

Z DOKAZI PODPRTO ZDRAVLJENJE COVID-19 Z ZDRAVILI

EVIDENCE BASED MEDICINE FOR COVID-19 DRUG TREATMENT

AVTOR / AUTHOR:

Doc. dr. Lea Knez, mag. farm., spec.^{1,2}

Tanja Tomšič, mag. farm., spec.³

Asist. Tina Morgan, mag. farm., spec.¹

Izr. prof. dr. Igor Locatelli, mag. farm.²

¹ Klinika Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik

² Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,

Katedra za socialno farmacijo,

Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

³ Univerzitetni klinični center Maribor,

Ljubljanska 5, 2000 Maribor

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: lea.knez@klinika-golnik.si

1 NUJNO POTREBUJEMO ZDRAVILA ZA BOLNIKE S COVID-19, A Z DOKAZANIMA UČINKOVITOSTJO IN VARNOSTJO

Svet nestrpno čaka novico o odobritvi prvega zdravila z dokazanima varnostjo in učinkovitostjo pri zdravljenju koronavirusne bolezni covid-19. Zaskrbljujoče pa je, da se ne le laična, ampak tudi strokovna javnost pogosto nekri-

POVZETEK

V želji po zdravilu za zdravljenje covid-19 se tudi v strokovni javnosti razveselimo vsakega pozitivnega signala učinkovitosti in pozabljamo, da dokaz varnosti in učinkovitosti zdravil zahteva potrditev v randomiziranih kliničnih raziskavah. V prispevku opisujemo najbolj odmevna zdravila pri covid-19: remdesivir, lopinavir z ritonavirjem, favipiravir in (hidroksi)klorokin. Izpostavljamo predvsem remdesivir, ki je dostopen v okviru programa sočutne uporabe in ki je v randomizirani klinični raziskavi na 1059 bolnikih pokazal pomembno hitrejšo klinično izboljšanje covid-19, brez pomembnih varnostnih signalov. Na drugi strani izpostavljamo pomanjkanje dokazov učinkovitosti (hidroksi)klorokina, ki smo ga začeli množično uporabljati po objavi predobrih izidov zdravljenja pri le 36 bolnikih, novejši velike opazovalne raziskave pa postavljajo celo sum o manj ugodnih izidih zdravljenja. To je le dokaz več, da se lahko le preko kliničnih raziskav, tudi v Sloveniji, premaknemo iz točke, ko »mislimo«, k temu, da »vemo«, katera zdravila so varna in učinkovita pri covid-19.

KLJUČNE BESEDE:

covid-19, favipiravir, hidroksiklorokin, lopinavir/ritonavir, remdesivir

ABSTRACT

In the siege for a drug for covid-19, early signals of drugs' effectiveness were magnified and the need to prove a drug as effective and safe in the frame of randomized clinical trials (RCT) was neglected. Herein the most prominent covid-19 treatments, remdesivir, lopinavir/ritonavir, favipiravir and (hydroxy)chloroquine, are presented. Remdesivir, accessible in Slovenia within a compassionate use program, is highlighted as proved effective in shortening the time to clinical improvement in a large RCT with 1059 covid-19 patients, with no important safety signals. On the other hand, the broad use of (hydroxy)chloroquine despite the lacking evidence of effectiveness is discussed in the light of its possible detrimental effects as suggested by recent large observational studies. A further proof of the need for clinical trials, also in



Slovenia, to upgrade from »thinking« to »knowing« drugs that are effective and safe in treating patients with covid-19.

KEY WORDS:

covid-19, favipiravir, hydroxichloroquine, lopinavir/ritonavir, remdesivir

tično veselita vsakega pozitivnega signala o učinkovitosti zdravila proti novemu koronavirusu SARS-CoV-2, četudi le na nivoju učinkovitosti *in vitro* ali anekdotičnih opisov primerov bolnikov. Tako pod pritiskom pandemije covid-19 pozabljamo na osnovno načelo »*primum non nocere*« in na to, da varnost in učinkovitost zdravila lahko dokažemo le v dobro načrtovanih randomiziranih kliničnih raziskavah s primerjalno skupino (1–3). Ta zahteva velja tudi za zdravila, ki že imajo dovoljenje za promet za drugo indikacijo. Za proučevanje teh zdravil so zelo povedne tudi velike, dobro načrtovane opazovalne raziskave uporabe zdravila iz klinične prakse, ki dajejo dokaze iz realnega okolja (*real-world evidence*). Seveda je izvajanje kliničnih raziskav v času epidemije in preobremenjenega zdravstvenega sistema zelo neugodno, vendar je to pri preskušanju protivirusnih zdravil edina možnost, saj izven časa epidemije primernih bolnikov preprosto ni (4). Dokaz za to imamo tudi pri covid-19, kjer so morali številne klinične raziskave predčasno zaključiti ravno zaradi zmanjšane vključevanja ob koncu epidemije (5, 6). S tem, ko izven kliničnih raziskav bolniku ponudimo »nekaj«, kar »mislimo«, da mu bo bolj koristilo kot škodilo, onemogočamo, da bi ob naslednjem valu epidemije vedeli, katere intervencije koristijo in katere škodijo. To zelo neposredno dokazujejo izkušnje iz nedavnih epidemij virusov SARS-CoV, ebrole in influence A H1N1 (4, 7, 8). V trenutni pandemiji smo se lahko nekaj že naučili na primeru klorokina in hidroksiklorokina, ki smo ju začeli množično uporabljati na podlagi poročila o pretirano dobrih izidih zdravljenja pri 36 bolnikih iz metodološko zelo pomanjkljive raziskave (9). Novejše velike in metodološko premišljene opazovalne raziskave omenjenih učinkovin so postavile sum na njuno neučinkovitost in morda celo škodljivost (10, 11).

Četudi še nimamo odobrenega zdravila za zdravljenje covid-19, je danes znanstvena skupnost veliko bolj naravnana k raziskovanju kot v preteklosti (12). Število prijavljenih kliničnih raziskav zdravil in cepiv je izjemno, zato sedaj številni svarijo pred neustrezno porabo virov za izpeljavo majhnih kliničnih raziskav, ki ne morejo odgovoriti na ključna vprašanja, in opozarjajo, da je trud potrebno usmeriti v izvajanje velikih in dobro načrtovanih mednarodnih raziskav (3). V

tem duhu je Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) prevzela pobudo za koordinacijo randomizirane klinične raziskave SOLIDARITY, ki pri hospitaliziranih bolnikih s covid-19 primerja pet različnih zdravljenj, in sicer i) standardno obravnavo ali standardno obravnavo z dodanim zdravljenjem z ii) remdesivirjem, iii) klorokinom ali hidroksiklorokinom, iv) lopinavirjem z ritonavirjem ali v) lopinavirjem z ritonavirjem in interferonom β -1a (13). Z minimalnimi administrativnimi obremenitvami skušajo privabiti k sodelovanju čim večje število držav, da bi hitreje potrdili ali ovrgli učinkovitost teh zdravljenj pri covid-19. Trenutno vključuje bolnike že 35 držav, med katerimi ni Slovenije. V nadaljevanju predstavljamo osnovne značilnosti teh zdravil (preglednica 1), predvsem pa najnovejše dokaze o varnosti in učinkovitosti najbolj odmevnih zdravil, ki smo jih uporabljali tudi v Sloveniji.

2 NAČELA, POMEMBNA ZA RAZUMEVANJE ZDRAVLJENJA BOLEZNI COVID-19

Za ustrezno interpretacijo raziskav zdravljenja covid-19 je pomembno poznavanje značilnosti bolezni in zdravljenja. Koronavirusi so velika družina virusov, ki običajno povzročajo blage do zmerne okužbe zgornjih dihal, kot je navaden prehlad. Veljali so za nenevarne vse do pojava novejših koronavirusov SARS-CoV, MERS in najnovejšega SARS-CoV-2, ki lahko povzročajo tudi izbruh težkega akutnega respiratornega sindroma (14). Virus SARS-CoV-2 povzroča bolezen, ki jo imenujemo covid-19.

