di principio attivo". <https://it.wikipedia.org/wiki/Celecoxib>

In news - https://www.corriere.it/salute/cardiologia/20_aprile_24/idrossiclorochina-combinata-antibiotici-pericolosa-il-cuore-c337f070-858c-11ea-b71d-7609e1287c32.shtml (Laura Cuppini, archived <http://archive.is/gKU7q>) - April 24, 2020 - «Idrossiclorochina combinata con antibiotici pericolosa per il cuore» - "A ribadire i possibili effetti collaterali di una terapia in sperimentazione contro Covid-19 è l'Agenzia europea dei medicinali (Ema)". To reaffirm possible side effects of an experimental therapy against Covid-19 is the European Agency Ema.

For what concerns potassium, let us stress that in [4], we have reported about the observation of Hypokalemia due to Covid-19. Therefore the control of potassium is fundamental.

Tuscany - In news - "Antibiotico, eparina e antimalarico: la terapia che i medici utilizzeranno per la cura domiciliare" (Ilaria Bonuccelli, dated April 1, 2020, archived <http://archive.is/Rf4vH>) - <https://iltirreno.gelocal.it/regione/toscana/2020/04/01/news/antibiotico-eparina-e-antimalarico-la-terapia-che-i-medici-utilizzeranno-per-la-cura-domiciliare-1.38664049> "Un farmaco anti-malarico. Rinforzato da un antibiotico. E anche dall'eparina. I pazienti con infezione lieve da coronavirus (fino alla polmonite "leggera") in Toscana d'ora in avanti si curano a casa. Con terapie decise dai medici di medicina generale. Estese, se necessario, anche agli altri membri di famiglia". Di quali farmaci stiamo parlando? «Intanto dell'idrossiclorochina: si tratta di un farmaco anti-malarico; deve essere assunto (se non ci sono controindicazioni) insieme ad azitromicina, un antibiotico in compresse. L'antibiotico potenzierebbe l'effetto anti-virale del farmaco antimalarico. Insieme, inoltre, viene indicata la somministrazione dell'enoxaparina, eparina a basso peso molecolare, per l'effetto anti-trombotico. Infatti ci siamo resi conto che nelle infezioni da coronavirus ci sono anche complicanze trombotiche. Quindi è consigliato l'uso di questa sostanza, nella speranza che abbia anche una qualche efficacia anti-virale».

Therefore, in Tuscany, it is used for therapy at home, the association of Hydroxychloroquine and Azithromycin, with Enoxaparin sodium.

Sicily - <https://newsicilia.it/cronaca/acireale-dimessa-unaltra-paziente-guarita-dal-covid-nessun-paziente-in-terapia-intensiva/556949> - May 12, 2020. Archived <http://archive.is/jxvFB> . "Infatti, un'altra paziente nel catanese, esattamente ad Acireale, è guarita dal Covid-19 e sarà dimessa oggi dall'UOC di Anestesia e Rianimazione dell'ospedale acese. La donna, di 71 anni, residente nel Catanese è stata trattata con terapia standard che combina l'utilizzo di azitromicina, idrossiclorochina, antivirale e eparina." Here it is told that hydroxychloroquine and azithromycin are combined with an antiviral drug and enoxiparin.

We find this combination of drugs also in <https://www.insanitas.it/coronavirus-guariti-e-dimessi-cinque-pazienti-ecco-la-terapia/> , archived <http://archive.is/tWFCW> .

Then we have seen that hydroxychloroquine, combined with azithromycin and other drugs, has been used in Italy. A reasonable question exists and it is the following: how many persons used or are using a combination drug¹⁰, based on hydroxychloroquine, to treat Covid-19 in Italy?

A large number

Let us consider the article in Repubblica, https://www.repubblica.it/salute/medicina-e-ricerca/2020/03/31/news/coronavirus_assistenza_a_domicilio_sindacato_medici_chiede_linee_guida_nazionali_per_utilizzo_farmaci-252724460/ , archived <http://archive.is/Ce7R0> . It is dated March 31, 2020. "Coronavirus e assistenza a domicilio: i medici chiedono linee guida per farmaci", Coronavirus and Covid-19 at home: doctors ask for medication guidelines. The article is talking about approaches used by physicians to treat patients at home.

"Prima di arrivare al ricovero in ospedale, ci sono step vari che vanno dalla presenza di sintomi lievi a complicanze più o meno serie che vengono, però, gestiti a domicilio. "L'esperienza medica e la letteratura internazionale – dichiara Pina Onotri, segretario generale del Sindacato Medici Italiani - indicano che il trattamento farmacologico precoce delle forme paucisintomatiche da Covid 19, è efficace. In questi pazienti, un beneficio certo scaturisce dall'assunzione di farmaci come idrossiclorochina e azitromicina". Before hospitalization for Covid-19, there are steps that range from the presence of mild symptoms to some complications which can be, in any case, managed at home. "Medical experience and international literature - as it is told by Pina Onotri, Italian Medical Union - show that an early pharmacological treatment of paucisymptomatic forms of Covid 19 is effective. In these patients, a certain benefit comes from taking drugs such as hydroxychloroquine and azithromycin ". Then, at home, patients received a treatment using these two drugs.

We find also this article, entitled "Coronavirus, medici di famiglia senza linee guida. E ognuno cura a modo suo", at the link <https://espresso.repubblica.it/attualita/2020/03/30/news/coronavirus-medici-di-famiglia-1.346360> , archived <http://archive.is/4eol9> . "Coronavirus, general practitioners without guidelines. Each physicians uses her/his own method. There is no protocol. Physicians are dealing with thousands of patients having the symptoms of the virus. There are physicians that prescribe just Tachipirina [Paracetamol], others that add chloroquine," oxygen is used ... and so on. The article is referring to the treatment at home of Covid-19. It is told that "oltre ai classici antipiretici e sintomatici, Marrali [Fabrizio Marrali, physician in Rogoredo] spiega di aver provato gradualmente «antibiotici, antimalarici ed enoxeparina (azitromicina, Plaquenil, Clexane). Il tutto, «con discreti benefici: diversi pazienti stanno meglio, tre sono quasi guariti». Il Plaquenil, cioè la idrossiclorochina, «non è sicuramente la cura risolutiva per tutti, ma era l'unico farmaco sul territorio. È difficile trovarla, non va presa in prevenzione, un recente decreto permette di prescriberla, poi il farmacista lo ordina e arriva." Besides antipyretics and drugs for symptoms, Marrali explains that he has gradually used "antibiotics, antimalarials and enoxaparin (azithromycin, Plaquenil, Clexane). As a whole, "with discrete benefits: several patients fell better, three are almost cured". Plaquenil, that is hydroxychloroquine, "is definitely not the cure right for everyone, but it was the only drug available in the area. It is difficult to find it, it should not be taken to prevent infection, a recent decree allows physicians to prescribe it, then the pharmacist orders it and the drug arrives".

