



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

**Przegląd doniesień naukowych
dla antybiotyków w leczeniu COVID-19**

Opracowanie analityczne AOTMiT

Wersja 1.0

data ukończenia 15.06.2021 r.

KLUCZOWE INFORMACJE

- W leczeniu pacjentów z COVID-19 obserwuje się powszechne stosowanie antybiotyków (głównie makrolidów, β -laktamów, cefalosporyn i fluorochinolonów) w celu zapobiegania wtórnym zakażeniom bakteryjnym oraz ze względu na potencjalne działanie przeciwwirusowe i przeciwzapalne niektórych substancji z tej grupy leków. Z powodu ryzyka rozwoju antybiotykooporności, działania takie muszą znajdować silne uzasadnienie w wynikach wiarygodnych badań klinicznych, a w przypadku ich braku, racjonalne stosowanie antybiotykoterapii powinno ograniczać się do leczenia koinfekcji.^{1,2}
- Kryteria włączenia do przeglądu spełniło łącznie 5 RCTs. Nie włączono żadnego przeglądu systematycznego RCTs.
- Spośród badań włączonych do przeglądu, najwyższą wiarygodnością odznacza się badanie Horby 2021 (RECOVERY). Kolejne dwa badania wysokiej jakości to Butler 2021 (PRINCIPLE) oraz Hinks 2021.
- W badaniach Horby 2021 (RECOVERY), Butler 2021 (PRINCIPLE) i Hinks 2021, porównujących azytromycynę (AZM) w połączeniu z terapią standardową (ang. *Standard of Care*, SoC) do SoC różnice wyników dla wszystkich ocenianych punktów końcowych nie osiągnęły istotności statystycznej.
- W porównaniu AZM i CLT (kларыtromycyna) w połączeniu z SoC do SoC (Rashad 2021) istotne statystycznie różnice na korzyść obu interwencji osiągnięto w zakresie punktów końcowych: czas do uzyskania negatywnego wyniku testu PCR; czas trwania gorączki, kaszlu, duszności; uzyskanie poprawy w wynikach badań CT klatki piersiowej. Istotnych statystycznie różnic nie odnotowano dla punktów końcowych dotyczących czasu trwania utraty węchu i objawów żołądkowo-jelitowych. Badanie zostało przeprowadzone w populacji egipskiej i cechuje je niska jakość.
- W porównaniu AZM do linkomycyny (Guyenmez 2020) istotne statystycznie różnice w wynikach osiągnięto na korzyść linkomycyny – punkt końcowy: wyleczenie (negatywny wynik badania PCR popłuczyn pęcherzykowo-oskrzelowych), jednak badanie obejmowało nieliczną próbę (N=24) i dotyczyło populacji tureckiej.
- **W żadnym z włączonych do przeglądu badań nie zaobserwowano wpływu zastosowania AZM na występowanie zgonu, hospitalizacji lub konieczności wspomagania wentylacji.**
- Analizując wyniki badań, należy wziąć pod uwagę ich ograniczenia wynikające między innymi z małej liczebności prób (Guyenmez 2020) lub braku zaślepienia w części odnalezionych badań. Dodatkowo, w opisywanych badaniach, pacjenci różnili się pod względem ciężkości stanu klinicznego, występowania chorób współistniejących oraz zastosowanej opieki standardowej.
- **Wyniki przeanalizowanych badań wskazują, że AZM nie wykazuje korzystnego działania w leczeniu COVID-19.** Stosowanie CLT + SoC związane było z korzystnym działaniem w zakresie części ocenianych punktów końcowych w porównaniu do SoC. Zastosowanie linkomycyny było skuteczniejsze w porównaniu do azytromycyny, jednak badania, w których CLT i linkomycyna stanowiły interwencję cechuje niska jakość i/lub mała liczebność próby.
- Do czasu uzyskania wyników badań dla innych antybiotyków, uzasadnione stosowanie antybiotykoterapii w przebiegu zakażenia wirusem SARS-CoV-2 wydaje się słuszne w przypadkach związanych z wystąpieniem nadkażenia bakteryjnego.

¹ Langford 2021

² Cong 2021

1. CEL

Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa antybiotyków w leczeniu pacjentów z COVID-19.

2. METODYKA

Przeprowadzono przegląd systematyczny bazy informacji medycznej – PubMed (data ostatniego wyszukiwania 09.06.2021 r.). W celu odnalezienia doniesień jeszcze nieopublikowanych w ww. bazie, przeprowadzono również przegląd baz publikacji typu *pre-print* – www.medrxiv.org oraz www.researchsquare.com. W analizie wykorzystano również zasoby bazy COVID-19 (www.covid19.aotm.gov.pl). W aneksie dokumentu zamieszczono strategię wyszukiwania wykorzystywane na rzecz przeglądu.

Szczegółowe kryteria włączenia i wyłączenia badań do przeglądu zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Kryteria włączenia badań do przeglądu dla antybiotyków w terapii COVID-19

	Kryteria włączenia
Populacja	Pacjenci z COVID-19
Interwencja	Antybiotykoterapia
Komparator	Inne postępowanie terapeutyczne / zachowawcze / opieka standardowa
Punkt końcowy	Nie zdefiniowano – wszystkie zdefiniowane w protokołach punkty końcowe dla oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa
Rodzaj badań	Randomizowane kontrolowane badania kliniczne Przeglądy systematyczne RCTs

Tabela 2. Kryteria wyłączenia badań z przeglądu dla antybiotyków w terapii COVID-19

	Kryteria wyłączenia
Populacja	Populacja nieobejmująca pacjentów z COVID-19
Interwencja	Interwencja inna niż podanie antybiotyku oraz interwencje obejmujące antybiotyk w połączeniu z hydroksychlorochiną, iwermektyną; antybiotyk podany w ramach terapii standardowej
Komparator	Hydroksychlorochina, iwermektyna, antybiotyk stosowany jako interwencja
Punkt końcowy	–
Rodzaj badań	Inne niż RCTs, przeglądy systematyczne badań innych niż RCTs

We współpracy z Komitetem Sterującym, nadzorującym prace nad Zaleceniami w COVID-19, zaproponowano poziomy doniesień naukowych w celu określenia stopnia wiarygodności uzyskanych wyników (Tabela 4). Zastosowano również gradację wyniku badania klinicznego przy uwzględnieniu rodzaju analizowanego punktu końcowego (klinicznie istotny/zastępczy punkt końcowy) oraz wielkości efektu (wykazanie różnic istotnych statystycznie na korzyść ramienia badanego lub kontrolnego) – Tabela 3.

Tabela 3. Istotność wyniku badania pierwotnego

IS różnice na korzyść interwencji – istotny klinicznie punkt końcowy
IS różnice na korzyść interwencji – zastępczy punkt końcowy
Brak IS różnic pomiędzy ramionami badania
IS różnice na korzyść ramienia kontrolnego – zastępczy punkt końcowy
IS różnice na korzyść ramienia kontrolnego – istotny klinicznie punkt końcowy

Tabela 4. Poziomy dowodów naukowych*

Poziom	Opis
A	<ul style="list-style-type: none"> • Wyniki >1 poprawnie zaprojektowanych RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji), • Metaanaliza poprawnie zaprojektowanych RCTs, • Wyniki ≥ 1 RCT uzupełnione danymi z wysokiej jakości rejestrów;
B	<ul style="list-style-type: none"> • Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
C	<ul style="list-style-type: none"> • RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
D	<ul style="list-style-type: none"> • Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji, • Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe, • Poprawnie zaprojektowany rejestr, • Metaanaliza wyżej wymienionych badań pierwotnych.
E	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane lub nierandomizowane próby kliniczne z licznymi (>2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, niewłaściwa metoda randomizacyjna, brak ITT), • Badania obserwacyjne prospektywne z licznymi ograniczeniami metodycznymi, retrospektywne badania z grupą kontrolną
F	<ul style="list-style-type: none"> • Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
G	<ul style="list-style-type: none"> • Opis przypadku

*Prezentacja przyjętych poziomów wiarygodności na podstawie podejścia ACC/AHA (2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, dostęp online: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000000678>).

3. WYNIKI PRZEGLĄDU

W ramach przeprowadzonego przeglądu zidentyfikowano 5 prób klinicznych z randomizacją.

Nie zidentyfikowano badań wtórnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (przeglądy systematyczne RCTs).

W Tabeli 5 zestawiono badania odnalezione w ramach przeglądu. Opisy metodyki i wyników badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu przedstawiono w tabelach zamieszczonych w aneksie do dokumentu.

