



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19

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

研究背景

- 目前尚無任何經證實可有效治療SARS-CoV-2所致重症疾病的方法。
- 本研究為首次發表治療COVID-19的臨床試驗
- 論文主要作者來自中日友好醫院、中國國家呼吸病臨床研究中心及武漢金銀潭醫院

研究方法

- 研究期間：2020/1/18– 2020/2/3
- 收案地點：中國武漢金銀潭醫院
- 收案對象：
 - ≥ 18 歲
 - SARS-CoV-2 之 RT-PCR 呈陽性反應
 - 肺部影像學診斷肺炎
 - $\text{SpO}_2 \leq 94\%$

研究設計

- 本研究共召募了199名病人，使用1:1的方式隨機分派到介入組與對照組
- 介入組99人，使用Lopinavir 400mg/Ritonavir 100mg，整個療程為14日，每日用藥兩次，同時予以常規治療(氧氣、非侵入/侵入式呼吸器、抗生素、洗腎與ECMO等)
- 對照組100人，只採用常規治療，沒有使用安慰劑

臨床與檢驗監測

- 護理師每日評估
 - 病人之七階序位分級狀態
 - 藥品優良臨床試驗準則之安全性
- 其他臨床資料採用WHO-ISARIC (世界衛生組織-國際嚴重急性呼吸系統和新發感染聯合會)之病例記錄表進行記錄
- 於第1日 (服用藥物之前) 及第5、10、14、21和28日 (直至病人出院或死亡) 採集了病人的口咽拭子樣本，並進行了RT-PCR檢測

結果測量_1

- **臨床改善時間**(time to clinical improvement) 之定義為自隨機分配至**七階序位分級**進步兩階，或存活出院。
- **七階序位分級**如下
 1. 未住院, 恢復正常活動
 2. 未住院, 無法維持正常活動
 3. 住院, 不需氧氣治療
 4. 住院, 需要氧氣治療
 5. 住院, 需要經鼻高流量氧氣治療且/或非侵入式呼吸器
 6. 住院, 需要ECMO且/或使用呼吸器
 7. 死亡

