

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

*Original*

On the association of Hydroxychloroquine and Azithromycin in treating Covid-19 in Italy / Sparavigna, Amelia Carolina. -  
ELETTRONICO. - (2020). [10.5281/zenodo.4020695]

*Availability:*

This version is available at: 11583/2824572 since: 2022-11-23T15:16:57Z

*Publisher:*

Zenodo

*Published*

DOI:10.5281/zenodo.4020695

*Terms of use:*

This article is made available under terms and conditions as specified in the corresponding bibliographic description in the repository

*Publisher copyright*

(Article begins on next page)

# 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, versions from May 14, 2020 to June 13, 2020, Update 9 September 2020. DOI: 10.5281/zenodo.4020695 - Keywords: Drugs, Covid-19, Hydroxychloroquine, Azithromycin

- 
- 1 - Introduction
  - 2 - Information from Italian Government (April 11, 2020)
  - 3 - AIFA document (April 8, 2020)
  - 4 - More information
  - 5 - Where has been the association of azithromycin and hydroxychloroquine used for?
  - 6 - A large number?
  - 7 - How many people in Italy?
  - 8 - Risks during treatment (May 5, 2020)
  - 9 - It does not work (April 23, 2020)
  - 10 - In any case, be careful
  - 11 - Nuova scheda informativa AIFA
  - 12 - Scholar articles
  - 13 - PRO and CONTRO time-series
  - 14 - Discussion (6 June 2020) - The case of Lancet
  - 15 - Suggested reading Plos Medicine (September 2, 2020)
  - 16 - Discussione (7 Giugno 2020, in Italiano)
  - 17 - Reumatologia
  - 18 - Cure, antivirali e vaccini
  - 19 - "Covi a casa" - Nota del 13 Giugno 2020
  - 20 - E se avesse avuto ragione sull'idrossiclorochina?
  - 21 - Funziona
  - 22 - Non funziona
  - 23 - Segnalazioni e conclusione (9 Settembre 2020)
- References

## 1 - Introduction

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, Azithromycin. It is mentioned in the web page where we find the presentation of the clinical trials Solidarity and Hidro-stop [2,3] ( archived <http://archive.is/Ye9iG> ). As we can find in news and

literature, Azithromycin, alone or associated with Hydroxychloroquine, has been used in Italy to treat Covid-19. It seems that the treatment of the disease by means of this drug associated with Hydroxychloroquine 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-19<sup>1</sup>.

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 has been the use of this association of drugs in the country. The recommendations of AIFA<sup>2</sup> are also reported. Some information can be deduced from the press about a proposed effectiveness of these drugs.

## 2 - Information from Italian Government (April 11, 2020)

As previously told, we find Azithromycin mentioned by Italian Government at the web page [www.salute.gov.it/portale/malattieInfettive/dettaglioNotizieMalattieInfettive.jsp?lingua=italiano&id=4433](http://www.salute.gov.it/portale/malattieInfettive/dettaglioNotizieMalattieInfettive.jsp?lingua=italiano&id=4433) (dated 11 April 2020; archived <http://archive.is/25XbJ>). The web page tells that "Solidarity" is an international trial<sup>3</sup>. "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 Idrossicloroquina" - Lo studio "Hidro-stop - somministrazione precoce di idrossicloroquina" autorizzato da AIFA per la sperimentazione clinica dell'Idrossicloroquina 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 macrolidi<sup>4</sup>, 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'Idrossicloroquina, 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

---

1 <https://www.connexionfrance.com/French-news/French-researcher-in-Marseille-posts-successful-Covid-19-coronavirus-drug-trial-results> - Archived <http://archive.is/111sq> - 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](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>

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>

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 Hydro-stop trials<sup>5</sup>.

### 3 - 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 information concerning the association of the two drugs, hydroxychloroquine and azithromycin, in treating Covid-19, as proposed by a study made in France<sup>6</sup>, led by Didier Raoult.

AIFA document tells 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 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 concerning 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 has been 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 azithromycin<sup>7</sup>, according to the same dosage

---

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.

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.

schedule used by Gautret et al.<sup>8</sup>, 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)<sup>9</sup>.

#### 4 - More information

About Azithromycin, we can find more information in the article "Tutti i colpi di scena della serie Idrossiclorochina COVID-19/Farmaci", written by Simonetta Pagliani, dated 7 June 2020. <https://www.scienzainrete.it/articolo/tutti-colpi-di-scena-della-serie-idrossiclorochina/simonetta-pagliani/2020-06-07> (archived <http://archive.is/bPqpc>). That is, All twists and turns of COVID-19 Hydroxychloroquine / Drugs series. The pivot of this article is Hydroxychloroquine. However, we have to consider its partner, the Azithromycin. "è da tenere d'occhio anche un prequel delle dispute scientifiche odierne, costituito da almeno tre studi sulla sicurezza dell'azitromicina, il partner favorito dell'antimalarico". A prequel exists to today's scientific disputes, consisting of at least three studies on the safety of azithromycin, the favourite partner of the antimalarial.

"Già nel 2012, l'FDA aveva dato rilievo a uno studio del New England Journal of Medicine (NEJM) che riportava, in persone trattate con un ciclo di 5 giorni di azitromicina (o di levofloxacina), un rischio di morte aumentato rispetto a quello dei soggetti trattati con amoxicillina, ciprofloxacina o con nessun farmaco. ... Nel 2015, una metanalisi cinese di 33 studi pubblicati a partire dal 1966 (con coinvolgimento di quasi 21 milioni di pazienti totali), ha rilevato che somministrazione di macrolidi è associata a una frequenza di eventi avversi cardiaci quali aritmia ventricolare e morte ... (Cheng YJ, Nie XY, et al. The role of macrolide antibiotics in increasing cardiovascular risk. J Am Coll Cardiol 2015). Infine, nel 2018, l'FDA ha emanato un warning relativo ai rischi della somministrazione dei macrolidi e, in particolare, della claritromicina, ... sulla base dei risultati del follow-up di dieci anni di un ampio trial danese (Clarithromycin for stable coronary heart disease increases all-cause and cardiovascular mortality and cerebrovascular morbidity over 10years in the CLARICOR randomised, blinded clinical trial. Int J Cardiol 2015; 182: 459-65)."

In 2012, FDA highlighted a study published by the New England Journal of Medicine (NEJM) that reported, for people treated during a cycle of 5 days with azithromycin (or levofloxacin), an increase of the risk of death compared to that of subjects treated with amoxicillin, ciprofloxacin or with no drugs. In 2015, a Chinese analysis of 33 studies published since 1966 (involving a total of nearly 21 million of patients) found that administration of macrolides is associated with a frequency of cardiac adverse events such as ventricular arrhythmia and death (Cheng YJ, Nie XY, et al. The role of macrolide antibiotics in increasing cardiovascular risk. J Am Coll Cardiol 2015). Finally, in 2018, FDA issued a warning regarding the risks of the administration of macrolides and, in particular, of clarithromycin, ... based on the results of the ten-year follow-up of a large Danish trial (Clarithromycin for stable coronary heart disease increases all-cause and cardiovascular mortality

---

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](https://en.wikipedia.org/wiki/Drug-induced_QT_prolongation)

and cerebrovascular morbidity over 10 years in the CLARICOR randomized, blinded clinical trial. *Int J Cardiol* 2015; 182: 459-65).

