



## Research Letter

# Assessment of QT Intervals in a Case Series of Patients With Coronavirus Disease 2019 Infection Treated With Hydroxychloroquine Alone or in Combination With Azithromycin in an Intensive Care Unit

JAMA Network<sup>™</sup>

 JAMA Cardiology

臺北市立聯合醫院教研部  
李俊秀教學主治醫師  
教學主治醫師群  
邱婷芳主任  
璩大成副總院長

# Assessment of QT Intervals in a Case Series of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Treated With Hydroxychloroquine Alone or in Combination With Azithromycin in an Intensive Care Unit

## 重要結論

- COVID-19 感染者住加護病房時，不管是單獨使用 **Hydroxychloroquine** 或者合併 **Azithromycin**，都必須考量安全性的問題，尤其是兩者併用更要注意。
- 本研究族群中，因為靠著每日的心電圖檢查、抽血檢驗以及持續性觀察QTc間隔時間，因此停止了**17位**病人使用抗病毒治療(**7位**心電圖異常、**10位**急性腎衰竭)，也可能因此避免掉藥物引起的併發症(包括藥物引起的torsades de pointes)。
- 本研究於加護病房進行，雖然研究外推性需要考慮，但**本研究中有超過90%(93%)**病人發生QTc延長的情形，在目前廣泛使用上述藥物，而且沒有辦法規則觀察病人(心電圖)的臨床環境下，使用藥物上更要小心。

# Assessment of QT Intervals in a Case Series of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Treated With Hydroxychloroquine Alone or in Combination With Azithromycin in an Intensive Care Unit

- 近來有研究指出，受到COVID-19感染而有輕中度症狀的病人，單獨接受hydroxychloroquine治療或是hydroxychloroquine與azithromycin併用可能有治療效果，也為可能的治療方向帶來一線曙光。因此這種藥品仿單標示外使用的治療方式，也在加護病房慢慢被嘗試。
- 然而，**這兩種藥物都可能經hERG(human Ether-a-go-go-related gene)鉀離子通道阻斷，引發QT延長，增加致命的心室心律不整的風險。**尤其在治療有關COVID-19感染病人的治療安全性更是闕如，如果面對的是可能電解質異常，或同時有在使用導致QT延長藥物的危急病人，就必須要更注意!
- 本篇研究重點在探討hydroxychloroquine and/or azithromycin用於加護病房感染COVID-19病人的安全性。

# Assessment of QT Intervals in a Case Series of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Treated With Hydroxychloroquine Alone or in Combination With Azithromycin in an Intensive Care Unit

- 本研究為回溯性研究
- 收案條件
  - 呼吸道檢體經RT-PCR檢驗COVID-19呈現陽性
  - 住在加護病房的病人
  - 接受hydroxychloroquine(200mg, twice a day, for 10 days) with or without azithromycin(250mg, daily, for 5 days)治療
- 在沒有QT延長的禁忌症下開始治療，並且持續監控QTc間隔。所有的心電圖都被兩位相關專家檢視，與基線相比是否有 $\Delta$ QTc>60 milliseconds或是QTc>500 milliseconds的情形發生。(As previously described, prolonged QTc was defined as an increase in QTc intervals of more than 60 milliseconds ( $\Delta$ QTc >60 milliseconds) compared with baseline or as a QTc of 500 milliseconds or greater.)

Table. Patient Characteristics According to QT Interval Prolongation After Beginning Antiviral Therapy