Tabela 5. Zestawienie włączonych badań dla skuteczności i profilu bezpieczeństwa antybiotyków w COVID-19

Lp.	Badanie	Ramię badane		Ramię kontrolne (n)	Rodzaje analizowanych punktów końcowych	Poziom wiarygodności
		Interwencja (n)	Dawka antybiotyku			
1.	Horby 2021 (RECOVERY)	Azytromycyna + SoC (n=2582)	500 mg, stosowana raz dziennie przez 10 dni	SoC (n=5181)	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> śmiertelność w ciągu 28 dni (%).</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> mediana czasu, który upłynął do wypisania (dni); wypis ze szpitala w ciągu 28 dni (%); Otrzymanie inwazyjnej wentylacji mechanicznej lub zgon (%); inwazyjna wentylacja mechaniczna (%), śmierć (%);</p> <p><u>Pomocnicze punkty końcowe:</u> zalecenie wentylacji (%); wentylacja nieinwazyjna (%), wentylacja mechaniczna (%); pomyślne zaprzestanie inwazyjnej wentylacji mechanicznej (%); stosowanie hemodializy lub hemofiltracji (%).</p>	C
2.	Butler 2021 (PRINCIPLE)	Azytromycyna + SoC (n=526)	500 mg, stosowana raz dziennie przez 3 dni	SoC (n=862)	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> hospitalizacja lub zgon w ciągu 28 dni (%); pierwsze zaraportowane wyzdrowienie w ciągu 28 dni (%); czas, który upłynął do pierwszego zaraportowanego wyzdrowienia – dni, mediana (IQR).</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> Trwały powrót do zdrowia (%); czas, który upłynął do trwałego powrotu do zdrowia – dni, mediana (IQR); złagodzenie wszystkich objawów (%); czas, który upłynął do złagodzenia wszystkich objawów – dni, mediana (IQR), długotrwałe złagodzenie wszystkich objawów – dni, mediana (IQR), początkowe zmniejszenie nasilenia objawów (%); czas, który upłynął do początkowej redukcji nasilenia objawów – dni, mediana (IQR); ocena samopoczucia pacjenta (1 najgorsze samopoczucie, 10 najlepsze samopoczucie) – średnia (SD); ocena samopoczucia pacjenta (wynik WHO-5 Well-Being Index) – średnia (SD); kontakt z jedną lub kilkoma jednostkami ochrony zdrowia zgłoszony przez pacjenta (%); kontakt z jedną lub kilkoma jednostkami ochrony zdrowia zgłoszony przez lekarza rodzinnego (%); przepisanie antybiotyków (%), ocena szpitalna bez przyjęcia (%); podanie tlenu (%); wentylacja mechaniczna (%); przyjęcie na Oddział Intensywnej Terapii.</p>	C
3.	Hinks 2021	Azytromycyna + SoC (n=147)	2x250mg, stosowana doustnie raz dziennie przez 14 dni	SoC (n=148)	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> hospitalizacja lub śmierć z jakiegokolwiek przyczyny w ciągu 28 dni.</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> progresja choroby do niewydolności oddechowej lub zgonu; śmierć z jakiegokolwiek przyczyny; progresja choroby do zapalenia płuc; bezpieczeństwo i tolerancja terapii; szczytowe nasilenie choroby.</p>	C
4.	Rashad 2021	Azytromycyna + SoC (n=107)	500 mg co 24 godz. przez 7 dni	SoC (n=99)	Zmiana wyniku testu PCR na negatywny, długość trwania gorączki, kaszlu, duszności, zaniku wężchu, objawów żołądkowo-jelitowych, poprawa w CT klatki piersiowej.	E
		Klarytromycyna + SoC (n=99)	500 mg co 12 godz. przez 7 dni			
5.	Güvenmez 2020	LINCOCIN® (n=12)	LINCOCIN® 600 mg dożylnie dwa razy dziennie przez 5 dni	–	Wyleczenie (negatywny wynik badania PCR popłuczyn pęcherzykowo-oskrzelowych).	E
		AZITRO® (n=12)	AZITRO® w dawce 500 mg w pierwszym dniu i 250 mg w dniach 2-5, doustnie			

IQR – rozstęp ćwiartkowy (ang. Interquartile Range); SoC – standardowa opieka (ang. Standard of Care).

Podsumowanie wyników badań pierwotnych

Horby 2021 (RECOVERY)

Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie eksperymentalne z grupą kontrolną, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa azytromycyny u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19. Zostało przeprowadzone w Wielkiej Brytanii w 176 szpitalach.

W badaniu wzięło udział 7763 pacjentów, z czego 2582 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy z azytromycyną (500 mg raz dziennie przez 10 dni), natomiast 5181 losowo przydzielono do grupy kontrolnej – opieki standardowej.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była 28-dniowa śmiertelność. W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano medianę czasu do wypisu ze szpitala; częstość wypisu ze szpitala w ciągu 28 dni; otrzymywanie inwazyjnej wentylacji mechanicznej lub zgon. W badaniu oceniano również pomocnicze punkty końcowe, które dotyczyły zalecenia wentylacji: nieinwazyjnej, mechanicznej; pomyślnego zaprzestania inwazyjnej wentylacji mechanicznej; stosowanie hemodializy lub hemofiltracji.

W badaniu w żadnym z ww. punktów końcowych nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów stosujących azytromycyną a grupą kontrolną.

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń:

- Opieka standardowa może różnić się między ośrodkami.
- Kryterium włączenia obejmowało również pacjentów z podejrzeniem COVID-19.
- W grupie kontrolnej było dwa razy więcej uczestników niż w grupie z interwencją.
- Randomizacja została przeprowadzona bez stratyfikacji.

Butler 2021 (PRINCIPLE)

Adaptacyjne, prowadzone metodą otwartej próby (ang. *open-label*), prospektywne, randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność stosowania azytromycyny u pacjentów z podejrzeniem infekcji SARS-CoV-2 z podwyższonym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19. Badanie przeprowadzone w Wielkiej Brytanii.

W badaniu wzięło udział 1388 uczestników, którzy zostali przypisani w stosunku 1:1 do grupy interwencji (azytromycyna w połączeniu ze standardową opieką) lub grupy kontrolnej (standardowa opieka). Kryteria kwalifikacji do badania obejmowały pacjentów w wieku ≥ 60 lat lub między 50–65 r.ż. z chorobami współistniejącymi, takimi jak: osłabienie układu odpornościowego spowodowane stosowanym leczeniem lub chorobą; choroby serca; nadciśnienie; astma lub choroby płuc; cukrzyca; łagodne zaburzenia czynności wątroby; przebyty udar lub problemy neurologiczne. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do ramion badania była zbliżona. 88% uczestników zarówno w grupie interwencji, jak i komparatora miało choroby współistniejące.

Pierwszorzędowne punkty końcowe stanowiły: hospitalizacja lub zgon w ciągu 28 dni; pierwsze zaraportowane wyzdrowienie w ciągu 28 dni; czas, który upłynął do pierwszego zaraportowanego wyzdrowienia. Różnice wyników dla wszystkich punktów końcowych były nieistotne statystycznie.

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń badania:

- Uczestnicy odpowiadali na pytania o swoim stanie zdrowia za pomocą dziennika on-line – ocena subiektywna.
- Część uczestników włączono do badania bez potwierdzonego wyniku testu PCR, z podejrzeniem zakażenia SARS-CoV-2 na podstawie symptomów.
- Rodzaj zastosowanej opieki standardowej mógł różnić się w zależności od ośrodka w jakim prowadzono terapię.

Hinks 2021

Prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne w populacji brytyjskiej, oceniające skuteczność azytromycyny w zapobieganiu hospitalizacji, niewydolności oddechowej (objawiającej się koniecznością nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej bądź inwazyjnej wentylacji mechanicznej) oraz śmierci u pacjentów leczonych ambulatoryjnie z łagodną/umiarkowaną postacią COVID-19.

W badaniu wzięło udział 295 pacjentów, przydzielonych do dwóch grup porównujących zastosowanie azytromycyny w połączeniu z opieką standardową do opieki standardowej stosowanej samodzielnie.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do ramion badania była zbliżona. U ponad 70% badanych w obu ramionach nie występowały żadne choroby współistniejące, u ok. 20% badanych odnotowano występowanie nadciśnienia, a u ok. 10% – cukrzycę.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów hospitalizowanych lub śmierć z jakiegokolwiek przyczyny w ciągu 28 dni od randomizacji. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: odsetek pacjentów hospitalizowanych, u których wystąpiła progresja choroby do niewydolności oddechowej wymagająca nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej bądź inwazyjnej wentylacji mechanicznej lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny w ciągu 28 dni od randomizacji; zgon z jakiegokolwiek przyczyny; odsetek pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby do zapalenia płuc; różnice w szczytowym nasileniu choroby zgodnie z 9-stopniową skalą ciężkości; bezpieczeństwo i tolerancja azytromycyny na podstawie zdarzeń niepożądanych.

Wyniki badania charakteryzowały się brakiem istotności statystycznej w związku z czym nie udowodniono, że stosowanie azytromycyny skutecznie zapobiega hospitalizacji, niewydolności oddechowej oraz śmierci w porównaniu ze standardową opieką medyczną.

W zakresie pozostałych parametrów także nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń:

- Do badania włączano tylko pacjentów z łagodnym/umiarkowanym nasileniem choroby COVID-19, którzy mogli mieć lepsze rokowanie niż pacjenci w stanie ciężkim/krytycznym.
- Rodzaj zastosowanej opieki standardowej mógł różnić się w zależności od ośrodka w jakim prowadzono terapię.
- Publikacja jest pre-printem.