From news, we can conclude that physicians in Italy used the combination of hydroxychloroquine and azithromycin to treat Covid-19 at home. It would be interesting to know the percentage of patients that used these drugs. Moreover, it would be fundamental to compare the results achieved in the control of the disease by means of them, with the results obtained using other drugs.

10 A combination drug is also known as "combo".

How many people in Italy?

However, another question can be posed too, and it is the following. How large is the use of drugs, made by Italian citizens, with the aim of protecting themselves from virus? And also, what is the drug mainly used? These are proper questions, in particular after reading news in the press, like the following.

In "**La Stampa**", newspaper of Turin, it was published, on April 16, 2020, the following article. <https://www.lastampa.it/salute/2020/04/16/news/clorochina-e-l-idrossiclorochina-a-ruba-nelle-farmacie-le-molecole-nemiche-del-coronavirus-1.38724080> Archived <http://archive.is/VwwWy>

"CORONAVIRUS, LA GUIDA PER LA SALUTE - Cloroquina e idrossiclorochina, a ruba nelle farmacie le molecole nemiche del coronavirus. Ora scarseggiano per i malati reumatici cronici. Gli antimalarici utilizzati anche a scopo profilattico per le categorie più a rischio nell'emergenza da Covid-19. Hanno prezzi accessibili, ecco perché diminuiscono le quantità a disposizione. Molti, tra medici e infermieri, li stanno assumendo anche a scopo profilattico. Le prime evidenze riguardanti il potenziale che la cloroquina e l'idrossiclorochina (due tra i più noti antimalarici) avrebbero nel trattamento del Covid-19 hanno aperto un doppio fronte di discussione all'interno della comunità scientifica. ... Il ruolo della cloroquina al tempo del Coronavirus - L'Organizzazione Mondiale della Sanità lo ritiene uno dei farmaci potenzialmente in grado di curare Covid-19. Questo perché, partendo da quanto osservato ai tempi della Sars, la cloroquina ha dimostrato di poter bloccare anche la replicazione del materiale genetico del Sars-CoV-2. Considerando questa premessa, i ricercatori di diversi Paesi hanno avviato studi clinici mirati a valutare l'effetto sui pazienti affetti dalla polmonite interstiziale provocata dal Coronavirus. Le evidenze preliminari suonano come una conferma, alla luce del miglioramento della sintomatologia degli affetti da Covid-19. «C'è un razionale scientifico dietro la possibile efficacia della cloroquina da parte di questi pazienti», è la sintesi fatta da quattro ricercatori dell'Università di Palermo in un lavoro pubblicato sul «Journal of Critical Care»."

In the health guide of La Stampa, it is this told that Chloroquine and Hydroxychloroquine, the molecules which are enemies of coronavirus, went off the shelves of pharmacies. Now they are scarce for patients having chronic rheumatic diseases. Antimalarials are also used for prophylactic purposes by people exposed to risks in the emergency from Covid-19. They have affordable prices, and this is the reason of the fact that their availability is decreasing. Many doctors and nurses are also taking them for prophylactic purposes. The first evidence concerning the potentiality that the chloroquine and hydroxychloroquine (two of the best known antimalarials) would have in the treatment of Covid-19 opened a debate within the scientific community The role of chloroquine at time of coronavirus - The World Health Organization considers it as one of the drugs potentially capable of curing Covid-19. This is because, starting from what had been observed at the time of Sars, chloroquine has shown that it can also block the replication of the genetic material of Sars-CoV-2. After this premise, researchers from different countries have launched clinical studies aimed at evaluating its effect on patients suffering due to interstitial pneumonia caused by Coronavirus. The preliminary evidence sounds like a confirmation, in the light of the improvement of the symptoms of people affected by Covid-19. "There is a scientific rationale behind the possible efficacy of chloroquine in these patients", is the summary made by four researchers from the University of Palermo in a work published in the "Journal of Critical Care". "

This is what is told in La Stampa (let us stress that chloroquine molecule is slightly different from that of hydroxychloroquine). The link given by La Stampa ("Journal of Critical Care") is the following:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944120303907> - Let us stress also that La Stampa is referring, by means of the given link, to a review of clinical reports from China.

The reference is [5]. The title is "A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19". Of the chloroquine, in the highlights it is told "Specific pre-clinical

evidence and expert opinions suggest potential use against SARS-CoV-2". "A search in trial registries shows that 23 clinical trials are ongoing in China". The method of the Ref.5 is the following "PubMed, EMBASE, and three trial Registries were searched for studies on the use of chloroquine in patients with COVID-19". Results of [5] are: "We included six articles (one narrative letter, one in-vitro study, one editorial, expert consensus paper, two national guideline documents) and 23 ongoing clinical trials in China. Chloroquine seems to be effective in limiting the replication of SARS-CoV-2 (virus causing COVID-19) in vitro".

In La Stampa it is told that there is a scientific rationale behind the possible *efficacy*¹¹ of chloroquine in coronavirus patients. Actually, in [5], we find that "There is rationale, pre-clinical evidence of *effectiveness* and evidence of safety from long-time clinical use for other indications to justify clinical research on chloroquine in patients with COVID-19. However, clinical use should either adhere to the Monitored Emergency Use of Unregistered Interventions (MEURI) framework or be ethically approved as a trial as stated by the World Health Organization. Safety data and data from high-quality clinical trials are urgently needed". And also: "There is sufficient pre-clinical rationale and evidence regarding the effectiveness of chloroquine for treatment of COVID-19 as well as evidence of safety from long-time use in clinical practice for other indications [6] to justify clinical research on the topic."

Let us continue about news concerning risks of using the association of hydroxychloroquine and azithromycin.

Risks during treatment

In news - May 5, 2020 - COVID-19: evidenze e linee di indirizzo del trattamento con idrossiclorochina e azitromicina, article written by Paolo Spriano for Uniflash - <https://www.univadis.it/viewarticle/covid-19-evidenze-e-linee-di-indirizzo-del-trattamento-con-idrossiclorochina-e-azitromicina-719671> - Archived <http://archive.is/ltumI> .