Pri vrednotenju raziskav covid-19 je pomembno upoštevati značilnosti vključenih bolnikov. Potek bolezni covid-19 je namreč zelo različen. Pri večini (80 %) bolnikov je blag ali zmeren, pri 15 % bolnikov hud in pri 5 % kritičen (preglednica 2) (15). Starejši bolniki, bolniki s srčno-žilnimi obolenji, kronično pljučno boleznijo, hipertenzijo, diabetesom in/ali debelostjo, verjetno pa še z drugimi, ta trenutek še neznanimi dejavniki tveganja, so bolj ogroženi za zaplete bolezni covid-19 (16).

Huda oblika bolezni se navadno začne približno en teden po začetku simptomov. Najpogostejši simptom, ki napoveduje hud potek bolezni, je dispneja, ki jo velikokrat spremlja tudi hipoksemija. Presenetljiva lastnost covid-19 je hitro napredovanje respiratorne odpovedi, tudi do sindroma akutne dihalne stiske (17). Ker je razvoj hujše oblike zakasnen in težko predvidljiv, je pričetek zdravljenja ob pojavu simptomov v prvi fazi skoraj nemogoč.

Preglednica 1. Povzetek osnovnih podatkov izbranih zdravil za zdravljenje covid-19 (57).

Table 1. Baseline characteristics of selected drugs for covid-19 treatment (57).

Zdravilo	Odmerek	Neželeni učinki	Nosečnost	Opombe
Remdesivir 100 mg prašek za IV RAZT	d1: 200 mg, 1x/d, IV; nato: 100 mg, 1x/dan, IV, do 10 d	Zvišanje jetrnih encimov, ledvična toksičnost	Varnost ni poznana, se odsvetuje	KI pri oGF < 30 ml/min
Lopinavir z ritonavirjem 80/20 mg/ml PO RAZT 200/50 mg TBL	400/100 mg 2x/d, PO, do 14 d	Pogosti: GIT NU (slabost, bruhanje, driska) Resni: pankreatitis, hepatotoksičnost, podaljšanje intervala PR	Uporaba možna, pretehtati koristi in tveganja	Močna CYP 3A4 zaviralca: obvezen pregled interakcij Ne drobiti tbl: zmanjšanje biološke uporabnosti Pri PO razt pozornost: 1 mL vsebuje 356,3 mg alkohola in 152,7 mg propilenglikola na 1 mL, predvsem pri nosečnosti, ledvični okvari, nekompatibilno s poliuretanskimi sondami
Favipiravir 200 mg TBL	d1: FVP 1800 mg 2x/d, PO; nato: 800 mg 2x/d, PO, do 10 d	Hiperurikemija, driska, zvišanje jetrnih encimov	Kontraindicirana uporaba	Teratogen: izključitev nosečnosti, obvezna kontracepcija tudi za moškega Zaviralec CYP2C8 in aldehydne oksidaze: pregled interakcij
Klorokin 250 mg TBL	500 mg 2x/d, PO, 5–10 d Različna odmerjanja v kliničnih raziskavah.	Pogosti: GIT NU (slabost, bruhanje, abdominalni krči, driska) Resni: podaljšanje QT-intervalov, hematološki NU, hipoglikemija, retinalna toksičnost, NU na CZŠ	Uporaba možna, pretehtati koristi in tveganja	Pri oGF < 10 ml/min: 50 % odmerek Podaljšuje QT: pregled interakcij
Hidroksiklorokin 200 mg TBL	d1: 400 mg 2x/d, PO; nato: 200 mg 2x/d, PO, 5–10 d Različna odmerjanja v kliničnih raziskavah.	Kot klorokin, vendar manj pogosto	Uporaba možna, pretehtati koristi in tveganja	Podaljšuje QT: pregled interakcij

IV: intravenska; PO: peroralna; RAZT: raztopina; TBL: tablete; NU: neželeni učinki; GIT: gastrointestinalni; CYP: citokrom P450; d: dan; KI: kontraindicirano; oGF: ocena glomerulne filtracije; CZŠ: centralni živčni sistem

Zdravljenje bolnikov s covid-19 je odvisno od poteka bolezni, se pa standardna oskrba ne razlikuje od oskrbe ostalih bolnikov z respiratornimi virusnimi okužbami, za katere nimamo vzročnega zdravljenja. Ta lahko vključuje antipiretike, hidracijo, antibiotično zdravljenje, preprečevanje venskih tromboembolizmov, hemodinamski nadzor in prehransko podporo, vse odvisno od potreb in resnosti bolezni. Standardna oskrba covid-19 je bila predvsem v prvih izve-

denih kliničnih raziskavah raznolika in je zajemala različna zdravila, imunosupresivna in protivirusna zdravila ter tudi glukokortikoide (18). Ob hipoksemiji je nujno zdravljenje s kisikom, ki sprva poteka preko nosnega katetra ali maske. Če hipoksemija napreduje oz. se ne izboljša, je potrebno invazivno dovajanje zraka s kisikom v pljuča – mehanska ventilacija. Kadar običajne in napredne oblike invazivne mehanske ventilacije odpovejo, se poslužujemo še bolj in-



Preglednica 2. Klinična klasifikacija bolezni covid-19 (18).

Table 2. Classification of clinical presentation of covid-19 (18).

KLASIFIKACIJA	KLINIČNA SLIKA
Brezsimptomna	Brez simptomov.
Blaga	Blagi simptomi in znaki bolezni brez pljučnice.
Zmerna	Covid-19 pljučnica brez hipoksemije, običajno zdravljenje v bolnišnici.
Huda	Covid-19 pljučnica s hipoksemijo, praviloma zdravljenje v bolnišnici.
Kritična	Dihalna odpoved s potrebo po mehanski ventilaciji ali šok z odpovedjo organov in potrebo po zdravljenju v enoti intenzivnega zdravljenja.

vazivne metode za izboljšanje oksigenacije krvi – zunajtelesne membranske oksigenacije (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*) (19).

Bolezen covid-19 je zelo razširjena, do tega trenutka smo na svetu po uradnih podatkih prepoznali 5,5 milijonov bolnikov (18). Ker v začetku bolezni, ko ta običajno še ni huda in ko pričakujemo največji učinek protivirusnih zdravil, pri posameznem bolniku ne znamo napovedati, ali bo doživel hujši potek, bi morali s protivirusnimi zdravili zdraviti zelo veliko število ljudi, da bi pomembneje preprečili napredovanje bolezni (npr. do potrebe po hospitalizaciji) ali smrtnost v populaciji. Ob pomembnem prispevku pretiranega vnetnega odgovora v patogenezi covid-19 pa bomo za uspešno zdravljenje, sploh pri hujše bolnih, verjetno primorani k uporabi več zdravil hkrati (20). To pomeni, da je pomembno imeti na voljo učinkovita, a predvsem varna protivirusna zdravila.

3 UČINKOVITOST IN VARNOST REMDESIVIRJA

Protivirusno delovanje remdesivirja so preskušali v randomizirani klinični raziskavi s 175 bolniki, okuženimi z virusom ebola, katere najpomembnejši zaključek je ocena varnosti remdesivirja kot ustrežna (21). Remdesivir je neregistrirano zdravilo, ki je za zdravljenje covid-19 trenutno na voljo v okviru programa sočutne uporabe za hudo bolne, ki do njega ne morejo dostopati v okviru kliničnih raziskav (preglednica 1). Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini pri Evropski agenciji za zdravila (EMA) je v svojem poročilu glede uporabe remdesivirja pri zdravljenju covid-19 to sprva omejil le na kritično bolne, ki so potrebovali invazivno mehansko ventilacijo, in jo nato, na podlagi obetavnih

podatkov iz potekajočih kliničnih raziskav razširil na vse bolnike s hudim potekom bolezni (22).

