

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑ»
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ε. Ι. ΓΙΑΜΑΡΕΛΛΟΣ-ΜΠΟΥΡΜΠΟΥΛΗΣ

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΣΙΑΚΟΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«COVID-19: θεραπευτική προσέγγιση με τη χρήση
κλαριθρομυκίνης»**

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Καθηγητής Ε. Ι. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης (επιβλέπων)

Ομότιμη Καθηγήτρια Κ. Κανελλακοπούλου (μέλος)

Καθηγήτρια Ε. Χατζηαγγελάκη (μέλος)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ανθρωπότητα από τον Δεκέμβριο του 2019 βιώνει μία νέα πανδημία από τον ιό SARS-CoV-2. Έως και τις 18 Μαΐου του 2021, έχουν καταγραφεί 163.212.543 περιστατικά και 3.383.979 ασθενείς απεβίωσαν. Η ανάλυση των κλινικών χαρακτηριστικών αυτών των ασθενών έδειξε ότι η φυσική πορεία της νόσου, γνωστή με το ακρωνύμιο Covid-19, είναι πολλές φορές απρόβλεπτη. Οι περισσότεροι ασθενείς που αναπτύσσουν πνευμονία δεν εμφανίζουν ανησυχητικά συμπτώματα, παρά το γεγονός ότι η ακτινογραφία τους ή η αξονική τομογραφία μπορεί να απεικονίζει διάχυτα διηθήματα. Ξαφνικά, ένα συγκεκριμένο ποσοστό αυτών των ασθενών επιδεινώνονται κλινικά και εμφανίζουν σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια. Αυτό συνήθως συμβαίνει μεταξύ της 5^{ης} και της 10^{ης} ημέρας της νόσου και εμφανίζεται χωρίς να προηγηθούν προειδοποιητικά συμπτώματα. Τα δημοσιευμένα δεδομένα προτείνουν ότι αυτό οφείλεται στην οξεία προ-φλεγμονώδη αντίδραση του ξενιστή. Έχοντας αυτό υπόψιν, είναι λογικό να υποθέσουμε ότι η πρόωρη θεραπεία με ένα φάρμακο που μπορεί να τροποποιήσει αποτελεσματικά την απάντηση του ξενιστή και να προλάβει την ξαφνική υπερ-φλεγμονώδη αντίδραση πιθανώς να αποτρέψει την εκδήλωση σοβαρής αναπνευστικής ανεπάρκειας.

Βασιζόμενοι στην αντιφλεγμονώδη και ανοσοτροποιοτική δράση της κλαριθρομυκίνης, είναι πιθανό ότι η θεραπεία ασθενών με COVID-19 με από του στόματος κλαριθρομυκίνη θα μειώσει τις πιθανότητες εκδήλωσης σοβαρής αναπνευστικής ανεπάρκειας.

Με σκοπό να μελετήσουμε την αποτελεσματικότητα της από του στόματος κλαριθρομυκίνης στην μέτριας βαρύτητας COVID-19 λοίμωξη, πραγματοποιήσαμε μια ανοικτού τύπου, μη τυχαιοποιημένη μελέτη σε 90 ασθενείς με μέτριας βαρύτητας COVID-19 λοίμωξη μεταξύ Μαΐου και Οκτωβρίου του 2020. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε στο τέλος της θεραπείας ως απουσία ανάγκης επανεισαγωγής στο Νοσοκομείο και εξέλιξης σε λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού για τους ασθενείς με λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού. Για τους ασθενείς με λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού ορίστηκε ως τουλάχιστον 50% μείωση της βαθμολογίας συμπτωμάτων του

αναπνευστικού χωρίς εμφάνιση σοβαρής αναπνευστικής ανεπάρκειας. Παράλληλα, αξιολογήθηκαν το ιικό φορτίο, οι βιοδείκτες, η λειτουργία των μονοκυττάρων και η ασφάλεια. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο επιτεύχθηκε στο 86.7% των ασθενών που έλαβαν κλαριθρομυκίνη (95% CIs 78.1-92.2%), στο 91.7% των ασθενών που έλαβαν κλαριθρομυκίνη εντός 5 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων και 81.4% των ασθενών που έλαβαν αργότερα (odds ratio μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση 6.62, p : 0.030). Η χρήση κλαριθρομυκίνης συσχετίστηκε με μείωση της CRP, του TNF- α , της ιντερλευκίνης (IL)-6 και του ιικού φορτίου, καθώς και από αύξηση της Th1 και Th2 απόκρισης των μονοκυττάρων. Δεν προέκυψαν προβληματισμοί ως αναφορά τα δεδομένα ασφαλείας.

Συμπερασματικά, η πρώιμη χορήγηση κλαριθρομυκίνης συμβάλλει σημαντικά στην κλινική βελτίωση της μέτριας βαρύτητας COVID-19 λοίμωξης.

SUMMARY

Humanity is experiencing since December 2019 a new pandemic by the novel SARS Coronavirus-19 (SARS-CoV-2). As of May 18 2021, 163.212.543 documented case were reported worldwide and 3.383.979 patients died. The analysis of the clinical characteristics of these patients showed that the natural course of this disease, known with the acronym Covid-19, is several times unpredictable. Most patients who develop pneumonia do not have worrying symptoms although their chest X-ray or chest computed tomography may be positive for diffuse infiltrates. Suddenly a certain proportion of these patients deteriorate into severe respiratory failure; this usually takes place between the 5th and the 10th day of illness and arrives without any preceding symptom. Published evidence suggests that this is due to the sudden arrival of an acute pro-inflammatory reaction of the host. With this in mind, it is reasonable to make the assumption than the early treatment with an agent that can efficiently modulate the host response and prevent sudden hyper-inflammatory reaction may prevent the development of severe respiratory failure. Based on the anti-inflammatory and immunomodulatory properties of clarithromycin, it seems likely that treatment of patients with Covid-19 with oral clarithromycin will substantially decrease the chances for development of severe respiratory failure.

To study the efficacy of oral clarithromycin in moderate COVID-19, we conducted an open-label non-randomized trial in 90 patients with COVID-19 of moderate severity between May and October 2020. The primary endpoint was defined at the end-of-treatment (EOT) as no need for hospital readmission and no progression into lower respiratory tract infection (LRTI) for patients with upper respiratory tract infection; and as at least 50% decrease of the respiratory symptoms score the without progression into severe respiratory failure (SRF) for patients with LRTI. Viral load, biomarkers, the function of mononuclear cells, and safety were assessed. The primary endpoint was attained in 86.7% of patients treated with clarithromycin (95% CIs 78.1-92.2%); this was 91.7% and 81.4% among patients starting clarithromycin the first 5 days from symptoms onset or

later (odds ratio after multivariate analysis 6.62; p: 0.030). Clarithromycin use was associated with decreases in circulating C-reactive protein, tumour necrosis factor-alpha and interleukin (IL)-6; by increase of Th1 to Th2 mononuclear responses; and by suppression of SARS-CoV-2 viral load. No safety concerns were reported.

In conclusion, early clarithromycin treatment provides most of clinical improvement in moderate COVID-19.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περιεχόμενα	Σελίδα
Τριμελής επιτροπή	2
Περίληψη	3
Summary	5
Γενικό μέρος	8
Ειδικό μέρος	21
Βιβλιογραφικές αναφορές	39
Συνομογραφίες	44

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ: ΜΑΚΡΟΛΙΔΕΣ ΚΑΙ COVID-19

Από το Δεκέμβριο 2019 η ανθρωπότητα βιώνει την πανδημία από το νέο στέλεχος κορωνοϊού SARS-CoV-2 (νόσος COVID-19). Μέχρι σήμερα έχουν αναφερθεί 163.212.543 επιβεβαιωμένοι ασθενείς, εκ των οποίων 3.383.979 έχουν πεθάνει¹. Οι απώλειες σε ανθρώπινες ζωές σε συνδυασμό με την οικονομική και ψυχολογική εξόντωση που έχουν επιβάλλει οι συνθήκες της πανδημίας συγκροτήσαν για την ανθρωπότητα ένα καθεστώς εκτάκτου ανάγκης, που για να το υπερβεί είναι απαραίτητο να καινοτομήσει τόσο σε επίπεδο πρόληψης μέσω των εμβολιασμών όσο και σε επίπεδο αντιμετώπισης με την εύρεση αποτελεσματικών θεραπειών. Παρά το γεγονός ότι ως αναφορά την εύρεση αποτελεσματικών εμβολίων έγιναν εντυπωσιακά βήματα σε σύντομο χρονικό διάστημα², δεν έχει συμβεί κάτι αντίστοιχο μέχρις στιγμής σε επίπεδο θεραπείας.

Η ανάλυση των κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών με COVID-19 έδειξε ότι πορεία της νόσου είναι πολλές φορές απρόβλεπτη. Οι περισσότεροι ασθενείς που εκδηλώνουν πνευμονία δεν εμφανίζουν ανησυχητικά συμπτώματα παρά την παρουσία διηθημάτων στις ακτινογραφίες ή στις αξονικές τομογραφίες θώρακα. Ένα ποσοστό αυτών των ασθενών εμφανίζει αιφνίδια σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια (ΣΑΑ). Αυτό συνήθως συμβαίνει ανάμεσα στην 5η και στη 10η ημέρα της νόσου^{3,4}. Τα δημοσιευθέντα δεδομένα υποστηρίζουν ότι αυτό οφείλεται στην οξεία υπερ-φλεγμονώδη αντίδραση του ξενιστή⁵. Με αυτό το δεδομένο, μπορεί να υποθεθεί ότι η πρώιμη θεραπεία με ένα φάρμακο το οποίο δύναται να τροποποιήσει και να περιορίσει την εξέλιξη αυτής της υπερ-φλεγμονώδους αντίδρασης μπορεί επίσης να προλάβει την εξέλιξη σε ΣΑΑ⁶.

Οι νέες κατευθυντήριες γραμμές που δημοσιεύθηκαν το Δεκέμβριο 2019 από την American Thoracic Society συνιστούν τη χορήγηση ενός συνδυασμού β-λακτάμης και μακρολίδης στην αντιμετώπιση της πνευμονίας της κοινότητας (ΠΚ)⁷. Η σύσταση αυτή έχει επηρεασθεί από την αναδρομική ανάλυση προοπτικού τύπου μελετών και από τη μετα-ανάλυσή τους που αναδεικνύουν ότι η προθήκη μίας μακρολίδης βελτιώνει την επιβίωση των ασθενών με ΠΚ⁸⁻¹³. Καθόσον ζούμε στην εποχή της αντοχής των μικροοργανισμών στα αντιβιοτικά είναι εμφανές ότι το πλεονέκτημα επιβίωσης συνδέεται με τις αντι-φλεγμονώδεις

ιδιότητες της ομάδας των μακρολιδών. Αυτές οι ιδιότητες δεν περιορίζονται μόνο στην αναστολή της παραγωγής των φλεγμονωδών κυτταροκινών, αλλά περιλαμβάνουν την ενίσχυση της φαγοκυττάρωσης των παθογόνων¹⁴. Όλα τα ανωτέρω ανέδειξαν τις μακρολίδες σε μια κατηγορία φαρμάκων που η αποτελεσματικότητά τους στην COVID-19 λοίμωξη δοκιμάστηκε σε πληθώρα κλινικών δοκιμών.

Οι περισσότερες κλινικές δοκιμές αφορούν τον συνδυασμό αζιθρομυκίνης με υδροξυχλωροκίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε ευρέως τους πρώτους μήνες της πανδημίας. Η λογική πίσω από αυτές τις κλινικές δοκιμές στηρίχτηκε στα δεδομένα Γαλλική ερευνητικής ομάδας. Η ομάδα αυτή μετά από αρχική *in vitro* μελέτη¹⁵, ακολούθησε μη ελεγχόμενη, μη τυχαιοποιημένη μελέτη παρατήρησης, όπου 80 νοσηλευόμενοι ασθενείς, σχετικά ήπια μολυσμένοι έλαβαν συνδυασμό υδροξυχλωροκίνης με αζιθρομυκίνη για χρονικό διάστημα τουλάχιστον τριών ημερών. Οι βασικοί παράμετροι που υπολογίσθηκαν αφορούσαν: α) την κλινική έκβαση β) την μεταδοτικότητα, όπως ορίζεται από την PCR και γ) την περίοδο παραμονής στην Μονάδα Λοιμώξεων. Όλοι οι ασθενείς βελτιώθηκαν κλινικά, εκτός από έναν 86χρονο ασθενή που απεβίωσε και ένα 74χρονο που παρέμενε στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας στο τέλος της μελέτης. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε ταχεία μείωση του ιικού φορτίου. Το 83% των ασθενών την ημέρα 7 και το 93% την ημέρα 8 εμφάνισαν αρνητική PCR ρινοφαρυγγικού επιχρίσματος αντίστοιχα, ενώ η μέση διάρκεια παραμονής στην Μονάδα Λοιμώξεων ήταν 5 ημέρες¹⁶.

