

## Ispitivanje kombinacije lopinavir-ritonavira u liječenju odraslih osoba hospitaliziranih zbog teškog oblika COVID-19

B Cao et al. (2020), A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. New England Journal of Medicine. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282. Published online 18.3.2020

[https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282#article\\_references](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282#article_references)

**Uvod:** Nijedan do sada testirani lijek nije još dokazano učinkovit za liječenje teške bolesti uzrokovane virusom SARS-CoV-2.

**Metode:** Proveli smo randomizirano, kontrolirano, otvoreno ispitivanje koje je uključivalo hospitalizirane odrasle bolesnike s potvrđenom infekcijom SARS-CoV-2 koja uzrokuje respiratornu bolest COVID-19. Uključeni su svi bolesnici sa zasićenjem periferne krvi kisikom (SpO<sub>2</sub>) od 94% ili manje na sobnom zraku odnosno omjer parcijalnog tlaka kisika (PaO<sub>2</sub>) i udjela udahnutog kisika (FiO<sub>2</sub>) manjeg od 300 mmHg. Bolesnicima je nasumično dodijeljeno liječenje u omjeru 1:1 lopinavir-ritonavir (400 mg i 100 mg, redom) dva puta dnevno tijekom 14 dana uz standardnu njegu ili samo standardna njega. Primarna krajnja točka bilo je vrijeme do kliničkog poboljšanja, definirano kao vrijeme od randomizacije do poboljšanja za dva boda na rednoj skali od sedam kategorija ili do otpusta iz bolnice, ovisno o tome što je prije nastupilo.

**Rezultati:** Nasumično je randomizirano 199 bolesnika s laboratorijski potvrđenom infekcijom SARS-CoV-2; 99 ih je randomizirano u skupinu liječenu lopinavir-ritonavir, a 100 standardnom skrbi. Nije primijećena razlika u vremenu do kliničkog poboljšanja u skupini liječenoj lopinavir-ritonavir i onoj liječenoj standardnom skrbi (*hazard ratio* od kliničkog poboljšanja, 1.24; 95% [CI], 0.90 do 1.72). Smrtnost nakon 28 dana bila je slična u skupinama liječenim s lopinavir-ritonavir i standardnom skupinom (19.2% nasuprot 25.0%; razlika, -5.8 postotnih bodova; 95% CI, -17.3 do 5.7). Postotci bolesnika kojima je bio detektabilan RNA virusa u različitim vremenskim točkama bili su slični. U modificiranoj *intention-to-treat* analizi, medijan vremena do kliničkog poboljšanja u skupini liječenoj lopinavir-ritonavir je bio kraći za jedan dan od onog opaženog u skupini bolesnika liječenih standardnom skrbi (*hazard ratio*, 1.39; 95% CI, 1.00 do 1.91). Gastrointestinalne nuspojave su bile češće u skupini koja je dobijala lopinavir-ritonavir, dok su ozbiljnije nuspojave bile češći događaji u skupini liječenoj samo standardnom skrbi. Liječenje lopinavir-ritonavir prekinuto je ranije u 13 bolesnika (13,8%) zbog nuspojava.

**Zaključak:** *U hospitaliziranih odraslih bolesnika s teškom COVID-19 bolesti nije primijećena korist od liječenja lopinavir-ritonavir u usporedbi sa standardnom skrbi.* Buduća ispitivanja u bolesnika s teškim oblikom bolesti COVID-19 mogla bi potvrditi ili isključiti korist liječenja kombinacijom lopinavir-ritonavir.

## Hidroksiklorokin i azitromicin kao terapija COVID-19: rezultati otvorenog, nerandomiziranog kliničkog istraživanja (Francuska)

Gautret et al. (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents – In Press 17 March 2020

DOI : 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949

**Uvod:** Klorokin i hidroksiklorokin pokazali su se učinkovitima u liječenju SARS-CoV-2 kod kineskih bolesnika. Ova studija procjenjuje ulogu hidroksiklorokina na broj virusnih kopija u respiratornim uzorcima.

**Bolesnici i metode:** U istraživanje su uključeni francuski bolesnici s COVID-19 od početka ožujka do 16.3.2020. koji su svakodnevno dobivali 600 mg hidroksiklorokina i kojima je svakodnevno uziman bris nazofarinksa radi detekcije virusa u respiratornom sekretu. Neliječeni bolesnici iz drugih centara ili bolesnici koji su odbijali sudjelovati u protokolu uključeni su u istraživanje kao negativne kontrole. Šesti dan je smatran posljednjim danom praćenja.

**Rezultati:** Šest bolesnika nije imalo simptome, 22 je imalo simptome infekcije gornjeg dišnog sustava, a 8 simptome infekcije donjeg dišnog sustava. U ovoj studiji liječeno je dvadeset bolesnika. Pokazalo se da je došlo do značajne redukcije broja virusnih kopija u respiratornim uzorcima 6. dana nakon uključivanja u studiju u usporedbi s kontrolama i puno kraćeg prosječnog trajanja izlučivanja virusa nego što je to prijavljeno za neliječene bolesnike. Kombinacija azitromicina i hidroksiklorokina pokazala se učinkovitijom za eliminaciju virusa.

**Zaključak:** *Unatoč malom uzorku, pokazalo se da je terapija hidroksiklorokinom povezana s izrazitom redukcijom odnosno nestajanjem virusa iz respiratornih uzoraka bolesnika s COVID-19 te da je njegovo djelovanje pojačano uz primjenu azitromicina.*

Table 3. Proportion of patients with virological cure (negative nasopharyngeal PCR) by day, in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine only, in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin combination, and in COVID-19 control patients.

	Day3 post inclusion			Day4 post inclusion			Day5 post inclusion			Day6 post inclusion		
	Number of negative patients/total number of patients	%	p-value	Number of negative patients/total number of patients	%	p-value	Number of negative patients/total number of patients	%	p-value	Number of negative patients/total number of patients	%	p-value
Control patients	1/16	6.3	0.002	4/16	25.0	0.05	3/16	18.8	0.002	2/16	12.5	<0.001
Hydroxychloroquine treatment only	5/14	35.7		7/14	50.0		7/14	50.0		8/14	57.1	
Hydroxychloroquine and azithromycin combined treatment	5/6	83.3		5/6	83.3		6/6	100		6/6	100	