



Nuovi microbi e nuove infezioni

Volume 38 , novembre 2020 , 100776

Mini-recensione

L'idrossiclorochina è efficace, e in modo coerente quando fornita precocemente, per COVID-19: una revisione sistematica

C. Prodromos ¹  , T. Rumschlag ²Mostra di più  Contorno |  Condividere  Citare<https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100776>

Ottieni diritti e contenuti

Creative Commons [licenza](#)

accesso libero

Astratto

L'idrossiclorochina (HCQ) ha dimostrato efficacia contro la malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) in alcuni ma non in tutti gli studi. Abbiamo ipotizzato che una revisione sistematica dimostrerebbe che l'HCQ è efficace contro COVID-19, più efficace se fornito in precedenza, non associato a un peggioramento della malattia e sicuro. Abbiamo cercato PubMed, Cochrane, Embase, Google Scholar e Google per tutti i rapporti sull'HCQ come trattamento per i pazienti COVID-19. Ciò includeva preprint e rapporti preliminari su studi COVID-19 più ampi. Abbiamo esaminato gli studi per efficacia, tempo di somministrazione e sicurezza. L'HCQ è risultato essere costantemente efficace contro COVID-19 quando somministrato precocemente in ambito ambulatoriale. È stato inoltre riscontrato che è complessivamente efficace negli studi sui pazienti ospedalizzati. Nessuno studio imparziale ha trovato esiti peggiori con l'uso di HCQ. Non sono stati riscontrati eventi avversi di mortalità o gravi per la sicurezza.

Parole chiave

Azitromicina; COVID-19; idrossiclorochina; ambulatoriale; SARS-CoV-2

introduzione

È necessario un trattamento efficace per l'infezione da malattia da coronavirus 2019 (COVID-19). L'idrossiclorochina (HCQ), con o senza azitromicina (AZ), ha dimostrato di avere efficacia come trattamento per COVID-19 in alcuni studi [1 , 2], mentre altri studi non hanno mostrato efficacia [3 , 4]. Sebbene non prescriviamo HCQ a pazienti tipici, trattiamo varie forme di artrite infiammatoria in pazienti a cui è stato prescritto HCQ da fornitori esterni. Alcuni medici hanno affermato che l'HCQ ha una maggiore efficacia se fornito prima nel corso della malattia [5 , 6]. Diversi studi che mostrano un'efficacia negativa sono stati ritirati a causa di problemi metodologici [7].

Abbiamo ipotizzato che gli studi clinici sull'HCQ avrebbero dimostrato che l'agente ha un'efficacia significativa il più delle volte per COVID-19 e che l'efficacia sarebbe maggiore se l'HCQ fosse fornito prima nel decorso della malattia. Abbiamo anche ipotizzato che alcuni studi che non sono riusciti a dimostrare l'efficacia sarebbero stati prevenuti contro l'efficacia positiva e che nessuno studio imparziale avrebbe mostrato un peggioramento. Infine, abbiamo ipotizzato che l'HCQ sarebbe risultato sicuro.

Metodi

Abbiamo cercato PubMed, Cochrane, Embase, Google Scholar e Google per tutti i rapporti sull'HCQ come trattamento per i pazienti COVID-19. Ciò includeva preprint e rapporti preliminari su studi COVID-19 più ampi. Sono stati inclusi report con HCQ da solo e in combinazione con AZ e / o zinco. Sono stati esclusi i rapporti che hanno studiato la cloroquina. Sebbene la cloroquina abbia dimostrato efficacia, ha un profilo di effetti avversi peggiore rispetto all'HCQ. Per questo motivo, e poiché l'HCQ è poco costoso e ampiamente disponibile, riteniamo che il trattamento futuro sarà e dovrebbe concentrarsi sull'HCQ. Era quindi la nostra priorità esaminare l'HCQ nel modo più completo possibile. Abbiamo escluso i rapporti che esaminavano l'HCQ solo come mezzo per ridurre la trasmissione del coronavirus perché il nostro focus era sulla dimostrata efficacia clinica. I rapporti sono stati analizzati per efficacia, tipo di studio, tempo di intervento con HCQ durante il decorso della malattia COVID-19 ed eventi avversi. La nostra ricerca finale è stata eseguita il 3 agosto 2020.