Σε αντίστοιχη κατεύθυνση, η ίδια ερευνητική ομάδα μελέτησε αναδρομικά την έκβαση 1061 ασθενών που έλαβαν 200mg υδροξυχλωροκίνης 3 φορές την ημέρα για 10 ημέρες σε συνδυασμό με αζιθρομυκίνη (500mg την 1^η ημέρα και 250 mg την ημέρες για τις επόμενες 4 ημέρες), καθώς εκείνη την περίοδο στην Γαλλία ο συνδυασμός υδροξυχλωροκίνης-αζιθρομυκίνης χρησιμοποιούνταν ευρέως στην αντιμετώπιση της COVID-19 λοίμωξης. Οι παράμετροι οι οποίοι αξιολογήθηκαν ήταν: α) ο θάνατος από την COVID-19 λοίμωξη β) η κλινική επιδείνωση όπως ορίζεται είτε από την παραμονή στο Νοσοκομείο για περισσότερο από 10 ημέρες είτε από την μεταφορά στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και γ) ο εμμένων πολλαπλασιασμός του ιού SARS-COV-2 για

περισσότερο από 10 ημέρες. Από τους 1061 ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη, 91.7% είχε καλή κλινική έκβαση και ιολογική ίαση εντός 10 ημερών. Παρατεταμένη φορεία του ιού παρατηρήθηκε σε 47 ασθενείς και συσχετίστηκε με υψηλότερο ιικό φορτίο κατά την διάγνωση. Όλοι οι ασθενείς, εκτός από έναν, είχαν αρνητική PCR την ημέρα 15. Φτωχή κλινική έκβαση παρατηρήθηκε σε 46 ασθενείς (4,3%), ενώ 8 ασθενείς ηλικίας 74-95 ετών απεβίωσαν (0,75%). Όλοι οι θάνατοι αποδόθηκαν σε οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια. Πέντε ασθενείς παρέμειναν νοσηλευόμενοι κατά το τέλος της μελέτης, ενώ 98,7% είχε ίαθεί. Η φτωχή κλινική έκβαση συσχετίστηκε με την μεγαλύτερη ηλικία (OR 1.11), την σοβαρότητα της νόσου κατά την παραπομπή στο Νοσοκομείο (OR 10.05) και την χαμηλή συγκέντρωση υδροξυχλωροκίνης ορού. Η φτωχή κλινική έκβαση συσχετίστηκε ανεξάρτητα με τη χρήση εκλεκτικών β-αναστολέων και αναστολέων των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II ($p < .05$). Το 2.3% των ασθενών ανέφερε ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες (γαστρεντερικά ή δερματικά συμπτώματα, κεφαλαλγία, αυπνία και διακοπτόμενη θολερότητα όρασης). Το συμπέρασμα της ανωτέρω μελέτης ήταν ότι η χορήγηση συνδυασμού υδροξυχλωροκίνης/αζιθρομυκίνης, πριν την εμφάνιση των επιπλοκών της COVID-19 λοίμωξης ήταν ασφαλής και σχετίζεται με πολύ χαμηλή θνητότητα των ασθενών που νοσούν από COVID-19¹⁷.

Ανάλογα δραστηριοποιήθηκαν Αμερικάνικες ερευνητικές ομάδες, δεδομένης της ταχείας εξέλιξης της πανδημίας στις ΗΠΑ και της απουσίας αποτελεσματικής θεραπείας και εμβολίου. Έτσι έγινε πολυκεντρική, αναδρομική μελέτη παρατήρησης με σκοπό την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με υδροξυχλωροκίνη είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με αζιθρομυκίνη σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19. Στην μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς που νοσηλεύτηκαν από τις 10 Μαρτίου του 2020 έως και τις 2 Μαΐου του ίδιου έτους. Όλοι οι ασθενείς ήταν άνω των 18 ετών και η νοσηλεία του διήρκησε τουλάχιστον 48 ώρες. Σε όσους ασθενείς κρίθηκε απαραίτητη η επανεισαγωγή αναλύθηκε μόνο η πρώτη νοσηλεία. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη έλαβαν είτε υδροξυχλωροκίνη ως μονοθεραπεία είτε υδροξυχλωροκίνη σε συνδυασμό με αζιθρομυκίνη είτε κανένα από τα δύο. Η βασική παράμετρος που αξιολογήθηκε ήταν η ενδονοσοκομειακή θνητότητα. Από

τους 2,541 ασθενείς, με μέση διάρκεια νοσηλείας τις 6 ημέρες (IQR: 4-10 ημέρες), μέση ηλικία 64 έτη (IQR:53-76 έτη), 51% ήταν άντρες και 56% Αφροαμερικανοί με μέση διάρκεια παρακολούθησης τις 28.5 ημέρες (IQR:3-53 ημέρες). Η συνολική ενδονοσοκομειακή θνητότητα ήταν 18.1% (95% CI:16.6%-19.7%). Η θνητότητα για την ομάδα της υδροξυχλωροκίνης/αζιθρομυκίνης ήταν 157/783 (20.1% [95% CI:17.3%-23.0%]), για την ομάδα της μονοθεραπείας με υδροξυχλωροκίνη ήταν 162/1202 (13.5% [95% CI: 11.6%-15.5%]), για την ομάδα της μονοθεραπείας με αζιθρομυκίνη 33/147 (22.4% [95% CI: 16.0%-30.1%]), και για την ομάδα που δεν έλαβε κανένα από τα δύο φάρμακα ήταν 108/409 (26.4% [95% CI: 22.2%-31.0%]). Η προεξάρχουσα αιτία θνητότητας ήταν η αναπνευστική ανεπάρκεια (88%), ενώ κανένας από τους ασθενείς της μελέτης δεν εμφάνισε torsades de pointes. Με το μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox, ως παράγοντες κινδύνου για να πεθάνει κάποιος ασθενής από COVID-19 προσδιορίστηκαν: α) η ηλικία >65 έτη (HR:2.6 [95% CI:1.9-3.3]) β) η λευκή φυλή (HR:1.7 [95% CI:1.4-2.1]) γ) η Χρόνια Νεφρική Νόσος (HR:1.7 [95%CI:1.4-2.1]) δ) η αναπνευστική ανεπάρκεια κατά την εισαγωγή (HR:1.5 [95%CI:1.1-2.1]) και ε) η ανάγκη διασωλήνωσης κατά την εισαγωγή (HR: 2.2 [95%CI:1.4-3.3]). Η θεραπεία με υδροξυχλωροκίνη παρείχε 66% μείωση του σχετικού κινδύνου, ενώ σε συνδυασμό με αζιθρομυκίνη 71% συγκριτικά με την ομάδα που δεν έλαβε κανένα από τα δύο φάρμακα ($p<0.001$). Το συμπέρασμα της συγκεκριμένης μελέτης ήταν ότι η θεραπεία με υδροξυχλωροκίνη είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με αζιθρομυκίνη συσχετίστηκε με μείωση της θνητότητας της COVID-19 λοίμωξης, εύρημα που προτάθηκε από του ερευνητές να αξιολογηθεί από προοπτικές κλινικές δοκιμές¹⁸.

Τα ανωτέρω δεδομένα οδήγησαν στον σχεδιασμό κλινικών μελετών αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας τόσο της υδροξυχλωροκίνης όσο και της αζιθρομυκίνης, καθώς και του συνδυασμού τους. Μια τέτοια κλινική δοκιμή πρότεινε να γίνουν οι απαραίτητες προσαρμοστικές κινήσεις στην λογιστική και στον σχεδιασμό των κλινικών μελετών, ώστε να είναι εφικτή η διεξαγωγή τους εκτός των παραδοσιακών ερευνητικών Νοσοκομείων. Πιο συγκεκριμένα περιέγραψαν ένα πρωτόκολλο για μία πραγματιστική κλινική δοκιμή σύγκρισης των “off-label” θεραπειών για την COVID-19, δηλαδή της υδροξυχλωροκίνης και

της αζιθρομυκίνης, η οποία θα συμπεριλάβει έως 300 ασθενείς και θα διεξαχθεί σε ακαδημαϊκά και σε μη ακαδημαϊκά Νοσοκομεία στη Γιούτα των ΗΠΑ. Η συγκεκριμένη κλινική δοκιμή καταγράφηκε προοπτικά πριν την ένταξη του πρώτου ασθενούς (NCT04329832)¹⁹. Με βάση την κλινική αποτελεσματικότητα της αζιθρομυκίνης και μέσω μιας παθοφυσιολογικής και φαρμακολογικής προσέγγισης του εγκεκριμένου από τον FDA αντιδιαρροϊκού φαρμάκου νιταζοξανίδη, προτάθηκε επίσης η διεξαγωγή κλινικής δοκιμής για την μελέτη της αποτελεσματικότητας του συνδυασμού αζιθρομυκίνης/νιταζοξανίδης στην COVID-19 λοίμωξη²⁰.

Παρά τα όποια ενθαρρυντικά αρχικά ευρήματα, η αποτελεσματικότητα τόσο της υδροξυχλωροκίνης όσο και της αζιθρομυκίνης και του συνδυασμού τους στην αντιμετώπιση της COVID-19 λοίμωξης αμφισβητήθηκε καθώς δημοσιεύθηκαν δεδομένα που δεν επιβεβαίωναν τα αρχικά αποτελέσματα. Πιο συγκεκριμένα, ως αναφορά την αποβολή του ιού και την αρνητικοποίηση του ιικού φορτίου, Γαλλική μελέτη επιχείρησε να επιβεβαιώσει τα αποτελέσματα της μελέτης του Gautret¹⁶ χορηγώντας σε 11 ασθενείς συνδυασμό υδροξυχλωροκίνης και αζιθρομυκίνης στην ίδια δόση και με την ίδια διάρκεια θεραπείας. Από τους 11 ασθενείς οι 7 ήταν άνδρες με μέση ηλικία τα 58.7 έτη (εύρος: 20-77 έτη), ενώ οι 8 είχαν σοβαρές συννοσηρότητες που σχετίζονται με φτωχή έκβαση (παχυσαρκία: 2; συμπαγή κακοήθεια: 3; αιματολογική κακοήθεια: 3; HIV λοίμωξη: 1). Την στιγμή χορήγησης της θεραπείας οι 10 από τους 11 είχαν πυρετό και λαμβάναν οξυγονοπερατεία. Εντός 5 ημερών, ένας ασθενής απεβίωσε και 2 μεταφερθήκαν στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Σε έναν ασθενή έγινε διακοπή της θεραπείας την ημέρα 4 λόγω παράτασης του QT διαστήματος, το οποίο από 405ms πριν την θεραπεία αυξήθηκε στα 470ms υπό τον συνδυασμό. Η μέση συγκέντρωση της υδροξυχλωροκίνης στο αίμα ήταν 678 ng/mL (εύρος: 381–891) τις ημέρες 3–7 μετά την έναρξη της θεραπείας. Επαναλαμβανόμενες λήψεις ρινοφαρυγγικού επιχρίσματος με τη μέθοδο της PCR (nucleic acid extraction using Nuclisens Easy Mag®, Biomerieux and amplification with RealStar SARS CoV-2®, Altona) σε όλους τους ασθενείς, με εξαίρεση τον ασθενή που απεβίωσε, ανέδειξαν θετικά αποτελέσματα ανίχνευσης RNA του ιού SARS-CoV-2 σε 8 από τους 10 ασθενείς (80%, 95% confidence interval: 49–94) τις ημέρες 5 και 6 μετά την έναρξη της

θεραπείας. Αυτά τα αποτελέσματα έρχονται σε αντίθεση με αυτά που αναφέρθηκαν από τον Gautret και εγείραν αμφιβολίες για την ισχυρή αντι-ιική δράση του συνδυασμού²¹.