The article by Pagliani continues the discussion about Sars-Cov-2. "Va ora focalizzata l'attenzione sui protagonisti: la cloroquina, usata per il trattamento e la chemioprolifassi della malaria e l'idrossicloroquina, per il trattamento dell'artrite reumatoide, del lupus eritematoso sistemico e della porfiria cutanea tarda. ... in Cina è stata dimostrata *in vitro* la loro efficacia anche nell'infezione contro il virus SARS-CoV-2 già in febbraio (Wang M et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV). *Cell Res* 2020 Feb 4). L'effetto antivirale sarebbe dovuto all'alterazione (aumento) del pH endosomiale, che è determinante per la fusione virus-cellula e all'interferenza nella glicosilazione dei recettori cellulari di SARS-COV-2. Negli studi *in vitro*, tale effetto si esplica sia prima sia dopo l'inoculo virale, con idrossicloroquina a concentrazioni minori che con cloroquina. Sulla scorta dei risultati *in vitro* e della conoscenza che questi farmaci si distribuiscono in tutto il corpo, ma sembrano concentrarsi nel polmone, è partita una ventina di studi cinesi *in vivo*, che hanno indotto le autorità cinesi a raccomandare l'idrossicloroquina in prevenzione e trattamento della polmonite in corso di Covid-19 (Multicenter Collaboration Group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for Chloroquine in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020;43:E019. doi: 10.3760) ".

Now we have to consider chloroquine, a drug used for the treatment and chemoprophylaxis of malaria, and hydroxychloroquine which is a drug used for the treatment of rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and cutaneous porphyria. In China, their effectiveness *in vitro* was demonstrated for the SARS-CoV-2 virus in February (Wang M et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV). *Cell Res* 2020 Feb 4). The antiviral effect could have origin from an alteration (increase) of the endosomal pH, which is crucial for virus-cell fusion and interference in the glycosylation of SARS-COV-2 cell receptors. In the *in vitro* studies, this effect occurs both before and after viral inoculation, and for the hydroxychloroquine at lower concentrations than for chloroquine. Based on the *in vitro* results and the knowledge that these drugs spread throughout the body - but it seems that they concentrate in lungs - about twenty Chinese studies have started *in vivo*. These studies led the Chinese authorities to recommend the use of hydroxychloroquine in prevention and treatment of pneumonia in Covid-19 (Multicenter Collaboration Group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for Chloroquine in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020; 43: E019. Doi: 10.3760) "

Then, we arrive to the use of hydroxychloroquine (with or without erythromycin) in France by Didier Raoult and the announcement of its effectiveness.

"In mancanza di altre terapie consolidate, la combinazione idrossicloroquina/azitromicina ha cominciato a essere liberamente prescritta in tutto il mondo e raccomandata in molte linee guida: in aprile," riceve una autorizzazione (Emergency Use Authorization, EUA) dalla FDA. "Nello stesso periodo, l'ospedale milanese di Niguarda, tra gli altri, metteva in protocollo l'idrossicloroquina in qualsiasi fase della malattia, mentre prescriveva l'azitromicina, in associazione, solo nelle fasi meno gravi. Sempre in aprile, la FIMMG (Federazione italiana dei medici di famiglia) ammetteva l'idrossicloroquina ... in un protocollo di gestione territoriale dei casi accertati o anche solo sospetti Covid-19. ... A questi suggerimenti si sono attenuti molti medici di famiglia, nel tentativo di rendersi utili ai loro pazienti e di evitare loro il ricovero (assai temuto) in ospedale. Il documento FIMMG è stato introdotto sulla base di un precedente documento dell'Agenzia Italiana del Farmaco che, però, sconsigliava l'associazione di idrossicloroquina con azitromicina (che avrebbe potuto aumentarne la tossicità, in assenza di chiare prove di una maggiore efficacia della combinazione) e limitava l'uso in profilassi esclusivamente all'ambito di studi clinici".

Due to the absence of other established therapies, the combination hydroxychloroquine / azithromycin began to be freely prescribed worldwide and recommended in many guidelines: in April, it received an authorization (Emergency Use Authorization, EUA) by FDA. "During the same period, the hospital of Niguarda, Milano, among other drugs, used hydroxychloroquine in the protocol of treatment for any stage of the disease, while prescribing azithromycin, in association, only in the less severe stages. Also in April, the FIMMG (Italian Federation of General Practitioners) admitted hydroxychloroquine ... in a protocol for the territorial management of the confirmed cases or even just in cases of Covid-19 surmise ... Many family doctors followed these suggestions in an attempt to make themselves useful to their patients and avoid the (much feared) hospitalization. FIMMG document was introduced on the basis of a previous document of the Italian Medicines Agency (AIFA) which, however, advised against the association of hydroxychloroquine and azithromycin (which could have increased its toxicity, in the absence of a clear evidence of a greater efficacy of the combination) and limited its use in prophylaxis, exclusively to the field of clinical studies.

Who is writing (AC Sparavigna) has not found the mentioned FIMMG document, and no link is given in the article by Pagliani.

## 5 - Where has been the association of azithromycin and hydroxychloroquine used for?

*In any case, according to the news, in Italy the association of azithromycin and hydroxychloroquine has been used at least in Piedmont, Emilia-Romagna, Lombardy, Veneto, Tuscany and Sicily, for the treatment of Covid-19.*

**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-farmacisti-studi-corso-dati-scientifici/metodo-trasparenza\\_principale.shtml](https://www.corriere.it/salute/malattie_infettive/cards/covid-19-punto-farmacisti-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 idrossicloroquina più azitromicina versus idrossicloroquina in pazienti con polmonite di recente insorgenza, di gravità lieve/moderata e che non necessitano 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 by the Università del Piemonte Orientale.

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 idrossicloroquina e azitromicina è in grado di determinare rispetto alla terapia con sola idrossicloroquina 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>

The hospital of Novara is the leader of a national trial for the treatment of Covid. "The general aim of this study ... is to evaluate whether the therapy using a combination of hydroxychloroquine and azithromycin is able to determine - compared to a therapy using just hydroxychloroquine - a more frequent and rapid clinical healing, allowing an early discharge from hospital. This is an objective

of primary interest for the patient, but also for the public health which has the urgent need to reduce the number of hospitalized patients by reducing the length of hospitalizations for pneumonia due to Covid 19 ».

