

Behandling med hydroxiklorokin vid covid-19 – en uppdatering av HTA-rapport 2020:37

- Petros Nousios, Louise Olsson
HTA-enheten Camtö

Följande personer har bidragit till rapporten

Litteratursökning: Liz Holmgren, Elias Olsson, Medicinska biblioteket, Örebro universitet

Selektion, granskning och text: Petros Nousios, MPHSc, MReS, MSc, MA, Louise Olsson, MD, PhD

Intern granskning

Lars Breimer, MD, PhD

Kontaktuppgifter:

petros.nousios@regionorebrolan.se

Översikt HTA-metod

- ✓ PICO
- ✓ Systematisk litteratursökning
- ✓ Flödesschema
 - Relevansgranskning SÖ
- ✓ Relevansgranskning primärstudier
- ✓ Redovisning av studier exkluderade på fulltextnivå
 - Kvalitetsgranskning SÖ
- ✓ Kvalitetsgranskning primärstudier
- ✓ Tabellering av extraherade data
- ✓ Narrativ analys
 - Metaanalys
 - GRADE
 - Kunskapslucka
 - Etik
 - Hälsoekonomi
 - Pågående studier
 - Expertmedverkan
- ✓ Intern granskning
 - Extern granskning

Innehåll

Abstract.....	5
Populärvetenskaplig sammanfattning.....	6
Introduktion.....	7
Metod.....	8
Resultat.....	10
Risk of bias.....	16
Diskussion.....	19
Referenser.....	21
Bilaga 1.....	23
Bilaga 2.....	25

Förkortningar

ARDS	Respiratoriskt distress syndrom
AZ	Azitromycin
BMI	Kroppsmasseindex
CI	Konfidensintervall
CQ	Klorokinofosfat
HCQ	Hydroxiklorokin
HR	Hazardkvot
ICU	Intensivvårdsavdelning
IVA	Intensivvårdsavdelning
OR	Odds kvot
PCR	Polymeraskedjereaktion test
PS	Propensity scoring
RCT	Randomiserade kontrollerade studie
RR	Relativ risk
SBU	Statens beredning för medicinsk och social utvärdering
SOC	Standard of care / sedvanlig behandling

Abstract

Background

The COVID-19 pandemic has triggered calls promoting the use of chloroquine (CQ) and hydroxychloroquine (HCQ) for antiviral therapy. In a previous report, from April 2, we found two publications but many ongoing studies and we now set out to update the previous compilation of available data.

Methods

MEDLINE and Embase were searched for primary studies on May 11, 2020. Two reviewers independently selected relevant studies in a two-step procedure. Included studies were assessed for risk of bias. A narrative analysis was planned.

Results

The literature search yielded 654 unique hits with 18 publications selected for full-text reading. Two RCTs and 5 observational studies were finally included ($n = 4,143$). Only 2 of these studies had undergone peer review prior to publication.

In the first RCT, 62 patients with mild COVID-19 received 400mg HCQ for 5 days in addition to standard of care (SOC). The study reported significant decreases in days with fever and cough for HCQ. No HCQ patients progressed to severe illness, but there were two cases with adverse events (AEs). The outcomes of the study are associated with high risk of bias. In the second RCT, 150 patients with mild, moderate and severe COVID-19 were randomized to receive 1200 mg HCQ for 3 days followed by 800 mg for 2 or 3 weeks. Administration of HCQ was not associated with higher recovery probability, symptom alleviation by study end or shortened recovery time, but AEs were higher in the HCQ group. The outcomes of the study are associated with medium risk of bias.

The five non-RCTs ($n=3,931$) were retrospective analyses of electronic medical record data of cohorts of older and more severely ill patients. The studies employed propensity scoring to offset the bias from the absence of randomization. Endpoints included time to and risk of intubation, mortality, treatment at ICU, incidence of acute respiratory distress syndrome and cardiac arrest. 4 studies were assessed as low-quality and one as medium-quality. Based on the higher-quality evidence available, HCQ was not significantly associated with differences in mortality for patients with COVID-19.

Conclusion

There are yet no findings from high-quality studies in support of HCQ treatment in COVID-19. Patients considering participation into ongoing randomized studies should be provided with updated information on the risk-benefit balance of the available evidence.

Populärvetenskaplig sammanfattning

Bakgrund

Detta dokument är en planerad uppdatering av en tidigare rapport från Camtö kring effekten av malariamedicin vid covid-19 publicerad 2 april 2020. Sedan dess har Läkemedelsverket, liksom det europeiska läkemedelsverket, påtalat att malariamedicin endast bör användas inom ramen för kliniska studier vid covid-19. Globalt sett finns dock ett kvarvarande intresse för malariamedicin.

Metod

En uppdaterad sökning efter litteratur gjordes för perioden 26 mars till 11 maj av Medicinska biblioteket, Örebro i två databaser. Två oberoende granskare gjorde ett urval baserat på relevans i två omgångar. De studier som inkluderades granskades avseende risk för systematiska fel med hjälp av särskilda formulär (kvalitetsgranskning). Viktiga resultat från studierna redovisas i tabeller och sammanfattas i löpande text.

Resultat

Av totalt 654 unika träffar valdes 18 publikationer ut för att läsas i fulltext varav slutligen 7 studier inkluderades. Två var randomiserade studier från Kina, där patienter lottades till att få malariamedicin eller inte. En mindre studie med knapphändig information, och som bedömdes ha högre risk för systematiska fel, rapporterade effekt av malariamedicin medan en större studie med lägre risk för systematiska fel inte påvisade någon effekt av malariamedicin.

De övriga fem studierna var så kallade observationsstudier. I sådana studier är risken för snedvridning av resultaten större än i de studier som gjorts med lottning. Flera av studierna hade dock med statistiska metoder försökt kompensera för bristen på lottning. Generellt kan sägas att tre studier från USA och en från Frankrike inte visade någon effekt av malariamedicin vid covid-19. En observationsstudie från Kina med hög risk för systematiska fel var den enda som visade effekt av malariamedicin.

Slutsats

Bland de studier som påträffats fram till 11 maj var det endast studier med hög risk för systematiska fel som rapporterade en positiv effekt av malariamedicin vid covid-19 medan de med lägre risk för systematiska fel rapporterade avsaknad av effekt. I detta läge bedöms det rimligt att stora studier baserat på lottning, och särskilt om många patienter redan hunnit gå med, kan avslutas för att komma till ett säkert resultat. Patienter som är aktuella för sådana kliniska studier måste dock informeras om risken för allvarliga biverkningar av malariamedicin vid covid-19 och att stora observationsstudier inte visat någon effekt vid covid-19.