Risultati

È stato riscontrato un totale di 43 rapporti che esaminavano il trattamento HCQ per i pazienti COVID-19. Venticinque hanno riportato un'efficacia clinica positiva dalla fornitura di HCQ a pazienti COVID-19; 15 non hanno mostrato alcun miglioramento con HCQ e tre hanno mostrato risultati clinici peggiori nei pazienti che hanno ricevuto HCQ.

Undici studi nella nostra revisione hanno esaminato l'efficacia dell'HCQ in pazienti in regime ambulatoriale o "day hospital"; tutti hanno riportato risultati positivi [8]. Tuttavia, in due degli studi [9 , 10], i risultati positivi, sebbene clinicamente importanti (diminuzione del rischio di ospedalizzazione e miglioramento della risoluzione dei sintomi), non erano statisticamente significativi.

Abbiamo trovato 32 segnalazioni di trattamento HCQ in pazienti ospedalizzati con COVID-19. Di queste 32 segnalazioni di pazienti ospedalizzati, 14 hanno riportato buoni risultati, 15 non hanno riportato alcun miglioramento e tre hanno riportato risultati peggiori. Quattordici studi hanno riportato il tempo durante il trattamento durante il quale è stato avviato l'HCQ. In nove studi, l'HCQ è stato somministrato entro 48 ore dal ricovero. In sei [[11] , [12] , [13] , [14] , [15] , [16]] di questi nove, è stato notato un miglioramento. In tre, non è stato notato alcun miglioramento [3 , 17 , 18]. In cinque studi, l'HCQ è stato somministrato più di 48 ore dopo il ricovero o nell'unità di terapia intensiva (ICU). In due [19 , 20] di questi cinque miglioramenti è stato notato. In tre non era [[21] , [22] , [23]]. In 18 studi, il tempo di somministrazione non è stato specificato.

Sette dei 43 studi totali [12 , 17 , 20 , [24] , [25] , [26] , [27]] erano studi retrospettivi senza grafico che utilizzavano solo codici di fatturazione. Tutti questi studi hanno permesso l'inizio del trattamento HCQ in momenti che differivano con l'inizio del trattamento di controllo, con l'HCQ presumibilmente scelto a discrezione del medico in pazienti in peggioramento che avevano più bisogno di trattamento. Si pensava che tutti questi studi mostrassero bias di selezione contro un risultato positivo. Quattro studi aggiuntivi [9 , 10 , 15 , 16] hanno avuto tendenze positive verso l'efficacia che non hanno raggiunto la significatività statistica. In uno studio [22], l'8% del gruppo di trattamento non era trattato ma non escluso dai calcoli del gruppo di trattamento. Inoltre, il livello mediano di trattamento era solo il 67% del trattamento specificato. Diciannove dei 43 rapporti erano preprint o comunque non sottoposti a peer review. Ventiquattro articoli provenivano da riviste sottoposte a revisione paritaria. Degli 11 referti ambulatoriali, che hanno riportato tutti risultati positivi, sette sono stati sottoposti a peer review e quattro no. Dei 32 rapporti di ricovero in ospedale, 17 sono stati sottoposti a peer review e 15 no. Complessivamente, 12 (50%) dei 24 rapporti sottoposti a revisione paritaria e 11 (58%) dei 19 rapporti non sottoposti a revisione paritaria hanno mostrato un'efficacia positiva.