**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 ... ". Physicians are treating 102 patients at home. Results are encouraging, a remission of fever in the first days of treatment has been observed, and the 90% did not require hospitalization, and those who were hospitalized returned home without aggravating", according to Luigi Cavanna. The experience in Piedmont is similar, "The response of patients is significant" says Moreno Ferrarese. 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/idrossicloroquina, 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 [a]zitimicina (a idrossicloroquina) non è, secondo Aifa, acclarata con evidenza significativa, per cui può anche non associarsi all'idrossicloroquina". A wider framework must be taken into consideration too, that is, an online platform that has collected the experiences of 6,300 doctors worldwide, and statistically in almost 40% of cases, doctors agree in saying that the most significant treatment is that where chloroquine / hydroxychloroquine is used, and, in second place, the treatment with azithromycin. Azithromycin is an antibiotic, and would have nothing to do with the contrast of the virus. Antibiotics act against "bacteria", but there is a reason: an antibiotic is used to counteract bacterial over-infections. These over-infections could occur within the framework of a weakening of the immune system. However, "yes antibiotic" or "no antibiotic" is a controversial point; the association of azithromycin (with hydroxychloroquine) is not, according to Aifa, ascertained with significant evidence. Therefore it can also be not associated with hydroxychloroquine.

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> .

From the news reported above, it seems that a database exists which is collecting the experiences of 6,300 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/idrossicloroquina 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 idrossicloroquina e azitromicina con buoni



risultati". Chloroquine or hydroxychloroquine must be prescribed by a general practitioner, or by a medical specialist, who have to evaluate the patient's health status, and understand costs and benefits of the drug, because drugs have side effects, and if there are cardiac problems, for instance, specific assessments must be made. Actually some critical cases exist, for example patients with favism (glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency - G6PD) cannot do this treatment (oxidative stress). In Italy, according to WHO, the incidence of favism ranges from 0.3% to 3% in the population. Andrea Crisanti, by phone, confirmed an encouraging trend: "In Padua we use hydroxycloquine and azithromycin with good results".

About G6PD deficiency, see please <https://zenodo.org/record/3831384#.XtyNftrVLIU>

**Lombardy** - We have read that Hydroxychloroquine and Azithromycin has been used in Niguarda hospital, but it has been used also for the treatment of patients at home. 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](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>

"Celecoxib, sold under the brand name Celebrex among others, is a COX-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID). It is used to treat the pain and inflammation in osteoarthritis, acute pain in adults, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, painful menstruation, and juvenile rheumatoid arthritis". <https://en.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](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». The news reports of the anti-malarial drug, strengthened by an antibiotic. And also heparin. Patients having a mild coronavirus infection (up to "mild" pneumonia) in Tuscany, from now on, are treated at home, by means of therapies decided by general practitioners. "What drugs are we talking about?" First of all hydroxychloroquine: it is an anti-malarial drug; it must be taken (in the case that contraindications do not exist) combined with azithromycin. The antibiotic would enhance the anti-viral effect of the antimalarial drug. Enoxaparin, a low molecular weight heparin, is added too, because it is indicated for its anti-thrombotic effect. In fact we realized that in the coronavirus infections there are also thrombotic complications. Therefore the use of this substance is recommended, hoping that it could have also some anti-viral efficacy.

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> .

On 28 April 2020, Il Fatto Quotidiano claims "Coronavirus – Da Nord a Sud 1039 pazienti trattati a casa con idrossiclorochina. Il punto sulla sperimentazione: “Crollo dei ricoveri” - "Si tratta di uno dei trattamenti contro il Covid-19 in sperimentazione ed è approvato dall'Aifa (Agenzia Italiana del Farmaco). Non tutti i medici sono concordi. Per Massimo Galli "non è utile come profilassi contro questo virus". In Italia il primo a utilizzarlo è stato il direttore di Ematologia-Oncologia di Piacenza, Luigi Cavanna. Da Varese a Imola, da Napoli ad Alessandria fino ad Ascoli Piceno: le testimonianze dei medici che hanno utilizzato il farmaco". Archived <http://archive.is/d8ynk> - From North to South, in Italy, 1039 patients are treated at home with hydroxychloroquine. Here the point concerning this experimentation: "Collapse of hospitalizations" - This is one of the treatments against Covid-19 being tested and approved by the Aifa. However, not all doctors agree. According to Massimo Galli "it is not useful for prophylaxis against this virus ". In Italy the first to use it [hydroxychloroquine] was the director of Hematology-Oncology Department of Piacenza hospital, Luigi Cavanna. From Varese to Imola, from Naples to Alessandria up to Ascoli Piceno: the testimonies of the doctors who used the drug ". Archived <http://archive.is/d8ynk>

On April 28, there were 201505 persons affected by Sars-Cov-2. Then 1039 corresponds just to the 0.5 % of all the patients. Il numero 1039 corrisponde solo allo 0.5 percento.

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 drug<sup>10</sup>, based on hydroxychloroquine, to treat Covid-19 in Italy?

As we have seen, the press is not usually giving the amount of patients, treated at home with hydroxychloroquine, and when numbers are given, they seem quite small with respect to the total.

---

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

## 6 - 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/](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 physician 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.

## 7 - 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/cloroquina-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 idrossicloroquina, 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'idrossicloroquina (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 the risks in this 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*<sup>11</sup> 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 (we have already mentioned them in the section "More information").

## 8 - Risks during treatment (May 5, 2020)

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 using 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 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 favourable 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.

---

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".

## 9 - It does not work (April 23, 2020)

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/](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.

## 10 - 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-scientiati-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].

## 11 - 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 cloroquina 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](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](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, published about April 2020.

## 12 - Scholar articles

In [10], it is the publication concerning the French study led by Didier Raoult, IHU-Méditerranée Infection, Marseille. In [10], the authors tells 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.

In [14], it is told that " In the largest reported cohort of COVID-19 patients to date treated with chloroquine/hydroxychloroquine {plus minus} azithromycin, no instances of TdP [ Torsade de pointes] or arrhythmogenic death were reported. Although use of these medications resulted in QT prolongation, clinicians seldomly needed to discontinue therapy. Further study of the need for QT interval monitoring is needed before final recommendations can be made".

See also [15-20]. In [20], 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 [15] is dated 11 May 2020. We will find it mentioned in the following PRO and CONTRO discussion.

## 13 - 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.nyl.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, PRO and CONTRO, and we have also reported some recent publications and news about the risks of the association of the two drugs.*

*The main question that we are proposing here 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.*

#### **14 - Discussion (6 June 2020) - The case of Lancet**

Nella versione, 10.5281/zenodo.3831174 del 17 Maggio 2020, e precedenti, 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/](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".

Clinicians and pharmacologists knew that hydroxychloroquine, like many others in its class of drugs, should be administered with caution to subjects whose electrocardiogram reveals the so-called "Qt tract" longer than normal. ... At the beginning of the pandemic, among the many drugs already used for other pathologies, Plaquenil (commercial name of hydroxychloroquine) was also used. The result was often positive: if taken in the first days after the onset of symptoms, it was able to block the progression of the disease and, above all, to avoid the worst consequence, that is, the landing in the Intensive Care. ... [About the use of hydroxychloroquine] The scientific community immediately split: on the one hand, the supporters of the therapeutic validity obtained in the treated patients, on the other, the sceptics who expressed serious doubts about the cases considered as "anecdotal" cases. Both right and wrong for these factions; in fact hydroxychloroquine will be authorized by Aifa on March 17th, also allowing the start of clinical trials and allowing territorial (that is, at home) and hospital administration.

