

COVID-19: NAŠA PRVA TERAPIJSKA ISKUSTVA

VEDRANA TERKEŠ¹, MIRO MOROVIĆ¹, NEVEN BIRKIĆ², EDI KARUC³, MARIJA PERIĆ BEŠLIĆ¹
i ANELA TOLIĆ⁴

Opća bolnica Zadar, ¹Odjel za infektologiju, ²Odjel za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju, ³Odjel za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu i ⁴Odjel za kliničku radiologiju, Zadar, Hrvatska

Cilj: Iznenađna pojava epidemije koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) uzrokovane koronavirusom 2 teškog akutnog respiratornog sindroma (SARS-CoV-2) zatekla je zdravstvene sustave širom svijeta potpuno nespremlne, i svi terapijski pokušaji liječenja bolesti danas su još uvijek na razini kliničkih ispitivanja ili empirijskih terapija, pa su i terapijski ishodi različiti. Među lijekove koji se danas koriste u brojnim randomiziranim kliničkim studijama spadaju i klorokin, jedan stari antimalarik, i tocilizumab, prvi blokator interleukina-6 na tržištu. Cilj ovoga rada bio je prikazati naša prva iskustva u terapiji COVID-19 infekcije s tim lijekovima. **Metode:** U razdoblju od 10. 3.- 9. 5. 2020. u zadarskoj županiji registrirano je 85 osoba s pozitivnim nalazom na SARS-Cov-2 koronavirus metodom polimerazne lančane reakcije u realnom vremenu (RT-PCR) od kojih je 31 (36,5 %) hospitalizirano. U 27 (87,1 %) bolesnika kao početna terapija primijenjen je klorokin, a u 3 (9,6 %) kombinacija lopinavir/ritonavir. **Rezultati:** 5 bolesnika (16,1 %) iz skupine liječenih klorokinom premješteno je u JIL zbog progresije bolesti i potrebe za mehaničkom ventilacijom, a troje (9,6 %) od njih liječeni su tocilizumabom, s dobrim terapijskim ishodom u svih. **Zaključak:** Rezultati liječenja naših bolesnika upućuju na potrebu ranog uključivanja klorokina u terapijski protokol COVID-19 infekcije, ali i ranijeg uključivanja tocilizumaba u terapiju teških bolesnika, kako bi se spriječila progresija bolesti.

Ključne riječi: SARS-CoV-2, COVID-19, klorokin, tocilizumab, antibiotici

Adresa za dopisivanje: Vedrana Terkeš, dr. med.
Opća bolnica Zadar
Odjel za infektologiju
Bože Peričića 5
23000 Zadar, Hrvatska
E-pošta: vedranafalak@yahoo.com

UVOD

COVID-19 pandemiju, uzrokovanu SARS-Cov-2 virusom iz porodice beta-koronavirusa, koja je započela krajem 2019. godine u Wuhanu (glavni grad pokrajine Hubei u Kini), odlikuje visoka stopa morbiditeta i mortaliteta te nepostojanje specifičnog lijeka i cjepiva za tu bolest (1). Time su svi terapijski protokoli svedeni na pokušaje kontrole infekcije raznim antivirusnim lijekovima, kontrole sekundarnih bakterijskih infekcija, kontrole inflamatornog odgovora i mogućih komplikacija, a kontrola epidemije svedena je na dijagnostiku i mjere izolacije bolesnika i zaraženih osoba.

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je 8. prosinca 2020. godine objavila popis od 8 patogena koji mogu uzrokovati velike epidemije u budućnosti. U tih 8 pa-

togena spadaju i korona virusi SARS-a (*Severe Acute Respiratory Syndrome*), uzročnika epidemije krajem 2002. godine koja se proširila na 37 zemalja, MERS-a (*Middle Eastern Respiratory Syndrome*), uzročnika epidemije 2012. godine koja se proširila na 27 zemalja, te virus Ebola, uzročnika epidemije krajem 2013. godine sa širenjem u 10 zemalja (2). Nažalost, u svim tim slučajevima i nakon brojnih kliničkih ispitivanja nije ni do danas pronađen specifični lijek, a specifično cjepivo odobreno je tek za virusnu infekciju Ebola 2019. godine.