Introduktion

Uppkomsten av covid-19 i Wuhan, Kina och sjukdomens snabba spridning till andra delar av världen har akutiserat behovet av effektiva farmakologiska behandlingar. För närvarande (2020-06-12) har mer än 7.3 miljoner individer smittats över hela världen med 416,891 dödsfall (170,294 i Europa) [1, 2]. Hydroxiklorokin (HCQ) och klorokin (CQ) har föreslagits som möjliga behandlingsalternativ för patienter med covid-19 på grund av frånvaro av andra läkemedel som kan användas mot sjukdomen [3]. Ett begränsat antal in-vitro-studier har undersökt effekterna av HCQ och CQ och deras potentiella roll som behandlingsalternativ vid covid-19 [4-6].

Under arbetet med Camtös föregående rapport [7] påträffades endast två publicerade studier som utvärderat effekten av HCQ vid covid-19. En stor mängd pågående studier identifierades dock varav flera utlovade resultat inom närmaste månaderna.

Syfte

Uppdatera föregående rapport kring publicerade studier kring klinisk effekt av behandling med hydroxiklorokin eller klorokin vid covid -19.

Frågeställning

Vilken klinisk effekt har hydroxiklorokin/klorokin vid diagnosticerad covid-19?

Metod

Projektet utformades som en uppföljning av tidigare rapport 2020: 37 ”En kartläggning av publicerade och pågående studier kring behandling med klorokin och hydroxiklorokin vid Covid-19”. Samma PICO som vid föregående projekt användes enligt följande:

- Population Patienter med säkerställd covid -19
- Intervention Hydroxiklorokin/Klorokin
- Comparison Sedvanlig behandling
- Outcome Mortalitet, behov av intensivvård, tid till tillfrisknande, biverkningar av läkemedel

Inklusionskriterier

Endast primärstudier inkluderades, avseende vuxna patienter. Alla studietyper.

Det föregående projektet genomfördes i vad som uppfattades som ett mer akut skede av den pågående pandemin med covid-19. Av detta skäl accepterades då även studier som ännu inte genomgått peer review. Under arbetet med denna uppföljande rapport noteras att denna utveckling fortsatt och studier kring dessa frågeställningar publiceras utan granskning. För att inte avvika från den första rapporten beslutades göra ett undantag även denna gång och studier som inte genomgått peer review har därför inkluderats.

Exklusionskriterier

Översikter, systematiska översikter, brev, kommentarer, fallrapporter och konferensrapporter exkluderas. Studier som i sin helhet är publicerade på annat språk än engelska.

Databaser

MEDLINE, Embase.

Litteratursökning

Litteratursökningen gjordes av bibliotekarie vid Medicinska biblioteket, Örebro universitet 2020-05-11. Söksträngar redovisas i Bilaga 1. Sökningen för den första versionen av rapporten gjordes i PubMed. Vid uppdateringen av sökningen gjordes sökningen istället i Medline via Ovid (Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®). Beslutet att flytta sökningen till en annan plattform grundar sig i att förutsättningarna förändrats. Vid uppdateringen hade nya supplementary concepts från National Library of Medicine (NLM) tillkommit och ytterligare fritexttermer hade visat sig relevanta. Detta innebar att söksträngen behövde modifieras för att till fullo kunna uppnå sitt syfte. PubMed uppdaterades till en ny version under våren 2020 och fick därmed en något förändrad söksyntax.

Selektion

Relevansbedömning av samtliga träffar gjordes av två granskare oberoende av varandra och i två steg. I en första omgång selekterades de träffar som bedömdes relevanta utifrån titel och abstrakt. En publikation som bedömdes relevant av någon av granskarna gick vidare till läsning i fulltext. På denna nivå gjorde de två granskarna först en oberoende bedömning av studiens relevans utifrån projektets frågeställning, PICO och inklusions- och exklusionskriterier. Eventuella oenigheter avseende slutgiltig relevansbedömning löstes i konsensus. Samtliga studier som på detta sätt inkluderats gick vidare till kvalitetsgranskning.

Referenslistor från inkluderade studier, från påträffade systematiska översikter och andra relevanta källor gick igenom för att identifiera viktiga korsreferenser. Selektionsprocessen redovisas i ett PRISMA-diagram.

Kvalitetsgranskning

Risk för bias i de inkluderade studierna bedömdes utifrån SBUs granskningsmallar för randomiserade och icke-randomiserade studier. Kvalitetsgranskningen sammanfattas med graden av risk för bias (låg, medelhög, hög).

Analys

En narrativ analys planerades.

Resultat

Den systematiska litteratursökningen genererade initialt 654 initiala träffar, och efter dubblettkontroll kvarstod 408 publikationer. Totalt valdes 18 artiklar ut för fulltextläsning, varav 7 studier inkluderades. Urvalsprocessen redovisas i Figure 1. Exklusionsorsaker redovisas i Bilaga 2.

Urvalet bestod av 2 randomiserade studier från Kina [8, 9] och 5 icke-randomiserade studier från Frankrike, Kina och USA [10-14].