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 Lancet<sup>12</sup>, 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". We arrive at May 25, 2020, when WHO "freezes the launched trials, on the basis of an article (author Mandeep Mehra) which, published in the prestigious British magazine The Lancet, underlines the danger of the drug, especially concerning the cardiological experinces. The AIFA aligns itself, refers to the journal and, in turn, limits the administration of the drug only to the studies already in progress, but prohibits its prescription: the physician (that is a generalist medical practitioner) who decides to administer the drug would take on her/his own responsibility.

Lo studio pubblicato su Lancet solleva però dei dubbi e delle critiche<sup>13</sup>. L'articolo alla fine viene 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)". However, the study published by Lancet raises some doubts and criticisms. The article is eventually withdrawn and WHO authorizes again the trials with hydroxychloroquine, "while AIFA does not withdraw from its veto. An intransigence that detonates the anger of doctors in medicine". One hundred and forty doctors therefore submit a request for revocation. "So they write in the application: "Given the significant impact that this suspension has and could have in the management of the epidemic from Covid-19, in light of the absence of valid therapeutic alternatives, we contest the decision as taken superficially and in contrast with the preliminary scientific evidence, including relevant data from the area (Novara, Piacenza, Alessandria, Milan and 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". The article also contains a statement. Pietro Luigi Garavelli, director of infection diseases at the Ospedale Maggiore della Carità in Novara tells that Plaquenil has proven to be effective in treating patients in the early stages of the disease. "I refer to subjects who recently have had fever accompanied by tonsillitis and / or dry cough and / or dyspnoea and, sometimes, diarrhea. It is proven being not so effective in the more advanced stages of the infection, therefore in hospitalized patients. In short, Plaquenil is valid if administered at the beginning and not in the following stages [of Covid-19]. Among other things, under the supervision of the physician, it is a manageable drug that has allowed us to treat patients at home, avoiding their hospitalization and the collapse of the health system. This is the basis of the

---

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

"Covid at home" protocol defined in the province of Alessandria".

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/](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".

In this article we find the following statement. In Italy the use of hydroxychloroquine both in the first stage of Covid-19 disease, in suspect cases and also for prophylaxis, for example by doctors and nurses, is widespread in territorial medicine and in some hospital wards. The different experiences have been shared in a chat on Whatsapp where mostly general practitioners but also physicians from hospitals, specialized in different branches of medicine, are enrolled: there are around 200 of them, many of them from Lombardy but also from other regions. "I supported the territorial doctors [generalist medical practitioners] in the chat, sharing the hospital experience: in the sub-intensive care unit of the hospital of Lodi we have used hydroxychloroquine, azithromycin and heparin from the first days", explains Valentino De Filippis, anesthesiologist-resuscitator of the Italian Army, serving for support, moved from the military hospital of Milan to Lodi, from March 4. "The collected data will have to be analyzed - he added -. Throughout Italy the protocol has been the same, with a deferred use of cortisone drugs." De Filippis said that "hydroxychloroquine did not produce problems, of course patients with cardiac problems should have to be monitored, but I dissent that it may increase the risk of death in patients with 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.

From the sentences of these two articles, it is clear that, in addition to the hospitals, hydroxychloroquine has been used for the treatment of Covid-19 patients at home, in combination with azithromycin or with other drugs. In one of the sentences it is also clearly stated that hydroxychloroquine has been used for prophylaxis too. It would be extremely interesting the analysis of data about the effectiveness of this drug for prophylactic treatment.

## **15 - Suggested reading Plos Medicine (September 2, 2020)**

Here a discussion from "COVID-19 prevention and treatment: A critical analysis of chloroquine and hydroxychloroquine clinical pharmacology", by Nicholas J. White et al. in Plos Medicine [24].

"Confusion over toxicity has seriously hampered clinical trials of hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 infections. This began on May 22, 2020, when a large retrospective observational study reported strong associations between their use and ventricular tachycardia and

death in hospitalised COVID-19 patients" (see in PLOS Medicine the Ref. 79). "It now transpires that the data were almost certainly fabricated, and the paper has been retracted. Nevertheless, despite immediate major concerns over the study's validity (which prompted 201 researchers to write an open letter to the authors and to The Lancet [80]), regulatory authorities in the UK (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency [MHRA]) immediately advised pausing of all trials involving hydroxychloroquine. The French authorities did the same. Shortly afterwards, WHO suspended recruitment to the hydroxychloroquine arm of the SOLIDARITY trial, which made headline news across the world. In response, the data monitoring committee (DMC) of the largest randomised controlled trial (RCT) in hospitalised COVID-19 patients (RECOVERY: a UK-based trial that had randomised 10,680 patients and enrolled over 1,500 patients in the hydroxychloroquine arm) conducted an emergency review of their unblinded data. This concluded that the trial should continue. Shortly afterwards, the hydroxychloroquine arm of RECOVERY was stopped because of lack of efficacy (not toxicity)" [24].

The last summery point of [24] tells the following. "Large, well-conducted randomised clinical trials with appropriate monitoring are required to determine if chloroquine and hydroxychloroquine have preventive or treatment efficacy in COVID-19 and acceptable safety. Current recommendations for their use outside of clinical trials are not justified at this time".

*And here we end the discussion in English. From now on, we continue in Italian.*

## **16 - Discussione (7 Giugno 2020, in Italiano)**

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? We have seen, in previous articles, that we have 140 doctors involved in the AIFA instance and 200 doctors in the Whatsapp group. But how many doctors are there in Italy?

Al 2018, <https://www.infodata.ilssole24ore.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 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, archiviato <http://archive.vn/v6ZHH> . . "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.

Due to the given numbers, it is evident that the number of doctors involved in treating the Covid-19 disease is much larger than those of the two groups mentioned above. Therefore, all these doctors in medicine have an enormous and important amount of information.

In <https://www.iltempo.it/cronache/2020/04/08/news/andrea-savarino-ricercatore-clorochina-contro-sars-1-istituto-superiore-sanita-1310692/> , 12 Aprile 2020, archiviato <http://archive.is/885iy> , si dice che Andrea Savarino, ricercatore dell'Istituto Superiore di Sanità, "raccoglie 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'idrossiclorochina 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'idrossiclorochina 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 idrossiclorochina, 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-idrossiclorochina-sars-cov2-1321227/> (link non più funzionante in data odierna) archiviato al link <http://archive.is/RIOWy> . Si riferisce al lavoro [1].

Se le cose stanno come dice il Tempo, allora sarebbe utile un'analisi dati relativa.