"Il trattamento di combinazione di idrossiclorochina e azitromicina (HCQ / AZ) può avere un effetto favorevole sugli esiti clinici [del Covid-19] ... Le linee di indirizzo di AIFA sui farmaci utilizzabili in COVID-19 da un lato affermano che "l'uso terapeutico dell'idrossiclorochina può essere considerato sia nei pazienti COVID-19 di minore gravità gestiti a domicilio sia nei pazienti ospedalizzati" e dall'altro richiamano l'attenzione dei clinici sui rischi di reazioni avverse del trattamento di combinazione idrossiclorochina e azitromicina perché, in studi su altre popolazioni, entrambi i farmaci hanno dimostrato indipendentemente di aumentare il rischio di prolungamento dell'intervallo QT, torsione di punta e morte cardiaca improvvisa". The combined treatment with hydroxychloroquine and azithromycin (HCQ /AZ) can have a favourable effect on clinical outcomes ... AIFA guidelines on drugs which can be used in COVID-19, on the one hand, state that "the therapeutic use of hydroxychloroquine can be considered both in COVID-19 patients of lesser severity managed at home and in hospitalized patients", on the other hand, these guidelines draw the attention of clinicians on the risks of adverse reactions of the combined treatment with hydroxychloroquine and azithromycin because, in studies on other populations, both drugs have independently shown to increase the risk of QT prolongation, torsade de pointes and sudden cardiac death.

The news is referring to an article in Nature (link is not working). We could suppose it was the

11 In La Stampa, the article is talking about the "efficacia" of chloroquine. From Treccani dictionary, <http://www.treccani.it/vocabolario/efficacia/> efficacia s. f. - Capacità di produrre pienamente l'effetto voluto, e l'ottenimento stesso dell'effetto. Therefore, I opted for translating "efficacia" into "efficacy", that is the ability to produce a desired or intended result. However, as told in <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3726789/> "Archie Cochrane, British famous clinical epidemiologist, defined two concepts related to assessing healthcare interventions. Efficacy is the extent to which an intervention does more good than harm under ideal circumstances. Effectiveness assesses whether an intervention does more good than harm when provided under usual circumstances of healthcare practice".

article in Ref.7. In [7], it is told that "although there are no approved drugs to prevent or treat SARS-CoV-2 infection, a recent report suggested that the combination of hydroxychloroquine and azithromycin (HY/AZ) may have a favorable effect on the clinical outcomes and viral loads of infected patients; this resulted in massive adoption of the regimen by clinicians worldwide. However, both medications have been independently shown to increase the risk in other populations for QT-interval prolongation, drug-induced torsades de pointes (a form of polymorphic ventricular tachycardia) and drug-induced sudden cardiac death". That is, risks exist.

It does not work

Is the treatment a proper treatment for Covid-19? In news - from La Repubblica.

April 23, 2020 - Archived <http://archive.is/3UurE> https://www.repubblica.it/salute/medicina-e-ricerca/2020/04/23/news/coronavirus_1_idrossiclorochina_non_funziona_aumentano_i_rischi_cardiaci-254794509/ - Coronavirus: il farmaco antimalarico non funziona. Aumentano i rischi cardiaci - A sostenerlo l'analisi della rivista scientifica Prescrivere sui più recenti studi sull'idrossiclorochina, by Antonio Calitri. "La cura miracolosa contro l'infezione da Covid19 a base di idrossiclorochina non funziona. Ancor meno se rinforzata con l'antibiotico azitromicina, come suggerito dal primo sostenitore di questi farmaci in Europa, il dottor Didier Raoult, direttore dell'istituto universitario delle malattie infettive di Marsiglia. Ad arrivare a questa conclusione, in attesa dei risultati dello studio europeo Discovery su 3.200 pazienti, è stata la rivista scientifica Prescrivere, che ha analizzato i principali studi effettuati finora sull'utilizzo del farmaco antimalarico". Coronavirus: the antimalarial drug does not work. Cardiac risks are increasing - This is supported by the analysis of the scientific journal Prescrivere on the most recent studies on hydroxychloroquine. Article by Antonio Calitri. "The miracle cure against Covid19 infection, based on hydroxychloroquine, does not work. Even less, if reinforced by the antibiotic azithromycin, as suggested by the first advocate of these drugs in Europe, Dr. Didier Raoult, Director of the University Institute of Infective Diseases of Marseille. To draw this conclusion, while waiting for the results of the European study Discovery on 3,200 patients, it was the scientific journal Prescrivere, which analysed the main studies carried out so far on the use of the antimalarial drug.

In any case, be careful

In news - April 6, 2020 - "Idrossiclorochina con azitromicina per trattare COVID-19, scienziati consigliano cautela" al link <https://notiziescientifiche.it/idrossiclorochina-con-azitromicina-per-trattare-covid-19-scienziati-consigliano-cautela/> Archived <http://archive.is/zckMs> .

It is told that "Un team di cardiologi, in uno studio pubblicato su Cardiology Magazine, ... consiglia cautela per quanto riguarda l'eventuale trattamento contro la patologia respiratoria COVID-19 a base di idrossiclorochina combinato con l'antibiotico azitromicina. È quanto si legge in un comunicato apparso sul sito dell'Oregon Health & Science University (OHSU). In collaborazione con altri ricercatori dell'Università dell'Indiana, i ricercatori dell'OHSU hanno pubblicato una nuova guida nella quale raccomandano ai medici che trattano che i pazienti affetti da COVID-19 con questa combinazione di farmaco antimalarico e di antibiotico di considerare di monitorare attentamente gli stessi pazienti per quanto riguarda l'aritmia ventricolare". That is, "As some consider treating coronavirus patients with a combination of the malaria drug hydroxychloroquine and the antibiotic azithromycin, cardiologists are advising caution because both medications can increase the risk for dangerous abnormal heart rhythms" [8,9].

Nuova scheda informativa AIFA

In this section Italian is mainly used, because specifically devoted to Italy.

<http://www.fpress.it/attualita/azitromicina-nei-pazienti-covid-19-nuova-scheda-informativa-dellaifa/> - archived <http://archive.is/Rg8S5> - According to this article dated April 11, 2020, AIFA tells that "La prescrizione dell'azitromicina, da sola o associata ad altri farmaci e in particolare all'idrossiclorochina, nel trattamento di pazienti con covid-19 può essere presa in considerazione «soltanto nell'ambito di studi clinici. Gli impieghi non previsti dalle indicazioni autorizzate e non raccomandati restano una responsabilità del prescrittore e non sono a carico del Ssn». E' quanto scrive l'Aifa nella scheda informativa – la quarta della collana – che aggiorna i risultati conseguiti nella pratica clinica dall'uso "off label" di azitromicina, uno dei farmaci utilizzati con maggiore frequenza nelle terapie sui malati di covid (le pubblicazioni precedenti erano dedicate a darunavir/cobicistat, idrossiclorochina e lopinavir/ritonavir). ... Come riferisce la scheda tecnica del farmaco, dunque, nel valutare i rischi-benefici di azitromicina si dovrà tenere in considerazione il rischio del prolungamento dell'intervallo qt in pazienti in trattamento con altri principi attivi che prolungano l'intervallo, quali antiaritmici della classe IA (chinidina e procainamide) e della classe III (amiodarone e sotalolo), cisapride e terfenadina, farmaci antipsicotici come pimozide, antidepressivi come citalopram, fluorochinoloni come moxifloxacina, levofloxacina e clorochina e idrossiclorochina; con alterazioni degli elettroliti, specialmente nei casi di ipopotassiemia e ipomagnesiemia; con bradicardia clinicamente rilevante, aritmia cardiaca o grave insufficienza cardiaca".