Ravno iz uporabe remdesivirja v okviru programa sočutne uporabe v ZDA, Kanadi, Evropi in na Japonskem izhajajo prvi obsežnejši klinični podatki na 53 bolnikih s hudim potekom covid-19 (23). Pri tej skupini zelo prizadetih bolnikov, kjer je 64 % bolnikov potrebovalo mehansko ventilacijo in so zdravilo dobili šele 12 dni po nastopu simptomov, so 18. dan opisali manjšo potrebo po kisiku pri 68 % bolnikov, opustitev mehanske ventilacije pri več kot polovici (17/30) in prekinitev z ECMO pri treh od štirih bolnikov. V raziskavi ni bilo primerjalne skupine in zato ta opažanja niso dokaz učinkovitosti remdesivirja pri zdravljenju covid-19. Pravo oceno učinkovitosti bodo dale potekajoče velike randomizirane klinične raziskave, nekaj prvih preliminarnih rezultatov pa opisujemo v nadaljevanju (24).

Prva, ob koncu epidemije predčasno zaključena randomizirana, s placebom nadzorovana, dvojno slepa klinična raziskava remdesivirja pri 237 bolnikih s hudo obliko covid-19 je potekala v 10 bolnišnicah v Hubeju na Kitajskem (preglednica 3) (5). Zanimivo je, da so v obeh rokah poleg običajne standardne oskrbe številni bolniki prejeli tudi kortikosteroide (nad 60 %), lopinavir z ritonavirjem (pod 30 %) ter interferone (okoli 30 %). Pričakovano je nad 70 % bolnikov imelo sočasne bolezni. Med skupinama ni bilo statistično pomembne razlike niti v času do kliničnega izboljšanja niti v smrtnosti 28 dni po začetku zdravljenja. Neželeni učinki, tako vsi (okoli 65 %) kot resni (okoli 20 %), so bili med skupinama primerljivi tako v vrsti kot frekvenci, brez novih varnostnih signalov zdravljenja z remdesivirjem. V skupini z remdesivirjem je zaradi neželenih učinkov predčasno zaključilo terapijo več bolnikov kot v placebo skupini (12 % proti 5 %). Raziskava je pokazala zadovoljivo varnost remdesivirja, dokončnega odgovora o učinkovitosti remdesivirja pa ne more ponuditi, saj je ob predčasnem zaključku vključevanja bolnikov in ob predpostavljenu

Preglednica 3. Randomizirane klinične raziskave (RCT) z remdesivirjem, s kombinacijo lopinavirja in ritonavirja ter s favipiravirjem pri bolnikih s covid-19.

Table 3. Randomized clinical trials with remdesivir, lopinavir / ritonavir and favipiravir in patients with covid-19.

Avtor, revija	Načrt raziskave in kraj	Bolniki: oblika COVID-19, starost ^{&} in spol	Zdravila v intervencijski (I) in primerjalni (P) skupini	Izidi in rezultati [#]	Opombe
REMDESIVIR (RDV)					
Wang Y, Lancet 2020 (5)	RCT, dvojno slepa, Kitajska	n = 237 huda oblika 65 (55–70) let 60 % moških	I: 1. dan: RDV 200 mg, 1x/d, iv; ter 2.–10. dan: 100 mg, 1x/d, iv; (n = 158) P: placebo, iv; (n = 79)	Čas do KI*: 21 dni (I) vs. 23 dni (P); RR = 1,23 (95-% IZ: 0,87–1,75, p > 0,05). Smrtnost do 28. dne: 14 % (I) vs. 13 % (P); RD = 1,1 % (95-% IZ: -8,1–10,3 %, p > 0,05)	Vključitev v povprečju 10 dni po prvih simptomih.
Beigel JH, NEJM 2020 (25)	RCT, dvojno slepa, mednarodna	n = 1059 zmerna, huda ali kritična 59 (49–69) let, 64 % moških	I: 1. dan: RDV 200 mg, 1x/d, iv; ter 2.–10. dan: 100 mg, 1x/d, iv; (n = 538) P: placebo, iv; (n = 521)	Čas do KI*: 11 dni (I) vs. 15 dni (P); RR = 1,32 (95-% IZ: 1,12–1,55; p < 0,001) . Smrtnost do 14. dne: 7,1 % (I) vs. 12 % (P); HR = 0,70 (95-% IZ: 0,47–1,04, p > 0,05)	88 % bolnikov s hudo ali kritično obliko. Vključitev v povprečju 9 dni po prvih simptomih.
Goldman JD, NEJM 2020 (26)	RCT, odprta, mednarodna	n = 397 zmerna ali huda oblika 61 (50–70) let 64 % moških	I: 1. dan: RDV 200 mg, 1x/d, iv; ter 2.–10. dan: 100 mg, 1x/d, iv; (n = 197) P: 1. dan: RDV 200 mg, 1x/d, iv; ter 2.–5. dan: 100 mg, 1x/d, iv; (n = 200)	Čas do KI*: 11 dni (I) vs. 10 dni (P); RR = 0,79 (95-% IZ: 0,61–1,01, p > 0,05). Smrtnost do 14. dne: 11 % (I) vs. 8,0 % (P); razlika ni statistično značilna	Ni razlik med 5- in 10-dnevno terapijo. Nad 80 % bolnikov s hudo obliko. Vključitev v povprečju 8 ali več dni po prvih simptomih.
LOPINAVIR / RITONAVIR (LPV/r)					
Cao B, NEJM 2020 (28)	RCT, odprta, Kitajska	n = 199 huda oblika 58 (49–68) let 60 % moških	I: LPV/r 400/100 mg 2x/d, PO, 14 dni; ter SO; (n = 99). P: SO; (n = 100)	Čas do KI*: 16 dni (I) vs. 16 dni (P); RR = 1,31 (95-% IZ: 0,95–1,8; p = 0,09) Smrtnost do 28. dne: 19 % (I) vs. 25 % (P); RD = -5,8 % (95-% IZ: -17 %–5,7 % p > 0,05)	Vključitev v povprečju 13 dni po prvih simptomih.
Hung IF, Lancet 2020 (31)	RCT, odprta, Hong Kong	n = 127 blaga ali zmerna oblika 52 (32–62) let 54 % moških	I: LPV/r 400/100 mg 2x/d, PO, 14 dni; + RBV 400 mg 2x/d, PO, 14 dni; + INFβ1b 8M IU, sc; (n = 86) P: LPV/r 400/100 mg 2x/d, PO, 14 dni; (n = 41)	Čas do NB: 7 dni (I) vs. 12 dni (P); RR = 4,4 (95-% IZ: 1,9 – 10,2; p = 0,001) Čas do odpusta: 9 dni (I) vs. 14,5 d (P); RR = 2,7 (95-% IZ: 1,2 – 6,1; p = 0,016)	Vključitev v povprečju 5 dni po prvih simptomih.
Li Y, Med 2020 (58)	RCT, 3 roke, enojno slepa, Kitajska	n = 86 blaga ali zmerna oblika 59 (49–69) let 41 % moških	I1: LPV/r 400/100 mg 2x/d, PO, 7 do 14 dni; (n = 34) I2: umifenovir 200 mg 3x/d, PO, 7 do 14 dni; (n = 35) P: SO; (n = 17)	Čas do NB: 9,0 dni (I1) vs. 9,1 dni (I2) vs. 9,3 dni (P); p = 0,981; primerjava vseh treh med sabo	Ni primerjave med posameznimi rokami.
Huang M, J Mol Cell Biol 2020 (59)	RCT, odprta, Kitajska	n = 22 zmerna ali huda oblika 44 (37–58) let 59 % moških	I: CQ 500 mg 2x/d, PO, 10 dni; (n = 10) P: LPV/r 400/100 mg 2x/d, PO, 10 dni; (n = 22)	Delež bolnikov z NB do 10. dne: 90 % (I) vs. 75 % (P); RR = 1,20 (95-% IZ: 0,84 – 2,00, p > 0,05)	