結果測量_2

- **其他臨床結果**

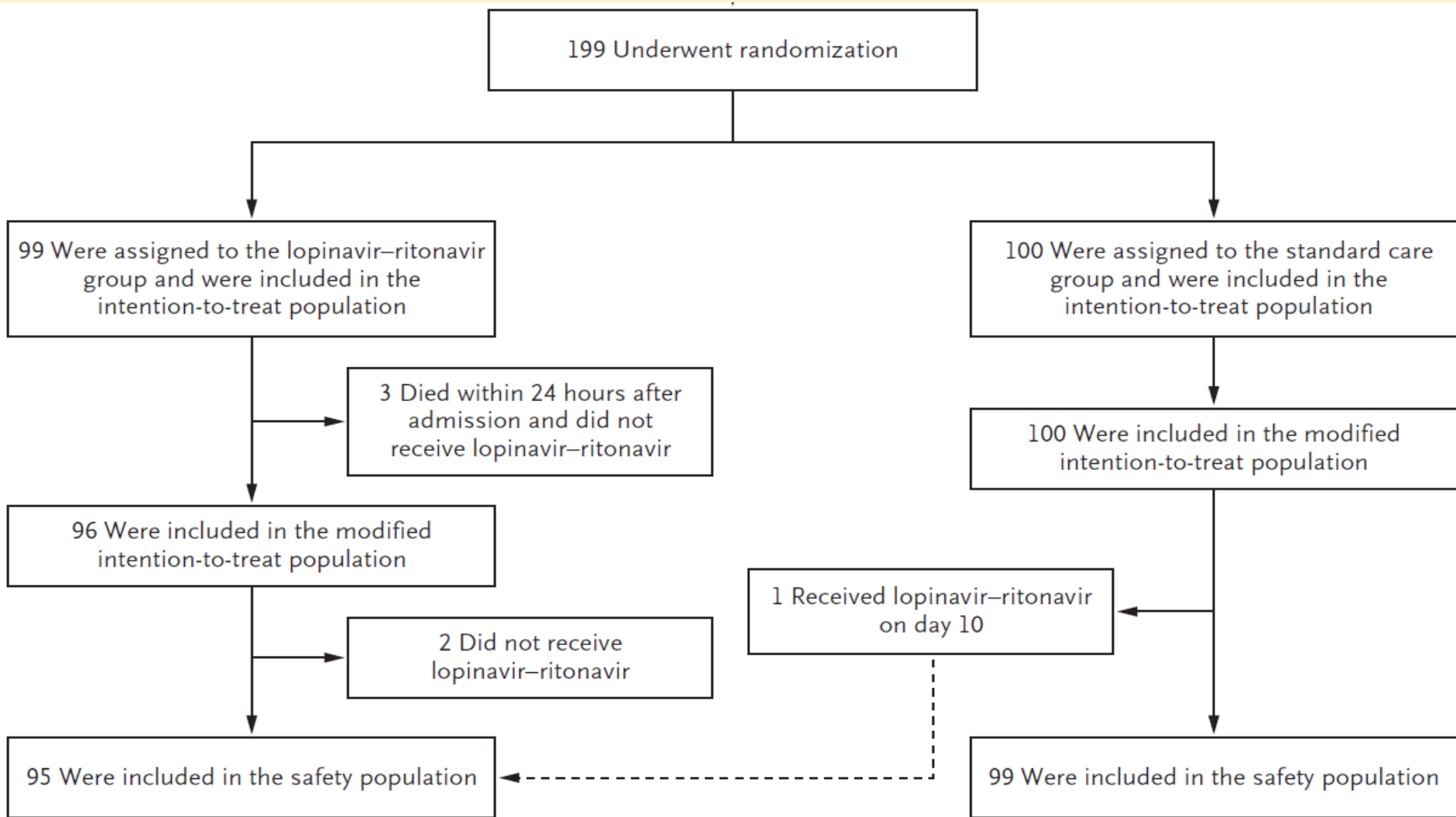
在第7日和第14日時採用七階序位分級評估的臨床狀況、28日死亡率、呼吸器持續時間、存活者的住院時間以及從治療開始至死亡的時間

- **病毒學指標**

隨時間推移，檢出病毒RNA的病人比例以及病毒RNA曲線下面積測定值。

- **安全性結果**

治療期間發生的不良事件、嚴重不良事件和提前停止治療。不良事件根據美國國立癌症研究所《不良事件通用術語標準》4.0版進行分級



被分派到介入組的99例病人中，94例（94.9%）接受了分派的治療。5位病人未接受治療，其中3例在隨機分組後24小時內死亡，另外2例是隨機分組後，主治醫師未開立處方

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Total (N = 199)	Lopinavir–Ritonavir (N = 99)	Standard Care (N = 100)
Age, median (IQR) — yr	58.0 (49.0–68.0)	58.0 (50.0–68.0)	58.0 (48.0–68.0)
Male sex — no. (%)	120 (60.3)	61 (61.6)	59 (59.0)
Coexisting conditions — no. (%)			
Diabetes	23 (11.6)	10 (10.1)	13 (13.0)
Cerebrovascular disease	13 (6.5)	5 (5.1)	8 (8.0)
Cancer	6 (3.0)	5 (5.1)	1 (1.0)
Body temperature, median (IQR) — °C	36.5 (36.4–36.8)	36.5 (36.4–37.0)	36.5 (36.5–36.8)
Fever — no. (%)	182 (91.5)	89 (89.9)	93 (93.0)
Respiratory rate >24/min — no. (%)	37 (18.8)	21 (21.6)	16 (16.0)
Systolic blood pressure <90 mm Hg — no. (%)	2 (1.0)	2 (2.0)	0
White-cell count ($\times 10^{-9}$ /liter) — median (IQR)	7.0 (5.1–9.4)	7.3 (5.3–9.6)	6.9 (4.9–9.1)
4–10 $\times 10^{-9}$ /liter — no. (%)	137 (70.3)	64 (67.4)	73 (73.0)
<4 $\times 10^{-9}$ /liter — no. (%)	20 (10.3)	12 (12.6)	8 (8.0)
>10 $\times 10^{-9}$ /liter — no. (%)	38 (19.5)	19 (20.0)	19 (19.0)

