



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

**Przegląd doniesień naukowych dla lopinawiru/rytonawiru
stosowanych w COVID-19**

Opracowanie analityczne AOTMiT

05.08.2020 r.

PODSUMOWANIE

Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa kombinacji lopinawiru/rytonawiru u pacjentów z COVID-19 względem innych terapii stosowanych w leczeniu zakażenia SARS-CoV-2 (ocena w zakresie punktów końcowych, analizowanych w badaniach pierwotnych zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, wraz z oceną istotności wyniku oraz poziomu wiarygodności dowodów naukowych).

W dokumencie zestawiono wyniki badań pierwotnych dotyczących stosowania lopinawiru/rytonawiru w leczeniu COVID-19, odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego doniesień naukowych (data wyszukiwania 22.07.2020 r.). Odnalezione przeglądy systematyczne zweryfikowano w zakresie rodzaju włączonych badań pierwotnych, a publikacje spełniające kryteria włączenia do opracowania poddano szczegółowej ekstrakcji danych. Predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu spełniło łącznie 8 badań – 1 badanie eksperymentalne, 1 quasi-eksperymentalne oraz 6 badań obserwacyjnych (prospektywnych i retrospektywnych).

Z uwagi na heterogeniczność badań w zakresie komparatorów, zdecydowano się odstąpić od syntezy ilościowej wyników badań.

Wyniki w zakresie redukcji ryzyka zgonu dla porównania skuteczności LPV/RTV względem standardowej opieki były nieistotne statystycznie (Lacronier 2020). W innych badaniach nie sprawdzano wpływu. Do ocenianych w badaniach punktów końcowych należały m.in. wyniki w zakresie obecności i klirensu wirusa, poprawy klinicznej lub poprawy w obrazie TK, czas do uzyskania ujemnego wyniku na obecność wirusa, czasu do ustąpienia objawów oraz długość pobytu w szpitalu.

W jedynej odnalezionej randomizowanej, kontrolowanej, otwartej (*open-label*) próbie klinicznej (Cao 2020) nie zaobserwowano korzyści ze stosowania lopinawiru/rytonawiru w porównaniu ze standardową opieką w leczeniu hospitalizowanych dorosłych z ciężkim Covid-19.

W badaniach Cai 2020 i Zhu 2020, analiza pod kątem oceny klirensu i obecności wirusa wskazywała na i.s. wyższą skuteczność w zastosowaniu terapii alternatywnych (fawipirawir oraz arbidol) niż LPV/RTV. Wyniki dotyczące poprawy klinicznej lub w obrazie TK zależne były od zastosowanego komparatora. LPV/RTV w porównaniu do standardowej opieki wykazał i.s. wyższą skuteczność (Cao 2020, Yu 2020), natomiast w porównaniu do fawipirawiru – i.s. niższą skuteczność (Cai 2020).

W ocenie uwzględniono trzy punkty końcowe opierające się o pomiar okresów czasowych – czasu do wystąpienia negatywnego wyniku na obecność wirusa, czasu do ustąpienia objawów oraz czasu pobytu w szpitalu. W pierwszym przypadku, wyniki zastosowania LPV/RTV różniły się w zależności od komparatora – w porównaniu do HCQ (Kim 2020) oraz leków adjuwantowych (Ye 2020) uzyskano i.s. krótszy czas do wystąpienia negatywnego wyniku na obecność wirusa, natomiast w porównaniu do danopreviru (Zhang 2020) – i.s. dłuższy czas. W przypadku pomiaru czasu do ustąpienia objawów i.s. wpływ na korzyść LPV/RTV uzyskano w jednym badaniu w porównaniu z lekami adjuwantowymi (Ye 2020), natomiast w porównaniu z HCQ (Kim 2020) – uzyskana różnica nie była istotna statystycznie. Ostatnim mierzonym punktem było skrócenie czasu pobytu w szpitalu, gdzie w porównaniu z denoprevirem uzyskany wynik wykazywał na i.s. dłuższy pobyt w szpitalu pacjentów leczonych LPV/RTV (Zhang 2020).

Biorąc pod uwagę uzyskane w ramach przeglądu wyniki oraz występujące ograniczenia odnalezionych badań (brak randomizacji w 7 na 8 badań, mała populacja pacjentów poddanych badaniu, krótki czas obserwacji), wyniki nie pozwalają wnioskować o wyższej skuteczności zastosowania LPV/RTV w porównaniu z analizowanymi komparatorami.

1. CEL

Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa kombinacji lopinawiru/rytonawiru u pacjentów z COVID-19 względem innych terapii stosowanych w leczeniu zakażenia SARS-CoV-2 (ocena w zakresie punktów końcowych, analizowanych w badaniach pierwotnych zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, wraz z oceną istotności wyniku oraz poziomu wiarygodności dowodów naukowych).

2. METODYKA

W niniejszym dokumencie zestawiono wyniki badań pierwotnych w ramach przeglądu systematycznego doniesień naukowych dla lopinawiru/rytonawiru w COVID-19.

Przeprowadzono systematyczny przegląd baz informacji medycznej – MEDLINE, Embase oraz CENTRAL (przeszukanie baz na rzecz wersji 1.0 Zaleceń w Covid-19: 24.04.2020; aktualizacja 22.07.2020). W celu odnalezienia doniesień jeszcze nieopublikowanych w ww. bazach, przeprowadzono również przeszukanie bazy publikacji typu *pre-print* - www.medrxiv.org., zawężając wyszukiwanie do okresu 01–31.07.2020. W analizie wykorzystano również zasoby bazy Covid-19 (www.covid19.aotm.gov.pl).

W aneksie dokumentu zamieszczono strategię wyszukiwania wykorzystywaną na rzecz przeglądu. (tabele 9–11).

Szczegółowe kryteria włączenia badań pierwotnych do przeglądu zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Kryteria włączenia badań pierwotnych do przeglądu dla lopinawiru/rytonawiru.

	Badania pierwotne
Populacja	Pacjenci z COVID-19 (populacja główna lub subpopulacja pacjentów)
Interwencja	Lopinawir/Rytonawir
Komparator	Nie zdefiniowano
Punkt końcowy	Nie zdefiniowano – wszystkie zdefiniowane w protokołach badań włączonych do przeglądu
Metodyka	<ul style="list-style-type: none">• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną• Obserwacyjne (prospektywne lub retrospektywne) z grupą kontrolną*• Badania jednoramienne eksperymentalne oraz badania obserwacyjne opisowe (case studies, case series) w przypadku braku dowodów naukowych o wyższym poziomie wiarygodności;

* inne postępowanie terapeutyczne / zachowawcze / opieka standardowa

W tabeli 5 zestawiono wyniki badań pierwotnych w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych. We współpracy z Komitetem Sterującym nadzorującym prace nad zaleceniami w COVID-19 zaproponowano poziomy doniesień naukowych w celu określenia stopnia wiarygodności uzyskanych wyników. 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 5).