Avtor, revija	Načrt raziskave in kraj	Bolniki: oblika COVID-19, starost [§] in spol	Zdravila v intervencijski (I) in primerjalni (P) skupini	Izidi in rezultati	Opombe
FAVIPIRAVIR (FVP)					
Chen C, MedRxiv 2020 (33)	RCT, odprta, Kitajska	n = 236 blaga, zmerna, huda ali kritična oblika 80 % oseb < 65 let 47 % moških	I: 1. dan: FVP 1600 mg 2x/d, PO; ter 600 mg 2x/d, 7 do 10 dni, PO; (n = 116) P: umifenovir 200 mg 3x/d, PO, 7 do 10 dni; (n = 120)	Delež bolnikov s KI ⁺ do 7. dne: 61 % (I) vs. 52 % (P); RD = 9,5 % (95-% IZ: -3,1–22 %; p>0,05)	88 % oseb je imelo blago ali zmerno COVID-19.

CQ: klorokin; *INFB1b 8M IU*: interferon beta-1b v odmerku 8 milijonov mednarodnih enot največ 3-krat v prvih 7 dneh po pojavu simptomov; *iv*: intravensko; *HR*: razmerje ogroženosti; *KI*: klinično izboljšanje; *NB*: negativni nosno-žrelni bris; *p*: *p* vrednost, če je $p > 0,05$ je razlika statistično neznačilna; *PO*: peroralno; *RCT*: randomizirana klinična raziskava; *RR*: razmerje okrevanja; *RD*: razlika med deležema; *RBV*: ribavirin; *sc*: subkutano; *SO*: standardna oskrba; *vs.*: v primerjavi z; *1x/d*: enkrat na dan, *2x/d*: dvakrat na dan, *3x/d*: trikrat na dan; *95%-IZ*: 95-odstotni interval zaupanja.

[§] starost je podana kot mediana ali povprečje, v oklepaju je naveden razpon med prvim in tretjim kvartilom;

[#] statistično značilni izidi so v krepkem tisku;

* izboljšanje za 2 točki na 7-točkovni lestvici;

+ ne potrebuje več kisika ali podporne terapije.

šestdnevnu skrajšanju časa do kliničnega izboljšanja bolezni moč raziskave premajhna.

Bolj jasne odgovore dajejo rezultati nedavno objavljene raziskave ameriškega Nacionalnega inštituta za alergije in nalezljive bolezni, čeprav izhajajo iz vmesne analize (preglednica 3). Na podlagi podatkov 1059 bolnikov, večina (88 %) z vsaj hudim potekom bolezni, je remdesivir skrajšal čas do kliničnega izboljšanja bolezni iz 15 na 11 dni. Raziskava ni zaznala novih varnostnih signalov remdesivirja. Z nadaljevanjem vključevanja lahko pričakujemo tudi dokaz sedaj sicer samo nakazane manjše smrtnosti ob zdravljenju z remdesivirjem (25).

Nedavno je bila zaključena tudi prva stopnja raziskave, ki je primerjala 5- in 10-dnevno zdravljenje z remdesivirjem (preglednica 3). Pri 397 bolnikih z zmerno ali hudo obliko covid-19 niso pokazali razlik v učinkovitosti krajšega ali daljšega časa zdravljenja z remdesivirjem. Ta izsledek je zelo pomemben, saj v času pandemije in velike potrebe po remdesivirju, če bo dokončno potrjena njegova učinkovitost pri covid-19, omogoča zdravljenje večjega števila bolnikov z zmernim ali hudim potekom bolezni z enako količino zdravila (26).

Remdesivir je v raziskavah pokazal pozitivne rezultate. Skrajšal je čas do kliničnega izboljšanja stanja bolnikov, vendar bi si želeli zdravilo, ki bi zmanjšalo potrebo po invazivni mehanski ventilaciji in bi pomembno zmanjšalo tudi smrtnost. EMA že proučuje vlogo za pridobitev pogodnega dovoljenja za promet z remdesivirjem (27).

4 UČINKOVITOST IN VARNOST KOMBINACIJE LOPINAVIRJA Z RITONAVIRJEM

Kombinacijo lopinavirja z ritonavirjem so v preteklosti uporabili v več kliničnih raziskavah bolnikov, okuženih s koronavirusom SARS-CoV, sicer brez dokončnih zaključkov o njeni učinkovitosti (7). Te izkušnje so podlaga za preskušanje lopinavirja z ritonavirjem pri SARS-CoV-2.

V znanstveni literaturi najdemo veliko podatkov o uporabi lopinavirja z ritonavirjem pri zdravljenju covid-19, kljub temu pa dokončnega odgovora o njuni učinkovitosti še vedno nimamo (14, 18). Med številnimi opazovalnimi raziskavami se lahko pri iskanju odgovora opremo tudi na nekaj prospektivnih randomiziranih kliničnih raziskav (preglednica 3); pomembnejše izpostavljam v nadaljevanju.

Raziskava Cao in sodelavcev, kjer so pri 199 bolnikih s težkim potekom bolezni covid-19, primerjali učinkovitost lopinavirja z ritonavirjem proti placebo, sodi kot prva randomizirana klinična raziskava pri bolnikih s covid-19 med najbolj odmevne raziskave na tem področju (28). Primarni izid raziskave, čas do kliničnega izboljšanja, je bil 16 dni in se med skupinama ni razlikoval. Smrtnost po 28 dneh je bila sicer številčno nižja v intervencijski kot v kontrolni skupini (19,2 % vs. 25,0 %), vendar ni dosegla statistične značilnosti. Neželene učinke so opisali pri skoraj polovici bolnikov v obeh skupinah, v intervencijski skupini so izstopali

že znani gastrointestinalni neželeni učinki lopinavirja z ritonavirjem, kot so slabost, bruhanje in diareja, ki so botrovali k ukinitvi zdravljenja pri 13,8 % bolnikih (preglednica 1). Raziskava ni dokazala statistično značilno boljših izidov bolezni ob zdravljenju s kombinacijo lopinavirja z ritonavirjem, a hkrati tudi ni dokazala odsotnosti takega učinka ob premajhni velikosti vzorca in pričakovanemu učinku skrajšanja časa do kliničnega izboljšanja za osem dni (29, 30). Neformalni odmevi na objavljeno raziskavo izpostavljajo tudi, da tako čas začetka zdravljenja, v povprečju šele 13 dni po pojavu prvih simptomov bolezni, kakor tudi izbor bolnikov, ki so bili hudo bolni, kot dokazuje visoka, 22-odstotna smrtnost, ne sovpadata s pričakovanim učinkom zdravila predvsem v zgodnjem poteku bolezni. Na podlagi trenutno dostopnih podatkov strokovnjaki odsvetujejo uporabo zdravila v redni klinični praksi, hkrati pa opozarjajo na nujnost nadaljevanja randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih raziskav, ki bodo lahko zanesljivo potrdile ali ovrgle učinkovitost lopinavirja z ritonavirjem pri zdravljenju covid-19 (13, 16, 18).