"Con il termine intervallo QT si intende il tratto di ECG che si estende dall'inizio del complesso QRS fino al termine dell'onda T. L'intervallo QT esprime il tempo necessario al miocardio ventricolare per depolarizzarsi e ripolarizzarsi". https://it.wikipedia.org/wiki/Intervallo_QT

And then, let us arrive to the following news. **Aifa: uso off label farmaci per anti-Covid, cambiano condizioni di prescrizione e dispensazione.** This is told by REDAZIONE BIOETICA NEWS TORINO, May 6, 2020. (Archived <http://archive.is/0fi2A>). <http://www.bioeticanews.it/aifa-autorizza-uso-off-label-farmaci-per-anti-covid-e-cambia-condizioni-di-prescrizione-e-dispensazione/> "Per l'uso terapeutico dell'idrossiclorochina può essere considerato sia nei pazienti Covid-19 di minore gravità gestiti a domicilio sia nei pazienti ospedalizzati. Allo stato attuale delle conoscenze è *sconsigliato l'uso di idrossiclorochina in associazione con lopinavir/ritonavir o con azitromicina al di fuori di studi clinici*. Entrato nella pratica clinica sulla base di evidenze incomplete è auspicabile per l'uso terapeutico dell'idrossiclorochina la partecipazione a studi randomizzati che ne valutino l'efficacia. E l'uso profilattico deve essere considerato esclusivamente nell'ambito di studi clinici in quanto basato esclusivamente su osservazioni in vitro. ... La FDA, agenzia americana, avverte di essere a conoscenza di segnalazioni di gravi problemi del ritmo cardiaco in pazienti ospedalizzati e non con Covid-19 trattati con HCQ o CQ, spesso in associazione con azitromicina e altri medicinali che prolungano il QT, specialmente in pazienti con insufficienza renale. Tali segnalazioni di reazioni avverse includono tachicardia o fibrillazione ventricolare o torsades de pointes e comprendono alcuni casi fatali. L'OMS comunica che l'utilizzo di alte dosi di HCQ o CQ può essere associato a eventi avversi seriamente negativi per la salute. Gli antibiotici non devono essere usati come mezzo di prevenzione o trattamento di Covid-19."

Here some links: <https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19> And also the document "Azitromicina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19. Update del 5 maggio 2020. (prima pubblicazione: 9 aprile 2020) ".

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/azitromicina_05.05.2020.pdf/272d910e-1f59-d69c-28f0-805f096ae4d3

Aggiornamento al 5 maggio 2020

Sei studi retrospettivi (per la maggior parte non pubblicati ufficialmente) sull'utilizzo in emergenza dell'HCQ, da sola o in associazione con azitromicina, mostrano alcuni segnali di sicurezza di cui è importante tenere conto.

In the screenshot, it is shown the beginning of a very long section which is reporting about six studies, five of them concerning Covid-19.

Now, let us consider some scholar articles.

Scholar articles

In [10], it is the publication concerning the French study led by Didier Raoult, IHU-Méditerranée Infection, Marseille. In [10], the authors tell that "Chloroquine and hydroxychloroquine have been found to be efficient on SARS-CoV-2, and reported to be efficient in Chinese COV-19 patients". The researchers "evaluate the role of hydroxychloroquine on respiratory viral loads". Results given are the following: "Six patients were asymptomatic, 22 had upper respiratory tract infection symptoms and eight had lower respiratory tract infection symptoms. Twenty cases were treated in this study and showed a significant reduction of the viral carriage at D6-post inclusion compared to controls, and much lower average carrying duration than reported of untreated patients in the literature. Azithromycin added to hydroxychloroquine was significantly more efficient for virus elimination".

Elsevier published a Joint ISAC and Elsevier statement on Gautret et al. paper [PMID 32205204]
<https://www.isac.world/news-and-publications/isac-elsevier-statement>

In [11], about [10], it is told "The trial of Gautret and colleagues, with consideration of the effect sizes, and p-values from multiple models, does not provide sufficient evidence to support wide-scale rollout of HCQ monotherapy for the treatment of COVID-19; larger randomized studies should be considered".

In [12] it is told in the title that "No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection". In [13], risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin is discussed.

See also [14-19]. In [19], they are given "Results Overall, 956,374 and 310,350 users of hydroxychloroquine and sulfasalazine, and 323,122 and 351,956 users of hydroxychloroquine-azithromycin and hydroxychloroquine-amoxicillin were included. No excess risk of SAEs was identified when 30-day hydroxychloroquine and sulfasalazine use were compared. SCCS confirmed these findings. However, when azithromycin was added to hydroxychloroquine, we observed an increased risk of 30-day cardiovascular mortality (CalHR2.19 [1.22-3.94]), chest pain/angina (CalHR 1.15 [95% CI 1.05-1.26]), and heart failure (CalHR 1.22 [95% CI 1.02-1.45]) - Conclusions Short-term hydroxychloroquine treatment is safe, but addition of azithromycin may induce heart failure and cardiovascular mortality, potentially due to synergistic effects on QT length. We call for caution if such combination is to be used in the management of Covid-19. - Trial registration number: Registered with EU PAS; Reference number EUPAS34497".

(<http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=34498>).

The full study protocol and analysis source code can be found at <https://github.com/ohdsi-studies/Covid19EstimationHydroxychloroquine>.

The preprint was published on May 31, 2020, then it is quite recent. The study published on JAMA [14] is dated 11 May 2020. We will find it mentioned in the following PRO and CONTRO discussion.

PRO and CONTRO time-series

And here a very interesting time series of PRO and CONTRO opinions about the association Hydroxychloroquine and Azithromycin in treating Covid-19.

PRO - March 19, 2020 - in news <https://www.nursetimes.org/coronavirus-farmaco-contro-la-malaria-efficace-nel-75-dei-casi/82974> REDAZIONE NURSE TIMES 19/03/2020 - Archived <http://archive.is/rk3Fy> . "Dopo essere stato più volte indicato come trattamento efficace per combattere le infezioni da Covid-19, utilizzato sia in Cina (con 20 studi su 100 persone in corso) che in Corea, arriva l'annuncio del primo studio europeo sull'efficacia dell'idrossiclorochina. Il farmaco utilizzato da anni contro la malaria sembra accendere una speranza per la cura immediata dei pazienti affetti da coronavirus, anche nei casi più gravi. Secondo il professor Didier Raoult, direttore dell'Istituto ospedaliero universitario Méditerranée Infection di Marsiglia, che ieri ha presentato i risultati del primo studio, ... , il 75% dei pazienti trattati con il Plaquenil, uno dei farmaci a base di idrossiclorochina, "dopo sei giorni di trattamento aveva una carica virale negativa", ovvero non aveva più il virus attivo all'interno del proprio corpo. Non solo. L'idrossiclorochina, abbinata all'antibiotico azitromicina, utilizzato normalmente contro la polmonite batterica, ha portato alla guarigione dei pazienti in una settimana".