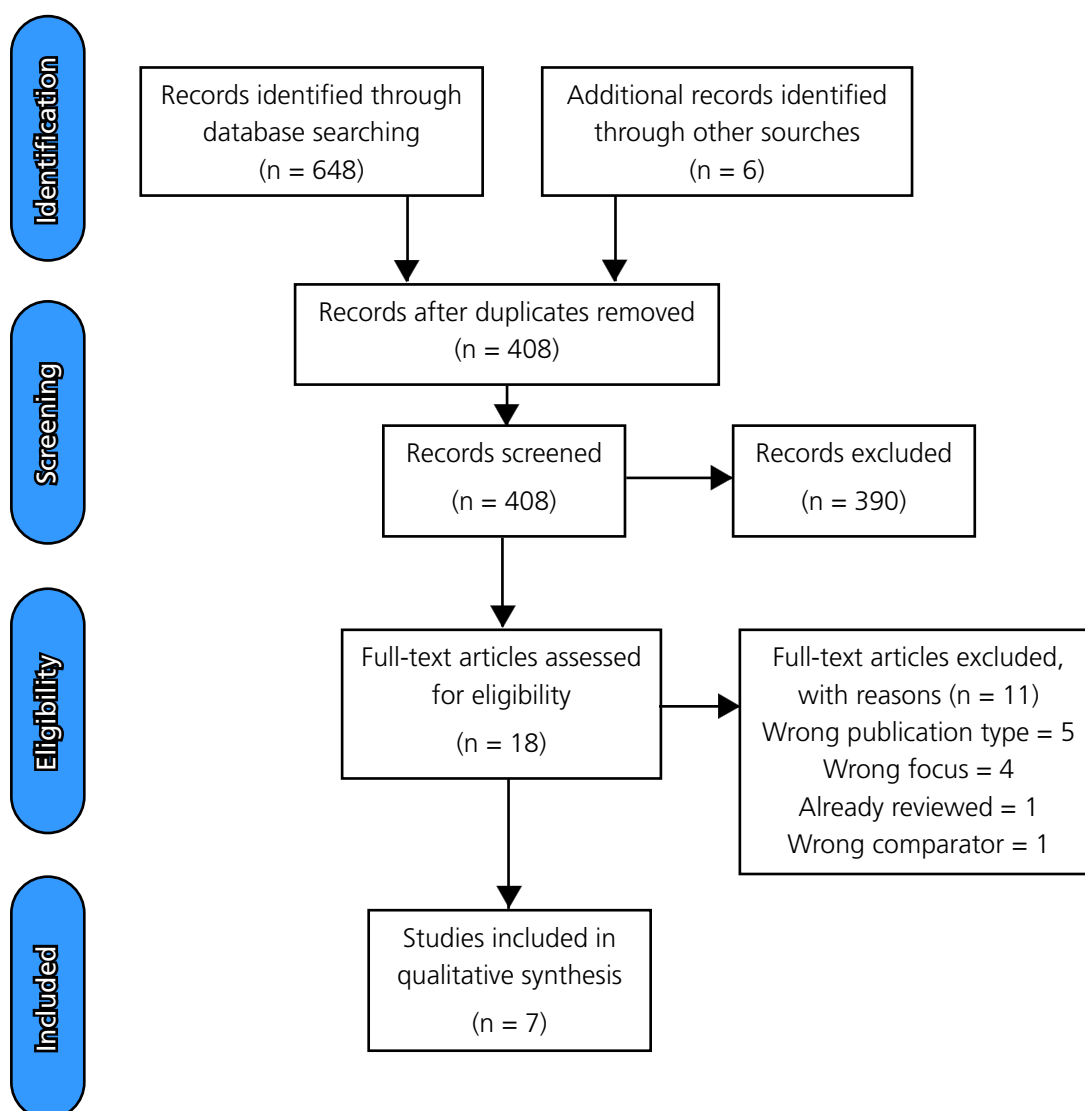


Figure 1 Study flow chart

Randomiserade studier

Den första randomiserade studien av **Chen et al.** [8] utgår från Renmin Universitetssjukhus i Wuhan [8]. Totalt 62 patienter med bekräftad mild covid-19 inkluderades och randomiserades 1:1 till 400 mg HCQ x 1 i 5 dagar utöver sedvanlig behandling (standard of care, SOC). Studiens primära utfallsmått var tid till återhämtning vilket definierades som tid till feberfrihet samt upphörande av hosta i ≥ 72 timmar. Studiens sekundära utfallsmått definierades som förbättring av pneumoni baserat på datortomografibilder dag 0 och dag 6, samt biverkningar och sjukdomsprogress. Kroppstemperatur och hosta kontrollerades tre gånger per dag. Studien rapporterade en minskning i antalet dagar med feber (2.2 vs 3.2; $p = 0,0008$) respektive hosta (2 vs 3.1; $p = 0,0016$) hos patienter som behandlades med HCQ jämfört med sedvanlig behandling. En marginellt signifikant ökning av antalet med förbättrad lungbild på CT (25 vs 17; $p = 0,0476$) observerades för HCQ- jämfört med SOC-gruppen. Ingen patient i HCQ-gruppen försämrades till ett mer allvarligt sjukdomstillstånd jämfört med 4 fall i SOC-gruppen, men det noterades två fall med HCQ-relaterade biverkningar.

I studien av **Tang et al.** [9] randomiserades 150 patienter med mild, måttlig och svår covid-19 från 16 behandlingscentra i mellersta Kina till att få 1200 mg HCQ x 1 under 3 dagar följt av 800 mg i 2 veckor (vid mild/måttlig sjukdom) eller 3 veckor (vid svår sjukdom). Studiens primära utfallsmått baserades på konvertering till två negativa PCR-prov för förekomst av virus med minst 24 timmars mellanrum och utan ett efterföljande positivt resultat inom 28 dagar. Andra definierade utfallsmått var klinisk förbättring inom 28 dagar och tid till symtomlindring. Tiden från symtomdebut till randomisering var i genomsnitt 17 dagar. Luftvägsprover togs vid screening, behandling och uppföljning på dag 4, 7, 10, 14, 21 och 28. Sju patienter bytte behandlingsgrupp på grund av återkallande av samtycke (6 från HCQ till SOC) eller fel i behandlingsadministration (1 från SOC till HCQ).

Ingen skillnad påträffades mellan grupperna (HCQ-behandling vs SOC) vad gäller andelen som konverterade till negativt PCR-prov (85.4% vs 81.3%; $p=0.34$), konverteringstid (median 8 vs 7 dagar, HR 0.846; $p=0.34$) eller tid till symtomlindring inom 28 dagar (19 vs 21 dagar, HR 1.01; $p=0.97$). Antalet patienter som rapporterade biverkningar var högre i HCQ-gruppen än i SOC-gruppen (21 vs 7 patienter), inklusive två patienter som rapporterade allvarliga biverkningar.

Icke-randomiserade studier

Det icke-randomiserade evidensunderlaget består av 5 retrospektiva kohortanalyser ($n=3363$). Alla studier använde matchning/propensity score (PS) för att kompensera för avsaknaden av randomisering.

Studien av **Geleris et al.** [10] baserades på 1,376 patienter från ett stort medicinskt center i New York med uppföljningstid på i median 22 dagar. Studien undersökte effekterna av HCQ med eller utan azitromycin (AZ) jämfört med icke-HCQ behandling. Studiens utfallsmått var tid till intubering eller död. Resultaten visade inget signifikant samband mellan HCQ-baserad behandling och intubering eller

död (HR 1.04; 95% CI 0.82-1.32). Sambanden var robusta vid olika känslighetsanalyser som undersökte behandlingseffekten vid en annan tidsbaslinje (HR 1.2; 95% CI 0.92-1.58), samt intaget av den första dosen HCQ före baslinjen (HR 1.05; 95% CI 0.83-1.33).