- 年齡中位數為58歲
- 六成為男性

Table 2. Patients' Status and Treatments Received at or after Enrollment.*

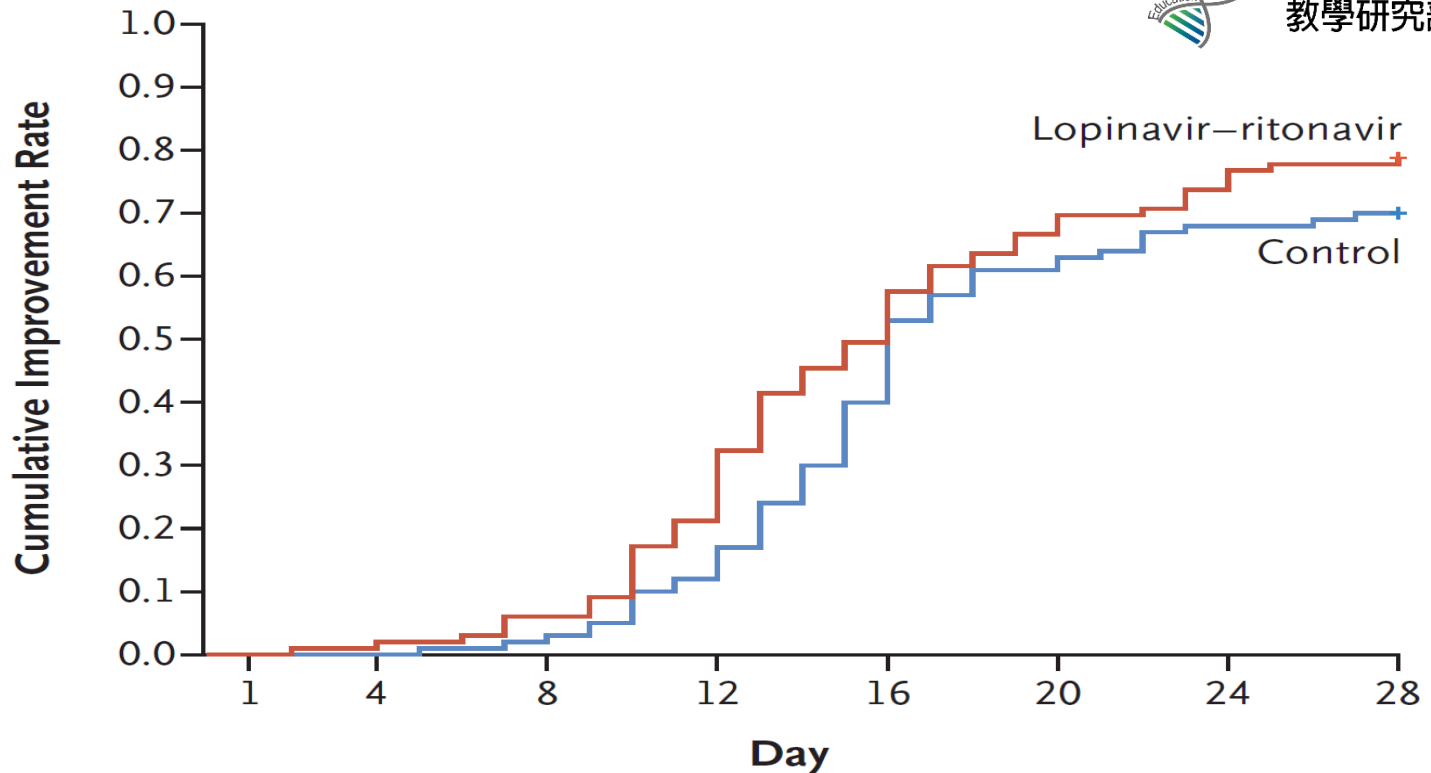
Characteristic	Total (N=199)	Lopinavir–Ritonavir (N=99)	Standard Care (N=100)
NEWS2 score at day 1 — median (IQR)	5.0 (4.0–6.0)	5.0 (4.0–6.0)	5.0 (4.0–7.0)
Seven-category scale at day 1			
3: Hospitalization, not requiring supplemental oxygen — no. (%)	28 (14.1)	11 (11.1)	17 (17.0)
4: Hospitalization, requiring supplemental oxygen — no. (%)	139 (69.8)	72 (72.7)	67 (67.0)
5: Hospitalization, requiring HFNC or noninvasive mechanical ventilation — no. (%)	31 (15.6)	15 (15.2)	16 (16.0)
6: Hospitalization, requiring ECMO, invasive mechanical ventilation, or both — no. (%)	1 (0.5)	1 (1.0)	0
Days from illness onset to randomization — median (IQR)	13 (11–16)	13 (11–17)	13 (10–16)
Earlier (≤ 12 days of symptom onset) — no. (%)	90 (45.2)	42 (42.4)	48 (48.0)
Later (>12 days of symptom onset) — no. (%)	109 (54.8)	57 (57.6)	52 (52.0)
Mean viral load — \log_{10} copies per ml at day 1	4.0 \pm 2.1	4.4 \pm 2.0	3.7 \pm 2.1
Using interferon at enrollment — no. (%)	22 (11.1)	9 (9.1)	13 (13.0)