Tabela 2. Istotność wyniku badania pierwotnego

IS różnice na korzyść LPV/RTV – istotny klinicznie punkt końcowy
IS różnice na korzyść LPV/RTV – zastępczy punkt końcowy
Brak IS różnic pomiędzy ramionami badania
IS różnice na niekorzyść LPV/RTV – zastępczy punkt końcowy
IS różnice na niekorzyść LPV/RTV – istotny klinicznie punkt końcowy

Tabela 3. Poziomy dowodów naukowych^a

Poziom dowodów naukowych	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

3. WYNIKI BADAŃ PIERWOTNYCH

Odnalezione przeglądy systematyczne zweryfikowano w zakresie rodzaju włączonych badań pierwotnych. Badania pierwotne spełniające kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego poddano szczegółowej ekstrakcji danych.

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono następujące doniesienia naukowe dla efektywności klinicznej lopinawiru/rytonawiru w COVID-19:

- 8 badań pierwotnych:
 - 1 RCT – Cao 2020
 - 1 badanie quasi-eksperymentalne – Cai 2020
 - 6 badań obserwacyjnych (retrospektywnych lub prospektywnych) – Kim 2020, Lecronier 2020, Ye 2020, Yu 2020, Zhang 2020, Zhu 2020.

W tabeli 2 zestawiono doniesienia naukowe odnalezione w ramach systematycznego przeglądu baz informacji medycznej, przeprowadzonego na rzecz wydania wersji 1.1 zaleceń (24.04.2020) oraz na rzecz aktualizacji dokumentu. W dokumencie zamieszczono opisy metodyki i wyników wszystkich włączonych do przeglądu prób klinicznych, które pozwalają na ocenę skuteczności lopinawiru/rytonawiru (również w skojarzeniu z innymi substancjami leczniczymi) w leczeniu COVID-19.

^aPrezentacja 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>)

Tabela 4. Zestawienie zidentyfikowanych badań pierwotnych dla lopinawiru/rytonawiru stosowanych w COVID-19

L.p.	Badanie	Ramię badane	Ramię kontrolne	Rodzaje analizowanych punktów końcowych	Poziom wiarygodności
Wersja 1.1 Zaleceń					
1.	Deng 2020	LPV/RTV+ARB	LPV/RTV	Negatywny wynik testu SARS-Cov-2, Poprawa w zakresie zapalenia płuc określona za pomocą CT klatki piersiowej	E
2.	Zhu 2020	LPV/RTV	ARB	Obecność wirusa	E
3.	Qiu 2020	IFN- α , w tym LPV/RTV	<i>nd</i>	Czas do osiągnięcia wyniku ujemnego w teście PCR, Długość hospitalizacji, Czas trwania gorączki po przyjęciu do szpitala	F
4.	Yuan 2020	IFN- α +LPV/RTV, IFN- α +LPV/RTV+ribavirin	<i>nd</i>	Średnia długość hospitalizacji, Odsetek negatywnej konwersji u hospitalizowanych pacjentów	F
5.	Liu 2020	LPV/RTV + inhalacje IFN	<i>nd</i>	Zajęcie wielu płatów płucnych - wynik CT klatki piersiowej, Zajęcie jednego płata płuca, Wskaźnik PSI, Odsetek pacjentów z PSI IV lub V, Pacjenci wyleczeni, Zgony	E
Wersja 1.3 Zaleceń (Aktualizacja)					
6.	Cai 2020	FPV	LPV/RTV	Czas do uzyskania dwóch negatywnych wyników testu na obecność RNA wirusa w ciągu 24 godzin	E
7.	Cao 2020	LPV+RTV+SoC	SoC	Mediana czasu do osiągnięcia poprawy klinicznej, Liczba zgonów, Mediana czasu hospitalizacji na AOIT, Mediana czasu trwania inwazyjnej wentylacji mechanicznej, Mediana czasu tlenoterapii, Mediana długości hospitalizacji, Mediana od randomizacji do wypisu, Mediana od randomizacji do śmierci, Poprawa kliniczna	E
10.	Kim 2020	LPV/RTV	HCQ	Czas do uzyskania negatywnego wyniku testu na obecność RNA wirusa, Czas do poprawy stanu zdrowia	E
11.	Lecronier 2020	(1) LPV/RTV (2) HCQ	SoC	Escalacja leczenia, dni bez wentylacji mechanicznej, śmiertelność, zmiany miana wirusa w drogach oddechowych	E
13.	Ye 2020	LPV/RTV + interferon; arbidol; asmeton; kapsułki zawierające: cyneol, limonen, pinen; moxifloxacin.	interferon; arbidol; asmeton; kapsułki zawierające: cyneol, limonen, pinen; moxifloxacin.	liczba dni, w których pacjent uzyskał temperaturę do 37,5, liczba dni wymaganych do uzyskania ujemnego wyniku nCoV-RNA, pomiar ALT, AST	E
14.	Yu 2020	LPV/RTV	SoC	Uzyskanie ujemnego wyniku SARS-CoV-2 w RT-PCR w ciągu 28 dni, Liczba dni jaka potrzebna była do uzyskania ujemnego wyniku SARS-CoV-2, Ustąpienie zapalenia płuc	E
15.	Zhang 2020	Danoprevir	LPV/RTV	Czas do uzyskania ujemnego wyniku testu kwasu nukleinowego, Długość pobytu w szpitalu	E

ARB – arbidol, FPV – fawipirawir, HCQ – hydroksychlorochina, LPV/RTV – lopinawir/rytonawir, SoC – opieka standardowa (ang. *Standard of Care*)

3.1. Badania eksperymentalne

3.1.1. Badanie Cai 2020

Wyniki quasi-eksperymentalnego, nierandomizowanego otwartego badania wskazują na niższą skuteczność leczenia LPV/RTV niż FPV w zakresie punktów końcowych: klirens wirusa oraz poprawa widoczna w badaniu TK. Regresja Coxa o wielu zmiennych wykazała, że leczenie FPV było niezależnie związane z szybszym usuwaniem wirusa z organizmu. Należy jednak podkreślić, że związek między mianem wirusa a rokowaniem klinicznym nie został dobrze wyjaśniony i opisany. Poprawa widoczna w badaniu TK nastąpiła u 91% pacjentów z grupy FPV i 62% pacjentów z grupy LPV/RTV w 14 dniu od rozpoczęcia leczenia i dopiero po tym czasie różnice w wynikach były istotne statystycznie.

3.1.2. Cao 2020

Badanie stanowi randomizowaną, kontrolowaną, otwartą (*open-label*) próbę kliniczną z udziałem hospitalizowanych dorosłych pacjentów z potwierdzoną infekcją SARS-CoV-2, która wywołuje zapalenie układu oddechowego Covid-19 i spadek wysycenia tlenem (Sao₂) poniżej 94%. Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej lopinawir/rytonawir (odpowiednio 400 mg i 100 mg) dwa razy dziennie przez 14 dni w monoterapii lub w połączeniu z opieką standardową.