Danas, šest mjeseci od početka pandemije uzrokovane SARS-CoV-2 virusom, još uvijek nema specifičnog lijeka (ni cjepiva) za COVID-19, a diljem svijeta u tijeku su brojna randomizirana klinička ispitivanja različitih lijekova, od antivirusnih do imunomodulacijskih.

COVID-19 je akutna respiratorna bolest i glavni način širenja je kapljičnim putem, respiratornim sekretima i izravnim kontaktom. Neodređeni postotak osoba inficiranih SARS-CoV-2 virusom ostaju asimptomski nosioci virusa. U oboljelih se najčešće nakon inkubacije od nekoliko dana (3-7) javljaju simptomi vrućice, kašlja, malaksalosti, iskašljavanja, kratkoće daha, te grlobolja i glavobolja; u manjeg broja bolesnika razvijaju se i gastrointestinalni simptomi s proljevom, povraćanjem (3). U starijih osoba i onih s kroničnim bolestima pluća, srca, dijabetesom, hipertenzijom, može doći do brzog razvoja akutnog respiratornog distress sindroma (ARDS), poremećaja koagulacije, septičkog šoka, multiorganskog zatajavanja i smrti (4).

Lijekovi koji se koriste u brojnim kliničkim ispitivanjima u COVID-19 infekciji (više od 350 aktivnih studija do početka travnja 2020.) su:

- antivirusni lijekovi kao analog guanina favipiravir, inhibitor RNK polimeraze; kombinacija lopinavira i ritonavira, inhibitor proteaze koji se koristi u HIV-1 infekciji; analog adenina remdesivir, inhibitor virusne RNK polimeraze, koji je pokazao značajni antivirusni učinak u terapiji Ebola infekcije (5), i najbolje rezultate u dosadašnjim kliničkim ispitivanjima SARS-CoV-2 infekcije (6)
- klorokin, također s određenim antivirusnim učinkom (7)
- različiti antibiotici za sekundarne bakterijske infekcije, te
- anticitokinski lijekovi kao tocilizumab, koji blokira receptore interleukina - 6 (IL-6) i time snažnu inflamatornu reakciju koja se pojavljuje u teškim oblicima COVID-19 infekcije (8).

Klorokin je 4-aminokinolin koji je "u uvjetima *in vitro*" pokazao antivirusni učinak na veći broj RNA (15), ali i neke DNA viruse (2); to, međutim, nije definitivno potvrđeno u brojnim kliničkim ispitivanjima, vjerojatno zbog složene farmakodinamike klorokina i pitanja koncentracije lijeka koja bi bila odgovarajuća onoj "u uvjetima *in vitro*" (9). I u slučaju SARS-CoV-2 virusne infekcije neka su "u uvjetima *in vitro*" klinička ispitivanja pokazala dobar klinički odgovor na klorokin (10,11). Danas je širom svijeta registrirano više od 80 kliničkih ispitivanja klorokina (klorokin fosfata i hidrosiklorokina), sa ili bez drugih lijekova, što bi nakon dobro planiranih i kontroliranih randomiziranih studija moglo dovesti do konačnog zaključka o antivirusnoj učinkovitosti klorokina.

Početne studije u COVID-19 bolesnika u kojih je došlo do razvoja akutnog respiratornog distress sindroma (ARDS), kao i patoanatomske studije u umrlih bolesnika pokazale su imunološki poremećaj u smislu hiperaktivacije humoralne imunosti preko proinflatornog citokina IL-6 i hiperaktivacije citotoksičnog

T-staničnog odgovora (12,13). Jedna je sistematska meta-analiza pokazala dobar učinak blokade IL-6 receptora i time hiperaktivne imunološke reakcije, tzv. citokinske oluje, ciljanim monoklonskim antitijelom tocilizumabom (14).

U ovom radu prikazujemo rezultate retrospektivnog, nekontroliranog i nekomparativnog ispitivanja u bolesnika s COVID-19 infekcijom liječenih klorokinom, s antibiotikom ili bez njega.