Ob zmerni protivirusni aktivnosti lopinavirja z ritonavirjem so to kombinacijo že v preteklih epidemijah SARS-CoV in MERS-CoV uporabili sočasno z drugimi protivirusnimi učinkovinami, kot so nukleozidni analog ribavirin in interferoni α in β (7). Huang in sodelavci so v nedavni randomizirani klinični raziskavi pri 127 bolnikih z blagim ali zmernim potekom covid-19 primerjali sočasno uporabo treh zdravil, in sicer interferona β -1b, lopinavirja z ritonavirjem in ribavirina, proti lopinavirju z ritonavirjem (31). V intervencijski skupini je bil čas do negativnega nosno-žrelnega brisa za SARS-CoV-2 bistveno, za pet dni, krajši kot v primerjalni skupini in posledično so bili tudi pet dni prej odpuščeni iz bolnišnice. Obe razliki sta se ohranili samo v podskupini 76 bolnikov, ki so bili vključeni v sedmih dneh od pojava simptomov bolezni in so zato v intervencijski skupini prejeli interferon β -1b. Po sedmem dnevu od pojava prvih simptomov bolezni interferona β -1b namreč niso uporabljali zaradi možnega negativnega vpliva njegovega provnetnega delovanja na kasnejši potek bolezni. Skoraj polovica bolnikov v obeh skupinah je imela neželene učinke zdravljenja, predvsem za kombinacijo lopinavirja z ritonavirjem značilni slabost (približno tretjina bolnikov) in diarejo (okoli 40 % bolnikov), ki nista zahtevali prekinitve zdravljenja in sta bili med skupinama primerljivi. Seveda pa ob relativno majhnemu številu 52 bolnikov, ki so prejeli vsa tri zdravila, so zaključki o varnosti njihove sočasne uporabe še nedokončni. Ob navdušenju nad zelo pozitivnimi rezultati dobro zasnovane raziskave se seveda postavlja vprašanje, kakšni sta učinkovitost in varnost trojne kombinacije pri bolnikih z

blago boleznijo v primerjavi s placebom, ter predvsem, kakšni sta učinkovitost in varnost pri bolnikih s težkim potekom bolezni covid-19, kjer so učinkovita zdravila bolj nujno potrebna.

5 UČINKOVITOST IN VARNOST FAVIPIRAVIRJA

Favipiravir je od leta 2014 na Japonskem registriran kot učinkovina za zdravljenje gripe (preglednica 1) (27). Ker pa je njegova uporaba omejena le na posamezne podtipe virusa influence in le v posebnih okoliščinah bolezni, je kliničnih izkušenj s favipiravirjem relativno malo. Na podlagi kliničnih raziskav pri bolnikih z gripo in pri bolnikih z ebolo je varnostni profil favipiravirja ugoden (28). Med neželenimi učinki prevladujejo blage gastrointestinalne težave in asimptomatski dvigi sečne kisline, zdravljenje pa le redko, pri 1 % bolnikov, zahteva prekinitve. Izpostaviti je potrebno teratogenost favipiravirja, ki zahteva izključitev nosečnosti pred uporabo in strogo kontracepcijo v času zdravljenja in po njem.

Dokazi o učinkovitosti favipiravirja pri bolnikih s covid-19 so trenutno omejeni na dve klinični raziskavi. Prva, v slovenskih medijih zelo odmevna, je objava majhne kohortne raziskave Cai in sodelavcev pri 80 bolnikih z blago ali zmerno obliko covid-19 (32). Ker raziskava ni bila randomizirana, lahko poročani rezultati s krajšim trajanjem kužnosti ob zdravljenju s favipiravirjem v primerjavi s kombinacijo lopinavirja z ritonavirjem služijo le kot hipoteza in je zato ne opisujemo bolj podrobno. Bolj zanesljive zaključke lahko potegnemo iz druge, čeprav še nerenzicirane objave randomizirane klinične raziskave Chena in sodelavcev (33). Raziskava je pri 236 bolnikih z diagnosticirano covid-19 pljučnico primerjala favipiravir z umifenovirjem, ki ju v Rusiji in na Kitajskem uporabljajo za zdravljenje gripe. Delež bolnikov, pri katerih je v sedmih dneh po vključitvi prišlo do kliničnega izboljšanja, se med skupinama ni razlikoval. Izboljšanje so dokazali le pri podskupini bolnikov brez kritičnega poteka bolezni, ki predstavlja skoraj 90 % vseh vključenih (71 % vs. 56 %; $p = 0,0199$). Tolmačenje tega izsledka zahteva previdnost, ker izbor bolnikov ni jasno definiran, podanaliza ni bila vnaprej načrtovana in tudi število drugih izvedenih podanaliz ni znano. Podobno si razlaga obe študiji tudi SZO, ki se na podlagi trenutnih dokazov ni odločila za vključitev favipiravirja v klinično preskušanje SOLIDARITY



in čaka na rezultate potekajočih kliničnih raziskav favipiravirja kot samostojnega ali kombiniranega zdravljenja covid-19 (19, 31).

6 KLOROKIN IN HIDROSIKLOKOKIN

Teoretične domneve o možnem ugodnem učinku klorokina in hidroksiklorokina, učinkovin za zdravljenje malarije in revmatoidnega artritisa, za zdravljenje covid-19 slonijo na širokem protivirusnem in protivnetnem delovanju (34). Kljub dokazom *in vitro* za protivirusne učinke se v kliničnih raziskavah nista izkazala kot učinkovita (35–37). Še več, obstajajo tudi domneve o njuni potencialni škodljivosti zaradi izražanja protivnetnih učinkov (38, 39). V najzgodnejši fazi bolezni covid-19 je namreč dober imunski odziv ključen. Zato lahko v komentarjih in pismih urednikom revij preberemo argumentirana svarila strokovnjakov, ki menijo, da poleg možnih ugodnih učinkov obstajajo tudi resna tveganja klorokina oz. hidroksiklorokina na potek bolezni covid-19, ne zgolj v zvezi z možnimi neželenimi učinki (40–43).

6.1 PRVE KLINIČNE RAZISKAVE

O poročilu Gautreta s sodelavci glede učinka hidroksiklorokina z azitromicinom bomo razpravljali zgolj zato, ker je močno odmevalo tako v laični kot strokovni in celo politični javnosti, saj je raziskava tako pomanjkljiva, da ne bi smela vzbuditi nikakršnega zanimanja znanstvene in strokovne skupnosti. Izsledki nerandomizirane raziskave na 36 ljudeh so bili na videz zelo dobri. Zdravljenje s kombinacijo hidroksiklorokina z azitromicinom (v primerjavi s samim hidroksiklorokinom ali kontrolno roko brez zdravil) je pri vseh bolnikih že v šestih dneh povzročilo negativni izvid nosno-žrelnega brisa za SARS-CoV-2. Delo je bilo kljub hudim pomanjkljivostim v rekordnem času sprejeto v objavo v reviji *International Journal of Antimicrobial Agents*, v kateri je soavtor dotičnega članka glavni urednik. Predvsem na internetu (in ne v znanstvenih revijah) so nato različni avtorji proučevali metodologijo dela v raziskavi in izpostavili, da so brez komentarjev v rezultatih izpustili izsledke za šest bolnikov (vsi so prejeli bodisi hidroksiklorokin bodisi kombinacijo), od katerih so tri premestili na intenzivni oddelek, eden pa je umrl. O še drugih pomanjkljivostih raziskave se zainteresirani bralec lahko pouči preko spodaj navedenih referenc (44, 45).