Do badania włączono 199 pacjentów, po randomizacji przypisano 99 pacjentów do grupy lopinawir/rytonawir, a 100 osób do grupy opieki standardowej. Leczenie lopinawirem/rytonawirem nie wiązało się z różnicą w czasie do poprawy klinicznej w stosunku do standardowej opieki (HR 1,31; 95% [CI], 0,95 do 1,80). Śmiertelność po 28 dniach była podobna w grupie lopinawiru z rytonawirem i standardowej opieki (19,2% w porównaniu z 25,0%; różnica, -5,8 punktów procentowych; 95% CI, -17,3 do 5,7). Odsetek pacjentów z wykrywalnym wirusowym RNA w różnych punktach czasowych był podobny. W analizie ITT lopinawir/ritonavir spowodował skrócenie czasu do poprawy klinicznej (Me=1 dzień) w porównaniu do standardowej opieki (HR=1,39 [95%CI 1,00; 1,91]. Zdarzenia niepożądane były częstsze w grupie lopinawiru/rytonawiru (zaburzenia żołądkowo-jelitowe), ale poważne zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie standardowej opieki.

U hospitalizowanych dorosłych pacjentów z ciężkim Covid-19 nie zaobserwowano korzyści ze stosowania lopinawiru/rytonawiru w porównaniu ze standardową opieką.

3.2. Badania obserwacyjne

W zidentyfikowanych badaniach komparatory stanowiły:

- standardowa opieka (Lacronier 2020, Yu 2020),
- hydroksychlorochina (Kim 2020),
- leki adjuwantowe (Ye 2020),
- danoprevir (Zhang 2020),
- arbidol (Zhu 2020).

Z uwagi na heterogeniczność badań w zakresie komparatorów, zdecydowano się odstąpić od syntezy ilościowej wyników badań.

Wyniki w zakresie redukcji ryzyka zgonu dla porównania skuteczności LPV/RTV względem standardowej opieki były nieistotne statystycznie (Lacronier 2020). W innych badaniach nie sprawdzano wpływu.

Istotne statystyczne różnice na korzyść LPV/RTV odnotowano dla:

- ustąpienia zapalenia płuc w COVID-19 u pacjentów otrzymujących LPV/RTV (Kim 2020);
- czasu do uzyskania ujemnego wyniku na obecność wirusa: 21 dni vs 28 dni (Kim 2020), 7,8±3,09 dni vs 12 ±0,82 dni (Ye 2020);
- czasu do ustąpienia objawów: 4,8±1,94 dni vs. 7,3±1,53 dni (Ye 2020).

Istotne statystycznie różnice na niekorzyść LPV/RTV odnotowano dla:

- uzyskania braku obecności SARS-COV-2 u pacjentów (ABR vs LPV/RTV): po 14 dniach obserwacji w grupie osób leczonych arbidolem nie wykazano obecności wirusa u żadnego pacjenta, w grupie LPV/RTV u 44,1% pacjentów (Zhu 2020);
- czasu do uzyskania ujemnego wyniku na obecność wirusa: 12,5 vs 8 dni (Zhang 2020);
- czasu pobytu w szpitalu: 16,7 vs 11,4 dnia (Zhang 2020).

Należy zaznaczyć, że opisane badania pierwotne są doniesieniami o niższym poziomie wiarygodności. Z uwagi na zastosowaną metodykę, małą liczebność badanej próby oraz liczne ograniczenia, wyniki obarczone są wysoką niepewnością.

Zestawienie badań eksperymentalnych i obserwacyjnych z grupą kontrolną znajduje się w

Tabela 5.

3. WNIOSKI

Przegląd dowodów naukowych nie wykazał istotnego statystycznie wpływu zastosowania lopinawiru/ritonawiru na ryzyko zgonu pacjentów z COVID-19 względem użytych w badaniach komparatorów. Do ocenianych w badaniach punktów końcowych należały m.in. wyniki w zakresie obecności i klirensu wirusa, poprawy klinicznej lub poprawy w obrazie TK, czas do uzyskania ujemnego wyniku na obecność wirusa, czasu do ustąpienia objawów oraz długość pobytu w szpitalu. Szczegółowe wyniki ocenianych punktów końcowych przedstawiono w tabeli 5.

Skuteczność pod kątem oceny klirensu i obecności wirusa w dwóch odnalezionych badaniach (Cai 2020, Zhu 2020), wskazywała na i.s. wyższą skuteczność w zastosowaniu terapii alternatywnych (fawipirawir oraz arbidol) niż LPV/RTV. Wyniki dotyczące poprawy klinicznej lub w obrazie TK zależne były od zastosowanego komparatora. LPV/RTV w porównaniu do standardowej opieki wykazał i.s. wyższą skuteczność (Cao 2020, Yu 2020), natomiast w porównaniu do fawipirawiru – i.s. niższą skuteczność (Cai 2020).

W ocenie uwzględniono trzy punkty końcowe opierające się o pomiar pewnych okresów czasowych. W pierwszym przypadku oceniano czas do wystąpienia negatywnego wyniku na obecność wirusa, a wyniki zastosowania LPV/RTV różniły się w zależności od komparatora – porównaniu do HCQ (Kim 2020) oraz leków adjuwantowych (Ye 2020) uzyskano i.s. krótszy czas, natomiast w porównaniu do danopreviru (Zhang 2020) – i.s. dłuższy czas. W przypadku pomiaru czasu do ustąpienia objawów i.s. wpływ na korzyść LPV/RTV uzyskano w jednym badaniu po porównaniu z lekami adjuwantowymi (Ye 2020), natomiast w porównaniu z HCQ (Kim 2020) – uzyskana różnica nie była istotna statystycznie. Ostatnim mierzonym punktem było skrócenie czasu pobytu w szpitalu, gdzie w porównaniu z denoprevirem uzyskany wynik wykazywał na i.s. dłuższy pobyt w szpitalu pacjentów leczonych LPV/RTV (Zhang 2020).

Biorąc pod uwagę uzyskane w ramach przeglądu wyniki oraz występujące ograniczenia odnalezionych badań (brak randomizacji w 7 na 8 badań, mała populacja pacjentów poddanych badaniu, krótki czas obserwacji), wyniki nie pozwalają wnioskować o wyższej skuteczności zastosowania LPV/RTV w porównaniu z analizowanymi komparatorami.

Tabela 5. Badania eksperymentalne i obserwacyjne z grupą kontrolną – lopinawir/rytonawir

L.p.	Autor badania, rok / akronim	Poziom wiarygodności	Ramię badane, N	Ramię kontrolne, N	Zgon	a) Klirens wirusa b) Obecność wirusa	Poprawa w TK/kliniczna	Czas do uzyskania ujemnego wyniku na obecność wirusa	Czas do ustąpienia objawów	Długość pobytu w szpitalu
1.	Cai 2020	E	FPV, 35	LPV/RTV, 45		a) HR=3,434 (95% CI: 1,162; 10,148) p=0,026	TK: 32 (91,43%) vs 28 (62,22%) p=0,04			
2.	Cao 2020	E	LPV+RTV+standardowa opieka, 99	standardowa opieka, 100	RR=0,77 (95% CI: 0,45; 1,3)		Kliniczna RR=1,52 (95% CI: 1,05; 2,19), NNT=7 (14 dzień obserwacji; 7 i 28 dzień – brak i.s. wpływu)			
3.	Kim 2020	E	LPV/RTV, 31	HCQ, 34				21 dni sv 28 dni HR= 2,28 (95% CI: 1,24; 4,21) p=0,008	18 vs 21 p=0,216	
4.	Lecronier 2020	E	LPV/RTV, 20	standardowa opieka, 22	Do 14 dnia: 5 (25%) vs 8 (21%) p=0,242 OR=0.4815 (0,1284; 1,805) Do 28 dnia: 7 (35%) vs 9 (41%) p=0,350 OR=0.7778 (0,2225; 2,719)					
5.	Ye 2020	E	LPV/RTV, 42	leki adiuwantowe, 5				7.8±3.09vs12.0±0.82 p=0,0219	4.8±1.94 vs. 7.3±1.53 p=0,0364	
6.	Yu 2020	E	LPV/RTV, 64	standardowa opieka, 128			TK: HR=1,878 (95% CI: 1,103; 3.196) p=0,02			
7.	Zhang 2020	E	LPV/RTV, 28	Danoprevir, 5				12,5 vs 8 p=0,0388		16,7 vs 11,4 p=0,0324
8.	Zhu 2020	E	LPV/RTV, 34	ARB, 16		b) 44,1 % vs 0 OR=26,23 (95% CI:1,46; 472,67), NNH=3				