CONTRO - April 24, 2020 - in news <https://www.nursetimes.org/coronavirus-la-cura-col-farmaco-antimalarico-non-funziona/86200> REDAZIONE NURSE TIMES 24/04/2020 Archived <http://archive.is/NYSQs> . "A questa conclusione è arrivato uno studio francese sulla terapia a base di idrossiclorochina. La cura miracolosa contro l'infezione da Covid-19 a base di idrossiclorochina non funziona. Ancor meno se rinforzata con l'antibiotico azitromicina, come suggerito dal primo sostenitore di questi farmaci in Europa, il dottor Didier Raoult, direttore dell'Istituto universitario delle malattie infettive di Marsiglia. Ad arrivare a questa conclusione, ... , la rivista scientifica Prescrire, che ha analizzato i principali studi effettuati finora sull'utilizzo del farmaco antimalarico attualmente disponibili. Secondo la rivista, mentre non ci sono risultati favorevoli sugli effetti antivirali dell'idrossiclorochina rispetto a pazienti che non l'hanno utilizzata, sono invece evidenti gli effetti indesiderati, soprattutto a danno del sistema cardiovascolare di quelli che invece l'hanno utilizzata, ancora di più se in combinazione con l'antibiotico azitromicina".

Here the link to **Prescrire**, <https://english.prescrire.org/en/81/168/58640/0/NewsDetails.aspx> Archived <http://archive.is/AFtPB> - "New data on the cardiac adverse effects of the combination of hydroxychloroquine (Plaquenil) with azithromycin (Zithromax or other brands) - NEWS UPDATE As of mid-April 2020, more and more clinical data are confirming that the combination of hydroxychloroquine (Plaquenil) with azithromycin (Zithromax or other brands) carries a risk of serious cardiac adverse effects: prolongation of the QT interval with a high risk of cardiac arrhythmia and torsade de pointes, and cardiovascular mortality, which is increased by the addition of azithromycin. Several cases of cardiac arrest have been reported. The combination of hydroxychloroquine, an anti-malarial drug with immunosuppressant activity, and azithromycin, a macrolide antibiotic, is a treatment under evaluation for patients with covid-19. As of 15 April 2020, there is no evidence that the combination has clinical efficacy in this situation."

This last sentence has the LINK to the following news (archived <http://archive.is/LP1SS>): <https://english.prescrire.org/en/81/168/58639/0/NewsDetails.aspx>

Covid-19 and hydroxychloroquine (Plaquenil): new data show no evidence of efficacy NEWS UPDATE The results of a new randomised comparative but non-blinded trial of high-dose hydroxychloroquine (Plaquenil) versus standard care in 150 patients hospitalised for covid-19 have been published. The only notable difference between the groups was the high incidence of adverse effects in the group treated with hydroxychloroquine. The results of other studies (non-randomised and providing only low-quality evidence) show no evidence that hydroxychloroquine has efficacy against covid-19.

And also <https://www.cnn.com/2020/05/11/coronavirus-trump-touted-drug-doesnt-help-patients-but-raises-heart-attack-risk-study-says.html> Archived <http://archive.is/LuuHR> "Hydroxychloroquine taken in conjunction with azithromycin was associated with "significantly elevated levels of cardiac arrest" even after adjusting for factors such as sex, age, underlying health conditions and more severe illness, according to a new study in the JAMA Network published Monday." This is article

[14]. But now, another combination is proposed - hydroxychloroquine, zinc sulphate and azithromycin, (archived <http://archive.vn/gaSTX>) , <https://www.ny1.com/nyc/all-boroughs/news/2020/05/12/nyu-study-looks-at-hydroxychloroquine-zinc-azithromycin-combo-on-decreasing-covid-19-deaths> is announcing another combination - hydroxychloroquine, zinc sulphate and azithromycin.

We have seen quite different opinions about the use of hydroxychloroquine and azithromycin, and we have also reported the recent publications and news about the risks of the association of the two drugs.

The main question that we are proposing is the following. How many persons have used these drugs - hydroxychloroquine (or chloroquine) and azithromycin - in Italy? This is an open question, which has a great importance, to understand whether this association has any effectiveness in Covid-19 or not. The same question can be proposed for the use of other drugs too.

Discussione (6 Giugno 2020)

Nella precedente versione, 10.5281/zenodo.3831174 del 17 Maggio 2020, si concludeva con la domanda posta nella forma "How many persons are using these drugs - hydroxychloroquine (or chloroquine) and azithromycin - in Italy?". Si è cambiato "are using" in "have used".

Il motivo per cambiare la domanda si trova nell'articolo della Repubblica, "Idrossiclorochina, 140 medici contro Aifa. E Lancet ritira lo studio", al link https://www.repubblica.it/salute/medicina-e-ricerca/2020/06/04/news/idrossiclorochina_140_medici_contro_aifa-258468634/ , archiviato al link <http://archive.is/8YnwG>

Ecco alcuni estratti. "Clinici e farmacologi sapevano che l'idrossiclorochina, come tanti altri della sua classe, va somministrato con cautela ai soggetti il cui elettrocardiogramma rivela il cosiddetto "tratto Qt" più lungo del normale. ... Agli inizi della pandemia, tra i tanti farmaci già utilizzati per altre patologie, si iniziò a somministrare anche il Plaquenil (nome commerciale dell'idrossiclorochina). Il risultato si dimostrò spesso positivo: se assunto nei primi giorni dall'insorgenza dei sintomi, riusciva a bloccare la progressione della malattia e, soprattutto, a evitare la conseguenza peggiore, cioè l'approdo in Terapia intensiva. ... [A proposito dell'uso dell'idrossiclorochina] La comunità scientifica subito si spaccò: da una parte i sostenitori della validità terapeutica ottenuta sui pazienti trattati, dall'altra gli scettici che esprimevano seri dubbi su casi ritenuti "aneddotici". Torto e ragione per entrambe le fazioni, di fatto l'idrossiclorochina sarà autorizzata dall'Aifa il 17 marzo, permettendo anche l'avvio della sperimentazione clinica e consentendo la somministrazione territoriale e ospedaliera".