由出現症狀到隨機分派，時間中位數為13天

Table 2. Patients' Status and Treatments Received at or after Enrollment.*

Characteristic	Total (N = 199)	Lopinavir–Ritonavir (N = 99)	Standard Care (N = 100)
Treatments during study period — no. (%)			
Vasopressors	44 (22.1)	17 (17.2)	27 (27.0)
Renal-replacement therapy	9 (4.5)	3 (3.0)	6 (6.0)
Noninvasive mechanical ventilation	29 (14.6)	10 (10.1)	19 (19.0)
Invasive mechanical ventilation	32 (16.1)	14 (14.1)	18 (18.0)
ECMO	4 (2.0)	2 (2.0)	2 (2.0)
Antibiotic agent	189 (95.0)	94 (94.9)	95 (95.0)
Glucocorticoid therapy	67 (33.7)	32 (32.3)	35 (35.0)
Days from illness onset to glucocorticoid therapy — median (IQR)	13 (11–17)	13 (12–19)	13 (9–17)
Days of glucocorticoid therapy — median (IQR)	6 (3–11)	7 (3–11)	6 (2–12)

- 兩組病人在人口統計學特徵、實驗室檢查結果、七階序位分級分佈情況，兩組間無重要差異。
- 在本試驗期間，介入組33.0%的病人和常規治療組35.7%的患者接受了類固醇治療。



No. at Risk

Lopinavir-ritonavir	99	98	93	78	50	33	26	22
Control	100	100	98	88	60	39	32	30

Figure 2. Time to Clinical Improvement in the Intention-to-Treat Population.