Πέρα από την αμφισβήτηση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων της χορήγησης συνδυασμού υδροξυχλωροκίνης/αζιθρομυκίνης σε ασθενείς με COVID-19 λοίμωξη, ο βασικός προβληματισμός της ιατρικής κοινότητας σχετικά με την συγκεκριμένη θεραπευτική επιλογή αφορούσε την παράταση του διαστήματος QT. Η παράταση του διαστήματος QT αποτελεί μια σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που μπορεί να οδηγήσει σε εκδήλωση αρρυθμίας torsades de pointes, μια κατάσταση απειλητική για την ζωή. Επειδή η παρατάση του διαστήματος QT μπορεί να προκληθεί τόσο από την χορήγηση υδροξυχλωροκίνης όσο και από την χορήγηση αζιθρομυκίνης, η συγχορήγηση αυτών των δύο φαρμάκων δημιούργησε σκεπτικισμό στην ιατρική κοινότητα.

Αρχικά, εν αναμονή των αποτελεσμάτων κλινικών δοκιμών, προτάθηκαν διάφοροι μηχανισμοί μείωσης του κινδύνου εκδήλωσης αρρυθμίας που περιλαμβάναν:

- α) Ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση των ασθενών και καταγραφή του διαστήματος QT. Σε περίπτωση παράτασης του διαστήματος QT (πχ QTc \geq 500 msec) ή γνωστού συγγενούς συνδρόμου παρατεταμένου QT διαστήματος προτάθηκε η διακοπή χορήγησης των φαρμάκων
- β) Παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού
- γ) Διόρθωση της υποκαλιαιμίας σε επίπεδα μεγαλύτερα από 4 mEq/L και της υπομαγνησισαιμίας σε επίπεδα μεγαλύτερα από 2 mg/dL.
- δ) Αποφυγή χορήγησης άλλων φαρμακευτικών ουσιών που μπορεί να παρατείνουν το διάστημα QTc, όταν αυτό είναι εφικτό²²

Η αρχική ανησυχία παράτασης του διαστήματος QT από την συγχορήγηση υδροξυχλωροκίνης/αζιθρομυκίνης επιβεβαιώθηκε από μεταγενέστερα ερευνητικά δεδομένα. Σε κοορτή 84 ασθενών που έλαβαν συνδυασμό από του στόματος υδροξυχλωροκίνης/αζιθρομυκίνης για 5 ημέρες καταγράφηκαν οι ηλεκτοκαρδιογραφικές αλλαγές και υπολογίσθηκε το διάστημα QTc πριν και μετά την χορήγηση της αγωγής. Η μέση διάρκεια ηλεκτροκαρδιογραφικής παρακολούθησης μετά την 1^η ημέρα χορήγησης της αγωγής ήταν 4.3 ± 1.7

ημέρες. Παρατηρήθηκε παράταση του διαστήματος QTc από την τιμή αναφοράς (435 ± 24 ms) με την μέγιστη μέση τιμή να είναι 463 ± 32 ms ($P < 0.001$ (one-sample t-test)), ενώ η χρονική στιγμή που καταγράφηκε ήταν η ημέρα 3.6 ± 1.6 της θεραπείας. Σε ένα υποσύνολο 9 ασθενών (11%) παρατηρήθηκε σοβαρή παράταση του QTc (>500 ms), κατάσταση που αποτελεί γνωστό δείκτη υψηλού κινδύνου κακοήθους αρρυθμίας και αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Σε αυτή την ομάδα υψηλού κινδύνου ασθενών το διάστημα QTc αυξήθηκε από την μέση τιμή αναφοράς της τάξης των 447 ± 30 ms σε 527 ± 17 ms ($P < 0.01$ (one-sample t-test)). Δεν καταγράφηκε αρρυθμία torsades de pointes σε κανένα ασθενή, συμπεριλαμβανομένων και αυτών με την σοβαρή παράταση QTc. Τέσσερις ασθενείς απεβίωσαν λόγω πολυοργανικής ανεπάρκειας, χωρίς να εμφανίσουν αρρυθμία ή σοβαρή παράταση του διαστήματος QTc. Κατά την τελευταία επίσκεψη της μελέτης 64 ασθενείς παρέμεναν νοσηλεύόμενοι και 16 είχαν πάρει εξιτήριο²³.

Επιπρόσθετα, σε προοπτική μελέτη παρατήρησης διενεργήθηκε διαδοχική αξιολόγηση του διαστήματος QTc σε ασθενείς που νοσηλεύονταν από την 1^η Μαρτίου του 2020 έως και τις 23 σε 3 Νοσοκομεία του Συστήματος Υγείας του Northwell και λαμβάναν υδροξυχλωροκίνη, χλωροκίνη ή αζιθρομυκίνη κατά την νοσηλεία τους. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η παράταση του διαστήματος QTc που οδηγεί σε αρρυθμία torsades de pointes. Τα δευτερογενή καταληκτικά σημεία περιλαμβάναν την παράταση QT, την ανάγκη πρόωρης διακοπής της φαρμακευτικής αγωγής λόγω παράτασης QT και τον αρρυθμιογενή θάνατο. 201 ασθενείς έλαβαν χλωροκίνη/υδροξυχλωροκίνη. Δέκα ασθενείς έλαβαν χλωροκίνη (5.0%), 191 ασθενείς έλαβαν υδροξυχλωροκίνη (95.0%) και 119 ασθενείς έλαβαν επίσης αζιθρομυκίνη (59.2%). Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της εμφάνισης torsades de pointes δεν παρατηρήθηκε σε κανένα ασθενή της μελέτης. Τα διαστήματα QTc αναφοράς δεν διαφέραν μεταξύ των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με χλωροκίνη/υδροξυχλωροκίνη έναντι αυτών που έλαβαν συνδυασμό (χλωροκίνη/υδροξυχλωροκίνη και αζιθρομυκίνη) (440.6 ± 24.9 ms vs. 439.9 ± 24.7 ms, $p = 0.834$). Το μέγιστο QTc κατά την διάρκεια της θεραπείας ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στην ομάδα του συνδυασμού έναντι της μονοθεραπείας (470.4 ± 45.0 ms vs. 453.3 ± 37.0 ms, $p = 0.004$). Σε 7

ασθενείς (3,5%) διεκόπη η φαρμακευτική αγωγή λόγω παράτασης του διαστήματος QTc. Τέλος, δεν καταγράφηκε αρρυθμιογενής θάνατος²⁴.

Σε αντίστοιχη σειρά ασθενών που παραπέμφθηκαν στο Νοσοκομείο μεταξύ 2/1/2020 και 4/4/2020 με επιβεβαιωμένη ή πιθανή COVID-19 λοίμωξη και έλαβαν αζιθρομυκίνη, υδροξυχλωροκίνη ή συνδυασμό αξιολογήθηκε το διάστημα QT πριν και μετά την χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής μέσω ηλεκτοκαρδιογραφημάτων 12 απαγωγών. Κρίσιμη παράταση QTc ορίστηκε ως: α) μέγιστο διάστημα QTc ≥ 500 ms (εάν QRS < 120 ms) ή QTc ≥ 550 ms (εάν QRS ≥ 120 ms) και β) αύξηση του διαστήματος QTc of ≥ 60 ms. Παράλληλα υπολογίσθηκε η βαθμολογία Tisdale και ο δείκτης συννοσηροτήτων Elixhauser. Από του 490 ασθενείς με επιβεβαιωμένη ή πιθανή COVID-19 λοίμωξη, οι 314 (64%) έλαβαν ένα από τα δύο ή και τα δύο φάρμακα, και 98 (73 COVID-19 θετικοί, 25 ύποπτοι) πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου της μελέτης (ηλικία 62 ± 17 έτη, 61% άνδρες). Το 28% των ασθενών έλαβαν αζιθρομυκίνη, το 10% υδροξυχλωροκίνη και το 62% έλαβαν συνδυασμό αζιθρομυκίνης/υδροξυχλωροκίνης. Η μέση τιμή αναφοράς διαστήματος QTc ήταν 448 ± 29 και παρατηρήθηκε αύξηση στα 459 ± 36 ms ($p=0.005$) με την φαρμακευτική αγωγή. Σημαντική παράταση παρατηρήθηκε μόνο σε άνδρες (18 ± 43 ms vs -0.2 ± 28 σε γυναίκες, $p=0.02$). 12% των ασθενών πληρούσαν τα κριτήρια κρίσιμης παράτασης του διαστήματος QTc. Οι αλλαγές στο διάστημα QTc ήταν μεγαλύτερες με τον συνδυασμό συγκριτικά με την μονοθεραπεία είτε με αζιθρομυκίνη είτε με υδροξυχλωροκίνη, με την μεγαλύτερη διαφορά στην παράταση να παρατηρείται με τον συνδυασμό έναντι της μονοθεραπείας με αζιθρομυκίνη (17 ± 39 vs 0.5 ± 40 ms, $p=0.07$). Κανένας από τους ασθενείς δεν εκδήλωσε αρρυθμία torsades de pointes. Το τελικό συμπέρασμα των ερευνητών ήταν ότι πρέπει να αξιολογείται η ισορροπία μεταξύ του μη αποδεδειγμένου οφέλους και των πιθανών κινδύνων όταν επιλέγεται η φαρμακευτική αγωγή των ασθενών με COVID-19 λοίμωξη²⁵.

Σε άλλη κλινική μελέτη, αναλύθηκαν διαδοχικά ηλεκτροκαρδιογραφήματα ασθενών νοσηλευόμενων με COVID-19 πνευμονία που έλαβαν υδροξυχλωροκίνη και αζιθρομυκίνη. 50 ασθενείς έλαβαν συνδυασμό υδροξυχλωροκίνης (600 mg/ημέρα για 10 ημέρες) και αζιθρομυκίνη (500 mg/ημέρα την ημέρα 1 και 250 mg/ημέρα από την ημέρα 2 έως και την ημέρα 5).

Διενεργήθηκε ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών πριν τη θεραπεία, την ημέρα 3, την ημέρα 5 και κατά την έξοδο από το Νοσοκομείο. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 68 έτη (εύρος: 53-81 έτη) και οι 28 από τους ασθενείς της μελέτης ήταν άνδρες (56%). Οι κύριες συνοσηρότητες ήταν η αρτηριακή υπέρταση (36%) και ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (16%). Η μέση τιμή αναφοράς του διορθωμένου διαστήματος QTc ήταν τα 408 ms και παρατηρήθηκε αύξηση στα 437 ms την ημέρα 3 και στα 456 ms την ημέρα 5. 38 ασθενείς (76%) παρουσίασαν μικρού εύρους τροποποιήσεις της διάρκειας του διαστήματος QTc (>30 ms). Διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής αποφασίστηκε σε 6 ασθενείς (12%), έχοντας ως αποτέλεσμα την κανονικοποίηση του διαστήματος QTc σε 5 από αυτούς. Δεν παρατηρήθηκε θάνατος ή επεισόδιο αρρυθμίας στην συγκεκριμένη κοορτή. Λόγω των ανωτέρω ευρημάτων, οι ερευνητές πρότειναν οι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό υδροξυχλωροκίνης/αζιθρομυκίνης να υποβάλλονται σε συστηματική καρδιολογική παρακολούθηση²⁶.