Alcuni studi hanno fornito solo HCQ; alcuni includevano l'aggiunta di AZ e / o zinco. Nessuna differenza nei risultati è stata osservata con l'aggiunta di AZ ([Tabella 1](#)), sebbene tutti gli studi ambulatoriali che hanno fornito AZ abbiano avuto risultati positivi. Non sono stati segnalati decessi a seguito del trattamento con HCQ, AZ o zinco. È stato osservato un aumento del QTc ma non la torsione di punta (TDP). Gli eventi avversi che si pensava fossero probabili a causa del

trattamento HCQ non erano pericolosi per la vita. Non sono state descritte sequele permanenti. Gli eventi avversi sono elencati nella [Tabella 2](#) , [Tabella 3](#) , [Tabella 4](#) . La [Tabella 5](#) fornisce un confronto tra trattamenti, impostazioni e risultati dello studio.

Tabella 1 . Risultati dello studio in base al momento dell'inizio del trattamento

Tempo di inizio del trattamento	N. di studi che mostrano un miglioramento clinico	No. non mostra alcun miglioramento	% migliorata rispetto al totale degli studi
Ambulatorio ^a	11	0	100
Entro 48 ore dal ricovero ^a	6	3	67
Dopo 48 ore di ricovero; o in terapia intensiva	2	3	40
Studi ospedalieri non specificati	8	10	44
Totale	27	16	63

ICU, unità di terapia intensiva.

un

Entrambi i gruppi ambulatoriali e ospedalieri entro 48 ore avevano ciascuno due studi che tendevano verso risultati positivi ma senza significatività statistica. Qui vengono raggruppati gli studi con buoni risultati.

Tabella 2 . Studi che mostrano risultati positivi con HCQ usato per trattare COVID-19

Studia	Numero di pazienti e trattamenti	Dose totale di HCQ	Revisione tra pari	Tipo di studio	Gravità del caso	Inizio del trattamento	AEs
---------------	---	---------------------------	---------------------------	-----------------------	-------------------------	-------------------------------	------------

Studia	Numero di pazienti e trattamenti	Dose totale di HCQ	Revisione tra pari	Tipo di studio	Gravità del caso	Inizio del trattamento	AEs
Ahmad 2020 [28]	54 pazienti totali; tutti ricevono HCQ + AZ	Media 3700 mg	No	Serie di casi retrospettivi	Pazienti in strutture di assistenza a lungo termine ad alto rischio	N / A	1 sequestro; HCQ interrc senza alcun rapporto riguardante HCQ era probabile ca
Arshad 2020 [12]	2541 pazienti totali: 1202 che hanno ricevuto HCQ, 783 hanno ricevuto HCQ + AZ, 1202 hanno ricevuto AZ = 1202; cure abituali = 409	2800 mg	sì	Studio osservazionale retrospettivo (senza grafico)	Pazienti ospedalizzati	In media 1 giorno dopo il ricovero, con il 91% che riceve il trattamento entro 48 ore	1 intervallo (prolungato all'ECG
Ashraf 2020 [29]	100 pazienti totali, tutti trattati con oseltamivir, 94 trattati con HCQ, 60 trattati con LPV / r, 12 trattati con ribavirina	400 mg / die per 5-14 giorni	No	'Comprehensive report' (studio osservazionale retrospettivo)	Pazienti ospedalizzati, 15 malati critici, 85 malati non critici	N / A	Nessuno segnalato

Studia	Numero di pazienti e trattamenti	Dose totale di HCQ	Revisione tra pari	Tipo di studio	Gravità del caso	Inizio del trattamento	AEs
Bernaola 2020 [30]	1645 pazienti totali, 1498 che hanno ricevuto HCQ ± AZ	N / A	No	Studio osservazionale retrospettivo	Pazienti ospedalizzati	N / A	Nessuno segnalato
Carlucci 2020 [31]	932 pazienti totali, 411 hanno ricevuto HCQ + AZ + Zn, 521 hanno ricevuto HCQ + AZ	2400 mg	No	Studio osservazionale retrospettivo	Pazienti ospedalizzati	N / A	Nessuno segnalato