METODE

Bolesnici i dijagnostika

Od 85 osoba s pozitivnim nalazom na SARS-CoV-2 RNA metodom polimerazne lančane reakcije u realnom vremenu (RT-PCR, *real-time polymerase chain reaction*) u istodobno uzetim brisevima nazofarinksa i ždrijela na osnovi anamneze i kliničkih simptoma i znakova bolesti hospitaliziran je 31 bolesnik; jedan asimptomatski bolesnik primljen je zbog potrebe neurokirurškog zahvata. Među SARS-CoV-2 pozitivnima bilo je 5 djece od 4 do 11 godina (nijedno dijete nije hospitalizirano).

Klinička klasifikacija i praćenje

Od bolesnika su uzeti anamnestički podatci o pojavi simptoma bolesti, rizičnim čimbenicima infekcije, kao i podatci o kroničnim bolestima. Prema težini infekcije bolesnici su pripadali svim 5 skupinama: asimptomatski, lakši, umjereni, teški i kritični (15).

Uz rutinske laboratorijske nalaze (kompletna krvna slika, diferencijalna krvna slika, C-reaktivni protein, prokalcitonin, GUK, D-dimer, aminotransferaze i druge), u slučaju progresije bolesti korištena je i koncentracija interleukina-6 (IL-6).

U svih je bolesnika učinjen rendgenski (RTG) pregled pluća, a u manjeg broja (uglavnom teških bolesnika) i CT (kompjutorizirana tomografija) pluća.

Liječenje

Bolesnici su u početku liječeni većinom (27) klorokinom ili kombinacijom klorokina i doksiciklina (u bolesnika s pneumonijom), a u manjeg je broja (3) početna terapija bila kombinacija lopinavir/ritonavir (3, tj. 10 %); jedan bolesnik s asimptomskom infekcijom nije liječen.

Liječenje klorokin fosfatom (peroralno): bolesnici su dobivali 2×500 mg do 10 dana (22 bolesnika) ili 1500 mg prvi dan i dalje 1000 mg/dan još 4 dana (5 bolesni-

ka), s doksiciklinom ili bez njega, ovisno o radiološkom dokazu pneumonije. Ni u jednog bolesnika nisu zabilježene kontraindikacije za terapiju (npr. srčana, dekompenzacija, terminalna renalna insuficijencija, anemija, hipoglikemija...).

U troje bolesnika korištena je kombinacija lopinavir/ritonavir, u dvoje s blažom infekcijom, i u trećeg s teškom infekcijom i kontraindikacijom za terapiju s klorokinom (teža kardiomiopatija).

U pet bolesnika s brzom progresijom pneumonije i razvojem respiratorne insuficijencije korištena je uz klorokin i kombinacija teikoplanina i beta-laktama (penema), a u troje od njih (prije nastanka akutnog respiratornog distress sindroma, ARDS-a) korištena je i terapija anti-IL-6 monoklonskim antitijelom (tocilizumab).

Kriteriji kod otpusta

Kriteriji za otpust iz bolnice bili su uz kliničko poboljšanje i nalaz 2 RT-PCR negativna brisa nazofarinksa na SARS-CoV-2 RNK u razmaku od 48 sati.

REZULTATI

U razdoblju od 10. 3. do 9. 5. 2020. u zadarskoj županiji učinjena su 1983 testiranja na SARS-Cov-2 koronavirus, 85 osoba bilo je pozitivno, od kojih je 31 osoba hospitalizirana. Prosječna dob hospitaliziranih bolesnika bila je 62,7 godina (od 20 do 87 godina), podjednako muškog i ženskog spola (51,6%/48,4%), starijih od 65 godina 41,9%, a od komorbiditeta rizičnih za teže oblike infekcije najčešće se radilo o hipertenziji (48,4%) (tablica 1).

Tablica 1
 Demografska obilježja i komorbiditeti hospitaliziranih COVID-19 bolesnika (N=31)

Obilježje	Broj (%)
Dob	
Prosječna 62,7 godina Raspon (min-maks) 20-87 godina >65 godina	13 (41,9)
Spol	
Muški	16 (51,6)
Ženski	15 (48,4)
Komorbiditeti	
Arterijska hipertenzija	15 (48,4)
Dijabetes	3 (9,6)
Kardiomiopatija	3 (9,6)
Astma	2 (6,6)
Ostalo*	9 (29,0)