Arriviamo al 25 Maggio 2020, quando l'OMS, "blocca di punto in bianco le sperimentazioni avviate sulla scorta di un articolo (autore Mandeep Mehra) che, pubblicato sulla prestigiosa rivista britannica The Lancet¹², sottolinea la pericolosità del farmaco, soprattutto dal punto di vista cardiologico. L'Aifa si allinea, si rifà alla rivista e, a sua volta, ne limita la somministrazione ai soli studi già in corso, ma ne vieta la prescrivibilità: il medico che decidesse di somministrarlo se ne assumerebbe in proprio la responsabilità".

Lo studio pubblicato su Lancet solleva però dei dubbi e delle critiche¹³. L'articolo alla fine viene

12 L'articolo si intitola "Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis", di Mandeep R Mehra, Sapan S Desai, Frank Ruschitzka, Amit N Patel. Si trova la link [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(20\)31180-6.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(20)31180-6.pdf) . Si vede chiaramente che è stato ritirato. La spiegazione al link [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31324-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31324-6/fulltext)

13 Si veda la lettera aperta "An open letter to Mehra et al and The Lancet", che si trova al link di Zenodo, <https://zenodo.org/record/3871094#.Xty8DNrVLIU> . Nell'elenco delle firme, versione più recente del 28 Maggio, non se ne trovano dall'Italia. A questa lettera aperta, gli autori dell'articolo su Lancet hanno risposto pubblicando

ritirato e l'OMS autorizza di nuovo i trials con l'idrossiclorochina, "mentre non recede dal suo veto l'Aifa. Un'intransigenza che fa esplodere la rabbia dei medici". Centoquaranta medici presentano quindi una istanza di revoca. "Così scrivono nell'istanza: "Atteso il rilevante impatto che tale sospensione ha e potrebbe avere nella gestione dell'epidemia da Covid-19, alla luce dell'assenza di valide alternative terapeutiche, contestiamo la decisione adottata superficialmente e in contrasto con le preliminari evidenze scientifiche, tra cui i rilevanti dati provenienti dal territorio (Novara, Piacenza, Alessandria, Milano e Treviso)".

L'articolo riporta anche una dichiarazione. "Osserva Pietro Luigi Garavelli, direttore di Malattie infettive dell'ospedale universitario Maggiore della Carità di Novara: "Il Plaquenil si è rivelato efficace nel curare i pazienti nelle fasi iniziali della malattia. Mi riferisco ai soggetti che da poco tempo presentano febbre accompagnata da tonsillite e/o tosse secca e/o dispnea e, talvolta, da diarrea. Non altrettanto efficace si è dimostrato nelle fasi più avanzate dell'infezione, quindi in pazienti ricoverati. Insomma, il Plaquenil è valido se somministrato all'inizio e non successivamente. Tra l'altro, sotto controllo del medico è un farmaco maneggevole che ci ha consentito di trattare i pazienti a domicilio, evitandone il ricovero e il tracollo del sistema sanitario. È questa la base del protocollo "Covid a casa" definito nell'alessandrino".

Si veda anche l'articolo "L'Oms sospende la sperimentazione sull'idrossiclorochina", https://www.repubblica.it/cronaca/2020/05/25/news/l_oms_sospende_la_sperimentazione_sull_idrossiclorochina_preoccupati_per_la_sicurezza_-257600025/, archiviato <http://archive.vn/XWqUj>.

In questo articolo troviamo la seguente affermazione. "In Italia l'utilizzo dell'idrossiclorochina sia nella prima fase della malattia da Covid-19, sia nei casi sospetti ed anche come profilassi, ad esempio da parte di medici ed infermieri, è diffuso nella medicina di base e in alcuni reparti ospedalieri. Le diverse esperienze vengono condivise in una chat su Whatsapp dove sono iscritti perlopiù medici di base ma anche di ospedali, specializzati in diverse branche della medicina: sono in tutto circa 200, molti di loro lombardi ma anche di altre regioni. "Ho supportato i medici di base in chat condividendo l'esperienza ospedaliera: nel reparto di terapia sub intensiva dell'ospedale di Lodi abbiamo utilizzato idrossiclorochina, azitromicina ed eparina fin dai primi giorni", spiega Valentino De Filippis, anestesista rianimatore dell'Esercito Italiano, in servizio per supporto dall'ospedale militare di Milano a Lodi dal 4 marzo. "I dati raccolti andranno analizzati - ha aggiunto -. In tutta Italia il protocollo è stato lo stesso, con uso differito di cortisonici". De Filippis ha detto che "l'idrossiclorochina non ha dato problemi, certo vanno monitorati i pazienti con problemi cardiologici ma dissento che possa aumentare il rischio di morte in malati Covid".

Dagli estratti di questi due articoli, sembra evidente che, oltre che in ospedale, ci sia stato l'uso dell'idrossiclorochina per il trattamento dei pazienti Covid-19 a casa, in combinazione con azitromicina o con altri farmaci. Nell'ultimo estratto riportato troviamo anche detto quanto già affermato dalla Stampa, ossia che l'idrossiclorochina sia stata usata anche per la profilassi. Oltre quindi ad analizzare l'efficacia di tale medicinale per la cura, sarebbe estremamente interessante avere dati sul suo uso nella profilassi dell'infezione.

Discussione (7 Giugno 2020)

Abbiamo visto, negli articoli precedenti, che si parla di 140 medici coinvolti nell'istanza all'AIFA e di 200 medici nel gruppo di Whatsapp. Ma quanti sono i medici in Italia?

Al 2018, <https://www.infodata.ilsole24ore.com/2018/02/21/medici-italiani-quant-oggi-quant-saranno-fra-10-anni/>, archiviato <http://archive.is/SIMMV>, "Considerando i medici di medicina generale (quelli che per convenzione internazionale si definiscono Generalist Medical Practicioners), nel 2015 in Italia se ne conterebbero 53.610, cioè 88,3 per 100 mila abitanti. Il dato provvisorio per il 2016 parla di una leggera crescita: 54.831 unità, dopo anni di relativa stabilità. A questi si aggiungono 185.650 specialisti (dato 2016), cioè 295,55 specialisti per 100 mila abitanti. I

dei dati <https://zenodo.org/record/3870967#.Xty9Z9rVLIV>

pediatri invece sono 17.722, cioè 28,34 per 100 mila persone."