W badaniu wzięło udział 7763 pacjentów, z czego 2582 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy z azytromycyną (500 mg raz dziennie przez 10 dni), natomiast 5181 losowo przydzielono do grupy kontrolnej – opieki standardowej.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była 28-dniowa śmiertelność. W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano medianę czasu do wypisu ze szpitala; częstość wypisu ze szpitala w ciągu 28 dni; otrzymywanie inwazyjnej wentylacji mechanicznej lub zgon. W badaniu oceniano również pomocnicze punkty końcowe, które dotyczyły zalecenia wentylacji: nieinwazyjnej, mechanicznej; pomyślnego zaprzestania inwazyjnej wentylacji mechanicznej; stosowanie hemodializy lub hemofiltracji.

Rashad 2021

W jednoośrodkowym, randomizowanym badaniu *open-label* Rashad 2021 przeprowadzonym w Egipcie sprawdzano wpływ makrolidów (klarytromycyny lub azytromycyny) na przebieg COVID-19 u 305 pacjentów z łagodną postacią choroby w porównaniu ze standardową opieką, ukierunkowaną na łagodzenie gorączki (przy pomocy paracetamolu) i kaszlu. Pacjenci zakwalifikowani do badania mieli aktywną infekcję SARS-CoV-2 (potwierdzoną testem PCR), saturację >90% oraz nie więcej niż 25% zmian w CT klatki piersiowej i odbywali kwarantannę w przejściowym ośrodku opieki dla osób z łagodnym przebiegiem COVID-19.

Pacjenci w ramionach badanych otrzymywali azytromycynę w dawce 500 mg/24h przez 7 dni (n=107) lub klarytromycynę 500 mg/12h przez 7 dni (n=99) w połączeniu ze standardową opieką. Ramię kontrolne otrzymywało jedynie standardową opiekę.

Głównymi punktami końcowymi była długość trwania poszczególnych objawów COVID-19, spośród których na skutek zastosowania makrolidów w sposób istotny statystycznie skrócił się czas trwania gorączki, kaszlu i duszności, odpowiednio o ok. 8-9, ok. 8 i ok. 5 dni. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w działaniu pomiędzy azytromycyną i klarytromycyną. Mierzono także czas do uzyskania negatywnego wyniku testu PCR (nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami) oraz uzyskanie poprawy w badaniu CT (zaobserwowano różnice istotne statystycznie).

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń:

- Nie określono, jakiej metody użyto do randomizacji.
- Nie sprecyzowano czasu obserwacji.
- Brak analizy ITT – początkowo do badania zarekrutowano 450 osób, jednak wyniki przedstawiono bez uwzględnienia pacjentów, którzy wycofali zgodę na badanie lub u których nie udało się przeprowadzić badania CT płuc 2 tygodnie po zakończeniu badania (w ramieniu

azytromycyny było to 43 pacjentów, w ramieniu klarytromycyny 51 pacjentów i 51 pacjentów w grupie kontrolnej).

- Publikacja jest pre-printem.

Güvenmez 2020

Prospektywne, jednośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne w populacji tureckiej, porównujące skuteczność stosowania linkomycyny i azytromycyny u pacjentów z łagodną/umiarkowaną postacią COVID-19.

W badaniu wzięło udział 24 pacjentów z COVID-19 potwierdzonym testem PCR (ang. *polymerase chain reaction*, reakcja łańcuchowa polimerazy) oraz zapaleniem płuc potwierdzonym wynikiem tomografii komputerowej. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do ramion badania była zbliżona. Natomiast, nie przedstawiono informacji dotyczących występowania u pacjentów chorób współistniejących.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było wyleczenie pacjentów potwierdzone negatywnym wynikiem badania PCR popłuczyn pęcherzykowo-oskrzelowych w ciągu 6 dni od randomizacji.

W zakresie ocenianego punktu końcowego odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść linkomycyny ($p=0,012$). Liczba wyleczonych pacjentów była znacznie wyższa w grupie przyjmującej linkomycynę w porównaniu do grupy przyjmującej azytromycynę (83% vs 33%).

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń:

- Nie przedstawiono informacji o występujących u pacjentów chorobach współistniejących.
- Niska liczebność badanych grup.
- Badanie nie zostało przeprowadzone w populacji europejskiej.
- Nie przedstawiono wyników badania dla innych punktów końcowych (np. czas trwania hospitalizacji).

Tabela 6. Wyniki RCT

L.p.	Autor badania, rok	Poziom wiarygodności	Ramię badane [N]	Ramię kontrolne [N]	Zgony n/N	Zgony/Hospitalizacja w ciągu 28 dni n/N	Wentylacja/Tlenoterapia n/N	Poprawa kliniczna/wyleczenie n/N	Progresja choroby n/N	Szczytowe nasilenie choroby	Bezpieczeństwo i tolerancja n/N
1.	Horby 2021 (RECOVERY)	C	2582	5182	Zgony w ciągu 28 dni Zalecenie stałej inwazyjnej wentylacji lub śmierć‡	Mediana czasu, który upłynął do wypisania=10 dni Wypis ze szpitala w ciągu 28 dni	IVM non-IV	Pomyślne zaprzestanie inwazyjnej wentylacji mechanicznej Analiza ograniczona do tych dotyczących inwazyjnej wentylacji mechanicznej występującej przy randomizacji.			
2.	Butler 2021 (PRINCIPLE)	C	526	862		Pacjenci z pozytywnym wynikiem testu na SARS-CoV-2 Liczba pacjentów hospitalizowanych	Liczba pacjentów wymagających podania tlenu Liczba pacjentów wymagających mechanicznej wentylacji	Pacjenci z pozytywnym wynikiem testu na SARS-CoV-2 Pierwsze zareportowane wyzdrowienie Liczba dni do pierwszego zareportowanego wyzdrowienia			
3.	Hinks 2021	C	147	148	Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny w ciągu 28 dni	Hospitalizacja lub śmierć w ciągu 28 dni			Progresja choroby do niewydolności oddechowej lub zgonu Progresja choroby do zapalenia płuc	Różnice w szczytowym nasileniu choroby wg 9-stopniowej skali	Występowanie poważnych zdarzeń niepożądanych Komplikacje w trakcie hospitalizacji
4.	Rashad 2021	E	107 99	99				Różnica pomiędzy oboma ramionami badanymi i kontrolą w czasie trwania (w dniach) objawów: - gorączka (ok. 7,7–9), - kaszel (ok. 7,5–7,8), - duszności (ok. 4,6–4,7). Brak różnicy pomiędzy ramionami badanymi. Różnica w czasie trwania objawów żołądkowo-jelitowych i utraty wężu.			
5.	Güvenmez 2020	E	LINCOCIN® – 12 AZITRO® – 12	–				Wyleczenie (negatywny wynik PCR popłuczyn pęcherzykowo-oskrzelowych) LINCOCIN®: 10/12 AZITRO®: 4/12 ^RR=2,5 (1,08; 5,79) ^NNT=2 (6; 1)			

NR – nieosiągnięty (ang. *Not Reached*); IVM – mechaniczna wentylacja inwazyjna; non-IVM – wentylacja nieinwazyjna.

^Obliczenia własne Agencji.

^^Szacowany HR (ang. *Hazard Ratio*) uzyskany z modelu proporcjonalnego hazardu Coxa skorygowanego o wiek, choroby współistniejące na początku badania, czas trwania choroby i przynależność do ramienia interwencji na początku badania, z 95% przedziałem ufności.

*Szacowany HR uzyskany z modelu wykładniczego, bayesowskiego, odcinkowo skorygowanego względem wieku i chorób współistniejących na początku badania, z 95% przedziałem ufności bayesowskim. HR >1 sprzyja azytromycynie.

§Nieskorygowane ryzyko względne ze względu na niską częstość zdarzeń.

‡Analizy wykluczają te dotyczące jakiegokolwiek formy wentylacji przy randomizacji.

‡Analizy wykluczają te dotyczące inwazyjnej wentylacji mechanicznej przy randomizacji.

4. WNIOSKI

Do przeglądu włączono 5 RCTs. Badania były zróżnicowane pod względem liczebności próby (24 – 7 763) i niejednolite pod względem populacji, której dotyczyły (różne stadia ciężkości wg WHO, leczenie w ramach opieki ambulatoryjnej lub szpitalnej). Jako interwencję stosowano najczęściej azytromycynę, a najczęstszym komparatorem była opieka standardowa.

Spośród badań włączonych do przeglądu, najwyższą wiarygodnością odznacza się badanie Horby 2021 (RECOVERY), 7763 pacjentów. Kolejne dwa badania wysokiej jakości to Butler 2021 (PRINCIPLE) oraz Hinks 2021 (odpowiednio 1388 i 295 pacjentów). Wiarygodność badań Guvenmez 2020 i Rashad 2021 oceniono na niską.

Główne ograniczenia badań dotyczą metodologii (brak możliwości oceny poprawności zastosowanej metody randomizacji, brak analizy ITT lub dobór punktów końcowych), niewystarczająco sprecyzowanego standardu opieki, jak również statusu analizowanych publikacji (2 z nich nie zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach),

W żadnym z badań nie zaobserwowano istotnego statystycznie wpływu zastosowanych antybiotyków na przeżycie pacjentów.