介入組與和常規治療組病人至臨床狀況改善的時間無差異（中位數，16天 vs 16天；臨床改善的風險比為1.31；95%CI: 0.95~1.85；P=0.09）

Table 3. Outcomes in the Intention-to-Treat Population.*

Characteristic	Total (N = 199)	Lopinavir–Ritonavir (N = 99)	Standard Care (N = 100)	Difference†
Time to clinical improvement — median no. of days (IQR)	16.0 (15.0 to 17.0)	16.0 (13.0 to 17.0)	16.0 (15.0 to 18.0)	1.31 (0.95 to 1.80)‡
Day 28 mortality — no. (%)	44 (22.1)	19 (19.2)§	25 (25.0)	−5.8 (−17.3 to 5.7)
Earlier (≤12 days after onset of symptoms)	21 (23.3)	8 (19.0)	13 (27.1)	−8.0 (−25.3 to 9.3)
Later (>12 days after onset of symptoms)	23 (21.1)	11 (19.3)	12 (23.1)	−3.8 (−19.1 to 11.6)
Clinical improvement — no. (%)				
Day 7	8 (4.0)	6 (6.1)	2 (2.0)	4.1 (−1.4 to 9.5)
Day 14	75 (37.7)	45 (45.5)	30 (30.0)	15.5 (2.2 to 28.8)
Day 28	148 (74.4)	78 (78.8)	70 (70.0)	8.8 (−3.3 to 20.9)
ICU length of stay — median no. of days (IQR)	10 (5 to 14)	6 (2 to 11)	11 (7 to 17)	−5 (−9 to 0)
Of survivors	10 (8 to 17)	9 (5 to 44)	11 (9 to 14)	−1 (−16 to 38)
Of nonsurvivors	10 (4 to 14)	6 (2 to 11)	12 (7 to 17)	−6 (−11 to 0)
Duration of invasive mechanical ventilation — median no. of days (IQR)	5 (3 to 9)	4 (3 to 7)	5 (3 to 9)	−1 (−4 to 2)
Oxygen support — days (IQR)	13 (8 to 16)	12 (9 to 16)	13 (6 to 16)	0 (−2 to 2)
Hospital stay — median no. of days (IQR)	15 (12 to 17)	14 (12 to 17)	16 (13 to 18)	1 (0 to 2)
Time from randomization to discharge — median no. of days (IQR)	13 (10 to 16)	12 (10 to 16)	14 (11 to 16)	1 (0 to 3)
Time from randomization to death — median no. of days (IQR)	10 (6 to 15)	9 (6 to 13)	12 (6 to 15)	−3 (−6 to 2)