I studien av **Magagnoli et al.** [11] jämfördes effekterna av HCQ-behandling med sedvanlig vård (SOC) för 368 manliga patienter från samtliga Veteran Administration behandlingscentra i USA fram till 11 april 2020. De primära utfallsmåtten var död och behov av mekanisk ventilering. Totalt 210 patienter fick HCQ (HCQ 97, HCQ+AZ 113) jämfört med icke-HCQ-gruppen (SOC 158). I HCQ-grupperna avled 52 patienter (HCQ 27, HCQ+AZ 25) jämfört med 32 i SOC-gruppen ($p=0.003$). Lungventilation användes i 13.3% i HCQ-gruppen, 7 % i HCQ+AZ-gruppen och 14% i SOC-gruppen ($p=0.547$). Det fanns en högre risk för dödsfall i HCQ-gruppen (HR 2.61, 95% CI 1.10-6.17; $p=0.03$) men inte i HC+AZ-gruppen (HR 1.14, 95% CI 0.56-2.32; $p=0.72$). Ingen signifikant skillnad i risken för lungventilation påträffades för HCQ-gruppen (HR 1.43; 95% CI 0.53-3.79; $p=0.48$) eller HCQ+AZ gruppen (HR 0.43; 95% CI 0.16-1.12; $p = 0.09$) i jämförelse med SOC.

Studien av **Mahévas et al.** [13] baserades på insamlade data från 181 patienter med SARS-CoV-2 pneumoni i Paris, Frankrike mellan 17 och 31 mars 2020. Patienterna fick HCQ 600 mg/dag utöver sedvanlig behandling (SOC). Studiens primära utfallsmått var patientomflyttning till IVA inom 7 dagar från sjukhusinläggning och/eller död. Sekundära mått var död på dag 7 och incidens av akut respiratoriskt distress-syndrom (ARDS). Studien rapporterade icke-signifikanta skillnader mellan behandlingsgrupper gällande inläggning på IVA och/eller död (RR 0.93; 95% CI 0.48–1.81). Tre patienter i HCQ-gruppen dog inom 7 dagar, jämfört med 4 i SOC-gruppen (RR 0.61; 95% CI 0.13–2.90). I HCQ-gruppen utvecklade 24 patienter ARDS inom 7 dagar jämfört med 23 patienter i SOC-gruppen (RR 1.15; 95% CI 0.66–2.01). Åtta patienter i HCQ-gruppen avslutade behandling tidigt pga hjärtbiverkningar jämfört med en patient som bytte grupp och sedan också fick avsluta behandling också.

Studien av **Rosenberg et al.** [12] jämfördes behandling med HCQ och/eller AZ med icke-HCQ/AZ hos 1,438 patienter inlagda på 25 sjukhus i New York mellan 15 mars och 24 april 2020. Studiens utfallsmått var sjukhusmortalitet, hjärtstopp, arytmier eller förlängning av QT-intervallet på EKG. Interventionen kategoriserades i 4 grupper: 1) HCQ ; 2) HCQ+AZ; 3) AZ, och icke-HCQ/AZ. För HCQ noterades inga skillnader i mortalitet (HR 1.08; 95% CI 0.63-1.85), ett resultat som observerades också för HCQ+AZ (HR 1.35; 95% CI 0.76-2.40). Resultaten vara robusta vid känslighetsanalyser som kontrollerade för sjukhus där patienter behandlades, samt tidpunkt för behandlingsstart. Studien rapporterade signifikanta skillnader i antalet hjärtstopp mellan HCQ-baserade behandlingsregimer och icke-HCQ/AZ behandling (HCQ+AZ 114, HCQ 37, icke-HCQ/AZ 15; $p<0.001$). En större andel arytmier rapporterades för HCQ (150) och HCQ+AZ (44) jämfört med icke-HCQ/AZ (23; $p<0.001$). Förlängning av QT-intervallet rapporterades mer ofta för HCQ+AZ (81), HCQ (39), icke-HCQ/AZ (13; $p=0.006$). Vid justering för olika patientegenskaper noterades att det var mer troligt med hjärt-

stopp vid HCQ+AZ (OR 2.13; 95% CI 1.12-4.05) jämfört med icke-HCQ/AZ, och HCQ (OR 2.97; 95% CI 1.56-5.64) jämfört med AZ.

Studien av **Yu et al.** [14] omfattade 568 patienter varav 48 fick HCQ 400 mg per dag i 7-10 dagar mellan 1 februari och 8 april 2020 i Wuhan, Kina. Kohorten hade en klinisk profil med hög svårighetsgrad, dvs. patienterna som inkluderades behövde respiratorvård eller hade diagnosticerats med septisk chock samt flerorgansvikt som krävde intensivvård. Studiens utfallsmått var sjukhusdödlighet, antal dagar med sjukhusvård och koncentration av interleukin-6. Totalt 9 (18.8%) patienter dog i HCQ-grupp jämfört med 238 (45.8%) i icke-HCQ gruppen. HCQ förknippades med lägre dödlighet på sjukhus (HR 0.32; 95% CI 0.16-0.62; $p < 0.001$). Resultaten var robusta vid justering för patienternas ursprungliga läkemedelsprofil vid baslinjen till fördel för HCQ (HR 0.33; 95% CI 0.17-0.65; $p=0.001$). Inga signifikanta skillnader i antalet dagar på sjukhus noterades (HCQ 32 vs 30 icke-HCQ; $p=0.098$), men sjukhusvistelsen före dödsfall var längre hos HCQ-patienter jämfört med icke-HCQ-patienter (15 vs. 8; $p=0.021$). När det gäller IL-6, rapporterade studien signifikant lägre nivåer av cytokin (pg/mL) för patienter behandlade med HCQ efter behandlingsstart (22.2 vs 5.2; $p= 0.02$) i motsats till icke-HCQ grupp där ingen signifikant skillnad observerades (21.3 vs 20.2; $p > 0.05$).