## 17 - 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/idrossiclorochina, 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 reumatologiche 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>

## 18 - 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 azitomicina 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, spossatezza)."" 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.

## 19 - "Covi a casa" - Nota del 13 Giugno 2020

Abbiamo visto che ci sono diverse opinioni, ma soprattutto che articoli pubblicati di recente, come il [20], non evidenziano effetti positivi. In Italia, l'AIFA rimane sulla sua posizione.

Nelle news si trova "Ovada; L'assessore regionale Icardi e il progetto 'Covi a casa': "Prima si avviano le cure e più facili sono le guarigioni". 10 Giugno 2020. Archiviata <http://archive.is/nOaax> . "L'assessore regionale alla Sanità Icardi [Piemonte] ha condiviso con i colleghi delle altre regioni il modello di presa in carico precoce dei pazienti affetti da sospetta infezione Covid-19 sperimentato nell'Asl di Alessandria e partito proprio dal Distretto sanitario Ovada-Acqui. Dal 18 marzo alla fine di aprile, il Distretto sanitario Acqui-Ovada ... ha preso in carico, e seguito a casa, 340 pazienti, con una forte riduzione dei ricoveri, in controtendenza dunque con i dati della provincia alessandrina, tra le più colpite della regione. Su 340 pazienti, infatti, si sono registrati 22 ricoveri e 9 decessi, numeri molto inferiori alle attese in base ai dati epidemiologici. «Il messaggio emerso dal progetto, coordinato dai dottori Paola Varese e Claudio Sasso e denominato "Covi a casa", è forte e chiaro. Più precocemente si avviano le cure, maggiori sono le probabilità di guarigione. ... Clinica, esami ematici domiciliari e elettrocardiogramma sono stati sufficienti per identificare i malati, selezionarli per profili di rischio e avviare precocemente un trattamento farmacologico articolato che ha avuto successo» – ribadisce l'assessore Icardi".

Sullo Spiffero si dice ""nel distretto Acqui e Ovada dell'Asl di Alessandria, dal 18 marzo al 30

aprile," si è avuta "una drastica riduzione dei ricoveri, in controtendenza con i dati della stessa provincia, tra le più colpite del Piemonte". Archiviato <http://archive.is/oMWHb>

L'affermazione di "controtendenza" coi dati della provincia alessandrina non è chiara. Aquis e Ovada sono in provincia di Alessandria. Inoltre si legge, "qui in provincia di Alessandria abbiamo somministrato il Plaquenil [idrossiclorochina] nei primi otto giorni della malattia, a discrezione dei medici di base, con un dosaggio basso e non abbiamo mai riscontrato problemi. Anzi: abbiamo registrato degli effetti benefici sui sintomi. Il ricorso al ricovero ospedaliero è diminuito", viene detto da Orazio Barresi, responsabile del Servizio Igiene e Sanità Pubblica dell'Asl di Alessandria. 28 Maggio 2020, archiviato <http://archive.is/K25Wi>.

In data 5 Giugno, Icardi ha chiesto confronto con AIFA. "Coronavirus, Icardi chiede un confronto con Aifa sul Plaquenil: "Senza alternative saltano i protocolli a domicilio" L'assessore alla Sanità del Piemonte: "L'uso della idrossiclorochina sul trattamento precoce del Covid ha dato risultati incoraggianti". Archiviato <http://archive.is/7E9D6>

## **20 - E se avesse avuto ragione sull'idrossiclorochina?**

Si trovano anche discussioni dal titolo " Idrossiclorochina. E se Donald Trump avesse avuto ragione sul farmaco? Ne parliamo con il Prof. Alessandro Capucci". 11 Giugno <https://www.affaritaliani.it/medicina/idrossiclorochina-se-donald-trump-avesse-avuto-ragione-sul-farmaco-678249.html> refresh\_ce ( archiviato <http://archive.is/BjzVd> ).

E' ben noto che Donald Trump ha assunto idrossiclorochina a scopo preventivo. Essendo stato assunto il farmaco del Presidente americano come prevenzione, lo "scopo preventivo" non dovrebbe essere confuso con lo "scopo curativo" dell'idrossiclorochina. In ogni caso, il giornalista, Daniele Rosa, si rivolge, su una "materia complicata che ci piacerebbe rendere più semplice", al Prof. Alessandro Capucci Direttore della Clinica Cardiologia e Aritmologia dell'Università Politecnica delle Marche – Ospedale Torrette di Ancona, che così risponde.

"Si è imparato già da mesi a riconoscere il meccanismo con cui il virus, una volta attaccato l'ospite, produce la malattia che può portare ai severi sintomi polmonari fino alla morte. Il virus entra attraverso i recettori ACE-2 e favorito soprattutto, ma non solamente, da condizioni predisponenti quali ipertensione arteriosa, diabete mellito, patologie cardiache porta a un progressivo e rapido sviluppo di una reazione infiammatoria con elevata produzione di citochine (una vera e propria tempesta) che innescano quella manifestazione clinica che è stata già valutata per altre patologie e che è la sindrome da antifosfolipidi". Sulla tempesta delle citochine si veda [21].

"Tale sindrome conosciuta anche nei pazienti sofferenti di lupus eritematoso sistemico si complica con processi trombotici endovascolari, anche a livello polmonare, come verificatosi largamente nei pazienti malati di Coronavirus. La clorochina e ancora meglio, perché più sicuro, il suo derivato idrossiclorochina sono fra i farmaci utili in terapia cronica nei pazienti con lupus, proprio per la dimostrata azione di riduzione dei livelli di anticorpi antifosfolipidi. Tali sostanze sono infatti regolarmente approvate per tale impiego. Anche il temuto effetto di prolungamento del QT si è dimostrato di scarsa importanza clinica soprattutto per l'idrossiclorochina anche per impiego prolungato. Già all'inizio della pandemia quindi, nei nostri paesi occidentali, si conosceva che il virus SARS-CoV-2 poteva procurare una reazione infiammatoria molto grave nel nostro organismo ad insorgenza dopo pochi giorni di incubazione ma che vi era una possibile arma per impedire non l'attacco della malattia ma la sua deleteria evoluzione infiammatoria: la pluritestata, anche per terapie prolungate, idrossiclorochina. La naturale conseguenza di queste semplici osservazioni sarebbe stata di impiegare tale sostanza al primo insorgere dei sintomi influenzali, quindi a malattia già in atto, quindi precocemente, proprio per bloccare la tempesta infiammatoria".