Ecco che cosa si legge nell'articolo "Pochi medici di famiglia, Italia al decimo posto in Ue. Seconda per numero complessivo di camici bianchi, ma sono i più anziani". 18 Gennaio 2019. https://www.ansa.it/canale_salutebenessere/notizie/sanita/2019/01/18/eurostat-italia-al-decimo-posto-nellue-per-numero-medici-famiglia-_5dd919d2-f35d-4115-a694-cae26dba0ebd.html#:~:text=Per%20quanto%20riguarda%20invece%20il,dove%20se%20ne%20contano%20345.000. "Sono circa 1,8 milioni i medici in servizio nell'Unione Europea, e di questi 240.000 solo in Italia. Una cifra che ci vede secondi solo alla Germania. Tuttavia i nostri sono anche i più anziani e scendiamo al decimo posto in classifica se si guarda solo ai medici 'generici' o di famiglia". Come è evidente, il numero dei medici coinvolti nel trattare la malattia Covid-19 è molto più grande di quelli dei due gruppi detti sopra. Tutti questi medici hanno quindi un quantità di informazioni che è enorme ed importante.

In <https://www.iltempo.it/cronache/2020/04/08/news/andrea-savarino-ricercatore-cloroquina-contro-sars-l-istituto-superiore-sanita-1310692/>, 12 Aprile 2020, archiviato <http://archive.is/885iy>, si dice che Andrea Savarino, ricercatore dell'Istituto Superiore di Sanità, "raccolge i dati provenienti da tutte le strutture ospedaliere per analizzare le cartelle cliniche in funzione dei trattamenti con Cloroquina/idrossicloroquina, e redarre una pubblicazione scientifica".

"L'Istituto superiore di sanità, anche ISS, è un ente di diritto pubblico che, in qualità di organo tecnico-scientifico del Servizio sanitario nazionale in Italia, svolge funzioni di ricerca, sperimentazione, controllo, consulenza, documentazione e formazione in materia di salute pubblica. L'Istituto è posto sotto la vigilanza del Ministero della salute", <http://archive.is/wPzt9>. Si può supporre quindi, dato il carattere dell'Istituto, che analoghe ricerche siano in corso su altri farmaci usati per Covid-19, in modo da avere una panoramica completa dei medicinali usati. Si veda [1], per i trials menzionati da Governo Italiano.

C'è poi sempre la questione dell'uso dell'idrossicloroquina a scopo preventivo, che sarebbe stato posto in essere da medici e personale sanitario. Dice Il Tempo: "e diviene anche un importante mezzo di profilassi. Sebbene non vi siano ancora pubblicazioni italiane sull'efficacia dell'idrossicloroquina come "schermatura" dal virus, tra i direttori dei reparti di Malattie infettive, gli specialisti, i Primari e i medici di base contattati durante questa ricerca, in molti hanno ammesso – sottovoce - di usare il farmaco come "profilassi", ovvero per prevenire il contagio. I sanitari che si trovano a contatto stretto con i malati contagiosi, assumono preventivamente il farmaco, proprio per diminuire la probabilità di contrarre l'infezione. Per ora, a sostegno di tale effetto "profilassi", c'è una pubblicazione recente, che coinvolge 211 persone. È stata pubblicata sull'International Journal of Antimicrobial Agents, l'organo ufficiale della Società Internazionale di Chemioterapia Antimicrobica. Di 211 persone esposte a individui positivi al Covid19 e sottoposte a profilassi con idrossicloroquina, nessuna risultava contagiata". Articolo del 28 Aprile 2020, <https://www.iltempo.it/salute/2020/04/28/news/coronavirus-farmaci-efficaci-news-danni-cura-annalisa-chiusolo-artrite-terapia-idrossicloroquina-sars-cov2-1321227/> (link non più funzionante in data odierna) archiviato al link <http://archive.is/RIOWy>. Si riferisce al lavoro [1].

Se è come dice il Tempo, allora sarebbe utile un'analisi dati relativa.

Reumatologia

L'articolo del Tempo dice anche. "Infine, ad ulteriore conferma, di questa ipotesi, sono i dati raccolti nel registro della SIR (società italiana di reumatologia). La Sir, per valutare le possibili correlazioni tra pazienti cronici e il Covid19, ha interrogato 1.200 reumatologi in tutta Italia per raccogliere statistiche sui contagi. Su una platea di 65 mila pazienti cronici (Lupus e Artrite Reumatoide), che assumono sistematicamente Plaquenil/idrossicloroquina, solamente 20 pazienti sono risultati positivi al virus. Nessuno è morto, nessuno è in terapia intensiva, secondo i dati finora raccolti."

Dopo la pubblicazione di questo articolo è apparso "COVID19: precisazione della SIR sull'uso dell'idrossiclorochina". Il presidente Sinigaglia risponde ad un articolo pubblicato su Il Tempo.

Roma, 4 maggio 2020 - In merito all'articolo pubblicato sull'edizione on line de Il Tempo è necessaria una precisazione. "Nel testo è contenuta una macroscopica imprecisione che rischia di dare un messaggio fuorviante su un tema molto complesso, e di grande interesse mediatico, come le terapie per l' infezione da COVID-19. Come era stato correttamente comunicato al giornalista per iscritto i dati del registro lanciato dalla Società Italiana di Reumatologia (SIR) ci dicono che i pazienti che assumono idrossiclorochina sono circa il 15 % sui 150 pazienti complessivi con malattie reumatiche che sono stati segnalati e che hanno contratto l'infezione. Non abbiamo quindi a nostra disposizione dati su 65.000 pazienti come riportato nell'articolo per cui non è possibile sulla base di questi dati fare alcuna illazione sulla possibilità preventiva di questo farmaco nei confronti dell'infezione. Se mai i pochi dati disponibili ci dicono che anche alcuni pazienti che assumono cronicamente Idrossiclorochina possono andare incontro ad infezione secondo una conclusione che è diametralmente opposta a quanto viene riportato nell'articolo in oggetto. La Società Italiana di Reumatologia precisa che ad oggi sulla base dei dati disponibili, non è possibile in alcun modo ascrivere a questo farmaco una potenziale azione preventiva nei confronti dell'infezione da SARS-Cov2." <https://www.reumatologia.it/cmsx.asp?IDPg=1117> , <http://archive.is/9NCKH>

Cure, antivirali e vaccini

Come si vede, sulla stampa si è molto parlato dell'idrossiclorochina. In data 4 Giugno si è letto questo: ""E ora vorrei delucidarvi sugli ultimi eventi terapeutici che riguardano il Covid 19 in Italia. Dopo aver sparso ed elargito idrossiclorochina e triplette di antivirali e antimalarici, assieme agli antibiotici, si è constatato che, alla fine, questo cocktail di farmaci non ha cambiato l'evoluzione della malattia, né delle guarigioni. In piena pandemia e con il sovraffollamento di casi si distribuivano a pioggia, secondo tentativi – logici -, legati alla farmacodinamica dei suddetti farmaci che si utilizzano anche per altre malattie virali e malattie infiammatorie. Alla fine, nella maggior parte dei casi, per tutti quei pazienti che non hanno avuto bisogno di ricovero, e che non sono riusciti ad arrivare ai canali ospedalieri o pre-ospedalieri, sono stati trattati con banali sintomatici e una profilassi antibiotica (spesso azitomicina e ceftriaxone) [spesso azitromicina e ceftriaxone], guarendo negli stessi tempi degli altri, trattati con idrossiclorochina e antivirali. Le persone che ho seguito telefonicamente, infatti, curati non con i farmaci da protocolli ospedalieri, guarivano come i miei colleghi e infermieri ammalati, che, invece, venivano bombati di idrossiclorochina e antivirali, dovendo anche subire i loro effetti collaterali (nausea, vomito, mal di stomaco, spassatezza)." Da <https://www.parmapress24.it/2020/06/04/fase-3-parola-dordine-equilibrio-anche-se-il-coronavirus-ha-gia-dato-il-peggio-di-se/> archiviato <http://archive.is/wvNMe> .