*Hipotireoza, demencija, gastritis, reumatoidni artritis, aortna stenoza

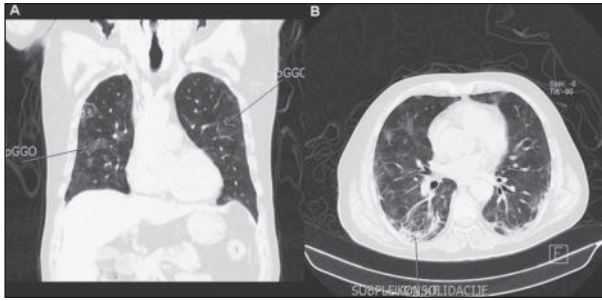
U odnosu na težinu bolesti, najčešće se radilo o umjerenom teškim kliničkim oblicima (51,6%) s radiološki dokazanim pneumonijama, a jedna osoba je primljena bez simptoma infekcije (zbog potrebe neurokirurškog zahvata). Najčešći simptomi bili su vrućica (73,3%) i kašalj (80,0%), a anosmija je zabilježena u 3 bolesnika (10%). Većina bolesnika zaprimljena je u prvom tjednu bolesti (24, tj. 80%). Hipoksemija s potrebom terapije kisikom zabilježena je u 19 (61,3%) bolesnika (tablica 2).

Tablica 2.
 Klinička obilježja hospitaliziranih COVID-19 bolesnika (N=31)

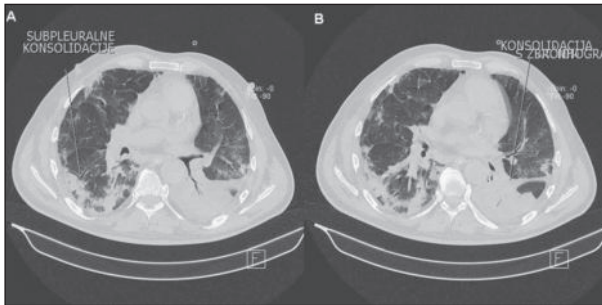
Obilježje	N (%)
Klinički oblici bolesti	
Asimptomski	1 (3,2)
Blagi	8 (25,8)
Umjereni	16 (51,6)
Teški	1 (3,2)
Kritični	5 (16,1)
Simptomi	
Vrućica	22 (78,3)
Kašalj	24 (80,0)
Umor	15 (30,0)
Mialgija	8 (26,6)
Kratki dah	8 (26,6)
Anosmija	3 (10,0)
RDG pluća	
Pneumonija prisutna	19 (61,3)
Pneumonija odsutna	12 (38,7)
Terapija kisikom	19 (61,3)
Premješteni u JIL	5 (16,1)

Od laboratorijskih nalaza kod prijma leukopenija je zabilježena u 4 (12,9%) bolesnika, limfopenija u 7 (22,6%), povišene vrijednosti CRP u 25 (80,6%) bolesnika i povišene vrijednosti D-dimera u 8 (25,8%) bolesnika; u jednog kritično teškog bolesnika zabilježene su izrazito povišene vrijednosti IL-6.

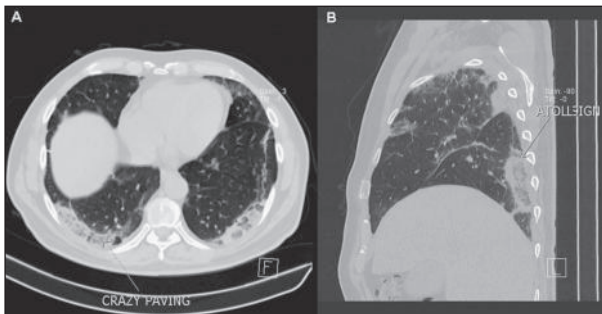
Prosječno trajanje hospitalizacije bilo je 12,4 dana, a samo u jednog bolesnika (3,2%) dogodio se smrtni ishod (bolesnik u dobi od 88 godina s teškom kardiomiopatijom i početnom terapijom lopinavir/ritonavir). Potreba za drugom antibiotskim terapijom zbog progresije pneumonije zabilježena je u 5 bolesnika (16,1%) i kod njih je korištena kombinacija teikoplanina i beta-laktama. U troje kritičnih bolesnika s brzom progresijom pneumonije (sl. 1-3) i razvojem respiratorne insuficijencije, koji su premješteni u Jedinicu intenzivnog liječenja (JIL) na mehaničku ventilaciju, korišten je tocilizumab s vrlo dobrim ishodom u sve trojice (tablica 3). Nisu zabilježene značajnije nuzpojave ni kod primjene klorokina, ni tocilizumaba.