Spośród innych punktów końcowych, istotne statystycznie różnice pomiędzy grupą badaną (AZM+SoC) i kontrolną (SoC) zaobserwowano w zakresie długości trwania gorączki (różnica 7,7–9 dni), kaszlu (różnica 7,5–7,8 dni) i duszności (różnica 4,6–4,7 dni) (Rashad 2021). Badanie zostało przeprowadzone w populacji egipskiej i cechuje je niska jakość.

W porównaniu linkomycyny z AZM, uzyskano istotną statystycznie różnicę wyników na korzyść linkomycyny w zakresie wyleczenia potwierdzonego negatywnym wynikiem badania PCR połączonej pęcherzykowo – oskrzelowych w ciągu 6 dni od randomizacji, jednak badanie cechuje niska jakość i mała liczebność próby (populacja turecka).

Dane dotyczące bezpieczeństwa terapii raportowano w badaniu Hinks 2021 – nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w występowaniu poważnych zdarzeń niepożądanych i komplikacji w trakcie hospitalizacji pomiędzy grupą badaną, otrzymującą AZM w połączeniu z SoC, a grupą kontrolną, otrzymującą jedynie SoC.

Na podstawie odnalezionych badań nie można wnioskować o korzyściach stosowania antybiotyków w leczeniu pacjentów z COVID-19. Pomimo potencjalnych właściwości przeciwwirusowych niektórych antybiotyków, kliniczne znaczenie tego efektu dla przebiegu COVID-19 pozostaje wątpliwe. Nieracjonalne stosowanie tej grupy leków indukuje antybiotykooporność i z tego względu antybiotykoterapia powinna być dedykowana leczeniu pacjentów, u których w przebiegu COVID-19 współistnieje zakażenie bakteryjne.

ANEKS

Tabela 7. Opis metodyki i wyników badania Horby 2021 (RECOVERY)

Horby 2021 (RECOVERY)				
Azithromycin in Hospitalised Patients with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial (The Lancet, 02.02.2021)				
Methodology	Population	Intervention (AZM)	Control (SoC)	Limitations
Investigator-initiated, individually randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial Study period: 7.04.2020 to 27.11.2020 Country: United Kingdom Objective: Evaluation the efficacy and safety of azithromycin in hospitalised patients with COVID-19.	N=7763 <u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> • age ≥ 18 years; • patients admitted to hospital; • clinically suspected or laboratory confirmed SARS-CoV-2 infection. <u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> • prolonged QTc interval; • hypersensitivity to a macrolide antibiotic; • receiving chloroquine or hydroxychloroquine. 	n= 2582 Azithromycin 500 mg by mouth, nasogastric tube, or intravenous injection once daily for 10 days or until discharge, if sooner + SoC	n= 5181 SoC	<ul style="list-style-type: none"> • The usual standard care could vary among centres. • Twice as many participants in the control group as in the intervention group. • The inclusion criterion also included patients suspected of COVID-19. • Randomization was performed without stratification.
	Age, mean (SD)	65,4 (15,6)	65,2 (15,7)	
	Male, n (%)	1604 (62)	3215 (62)	
	Number of days since symptom onset	8 (5–11)	8 (5–11)	
	Number of days since admission to hospital	2 (1–4)	2 (1–4)	
	Respiratory support received			
	No oxygen received, n (%)	490 (19)	918 (18)	
	Oxygen only, n (%)	1940 (75)	3963 (76)	
	Invasive mechanical ventilation, n (%)	152 (6)	300 (6)	
	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 test result			
	Positive, n (%)	2250 (88)	4633 (89)	
	Negative, n (%)	202 (8)	386 (7)	
	Unknown, n (%)	30 (4)	52 (3)	

Horby 2021 (RECOVERY)					
Results					
Outcome	Follow-up period	Intervention (AZM)	Control (SoC)	Relative parameter (95% CI)	Absolute parameter (95% CI)
Primary outcomes					
Mortality	28 days	516 (22)	1162 (22)	\wedge RR=0,97 (0,89; 1,06)	–
Secondary outcomes					
Median time to being discharged alive, days	28 days	10	11	-	–
Discharged from hospital, n (%)	28 days	1788 (69)	3525 (68)	\wedge RR=1,02 (0,98; 1,05)	–
Receipt of invasive mechanical ventilation or death*, n (%)	–	603/2430 (25)	1273/4881 (26)	\wedge RR=0,95 (0,88; 1,04)	–
Invasive mechanical ventilation, n (%)	–	211/2430 (9)	461/4881 (9)	\wedge RR=0,92 (0,79; 1,07)	–
Death, n (%)	–	496/2430 (20)	1028/4881 (21)	\wedge RR=0,97 (0,88; 1,07)	–
Subsidiary clinical outcomes					
Receipt of ventilation †, n (%)	–	226/1368 (17)	491/2705 (18)	\wedge RR=0,91 (0,79; 1,05)	–
Non-invasive ventilation, n (%)	–	214/1368 (16)	467/2705 (17)	\wedge RR=0,91 (0,78; 1,05)	–
Invasive mechanical ventilation, n (%)	–	57/1368 (4)	115/2705 (4)	\wedge RR=0,98 (0,71; 1,34)	–
Successful cessation of invasive mechanical ventilation ‡, n (%)	–	54/152 (36)	95/300 (32)	\wedge RR=1,12 (0,86; 1,47)	–
Use of haemodialysis or haemofiltration §, n (%)	–	105/2539 (4)	224/5102 (4)	\wedge RR=0,94 (0,75; 1,18)	–
Author's conclusion: Azithromycin has no meaningful benefit for hospitalised patients with COVID-19.					

[^]obliczenia własne Agencji

* Analyses exclude those on invasive mechanical ventilation at randomisation

† Analyses exclude those on any form of ventilation at randomisation

‡ Analyses restricted to those on invasive mechanical ventilation at randomisation.

§ Analyses exclude those on haemodialysis or haemofiltration at randomisation.

AZM – Azithromycin; SoC – Standard of Care.

Tabela 8. Opis metodyki i wyników badania Butler 2021 (PRINCIPLE)

Butler 2021 (PRINCIPLE)				
Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial (Lancet, 04.03.2021)				
Methodology	Population	Intervention	Control	Limitations
<p>Priority open-label, multi-group, prospective, adaptive platform, randomised clinical trial in community care. Randomization 1:1</p> <p>Duration of the study: 28 days</p> <p>Country: United Kingdom</p> <p>Objective: assessment of effectiveness of azithromycin to treat suspected COVID-19 among people in the community who had an increased risk of complications.</p>	<p>N=1388</p> <p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • age ≥65; • age ≥50 with comorbidities ^a: <ul style="list-style-type: none"> ○ weakened immune system due to a serious illness or medication (e.g. chemotherapy); ○ heart disease; ○ high blood pressure; ○ asthma or lung disease; ○ diabetes; ○ mild hepatic impairment; ○ stroke or neurological problems. • ongoing symptoms from PCR-confirmed or suspected COVID-19^b; • symptoms started within the past 14 days. <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • use of acute antibiotics; • contraindication to azithromycin. 	<p>n=526</p> <p>AZM (oral, 500 mg, once daily for three days) + SoC^c</p>	<p>n=862</p> <p>SoC^c</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Participants were followed up by responding to questions about their symptoms, antibiotic use, and use of health-care services in a daily, online diary – subjective assessment. • Patients with no SARS-CoV-2 PCR results were included (inclusion criteria was a suspicion of COVID-19, in accordance with the UK National Health Service [NHS] syndromic case definition of high temperature, a new, continuous cough, or a change in sense of smell or taste). • The usual standard of care (SoC^c) could vary among centres.
	Mean age ± SD – yr	60,9 ± 7,9	60,5 ± 7,8	
	Male sex – no (%)	224 (43)	375 (44)	
	Comorbidity – no (%)			
	Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, or lung disease – no (%)	193 (37)	329 (38)	
	Diabetes – no (%)	90 (17)	162 (19)	
	Heart problem* – no (%)	86 (16)	126 (15)	
	High blood pressure for which medication is being taken – no (%)	209 (40)	368 (43)	
	Liver disease – no (%)	16 (3)	23 (3)	
	Stroke or other neurological problem – no (%)	31 (6)	52 (6)	
Taking angiotensin-converting enzyme inhibitor** – no (%)	103 (20)	179 (21)		