Sledil je razmah uporabe samega hidroksiklorokina in kombinacije po vsem svetu, o čemer pričajo podatki velikih opazovalnih raziskav, ki jih bomo omenili v nadaljevanju prispevka. Na to so se agencije za zdravila odzvale s prepovedjo predpisovanja in izdaje klorokina, hidroksiklorokina in azitromicina za indikacijo covid-19 na recept, v bolnišničnem okolju pa so dovolile le uporabo v kliničnih raziskavah ali nacionalnih programih za izredno uporabo za zdravljenje covid-19 (46).

Odličnih rezultatov Gautreta v naslednjih raziskavah niso potrdili. Omenimo samo zgodnji odziv francoske skupine, ki je že po dveh tednih v hitrem pregledu 11 zaporednih bolnikov ugotovila, da so bili rezultati brisov bolnikov šesti dan od prejema kombinacije hidroksiklorokina z azitromicinom pri 80 % bolnikov še pozitivni (47). Podobno odličnih rezultatov Gautreta niso potrdili v nobeni izmed do sedaj objavljenih randomiziranih kliničnih raziskav hidroksiklorokina oz. klorokina, kar kljub njihovim številnim metodološkim pomanjkljivostim nakazuje na to, da so bili Gautretovi rezultati precejšnji (preglednica 4) (6, 48, 49). Iz podanega lahko zaključimo, da kliničnih podatkov o ugodnem učinku hidroksiklorokina za zdravljenje covid-19 ni.

6.2 VELIKE OPAZOVALNE KOHORTNE RAZISKAVE

Z izvedbo velikih opazovalnih kohortnih raziskav dobimo vpogled v dokaze o učinkovitosti v realnem okolju. Te raziskave temeljijo na analizi elektronskih podatkov o zdravljenju bolnikov, ki jih pridobimo ob redni zdravstveni obravnavi. Običajno take podatke spremljamo za posameznega bolnika skozi neko časovno obdobje. Kohorte predstavljajo skupine bolnikov z različnimi načini zdravljenja, tako največjimi kot tudi z že uveljavljenimi načini. S sodobnimi statističnimi metodami je mogoče medsebojno primerjati različne kohorte bolnikov. Tukaj se pojavi vprašanje, ali imajo bolniki v posameznih kohortah na začetku raziskave primerljive lastnosti. V tem delu so randomizirane klinične raziskave v veliki prednosti, saj randomizacija intervencije pri zdravljenju bolnikov zagotavlja primerljivost med skupinami in s tem relevantnost rezultatov raziskave. To v določeni meri lahko zagotovimo tudi v velikih kohortnih raziskavah, in sicer z uporabo statističnih modelov z upoštevanjem velikega števila spremenljivk, ki odražajo lastnosti bolnikov. Na tak način lahko kohortne raziskave, če so podatki anonimizirani, ustrezno zbrani in transparentno obdelani, uporabimo za proučevanje izidov, za katere npr. še nimamo rezultatov kliničnih preskušanj ali jih sploh ne pričakujemo.

Preglednica 4. Randomizirane klinične raziskave in večje opazovalne raziskave s klorokinom (CQ) in hidroksiklorokinom (HCQ) pri bolnikih s COVID-19.

Table 4. Randomized clinical trials and major observational studies with chloroquine and hydroxychloroquine in patients with COVID-19.

Avtor, revija	Načrt raziskave in kraj	Bolniki	Zdravila v intervencijski (I) in primerjalni (P) skupini ali kohortah (K)	Izidi in rezultati	Opombe
RANDOMIZIRANE KLINIČNE RAZISKAVE					
Chen J, MedRxiv 2020 (48)	RCT, Kitajska	n = 30 nabor bolnikov ni opisan	I: HCQ 400 mg 1/d, PO, 5 dni; (n = 15) P: SO (n = 15)	Delež bolnikov z NB do 7. dne: 87 % (I) vs. 93 % (P); p>0,05	V kitajščini, dostopen zgolj povzetek v angleščini.
Chen Z, MedRxiv 2020 (49)	RCT, odprta, Kitajska	n = 62 zmerna oblika bolezni 44 (SD: 15) let 47 % moških	I: HCQ 200mg 2x/d, PO, 5 dni; (n = 31) P: SO (n = 31)	Čas do normalne TT: 2,2 dni (I) vs 3,2 dni (P) p>0,05 Izboljšanje pljučnice na CT do 6. dne: 80 % (I) vs. 55 % (P)	Nejasno poročanje o izidih, neustrezne statistične metode in drugo, zato nezanesljiv rezultat (61).
Tang W, BMJ 2020 (6)	RCT, odprta, Kitajska	n = 150 blaga, zmerna ali huda 46 (SD: 15) let 55 % moških	I: 1.–3. dan: HCQ 1200 mg 1/d, PO; ter 4.–21. dan: HCQ 800 mg 1/d, PO; (n = 75) P: SO (n = 75)	Delež bolnikov z NB do 28. dne: 85 % (I) vs. 81 % (P); RD = 4,1 % (95-% IZ: -10,3–18,5) Čas do NB: 8 dni (I) vs. 7 dni (P); p>0,05 progres pljučnice (CT): 33 % vs 47 %; RR = 0,85 (95-% IZ: 0,58–1,23; p = 0,34)	Predčasno zaključena, zato ne poročajo prvotno načrtovanih primarnih izidov in je zanesljivost zaključkov manjša.
VEČJE OPAZOVALNE RAZISKAVE					
Rosenberg ER, JAMA 2020 (10)	retrospektivna kohortna, multicentrična znotraj ZDA	n = 1.438, hospitalizirani s COVID-19	K1*: HCQ+AZT: 61 let, 62 % moških; n = 735 K2*: HCQ: 66 let, 58 % moških; n = 271 K3*: AZT: 62 let, 64 % moških; n = 211 K4: brez HCQ ali AZT: 64 let, 50 % moških; n = 221	Čas do smrti: K1 vs. K4: HR = 1,08 (95-% IZ: 0,76–2,40) K2 vs. K4: HR = 1,08 (95-% IZ: 0,63–1,85) K3 vs. K4: HR = 0,56 (95-% IZ: 0,26–1,21) K2 vs. K3: HR = 1,92 (95-% IZ: 0,99–3,74) Pojavnost srčnega zastoja: K1 vs. K4: OR = 2,13 (95-% IZ: 1,12–4,05) K2 vs. K4: OR = 1,91 (95-% IZ: 0,96–3,81) K3 vs. K4: OR = 0,64 (95-% IZ: 0,27–1,56) K2 vs. K3: OR = 2,97 (95-% IZ: 1,56–5,64)	V celotni skupini 20 % smrtnost, kar nakazuje hud potek bolezni.
Geleris J, NEJM 2020 (11)	retrospektivna, kohortna, en center v ZDA	n = 1.376, hospitalizirani s COVID-19	K1: 1.dan: HCQ 600 mg 2x/d, PO, ter 2.–5. dan: HCQ 400 mg 2x/d, PO; 63 % nad 60 let; 58 % moških; (n = 811) [§] K2: brez HCQ: n = 274 ^{§,§}	Čas do mehanske ventilacije ali smrti*: HR = 1,04 (95-% IZ: 0,82–1,32)	V celotni skupini pri 25 % potrebo po mehanski ventilaciji ali smrt. Uporabili so več statističnih modelov s podobnimi rezultati.

AZT: azitromicin; TT: telesna temperatura; SO: standardna obravnava; SD: standardna deviacija; 95-odstotni IZ: 95 % interval zaupanja; HR: razmerje ogroženosti; OR: razmerje obovetov; NB: negativni nosno-žrelni bris; RR: razmerje okrevanja; RD: razlika med deležema.