Παρά τους όποιους προβληματισμούς σχετικά το προφίλ ασφαλείας της υδροξυχλωροκίνης και της αζιθρομυκίνης στην COVID-19 λοίμωξη, η κλινική αποτελεσματικότητα του ανωτέρω θεραπευτικού σχήματος καθώς και της μονοθεραπείας με αζιθρομυκίνη δοκιμάστηκε σε προοπτικές, τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Τα αποτελέσματα των αναδρομικών και των προοπτικών μη τυχαιοποιημένων μελετών σχετικά με την δραστηριότητα της αζιθρομυκίνης και της συγχορήγησης αζιθρομυκίνης/υδροξυχλωροκίνης στην COVID-19 λοίμωξης δεν επιβεβαιώθηκαν στις μεγαλύτερες προοπτικές, τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Πιο συγκεκριμένα, ως αναφορά τον συνδυασμό, προς αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας προσθήκης της αζιθρομυκίνης σε ασθενείς με σοβαρή COVID-19 λοίμωξη που λαμβάνουν καθιερωμένη θεραπεία, δηλαδή υδροξυχλωροκίνη για την χρονική περίοδο διεξαγωγής της μελέτης, διενεργήθηκε ανοικτού τύπου, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη σε 57 Κέντρα της Βραζιλίας. Στην μελέτη συμμετείχαν ασθενείς που παραπέμφθηκαν στο Νοσοκομείο με επιβεβαιωμένη ή πιθανή COVID-19 λοίμωξη και είχαν τουλάχιστον 1 από τα παρακάτω κριτήρια βαρύτητας: α) παροχή οξυγόνου σε ροή μεγαλύτερη από 4 L/min β) χρήση ρινικής κάνουλας υψηλής ροής (HFNC) γ) χρήση μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού δ) χρήση επεμβατικού αερισμού. Οι

ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία (1:1) στην ομάδα της αζιθρομυκίνης (500 mg από του στόματος, μέσω ρινογαστρικού σωλήνα, ή ενδοφλέβια μία φορά την ημέρα για 10 ημέρες) και επιπλέον καθιερωμένη θεραπεία ή καθιερωμένη θεραπεία χωρίς μακρολίδες. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν υδροξυχλωροκίνη (400 mg 2 φορές την ημέρα για 10 ημέρες) επειδή αποτελούσε κομμάτι της καθιερωμένης θεραπείας στην Βραζιλία για τους ασθενείς με σοβαρή COVID-19 λοίμωξη. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο, το οποίο ορίστηκε από ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης τυφλή ως προς τις ομάδες θεραπείας, ήταν η κλινική κατάσταση 15 ημέρες μετά την τυχαιοποίηση. Η κλινική κατάσταση ορίστηκε με βάση σειριακή κλίμακα 6 βαθμών, της οποίας οι τιμές κυμαίνονταν από το 1 μέχρι το 6 και οι υψηλότερες τιμές υποδεικνύαν χειρότερη κλινική κατάσταση (με λόγο πιθανοτήτων [OR] μεγαλύτερο του 1.00 να ευνοεί την ομάδα ελέγχου). Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο σε όλους τους ασθενείς του πληθυσμού με πρόθεση θεραπείας, που είχαν λοίμωξη COVID-19 επιβεβαιωμένη με μοριακό ή ορολογικό έλεγχο πριν την τυχαιοποίηση. Η ασφάλεια αξιολογήθηκε σε όλους τους ασθενείς με βάση ποια θεραπεία έλαβαν. Η μελέτη καταγράφηκε στο ClinicalTrials.gov, με κωδικό καταγραφής NCT04321278. 447 ασθενείς εντάχθηκαν στη μελέτη από τις 28 Μαρτίου έως τις 19 Μαΐου του 2020. Από αυτούς, COVID-19 λοίμωξη επιβεβαιώθηκε σε 397, που αποτέλεσαν τον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (intention to treat population), από τους οποίους 214 τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της αζιθρομυκίνης και 183 στην ομάδα ελέγχου. Στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως αναφορά το πρωτογενές καταληκτικό σημείο μεταξύ της ομάδας της αζιθρομυκίνης και της ομάδας ελέγχου (OR 1.36 [95% CI 0.94–1.97], $p=0.11$). Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων των κλινικά σχετικών αρρυθμιών, της καρδιακή ανακοπής, της οξείας νεφρικής βλάβης και της παράτασης του διαστήματος QT δεν διέφερε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μεταξύ των δύο ομάδων. Το συμπέρασμα των ερευνητών ήταν ότι σε ασθενείς με σοβαρή COVID-19 λοίμωξη η προσθήκη αζιθρομυκίνης στην καθιερωμένη θεραπεία (που περιλάμβανε την υδροξυχλωροκίνη) δεν βελτιώνει την έκβαση των ασθενών. Ως εκ τούτου, δεν

προτείνουν ως θεραπεία ρουτίνας τον συνδυασμό υδροξυχλωροκίνης/αζιθρομυκίνης σε ασθενείς με σοβαρή COVID-19 λοίμωξη²⁷.

Σε αντίστοιχη κατεύθυνση, πραγματοποιήθηκε μικρότερη ανοικτού τύπου, τυχαιοποιημένη κλινική σε Κέντρο Αναφοράς του Ιράν, που περιλάμβανε ασθενείς με επιβεβαιωμένη εργαστηριακά COVID-19 λοίμωξη. Ένα σύνολο 55 ασθενών της ομάδας ελέγχου που έλαβαν υδροξυχλωροκίνη και lopinavir/ritonavir (LPV/r), συγκρίθηκαν με 56 ασθενείς της ομάδας φαρμάκου που έλαβαν την ίδια θεραπεία συν αζιθρομυκίνη. Οι ασθενείς με ιστορικό καρδιακής νόσου αποκλείστηκαν από την μελέτη. Επιπρόσθετα οι ασθενείς της ομάδα φαρμάκου αξιολογήθηκαν ως προς τον κίνδυνο καρδιακής αρρυθμίας με βάση τις οδηγίες αξιολόγησης κινδύνου της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας για την χρήση αζιθρομυκίνης και υδροξυχλωροκίνης. Οι βασικοί παράμετροι που αξιολογήθηκαν ήταν τα ζωτικά σημεία, τα επίπεδα κορεσμού του οξυγόνου, η ανάγκη εισαγωγής στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, η διάρκεια παραμονής στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και η θνητότητα. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για 30 ημέρες μετά την έξοδο από το Νοσοκομείο. Αρχικά δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ως αναφορά την κλινική κατάσταση και τα ζωτικά σημεία των δύο ομάδων. Τα επίπεδα οξυγόνου ήταν υψηλότερα, ο αριθμός αναπνοών μικρότερος και η διάρκεια νοσηλείας βραχύτερη στην ομάδα του φαρμάκου. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά της θνητότητας μεταξύ των δύο ομάδων. Το συμπέρασμα των ερευνητών ήταν ότι ο συνδυασμός υδροξυχλωροκίνης/αζιθρομυκίνης μπορεί να είναι ωφέλιμος μόνο σε ασθενείς με πολύ χαμηλό υποκείμενο κίνδυνο αρρυθμίας με βάση τα κριτήρια της Αμερικάνικης Εταιρείας Καρδιολογίας²⁸.

Ως αναφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας με αζιθρομυκίνη σε ασθενείς με COVID-19, πραγματοποιήθηκε τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, ανοικτού τύπου, προσαρμοσμένης πλατφόρμας κλινική μελέτη (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy [RECOVERY]), όπου διάφορες πιθανές θεραπείες συγκρίθηκαν με την καθιερωμένη θεραπεία σε ασθενείς με COVID-19 που παραπέμφθηκαν σε Νοσοκομεία του Ηνωμένου Βασιλείου. Η μελέτη διενεργήθηκε σε 176 Νοσοκομεία του Ηνωμένου Βασιλείου. Οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου και παρείχαν έγγραφη συναίνεση

τυχαιοποιήθηκαν είτε στην καθιερωμένη θεραπεία είτε στην καθιερωμένη θεραπεία συν αζιθρομυκίνη 500mg την ημέρα από το στόματος είτε ενδοφλέβια για 10 ημέρες ή μέχρι την έξοδο από το Νοσοκομείο (είτε τυχαιοποίηση σε μία από τις άλλες ομάδες θεραπείες της μελέτης RECOVERY). Η τυχαιοποίηση διενεργήθηκε μέσω απλού, βασισμένου στο διαδίκτυο συστήματος με απόκρυψη της ομάδας κάθε ασθενούς, κατά την οποία η πιθανότητα να τυχαιοποιηθεί κάποιος ασθενής στην καθιερωμένη θεραπεία ήταν διπλάσια από το να τυχαιοποιηθεί σε ομάδα ενεργούς θεραπείας. Οι συμμετέχοντες στην μελέτη και το τοπικό προσωπικό της μελέτης δεν ήταν τυφλοί ως αναφορά την χορηγούμενη θεραπεία, αλλά όλοι οι υπόλοιποι που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν τυφλοί ως αναφορά τα εξαγόμενα δεδομένα κατά την διάρκεια της μελέτης. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η θνητότητα μέχρι την ημέρα 28 από οποιαδήποτε αιτία, οριζόμενη στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας. Η μελέτη καταγράφηκε στο ISRCTN, με κωδικό 50189673, και στο ClinicalTrials.gov, με κωδικό NCT04381936. Μεταξύ 7 Απριλίου και 27 Νοεμβρίου του 2020 16 442 ασθενείς εντάχθηκαν στην μελέτη RECOVERY trial, 9433 (57%) ήταν επιλέξιμοι και 7763 συμμετείχαν στην αξιολόγηση της δράσης της αζιθρομυκίνης. Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων στη μελέτη ήταν τα 65.3 έτη (SD 15.7 έτη) και 38% ήταν γυναίκες. 2582 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν αζιθρομυκίνη και 5181 ασθενείς καθιερωμένη θεραπεία. Συνολικά, εντός των πρώτων 28 ημερών, απεβίωσαν 561 (22%) ασθενείς που έλαβαν αζιθρομυκίνη και 1162 (22%) ασθενείς που έλαβαν καθιερωμένη θεραπεία (rate ratio 0.97, 95% CI 0.87–1.07; $p=0.50$). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην διάρκεια παραμονής στο Νοσοκομείο (μέση παραμονή 10 ημέρες [IQR 5 to >28] έναντι 11 ημέρες [5 to >28]) ή στο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν εξιτήριο από το Νοσοκομείο εντός 28 ημερών (rate ratio 1.04, 95% CI 0.98–1.10; $p=0.19$). Μεταξύ αυτών που δεν βρισκονταν υπό μηχανικό αερισμό την ημέρα 1, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο ποσοστό των ασθενών που εκπλήρωσαν το σύνθετο πρωτογενές καταληκτικό σημείο του μηχανικού αερισμού ή του θανάτου ως αναφορά την επίτευξη του πρωτογενούς (risk ratio 0.95, 95% CI 0.87–1.03; $p=0.24$). Το συμπέρασμα των ερευνητών ήταν ότι η χρήση αζιθρομυκίνης σε ασθενείς με COVID-19 λοίμωξη δεν βελτιώνει την επιβίωση ή τις υπόλοιπες

προκαθορισμένες κλινικές παραμέτρους και ως εκ τούτου η χρήση της οφείλει να περιοριστεί σε ασθενείς με ξεκάθαρη αντιμικροβιακή ένδειξη²⁹.

Λόγω της αντιφλεγμονώδους δράσης των μακρολιδών πραγματοποιήθηκαν πλήθος κλινικών μελετών αξιολόγησης της δράσης αζιθρομυκίνης στην COVID-19 λοίμωξη. Κάτι τέτοιο δεν ισχύει, όμως, για την κλαριθρομυκίνη. Ανασκοπώντας την βιβλιογραφία, ως αναφορά την χρήση της κλαριθρομυκίνης στην COVID-19 λοίμωξη, υπάρχει μόνο μία παρουσίαση περιστατικού από την Κολομβία, όπου η χορήγηση κλαριθρομυκίνης σε συνδυασμό με χλωροκίνη σε ασθενή με COVID-19 λοίμωξη οδήγησε σε θεραπευτική επιτυχία³⁰.

Βασισόμενη, λοιπόν, στις αντιφλεγμονώδη, ανοσοτροποποιητική παρακαταθήκη της κλαριθρομυκίνης και στο υπαρκτό κενό στην βιβλιογραφία, η ερευνητική μας ομάδα διεξήγαγε την μελέτη ACHIEVE, μία ανοικτή, μη-τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη αξιολόγησης της αντιφλεγμονώδους δράσης της κλαριθρομυκίνης στην πρώιμη βελτίωση από τον ιό SARS-COV-2.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ: ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ
ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΚΛΑΡΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΠΡΩΪΜΗ ΒΕΛΤΙΩΣΗ
ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ SARS-CoV-2 (COVID-19): Η
ΑΝΟΙΚΤΗ, ΜΗ-ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΜΕΛΕΤΗ ACHIEVE

Η εξέλιξη της πνευμονίας από τον νέο κορονοϊό SARS-CoV-2 (επίσης γνωστό ως COVID-19) είναι απρόβλεπτη. Μερικοί ασθενείς επιδεινώνονται και οδηγούνται σε σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια μέσω μιας διαδικασίας σύνθετης ανοσιακής δυσλειτουργίας, η οποία συχνά συνοδεύεται από δυσμενές αποτέλεσμα³¹. Από την αρχή της πανδημίας COVID-19, η αζιθρομυκίνη, μία μακρολίδη, εισήχθη στον θεραπευτικό αλγόριθμο της λοίμωξης λόγω των αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων της σε μία προσπάθεια να περιοριστεί η υπερφλεγμονώδης αντίδραση του ξενιστή και να προληφθεί η ανάπτυξη σοβαρής αναπνευστικής ανεπάρκειας³². Η αζιθρομυκίνη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με υδροξυχλωροκίνη με βάση τα αποτελέσματα μιας ανοικτής δοκιμής που έδειξε καλύτερο περιορισμό του ιού, όταν τα δύο φάρμακα χρησιμοποιήθηκαν σε συνδυασμό.

Οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες των αντιβιοτικών της ομάδας των μακρολιδίων αντικατοπτρίζονται στις κατευθυντήριες γραμμές της Αμερικανικής Θωρακικής Εταιρείας το 2019, όπου υποστηρίζεται σαφώς ο συνδυασμός β-λακταμικών αντιβιοτικών με μακρολίδες για την εμπειρική διαχείριση της πνευμονίας της κοινότητας⁷. Αυτές οι κατευθυντήριες γραμμές επηρεάζονται από μελέτες παρατήρησης που δείχνουν ότι η προσθήκη μακρολίδης μειώνει τον κίνδυνο θανάτου από σοβαρή πνευμονία της κοινότητας^{8-11,13}.

Δύο διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές της ομάδας μας ανέφεραν ότι η ενδοφλέβια χορήγηση κλαριθρομυκίνης σχετίζεται με ουσιαστική μείωση του κινδύνου θανάτου σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με Gram-αρνητική σήψη^{33,34}. Η πρώτη δοκιμή πραγματοποιήθηκε μεταξύ ασθενών με σήψη που αναπτύχθηκε μετά από πνευμονία σχετιζόμενη με αναπνευστήρα. Η επιβίωση την ημέρα 90 ήταν 40% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 57% στην ομάδα θεραπείας με κλαριθρομυκίνη³⁵. Επίσης έχουμε

δείξει πρόσφατα ότι η θνησιμότητα των ασθενών με σοβαρή πνευμονία της κοινότητας στις 28 ημέρες ήταν 20,8% μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με συνδυασμό β-λακτάμης και κλαριθρομυκίνης και 33,8% μεταξύ των ασθενών που έλαβαν συνδυασμό β-λακτάμης και αζιθρομυκίνης³⁶.

Με βάση τα παραπάνω στοιχεία, φαίνεται πιθανό ότι η θεραπεία του COVID-19 με χορήγηση από του στόματος κλαριθρομυκίνης μπορεί να μετριάσει τις υπερφλεγμονώδεις αποκρίσεις του ξενιστή και να μειώσει τον κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια. Διενεργήσαμε την κλινική δοκιμή ACHIEVE (Anti-inflammatory Clarithromycin to Improve SARS-CoV-2 Infection Early) για να εξετάσουμε, εάν η έγκαιρη χορήγηση από του στόματος κλαριθρομυκίνης σε ασθενείς με λοίμωξη του ανώτερου ή κατώτερου αναπνευστικού συστήματος λόγω SARS-CoV-2, μπορεί να εξασθενήσει το φλεγμονώδες φορτίο, να τροποποιήσει την ανοσολογική απόκριση του ξενιστή και να οδηγήσει σε πρώιμη κλινική βελτίωση. Συγκρίναμε την αποτελεσματικότητα της κλαριθρομυκίνης με μια ομάδα σύγκρισης στατιστικά ταυτοποιημένων ασθενών που έλαβαν τη συνήθη θεραπεία (Standard Of Care, SOC) με αζιθρομυκίνη και υδροξυχλωροκίνη. Η αποτελεσματικότητα της κλαριθρομυκίνης μελετήθηκε επίσης σε σχέση με την καθυστερημένη έναρξη από την εμφάνιση των συμπτωμάτων και με τη φυλογενετική ανάλυση του μολυσματικού στελέχους του SARS-CoV-2.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Η ACHIEVE είναι μια ανοιχτή, μη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που διεξήχθη σε τέσσερα κέντρα μελέτης στην Ελλάδα (αριθμός EudraCT 2020-001882-36; Έγκριση Εθνικής Επιτροπής Δεοντολογίας 45/20; Έγκριση Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων ISO 36/20; Εγγραφή ClinicalTrials.gov NCT04398004) . Τα κέντρα μελέτης ήταν ιατρικά τμήματα σε τριτοβάθμια νοσοκομεία εκτός της Αθήνας. Η παράλληλη ομάδα σύγκρισης των ασθενών που έλαβαν αζιθρομυκίνη μαζί με υδροξυχλωροκίνη / χλωροκίνη ήταν νοσηλευόμενοι την ίδια χρονική περίοδο σε πέντε άλλα ιατρικά τμήματα σε τριτοβάθμια νοσοκομεία της Αθήνας. Αυτά τα

πέντε τμήματα συμμετέχουν στο μητρώο της Ελληνικής Ομάδας Μελέτης της Σήψης, αλλά δεν συμμετείχαν στη δοκιμή ACHIEVE. Η δοκιμή χρηματοδοτήθηκε από το Ελληνικό Ινστιτούτο για τη Μελέτη της Σήψης υπό την οικονομική υποστήριξη της Abbott Product Operations AG.

Ασθενείς

Οι εγγεγραμμένοι ασθενείς ήταν ενήλικες (ηλικίας ≥ 18 ετών) με επιβεβαιωμένη λοίμωξη από τον ιό SARS-CoV-2 με Real Time RT-PCR ρινοφαρυγγικών εκκρίσεων, καθώς και λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (Upper Respiratory Tract Infection, URTI) ή του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (Lower Respiratory Tract Infection, LRTI). Η λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος ορίστηκε ως η οξεία εμφάνιση τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα σημεία: α) θερμοκρασία πυρήνα ≥ 37.5 °C, β) νεοεμφανιζόμενος βήχας, γ) φρίκια ή ρίγος και δ) ο συνολικός απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων μικρότερος από $1.500 / \text{mm}^3$. Η λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος ορίστηκε ως η παρουσία διηθημάτων συμβατών με λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος σε ακτινογραφία θώρακος ή σε αξονική τομογραφία θώρακος συνοδευόμενη από τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα: α) νεοεμφανιζόμενος βήχας ή επιδείνωση προϋπάρχοντος βήχα, β) δύσπνοια γ) επιπρόσθετοι μη μουσικοί (τρίζοντες) ήχοι συμβατοί με πνευμονική λοίμωξη και δ) ο συνολικός απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων μικρότερος από $1.500/\text{mm}^3$. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν: ηλικία κάτω των 18 ετών, προηγούμενη λήψη οποιασδήποτε άλλης μακρολίδης και υδροξυχλωροκίνης για το τρέχον επεισόδιο της λοίμωξης που μελετάται, αναλογία μερικής πίεσης οξυγόνου προς το κλάσμα του εισπνεόμενου οξυγόνου (pO_2 / FiO_2) μικρότερο από 150, ανάγκη για μηχανικό αερισμό (MV) ή μη επεμβατικό αερισμό υπό θετική πίεση (NIV), ουδετεροπενία ($<1.000 / \text{mm}^3$), οποιαδήποτε προηγούμενη λήψη κορτικοστεροειδών σε ημερήσια δόση $\geq 0,4 \text{ mg / kg}$ πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο τις τελευταίες 15 ημέρες, παρουσία οποιασδήποτε αντενδείξεως για μία μακρολίδη, διάστημα QTc σε ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας $\geq 500 \text{ msec}$, ιστορικό γνωστού συγγενούς συνδρόμου μακρού QTc και εγκυμοσύνη ή γαλουχία.

Προκειμένου να προκύψουν οι καταλληλότεροι ασθενείς μεταξύ της παράλληλης ομάδας σύγκρισης που υποβλήθηκε σε θεραπεία με αζιθρομυκίνη και υδροξυχλωροκίνη την ίδια χρονική περίοδο, τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού της δοκιμής ACHIEVE εφαρμόστηκαν σε όλους τους διαθέσιμους ασθενείς. Οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης και δεν πληρούσαν τα κριτήρια αποκλεισμού μπορούσαν να επιλεγθούν, ώστε να συμπεριληφθούν στην ομάδα σύγκρισης. Ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν βιολογικοί παράγοντες τροποποίησης της νόσου (bDMARDs) λόγω σοβαρού COVID-19 αποκλείστηκαν από τη συμμετοχή στην ομάδα σύγκρισης. Η γραπτή ενημερωμένη συγκατάθεση δόθηκε από τον ασθενή ή τον νόμιμο εκπρόσωπο πριν από τον έλεγχο.

Παρεμβάσεις κατά την κλινική δοκιμή

Οι εγγεγραμμένοι ασθενείς έλαβαν ένα δισκίο 500 mg κλαριθρομυκίνης κάθε 12 ώρες για 7 ημέρες. Όλα τα άλλα φάρμακα, εκτός από τις μακρολίδες και την υδροξυχλωροκίνη / φωσφορική χλωροκίνη, επιτρέπονταν. Οι επισκέψεις των συμμετεχόντων έγιναν καθημερινά ξεκινώντας από την 1^η ημέρα πριν από την έναρξη της θεραπείας έως την 8^η ημέρα μετά το τέλος της θεραπείας (end-of treatment visit, EOT). Η τελική επίσκεψη (test-of-cure, TOC) των συμμετεχόντων πραγματοποιήθηκε τη 14^η ημέρα. Για ασθενείς που είχαν εξέλθει νωρίτερα από το νοσοκομείο, η επίσκεψη μετά το τέλος της θεραπείας, όπως και η τελική επίσκεψη πραγματοποιήθηκαν μέσω τηλεφωνικών κλήσεων. Οι καταγεγραμμένες αρχικές πληροφορίες των ασθενών εκτιμήθηκαν ως προς τη σοβαρότητα με τη βαθμολογία APACHE II, τη βαθμολογία SOFA και τον δείκτη σοβαρότητας πνευμονίας (PSI), τις συννοσηρότητες και τις εργαστηριακές πληροφορίες. Σε κάθε επίσκεψη παρακολούθησης, αξιολογήθηκε η κατάσταση του ασθενούς και υπολογίστηκε η βαθμολογία των αναπνευστικών συμπτωμάτων (Respiratory Symptoms Score, RSS). Δεκαπέντε ml ολικού αίματος συλλέχθηκαν την 1^η ημέρα πριν από την έναρξη της θεραπείας, καθώς και μετά το τέλος της θεραπείας σε σωληνάρια αιμοληψίας με EDTA και αποστειρωμένα, χωρίς πυρετογόνα σωληνάρια για την απομόνωση μονοπύρηνων κυττάρων περιφερικού αίματος (PBMCs), σε ορό και πλάσμα. Τα PBMCs διεγέρθηκαν για παραγωγή κυτοκινών. Οι βιοδείκτες και οι κυτταροκίνες

μετρήθηκαν σε πλάσμα, ορό και υπερκείμενα καλλιεργείων μονοπύρηνων κυττάρων περιφερικού αίματος.

Αποτελέσματα

Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης περιγράφηκε την 8η ημέρα μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό ήταν ένα σύνθετο καταληκτικό σημείο που ορίστηκε διαφορετικά για ασθενείς με URTI και για ασθενείς με LRTI. Για ασθενείς με URTI το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε είτε ως μη ανάγκη επανεισαγωγής στο νοσοκομείο σε περίπτωση πρόωρου εξιτηρίου είτε ως απουσία εξέλιξης σε LRTI. Για ασθενείς με LRTI, το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ορίστηκε ως μείωση κατά τουλάχιστον 50% του RSS από την αρχική βαθμολογία της 1^{ης} ημέρας, υπό την προϋπόθεση ότι ο ασθενής δεν παρουσίασε σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια ή είχε πεθάνει κατά το τέλος της θεραπείας (EOT). Ως σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια (SRF) ορίστηκε οποιαδήποτε μείωση του pO_2 / FiO_2 κάτω από 150 που απαιτούσε MV ή NIV. Τα ίδια καταληκτικά σημεία καταγράφηκαν για τους ασθενείς της παράλληλης ομάδας σύγκρισης που έλαβαν τη συνήθη θεραπεία. Τα δευτερογενή καταληκτικά σημεία ήταν η ανάπτυξη SRF στην τελική επίσκεψη TOC, επανεισαγωγή στο νοσοκομείο έως την τελική επίσκεψη TOC.

Τα καταληκτικά σημεία της μελέτης καθορίστηκαν για τους ασθενείς της ομάδας σύγκρισης που έλαβαν τη συνήθη θεραπεία (SOC) χρησιμοποιώντας τους ίδιους ορισμούς όπως για τους ασθενείς που έλαβαν κλαριθρομυκίνη από του στόματος στη μελέτη ACHIEVE.