ANEKS

Tabela 1. Opis metodyki i wyników badania Ye 2020 – lopinawir / rytonawir

Ye 2020 ¹						
Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019						
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Standardowa praktyka kliniczna	Ograniczenia	
<p>Badanie retrospektywne; Klasyfikacja AOTMiT: IIID</p> <p>Okres badania: 22.01.2020 – 29.01 2020</p> <p>Kraj: Chiny</p> <p>Cel: sprawdzenie terapeutycznego wpływu lopinawiry/rytonawiru na pacjentów z zapaleniem płuc spowodowanym COVID-19</p>	<p>N= 47</p> <p><u>Charakterystyka pacjentów:</u></p> <p>22 mężczyzn, 25 kobiet</p> <p>Cukrzyca – 8 pacjentów Nieprawidłowości w TK – 31 pacjentów</p>	<p>N = 42</p> <p>Grupa badana była leczona LPV / r i lekami adiuwantowymi. 1 ml płynu doustnego LPV / r zawierało 80 mg lopinawiru i 20 mg rytonawiru. Stosowanie i dawkowanie: 5 ml / raz (400/100 mg) dla dorosłych, dwa razy dziennie lub 10 ml / raz (800/200 mg) raz dziennie z jedzeniem. Stosowane leki adiuwantowe: interferon; arbidol; asmeton; kapsułki zawierające: cyneol, limonen, pinen; moxifloxacin.</p>	<p>N = 5</p> <p>Grupa kontrolna była leczona tylko lekami adiuwantowymi.</p> <p>Stosowane leki adiuwantowe: interferon; arbidol; asmeton; kapsułki zawierające: cyneol, limonen, pinen; moxifloxacin.</p>	<p>w Polsce - brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19</p>	<p>- Niewielka grupa kontrolna; - Wyniki nie są wystarczająco precyzyjne i nie przeprowadzono analizy statystycznej w kierunku skutków ubocznych LPV / r na przewód pokarmowy, takich jak biegunka.</p>	
Wyniki						
Punkt końcowy	Czas obserwacji (dni)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95% CI) / p	Parametr bezwzględny (95% CI)	Istotność kliniczna
liczba dni, w których pacjent uzyskał temperaturę do 37,5 ° C	-	4.8±1.94 dni	7.3±1.53 dni	p=0,0364	-	
liczba dni wymaganych do uzyskania ujemnego wyniku nCoV-RNA	-	7.8±3.09 dni	12.0±0.82 dni	p=0.0219	-	
Pierwszy pomiar po leczeniu ALT AST	-	9,5% 19%	25% 25%	-	-	-
Drugi pomiar po leczeniu ALT AST	-	11,1% 16,7%	NA NA	-	-	-
Trzeci pomiar po leczeniu ALT AST	-	22,7% 18,2%	NA NA	-	-	-

Tabela 2. Opis metodyki i wyników badania Cai 2020 – lopinawir / rytonawir

Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study

Metodologia	Populacja	Interwencja	Kontrola	Standardowa praktyka kliniczna	Ograniczenia
<p>Badanie quasi-eksperymentalne, dwuramienne, nierandomizowane, nie zaślepione, before-after controlled</p> <p>Czas trwania badania 30.01.2020 – 14.02.2020</p> <p>Kraj: Chiny</p> <p>Cel: porównanie wyników klinicznych pacjentów leczonych FVP z leczonymi LPV/RTV</p>	<p>N = 80</p> <p><u>Charakterystyka pacjentów:</u> Średni wiek: 47 (35,75-61) Płeć męska: 35 (43,8%)</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 16–75 lat pozytywny wynik testu na koronawirusa czas od początku choroby to włączenia do badania przynajmniej 7dni chęć przyjmowania antykoncepcji podczas badania <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ciężki stan zdrowia przewlekła choroba wątroby, przewlekła choroba nerek w schyłkowym stadium alergia na FPV lub LPV/RTV w wywiadzie kobiety w ciąży lub podczas laktacji kobiety z pozytywnym wynikiem testu ciążowego, karmiące, po poronieniu lub do 2 tygodni po porodzie osoby biorące udział w innym badaniu klinicznym dotyczącym leczenia przeciwko SARSCoV-2 obecnie lub w ciągu ostatnich 28 dni 	<p>Ni = 35</p> <p>FPV - dzień 1: 1600 mg dwa razy dziennie, dni 2-14: 600 mg dwa razy dziennie</p> <p><u>Charakterystyka pacjentów:</u> Średni wiek: 43 (35,5-59) Płeć męska: 14 (40%)</p>	<p>Nk = 45</p> <p>LPV/RTV – dni 1 -14: 400 mg/ 100 mg dwa razy dziennie</p> <p><u>Charakterystyka pacjentów:</u> Średni wiek: 49 (36-61) Płeć męska: 21 (46,7%)</p>	<p>w Polsce - brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Brak randomizacji - Brak zaślepienia - Ryzyko błędu doboru - Związek między mianem wirusa a rokowaniem klinicznym nie został dobrze wyjaśniony i opisany

Wyniki

Punkt końcowy	Czas obserwacji (dni)		Interwencja (FPV)	Kontrola (LPV/RTV)	Parametr względny (95% CI)	Parametr bezwzględny (95% CI)	Istotność kliniczna
Klirens wirusa	Interwencja: 15 dni	Kontrola: 6 dni	Terapia antywirusowa FPV contra LPV/RTV: Częściowy współczynnik regresji (regresja Coxa) = 1,234		HR=3,434 (1,162–10,148), p=0,026	-	
Poprawa w badaniu tomografii komputerowej w 14 dni po leczeniu	14 dni		32 (91,43%)	28 (62,22%)	OR=6,476 (1,716, 24,44), p=0,004	-	
Badanie wskazuje, że pacjenci leczenie FPV mają lepszy kilrens wirusa oraz większą poprawę w badaniu CT niż pacjenci leczenie LPV/RTV.							