Questo è quanto dichiara Alessandro Capucci, dell'Università Politecnica delle Marche, che continua ancora. "Le linee guida nel nostro paese, emanate dal Comitato Tecnico-Scientifico, erano da subito altre e cioè un paziente se colpito da febbre doveva aspettare a casa per almeno 5 giorni,



eventualmente avvisando solo il medico di medicina generale che non era nemmeno tenuto ad andare a visita domiciliare. Unica terapia consigliata: tachipirina. Solo dopo 5 giorni di febbre, questa persistendo o comparendo sintomi più importanti quali dispnea, anosmia, diarrea profusa, allora si poteva ricorrere a ricovero ospedaliero. A quel punto chiaramente la cascata infiammatoria si era già innescata, la sindrome da antifosfolipidi era all'apice e quasi nulle le possibilità di contrastare con efficacia l'avanzare della malattia'. ... Malgrado queste premesse, gli studi invece con l'impiego di idrossiclorochina (anche associata all'antibiotico Azitromicina) si sono concentrati sui pazienti già ospedalizzati, in condizioni di malattia quindi avanzata: naturalmente i risultati non sono stati positivi sia in termini di efficacia che di sicurezza. Sono usciti in verità anche lavori di efficacia positivi ma su numeri non grandi e per pazienti trattati più precocemente".

Alessandro Capucci non fornisce i riferimenti a questi studi, ma afferma che "La scienza ufficiale ha contestato questi lavori proprio perché non controllati, non randomizzati e con piccoli numeri. Come conseguenza si è assistito ad un rallentamento se non in qualche caso blocco dell'impiego della idrossiclorochina motivandolo soprattutto in termini di sicurezza (QT lungo e aritmie) anche per un breve impiego (7 giorni e con dosi medie, 200 mg x 2 al giorno)".

Dopo le varie dichiarazioni che si sono lette sulla stampa, è fondamentale che i dati sull'uso di idrossiclorochina e azitromicina nel trattamento a casa di Covid-19 vengano analizzati. Allo stesso tempo è fondamentale conoscere quali altri farmaci sono stati usati, in combinazione o in alternativa, dell'idrossiclorochina.

## 21 - Funziona

Publicato il 10 Giugno, <https://www.tpi.it/cronaca/idrossiclorochina-aifa-non-sblocca-farmaco-20200609617135/> archiviato <http://archive.is/YRXAR>

"L'assessore regionale alla Sanità del Piemonte e coordinatore della Commissione Salute della Conferenza delle Regioni, Luigi Genesio Icardi, ha chiesto un'audizione all'Agenzia Italiana del Farmaco (Aifa) – la settimana scorsa – per l'attivazione di un "registro 648", procedura per consentire l'erogazione di un farmaco a carico del Servizio sanitario nazionale. Per ora, ancora nulla è cambiato". Si legge poi che "Studi scientifici della Sorbona e di Yale suggeriscono risultati diversi da quelli pubblicati su Lancet (che infatti ritira lo studio contro idrossiclorochina)". Attenzione: gli autori NON hanno ritirato la loro pubblicazione su Lancet a seguito degli studi della Sorbona e di Yale. "Nelle ultime settimane sono state pubblicate due ricerche scientifiche che attaccavano proprio i risultati di Lancet. Secondo lo studio condotto dal Dipartimento di Salute Pubblica della Sorbona di Parigi, l'azitromicina (AZM) e l'idrossiclorochina (HCQ) accelerano il recupero di pazienti con Covid-19 trattati precocemente, entro i primi giorni dalla comparsa della sintomatologia (febbre, ageusia anosmia, difficoltà respiratorie, ecc). Nello studio della Sorbona è stata valutata l'efficacia e la sicurezza di AZM da sola o in combinazione con HCQ, prescritti in un ambiente di assistenza primaria (domiciliare). ... In questa ricerca 88 pazienti hanno ricevuto 3 trattamenti diversi: un gruppo con HCQ (20 pazienti), uno con HCQ e AZM (34 pazienti), e nel terzo nessun trattamento (34 pazienti). I tempi medi per raggiungere il recupero clinico sono stati rispettivamente di 9 giorni per i pazienti trattati con HCQ e AZM, 12,9 giorni con AZM, e 25,8 giorni per (NST) ovvero senza alcun trattamento. La differenza è significativa. Inoltre, nessuna tossicità cardiaca è stata registrata in nessun paziente".

L'articolo si trova al Rif.22 ed è un preprint. L'abstract dice: "Azithromycin (AZM) and hydroxychloroquine (HCQ) have proven their antiviral effect in vitro. We aimed to assess the efficacy and safety of AZM alone or combined to HCQ, prescribed, at an early stage, in patients with Covid-19, in a primary care setting. Eighty-eight patients received either no or a symptomatic treatment (NST) (n=34) or AZM alone (n=34) or AZM+HCQ (n=20). The efficacy end point was the time to clinical recovery and the safety end point was the occurrence of cardiovascular events. The mean (SD) times to achieve clinical recovery were respectively 25.8 days (11.1), 12.9 days

(13.4) and 9.2 days (9.3), showing a statistically significant difference between NST and AZM alone ( $p < 0.0001$ ) or AZM+HCQ ( $p < 0.0001$ ). To improve the evidence level, a case-control analysis was performed on a sample of 57 patients (19/group) matched for age, sex and BMI. The statistical difference between NST and AZM was confirmed ( $p = 0.0149$ ) as well as the difference with AZM+HCQ ( $p = 0.0002$ ). No cardiac toxicity was recorded in any patient. No statistical difference was shown between AZM and AZM+HCQ groups, although the dual therapy tended to be more effective in patients over 50 years, based on an analysis using the cox model. In conclusion, AZM and AZM+HCQ favourably impacted the course of the disease. We need trials, ideally prospective/double blind, to show if a statistical difference can be evidenced with a broader group, and clarify the indications of each treatment depending on initial clinical presentation".

Viene poi ancora detto in [www.tpi.it](http://www.tpi.it) che "L'ultima pubblicazione della Oxford Academic, dimostra risultati significativi rispetto alla terapia precoce con il farmaco nei pazienti sintomatici ad alto rischio Covid-19". Il Rif. è il 23. L'abstract dice "An outpatient treatment that prevents hospitalization is desperately needed. Two candidate medications have been widely discussed: remdesivir, and hydroxychloroquine+azithromycin. Remdesivir has shown mild effectiveness in hospitalized inpatients, but no trials have been registered in outpatients. Hydroxychloroquine+azithromycin has been widely misrepresented in both clinical reports and public media, and outpatient trials results are not expected until September. Early outpatient illness is very different than later hospitalized florid disease and the treatments differ. Evidence about use of hydroxychloroquine alone, or of hydroxychloroquine+azithromycin in inpatients, is irrelevant concerning efficacy of the pair in early high-risk outpatient disease. Five studies, including two controlled clinical trials, have demonstrated significant major outpatient treatment efficacy. Hydroxychloroquine+azithromycin has been used as standard-of-care in more than 300,000 older adults with multicomorbidities, with estimated proportion diagnosed with cardiac arrhythmias attributable to the medications 47/100,000 users, of which estimated mortality is <20%, 9/100,000 users, compared to the 10,000 Americans now dying each week. These medications need to be widely available and promoted immediately for physicians to prescribe".