Table 1 Characteristics of included studies

Author Year Country	Study population (no., intervention[s])	Patient characteristics	Intervention	Study outcome(s)
RCT				
Chen et al. (2020) China	62 (HCQ + SOC 31)	Age (mean, years): 44.7 Gender: M 46.8% Disease severity: Mild	HCQ+SOC 400 mg per day for days 1-5	Primary outcome(s) Time to normal body temperature return (≥ 72 hours) Time to cough relief (≥ 72 hours) Secondary outcome(s) Pulmonary recovery/ improvement Adverse events AE
Tang et al. (2020) China	150 (HCQ + SOC 70)	Age (mean, years): 46.1 Gender: M 54.7% Disease severity, n (%) Mild 22 (14.7) Moderate 126 (84.0) Severe 2 (1.3)	HCQ+SOC Loading: 1200 mg/day for 3 days Maintenance: 800 mg for 2 weeks (mild/ moderate) or 3 weeks (severe)	Primary outcome(s) Negative conversion of SARS-CoV2 by 28 days Clinical improvement by 28 days Secondary outcome(s) Negative conversion probability at day 4,7,10,14,21 Alleviation of clinical symptoms within 28 days

Author Year Country	Study population (no., intervention[s])	Patient characteristics	Intervention	Study outcome(s)
Non-RCT				
Geleris et al. (2020) USA	1376 (HCQ, HCQ and AZ 811)	Age distribution 40 yr 9.9% 40-59 yr 26.8% 60-79 yr 45.3% 80 yr 18.1% Gender: M 58.4% Disease severity: Moderate-to-severe	HCQ Loading: 600 mg x2/day 1 Maintenance: 400 mg/day for 5 days (median) AZ Loading: 500 mg/day 1 Maintenance: 250 mg/day for 4 days	Primary outcome Time to intubation or death
Magagnoli et al. (2020) USA	368 (HCQ 97, HCQ+AZ 113)	Age (median, years): 70 Gender: M 100% Disease severity: Moderate, severe	HCQ, HC- Q+AZ N/A	Primary outcome(s) Death Need for mechanical ventilation Secondary outcome(s) Death among patients requiring ventilation
Mahevas et al. (2020) France	181 (HCQ 84)	Age (median, years): 60 Gender: M 71.1% Disease severity: Moderate, severe	HCQ 600 mg/day	Primary outcome Transfer to ICU within 7 days from inclusion and/or death from any cause Secondary outcome All-cause mortality at day 7 Occurrence of ARDS
Rosenberg et al. (2020) USA	1438 (HCQ 735, HCQ + AZ 271, AZ 211)	Age (mean, years): 63.3 Gender (M): 62% Disease severity: Moderate, severe	Multiple do- ses at variab- le frequen- cies and regimens	Primary outcome In-hospital mortality Secondary outcome Cardiac arrest Arrhythmia or prolonged QT
Yu et al. (2020) China	568 (HCQ 48)	Mean age: 68 years Gender: M 63% Mechanical ventilation, n (%): 349 (61.4)	HCQ 200 mg x2/ day for 7-10 days	Primary outcome In-hospital mortality Secondary outcome Hospital stay time (days) Level of inflammatory cytokine (IL-6) pg/mL

Abbreviations: ARDS - Acute respiratory distress syndrome; AZ - azithromycin; HCQ - hydroxychloroquine; ICU - intensive care unit; IL-6 Interleukin 6 (IL-6) ; N/A - Not available; pg/mL - Picograms per millilitre; RCT - randomized controlled trial; SOC - standard of care

Table 2 Findings of included studies

Author Year Country	Study results
Chen et al. (2020) China	<p>Fever, days (SD): HCQ+SOC 2.2 (0.4) vs SOC 3.2 (1.3); p=0.0008</p> <p>Cough, days (SD): HCQ+SOC 2.0 (0.2) vs SOC 3.1 (1.5); p=0.0016</p> <p>Disease progression (cases): HCQ+SOC 0 vs SOC 4</p> <p>Adverse events (cases): HCQ+SOC 2 vs SOC 0</p> <p>Pulmonary recovery (cases exacerbated, unchanged, improved): HCQ+SOC 2,4,25 vs SOC 9,5,17; p=0.0476</p>
Tang et al. (2020) China	<p>Negative conversion probability: HCQ+SOC 85.5% vs SOC 81.3%</p> <p>Time to negative conversion (median, days): HCQ+SOC 8 vs SOC 7 Hazard ratio HR (95% CI): 0.846 (0.58-1.23 ; p= 0.34)</p> <p>Time to alleviation of clinical symptoms (median, days): HCQ+SOC 19 days vs SOC 21 days Hazard ratio HR (95% CI): 1.01 (0.59 - 1.74; p= 0.97)</p>
Geleris et al. (2020) USA	<p>No. of events (%): HCQ 262 (32.3) No HCQ 84 (14.9)</p> <p>Hazard ratio for risk of intubation or death HR (95% CI): 1.04 (0.82-1.32)</p>
Magagnoli et al. (2020) USA	<p>Hazard ratio for risk of death HR (95% CI) HCQ 2.61 (1.10-6.17 ; p=0.03) HCQ+AZ 1.14 (0.56-2.32; p=0.72)</p> <p>Hazard ratio for risk of ventilation HR (95% CI) HCQ 1.43 (0.53-3.79; p=0.48) HCQ+AZ 0.43 (0.16-1.12; p=0.09)</p> <p>Hazard ratio for risk of death among patients requiring ventilation HR (95% CI) HCQ 4.08 (0.77-21.70; p=0.10) HCQ+AZ 1.20 (0.25-5.77; p=0.82)</p>
Mahevas et al. (2020) France	<p>Relative risk RR (95% CI) of:</p> <p>Death or transfer to ICU 0.93 (0.48-1.81)</p> <p>Day 7 mortality 0.61 (0.13-2.90)</p> <p>Occurrence of ARDS 1.15 (0.66-2.01)</p>
Rosenberg et al. (2020) USA	<p>Hazard ratio for in-hospital death HR (95% CI) HCQ+AZ vs ND 1.35 (0.76-2.40; p=0.31) HCQ vs ND 1.08 (0.63-1.85; p=0.79) AZ vs ND 0.56 (0.26-1.21; p=0.14) HCQ vs AZ 1.92 (0.99-3.74)</p> <p>Odds ratio for cardiac arrest OR (95% CI) HCQ+AZ vs ND 2.13 (1.12-4.05) HCQ vs ND 1.91 (0.96-3.81) AZ vs ND 0.64 (0.27-1.56) HCQ vs AZ 2.97 (1.56-5.64)</p> <p>Odds ratio for arrhythmia OR (95% CI) HCQ+AZ vs ND 1.55 (0.89-2.67) HCQ vs ND 1.50 (0.88-2.58) AZ vs ND 0.95 (0.47-1.94) HCQ vs AZ 1.58 (0.77-3.24)</p>
Yu et al. (2020) China	<p>Hazard ratio for in-hospital death HR (95% CI) 0.32 (0.16-0.62; p<0.001)</p> <p>Number of deaths (%): HCQ 9 (18.8), Non-HCQ 238 (45.8); p<0.001</p> <p>Hospital stay, days (%): HCQ 15 (10-21), Non-HCQ 8 (4-14); p=0.021</p> <p>IL-6 levels pg/mL (95% CI): HCQ 5.2 (3.0-23.4) vs baseline 22.2 (8.3-118.9); p=0.002</p>

Abbreviations: AZ - azithromycine; HCQ - hydroxychloroquine; ICU - intensive care unit; ND - neither drug; SD - standard deviation; SOC - standard of care

Risk of bias

Randomiserade studier

Kvalitetsgranskning enligt SBUs mall för randomiserade studier visade på en hög risk för bias i studien av Chen et al. [8]. Risk för bias i studien av Tang et al. [9] bedömdes måttlig (Figur 2).