Tabela 3. Opis metodyki i wyników badania Cao 2020 – lopinawir / rytonawir

Cao 2020 ³						
A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19						
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Standardowa praktyka kliniczna	Ograniczenia	
<p>Badanie randomizowane, kontrolowane otwarte badanie.</p> <p>Okres trwania: 18.01.2020-3.02.2020</p> <p>Cel: terapeutyczny wpływ LPV/RTV na dorosłych pacjentów z poważnym przebiegiem COVID-19</p>	<p>N=199</p> <p>Wiek: 58 lat (IQR:49–68)</p> <p>Mężczyźni: 60,3%</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Wiek>18 lat, zakażenie SARS-CoV-2 potwierdzone w RT-PCR, z zapaleniem płuc oraz Sao2≤94 lub PaO2/Fio2≤300 mmHg.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Do decyzji lekarza – nieprawidłowy stan; alergia lub nadwrażliwość na LPV / RTV, ciężka choroba wątroby (np. marskość wątroby, przy poziomie AlAT> 5 × górna granica normalnego zakresu lub AspAT> 5 × górna granica normalnego zakresu), stosowanie leków, przeciwwskazania do LPV/RTV, ciąża, karmienie piersią, HIV</p>	<p>Ni = 99</p> <p>LPV+RTV + standardowa opieka</p> <p>LPV 400 mg i RTV 100 mg 2x1; 1-14 dni:</p>	<p>Nk = 100</p> <p>Standardowa opieka</p> <p>Obejmuje: dodatkowy tlen, nieinwazyjną i inwazyjną wentylację, antybiotyki, wsparcie wazopresorowe, terapię nerkozastępczą i ECMO</p>	<p>w Polsce - brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Brak zaślepienia; - Populacja niejednorodna pod względem czasu trwania i ciężkości choroby w momencie włączenia do badania; - Brak zaraportowania częstości stosowania równoczesnych interwencji farmakologicznych; - U około 45% i 40% pacjentów w grupie LPV/RTV stwierdzono dodatni wynik PCR odpowiednio w dniu 14 i 28 – wynik wątpliwy – nie podjęto próby izolacji wirusa lub oceny możliwego pojawienia się wariantów SARS-CoV-2 o zmniejszonej wrażliwości na LPV 	
	Choroby układu krążenia, %	5,1	8,0			
	Cukrzyca, %	10,1	13,0			
Wyniki						
Punkt końcowy	Czas obserwacji (dni)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95% CI)	Parametr bezwzględny (95% CI)	Istotność kliniczna
Mediana czasu do osiągnięcia poprawy klinicznej (IQR), dni	28	16,0 (13,0-17,0)	16,0 (15,0-18,0)	HR=1,31 (0,95-1,80) [^]	-	
Liczba zgonów, %		19,2	25	RR=0,77 (0,45; 1,3) ^{^^}	-	
Mediana czasu hospitalizacji na OIOM, (IQR) dni		6 (2-11)	11 (7-17)	-	-	
Mediana czasu trwania inwazyjnej wentylacji mechanicznej, (IQR) dni		4 (3-7)	5 (3-9)	-	-	
Mediana czasu wsparcia tlenowego, (IQR) dni		12 (9-16)	13 (6-16)	-	-	
Mediana długość hospitalizacji, (IQR) dni		14 (12-17)	16 (13-18)	-	-	
Mediana od randomizacji do wypisu, (IQR) dni		12 (10-16)	14 (11-16)	-	-	
Mediana od randomizacji do śmierci, (IQR) dni		9 (6-13)	12 (6-15)	-	-	
Poprawa kliniczna, %	7	6,1	2,0	RR=3,03 (0,63; 14,65)	-	
	14	45,5	30	RR=1,52 (1,05; 2,19)	7 (4; 47)	
	28	78,8	70	RR=1,13 (0,96; 1,33)		
<p>Poważne zdarzenia niepożądane (SAE) wystąpiły u 51 pacjentów: 19 zdarzeń w grupie LPV/RTV i 32 zdarzenia w grupie SoC. W grupie LPV/RTV wystąpiły 4 SAE ze strony przewodu pokarmowego, ale nie wystąpiły one w grupie leczonej standardowo; wszystkie 4 zdarzenia zostały ocenione przez badaczy jako związane z badanym lekiem. Niewydolność oddechowa, ostre uszkodzenie nerek i wtórne zakażenie występowały częściej u pacjentów otrzymujących SoC. Wszystkie zgony w okresie obserwacji zostały ocenione przez badaczy jako niezwiązane z interwencją.</p>						
<p>Leczenie LPV/RTV nie przyspieszyło znacząco poprawy klinicznej, nie zmniejszyło śmiertelności lub wykrywalności wirusowego RNA u pacjentów z ciężkim Covid-19. Analiza nieskorygowanych wyników dla poprawy klinicznej wskazuje na istotnie statystycznie wyższe o ponad 50% prawdopodobieństwo wystąpienia poprawy klinicznej u pacjentów w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej w ciągu 14 dni. Należy jednak wskazać, że różnica między tymi grupami w 28 dniu nie jest już istotna statystycznie.</p>						

Tabela 4. Opis metodyki i wyników badania Kim 2020 – lopinawir / rytonawir

Kim 2020 ⁴						
Lopinavir-ritonavir versus hydroxychloroquine for viral clearance and clinical improvement in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019						
Metodyka	Populacja	Interwencja 1	Interwencja 2	Standardowa praktyka kliniczna	Ograniczenia	
<p>Retrospektywne, jednoośrodkowe badanie kohortowe</p> <p>Czas trwania badania: 17.02.2020-31.03.2020</p> <p>Kraj: Korea</p> <p>Cel: Porównanie odpowiedzi wirusologicznej i klinicznej na leczenie lopinawirem-rytonawirem i hydroksychlorochiną u pacjentów z COVID-19.</p>	<p>N= 65 pacjentów (31 lopinawir / rytonawir i 34 hydroksychlorochina)</p> <p><u>Charakterystyka pacjentów:</u> średnia wieku to 64,3 lata, 25 mężczyzn i 40 kobiet.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> hospitalizowani pacjenci z potwierdzonym laboratoryjnie COVID-19 leczeni lopinawirem/rytonawirem lub hydroksychlorochiną;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Pacjenci, którzy byli leczeni lopinawirem/rytonawirem i hydroksychlorochiną jednocześnie, a także, którzy otrzymywali lopinawir/ rytonawir lub hydroksychlorochinę mniej niż 7 dni.</p>	<p>N₁=31 LPV/RTV LPV 400 mg 2x1; RTV 100 mg 2x1</p>	<p>N₂=34 HCQ HCQ 400 mg 1x1</p>	<p>w Polsce - brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19</p>	<p>- Badanie jest retrospektywne i jednoośrodkowe. Wymagane byłyby wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badania.</p> <p>- Ponieważ jest to retrospektywne badanie kohortowe, podstawowe cechy pacjentów nie były idealnie zrównoważone między osobami otrzymującymi lopinawir-rytonawir lub hydroksychlorochinę.</p>	
	Wiek, lata	64.3±14.6	64.3±16.3			
	Mężczyźni	11	14			
	Mediana czasu trwania objawów przed terapią, dni	6	9			
Wyniki						
Punkt końcowy	Czas obserwacji (tygodnie)	Interwencja 1	Interwencja 2	Parametr względny (95% CI) / p	Parametr bezwzględny (95% CI)	Istotność kliniczna
Czas do uzyskania negatywnego wyniku testu na obecność RNA wirusa, dni	-	21	28	HR= 2,28 (1,24;4,21), p=0,008	-	
Czas do poprawy stanu zdrowia, mediana dni	6	18	21	p=0,216	-	
<p>Analiza wykazała, że u pacjentów leczonych lopinawirem-rytonawirem czas do ujemnej konwersji wirusowego RNA był krótszy niż u pacjentów leczonych hydroksychlorochiną, chociaż czas do poprawy klinicznej nie różnił się między dwiema grupami. Autorzy podkreślają, iż stosowanie lopinawiru-rytonawiru i młodszy wiek były związane z ujemną konwersją wirusowego RNA.</p>						