## 22 - Non funziona

Si conclude con una dichiarazione opposta e molto secca. Ecco cosa dice al "Giornale" Francesco Trotta, dirigente dell'Agenzia italiana del farmaco, in data 13 Giugno 2020, <https://www.ilgiornale.it/news/cronache/ci-sar-seconda-ondata-covid-se-s-quando-1869866.html> , archiviato <http://archive.is/K5VMM>

Domanda: "L'Aifa ha sospeso l'uso dell'idrossiclorochina e 140 medici italiani hanno fatto istanza all'Agenzia e al ministero della Salute chiedendo di utilizzarlo nella fase precoce della malattia. È utile in questa fase? Quali sono le conseguenze del farmaco nel corpo?" - Risposta: "Siamo a conoscenza di questa nota inviata dai 140 medici. In realtà l'Agenzia *ha sospeso la rimborsabilità del farmaco a carico del SSN (Servizio Sanitario Nazionale ndr) per il trattamento nei pazienti positivi al Sars-Cov-2*. Questa decisione è originata dalla valutazione delle evidenze disponibili che, allo stato attuale, suggeriscono una efficacia nulla dell'idrossiclorochina nel trattamento del Covid-19. È importante sottolineare che gli studi clinici autorizzati sull'idrossiclorochina in Italia sono diversi e stanno proseguendo. Qualora dovessero emergere ulteriori dati sul potenziale beneficio di questa molecola, saranno resi disponibili e saranno tenuti in considerazione ai fini della valutazione dell'Agenzia. L'idrossiclorochina non è efficace, nemmeno nella fase precoce della malattia. Tuttavia con l'aumentare dei pazienti esposti alla molecola, aumenta la frequenza degli effetti avversi noti a carico di questo trattamento".

*Dell'importanza dell'analisi dei dati italiani si è già detto molte volte in precedenza. Resta ancora una domanda: supponendo che azitromicina e idrossiclorochina siano efficaci per Covid-19, se il paziente affetto da tale malattia non può usare tali farmaci, che alternative ha a sua disposizione?*

## 23 - Segnalazioni e conclusione (9 Settembre 2020)

Si rimanda alla lettura di tre articoli recenti. Dal primo di questi possiamo vedere che l'AIFA ha mantenuto la sua posizione sull'idrossiclorochina.

Cominciamo con l'articolo del 10 Agosto 2020 su <https://www.galileonet.it/idrossiclorochina-covid-19-studi/> archiviato <https://archive.is/cKFL1>, intitolato "Covid-19, l'idrossiclorochina non funziona: bocciatura definitiva per l'antimalarico che ci aveva fatto sperare", e che riporta le dichiarazioni di Anthony Fauci. Nell'articolo si dice: "Nel mentre però, accanto alle esperienze riportate dalla pratica clinica, ai problemi su alcune ricerche, sono arrivati anche i risultati degli studi allestiti in questi mesi per rendere più complete le evidenze sulla possibile efficacia dell'idrossiclorochina. E non solo ridimensionano gli entusiasmi, ma li smorzano sostanzialmente. Lo ha fatto, solo pochi giorni fa anche l'immunologo Anthony Fauci, che intervistato da Andrea Mitchell della Msnbc sul tema, ha detto: "I dati scientifici, i dati cumulati sui trial, vale a dire delle sperimentazioni cliniche che sono state randomizzate e controllate a dovere, tutti hanno mostrato consistentemente che l'idrossiclorochina non è efficace". Al link <https://youtu.be/o4fwoNvNHbY> trovate l'intervista ad Anthony Fauci.

L'articolo su galielonet.it riporta anche informazioni sull'AIFA: si dice "Anche l'Aifa, ancora prima, aveva sospeso (e poi confermato) l'uso dei farmaci al di fuori delle sperimentazioni cliniche, tanto in ambito ospedaliero che domiciliare". Attenzione: la parentesi "(e poi confermato)" si riferisce a quanto detto prima, ossia alla sospensione. Il link fornito è alla scheda AIFA, 22 Luglio 2020 - [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/idrossiclorochina\\_22.07.2020.pdf/764add8f-f08f-0e26-df75-952986e54b8b](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/idrossiclorochina_22.07.2020.pdf/764add8f-f08f-0e26-df75-952986e54b8b) - dove si ha una discussione dettagliata dei risultati dei trials.

<b>Chi può prescrivere il farmaco in emergenza COVID?</b>	<b>Modalità di prescrizione</b> L'uso off label di HCQ e CQ al di fuori di sperimentazioni cliniche non è né autorizzato né rimborsato dal SSN.
---	--

<b>Per quali pazienti è raccomandabile?</b>	<b>Linee di Indirizzo per l'uso terapeutico</b> In questa fase dell'epidemia, considerate le evidenze attualmente disponibili, l'AIFA conferma la sospensione dell'uso dell'idrossiclorochina, da sola o in associazione ad altri farmaci, al di fuori degli studi clinici. Per analogia tale disposizione si intende applicata anche alla cloroquina  <b>Linee di Indirizzo per l'uso profilattico</b> Al di fuori delle osservazioni <i>in vitro</i> , le evidenze disponibili non consentono di definire il ruolo di idrossiclorochina nella profilassi dell'infezione da SARS-CoV-2. Si conferma quindi che l'uso profilattico deve essere considerato esclusivamente nell'ambito di studi clinici.
---	---

Vi è poi l'articolo del 27 Agosto che dice "Covid, idrossiclorochina da sola inefficace: +27% mortalità con antibiotico" [https://www.adnkronos.com/salute/farmaceutica/2020/08/27/covid-idrossiclorochina-sola-inefficace-mortalita-con-antibiotico\\_jloyQpCRxkiGU3b2pM1MfK.html?refresh\\_ce](https://www.adnkronos.com/salute/farmaceutica/2020/08/27/covid-idrossiclorochina-sola-inefficace-mortalita-con-antibiotico_jloyQpCRxkiGU3b2pM1MfK.html?refresh_ce) archiviato <https://archive.is/0yvkW> - L'antibiotico è l'azitromicina. "Non riduce la mortalità nei pazienti con Covid-19 quando utilizzata da sola [l'idrossiclorochina], e anzi aumenta del 27% quando usata in combinazione con l'antibiotico Azitromicina. Resta sotto i riflettori l'idrossiclorochina, già protagonista mediatica fin dall'inizio della pandemia, e spesso citata da vari potenti del mondo, a cominciare dal presidente Usa Donald Trump. Questa volta a rinfocolare il

dibattito scientifico sul farmaco è una nuova metanalisi pubblicata su 'Clinical Microbiology and Infection', la rivista ufficiale della European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Esmcid)". L'articolo è il Rif.25.