Year	Author Country	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Conflict of interest	Overall bias
2020	Chen et al. China	●	●	●	●	●	●	●
2020	Tang et al. China	●	●	●	●	●	●	●

Figure 2 Risk of bias assessment

Low ● Medium ● High ●

Chen et al. [8] fokuserar på ett begränsat antal patienter med mild Covid-19. Randomisering baserades på stratifiering av patienter enligt ålder och kön men det finns ingen information om förekomst av obalanser vid baslinjen. Studien presenterar resultaten för feber och hosta tillsammans med patienternas profil vid baslinjen vilket leder till förvirring. Förbättring vad gäller hostfrekvens baserades på patient självrapportering vilket kan ha orsakat bias. Samtidigt verkar det finnas viktiga avvikelser från registreringen av studien online kring fördelningen av patienter i tre grupper (istället för två), samt valet av och mätningen av utfallsmåtten. De ursprungliga utfallsmåtten hade definierats som tid till konvertering till negativ virusbelastning (PCR) och återhämtningstid för T-celler, men istället redovisas feber och hosta. Sammantaget saknar studien viktig information som omöjliggör tillförlitliga slutsatser kring behandlingseffekter och resultatens överförbarhet till andra patientgrupper.

Studien av **Tang et al.** [9] rekryterade fler patienter än Chen et al. [8]. Randomiseringsprocessen använde stratifierat sampling med hänsyn till patienternas sjukdomstillstånd, följt av slumpmässig tilldelning 1: 1 i varje stratum. Fler milda fall inkluderades i HCQ-gruppen än i SOC-gruppen och fler måttliga fall i SOC-gruppen än i HCQ-gruppen. På samma sätt är antalet patienter med komorbiditet 1.7 gånger högre för HCQ än SOC vilket antyder att randomiseringen inte fungerade som förväntat. Studien avslutades tidigt pga sjunkande sjukdomsincidens. Trots att studien avvek från den ursprungliga studieplanen var avvikelserna transparenta och motiverade på grund av ökad kunskap kring sjukdomsförloppet och ett begränsat antal svårt sjuka patienter (n=2). Studien rapporterade exempelvis inga resultat för olika sekundära utfallsmått pga studiens tidiga avslutande och önskan att följa etablerad statistisk praxis gällande powerberäkningar och stickprovsstorlek.

Icke-randomiserade studier

Kvalitetsgranskning enligt SBUs mall för icke-randomiserade studier visade på en hög risk för bias i Geleris [10], Magagnoli [11], Mahevas [13] och Yu [14] medan risk för bias i studien av Rosenberg [12] bedömdes måttlig (Figure 3). Trots att studierna försökte kontrollera för påverkan av olika förväxlingsfaktorer (confounders), kan effekten av andra faktorer inte uteslutas.

Year	Author Country	Confounding	Selection of participants	Classification of interventions	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of outcomes	Selection of the reported result	Conflict of interest	Overall bias
2020	Geleris et al. USA	●	●	●	●	●	●	●	●	●
2020	Magagnoli et al. USA	●	●	●	●	●	●	●	●	●
2020	Mahevas et al. France	●	●	●	●	●	●	●	●	●
2020	Rosenberg et al. USA	●	●	●	●	●	●	●	●	●
2020	Yu et al. China	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Figure 3 Risk of bias assessment

Low ● Medium ● High ●

I studien av **Geleris et al.** [10] var patienter i HCQ-gruppen mer sjuka än jämförelsegruppen. Flera patienter i HCQ-gruppen fick kortison och andra behandlingar vid baslinjen. Några författare rapporterade möjligt jäv visavi industrin. **Magagnoli et al.** [11] fokuserade analysen på män i avancerad ålder (median ≥ 65 år) som var mer sjuka och som fick HCQ. Varken deltagarna eller behandlarna var blindade. En överrepresentation av afroamerikanska patienter innebär begränsningar i resultatens överförbarhet till andra patientgrupper. Författarna rapporterade ekonomiska kopplingar med industrin som kan indikera jäv. I studien av **Mahévas et al.** [13] skilde sig behandlingsvalet mellan olika sjukhus. Samtidigt uteslöts 4 viktiga prognostiska faktorer från matchningen till fördel för HCQ. Avsaknad av viktig information gällde också **Yu et al.** [14], t ex kring patientselektion, avgränsning av interventionsgrupperna, rapportering av resultat och behandlingar som patienterna fick innan eller vid baslinjen.

I motsats till studierna ovan, använde **Rosenberg et al.** [12] en större patientpopulation, vilken representerade 88 % av patienterna med covid-19 i New Yorkområdet under studietiden. Analysen kontrollerade för ett högre antal kovariater än de övriga observations-studierna, stratifierade på sjukhusnivå samt slumpmässig stickprov från databaserna. Författarna gjorde omfattande känslighetsanalyser för att kontrollera påverkan av olika förväxlingsfaktorer, samt sambandet mellan olika doser, administrationsfrekvens och behandlingskombinationer och studiens definierade utfallsmått. Forskningsgruppen rapporterade inga intressekonflikter. Studien inkluderade inte markörer som förknippas med sjukdomens svårighetsgrad. Trots att behandling påbörjades i genomsnitt inom en dag efter inläggning, kan studien ha inkluderat biverkningar som inträffades under sjukhusvistelsen men före behandlingsstart. På samma sätt har återinläggningar inte noterats.

Diskussion

I denna kartläggning kring covid-19 och HCQ där litteraturen eftersöktes 11 maj 2020, påträffades sju studier varav tre från Kina, tre från USA och en från Frankrike. I jämförelse med den tidigare översikten, där litteratursökningen gjordes 26 mars, kunde fler studier med ett högre antal patienter och med en större variation vad gäller sjukdomsprogress och behandlingsregimer inkluderas.