- 介入組的28日死亡率在數值上均低於常規治療組
- 介入組的ICU住院時間比常規治療組短
- 從隨機分派至出院的時間，介入組比常規治療組短

介入組和常規治療組病人之病毒
RNA量，隨時間推移並無差異

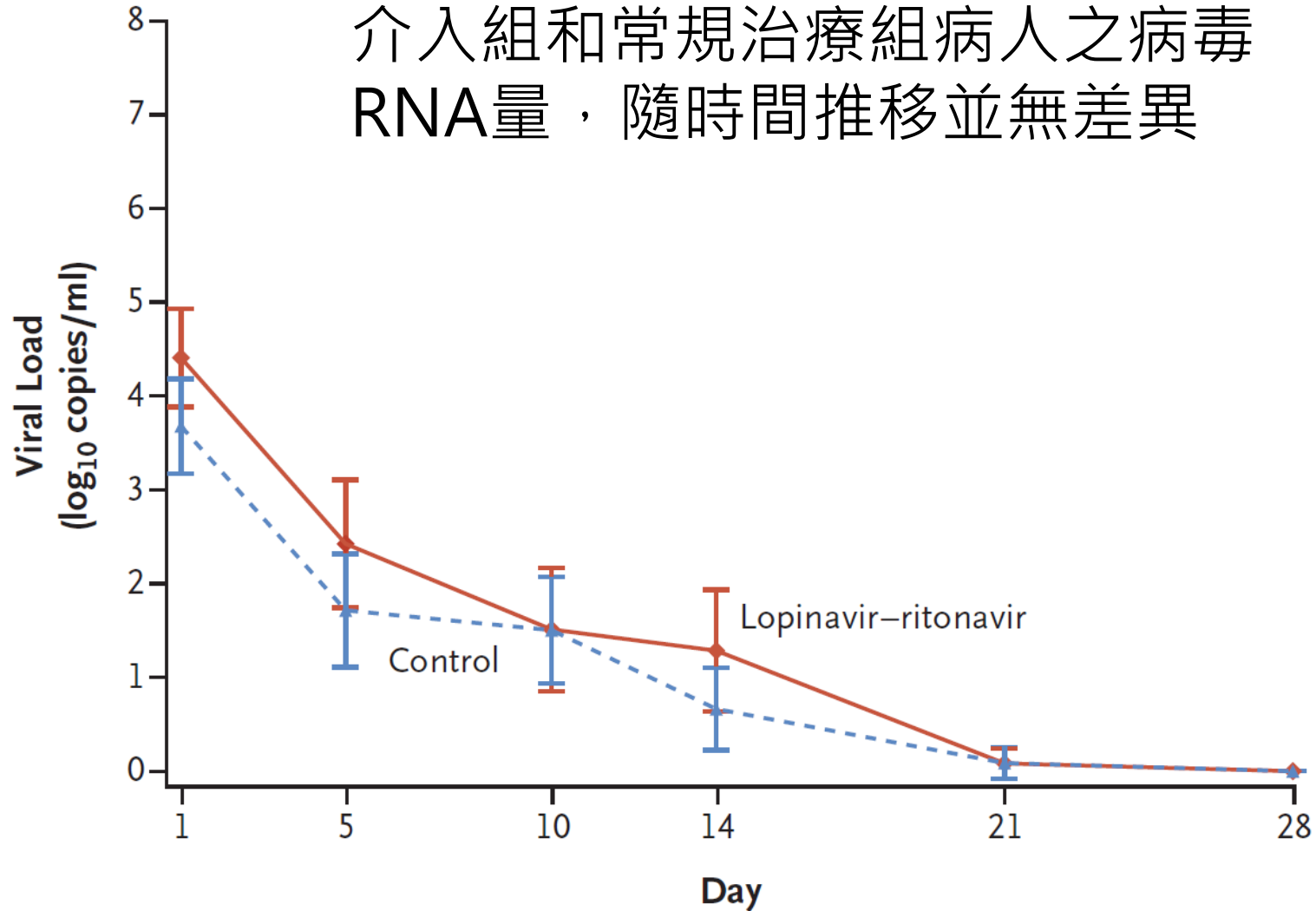


Figure 3. Mean Change from Baseline in SARS-CoV-2 Viral RNA Load by qPCR on Throat Swabs.

Table 4. Summary of Adverse Events in the Safety Population.*

Event	Lopinavir–Ritonavir (N= 95)		Standard Care (N=99)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	number (percent)			
Any adverse event	46 (48.4)	20 (21.1)	49 (49.5)	11 (11.1)
Lymphopenia	16 (16.8)	12 (12.6)	12 (12.1)	5 (5.1)
Nausea	9 (9.5)	1 (1.1)	0	0
Thrombocytopenia	6 (6.3)	1 (1.1)	10 (10.1)	2 (2.0)
Leukopenia	7 (7.4)	1 (1.1)	13 (13.1)	0
Vomiting	6 (6.3)	0	0	0
Increased aspartate aminotransferase	2 (2.1)	2 (2.1)	5 (5.1)	4 (4.0)
Abdominal discomfort	4 (4.2)	0	2 (2.1)	0
Diarrhea	4 (4.2)	0	0	0
Stomach ache	4 (4.2)	1 (1.1)	1 (1.0)	0
Neutropenia	4 (4.2)	1 (1.1)	8 (7.6)	0
Increased total bilirubin	3 (3.2)	3 (3.2)	3 (3.0)	2 (2.0)
Increased creatinine	2 (2.1)	2 (2.1)	7 (7.1)	6 (6.1)
Anemia	2 (2.1)	2 (2.1)	5 (5.0)	4 (4.0)
Rash	2 (2.1)	0	0	0
Hypoalbuminemia	1 (1.1)	1 (1.1)	4 (4.0)	1 (1.0)
Increased alanine aminotransferase	1 (1.1)	1 (1.1)	4 (4.0)	1 (1.0)
Increased creatine kinase	0	0	1 (1.0)	0
Decreased appetite	2 (2.1)	0	0	0
Prolonged QT interval	1 (1.1)	0	0	0
Sleep disorders and disturbances	1 (1.1)	0	0	0
Facial flushing	1 (1.1)	0	0	0
Serious adverse event	19 (20.0)	17 (17.9)	32 (32.3)	31 (31.3)
Respiratory failure or ARDS	12 (12.6)	12 (12.6)	27 (27.3)	27 (27.3)
Acute kidney injury	3 (3.2)	2 (2.1)	6 (6.1)	5 (5.1)
Secondary infection	1 (1.1)	1 (1.1)	6 (6.1)	6 (6.1)
Shock	2 (2.1)	2 (2.1)	2 (2.0)	2 (2.0)
Severe anemia	3 (3.2)	3 (3.2)	0	0
Acute gastritis	2 (2.1)	0	0	0
Hemorrhage of lower digestive tract	2 (2.1)	1 (1.1)	0	0
Pneumothorax	0	0	2 (2.0)	2 (2.0)
Unconsciousness	1 (1.1)	0	0	0
Disseminated intravascular coagulation	1 (1.1)	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Sepsis	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Acute heart failure	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)