Sl. 1. A-MSCT toraksa: posterobazalnim područjima donjih plućnih režnjeva prisutni su subpleuralni konsolidati (označeno). B-Zone čistog "zrnatog stakla" (označeno) duž ostalih dijelova donjih i gornjih plućnih režnjeva obostrano.



Sl. 2. A- MSCT toraksa: subpleuralni, multilobularni, konsolidati desno (označeno). B-Konsolidacija ss zračnim bronhogramom u donjem plućnom režnju lijevo (označeno).



Sl. 3. MSCT toraksa: organizirajuća pneumonija

Tablica 3.
 Terapija i ishod u hospitaliziranih COVID-19 bolesnika
 (N=31)

Obilježje	N (%)
Početak terapije u odnosu na prve simptome bolesti	
Dan 1-3	11 (36,6)
Dan 4-7	13 (43,3)
Dan >7	6 (20,0)
Duljina hospitalizacije	
Median	12,4
Raspon (min-maks)	2-42
Otpušteni	30 (96,7)
Umrli	1 (3,2)
Početak terapija	
Klorokin	8 (25,8)
Klorokin/doksiciklin	19 (61,3)
Lopinavir/ritonavir	3 (9,6)
Drugi antibiotici	
Teikoplanin/Imipenem	5 (16,1)
Ceftriakson	2 (6,4)
Koamoksiklav	1 (3,2)
Diflukan	4 (12,9)
Ciprofloksacin	1 (3,2)
Druga terapija	
Tocilizumab	3 (9,6)

RASPRAVA I ZAKLJUČCI

Slično nekim drugim studijama (16,17), i u našoj seriji bolesnika se većinom radilo o blažim i umjerenim oblicima bolesti (tablica 2). Prosječno vrijeme od početka simptoma do prijma i početka terapije bilo je u većine bolesnika unutar prvog tjedna bolesti, a s obzirom da se radilo uglavnom o blažim i umjerenim oblicima bolesti glavni je cilj terapije bio izbjeći progresiju u teže oblike.

Rendgenski se u naših bolesnika s pneumonijom većinom radilo o obostranoj pneumoniji, što je češće u težim slučajevima (4,18). Pneumonija u naših bolesnika nije dokazana u više od trećine bolesnika (38,7%) bez obzira na respiratorne simptome u većine, na što je također upozoreno u većim serijama bolesnika (19). Pokazalo se da je CT znatno senzitivnija pretraga i zabilježene su promjene čak i u asimptomskih COVID-19 bolesnika (20), mada i odsutnost CT promjena i u blažim i težim bolesnika (14). Najčešće promjene su danas već dobro poznate i opisane (16), a viđene su i u naših bolesnika (sl. 1-3).

Klorokin je uz remdesivir lijek koji se najviše ispituje od početka COVID-19 pandemije. Klorokin je 4-aminokinolin koji je pokazao antivirusni učinak u SARS-CoV-1 infekciji (21). Taj se učinak temelji na nekoliko

mehanizama: povećanje endosomskog pH, inhibirajući na taj način fuziju SARS-Cov-2 virusa i stanične membrane (11); inhibicija glikozilacije angiotenzin konvertirajućeg enzimskog (ACE 2) receptora interferirajući tako s vezivanjem SARS-CoV-2 na stanični receptor (22); "u uvjetima *in vitro*" blokira transport SARS-CoV-2 iz endosoma u endolizosom, što je nužno za oslobađanje virusnog genoma (23); posjeduje imunomodulacijski učinak smanjujući produkciju proinflamatornih citokina i/ili aktivirajući anti-SARS-CoV-2 CD8 T limfocite (9).

U slučajevima progresije pneumonije u smislu sekundarne bakterijske infekcije i pogoršanja kliničkog stanja u naših je petero bolesnika korištena kombinacija teikoplanina i beta laktama (penem). Ideja je bazirana na mogućnosti teikoplanina da blokira aktivnost katepsina L (lizozomske endopeptidaze značajne u početnom procesu razgradnje proteina) i tako inhibira daljnju invaziju stanica SARS-CoV-2 virusom (slično prethodnim rezultatima u *in vitro* ispitivanjima na virusima Ebrole, SARS-CoV i MERS-CoV) (24).