* 90% bolnikov prejeli d1: 400 mg HCQ 2x/dan, po +/- 500 mg azitro 1x/dan, po/iv; d2-3: 200mg HCQ 2x/dan, po +/- 250 mg azitro 1x/dan, po;

[§] prilagojena za spol, starost (<65 vs. ≥65 let), sladkorna bolezen, kronična pljučna bolezen, srčno-žilna bolezen, spremembe na slikovnih preiskavah pljuč;

^{§§} sočasno lahko prejeli azitro (I: 60 %, P: 37 %), tocilizumab (I: 7,2 %, P: 3,3 %), remdesivir (I: 2,7 %, P: 1,8%);

⁺ prilagojeno za spol, kronična pljučna bolezen, indeks telesne sestave ter dodatno za starost, raso, etnično skupino, zavarovalnim statusom, kadilskim statusom, komorbidnosti, sočasna zdravila, vitalnimi znaki in laboratorijskimi izvidi ob sprejemu;

[§] v eni izmed statističnih modelov so izbrali samo tiste osebe, ki so podobne osebam v kohorti 1, zato je število vključenih manjše od razlike do 1376 oseb.

Tovrstnih metod se poslužujejo tudi regulatorne agencije, pa tudi oblikovalci zdravstvene politike (50–52).

Velike in kvalitetne opazovalne raziskave nam lahko ob pomanjkanju izsledkov kliničnih preskušanj pomagajo tudi pri oceni učinkov klorokina oz. hidroksiklorokina (preglednica 4). Po razmahu epidemije v ZDA smo namreč dočakali objavo velikih, dobro načrtovanih in izvedenih opazovalnih raziskav, v katerih so se avtorji posluževali sofisticiranih statističnih metod za zmanjšanje tveganja za pristranskost zaradi neintervencijske zasnove raziskave (10, 11). Nobena izmed teh dveh raziskav ni opisala boljših izidov bolezni covid-19 ob zdravljenju s klorokinom oz. hidroksiklorokinom, ravno obratno, pri nekaterih raziskavah so zaznali pomembne varnostne signale, ki jih opisujemo v poglavju 6.3. V maju 2020 je bila objavljena velika opazovalna raziskava Mehre s sodelavci (53), ki je zajela skoraj 100.000 ljudi, vendar je bila zaradi neuspešnega zagotavljanja transparentnosti podatkov s strani avtorjev umaknjena iz objave (54).

Rezultatov opazovalnih raziskav seveda ne moremo interpretirati kot dokončen dokaz o neučinkovitosti ali škodljivosti proučevanih intervencij. Ob natančnem proučevanju metod se vselej izkaže, da so hidroksiklorokin dobivali vseplošno – akutno in kronično – bolj bolni bolniki, kar je pričakovano, saj pri teh pričakujemo najslabše izide bolezni. Zelo verjetno je, da so bila začetna poročila pretirano optimistična, zato zaključujemo, da je uporaba hidroksiklorokina (oz. klorokina) izven kliničnega preskušanja nesprejemljiva.

6.3 TOKSIČNOST

Klorokin in hidroksiklorokin ob kronični uporabi za običajne indikacije (prvi kot antimalarik, drugi kot protivnetna učinkovina) ob dolgotrajni uporabi izkazujeta predvsem resno očesno toksičnost, ki se kaže kot retinopatija in se pojavi pri znatnem deležu bolnikov po dolgoletni uporabi, ob kratkotrajni uporabi pa najverjetneje ni problematična (34).

Srčna toksičnost, ki se kaže z upočasnjeno depolarizacijo in povečanjem tveganja za prekatne aritmije, ob kronični uporabi ni zelo pogosta, ob akutni pa lahko postane pomembnejša, saj imamo ob zdravljenju covid-19 opraviti z bolj bolnimi ljudmi z večjo prevalenco strukturnih srčnih bolezni, pa tudi drugih dejavnikov tveganja za aritmije, npr. hipoksemije, elektrolitskih motenj, akutne ledvične odpovedi, ki povzročijo kopičenje obeh zdravil, akutne kardiomiopatije ... (42, 55). Zaradi pogoste sočasne uporabe z makrolidi velja omeniti, da so tudi slednji učinkovine z znanimi aritmogenimi lastnostmi (55).

Večja srčna toksičnost zdravil je pri bolnikih s covid-19 pričakovana in je zato pomemben dejavnik pri zdravljenju covid-19. V raziskavi Rosenberga s sodelavci so srčni zastoj ugotovili pri 15 % bolnikov, ki so prejeli kombinacijo hidroksiklorokina in azitromicina. Opozarjamo, da je bila to skupina zelo bolnih ljudi s 25-odstotno bolnišnično smrtnostjo, ki je bila dvakrat večja kot pri kontrolni skupini (10). To pa pomeni, da vseh srčnih dogodkov z veliko verjetnostjo ne moremo pripisati zgolj zdravilom.

Omenimo še randomizirano klinično raziskavo Borbe s sodelavci iz Brazzilije, ki je bila primarno zasnovana za ugotavljanje varnosti klorokina (56). V tej raziskavi so vsi bolniki prejeli klorokin, randomizirali pa so jih v dve roki, v prvi so prejeli velik odmerek klorokina-baze (2 × 600 mg 10 dni), v drugi pa majhen odmerek (2 × 450 mg 1 dan, nato 1 × 450 mg 4 dni). Od prvotno načrtovanega vzorca 440 bolnikov so jih vključili zgolj 81 zaradi predčasne prekinitve raziskave. V roki, ki je prejela velik odmerek, so namreč ugotovili 39-odstotno smrtnost, v roki z manjšim odmerkom pa 15-odstotno. Prevalenca srčnih bolezni je bila v obeh rokah nesimetrično porazdeljena, najverjetneje zaradi predčasnega zaključka in posledično manjšega vzorca. Preiskovanci, ki so prejeli velik odmerek, so imeli več kroničnih bolezni srca (5/41 v roki z velikim odmerkom vs. 0/40 v roki z majhnim) in so bili tudi akutno bolj bolni. Vsi bolniki so prejeli še azitromicin, večina pa jih je prejela tudi oseltamivir. Ponovno lahko zaključimo, da smrtnost ni nujno večja samo zaradi prejetja enega ali več zdravil za zdravljenje covid-19. Navedeni podatki tudi ne pomenijo, da imamo močne dokaze o toksičnosti klorokina oz. hidroksiklorokina, zagotovo pa je opozoril o možni škodljivosti dovolj, da ju ne moremo obravnavati kot zelo varni učinkovini.

7 SKLEP

Izmed zdravil, ki jih obravnavamo v tem članku (remdesivir, lopinavir z ritonavirjem, favipiravir in (hidroksi)klorokin), za zdravljenje covid-19 največ obeta remdesivir. Glede na do sedaj znane podatke o klinični učinkovitosti teh zdravil pa ocenjujemo, da je malo verjetno, da bi katero od teh zdravil pomembno krojilo usodo človeštva v boju z novo boleznijo. Spodbudna je pobuda SZO in njena vloga pri koordiniranju klinične raziskave s kontrolno skupino svetovnih razsežnosti, zaskrbljujoč pa je neracionalen odziv strokovne in

znanstvene skupnosti ter uredniške politike znanstvenih revij, ki smo mu bili priča v zgodbah o hidroksi(klorokinu). Široko uporabo zdravil morajo podpirati izsledki dovolj velikih kliničnih raziskav, to pa mora veljati ne le na papirju in v priporočilih raznih združenj ter organizacij, temveč tudi v vsakodnevni klinični praksi.