Studia	Numero di pazienti e trattamenti	Dose totale di HCQ	Revisione tra pari	Tipo di studio	Gravità del caso	Inizio del trattamento	AEs
Chen 2020 [11]	62 pazienti totali, 31 che ricevevano HCQ, 31 che ricevevano cure abituali	2000 mg	No	Traccia clinica prospettica randomizzata	Pazienti ospedalizzati, escluse infezioni gravi e critiche	1 giorno dopo il ricovero	1 eruzione cutanea, 1 m di testa; non sono stati riportati eventi avversi gravi
Davido 2020 [13]	132 pazienti totali, 52 che hanno ricevuto HCQ + AZ	5800 mg in media	sì	Studio osservazionale retrospettivo	Pazienti ospedalizzati	Mediamente 0,7 giorni dopo il ricovero	1 intervallo (prolungato all'ECG
de Novales 2020 [32]	164 pazienti totali, 123 che hanno ricevuto HCQ, 34 che hanno ricevuto cure abituali	Media totale 3600 mg	No	Studio di coorte retrospettivo	Pazienti ospedalizzati, 83 casi lievi, 38 moderati, 35 gravi	N / A	Nessuno segnalato

Studia	Numero di pazienti e trattamenti	Dose totale di HCQ	Revisione tra pari	Tipo di studio	Gravità del caso	Inizio del trattamento	AEs
Esper 2020 [8]	636 pazienti totali, 412 che hanno ricevuto HCQ + AZ, 224 che hanno ricevuto cure abituali	3200 mg	No	Studio osservazionale prospettico	Visite ambulatoriali di telemedicina	In media 5,2 giorni dall'insorgenza dei sintomi	2 gravi: eruzioni maculopapulari prurite grave
Gautret 1 2020 [33]	36 pazienti totali, 20 che hanno ricevuto HCQ, 16 che hanno ricevuto cure abituali	6000 mg	sì	Studio clinico prospettico in aperto non randomizzato	Pazienti "Day Hospital"; inclusi 8 casi asintomatici	N / A	Nessuno segnalato
Gautret 2 2020 [34]	80 pazienti totali, tutti in trattamento con HCQ	6000 mg	sì	Studio osservazionale prospettico non controllato	Pazienti "day hospital" con infezioni lievi	N / A	2 nausea / vomito, 4 diarrea, 1 visione offuscata dopo 5 giorni di trattamento; nessuno ha richiesto l'interruzione del trattamento

Studia	Numero di pazienti e trattamenti	Dose totale di HCQ	Revisione tra pari	Tipo di studio	Gravità del caso	Inizio del trattamento	AEs
Guerin 2020 [2]	88 pazienti totali, 34 che ricevono cure abituali, 34 che ricevono AZ, 20 che ricevono HCQ + AZ	Media totale 5100 mg	sì	Analisi di coorte retrospettiva	Pazienti ambulatoriali con COVID-19 lieve / moderato	Giorno dopo i sintomi per 36 pazienti, entro 15 giorni per il resto	Nessun evento avverso grave; eventi minori tra cui orticaria, mal di testa, nausea, vomito
Kim, JW 2020 [35]	65 pazienti totali, 31 che hanno ricevuto LPV / r, 24 che hanno ricevuto HCQ; il 26,5% dei pazienti con HCQ riceve anche AZ	Minimo 2800 mg	sì	Studio di coorte retrospettivo	Pazienti ospedalizzati	Mediamente 7 giorni prima dell'inizio della terapia	1 insufficienza respiratoria, shock nel gruppo HCQ (probabilmente da COVID-19 non trattato)
Kim, MS 2020 [36]	97 pazienti totali, 22 che hanno ricevuto HCQ ± AZ, 35 che hanno ricevuto LPV / r, 40 che hanno ricevuto cure abituali	200 mg due volte al giorno, durata non riportata	No	Studio di coorte retrospettivo	Pazienti ricoverati moderati	N / A	Nessun evento avverso grave segnalato; 20 addominali /