Jedna veća studija pokazala je da u određenog broja bolesnika (3-29 %) dolazi do brze progresije bolesti i pneumonije, nastanka ARDS-a, multiorganskog zatajivanja i smrti (3). Kako se prema iskustvu sa SARS-CoV infekcijom klinički tijek odvija u tri faze, prvoj s visokom razinom virusne replikacije i simptomima vrućice i kašlja, drugoj, nakon nekoliko dana s padom virusnog titra i simptomima pneumonije i trećoj s progresivnim padom virusnog titra ali razvojem ARDS-a u oko 20 % bolesnika, moglo se zaključiti da se radi o posljedici poremećenog imunološkog odgovora (10). Pokazalo se da u tim slučajevima dolazi do tzv. citokinske oluje i oslobađanja visokih koncentracija inflamatornih citokina kao faktora tumorske nekroze (TNF), interleukina 2, 6, 10 i brojnih drugih (4). Analize u umrlih bolesnika pokazale su velike količine citotoksičnih T limfocita i inflamatornih monocita (25). Kako je kritična komponenta u toj reakciji IL-6, već prva klinička ispitivanja u teških i kritičnih COVID-19 bolesnika tocilizumabom, humanim monoklonskim antitijelom koji blokira receptore IL-6 pokazala su mogućnost umanjivanja učinka citokinske oluje i time i smrtnosti (9,15). I u naša tri bolesnika koji su terapiju dobili u kritičnoj fazi bolesti, ali s dobrim ishodom, pokazali smo još jednu terapijsku mogućnost u odsutnosti specifičnog antivirusnog lijeka. Praćenjem koncentracije IL-6 i drugih upalnih parametara u bolesnika s progresijom bolesti za pretpostaviti je da bi ranija primjena tocilizumaba dala još bolje rezultate.

Zaključno, i klorokin i tocilizumab pokazali su u različitim fazama COVID-19 infekcije dobar učinak i mogu se preporučiti za današnje terapijske protokole.

ZAHVALA

Autori žele zahvaliti zdravstvenim djelatnicama koje su značajno doprinijele rezultatima ovog ispitivanja:

- Irena Užović Frakin, mag. med. biochem., spec. med. biokemije
- Biljana Perica, sanit.ing.
- Ines Leto, mag. med. techn.

L I T E R A T U R A

1. Ahn DG, Shin HJ, Kim MH i sur. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol* 2020; 30(3): 313-24. doi:10.4014/jmb.2003.03011
2. Sweileh WM. Global research trends of World Health Organization's top eight emerging pathogens. *Global Health* 2017; 13(1): 9. Published 2017 Feb 8. doi 10.1186/s12992-017-0233-9.
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y i sur. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Eng J Med* 2020; 382(18): 1708-20; doi:/10.1056/NEJMoa2002032.
4. Huang C, Wang Y, Li X i sur. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. (published correction appears in *Lancet*.2020 Jan 30).*Lancet* 2020; 395(10223): 497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
5. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr. i sur. A randomized, controlled trial of ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med* 2019; 381(24): 2293-2303. doi:10.1056/NEJMoa1910993.
6. Grein J, Ohmagari N, Shin D i sur. Compassionate use of remdesivir for patients with severe covid-19. (published online ahead of print, 2020 Apr10). *N Eng J Med* 2020; NEJMoa 2007016. doi:10.1056/NEJMoa2007016.
7. Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res* 2020; 177: 104762. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104762.
8. Fu B, Xu X, Wei H. Why tozilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med* 2020; 18(1): 164. Published 2020 Apr 14. doi:10.1186/s12967-020-02339-3.
9. Devaux CA, Rolain J-M, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for Covid-19? (published online ahead of print, 2020 Mar 12). *Int J Antimicrob Agents* 2020; 105938. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105938.
10. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *BioSci Trends* 2020; 14(1): 72-73. doi:/10.5582/bst.2020.01047
11. Wang M, Cao R, Zhang L i sur. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Res* 2020; 30(3): 269-271. doi:/10.1038/s41422-020-0282-0.
12. Li G, Fan Y, Lai Y i sur. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol* 2020; 92(4): 424-32. doi:10.1002/jmv.25685.