8 LITERATURA

1. Freedman B. Equipose and the ethics of clinical research. *NEJM*. 1987;317:141–5.
2. Rome BN, Avorn J. Drug Evaluation during the Covid-19 Pandemic. *N Engl J Med*. 2020 Apr 14;NEJMp2009457.
3. Eichler H, Cavaleri M, Enzmann H, Scotti F, Sepodes B, Sweeney F, et al. Clinical trials for Covid-19: can we better use the short window of opportunity? *Clin Pharmacol Ther*. 2020 May 14;cpt.1891.
4. Kalil AC. Treating COVID-19—Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. *JAMA*. 2020 May 19;323(19):1897.
5. Wang Y, Zhang D, Du PG, Du PR, Zhao PJ, Jin PY, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19 : a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;6736(20):1–10.
6. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *Bmj*. 2020;(April):m1849.
7. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: Systematic Review of Treatment Effects. *PLoS Med*. 2006;3(9):e343.
8. Sorbello A, Jones SC, Carter W, Struble K, Boucher R, Truffa M, et al. Emergency Use Authorization for Intravenous Peramivir: Evaluation of Safety in the Treatment of Hospitalized Patients Infected With 2009 H1N1 Influenza A Virus. *Clin Infect Dis*. 2012 Jul 1;55(1):1–7.
9. Gautret P, Lagier J, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar;105949.
10. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *Jama*. 2020;12203:1–10.
11. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 7;NEJMoa2012410.
12. Evropska agencija za zdravila. European Public Assessment Reports. www.ema.europa.eu. Dostop: 22-05-2020.
13. Svetovna, Zdravstvena, Organizacija. Solidarity clinical trial for Covid treatment. www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-nCoV/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments. Dostop: 22-05-2020.
14. Bhimraj A, Morgan R, Hirsh Shumaker A, Lavergne V, Baden L, Cheng V et al. Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. www.idsociety.org/COVID19guidelines. Dostop: 22-05-2020.
15. Lian J, Jin X, Hao S, Cai H, Zhang S, Zheng L, et al. Analysis of Epidemiological and Clinical Features in Older Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outside Wuhan. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 25;44(8):085201.
16. Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. Solomon CG, editor. *N Engl J Med*. 2020 Apr 24;NEJMcp2009249.
17. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 15;NEJMcp2009575.
18. National Institute of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov>. Dostop: 22-05-2020.
19. Jurekovič V. Osnovni principi mehanske ventilacije, konvencionalne oblike. In: Miha Mežnar, Primož Gradišek GM, editor. ŠOLA intenzivne medicine 2017 : 1 letnik : mehanska ventilacija in hemodinamska nestabilnost. Ljubljana, Slovenija: Slovensko združenje za intenzivno medicino: Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo, Medicinska fakulteta; 2017.
20. Gaborit BJ, Bergmann J-F, Mussini C, Arribas JR, Behrens G, Walmsley S, et al. Plea for multitargeted interventions for severe COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020 Apr;(January):19–20.
21. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med*. 2019 Dec 12;381(24):2293–303.
22. Zdravila E agencija za. EMA recommends expanding remdesivir compassionate use to patients not on mechanical ventilation. www.ema.europa.eu. Dostop: 22-05-2020.
23. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 10;NEJMoa2007016.
24. Clinical trials: COVID-19. www.clinicaltrials.gov. Dostop: 22-05-2020.
25. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kail AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020;1–12.
26. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 27;NEJMoa2015301.
27. Evropska agencija za zdravila. EMA receives application for conditional authorisation of first COVID-19 treatment in the EU. www.ema.europa.eu. Dostop: 10-06-2020.
28. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 7;382(19):1787–99.
29. K K. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 21;382(21):e68.
30. Dalerba P, Levin B, Thompson J. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 21;382(21):e68.
31. Hung IF, Lung K-C, Tso EY, Liu R, Chung TW, Chu M-Y, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2020 May;6736(20):1–10.



32. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering*. 2020 Mar;doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007.
33. Chen C, Huang J, Cheng Z, Wu J, Chen S, Zhang Y, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19 : A Randomized Clinical. *medRxiv*. 2020;doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432.
34. Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother*. 2020;(February):4–7.
35. Hashem AM, Alghamdi BS, Algaissi AA, Alshehri FS, Bukhari A, Alfaleh MA, et al. Therapeutic use of chloroquine and hydroxychloroquine in COVID-19 and other viral infections: A narrative review. *Travel Med Infect Dis*. 2020;101735.
36. Paton NI, Lee L, Xu Y, Ooi EE, Cheung YB, Archuleta S, et al. Chloroquine for influenza prevention: A randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(9):677–83.
37. Tricou V, Minh NN, van TP, Lee SJ, Farrar J, Wills B, et al. A randomized controlled trial of chloroquine for the treatment of dengue in vietnamese adults. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(8).
38. Seth P, Mani H, Singh AK, Banaudha KK, Madhavan S, Sidhu GS, et al. Acceleration of viral replication and up-regulation of cytokine levels by antimalarials: Implications in malaria-endemic areas. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;61(2):180–6.
39. Roques P, Thiberville SD, Dupuis-Maguiraga L, Lum FM, Labadie K, Martinon F, et al. Paradoxical effect of chloroquine treatment in enhancing chikungunya virus infection. *Viruses*. 2018;10(5):1–18.
40. Guastalegname M, Vallone A. Could Chloroquine /Hydroxychloroquine Be Harmful in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment? *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 24;doi: 10.1093/cid/ciaa321.
41. Sharma A. Chloroquine paradox may cause more damage than help fight COVID-19. *Microbes Infect*. 2020 Apr;doi: 10.1016/j.micinf.2020.04.004.
42. Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res*. 2020;177(February):104762.
43. Fung K, Chan P. Comment on: COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother*. 2020;8–9.
44. Retraction Watch. Hydroxychloroquine-COVID-19 study did not meet publishing society's "expected standard". <https://retractionwatch.com/>. Dostop: 22-05-2020.
45. Bik E. Thoughts on the Gautret et al. paper about Hydroxychloroquine and Azithromycin treatment of COVID-19 infections. *Sci Integr Dig*. 2020;1–17.
46. Uradni list RS. Odlok o omejitvi predpisovanja in izdaje zdravil z učinkovino klorokin, hidroksiklorokin ali azitromicin. 2020. št. 43/20.
47. Molina JM, Delaugerre C, Goff J Le, Ponscarne D, Goldwirt L, Castro N De. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect*. 2020;2–3.
48. Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, XIA L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). 2020;(March):3–8.
49. Chen Z et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv*. 2020;doi: 10.1101/2020.03.22.20040758.
50. Evropska agencija za zdravila. Real world evidence- an introduction; how is it relevant for the medicines regulatory system? www.ema.europa.eu. Dostop: 22-05-2020.
51. Ameriška agencija za zdravila in hrano. Real-World Evidence are playing an increasing role in health care decisions. www.fda.gov. Dostop: 22-05-2020.
52. NICE. The use of real world data for the estimation of treatment effects in NICE decision making. <http://nicedsu.org.uk>. Dostop: 22-05-2020.
53. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020;6736(20):1–10.
54. Mehra MR, Ruschitzka F, Patel AN. Retraction— Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020 Jun;doi:10.1016/S0140-6736(20)31324-6.
55. CredibleMeds. Clinical Factors Associated with Prolonged QTc and / or TdP. www.QTFactors.org. Dostop: 22-05-2020.
56. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. *JAMA Netw Open*. 2020;3(4.23):e208857.
57. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA*. 2020 Apr 13;2019:1–13.
58. Li Y, Xie Z, Lin W, Cai W, Wen C, Guan Y, et al. Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol in adult patients with mild/moderate COVID-19: an exploratory randomized controlled trial. *Cell Press*. 2020 May;doi: 10.1016/j.medj.2020.04.001 (preproof).
59. Huang M et al, Tang T, Pang P, Li M, Ma R, Lu J, et al. Treating COVID-19 with Chloroquine. *J Mol Cell Biol*. 2020;12:322–5.
60. Yap C. Statistical review of Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial Study Summary. 2020. doi: 10.5281/zenodo.3739134.