De randomiserade studierna fokuserade på patientgrupper som var yngre och mestadels inte allvarligt sjuka [8, 9]. Studien av Chen et al. [8] rapporterade positiva effekter av HCQ men studien omfattade ett begränsat antal milda fall av covid-19 och hade hög risk för bias. Studien av Tang et al. [9] som var av bättre kvalitet, inkluderade fler patienter med mer varierande sjukdomsprogress och visade inga skillnader gällande konvertering till negativt PCR eller annan fördel för HCQ. Ingen av de studierna använde behov av intubering eller mortalitet som utfallsmått. De icke-randomiserade studierna fokuserade å andra sidan på patientkohorter som var äldre och mer allvarligt sjuka [10-14] och använde mer hårda eller säkra utfallsmått.

Det saknas således ännu resultat kring effekten av HCQ från större randomiserade studier av hög kvalitet såsom WHO:s Solidarity studie [15]. Det bör noteras att nya studier om CQ/HCQ vid covid-19 registreras kontinuerligt och i dagsläget är över 250 stycken [16]. Det innebär risker i form av icke-optimal användning av begränsade forskningsresurser. Inte minst är det anmärkningsvärt att en mängd nya, små studier startas upp när stora studier troligen kommer att ge ett besked inom kort.

I denna översikt valde vi att inkludera pre-print studier som hämtades från tillgängliga arkiv/databaser online (eftersom detta gjorts i den första rapporten 2020: 37). Framväxten av dessa informationskällor komplicerar granskningsprocessen av studiekvalitet och behandlingseffekter. Även om sådana källor är avsedda för expertgrupper, kan möjliggör spridningen av icke-validerad information till lekmän och andra målgrupper. I den nuvarande situationen med en pågående pandemi bör inte sådana risker ignoreras. Tvärtom borde värdet av så korrekta publikationer som möjligt lyftas fram. Det är avgörande för att tilliten till publicerade artiklar ska upprätthållas.

De granskade studierna möjliggör en tydligare bild kring HCQ mot Covid-19 jämfört med föregående rapport. Trots att preliminär in-vitro evidens indikerade att HCQ kan bromsa sjukdomsprogressen och lindra symtom, kan en liknande slutsats inte dras från det nu påträffade granskade kliniska underlaget. Det sammanlagda evidensunderlaget med studier av måttlig kvalitet antyder att HCQ inte är effektivt eller att biverkningar möjligen överväger nyttan. Det är dock angeläget att pågående RCT görs klart och/eller att resultat poolas från flera studier så snart som möjligt. Patienter som är aktuella för pågående kliniska studier borde informeras om risken för allvarliga biverkningar av malariamedicin vid covid-19 och att stora observationsstudier inte visat någon effekt vid sjukdomen.

Tillägg (2020-06-09)

Sedan litteratursökningen 11 maj tillkom en stor internationell studie från USA i Lancet av Mehra et al [17], som hade undersökt effekterna av HCQ vid covid-19 bland 96,032 patienter från 671 sjukhus runt världen. Den publicerades 22 maj men drogs sedan tillbaka pga opålitlighet och oriktigheter i studiedata.

Referenser

1. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) outbreak situation 2020 [cited 2020 June 12]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
2. European Centre for Disease Control (CDC). COVID-19 situation update worldwide, as of 9 June 2020 2020 [cited 2020 June 12]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>.
3. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *International journal of antimicrobial agents* 2020: 105932. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105932
4. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell discovery* 2020; 6: 16. doi:10.1038/s41421-020-0156-0
5. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research* 2020; 30: 269-71. doi:10.1038/s41422-020-0282-0
6. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020. doi:10.1093/cid/ciaa237
7. Centre for the Assessment of Medical Technology Örebro CAMTÖ. HTA-rapport 2020: 37 En kartläggning av publicerade och pågående studier kring behandling med klorokin och hydroxiklorokin vid covid-19 Centre for the Assessment of Medical Technology Örebro CAMTÖ,; 2020 [cited 2020 15 May]. Available from: https://www.regionorebrolan.se/Files-sv/Örebro%20läns%20landsting/Arbete_utbildning/Utbildningar/Hemsida%20UC/Behandling%20med%20klorokin%20och%20hydroxiklorokin%20vid%20covid-19%20Rapport%20Camtö%202020-37.pdf.
8. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial 2020 [cited 2020 May 12]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3>.
9. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients mainly with mild to moderate COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial 2020 [cited 2020 May 12]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20060558v2>.
10. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine* 2020. doi: <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2012410>
11. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings T, Hardin JW, Sutton SS, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19 2020 [cited 2020 May 12]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20065920v2>.

12. 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. doi:10.1001/jama.2020.8630
13. Mahevas M, Tran V-T, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalised for COVID-19 infection and requiring oxygen: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial 2020 [cited 2020 May 14]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20060699v1>.
14. Yu B, Wang DW, Li C. Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19 2020 [cited 2020 May 15]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20073379v1.full.pdf>.
15. World Health Organization (WHO). “Solidarity” clinical trial for COVID-19 treatments 2020 [cited 2020 May 21]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>.
16. DataLab University of Oxford. Covid-19 TrialsTracker Oxford: University of Oxford; 2020 [cited 2020 6 June]. Available from: <http://covid19.trialstracker.net/index.html>.
17. 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. *The Lancet*. doi:10.1016/S0140-6736(20)31180-6

Appendix 1 Search strategy

Medline 200511

Söktermer			Antal träffar
Patienter med Covid-19			
	1.	exp coronavirus/	13,550
	2.	exp Coronavirus Infections/	12,143
	3.	(coronavir* or corona vir* or nCov* or covid* or SARS COV* or sarscov* or Sars-coronavirus* or Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* or 2019 ncov or ncov19 or ncov-19 or 2019-novel CoV or nCov 2019 or 2019-ncov or nCov-2019 or CoV 2 or CoV-2 or SARS-like coronavirus* or betacoronavirus or betacoronaviruses or OC43 or NL63 or 229E or HKU1 or HCoV* or coronavirus* 19 or covid 19 or covid 2019).mp.	27,492
	4.	((pneumonia or sars* or Severe Acute Respiratory Syndrome).mp. or exp pneumonia/) and (Wuhan or Hubei).mp.	1,054
	5.	((novel or new or nouveau) adj2 (Epidemic or epidemics or Pandemi*)).mp.	2,155
	6.	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	34,051
Klorokinbehandling			
	7.	exp chloroquine/ or exp hydroxychloroquine/	16,819
	8.	(chloroquine or hydrochloroquine or Chlorochin or Chingamin or Khingamin or Nivaquine or Aralen or Arequin or Arechine or Oxychlorochin or Oxychloroquine or Oxichloroquine or Hydroxychlorochin or Plaquenil or Oxichlorochinum or Hidroxicloroquina or Hydroxychloroquinum or Hydroxychloroquine or oxichlorochine or Hidroxicloroquina or Hydroxychloroquinum or Quensyl or Hydroxychlorochin or Idrossiclorochina or Polirreumin or "chingamin phosphate" or delagil or "khingamin phosphatz" or arechin or Resochin).mp.	26,260
	9.	7 OR 8	26,260
Kombinerade set			
	10.	6 AND 9	345
Limits: 2019-			
	11.	6 AND 9	316
		Efter dubblettkontroll	292