- 介入組（48.4%）和常規治療組（49.5%）在隨機分派至第28日期間報告了不良事件
- 介入組中胃腸道不良事件（包括噁心、嘔吐和腹瀉）的發生率高於常規治療組
- 兩組中出現實驗室檢查結果異常的百分比相似
- 51例病人發生了嚴重不良事件，介入組19起和常規治療組32起。介入組有4起胃腸道嚴重不良事件，而常規治療組未發生胃腸道嚴重不良事件；研究者判定這4起事件均與試驗藥物相關
- 常規治療組病人的呼吸衰竭、急性腎損傷和次發性感染發生率高於介入組。研究者判定觀察期間的所有死亡均與介入無關

討論_1

- 在COVID-19重症患者中，與單獨採用常規治療相比，在常規治療的基礎上**加用Lopinavir /Ritonavir 並未出現臨床狀況改善或死亡率降低**
- 然而，在排除了3例早期死亡病人的改良意向治療分析中，兩組間至臨床狀況改善的中位天數（15天 vs. 16天）儘管差異很小但統計上有顯著差異
- 在症狀出現後12日內接受治療的亞組中，臨床狀況康復較早（16天 vs. 17天）且死亡率較低（19.0% vs. 27.1%），而症狀出現後12日之後接受治療的亞組則沒有這一情況。故早期採取Lopinavir /Ritonavir的治療是否具有臨床效益仍需進一步研究
- 此外，接受Lopinavir /Ritonavir治療的患者中，發生嚴重併發症或因呼吸衰竭而需要呼吸器的人數少於未接受治療的病人。需要進一步研究來確定在疾病某一階段的用藥可否減少COVID-19某些併發症

討論_2

- 未發現加用Lopinavir /Ritonavir可降低病毒RNA量或縮短檢出病毒RNA的時間
- 本試驗只是間隔性採樣（ 在第1、5、10、14、21和28日採樣 ），在前5日提高採樣頻率有可能更詳細地呈現出兩組在這一關鍵時期的病毒量變化
- 接受Lopinavir /Ritonavir治療的患者中有近14%無法完成14天的療程。主因是厭食、噁心、腹部不適或腹瀉等胃腸道不良事件和兩起嚴重不良事件。有2例接受Lopinavir /Ritonavir的患者出現了皮膚疹、肝傷害、胰臟炎
- 本研究觀察到的副作用顯示以改善病人結果為目的而提高Lopinavir /Ritonavir劑量或延長用藥時間的做法須小心評估

研究限制

- 本研究未採用雙盲設計，因此知道分組情況可能影響了臨床決策，進而可能影響了採用的七階序位分級評估
- 兩組的特質無差異，但介入組的病毒量稍高，而兩組間併用的藥物（如：類固醇）雖然無差異，但以上仍可能是干擾因素
- 介入組中，在第14日和第28日時，仍分別有45%和40%患者的口咽拭子RNA檢測結果呈陽性，但不清楚是否病人身上仍具有傳染性的病毒，因為並未嘗試分離病毒

結論

- 在COVID-19重症患者中， Lopinavir /Ritonavir未能顯著加速臨床狀況的改善，未能降低死亡率，也未能減少咽喉部檢出的病毒RNA
- 此早期資料可替將來開展評估Lopinavir /Ritonavir和其他藥物，治療SARS-CoV-2感染的療效相關研究提供指引
- SARS治療中曾將Lopinavir /Ritonavir與其他抗病毒藥併用，目前也正進行MERS-CoV相關研究中。而在COVID-19治療中，將Lopinavir /Ritonavir與其他抗病毒藥聯用可否增強抗病毒效果，改善患者臨床結果仍待確定

A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19

本研究重點結論

- 在COVID-19住院之成人重症病人中，與常規治療相比，加上使用Lopinavir /Ritonavir未能顯著加速臨床狀況的改善，亦未能降低死亡率
- 未來對COVID-19重症病人，開展與其他抗病毒藥物共同使用之研究，將有助於釐清此藥物產生的效果