Στατιστική ανάλυση

Τα ποιοτικά δεδομένα παρουσιάστηκαν ως ποσοστά με διαστήματα εμπιστοσύνης (CI) και ποσοτικά δεδομένα ως μέσες τιμές και τυπικές αποκλίσεις (SD), καθώς και οι βιοδείκτες ορού και οι κυτοκίνες εκφράστηκαν ως μέσες τιμές και SD. Μετά την εφαρμογή των κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού της μελέτης ACHIEVE, επιλέχθηκαν οι διαθέσιμοι ασθενείς της ομάδας σύγκρισης που έλαβαν τη συνήθη θεραπεία (SOC) με αζιθρομυκίνη και υδροξυχλωροκίνη. Η αντιστοίχιση τάσης των ασθενών των δύο ομάδων (propensity score) έγινε με

αναλογία 1: 1, ώστε να επιλεγθούν τελικά οι καλύτερα συμβατοί με τους 90 ασθενείς που έλαβαν κλαριθρομυκίνη. Οι μεταβλητές αντιστοίχισης ήταν: η ηλικία, ο δείκτης συννοσηρότητας Charlson (CCI), PSI score κατά την εισαγωγή των ασθενών, η συχνότητα των URTI και LRTI και η τιμή της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης κατά την εισαγωγή των ασθενών.

Αυτές οι μεταβλητές αντιστοίχισης επιλέχθηκαν επειδή αυτές ήταν όλες οι συνιστώσες που μετρήθηκαν πριν από τη θεραπεία και υπήρχε συσχέτιση με τη θεραπεία και το αποτέλεσμα. Οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων για το πρωτογενές καταληκτικό σημείο πραγματοποιήθηκαν με τον ακριβή έλεγχο Fisher χρησιμοποιώντας επιβεβαιωτική λογιστική παλινδρόμηση βάσει της προσεγγίσεως Forward Stepwise για την ανάλυση (IBM SPSS Statistics v. 25.0). Οι συζευγμένες συγκρίσεις έγιναν με τον έλεγχο προσημασμένης διάταξης Wilcoxon. Χρησιμοποιώντας τη διάμεσο του χρονικού διαστήματος ανάμεσα στην έναρξη των συμπτωμάτων της λοίμωξης COVID-19 και στην έναρξη χορήγησης της κλαριθρομυκίνης, οι ασθενείς χωρίστηκαν σε αυτούς με πρώιμη έναρξη και σε ασθενείς με καθυστερημένη έναρξη της κλαριθρομυκίνης. Η επίτευξη του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου συγκρίθηκε μεταξύ ασθενών με πρώιμη και καθυστερημένη έναρξη της κλαριθρομυκίνης με τον διωνυμικό έλεγχο. Οποιαδήποτε αμφίπλευρη P value <0,05 ήταν στατιστικά σημαντική.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Πορεία της κλινικής δοκιμής

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στην ανοικτή δοκιμή ACHIEVE εγγράφηκαν μεταξύ 17 Μαΐου 2020 και 8 Οκτωβρίου 2020. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στην παράλληλη ομάδα σύγκρισης που έλαβε συνήθη θεραπεία εγγράφηκαν εντός του ίδιου χρονικού πλαισίου. Μετά την αντιστοίχιση τάσης (propensity score), επιλέχθηκαν 90 ασθενείς από την παράλληλη ομάδα σύγκρισης. Η βαθμολογία τάσης (propensity score) των ασθενών που συμμετείχαν στη δοκιμή ACHIEVE ήταν $0,357 \pm 0,094$ και η αντίστοιχη βαθμολογία των ασθενών της ομάδας σύγκρισης ήταν $0,360 \pm 0,099$ (P: 0,829). Το διάγραμμα ροής της μελέτης παρουσιάζεται στο συμπληρωματικό Σχήμα 1. Κανένας από τους 180 συμμετέχοντες δεν έλαβε bDMARDs. Η χορηγούμενη δόση αζιθρομυκίνης ήταν

500 mg ημερησίως για επτά ημέρες και υδροξυχλωροκίνης 500 mg κάθε 12 ώρες για επτά ημέρες. Τα βασικά δημογραφικά στοιχεία των ασθενών που έλαβαν κλαριθρομυκίνη, όπως και των ασθενών της ομάδας σύγκρισης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Δεν βρέθηκε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων, αν και υπήρχε μια τάση για τους ασθενείς που εγγράφηκαν στην κλινική δοκιμή ACHIEVE να παρουσιάσουν υψηλότερο CCI.

Καταληκτικά σημεία της μελέτης

Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο επετεύχθη από 78 ασθενείς που έλαβαν κλαριθρομυκίνη (86,7% 95% CIs 78,1-92,2%). Εξήντα έξι ασθενείς μεταξύ των ασθενών της ομάδας σύγκρισης εμφάνισαν το πρωτογενές καταληκτικό σημείο (73,3%, 95% CIs; 63,4-81,4%). Σε μονοπαραγοντική ανάλυση, ο σχετικός λόγος πιθανοτήτων (OR) σε θετική απόκριση με θεραπεία με κλαριθρομυκίνη ήταν 2,36 (95% CIs 1,09-5,08; P: 0,039) έναντι των ασθενών της ομάδας σύγκρισης. Εννέα άλλες μεταβλητές έδειξαν συσχέτιση με το καταληκτικό σημείο σε μονοπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση. Ωστόσο, σε μια πολυπαραγοντική ανάλυση βηματικής λογιστικής παλινδρόμησης, μόνο τρεις παράγοντες διατήρησαν μια ισχυρή ανεξάρτητη συσχέτιση με το καταληκτικό σημείο (Πίνακας 2), συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας με κλαριθρομυκίνη (odds ratio 3,30; 95% CIs 1,10-9,87; P: 0,033). Για τους δύο άλλους παράγοντες - βαθμολογία SOFA και βαθμολογία PSI - η ανάλυση έδειξε ότι υψηλότερες τιμές συσχετίστηκαν με μικρότερο αριθμό ασθενών που ανταποκρίθηκαν θετικά (Πίνακας 2).

Οι μεταβολές της βαθμολογίας RSS με την πάροδο του χρόνου μεταξύ των ασθενών που έλαβαν κλαριθρομυκίνη παρουσιάζονται στο Σχήμα 2. Οι συγκρίσεις με τις αρχικές τιμές πριν από την έναρξη της θεραπείας καταδεικνύουν πρώιμη θετική ανταπόκριση στη θεραπεία με κλαριθρομυκίνη, καθώς αυτό αντικατοπτρίζεται στη σημαντική μείωση του RSS εντός των πρώτων 24 ωρών. Κατά την επίσκεψη TOC, η συχνότητα εμφάνισης SRF ήταν 26,7% (n = 24; 95% CIs 18,6-36,6%) μεταξύ των ασθενών της ομάδας σύγκρισης που έλαβαν συνήθη θεραπεία και 12,2% (n = 11; 95% CIs 6,9-20,6%) μεταξύ των ασθενών που έλαβαν κλαριθρομυκίνη (odds ratio για SRF 0,38; 95% CI 0,18-0,84, P: 0,023). Η

πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης ανέδειξε ότι η μόνη ανεξάρτητη μεταβλητή που σχετίζεται με προστασία από SRF στην επίσκεψη TOC ήταν η λήψη κλαριθρομυκίνης (odds ratio 0,22; 95% CIs 0,06-0,79, P: 0,022; Πίνακας 3). Η ίδια ανάλυση ανέδειξε ότι η αρχική βαθμολογία SOFA, PSI και CRP ήταν ανεξάρτητες μεταβλητές που σχετίζονται με την εξέλιξη σε SRF κατά την επίσκεψη TOC.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Με βάση την προηγούμενη εμπειρία με την κλαριθρομυκίνη³³⁻³⁶, επιδιώξαμε να διερευνήσουμε τη δυνατότητα του φαρμάκου στη μείωση της υπερφλεγμονώδους απόκρισης σε μέτριας βαρύτητας λοίμωξη COVID-19 και να συμβάλουμε σε καλύτερα κλινικά αποτελέσματα σε σχέση με τις υπάρχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Στην ανοικτή δοκιμή ACHIEVE συμμετείχαν ασθενείς με μέτριας βαρύτητας λοίμωξη COVID-19, οι οποίοι συγκρίθηκαν με μία παράλληλη ομάδα ασθενών που έλαβαν τη συνήθη θεραπεία (SOC) με αζιθρομυκίνη και υδροξυχλωροκίνη και νοσηλεύτηκαν στην ίδια χρονική περίοδο. Η ανάλυση αποκάλυψε ότι η θεραπεία με κλαριθρομυκίνη συσχετίστηκε με ένα σημαντικά μεγαλύτερο κλινικό όφελος στην ΕΟΤ επίσκεψη σε ποσοστό 86,7%, σε σύγκριση με το 73,3% που επιτεύχθηκε από τους ασθενείς της ομάδας σύγκρισης. Αυτό το πρώιμο όφελος που παρουσιάστηκε στο τέλος της 7-ήμερης θεραπείας με κλαριθρομυκίνη αντανακλάται περαιτέρω στη συχνότητα εμφάνισης SRF στην TOC επίσκεψη της 14^{ης} ημέρας, όταν η θεραπεία με κλαριθρομυκίνη παρείχε 78% σχετική μείωση του κινδύνου για SRF σε σύγκριση με τη θεραπεία με αζιθρομυκίνη και υδροξυχλωροκίνη.

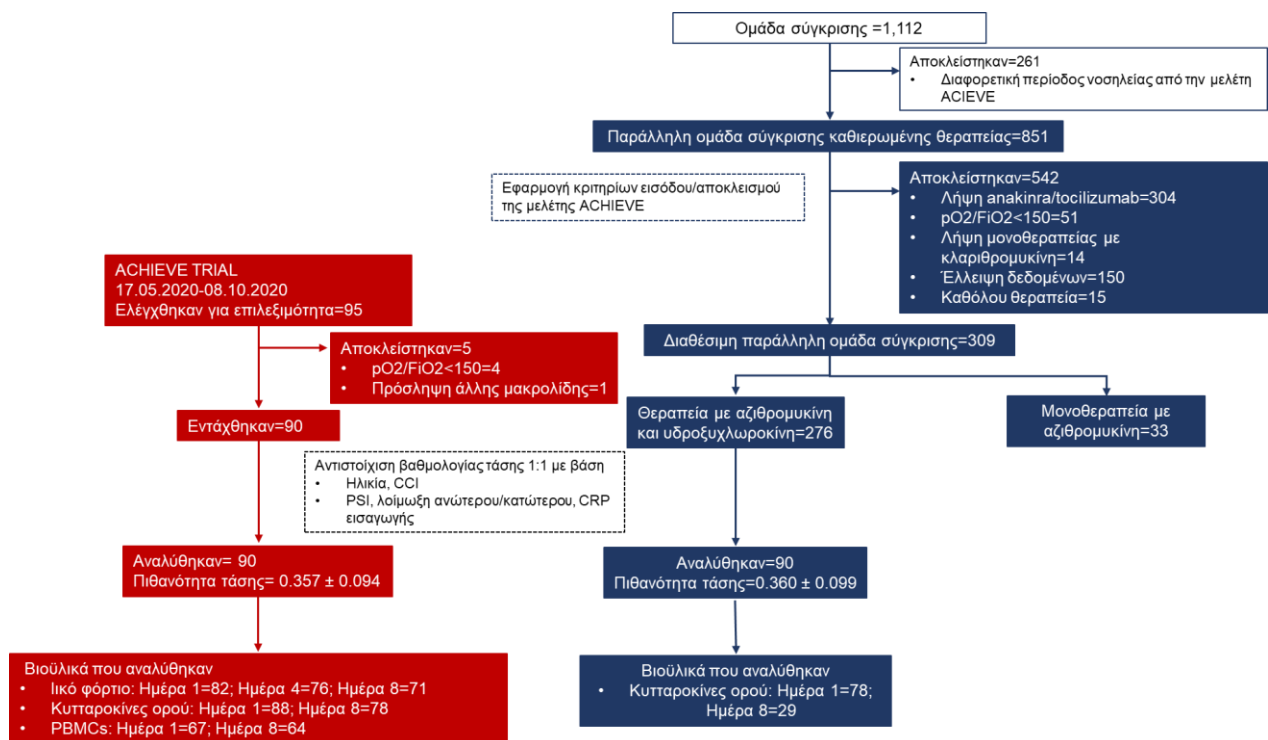
Τα ευρήματα της μελέτης ACHIEVE πρέπει να ερμηνευθούν υπό το φως ορισμένων περιορισμών. Η μελέτη σχεδιάστηκε στα μέσα Μαρτίου 2020 στην αρχή της πανδημίας στην Ελλάδα. Αποφασίστηκε να υιοθετηθεί ένας ανοιχτού τύπου και μονού σκέλους σχεδιασμός σε μια προσπάθεια να συμπεριληφθούν (και να επωφεληθούν) όσο το δυνατόν περισσότεροι ασθενείς, δεδομένου ότι καμία SOC δεν είχε παγιωθεί εκείνη τη χρονική περίοδο. Οι ασθενείς της ομάδας σύγκρισης που έλαβαν αζιθρομυκίνη και υδροξυχλωροκίνη αντιστοιχήθηκαν ιδανικά με τους ασθενείς της μελέτης χωρίς διαφορές ως προς την αρχική

σοβαρότητα της λοίμωξης και ως προς τη συγχωρηγούμενη θεραπεία. Όταν ξεκίνησε η μελέτη, στους περισσότερους από τους ασθενείς με COVID-19 που νοσηλεύτηκαν στα Ελληνικά Νοσοκομεία συγχωρηγήθηκαν αζιθρομυκίνη και υδροξυχλωροκίνη ως θεραπευτική επιλογή εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων. Τους επόμενους μήνες, δεδομένα που προέκυψαν έδειξαν ότι η υδροξυχλωροκίνη δεν επηρεάζει τη φυσική πορεία της λοίμωξης COVID-19^{37,38}. Ως εκ τούτου, η σύγκριση μεταξύ της ομάδας κλαριθρομυκίνης και της ομάδας αζιθρομυκίνης και υδροξυχλωροκίνης θα πρέπει να εκληφθεί ως σύγκριση μεταξύ της κλαριθρομυκίνης και της αζιθρομυκίνης.