/ = Mesh-term **exp** = Mesh-term including underlying terms

mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, **protocol supplementary concept word**, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms

Embase 200327

Söktermer		Antal träffar
Patienter med Covid-19		
1.	'coronavirinae'/exp OR 'covid 19'/exp OR 'coronavirus infection'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp	27,840
2.	'corona virus*':ab,ti,kw,ok OR coronavirus*':ab,ti,kw,ok OR ncov*':ab,ti,kw,ok OR 'covid 19':ab,ti,kw,ok OR 'covid*':ab,ti,kw,ok OR 'covid 2019':ab,ti,kw,ok OR 'sarscov*':ab,ti,kw,ok OR 'sars coronavirus*':ab,ti,kw,ok OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus*':ab,ti,kw,ok OR '2019 ncov*':ab,ti,kw,ok OR 'ncov 19':ab,ti,kw,ok OR '2019-novel cov':ab,ti,kw,ok OR 'cov 2':ab,ti,kw,ok OR betacoronavirus*':ab,ti,kw,ok OR oc43:ab,ti,kw,ok OR nl63:ab,ti,kw,ok OR 229e:ab,ti,kw,ok OR hku1:ab,ti,kw,ok OR hcov*':ab,ti,kw,ok OR 'sars cov2':ab,ti,kw,ok OR 'sars cov 2':ab,ti,kw,ok OR sarscov2:ab,ti,kw,ok OR 'sarscov 2':ab,ti,kw,ok OR 'sars coronavirus2':ab,ti,kw,ok OR 'sars coronavirus 2':ab,ti,kw,ok OR 'sars like coronavirus*':ab,ti,kw,ok OR 'coronavirus 19':ab,ti,kw,ok	22,598
3.	((pneumonia:ti,ab,kw,ok OR sars*:ti,ab,kw,ok OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus*':ab,ti,kw,ok) OR 'pneumonia'/exp) AND (wuhan:ab,kw,ti,ok OR hubei:ab,kw,ti,ok)	816
4.	(new:ab,kw,ti,ok OR novel:ab,kw,ti,ok OR nouveau) AND (pandemi*':ab,kw,ti,ok OR epidemic:ab,kw,ti,ok OR epidemics:ab,kw,ti,ok)	31,539
5.	1 OR 2 OR 3 OR 4	64,839
Klorokinbehandling		
6.	'chloroquine'/de OR 'hydroxychloroquine'/de OR 'chloroquine'/syn OR 'hydroxychloroquine'/syn	63,414
7.	chloroquine:ab,kw,ti,ok OR chlorochin:ab,kw,ti,ok OR chingamin:ab,kw,ti,ok OR khingamin:ab,kw,ti,ok OR nivaquine:ab,kw,ti,ok OR aralen:ab,kw,ti,ok OR arequin:ab,kw,ti,ok OR arechine:ab,kw,ti,ok OR oxychlorochin:ab,kw,ti,ok OR oxychloroquine:ab,kw,ti,ok OR oxichloroquine:ab,kw,ti,ok OR plaquenil:ab,kw,ti,ok OR oxichlorochinum:ab,kw,ti,ok OR hydroxychloroquine:ab,kw,ti,ok OR oxichlorochine:ab,kw,ti,ok OR hidroxicloroquina:ab,kw,ti,ok OR hydroxychloroquinum:ab,kw,ti,ok OR quensyl:ab,kw,ti,ok OR hydroxychlorochin:ab,kw,ti,ok OR idrossiclorochina:ab,kw,ti,ok OR polirreumin:ab,kw,ti,ok OR 'chingamin phosphate':ab,kw,ti,ok OR delagil:ab,kw,ti,ok OR 'khingamin phosphatez':ab,kw,ti,ok OR arechin:ab,kw,ti,ok OR resochin:ab,kw,ti,ok	29,404
8.	6 OR 7	63,429
Kombinerade set		
10.	5 AND 8	495
Limits: 2019-		
11.	5 AND 8	332
	Efter dubblettkontroll	110

/de = Emtree term /exp = including underlying terms

ab,kw,ti,ok = abstract, keyword, title, original non-english author keywords

Appendix 2 Excluded studies

Year	Author Title	Reason
2020	Chowdhury, M.S., J. Rathod, and J. Gernsheimer, A Rapid Systematic Review of Clinical Trials Utilizing Chloroquine and Hydroxychloroquine as a Treatment for COVID-19. <i>Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine</i> , 2020.	Wrong publication type
2020	Cortegiani, A., et al., A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. <i>Journal of critical care</i> , 2020.	Wrong publication type
2020	Gao, J. and S. Hu, Update on use of chloroquine/hydroxychloroquine to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). <i>Bioscience trends</i> , 2020.	Wrong publication type
2020	Intson, K., et al., An independent appraisal and re-analysis of hydroxychloroquine treatment trial for COVID-19. <i>Swiss medical weekly</i> , 2020. 150: p. w20262.	Wrong publication type
2020	Molina, J.M., et al., No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. <i>Medecine et maladies infectieuses</i> , 2020.	Wrong publication type
2020	Grassin-Delyle, S., et al., Chloroquine inhibits the release of inflammatory cytokines by human lung explants. <i>Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America</i> , 2020.	Wrong focus
2020	La Scola, B., et al., Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. <i>European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology</i> , 2020.	Wrong focus
2020	Perinel, S., et al., Towards Optimization of Hydroxychloroquine Dosing in Intensive Care Unit COVID-19 Patients. <i>Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America</i> , 2020.	Wrong focus
2020	Sun, X., et al., Pharmaceutical care of chloroquine phosphate in elderly patients with coronavirus pneumonia (COVID-19). <i>Aging Medicine</i> , 2020.	Wrong focus
2020	Gautret, P., et al., 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. <i>Travel medicine and infectious disease</i> , 2020: p. 101663.	Already reviewed*
2020	Huang, M., et al., Treating COVID-19 with Chloroquine. <i>Journal of molecular cell biology</i> , 2020.	Wrong comparator

(*) Online, pre-print version of study reviewed in [CAMTÖ HTA-rapport 2020: 37](#) published in 2020-04-02.