Butler 2021 (PRINCIPLE)					
Results					
Outcome	Follow-up (days)	Intervention (AZM)	Control (AZM+SoC)	Relative parameter (95%CI) / p	Absolute parameter (95%CI)
Primary outcomes (primary analysis population)					
Hospitalisation or death – no (%)	28	16/500 (3)	28/823 (3)	RR=0,94 (0,51; 1,72)^	–
First reported recovery – no (%)	28	402/500 (80)	631/823 (77)	RR=1,05 (0,99; 1,11)^	–
Time to first reported recovery – days, median (IQR)	–	7 (3–17)	8 (2–23)	HR=1,08 (0,95; 1,23)***	–
Primary outcomes (SARS-CoV-2-positive analysis population)					
Hospitalisation or death – no (%)	28	11/186 (6)	17/236 (7)	RR=0,82 (0,39; 1,71)^	–
First reported recovery – no (%)	28	136/186 (73)	163/236 (69)	RR=1,06 (0,94; 1,20)^	–
Time to first reported recovery – days, median (IQR)	–	9 (4–NR)	13 (5–NR)	HR=1,12 (0,91; 1,38)***	–
Secondary outcomes					
Sustained recovery – no (%)	–	317/500 (63)	414/629 (66)	RR=0,96 (0,88; 1,05)^	–
Time to sustained recovery – days, median (IQR)	–	19 (7–NR)	20 (7–NR)	HR=0,94 (0,81; 1,09)^	–
Alleviation of all symptoms – no (%)	–	401/420 (95)	473/505 (94)	RR=1,02 (0,99; 1,05)^	–
Time to alleviation of all symptoms – days, median (IQR)	–	3 (1–7)	3 (1–7)	HR=1,04 (0,91; 1,19)^	–
Sustained alleviation of all symptoms – no (%)	–	338/422 (80)	425/510 (83)	RR= 0,96 (0,90; 1,02)^	–
Time to sustained alleviation of all symptoms – days, median (IQR)	–	8 (3–27)	10 (3–24)	HR=0,94 (0,81; 1,09)^	–
Initial reduction of severity of symptoms – no (%)	–	449/494 (91)	554/622 (89)	RR= 1,02 (0,98; 1,06)^	–
Time to initial reduction of severity of symptoms – days, median (IQR)	–	4 (2–10)	4 (1–11)	HR=0,99 (0,88; 1,13)^	–
Rating of how well participant feels (1 worst, 10 best) – mean (SD); [no]	Day 7	7,20 (± 1,80) [484]	7,10 (± 1,90) [620]	0,10 (–0,12; 0,32)† p=0,36	–
	Day 14	7,80 (± 1,80) [484]	7,70 (± 1,70) [613]	0,08 (–0,16; 0,32)† p= 0,51	–
	Day 21	8,00 (± 1,70) [421]	8,00 (± 1,60) [539]	0,03 (–0,25; 0,30)† p=0,86	–
	Day 28	8,00 (± 1,70) [497]	8,30 (± 1,60) [612]	–0,15 (–0,46; 0,16)† p=0,33	–

Butler 2021 (PRINCIPLE)					
Wellbeing (WHO-5 Well-Being Index score) – mean (SD); [no]	Day 14	45,30 (± 23,80) [472]	44,1 (± 24,10) [601]	0,61 (–1,89; 3,11)† p=0,63	–
	Day 28	52,90 (± 23,90) [474]	53,40 (± 24,30) [590]	–0,06 (–2,56; 2,44)† p=0,96	–
Self-reported contact with one or more health-care services – no (%)	–	255/499 (51)	323/628 (51)	RR=1,00 (0,89; 1,12)‡	–
General practitioner reported contact with one or more health-care services – no (%)	–	173/287 (60)	200/387 (52)	RR=1,16 (1,01; 1,32)‡	–
Prescription of antibiotics – no (%)	–	20/271 (7)	26/353 (7)	RR=1,00 (0,57; 1,76)§	–
Hospital assessment without admission – no (%)	–	9/500 (2)	11/629 (2)	RR=1,03 (0,43; 2,46)§	–
Oxygen administration – no (%)	–	10/497 (2)	15/625 (2)	RR=0,84 (0,38; 1,85)§	–
Mechanical ventilation – no (%)	–	2/496 (<1)	5/625 (1)	RR=0,50 (0,10; 2,59)§	–
Intensive care unit admission – no (%)	–	3/495 (1)	5/625 (1)	RR=0,76 (0,18; 3,15)§	–
Author's conclusion: Azithromycin should not be used routinely to treat COVID-19 in the community in older adults, in the absence of additional indications. These findings have important antibiotic stewardship implications during this pandemic, as inappropriate use of antibiotics leads to increased antibiotic resistance.					

^a Patients aged 50–65 years.

^b In accordance with the UK National Health Service [NHS] syndromic case definition of high temperature, a new, continuous cough, or a change in sense of smell or taste.

^c Usual care in the NHS for suspected COVID 19 in the community is largely supportive and focused on managing symptoms.

* e.g. angina, heart attack, heart failure, atrial fibrillation, or valve problems.

**Such as ramipril, lisinopril, perindopril, captopril, or enalapril.

***Estimated HR derived from a Bayesian piecewise exponential model adjusted for age and comorbidity at baseline, with 95% Bayesian credible interval. HR >1 favours azithromycin.

^Agency's own calculations.

^^Estimated HR derived from a Cox proportional hazard model adjusted for age, comorbidities at baseline, duration of illness, and eligibility for azithromycin at baseline, with 95% CI.

†Mixed effect model adjusted for age, comorbidity, duration of illness, eligibility for azithromycin at baseline, and time. Participant was fitted as a random effect; WHO-5 Well-Being Index score was also adjusted for the score at baseline.

‡Relative risk adjusted for age, comorbidities at baseline, duration of illness, and eligibility for azithromycin at baseline.

§Unadjusted relative risk due to low event rate.

AZM – Azithromycin; HR – Hazard Ratio; IQR – Interquartile Range; NR – Not Reached; RR – Relative Risk; SD – Standard Deviation; SoC – Standard of Care.

Tabela 9. Opis metodyki i wyników badania Hinks 2021

Hinks 2021				
A randomised clinical trial of azithromycin versus standard care in ambulatory COVID-19 – the ATOMIC2 trial (MedRxiv pre-print 27.04.2021)				
Methodology	Population	Intervention	Control	Limitations
<p>Prospective, multicenter, open-label, two-arm, randomised superiority clinical trial Randomization: 1:1</p> <p>Duration of the study: 28 days</p> <p>Country: United Kingdom</p> <p>Objective: to determine whether azithromycin is effective in preventing hospitalisation or death in adult patients with clinically-diagnosed COVID-19 infection being managed on an ambulatory care pathway.</p>	<p>N=295</p> <p><u>Inclusion Criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> aged at least 18 years; assessed as appropriate for initial ambulatory (outpatient) management; a clinical diagnosis of highly-probable COVID-19 infection; with onset of first symptoms within the last 14 days; no medical history that might put the patient at significant risk. <p><u>Exclusion Criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> hypersensitivity to any Macrolide or the excipients; fructose intolerance, glucose-galactose malabsorption or sucrose-isomaltase-insufficiency; current therapy with a macrolide antibiotic, hydroxychloroquine or chloroquine; significant myocarditis; prolongation of a corrected QT interval (QTc) >480 msec; significant electrolyte disturbance; clinically relevant bradycardia, ventricular tachycardia, unstable severe cardiac insufficiency; inability to understand written English. 	<p>n=147</p> <p>AZM 2x250mg, orally, once daily for 14 days + usual standard care*</p>	<p>n=148</p> <p>SoC*</p>	<ul style="list-style-type: none"> The study included only COVID-19 patients who were mildly or moderately ill and therefore had a better prognosis than severely or critically ill patients. The usual standard care could vary among centres. Pre-print.
	Mean age [years] (SD)	46,30 (15,53)	45,53 (14,23)	
	Gender, n (%)			
	Male	76 (51,7)	76 (51,4)	
	Female	71 (48,3)	72 (48,6)	
	Total number of comorbidities, n (%)			
	No comorbidities	107 (76,4)	107 (74,3)	
	≥1 comorbidity	33 (23,6)	37 (25,7)	
	Hipertension, n (%)	25 (17,0)	27 (18,2)	
	Diabetes, n (%)	11 (7,5)	14 (9,5)	
	Positive swab results, n (%)	76 (51,7)	76 (51,4)	
	Negative swab results, n (%)	41 (27,9)	38 (25,7)	

Hinks 2021					
Results					
Outcome	Follow-up period	Intervention (AZM+SoC)	Control (SoC)	Relative parameter (95% CI) / p	Absolute parameter (95% CI)
Hospitalisation or death, n/N (%)	28 days	15/145 (10,3)	17/147 (11,6)	OR=0,91 (0,43; 1,92) ^RR=0,90 (0,47; 1,72)	–
Level 2/3 ventilation or death, n/N (%)	28 days	2/145 (1,4)	2/147 (1,4)	^RR=1,01 (0,15; 7,10)	–
All-cause mortality, n/N (%)	28 days	1/145 (0,7)	1/147 (0,7)	^RR=1,01 (0,06; 16,06)	–
Progression to Pneumonia, n/N (%)	28 days	0/119 (0,0)	2/114 (1,8)	p=0,24	–
SAEs	28 days	0/145 (0,0)	0/145 (0,0)	–	–
Complication during hospitalisation, n/N (%)	28 days	3/145 (2,1)	4/147 (2,7)	^RR=0,76 (0,17; 3,34)	–
Comparison of peak severity scores in the ITT population				OR=0,91 (0,57; 1,46)	–
Ambulatory, no limitation of activities, n (%)	28 days	62 (50,0)	60 (45,8)	–	–
Limitation of simple activities, n (%)	28 days	49 (39,5)	57 (43,5)	–	–
Hospitalised, mild disease, no oxygen therapy, n (%)	28 days	3 (2,4)	2 (1,5)	–	–
Hospitalised, oxygen by conventional delivery system ≤40% mask or nasal prongs, n (%)	28 days	5 (4,0)	10 (7,6)	–	–
Hospitalised, oxygen by conventional delivery system >40% mask, n (%)	28 days	3 (2,4)	0 (0,0)	–	–
Hospitalised receiving non-invasive ventilation or receiving high-flow oxygen therapy (HFOT, >15L/min), or continuous positive airway pressure (CPAP), n (%)	28 days	1 (0,8)	1 (0,8)	–	–
Death, n (%)	28 days	1 (0,8)	1 (0,8)	–	–
Author's conclusion: there is no evidence that azithromycin reduces hospitalisation, respiratory failure or death compared with usual standard care.					