13. Channappanavar R, Perlman, S. Pathogenic human coronavirus infections. Causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017; 39(5): 529-539. doi:10.1007/s00281-017-0629-x.
14. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Doi/10.1101/2020.03.30.20048058 Licence: CC BY-NC-ND 4.0.
15. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of important lessons from corona disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevalence. *JAMA* 2020; 323(13): 1239-42. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
16. Tu YF, Chien CS, Yarmishyn AA i sur. A review of SARS-CoV-2 and the ongoing clinical trials. *Int J Mol Sci* 2020; 21(7): 2657. Published 2020 Apr 10. doi:10.3390/ijms21072657.
17. Gautret P, Lagier JC, Parola P i sur. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow-up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis* 2020; 34: doi:/10.1016/j.tmaid.2020.101663.
18. Zu ZY, Di Jiang M, Xia PP i sur. Corona Disease 2019 (COVID-19): A perspective from China. *Radiology* 2020; 200490. doi:10.1148/radiol.2020200490.
19. Weinstock MB, Echenique A, Russell JW i sur. Chest X-ray findings in 636 ambulatory patients with COVID-19 presenting to an Urgent Care Center: A normal chest X-ray is no guarantee. *J Urgent Care Med* 2020; 14(7): 13-18.
20. Shi H, Han X, Jiang N i sur. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China; A descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(4): 425-34. doi:10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
21. Savarino, A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's disease. *Lancet Infect Dis* 2003; 3(11): 722-7. doi:10.1016/S1473-3099(03)00806-5.
22. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S i sur. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 2005; 2: 69. Published 2005 Aug 22. doi:10.1186/1743-422X-2-69.
23. Liu J, Cao R, Xu M i sur. Hydroxychloroquine, less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibition SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* 2020; 6:16. Published 2020 Mar 18. doi:10.1038/s41421-020-0156-0.
24. Zhang J, Xiancai M, Yu F i sur. Teicoplanin potentially blocks the cell entry of 2019-nCoV. *BioRxiv* 2020 Feb 13; doi:/10.1101/2020.02.05.935387
25. Zhou YG, Fu BQ, Zheng XH i sur. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev* 2020; nwa041. Published 2020 Mar 13. doi:/10.1093/nsr/nwaa041.

SUMMARY

COVID-19: OUR FIRST TREATMENT EXPERIENCES

V. TERKEŠ¹, M. MOROVIĆ¹, N. BIRKIĆ², E. KARUC³, M. PERIĆ BEŠLIĆ¹ and A. TOLIĆ⁴

General Hospital Zadar, ¹Department of Infectology, ²Department of Physical Medicine, Rehabilitation and Rheumatology, ³Department of Anaesthesiology, Reanimatology and Intensive Medicine and ⁴Department of Clinical Radiology, Zadar, Croatia

Background: The sudden outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) finds healthcare systems worldwide completely unprepared and all the attempts at treatment remain at the level of clinical investigations or empiric treatments, and therefore there are different treatment outcomes. Chloroquine, an old antimalarial drug and tocilizumab, the first marketed interleukin-6 blocking antibody belong to the drugs that are in use in numerous randomized clinical trials today. The aim of this report is to present our first experiences with these drugs in the treatment of COVID-19 infection. **Methods:** In the period from March 10 to May 9, 2020, 85 individuals with real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) positive findings of SARS-CoV-2 coronavirus were registered in the Zadar County; 31 (36.5%) of them were hospitalized. Chloroquine was the initial treatment in 27 (87.1%) and a combination of lopinavir/ritonavir in three (9.6%) subjects. **Results:** Five (16.1%) patients of those treated with chloroquine were admitted to the intensive care unit because of progressive course of the disease and need for mechanical ventilation, while another three (9.6%) patients received tocilizumab, with good clinical outcome. **Conclusion:** Our results suggest the need for early inclusion of chloroquine in the treatment protocol for COVID-19 infection, and tocilizumab in the cases of severe form of the infection to prevent the disease progression.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, chloroquine, tocilizumab, antibiotics