Tabela 5. Opis metodyki i wyników badania Lecronier 2020 – lopinawir / rytonawir

Lecronier 2020 ⁵									
Comparison of hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, and standard of care in critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia: an opportunistic retrospective analysis									
Metodologia	Populacja	Interwencja		Kontrola	Standardowa praktyka kliniczna	Ograniczenia			
<p>Badanie retrospektywne</p> <p>Czas trwania badania: 04.03.2020 – 06.04.2020</p> <p>Badanie przeprowadzone na oddziale intensywnej terapii (32 łóżka)</p> <p>Kraj: Francja</p> <p>Cel: Porównanie efektów leczenia, wyników klinicznych oraz zmniejszenia miana wirusa u krytycznie chorych pacjentów wymagających przyjęcia na oddział IT przy zastosowaniu lopinawir/ritonaviru lub hydroksychlorochiny w porównaniu ze standardową opieką</p>	<p>N= 80</p> <p>Pacjenci z ciężkim zapaleniem płuc wywołanym wirusem SARS-CoV-2 wymagający przyjęcia na oddział IT</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>(1) ostra niewydolność oddechowa zdefiniowana jako ciężka hipoksemia wymagająca podania wysokiego stężenia tlenu przez maskę (> 6 l / min, aby osiągnąć SpO₂> 90%), tlenoterapii wysokoprzepływową (z minimum 30 l / min i 50% FiO₂ do osiągnięcia SpO₂> 90%) lub inwazyjnej wentylacji mechanicznej oraz (2) potwierdzone zakażenie SARS-CoV-2.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>Pacjenci otrzymujący leczenie antywirusowe inne niż LPV/RTV lub hydroksychlorochina albo otrzymujący oba te leki.</p>	Ni1 = 20 (25%)	Ni2 = 38 (46%)	Nk = 22 (25%)	<p>w Polsce - brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Retrospektywne, jednośrodkowe badanie - Brak zaślepienia - Porównanie wyników z trzech okresów, w czasie trwania obserwacji doświadczenie i umiejętności personelu mogły się zmieniać - Wyniki dotyczą osób z ciężkim przebiegiem i nie mogą być uogólnione 			
		<p>lopinawir/ritonavir + SoC</p>		<p>hydroksychlorochina + SoC</p>				<p>Wyłącznie SoC</p>	
		<p>LPV/RTV 400 mg dwa razy dziennie</p>		<p>HCQ 200 mg dwa razy dziennie</p>					
		<p>Charakterystyka pacjentów</p>							
		Średni wiek	57 (53-68)	55 (49-61)				59 (53-66)	63 (54-70)
		Płeć męska	64 (80%)	15 (75%)				31 (82%)	18 (82%)
		Pałacy	4 (5%)	1 (5%)				1 (3%)	2 (9%)
		<p>Choroby współistniejące</p>							
		Przewlekłe nadciśnienie tętnicze	30 (38%)	11 (55%)				10 (26%)	9 (41%)
		Cukrzyca	21 (26%)	6 (30%)				9 (24%)	6 (27%)
Przewlekłe choroby ukł. oddechowego	10 (13%)	2 (10%)	2 (8%)	6 (27%)					
Choroby serca	16 (20%)	2 (10%)	8 (21%)	6 (27%)					
Immunosupresja	9 (11%)	2 (10%)	2 (10%)	2 (9%)					
Wyniki									
Punkt końcowy	Czas obserwacji (dni)	Interwencja I (LPV/RTV)	Interwencja II (HCQ)	Kontrola	Parametr względny OR (95% CI) / p	Parametr bezwzględny (95% CI)	Istotność kliniczna		
Pierwszorzędowy punkt końcowy: eskalacja leczenia definiowana jako wprowadzenie intubacji, ECMO lub terapii nerkozastępczej	28	10 (50%)	15 (39%)	9 (41%)	1,44 (0,43; 4,90)	-			

Lecronier 2020 ⁵							
Comparison of hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, and standard of care in critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia: an opportunistic retrospective analysis							
Metodologia	Populacja	Interwencja		Kontrola	Standardowa praktyka kliniczna	Ograniczenia	
Dni bez wentylacji mechanicznej	28	9 (0–16)	9 (0–23)	0 (0–23)	p=0,546	-	
Śmiertelność do 14 dnia	14	5 (25%)	8 (21%)	9 (41%)	0,48 (0,13; 1,81)	-	
Śmiertelność do 28 dnia	28	7 (35%)	9 (24%)	9 (41%)	0,78 (0,22; 2,72)	-	
Zmiany miana wirusa w drogach oddechowych	7	10 (IQR, 5–18)	8 (IQR, 4–13)	2 (IQR, 1–7)	p=0,128	-	

Badanie nie wykazało znaczących różnic u krytycznie chorych pacjentów leczonych hydroksychlorochiną lub lopinawir/ ritonawirem w porównaniu do standardowej opieki.