Στην τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή COALITION από τη Βραζιλία, ασθενείς με μέτριας έως σοβαρής βαρύτητας λοίμωξη COVID-19 τυχαίοποιήθηκαν στη θεραπεία με εικονικό φάρμακο (n = 227), υδροξυχλωροκίνη (n = 221) και συνδυασμό υδροξυχλωροκίνης και αζιθρομυκίνης (n = 217). Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η κατανομή σε κλίμακα διάταξης 7 σημείων μετά από 15 ημέρες. Η επίτευξη του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου ήταν παρόμοια μεταξύ των τριών ομάδων θεραπείας³⁹. Ωστόσο, ο σχεδιασμός της δοκιμής COALITION ήταν διαφορετικός από τη δοκιμή ACHIEVE όπου οι συμμετέχοντες είχαν λιγότερο σοβαρή νόσο. Επιπλέον, ο διάμεσος χρόνος από την έναρξη των συμπτωμάτων έως την έναρξη της θεραπείας ήταν επτά ημέρες στη δοκιμή COALITION σε αντίθεση με τη δοκιμή ACHIEVE που ήταν πέντε ημέρες. Η ίδια ομάδα ερευνητών πραγματοποίησε τη δοκιμή COALITION II, όπου οι ασθενείς κατανεμήθηκαν σε ομάδες και έλαβαν συνήθη θεραπεία (SOC) με (n = 214) ή χωρίς αζιθρομυκίνη (n = 183). Αν και οι δύο ομάδες δεν διέφεραν στην επίτευξη του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου μετά από 15 ημέρες, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αζιθρομυκίνη είχαν περισσότερες πιθανότητες να βρεθούν σε μεγαλύτερο σημείο της κλίμακας μετά από 7 ημέρες θεραπείας²⁷. Και οι δύο δοκιμές COALITION απέδειξαν την ασφάλεια της αζιθρομυκίνης.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της δοκιμής ACHIEVE δείχνουν σαφώς ότι η θεραπεία με κλαριθρομυκίνη σε ασθενείς με μέτριας βαρύτητας λοίμωξη COVID-19 σχετίζεται με πρώιμη κλινική βελτίωση και περιορισμό του ιικού φορτίου. Αυτό σχετίζεται με αύξηση του λόγου απόκρισης Th1 / Th2. Από όσα γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη μελέτη που δείχνει την αντιφλεγμονώδη επίδραση της

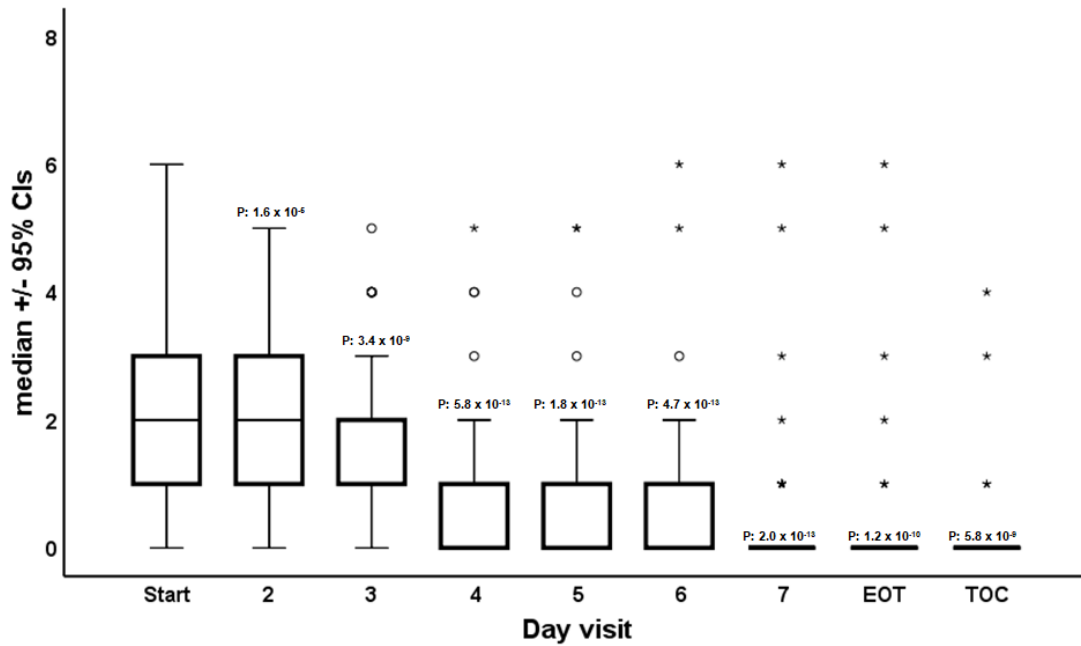
κλαριθρομυκίνης στη λοίμωξη COVID-19. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τον καλύτερο προσδιορισμό του μελλοντικού ρόλου της κλαριθρομυκίνης σε ήπια και μέτρια λοίμωξη COVID-19.



Σχήμα 1 Χαρακτηριστικά και επιλογή των παράλληλων ασθενών σύγκρισης της κλινικής δοκιμής ACHIEVE που έλαβαν καθιερωμένη θεραπεία

Ασθενείς σύγκρισης που έλαβαν αζιθρομυκίνη σε συνδυασμό με υδροξυχλωροκίνη/χλωροκίνη νοσηλεύοντουσαν την ίδια χρονική σε πέντε Παθολογικά Τμήματα Τεταρτοβάθμιων Νοσοκομείων και επιλέχθηκαν σε δύο βήματα: το πρώτο βήμα μετά την εφαρμογή των κριτηρίων εισόδου και αποκλεισμού των ασθενών που έλαβαν κλαριθρομυκίνη; Το δεύτερο βήμα μετά από αντιστοίχιση βαθμολογίας τάσης.

Συντομογραφίες: CCI: Δείκτης συννοσηροτήτων Charlson; CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη; FiO_2 : κλάσμα εισπνευόμενου οξυγόνου; PSI: δείκτης σοβαρότητας της πνευμονίας; pO_2 : μερική πίεση οξυγόνου; RTI: λοίμωξη αναπνευστικού



Σχήμα 2 Βαθμολογία συμπτωμάτων αναπνευστικού κατά την καθημερινή παρακολούθηση

Τα αποτελέσματα παρέχονται μόνο για τους ασθενείς που έλαβαν κλαριθρομικίνη. Οι τιμές στατιστικής σημαντικότητας αναφέρονται σε ξεχωριστές συγκρίσεις της ημέρας 1 πριν την έναρξη θεραπείας με την δοκιμασία Wilcoxon.

Οι κύκλοι δηλώνουν τις και οι αστερίσκοι τα όρια. Κάθε χρονική στιγμή αναφέρεται σε 78 ασθενείς με λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού από τον ιό SARS-CoV-2

Συντομογραφίες CI: όριο αξιοπιστίας; EOT: επίσκεψη μετά τη λήψη της θεραπείας ;

TOC: επίσκεψη επιβεβαίωσης θεραπείας

Πίνακας 1 Βασικές εργαστηριακές τιμές και θεραπευτικές επιλογές για τους ασθενείς της μελέτης και την ομάδα σύγκρισης καθιερωμένης θεραπείας

Μεταβλητή	Ομάδα σύγκρισης (A=90)	ACHIEVE trial (A=90)	P- Value
Ηλικία, έτη, μέση τιμή (ΜΑ)	56.7 (16.5)	56.9 (16.9)	0.919
Άρρεν φυλο, πο. (%)	57 (63.3)	53 (58.9)	0.647
Λοίμωξη ανώτερου/κατώτερου αναπνευστικού, πο. (%)	12 (13.3) / 78 (86.7)	12 (13.3) / 78 (86.7)	1.00
Δείκτες σοβαρότητας, μέση τιμή (ΚΑ)			
Δείκτης Charlson's Comorbidity	1.87 (2.01)	2.39 (2.42)	0.125
Βαθμολογία APACHE II εισαγωγής	5.31 (3.64)	5.51 (3.82)	0.599
Δείκτης Pneumonia Severity εισαγωγής	66.0 (28.2)	62.3 (27.6)	0.410
Βαθμολογία SOFA εισαγωγής	1.37 (1.44)	1.24 (1.18)	0.522
Συννοσηρότητες, πο. (%)			
ΣΔ2	10 (11.1)	17 (18.9)	0.210
Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια	4 (4.4)	4 (4.4)	1.00
Στεφανιαία νόσος	6 (6.7)	8 (8.9)	0.782
Χρόνια νεφρική νόσος	1 (1.1)	6 (6.7)	0.118
Κολπική μαρμαρυγή	4 (4.4)	3 (3.3)	1.00
Αρτηριακή Υπέρταση	27 (30.0)	36 (40.0)	0.211
Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια	1 (1.1)	4 (4.4)	0.368
Υποθυρεοειδισμός	11 (12.2)	12 (13.3)	1.00
Συμπαγής κακοήθεια	2 (2.2)	7 (7.8)	0.169
Δυσλιπιδαιμία	16(17.8)	22 (24.4)	0.316
Εργαστηριακές τιμές, μέση τιμή (ΚΑ)			

Απόλυτος αριθμός λευκών (/mm ³)	6114.6 (2869.7)	6053.9 (2295.2)	0.876
Ουδετερόφιλα (/mm ³)	4407.7 (2512.9)	4124.2 (2181.9)	0.422
Λεμφοκύτταρα (/mm ³)	1167.3 (625.2)	1334.1 (528.4)	0.055
Αιμοπετάλια (x 10 ³ /mm ³)	226.2 (101.9)	214.7 (72.3)	0.386
INR	1.12 (0.10)	1.10 (0.22)	0.455
aPTT (secs)	35.83 (28 49)	34.29 (8.62)	0.655
AST (U/l)	38.3 (31.1)	34.0 (21.1)	0.280
ALT (U/l)	34.0 (21.1)	40.1 (36.5)	0.105
pO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	348.5 (92.1)	372.0 (87.3)	0.107
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (mg/l)	65.6 (78 3)	69.6 (85.7)	0.750
Συγχορηγούμενα φάρμακα, no. (%)			
3 ^{ης} -γενιάς κεφαλοσπορίνη	61 (67.7)	63 (70.8)	1.00
Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη	13(14.4)	11 (12.4)	1.00
Μοξιφλοξασίνη/λεβοφλοξασίνη	6 (6.7)	2 (2.2)	0.278

Συντομογραφίες: ALT: πυροσταφυλική τρανσαμινάση; APTT: χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης; AST:οξαλοξική τρανσαμινάση; APACHE: αξιολόγηση οξείας φυσιολογίας και χρόνιων προβλημάτων υγείας; no: αριθμός; INR: διεθνές κανονικοποιημένο πηλίκο; pO₂/FiO₂: πηλίκο μερικής πίεσης οξυγόνου/εισπνεόμενου κλάσματος οξυγόνου; SOFA: διαδοχική αξιολόγηση οργανικής ανεπάρκειας; KA: κανονική απόκλιση

Πίνακας 2 Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση με μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης των βασικών μεταβλητών που σχετίζονται με την επίτευξη του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου

Μεταβλητή	Επίπτωση πρωτογενούς καταληκτικού σημείου		Μονοπαραγοντική ανάλυση		Πολυπαραγοντική ανάλυση	
	Όχι (Σύνολο=36)	Ναι (Σύνολο=144)	OR (95% CIs)	P- Value	OR (95% CIs)	P- Value
Θεραπεία κλαριθρομυκίνης, n (%)	12 (33.3)	78 (54.2)	2.36 (1.09-5.09)	0.039	3.30 (1.10-9.87)	0.033
CCI, μέση τιμή (KA)	3.30 (2.50)	1.84 (2.07)	0.77 (0.66-0.89)	0.001	*	
Βαθμολογία APACHE II εισαγωγής, μέση τιμή (KA)	7.52 (3.18)	4.82 (3.67)	0.82 (0.75-0.92)	<0.0001	*	
Βαθμολογία SOFA εισαγωγής, μέση τιμή (KA)	2.60 (1.55)	0.99 (1.03)	0.39 (0.27-0.54)	<0.0001	0.38 (0.25-0.59)	<0.0001
PSI εισαγωγής, μέση τιμή (KA)	86.8 (27.4)	58.3 (24.9)	0.96 (0.95-0.97)	<0.0001	0.96 (0.94-0.98)	0.001
Λεμφοκύτταρα/mm ³ , μέση τιμή (KA)	1052.8 (581.8)	1299.9 (575.3)	1.01 (1.00-1.02)	0.023	*	
Αρτηριακή Υπέρταση, n (%)	18 (50.0)	45 (31.3)	0.45 (0.21-0.95)	0.037	*	
Στεφανιαία νόσος, n (%)	7 (19.4)	7 (4.9)	0.21 (0.07-0.65)	0.009	*	
Κολπική μαρμαρυγή, n (%)	6 (16.7)	1 (0.7)	0.04 (0.00-0.30)	<0.0001	*	

CRP, mg/l, μέση τιμή (KA)	104.9 (115.8)	58.2 (68.4)	0.99 (0.99-0.99)	0.005	*
---------------------------	---------------	-------------	------------------	-------	---

*η μεταβλητή δεν εισήχθη στην εξίσωση μετά από τρία βήματα του πολυπαραγοντικού μοντέλου

Συντομογραφίες APACHE: αξιολόγηση οξείας φυσιολογίας και χρόνιων προβλημάτων υγείας; CCI: δείκτης συννοσηρότητας

Charlson; CI: όριο αξιοπιστίας; CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη; OR: λόγος σχετικών πιθανοτήτων; PSI: δείκτης σοβαρότητας

πνευμονίας; SOFA: διαδοχική αξιολόγηση οργανικής ανεπάρκειας

Πίνακας 3 Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση με μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης των βασικών μεταβλητών που σχετίζονται με την επίτευξη Σοβαρής Αναπνευστικής Ανεπάρκειας (ΣΑΑ) κατά την επίσκεψη επιβεβαίωσης θεραπείας

Μεταβλητή	Επίπτωση ΣΑΑ		Μονοπαραγοντική ανάλυση		Πολυπαραγοντική ανάλυση	
	No (total=145)	Yes (total=35)	OR (95% CIs)	P- Value	OR (95% CIs)	P- Value
Θεραπεία κλαριθρομυκίνης, n (%)	79 (54.5)	11 (31.4)	0.38 (0.18-0.84)	0.017	0.22 (0.06-0.79)	0.022
CCI, μέση τιμή (KA)	1.81 (2.02)	3.45 (2.60)	1.34 (1.15-1.58)	<0.0001	*	
Βαθμολογία APACHE II εισαγωγής, μέση τιμή (KA)	4.70 (3.43)	8.05 (3.74)	1.27 (1.14-1.41)	<0.0001	*	
Βαθμολογία SOFA εισαγωγής, μέση τιμή (KA)	0.97 (1.01)	2.70 (1.53)	2.83 (1.96-4.09)	<0.0001	2.97 (1.78-4.97)	<0.0001
PSI εισαγωγής, μέση τιμή (KA)	57.5 (23.5)	90.2 (28.6)	1.05 (1.03-1.07)	<0.0001	1.05 (1.02-1.08)	<0.0001
Λεμφοκύτταρα/mm ³ , μέση τιμή (KA)	1301.4 (574.7)	1039.7 (579.9)	0.99 (0.99-1.00)	0.017	*	
Στεφανιαία νόσος, n (%)	8 (5.5)	6 (17.1)	3.54 (1.14-10.98)	0.033	*	
Κολπική μαρμαρυγή, n (%)	1 (0.7)	6 (17.1)	29.79 (3.45-256.82)	0.002	*	
CRP, mg/l, μέση τιμή (KA)	57.4 (67.5)	110.1 (117.1)	1.00 (1.00-1.01)	0.003	1.00 (1.00-1.01)	0.024

* η μεταβλητή δεν εισήχθη στην εξίσωση μετά από τέσσερα βήματα του πολυπαραγοντικού μοντέλου

Συντομογραφίες APACHE: αξιολόγηση οξείας φυσιολογίας και χρόνιων προβλημάτων υγείας; CCI: δείκτης συννοσηρότητων Charlson; CI: όριο αξιοπιστίας; CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη; OR: λόγος σχετικών πιθανοτήτων; PSI: δείκτης σοβαρότητας πνευμονίας; SOFA: διαδοχική αξιολόγηση οργανικής ανεπάρκειας

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. World Health Organization: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>, accessed May 18 2021
2. Yan Y, Pang Y, Lyu Z, Wang R, Wu X, You C, et al. The COVID-19 Vaccines: Recent Development, Challenges and Prospects. *Vaccines (Basel)* 2021, 9(4):349
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020, 382(18):1708-1720
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020, 395(10223):497-506
5. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020, 71(15):762-768
6. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020, 395(10229):1033-1034
7. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019, 200(7): 45-67
8. García Vázquez E, Mensa J, Martínez JA, Marcos MA, Puig J, Ortega M, et al. Lower mortality among patients with community-acquired pneumonia treated with a macrolide plus a beta-lactam agent versus a beta-lactam agent alone. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005, 24(3):190-195
9. Metersky ML, Ma A, Houck PM, Bratzler DW. Antibiotics for bacteremic pneumonia: Improved outcomes with macrolides but not fluoroquinolones. *Chest* 2007, 131(2):466-473
10. Restrepo MI, Mortensen EM, Waterer GW, Wunderink RG, Coalson JJ, Anzueto A. Impact of macrolide therapy on mortality for patients with severe sepsis due to pneumonia. *Eur Respir J* 2009, 33(1):153-9

11. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez A, Putensen C, Annane D, Garnacho-Montero J, et al. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2010, 36(4):612-620
12. Horita N, Otsuka T, Haranaga S, Namkoong H, Miki M, Miyashita N, et al. Beta-lactam plus macrolides or beta-lactam alone for community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2016, 21(7):1193-1200
13. Nie W, Li B, Xiu Q. β -Lactam/macrolide dual therapy versus β -lactam monotherapy for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2014, 69(6):1441-1446
14. Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrolides beyond the conventional antimicrobials: a class of potent immunomodulators. *Int J Antimicrob Agents* 2008, 31(1):12-20
15. Andreani J, Le Bideau M, Duflot I, Jardot P, Rolland C, Boxberger M, et al. In vitro testing of combined hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect. *Microb Pathog* 2020,145:104228
16. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis* 2020, 34:101663
17. Million M, Lagier JC, Gautret P, Colson P, Fournier PE, Amrane S, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis* 2020, 35:101738
18. Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, Jacobsen G, Wang DD, Huitsing K, et al. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. *Int J Infect Dis* 2020, 97:396-403.
19. Brown SM, Peltan ID, Webb B, Kumar N, Starr N, Grissom C, et al. Hydroxychloroquine versus Azithromycin for Hospitalized Patients with Suspected or Confirmed COVID-19 (HAHPS). Protocol for a Pragmatic, Open-Label, Active Comparator Trial. *Ann Am Thorac Soc* 2020,17(8):1008-1015

20. Kelleni MT. Nitazoxanide/azithromycin combination for COVID-19: A suggested new protocol for early management. *Pharmacol Res*, 2020,157:104874.
21. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, et al. 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* 2020, 50(4):384
22. Roden DM, Harrington RA, Poppas A, Russo AM. Considerations for Drug Interactions on QTc in Exploratory COVID-19 Treatment. *Circulation* 2020, 141(24):906-907
23. Chorin E, Dai M, Shulman E, Wadhwani L, Bar-Cohen R, Barbhaiya C, et al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Nat Med* 2020, 26(6):808-809
24. Saleh M, Gabriels J, Chang D, Soo Kim B, Mansoor A, Mahmood E, et al. Effect of Chloroquine, Hydroxychloroquine, and Azithromycin on the Corrected QT Interval in Patients With SARS-CoV-2 Infection. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020, 13(6):008662
25. Ramireddy A, Chugh H, Reinier K, Ebinger J, Park E, Thompson M, et al. Cingolani E, Cheng S, Marban E, Albert CM, Chugh SS. Experience With Hydroxychloroquine and Azithromycin in the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: Implications for QT Interval Monitoring. *J Am Heart Assoc* 2020, 9(12):017144
26. Voisin O, Lorc'h EL, Mahé A, Azria P, Borie MF, Hubert S, et al. Acute QT Interval Modifications During Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment in the Context of COVID-19 Infection. *Mayo Clin Proc* 2020, 95(8):1696-1700.
27. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, Corrêa TD, Ferraz LR, Lapa MG, et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *Lancet* 2020 Oct 3;396(10256):959-967
28. Sekhavati E, Jafari F, SeyedAlinaghi S, Jamalimoghadamshahkhalil S, Sadr S, Tabarestani M, et al. Safety and effectiveness of azithromycin in patients with COVID-19: An open-label randomised trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020, 56(4):106143.

29. RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021, 397(10274):605-612.
30. Millán-Oñate J, Millan W, Mendoza LA, Sánchez CG, Fernandez-Suarez H, Bonilla-Aldana DK, et al. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a patient from Colombia after receiving chloroquine and clarithromycin. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2020, 19(1):16
31. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe* 2020, 27(6):992-1000
32. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020, 56(1):105949
33. Giamarellos-Bourboulis EJ, Pechère JC, Routsis C, Plachouras D, Kollias S, Raftogiannis M, et al. Effect of clarithromycin in patients with sepsis and ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008, 46(8):1157-1164
34. Giamarellos-Bourboulis EJ, Mylona V, Antonopoulou A, Tsangaris I, Koutelidakis I, Marioli A, et al. Effect of clarithromycin in patients with suspected Gram-negative sepsis: results of a randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2014,69(4):1111-1118
35. Tsaganos T, Raftogiannis M, Pratikaki M, Christodoulou S, Kotanidou A, Papadomichelakis E, et al. Clarithromycin Leads to Long-Term Survival and Cost Benefit in Ventilator-Associated Pneumonia and Sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 2016, 60(6):3640-6
36. Kyriazopoulou E, Sinapidis D, Halvatzis S, Velissaris D, Alexiou N, Kosmas V, et al. Survival benefit associated with clarithromycin in severe community-acquired pneumonia: A matched comparator study. *Int J Antimicrob Agents* 2020,55(1):105836
37. Self WH, Semler MW, Leither LM, Casey JD, Angus DC, Brower RG, et al. Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020, 324(21):2165-2176

38. Kashour Z, Riaz M, Garbati MA, AIDosary O, Tlayjeh H, Gerberi D, et al. Efficacy of chloroquine or hydroxychloroquine in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2021, 76(1):30-42
39. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020, 383(21):2041-2052

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

CCI: Δείκτης συννοσοροτήτων Charlson

CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

FiO₂: κλάσμα εισπνευόμενου οξυγόνου

PSI: δείκτης σοβαρότητας της πνευμονίας

pO₂: μερική πίεση οξυγόνου

RTI: λοίμωξη αναπνευστικού

CI: όριο αξιοπιστίας

EOT: επίσκεψη μετά τη λήψη της θεραπείας

TOC: επίσκεψη επιβεβαίωσης θεραπείας

ALT: πυροσταφυλική τρανσαμινάση

APTT: χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης

AST: οξαλοξική τρανσαμινάση

APACHE: αξιολόγηση οξείας φυσιολογίας και χρόνιων προβλημάτων υγείας no: αριθμός

INR: διεθνές κανονικοποιημένο πηλίκο

pO₂/FiO₂: πηλίκο μερικής πίεσης οξυγόνου/εισπνευόμενου κλάσματος οξυγόνου

SOFA: διαδοχική αξιολόγηση οργανικής ανεπάρκειας

KA: κανονική απόκλιση

OR: λόγος σχετικών πιθανοτήτων

PSI: δείκτης σοβαρότητας πνευμονίας