Variable	No. (%)			P value
	Total (N = 40)	QTc ≥500 ms or ΔQTc >60 ms (n = 14)	QTc <500 ms and ΔQTc ≤60 ms (n = 26)	
<b>Demographic characteristics</b>				
Age, median (IQR), y	68 (58-74)	71 (66-75)	66 (56-73)	.35
Women, No. (%)	8 (20)	4 (29)	4 (15)	.42
BMI, median (IQR)	28 (25-33)	32 (27-34)	28 (25-31)	.09
<b>Comorbidities</b>				
Diabetes	16 (40)	8 (57)	8 (30)	.18
Hypertension	23 (57.5)	10 (71.4)	13 (48)	.32
Structural heart disease	8 (20)	4 (28.6)	4 (15.4)	.42
Usual treatments favoring prolonged QT	3 (8)	1 (7)	2 (8)	.62
<b>Treatments favoring prolonged QT in ICU</b>				
Hydroxychloroquine alone	22 (55)	7 (50)	15 (58)	.33
Hydroxychloroquine and azithromycin	18 (45)	7 (50)	11 (42)	.33
Other <sup>a</sup>	20 (50)	8 (57)	12 (46)	.51
<b>Electrocardiograms</b>				
Sinus rhythm	40 (100)	14 (100)	26 (100)	>.99
Baseline heart rate, median (IQR), bpm	78 (72-90)	82 (75-89)	77 (70-89)	.76
QTc before start of antivirals, median (IQR), ms	414 (392-428)	416 (383-440)	415 (401-425)	.88
ΔQTc, median (IQR), ms	35 (10-66)	81 (70-86)	16 (6-29)	<.001
Maximum QTc, median (IQR), ms	454 (420-480)	500 (470-520)	428 (417-448)	<.001
Delay before longest QTc, median (IQR), d	3 (2-5)	5 (2-5)	3 (2-4)	.13
Serum potassium <3.5 mEq/L	11 (28)	5 (36)	6 (23)	.47
<b>Organ support</b>				
Invasive mechanical ventilation	30 (75)	12 (86)	18 (67)	.68
Vasoactive drugs	25 (63)	12 (86)	13 (48)	.04
Renal replacement therapy	7 (18)	2 (14)	5 (19)	.70
SAPS II score, median (IQR), points	35 (26-48)	46 (35-61)	34 (26-37)	.04

- 收案40位病人(年齡中位數: 68歲, IQR: 58-74歲)
- 8位女性、32位男性
- 30位(75%)病人需要侵入性呼吸器治療, 25位(63%)接受血管活性藥物 (vasoactive drug)治療
- 22位 (55%) 病人接受 Hydroxychloroquine 治療。
- 18位 (45%) 病人接受 Hydroxychloroquine 和 azithromycin 治療。
- 20位(50%)病人同時接受其他可能導致QT延長的治療。

Table. Patient Characteristics According to QT Interval Prolongation After Beginning Antiviral Therapy

Variable	No. (%)			P value
	Total (N = 40)	QTc $\geq$ 500 ms or $\Delta$ QTc >60 ms (n = 14)	QTc <500 ms and $\Delta$ QTc $\leq$ 60 ms (n = 26)	
<b>Demographic characteristics</b>				
Age, median (IQR), y	68 (58-74)	71 (66-75)	66 (56-73)	.35
Women, No. (%)	8 (20)	4 (29)	4 (15)	.42
BMI, median (IQR)	28 (25-33)	32 (27-34)	28 (25-31)	.09
<b>Comorbidities</b>				
Diabetes	16 (40)	8 (57)	8 (30)	.18
Hypertension	23 (57.5)	10 (71.4)	13 (48)	.32
Structural heart disease	8 (20)	4 (28.6)	4 (15.4)	.42
Usual treatments favoring prolonged QT	3 (8)	1 (7)	2 (8)	.62
<b>Treatments favoring prolonged QT in ICU</b>				
Hydroxychloroquine alone	22 (55)	7 (50)	15 (58)	.33
Hydroxychloroquine and azithromycin	18 (45)	7 (50)	11 (42)	.33
Other <sup>a</sup>	20 (50)	8 (57)	12 (46)	.51
<b>Electrocardiograms</b>				
Sinus rhythm	40 (100)	14 (100)	26 (100)	>.99
Baseline heart rate, median (IQR), bpm	78 (72-90)	82 (75-89)	77 (70-89)	.76
QTc before start of antivirals, median (IQR), ms	414 (392-428)	416 (383-440)	415 (401-425)	.88
$\Delta$ QTc, median (IQR), ms	35 (10-66)	81 (70-86)	16 (6-29)	<.001
Maximum QTc, median (IQR), ms	454 (420-480)	500 (470-520)	428 (417-448)	<.001
Delay before longest QTc, median (IQR), d	3 (2-5)	5 (2-5)	3 (2-4)	.13
Serum potassium <3.5 mEq/L	11 (28)	5 (36)	6 (23)	.47
<b>Organ support</b>				
Invasive mechanical ventilation	30 (75)	12 (86)	18 (67)	.68
Vasoactive drugs	25 (63)	12 (86)	13 (48)	.04
Renal replacement therapy	7 (18)	2 (14)	5 (19)	.70
SAPS II score, median (IQR), points	35 (26-48)	46 (35-61)	34 (26-37)	.04

- 接受抗病毒治療後，37位(93%)病人心電圖發現QTc時間增加，其中14位(36%)病人在抗病毒治療2到5天候，呈現QTc延長(其中10位 $\Delta$ QTc>60 milliseconds，七位QTc $\geq$ 500 milliseconds)。