^Agency's own calculations.

* Usual standard care i.e. symptomatic relief with rest, as-required paracetamol (where appropriate) and advice to seek further medical attention if significant worsening of breathlessness.

AZM – Azithromycin; SoC – Standard of Care; RR – Relative Risk; OR – Odds Ratio; ITT – Intent To Treat; SAE – Severe Adverse Event; SD – Standard Deviation.

Tabela 10. Opis metodyki i wyników badania Rashad 2021

Rashad 2021					
Therapeutic efficacy of macrolides in management of patients with mild COVID-19 (ResearchSquare pre-print 01.02.2021)					
Methodology	Population	Intervention		Control	Limitations
<p>RCT</p> <p>Open-label</p> <p>Country: Egypt</p> <p>Objective: to determine whether adding azithromycin or clarithromycin to a standard of care regimen was superior to standard of supportive care alone in patients with mild COVID-19.</p> <p>Duration of the study: May 2020 – September 2020.</p>	<p>N=305</p> <p>Mild</p> <ul style="list-style-type: none"> • active COVID-19; • oxygen saturation > 90% on room air; • less than 25% infiltrates on CT chest. 	<p>n=107</p> <p>Azithromycin 500 mg/24 h for 7 days + SoC</p>	<p>n=99</p> <p>Clarithromycin 500 /12 h for 7 days + SoC</p>	<p>n=99</p> <p>SoC</p>	<ul style="list-style-type: none"> • No ITT analysis; • No information about randomization method; • Pre-print; • European population was not included (the study was conducted in Egypt); • Unspecified follow-up time.
	Age [mean ± SD; years]	45,8 ± 18	46,1 ± 19	41,1 ± 18	
	Male [%]	68,2	68,6	73,7	
	Fever [%]	100	100	100	
	Cough [%]	100	97	97	
	Dyspnea [%]	73	87	86	
	Anosmia [%]	19,6	23,2	23,2	
	GIT symptoms [%]	30	40	33	
	CRP [mean ± SD; mg/dl]	16,3 ± 15,8	20,6 ± 19,4	18,5 ± 18,1	
	D-dimer [mean ± SD; ng/mL]	191 ± 291	182 ± 260	237 ± 285	
	Neutrophil/lymphocyte ratio [mean ± SD]	3,2 ± 0,9	3,1 ± 1,2	3 ± 1,2	
	Ferritin [mean ± SD]	715 ± 417	790 ± 507	690 ± 477	
	CT Chest, <5% infiltrates [%]	0	3	2	
	CT chest, 6–25% infiltrates [%]	100	97	98	

Rashad 2021							
Results							
Outcome	Follow-up time	Intervention group – Azithromycin	Intervention group – Clarithromycin	Control group	p		Absolute parameter (95% CI)
Conversion [mean ± SD, days] of SARS-CoV-2 PCR to negative ¹	–	8,7 ± 2,8	8,3 ± 2,6	13,2 ± 4,2	p<0,0001		–
					p1=0,351	p2<0,0001	p3<0,0001
Fever ² [mean ± SD, days]	–	5,2 ± 2,3	4,9 ± 1,5	12,9 ± 2,2	p<0,0001		–
					p1=0,353	p2<0,0001	p3<0,0001
Cough [mean ± SD, days]	–	5,4 ± 2,7	5,1 ± 2	12,9 ± 2,2	p<0,0001		–
					p1=0,481	p2<0,0001	p3<0,0001
Dyspnea [mean ± SD, days]	–	4,6 ± 3,3	4,7 ± 2,9	9,3 ± 2,7	p<0,0001		–
					p1=0,726	p2<0,0001	p3<0,0001
Anosmia [mean ± SD, days]	–	0,48 ± 0,9	1,2 ± 3	0,9 ± 2,3	p=0,076		–
GIT symptoms [mean ± SD, days]	–	0,9 ± 1,7	1,5 ± 2,4	1,2 ± 2	p=0,134		–
CT chest follow-up – improved [%]	–	65	77	54	p<0,0001		–
Author's conclusion: The current study provide an evidence regarding to the possible use of macrolids (clarithromycin or azithromycin) in the therapeutic protocols for mild COVID-19 that could be efficient for early control of fever and early PCR negative conversion.							

p1 = Azithromycin treated group vs. clarithromycin treated group.

p2 = Azithromycin treated group vs. control group.

p3 = Clarithromycin treated group vs. control group.

¹ – PCR was repeated at 5th day and every 48 h there till 2 consecutive negative PCR obtained.

² – Fever chart was plotted 3 times daily measurement, patient was considered a febrile if body temperature < 37.2 C for two consecutive days.

SoC – Standard care regimen to control fever (paracetamol) and cough.

Tabela 11. Opis metodyki i wyników badania Guvenmez 2020

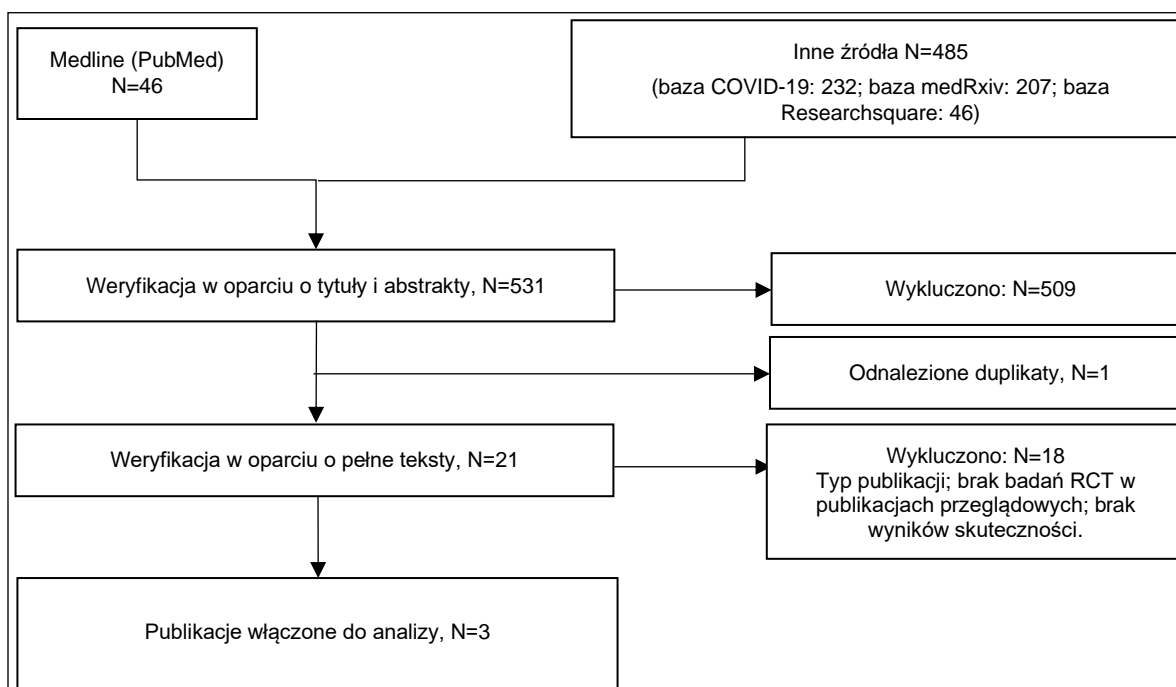
Guvenmez 2020					
The comparison of the effectiveness of lincocin® and azitro® in the treatment of covid-19-associated pneumonia: A prospective study (J Popul Ther Clin Pharmacol 03.06.2020)					
Methodology	Population	Intervention 1	Intervention 2	Limitations	
<p>Prospective, randomized, single-center, two-arm clinical trial Country: Turkey Objective: to compare the effectiveness of LINCOCIN® and AZITRO® in the treatment of COVID-19 associated pneumonia.</p>	<p>N=24 <u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • an age range of 30–80 years; • real-time reverse transcription–polymerase chain reaction (real-time RT-PCR) documented SARS-CoV-2 carriage in the bronchoalveolar-lavage fluid; • findings of pneumonia in chest computerized tomography (CT) compatible with COVID-19; • no need for ventilatory assistance; • not using any medications other than LINCOCIN® and AZITRO®. <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pregnant patients; • patients with known allergy to LINCOCIN® and AZITRO®. 	<p>n=12 LINCOCIN® Intravenous LINCOCIN® 600 mg twice a day for 5 days.</p>	<p>n=12 AZITRO® Oral AZITRO® 500 mg for the first day and 250 mg for days 2–5.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • No information about concomitant diseases; • Small sample size; • European population was not included (the study was conducted in Turkey); • No results for other endpoints (e.g. duration of hospitalization, temperature normalization, and radiological progression); 	
	Age (years), mean ± SD	58.4±15.4	59.1±16.6		
	Gender, n (%)				
	Male	8 (66.7)	7 (58.3)		
	Female	4 (33.3)	5 (41.7)		
Results					
Outcome	Follow-up period	Intervention 1	Intervention 2	Relative parameter (95% CI) / p-value	Absolute parameter (95% CI)
Virologic Cure after treatment (Negative Bronchoalveolar PCR), n/N (%)	6 days	10/12 (83.3)	4/12 (33.3)	^RR=2,5 (1,08; 5,79)	^NNT=2 (6; 1)
Author's conclusion: the negative bronchoalveolar PCR proportion was significantly higher in the LINCOCIN® group than in the AZITRO® group.					