Tabela 6. Opis metodyki i wyników badania Yu 2020 – lopinawir / rytonawir

Yu 2020 ⁶												
Lopinavir/ritonavir is associated with pneumonia resolution in COVID-19 patients with influenza coinfection: A retrospective matched-pair cohort study												
Metodyka	Populacja	Interwencja/kontrola Wszyscy pacjenci		Interwencja/Kontrola Pacjenci z koinfekcją		Standardowa praktyka kliniczna	Ograniczenia					
<p>Obserwacyjne retrospektywne badanie kohortowe z doбором indywidualnym</p> <p>Czas trwania badania: 28.01-18.02.2020</p> <p>Kraj: Chiny</p> <p>Cel: wpływ Lopinawir / rytonawir na ustępowaniem zapalenia płuc u pacjentów z COVID - 19 oraz koinfekcją wirusową grypy.</p>	<p>N= 128 osoby N=128 z pozytywnym wynikiem COVID-19; w tym</p> <p>N= 64 z negatywnym wynikiem grypy A/B; N= 64 z pozytywnym wynikiem grypy A/B; w tym n= 54 z grypą A n= 10 z grypą B</p> <p><u>Charakterystyka pacjentów:</u> Średnia wieku pacjentów z koinfekcją grypy: 61, śr. Wiek pacjentów bez koinfekcji grypy: 61. <u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z laboratoryjnie potwierdzonym COVID-19. Pacjenci przeszli test IgM na obecność innych patogenów układu oddechowego, w tym grypa A /B, syncytialny wirus oddechowy, mykoplazma, chlamydia i legionella. <u>Kryteria wyłączenia:</u> Pacjenci z kolejnymi ujemnymi wynikami SARS-CoV-2 w teście PCR w odstępie co najmniej 24 h.</p>	<p>N= 128 N_{LPV/RTV} = 37 N_{kontrola} = 91</p>		<p>N= 64 N_{LPV/RTV} = 27 N_{kontrola} = 37</p>		<p>W Polsce - brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ze względu na retrospektywny projekt badania, nie wszystkie badania laboratoryjne i radiologiczne były wykonywane zgodnie z klinicznym przebiegiem choroby. - Dane dotyczące wydalania wirusa były nieprecyzyjne ze względu na ograniczenia w częstotliwości pobierania próbek z dróg oddechowych, jakościowe wykrywanie wirusowego RNA i stosunkowo niski odsetek dodatnich wyników wykrywania RNA SARS - CoV - 2 w wymazach z gardła. - Do badania wyznaczono pacjentów tylko z pozytywnym wynikiem SARS - CoV - 2, więc wskaźnik śmiertelności może nie odzwierciedlać rzeczywistej śmiertelności pacjentów z koinfekcjami. - Jest to retrospektywne badanie z wykorzystaniem ograniczonej wielkości próby i z ograniczonymi zmiennymi korektami, które mogą mieć wpływ na wyniki. - Potrzebne są dodatkowe rzetelne badania naukowe z odpowiednimi kontrolami. - Zastosowano analizę pair-matched, ale nie wszystkie czynniki zakłócające zostały zgłoszone; mogło to mieć wpływ na wyniki. 					
								Wiek, lata	56.0	61.0	56	61
								Mężczyźni, %	15	40	10	18
								Grypa A	30	34	20	34
								Grypa B	7	3	7	3
								Syncytialny wirus	0	0	0	0
								Mykoplazma	0	4	0	4
								Legionella	0	1	0	1

Wyniki									
Punkt końcowy	Czas obserwacji	LPV/RTV	Kontrola	LPV/RTV	Kontrola	Parametr względny HR (95% CI)		Parametr bezwzględny (95% CI)	Istotność kliniczna
Uzyskanie ujemnego wyniku SARS-CoV-2 w RT-PCR w ciągu 28 dni (%)	-	34 (91.9)	74 (81.3)	23 (85.2)	26 (70.3)	OR=2,604 (0,7147; 9,484)	OR=2,433 (0,6802; 8,701)	-	
Liczba dni jaka potrzebna była do uzyskania ujemnego wyniku SARS-CoV-2	-	12,00 (9,75 - 13,25)		17,00 (13,50 -20,00)		p=<0,001		-	
Ustąpienie zapalenia płuc w COVID-19 u pacjentów otrzymujących LPV/RTV	-	-	-	-	-	HR=1,88 (1,10; 3,20), p=0,020		-	
Autorzy publikacji sugerują, iż zastosowanie LPV/RTV eliminuje różnice w 'zajęciu' płuc między pacjentami zakażonymi grypą oraz pacjentami bez koinfekcji, co wskazuje, że lopinawir / rytonawir wiąże się z ustąpieniem zapalenia płuc u pacjentów z COVID-19. Możliwe, że leczenie lopinawirem / rytonawirem przyspieszyło wyleczenie COVID-19 i wyeliminowanie różnicy zmian w płucach między dwiema grupami.									

Tabela 7. Opis metodyki i wyników badania Zhang 2020 – lopinawir / rytonawir

Zhang 2020 ⁷						
A comparative study on the time to achieve negative nucleic acid testing and hospital stays between danoprevir and lopinavir/ritonavir in the treatment of patients with COVID-19						
Metodyka	Populacja	Interwencja 1	Interwencja 2	Standardowa praktyka kliniczna	Ograniczenia	
<p>Badanie obserwacyjne</p> <p>Czas trwania badania: 27.01.2020-24.02.2020</p> <p>Kraj: Chiny</p> <p>Cel: porównanie czasu do uzyskania ujemnych wyników testów kwasu nukleinowego i pobytów w szpitalu pomiędzy danoprewirem i lopinawirem / rytonawirem w leczeniu pacjentów z COVID-19</p>	<p>N= 33 pacjentów (28 lopinavir/ritonavir, 5 danoprevir)</p> <p><u>Charakterystyka pacjentów:</u> zakres wieku 18-71 lat; 11 mężczyzn i 22 kobiety.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z laboratoryjnie potwierdzonym COVID-19 z próbkami pobranymi z dróg oddechowych.</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> n/d</p>	<p>N₁=5</p> <p>Danoprevir danoprevir sodium tablets, 100 mg x 2 razy dziennie doustnie, ribavirin tablets, 1000 mg (weight < 75 kg) or 1200 mg (weight ≥ 75 kg) 2 raz dziennie doustnie</p>	<p>N₂=28</p> <p>lopinavir/ritonavir LPV/r roztwór doustny (80 of 20 mg), dorośli, 5 ml (400 of 100 mg) dwa razy na dobę lub 10 ml (800 of 200 mg) raz na dobę z posiłkiem</p>	<p>W Polsce - brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19</p>	<p>- Jest to jednośrodkowe badanie. Potwierdzenie wyników wymagałoby wielośrodkowych, randomizowanych, kontrolowanych badań.</p>	
	Wiek, mediana lat	44	43			
	Płeć męska	2	9			
	Płeć żeńska	3	19			
	Ciężkość przebiegu (łagodny), %	20	32.1			
	Ciężkość przebiegu (umiarkowany), %	80	64.3			
	Ciężkość przebiegu (ciężki), %	0	3.6			
Wyniki						
Punkt końcowy	Czas obserwacji	Interwencja 1	Interwencja 2	Parametr względny (95% CI) / p	Parametr bezwzględny (95% CI)	Istotność kliniczna
Czas do uzyskania ujemnego wyniku testu kwasu nukleinowego, średnia liczba dni	n/d	8.0	12.5	p=0.0388	-	
Długość pobytu w szpitalu, średnia liczba dni	n/d	11.4	16.7	p=0.0324	-	
<p>U wszystkich pacjentów z COVID-19 leczonych danoprewirem lub lopinawirem / rytonawirem uzyskano poprawę stanu zdrowia i wypisano do domu. Stwierdzono, że średni czas do uzyskania ujemnych wyników testów i pobytów w szpitalu pacjentów leczonych danoprewirem był znacznie krótszy niż pacjentów leczonych lopinawirem / rytonawirem. Podsumowując, dane wykazały, że skuteczność danoprewiru była lepsza niż LPV/RTV leczeniu COVID-19.</p>						