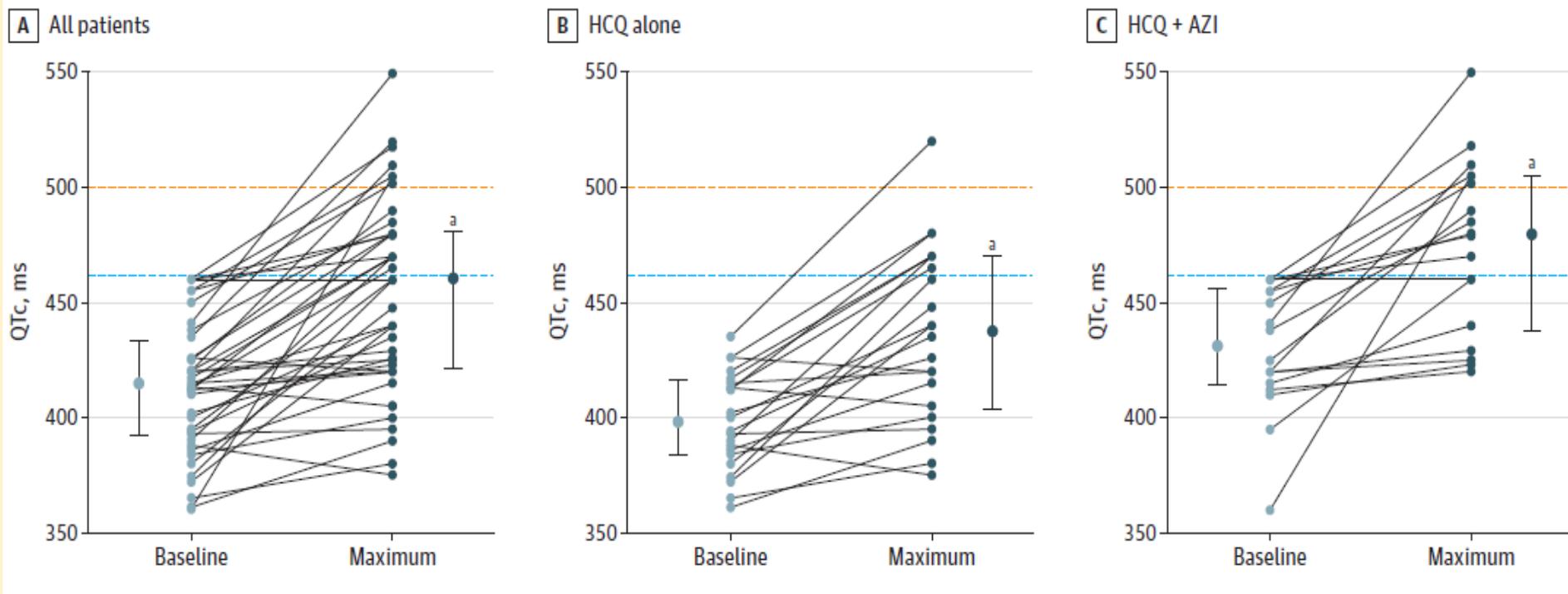
- 沒有發現有心室心律不整現象。



May 1, 2020  
doi:10.1001/jamacardio.2020.1787



Figure. Individual Baseline and Maximal Corrected QT Interval Values in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treated With Hydroxychloroquine and Azithromycin



在7位病人心電圖發生異常 (17.5%) 以及10位 (25%) 病人發生急性腎衰竭之後，立即停止抗病毒治療。

而只使用hydroxychloroquine治療的22位病人中，只有1位發生  $QTc \geq 500ms$

使用 hydroxychloroquine 和 azithromycin 治療的 18 位病人中，6位發生了  $QTc \geq 500ms$

$p=0.03$

# Assessment of QT Intervals in a Case Series of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Treated With Hydroxychloroquine Alone or in Combination With Azithromycin in an Intensive Care Unit

## 重要結論

- COVID-19 感染者住加護病房時，不管是單獨使用 **Hydroxychloroquine** 或者合併 **Azithromycin**，都必須考量安全性的問題，尤其是兩者併用更要注意。
- 本研究族群中，因為靠著每日的心電圖檢查、抽血檢驗以及持續性觀察QTc間隔時間，因此停止了**17位**病人使用抗病毒治療(**7位**心電圖異常、**10位**急性腎衰竭)，也可能因此避免掉藥物引起的併發症(包括藥物引起的torsades de pointes)。
- 本研究於加護病房進行，雖然研究外推性需要考慮，但本研究中**有超過90%(93%)**病人發生**QTc**延長的情形，在目前廣泛使用上述藥物，而且沒有辦法規則觀察病人(心電圖)的臨床環境下，使用藥物上更要小心。