^Agency's own calculations.

RR – Relative Risk; NNT – Number Needed to Treat.

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 01.06.2021)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#45	Search: (((antibiotic use[Title/Abstract]) OR (antibiotic[Title/Abstract])) OR (((("Anti-Bacterial Agents"[Mesh]) OR (Anti-Bacterial Agents[Title/Abstract])) OR (antibiotic*[Title/Abstract])) OR (Antibacterial Agents[Title/Abstract]))) AND ((COVID-19[Title/Abstract]) OR ("COVID-19"[Mesh])) AND (((("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type])) OR (RCT[Title/Abstract])) OR (randomized controlled trial[Title/Abstract])) OR (Clinical Trials, Randomized[Title/Abstract])) OR (Trials, Randomized Clinical[Title/Abstract])) OR (Controlled Clinical Trials, Randomized[Title/Abstract]))	46
#44	Search: ((antibiotic use[Title/Abstract]) OR (antibiotic[Title/Abstract]) OR (((("Anti-Bacterial Agents"[Mesh]) OR (Anti-Bacterial Agents[Title/Abstract])) OR (antibiotic*[Title/Abstract])) OR (Antibacterial Agents[Title/Abstract])))	597 704
#43	Search: antibiotic use[Title/Abstract]	11 438
#42	Search: antibiotic[Title/Abstract]	227 351
#16	Search: (((("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type])) OR (RCT[Title/Abstract])) OR (randomized controlled trial[Title/Abstract])) OR (Clinical Trials, Randomized[Title/Abstract])) OR (Trials, Randomized Clinical[Title/Abstract])) OR (Controlled Clinical Trials, Randomized[Title/Abstract])	709 212
#15	Search: Controlled Clinical Trials, Randomized[Title/Abstract]	18
#14	Search: Trials, Randomized Clinical[Title/Abstract]	17
#13	Search: Clinical Trials, Randomized[Title/Abstract]	172
#12	Search: randomized controlled trial[Title/Abstract]	88 085
#11	Search: RCT[Title/Abstract]	26 505
#10	Search: (((("Anti-Bacterial Agents"[Mesh]) OR (Anti-Bacterial Agents[Title/Abstract])) OR (antibiotic*[Title/Abstract])) OR (Antibacterial Agents[Title/Abstract]))	597 704
#9	Search: Antibacterial Agents[Title/Abstract]	7 149
#8	Search: antibiotic*[Title/Abstract]	369 224
#7	Search: Anti-Bacterial Agents[Title/Abstract]	681
#6	Search: (COVID-19[Title/Abstract]) OR ("COVID-19"[Mesh])	131 816
#5	Search: COVID-19[Title/Abstract]	121 267
#4	Search: "COVID-19"[Mesh] Sort by: Most Recent	81 320
#3	Search: "Anti-Bacterial Agents"[Mesh] Sort by: Most Recent	394 539
#2	Search: "Randomized Controlled Trial" [Publication Type] Sort by: Most Recent	533 505
#1	Search: "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] Sort by: Most Recent	147 796



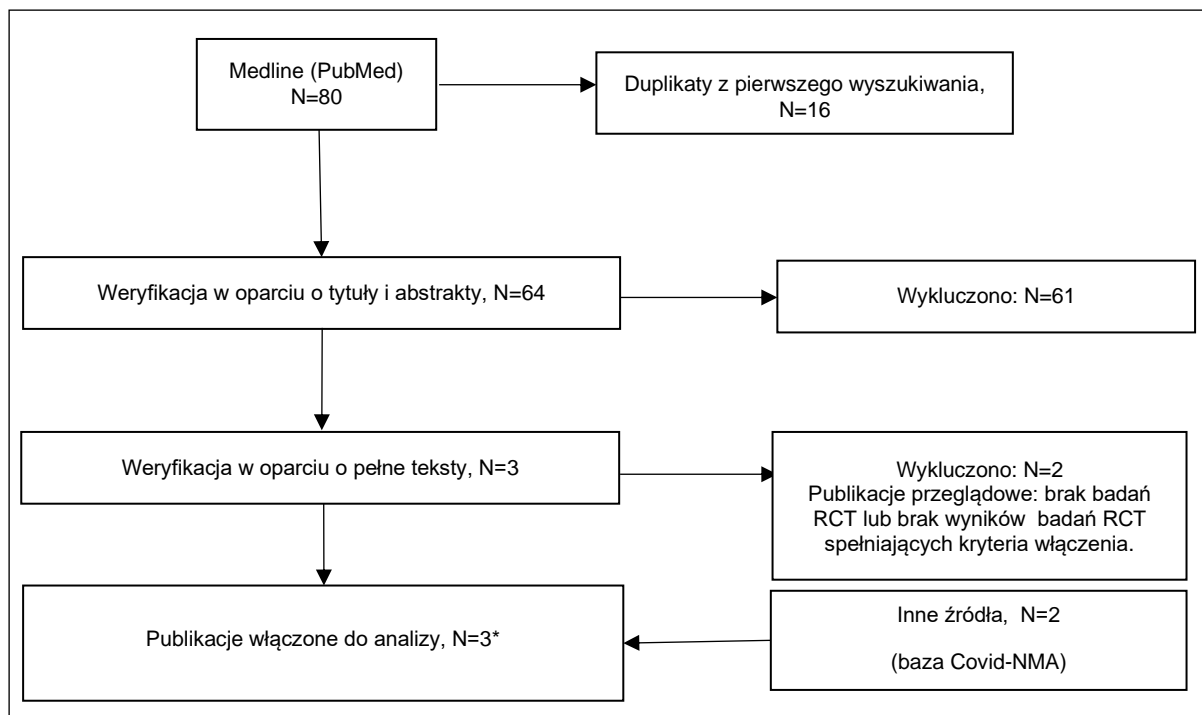
Rysunek 1. Proces selekcji doniesień, zgodnie z zaleceniami PRISMA (data wyszukiwania: 01.06.2021)

Tabela 13. Badania wyłączone z przeglądu (data wyszukiwania: 01.06.2021)

Lp.	Autor	Tytuł	Przyczyna wykluczenia
1.	Abbas 2021	Clinical Presentations and Outcomes in Transplant Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis	Typ publikacji
2.	Abdelrahman 2020	Evaluation of the current therapeutic approaches for COVID-19: a meta-analysis	Typ publikacji
3.	Cong 2021	Antimicrobial use in COVID-19 patients in the first phase of the SARS-CoV-2 pandemic: Rapid review and evidence synthesis	Typ publikacji
4.	Fragkou 2020	Review and methodological analysis of trials currently testing treatment and prevention options for COVID-19 globally	Przegląd systematyczny – brak wyników spełniających kryteria włączenia dla analizowanych RCT
5.	Gyselink 2021	Direct antivirals working against the novel coronavirus: azithromycin (DAWn-AZITHRO), a randomized, multicenter, open-label, adaptive, proof-of-concept clinical trial of new antivirals working against SARS-CoV-2-azithromycin trial	Brak wyników – badanie w trakcie trwania
6.	Hill 2020	Comprehensive Systematic Review to Identify putative COVID-19 Treatments: Roles for Immunomodulator and Antiviral Treatments	Przegląd systematyczny – brak wyników spełniających kryteria włączenia dla analizowanych RCT
7.	Kotecha 2020	Repurposing of drugs for Covid-19: a systematic review and meta-analysis	Przegląd systematyczny – brak wyników spełniających kryteria włączenia dla analizowanych RCT
8.	Kouzy 2020	Characteristics of the Multiplicity of Randomized Clinical Trials for Coronavirus Disease 2019 Launched During the Pandemic	Przegląd systematyczny – brak wyników spełniających kryteria włączenia dla analizowanych RCT
9.	Mathioudakis 2020	Outcomes evaluated in controlled clinical trials on the management of COVID-19: A methodological systematic review	Przegląd systematyczny – brak wyników spełniających kryteria włączenia dla analizowanych RCT
10.	Pei 2020	Antiviral agents, glucocorticoids, antibiotics, and intravenous immunoglobulin in 1142 patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis	Przegląd systematyczny – brak wyników spełniających kryteria włączenia dla analizowanych RCT
11.	Scholze 2020	Differences and similarities in diagnostic methods and treatments for Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a scoping review	Przegląd systematyczny – brak wyników spełniających kryteria włączenia dla analizowanych RCT
12.	Tang 2020	Clinical Characteristics of 20,662 Patients with COVID-19 in mainland China: A Systemic Review and Meta-analysis	Typ publikacji
13.	Tobaiqy 2020	Therapeutic Management of COVID-19 Patients: A systematic review	Przegląd systematyczny – brak wyników spełniających kryteria włączenia dla analizowanych RCT
14.	Venkatesulu 2020	Mechanistic rationale of drugs, Primary endpoints, Geographical distribution of clinical trials against Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2: A Systematic review	Przegląd systematyczny – brak wyników spełniających kryteria włączenia dla analizowanych RCT
15.	Verdejo 2020	Macrolides for the treatment of COVID-19: a living, systematic review	Przegląd systematyczny – brak wyników spełniających kryteria włączenia dla analizowanych RCT
16.	Wang 2020	Efficacy and Safety of Antibiotic Agents in Children with COVID-19: A Rapid Review	Typ publikacji
17.	Wong 2020	Clinical presentations, laboratory and radiological findings, and treatments for 11,028 COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis	Typ publikacji
18.	Wu 2020	Comparative Effectiveness and Safety of 32 Pharmacological Interventions Recommended by Guidelines for COVID-19: A Systematic Review and Network Meta-Analysis Combining 66 Trials	Przegląd systematyczny – brak wyników spełniających kryteria włączenia dla analizowanych RCT