Tabela 8. Opis metodyki i wyników badania Zhu 2020 – lopinawir / rytonawir

Zhu 2020 ^a						
Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19						
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Standardowa praktyka kliniczna	Ograniczenia	
Badanie retrospektywne, dwuśrodkowe Chiny Czas trwania badania: 23.01.2020-29.02.2020 r. Cel: porównanie terapeutycznego wpływu arbidolu oraz lopinawiru/rytonawiru w leczeniu pacjentów z COVID-19	Pacjenci z COVID-19	Ni=34 LPV/RTV 400 mg/100 mg 2x1	Nk=16 ARB 200 mg	w Polsce - brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19	- Niewielka liczebność populacji - Nieznaczną ilość informacji o charakterystyce populacji - Retrospektywny charakter badania	
	Mężczyźni, %	58,8	37,5			
	Mediana wieku, lata (IQR)	40,5 (34,8-52,3)	26,5 (23,3-52,5)			
Wyniki						
Punkt końcowy	Czas obserwacji (dni)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny OR (95% CI)	Parametr bezwzględny NNH (95% CI)	Istotność kliniczna
Obecność wirusa (ang. <i>viral load</i>), %	14	44,1 %	0	26,23 (1,46; 472,67)	3 (2; 4)	
Bezpieczeństwo: Podwyższony poziom ALT w 1. tyg hospitalizacji. (3 pacjenci w grupie lopinawir/ritonavir i 3 pacjentów w grupie arbidolu)						
Wyniki badania wskazują na wyższą szansę uzyskania brak obecności SARS-COV-2 u pacjentów stosujących ARB, w porównaniu do pacjentów stosujących LPV/RTV, natomiast należy mieć na uwadze, retrospektywny charakter badania oraz bardzo niską liczebność uwzględnionej populacji.						

Strategia wyszukiwania

Tabela 9. Medline via pubmed

Search number	Query	Results
6	((COVID 19[Title/Abstract]) OR (((((((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR (2019-nCoV[Title/Abstract])) OR (Wuhan coronavirus[Title/Abstract])) OR (SARS-CoV-2[Title/Abstract])) OR (2019 novel coronavirus[Title/Abstract])) OR (COVID-19 virus[Title/Abstract])) OR (coronavirus disease 2019 virus[Title/Abstract])) OR (COVID19 virus[Title/Abstract])) OR (Wuhan seafood market pneumonia virus[Title/Abstract])) AND (((((lopinavir[Title/Abstract]) AND (ritonavir[Title/Abstract])) OR (((("lopinavir-ritonavir drug combination"[Supplementary Concept]) OR (Kaletra[Title/Abstract])) OR (Lopimune[Title/Abstract])) OR (Aluvia[Title/Abstract])))) OR ((lopinavir/ritonavir[Title/Abstract]) OR (LPV/r[Title/Abstract])))	283
5	"((lopinavir[Title/Abstract]) AND (ritonavir[Title/Abstract])) OR (((("lopinavir-ritonavir drug combination"[Supplementary Concept]) OR (Kaletra[Title/Abstract])) OR (Lopimune[Title/Abstract])) OR (Aluvia[Title/Abstract])"	2,329
3	(lopinavir[Title/Abstract]) AND (ritonavir[Title/Abstract])	2,218
2	"((((("lopinavir-ritonavir drug combination"[Supplementary Concept]) OR (Kaletra[Title/Abstract])) OR (Lopimune[Title/Abstract])) OR (Aluvia[Title/Abstract])"	315
1	((COVID 19[Title/Abstract]) OR (((((((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR (2019-nCoV[Title/Abstract])) OR (Wuhan coronavirus[Title/Abstract])) OR (SARS-CoV-2[Title/Abstract])) OR (2019 novel coronavirus[Title/Abstract])) OR (COVID-19 virus[Title/Abstract])) OR (coronavirus disease 2019 virus[Title/Abstract])) OR (COVID19 virus[Title/Abstract])) OR (Wuhan seafood market pneumonia virus[Title/Abstract]))	18,509

Tabela 10. Embase via ovid

1. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.ab,kw,ti.	2661
2. 2019-nCoV.ab,kw,ti.	859
3. Wuhan coronavirus.ab,kw,ti.	18
4. SARS-CoV-2.ab,kw,ti.	9020
5. 2019 novel coronavirus.ab,kw,ti.	808
6. COVID-19 virus.ab,kw,ti.	149
7. coronavirus disease 2019 virus.ab,kw,ti.	2
8. COVID19 virus.ab,kw,ti.	1
9. Wuhan seafood market pneumonia virus.ab,kw,ti.	3
10. (COVID-19 or COVID 19).ab,kw,ti.	28947
11. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	31362
12. exp lopinavir plus ritonavir/	7434
13. Kaletra.ab,kw,ti,tn.	1643
14. Lopimune.ab,kw,ti,tn.	10
15. Aluvia.ab,kw,ti,tn.	72
16. lopinavir.ab,kw,ti.	3867
17. ritonavir.ab,kw,ti.	9529
18. 16 and 17	3043
19. (lopinavir?ritonavir or LPV?r).ab,kw,ti.	77
20. 12 or 13 or 14 or 15 or 18 or 19	8934
21. 11 and 20	684

Tabela 6. Central via cochrane

ID	Search	Hits
#1	(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	187
#2	(Wuhan coronavirus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	76
#3	(2019 ncov):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	51
#4	(SARS CoV 2):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	344
#5	(2019 novel coronavirus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	59
#6	(COVID 19 virus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	244
#7	(coronavirus disease 2019 virus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	86
#8	(COVID19 virus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	19
#9	(Wuhan seafood market pneumonia virus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#10	(COVID-19):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	871
#11	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	930
#12	(lopinavir-ritonavir drug combination):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	352
#13	(Kaletra):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	143
#14	(Lopimune):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
#15	(Aluvia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6
#16	(lopinavir):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1179
#17	(ritonavir):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2844
#18	#16 and #17	1111
#19	#11 or #12 or #13 or #14 or #17	1127
#20	(lopinavir?ritonavir or LPV?r):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	803
#21	#19 or #20	1185
#22	#11 and #21	64

Piśmiennictwo

- ¹ Ye X. Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24 (6): 3390-3396
- ² Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study [published online ahead of print, 2020 Mar 18]. *Engineering (Beijing)*. 2020;10.1016/j.eng.2020.03.007. doi:10.1016/j.eng.2020.03.007
- ³ Cao B. et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:1787-1799; DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
- ⁴ Kim JW, Kim EJ, Kwon HH, et al. Lopinavir-ritonavir versus hydroxychloroquine for viral clearance and clinical improvement in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019 [published online ahead of print, 2020 Jun 16]. *Korean J Intern Med*. 2020;10.3904/kjim.2020.224. doi:10.3904/kjim.2020.224
- ⁵ Lecronier M, Beurton A, Burrel S, et al. Comparison of hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, and standard of care in critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia: an opportunistic retrospective analysis. *Crit Care*. 2020;24(1):418. Published 2020 Jul 11. doi:10.1186/s13054-020-03117-9
- ⁶ Yu C, Zhang Z, Guo Y, et al. Lopinavir/ritonavir is associated with pneumonia resolution in COVID-19 patients with influenza coinfection: A retrospective matched-pair cohort study [published online ahead of print, 2020 Jul 4]. *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.26260. doi:10.1002/jmv.26260
- ⁷ Zhang Z, Wang S, Tu X, et al. A comparative study on the time to achieve negative nucleic acid testing and hospital stays between danoprevir and lopinavir/ritonavir in the treatment of patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Jun 5]. *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.26141. doi:10.1002/jmv.26141
- ⁸ Zhu Z, Lu Z, Xu T, et al. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19. *J Infect*. 2020;81(1):e21-e23. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.060