Si conclude con un articolo del 28 Agosto, dove ci si interroga sulla idrossiclorochina, e si dice che "Alcuni nuovi studi inducono a rivalutare alcune frettolose e premature conclusioni. E rendono necessari approfondimenti con pazienti ben selezionati". Pubblicato su La Repubblica, archiviato all'indirizzo <https://archive.is/MfYfA> oppure [https://www.repubblica.it/salute/medicina-e-ricerca/2020/08/28/news/ancora\\_1\\_idrossiclorochina\\_un\\_preludio\\_alla\\_resurrezione\\_-265603100/](https://www.repubblica.it/salute/medicina-e-ricerca/2020/08/28/news/ancora_1_idrossiclorochina_un_preludio_alla_resurrezione_-265603100/) - Si dice in questo articolo: "Alcuni studi, uno dei quali poi ritrattato, mostravano aumentata mortalità nei soggetti trattati con cloroquina. (vedi anche la meta-analisi recentemente pubblicata da Clinical Microbiology and Infection)." Lo studio ritrattato è quello su Lancet ed il recente studio su Clinical Microbiology and Infection [25] parla dell'idrossiclorochina, ma la mortalità non è riferita a questo medicinale da solo ma all'associazione con l'azitromicina<sup>14</sup>. Chi scrive su La Repubblica, Antonio Cassone, continua osservando che data l'assenza di specifiche terapie per Covid-19, la cloroquina è diventata "un farmaco largamente adoperato sin dall'inizio della pandemia, soprattutto per merito dei ricercatori cinesi, e ancor oggi questo farmaco è ufficialmente incluso nelle linee guida cinesi per il trattamento di Covid-19". Dall'impulso dato dai ricercatori cinesi, sono nate circa una sessantina di ricerche, riguardanti terapie e profilassi. "In particolare, i risultati di un complesso trial randomizzato e controllato (Recovery), cioè il golden standard della corretta sperimentazione clinica, hanno indicato l'inefficacia terapeutica della idrossi-cloroquina, e insieme ad altre pubblicazioni, anche il rischio di gravi effetti collaterali, in particolare cardiologici, quando la cloroquina è associata all'azitromicina, una combinazione farmacologica particolarmente adoperata da ricercatori francesi". Antonio Cassone, che ha scritto l'articolo de La Repubblica, è uno dei ricercatori che, nel 2003, in concomitanza dell'epidemia di Sars, hanno dimostrato che la cloroquina aveva attività antivirale in vitro [26,27].

E così concludiamo leggendo un articolo del 18 Febbraio 2020, pubblicato dall'Istituto Superiore di Sanità, che ci dice come si è arrivati, partendo dal risultato *in vitro* del 2003 e seguito alla proposta del 2005 per l'uso della cloroquina sul virus della Sars [28], alla sperimentazione della cloroquina per il Sars-Cov-2, articolo archiviato in <https://archive.is/5ypta> dal link [https://www.iss.it/primopiano/-/asset\\_publisher/o4oGR9qmvUz9/content/coronavirus-come-si-%25C3%25A8-arrivati-alla-sperimentazione-della-cloroquina](https://www.iss.it/primopiano/-/asset_publisher/o4oGR9qmvUz9/content/coronavirus-come-si-%25C3%25A8-arrivati-alla-sperimentazione-della-cloroquina) - Si era al 18 Febbraio. "La scorsa settimana è stato annunciato che la cloroquina ed il ritonavir (una delle due componenti di lopinavir) hanno un effetto inibitorio sul nuovo coronavirus nCoV 2019, che condivide con il virus della SARS circa l'80% del genoma". Ma l'articolo riportava una dichiarazione importante: "Invito tutti alla massima cautela," dichiara Andrea Savarino, "perché spesso effetti osservati in vitro ed in modelli animali non si rivelano poi riproducibili quando traslati all'uomo, e anche se i primi risultati sui pazienti sembrano positivi ci vorrà tempo per avere un'indicazione definitiva".

Mi pare che queste parole siano un'ottima conclusione per questa discussione sull'uso di idrossiclorochina ed azitromicina in Italia.

## 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>

14 Da [25], "Hydroxychloroquine was not significantly associated with mortality: pooled Relative Risk RR=0.83 (95% CI: 0.65-1.06, n=17 studies) for all studies and RR=1.09 (95% CI: 0.97-1.24, n=3 studies) for RCTs. Hydroxychloroquine with azithromycin was associated with an increased mortality: RR=1.27 (95% CI: 1.04-1.54, n=7 studies). We found similar results with a Bayesian meta-analysis".

lingua=italiano&id=4433

[3] [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/azitromicina\\_08.04.2020.pdf/951fa605-0bf9-3882-ae2f-15128fe97a1b](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., Wadhvani, L., Bar-Cohen, R., Barbhayya, 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] Mercuro, 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] Saleh, M., Gabriels, J., Chang, D., Kim, B.S., Mansoor, A., Mahmood, E., Makker, P., Ismail, H., Goldner, B., Willner, J. and Beldner, S. (2020). The effect of chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin on the corrected QT interval in patients with SARS-CoV-2 infection. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*.

[15] 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] - PMID: PMC7215635

- [16] 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 - PMID: PMC7207176
- [17] 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 - PMID: PMC7202514
- [18] 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] - PMID: PMC7204663
- [19] 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 - PMID: PMC3170143
- [20] 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.
- [21] Sparavigna, Amelia Carolina. (2020, May 11). Covid-19 Cytokine Release Syndrome and Drugs. Zenodo. <http://doi.org/10.5281/zenodo.3820413>
- [22] Guérin, V.; Lévy, P.; Thomas, J.; Lardenois, T.; Lacrosse, P.; Sarrazin, E.; Regensberg de Andreis, N.; Wonner, M. Azithromycin and Hydroxychloroquine Accelerate Recovery of Outpatients with Mild/Moderate COVID-19. Preprints 2020, 2020050486 (doi: 10.20944/preprints202005.0486.v1).
- [23] Harvey A Risch, Early Outpatient Treatment of Symptomatic, High-Risk Covid-19 Patients that Should be Ramped-Up Immediately as Key to the Pandemic Crisis, *American Journal of Epidemiology*, <https://doi.org/10.1093/aje/kwaa093>
- [24] Nicholas J. White, James A. Watson, Richard M. Hoglund, Xin Hui S. Chan, Phaik Yeong Cheah, Joel Tarning (2020). COVID-19 prevention and treatment: A critical analysis of chloroquine and hydroxychloroquine clinical pharmacology. *PLOS Medicine*. Published: September 3, 2020 <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003252>
- [25] Thibault Fiolet, Anthony Guihur, Mathieu Rebeaud, Matthieu Mulot, Nathan Peiffer-Smadja, Yahya Mahamat-Saleh (2020). Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. Published: August 26, 2020, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.022>
- [26] Savarino, A., Boelaert, J. R., Cassone, A., Majori, G., & Cauda, R. (2003). Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *The Lancet infectious diseases*, 3(11), 722-727.
- [27] Savarino, A., Di Trani, L., Donatelli, I., Cauda, R., & Cassone, A. (2006). New insights into the antiviral effects of chloroquine. *The Lancet infectious diseases*, 6(2), 67-69.
- [28] Savarino, A. (2005). Expanding the frontiers of existing antiviral drugs: possible effects of HIV-1 protease inhibitors against SARS and avian influenza. *Journal of clinical virology*, 34(3), 170-178.