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 09.06.2021)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#7	Search: #5 and #6	80
#6	Search: (((((((((((((((((((((((((((((((((((((((Azithromycin[MeSH Terms] OR (Azithromycin[Title/Abstract])) OR (Clarithromycin[MeSH Terms]) OR (Clarithromycin[Title/Abstract])) OR (Macrolides[MeSH Terms]) OR (Macrolid*[Title/Abstract])) OR (Erythromycin[MeSH Terms]) OR (Erythromycin[Title/Abstract])) OR (beta-Lactams[MeSH Terms]) OR ('beta-Lactam'[Title/Abstract])) OR (Penicillin*[MeSH Terms]) OR (Penicillin*[Title/Abstract])) OR (Cephalosporin*[MeSH Terms]) OR (Cephalosporin*[Title/Abstract])) OR (Monobactam*[MeSH Terms]) OR (Monobactam*[Title/Abstract])) OR (Carbapenem*[MeSH Terms]) OR (Carbapenem*[Title/Abstract])) OR (Doxycycline[MeSH Terms]) OR (Doxycycline[Title/Abstract])) OR (Tetracyclin*[MeSH Terms]) OR (Tetracyclin*[Title/Abstract])) OR (Vancomycin[MeSH Terms]) OR (Vancomycin[Title/Abstract])) OR (Fluoroquinolones[MeSH Terms]) OR (Fluoroquinolon*[Title/Abstract])) OR (Oxazolidinones[MeSH Terms]) OR (Oxazolidinon*[Title/Abstract])) OR (Lincomycin[MeSH Terms]) OR (Lincomycin[Title/Abstract])) OR (Ceftriaxone[MeSH Terms]) OR (Ceftriaxone[Title/Abstract])) OR (Meropenem[MeSH Terms]) OR (Meropenem[Title/Abstract])) OR (Moxifloxacin[MeSH Terms]) OR (Moxifloxacin[Title/Abstract])) OR (Quinolones[MeSH Terms]) OR (Quinolon*[Title/Abstract])) OR (Piperacillin[MeSH Terms]) OR (Piperacillin[Title/Abstract])) OR (Tazobactam[MeSH Terms]) OR (Tazobactam[Title/Abstract])) OR (Amoxicillin[MeSH Terms]) OR (Amoxicillin[Title/Abstract])) OR (Amoxicillin-Potassium Clavulanate Combination[Title/Abstract])) OR (Amoxicillin-Potassium Clavulanate Combination[MeSH Terms]) OR ('co-amoxiclav'[Title/Abstract]))	710 258
#5	Search: #1 and #4	1 572
#4	Search: #2 or #3	507 196
#3	Search: (((((((((((((((((((((((((((((((((((((((Azithromycin[MeSH Terms] OR (Azithromycin[Title/Abstract])) OR (Clarithromycin[MeSH Terms]) OR (Clarithromycin[Title/Abstract])) OR (Macrolides[MeSH Terms]) OR (Macrolid*[Title/Abstract])) OR (Erythromycin[MeSH Terms]) OR (Erythromycin[Title/Abstract])) OR (beta-Lactams[MeSH Terms]) OR ('beta-Lactam'[Title/Abstract])) OR (Penicillin*[MeSH Terms]) OR (Penicillin*[Title/Abstract])) OR (Cephalosporin*[MeSH Terms]) OR (Cephalosporin*[Title/Abstract])) OR (Monobactam*[MeSH Terms]) OR (Monobactam*[Title/Abstract])) OR (Carbapenem*[MeSH Terms]) OR (Carbapenem*[Title/Abstract])) OR (Doxycycline[MeSH Terms]) OR (Doxycycline[Title/Abstract])) OR (Tetracyclin*[MeSH Terms]) OR (Tetracyclin*[Title/Abstract])) OR (Vancomycin[MeSH Terms]) OR (Vancomycin[Title/Abstract])) OR (Fluoroquinolones[MeSH Terms]) OR (Fluoroquinolon*[Title/Abstract])) OR (Oxazolidinones[MeSH Terms]) OR (Oxazolidinon*[Title/Abstract])) OR (Lincomycin[MeSH Terms]) OR (Lincomycin[Title/Abstract])) OR (Ceftriaxone[MeSH Terms]) OR (Ceftriaxone[Title/Abstract])) OR (Meropenem[MeSH Terms]) OR (Meropenem[Title/Abstract])) OR (Moxifloxacin[MeSH Terms]) OR (Moxifloxacin[Title/Abstract])) OR (Quinolones[MeSH Terms]) OR (Quinolon*[Title/Abstract])) OR (Piperacillin[MeSH Terms]) OR (Piperacillin[Title/Abstract])) OR (Tazobactam[MeSH Terms]) OR (Tazobactam[Title/Abstract])) OR (Amoxicillin[MeSH Terms]) OR (Amoxicillin[Title/Abstract])) OR (Amoxicillin-Potassium Clavulanate Combination[Title/Abstract])) OR (Amoxicillin-Potassium Clavulanate Combination[MeSH Terms]) OR ('co-amoxiclav'[Title/Abstract]))	447 164
#2	Search: (((Antibiotic Prophylaxis[MeSH Terms]) OR ('Antibiotic Prophylaxis'[Title/Abstract])) OR ('antibiotic therapy'[Title/Abstract])) OR ('antibiotic use'[Title/Abstract])) OR ('antibiotic treatment'[Title/Abstract]))	84 132
#1	Search: (((SARS-CoV-2[MeSH Terms]) OR ('SARS-CoV-2'[Title/Abstract])) OR ('COVID-19'[MeSH Terms])) OR (COVID-19[Title/Abstract]))	138 736



Rysunek 2. Proces selekcji doniesień, zgodnie z zaleceniami PRISMA (daty wyszukiwania: 09.06.2021)

*Jedna z publikacji stanowi opublikowaną wersję pracy Horby 2020, odnanalezioną w pierwszym wyszukiwaniu w bazie pre-print MedRxiv (do analizy włączono opublikowaną wersję Horby 2021 (RECOVERY)).

Tabela 15. Badania wyłączone z przeglądu (data wyszukiwania: 09.06.2021)

Lp.	Autor	Tytuł	Przyczyna wykluczenia
1.	Siemieniuk 2020	Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis.	Przegląd systematyczny – brak wyników badania RCT spełniającego kryteria włączenia
2.	Abubakar 2020	Systematic Review on the Therapeutic Options for COVID-19: Clinical Evidence of Drug Efficacy and Implications.	Przegląd systematyczny – brak badań RCT spełniających kryteria włączenia

Piśmiennictwo

Badania pierwotne

- Butler 2021** Butler C. et al., *Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial*, Lancet 2021; 397: 1063–74, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00461-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00461-X).
- Guyenmez 2020** Guvenmez O. et al., *The comparison of the effectiveness of lincocin® and azitro® in the treatment of covid-19-associated pneumonia: A prospective study*, J Popul Ther Clin Pharmacol Vol 27(SP1):e5–e10; 3 June 2020, DOI: 10.15586/jptcp.v27iSP1.684.
- Hinks 2021** Hinks T. et al., *A randomised clinical trial of azithromycin versus standard care in ambulatory COVID-19 – the ATOMIC2 trial*, MedRxiv preprint, April 27, 2021, doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.21.21255807>.
- Horby 2021** Horby P. et al., *Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial*, Lancet 2021; 397: 605–12, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00149-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00149-5).
- Rashad 2021** Rashad A. et al., *Therapeutic efficacy of macrolides in management of patients with mild COVID-19*, ResearchSquare preprint 2021, DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-181996/v1>.

Pozostałe

- Langford 2021** Langford B. et al., *Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis*, Clin Microbiol Infect 2021;27:520, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.018>
- Cong 2021** Cong W. et al., *Antimicrobial use in COVID-19 patients in the first phase of the SARS-CoV-2 pandemic: Rapid review and evidence synthesis*, MedRxiv preprint, February 19, 2021, <https://doi.org/10.1101/2021.02.18.21251932>.
- Covid-NMA** Covid-19 open living evidence synthesis to inform decision, <https://covid-nma.com/> [dostęp: 09.06.2021].