Da quanto si legge, non c'è una cura specifica per Covid-19. Sappiamo che non c'è un vaccino.

Ci sarà in futuro e quando? Sarà disponibile per tutti?

Ecco che cosa scrive l'Avvenire, in una intervista all'immunologo americano Jay Levy. "Coronavirus. L'immunologo Levy: «Un antivirale prima di un vaccino» - Paolo Viana sabato 6 giugno 2020 - Secondo l'immunologo americano servono cure e prevenzione. <https://www.avvenire.it/attualita/pagine/un-antivirale-prima-di-un-vaccino> archiviato <http://archive.is/Lh0in> .

"Crede che si troverà un vaccino efficace? Risposta: Alla fine verrà sviluppato. Il primo sarà un vaccino con virus inattivato, come l'antipolio; in seguito verranno adottati approcci più sofisticati per diffonderlo nel mondo, superando i problemi di trasporto e conservazione." Secondo l'articolo dell'Avvenire, sarebbe auspicabile trovare un antivirale efficace, oltre a correre per il vaccino.

References

- [1] Sparavigna, Amelia Carolina. (2020, May 9). Drugs used in Italy against Covid-19. Zenodo. <http://doi.org/10.5281/zenodo.3818234>
- [2] <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioNotizieNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=4433>
<http://www.salute.gov.it/portale/malattieInfettive/dettaglioNotizieMalattieInfettive.jsp?lingua=italiano&id=4433>
- [3] https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/azitromicina_08.04.2020.pdf/951fa605-0bf9-3882-ae2f-15128fe97a1b
- [4] Sparavigna, Amelia Carolina. (2020, May 13). On the observation of Hypokalemia in Covid-19. Zenodo. <http://doi.org/10.5281/zenodo.3824113>
- [5] Cortegiani, A., Ingoglia, G., Ippolito, M., Giarratano, A., & Einav, S. (2020). A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *Journal of critical care*.
- [6] Colson, P., Rolain, J. M., & Raoult, D. (2020). Chloroquine for the 2019 novel coronavirus. *Int J Antimicrob Agents*, 55(3), 105923.
- [7] Chorin, E., Dai, M., Shulman, E., Wadhwani, L., Bar-Cohen, R., Barbhuiya, C., Aizer, A., Holmes, D., Bernstein, S., Spinelli, M. and Park, D.S., 2020. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Nature Medicine*, pp.1-2.
- [8] Drugs considered for COVID-19 can raise risk for dangerous abnormal heart rhythms OHSU, Indiana University paper advises caution, monitoring if drug combination used, by Franny White April 02, 2020. <https://news.ohsu.edu/2020/04/02/drugs-considered-for-covid-19-can-raise-risk-for-dangerous-abnormal-heart-rhythms>
- [9] Timothy F. Simpson, Richard J. Kovacs, Eric C. Stecker, "Ventricular arrhythmia risk due to hydroxychloroquine-azithromycin treatment for COVID-19" *Cardiology Magazine*, March 29, 2020.
<https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19>
- [10] Gautret, P., Lagier, J.C., Parola, P., Meddeb, L., Mailhe, M., Doudier, B., Courjon, J., Giordanengo, V., Vieira, V.E., Dupont, H.T. and Honoré, S., 2020. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International journal of antimicrobial agents*, p.105949.
- [11] Andrew A. Lover, 2020. Quantifying treatment effects of hydroxychloroquine and azithromycin for COVID-19: a secondary analysis of an open label non-randomized clinical trial (Gautret et al, 2020). *MedRxiv*, <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040949>
- [12] Molina, J.M., Delaugerre, C., Goff, J.L., Mela-Lima, B., Ponscarne, D., Goldwirt, L. and de Castro, N., 2020. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect*, 10.
- [13] Mercurio, N.J., Yen, C.F., Shim, D.J., Maher, T.R., McCoy, C.M., Zimetbaum, P.J. and Gold, H.S., 2020. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology*.
- [14] Rosenberg, E.S., Dufort, E.M., Udo, T., Wilberschied, L.A., Kumar, J., Tesoriero, J., Weinberg, P., Kirkwood, J., Muse, A., DeHovitz, J. and Blog, D.S., 2020. Association of

treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. *JAMA*. 2020 May 11 : e208630. doi: 10.1001/jama.2020.8630 [Epub ahead of print] - PMCID: PMC7215635

[15] Matthew D. Seftel. Additional safety consideration for azithromycin in the management of SARS-CoV-2 infection. *CMAJ*. 2020 May 4; 192(18): E483. doi: 10.1503/cmaj.75427 - PMCID: PMC7207176

[16] Camillo Sargiacomo, Federica Sotgia, Michael P. Lisanti. COVID-19 and chronological aging: senolytics and other anti-aging drugs for the treatment or prevention of corona virus infection? *Aging (Albany NY)* 2020 Apr 30; 12(8): 6511–6517. Published online 2020 Mar 30. doi: 10.18632/aging.103001 - PMCID: PMC7202514

[17] Hartmut Derendorf. Excessive lysosomal ion-trapping of hydroxychloroquine and azithromycin. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 May 7 : 106007. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106007 [Epub ahead of print] - PMCID: PMC7204663

[18] R Matthew Chico, Daniel Chandramohan. Azithromycin plus chloroquine: combination therapy for protection against malaria and sexually transmitted infections in pregnancy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011 Sep; 7(9): 1153–1167. Published online 2011 Jul 7. doi: 10.1517/17425255.2011.598506 - PMCID: PMC3170143

[19] Lane, J.C., Weaver, J., Kostka, K., Duarte-Salles, T., Abrahao, M.T.F., Alghoul, H., Alser, O., Alshammari, T.M., Biedermann, P., Burn, E. and Casajust, P., et al. 2020. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. *medRxiv*. Preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20054551>. Version posted May 31, 2020.