Studia	Numero di pazienti e trattamenti	Dose totale di HCQ	Revisione tra pari	Tipo di studio	Gravità del caso	Inizio del trattamento	AEs
Lagier 2020 [37]	3737 pazienti totali, 3119 che hanno ricevuto HCQ + AZ, 618 che hanno ricevuto cure abituali	6000 mg	sì	Studio osservazionale retrospettivo	Pazienti ospedalizzati e pazienti visitati in un 'asilo nido'	1 giorno dopo il test positivo	12 Prolungame: dell'intervall QT all'ECG c richiede l'interruzion dell'HCQ; 3 QTc> 500 ms nessuna torsione di punta o mor improvvisa
Milioni nel 2020 [6]	1061 pazienti, tutti trattati con HCQ + AZ	6000 mg	sì	Studio osservazionale retrospettivo	Pazienti ospedalizzati e pazienti visitati in un 'asilo nido'	Entro 2 giorni dal risultato positivo	Sono stati riportati 25 eventi avversi lievi e 0 grav:

Studia	Numero di pazienti e trattamenti	Dose totale di HCQ	Revisione tra pari	Tipo di studio	Gravità del caso	Inizio del trattamento	AEs
Monforte 2020 [1]	539 pazienti totali, 197 che hanno ricevuto HCQ, 94 che hanno ricevuto HCQ + AZ, 92 che hanno ricevuto cure abituali	N / A	sì	Studio retrospettivo, non randomizzato	Pazienti ospedalizzati	N / A	Nessuno segnalato
Sbidian 2020 [38]	4642 pazienti totali, 623 che hanno ricevuto HCQ, 227 che hanno ricevuto HCQ + AZ	N / A	No	Studio di coorte retrospettivo (senza grafico)	Pazienti ospedalizzati	N / A	Nessuno segnalato

Studia	Numero di pazienti e trattamenti	Dose totale di HCQ	Revisione tra pari	Tipo di studio	Gravità del caso	Inizio del trattamento	AEs
Scholz 2020 [39]	141 pazienti totali, tutti trattati con HCQ, AZ, Zn	2000 mg	No	Serie di casi retrospettivi	Casi ambulatoriali	In media 4,8 giorni dopo la comparsa dei sintomi	Non sono stati riportati eventi avversi gravi
Xue 2020 [14]	30 pazienti totali, 15 che hanno ricevuto HCQ entro 7 giorni dal ricovero, 15 dopo 7 giorni	Minimo 2000 mg	sì	Studio di coorte retrospettivo	Pazienti ospedalizzati	Prima di 7 giorni o dopo 7 giorni di ricovero	Nessuno segnalato

Studia	Numero di pazienti e trattamenti	Dose totale di HCQ	Revisione tra pari	Tipo di studio	Gravità del caso	Inizio del trattamento	AEs
Yu 2020 [20]	568 pazienti in condizioni critiche totali (ventilati, shock settico, ICU / insufficienza d'organo) COVID-19, 48 pazienti che hanno ricevuto HCQ, 520 cure abituali	Media totale 3400 mg	sì	Studio di coorte retrospettivo	Pazienti ospedalizzati, tutti in condizioni critiche (compresi i pazienti in terapia intensiva, ventilati o in shock settico)	N / A	Nessuno segnalato
Lettera di Yu 2020 all'editore [19]	2882 pazienti totali, 278 che hanno ricevuto HCQ	Media totale 3400 mg	sì	Studio di coorte retrospettivo (senza grafico)	Pazienti ospedalizzati	Mediana 10 giorni dopo il ricovero	Nessuno segnalato
Zelenko 2020 [5]	1450 pazienti totali, tutti trattati con HCQ, AZ, Zn	2000 mg	No	Rapporto retrospettivo	Trattamento ambulatoriale	N / A	Nausea o diarrea nel 10%; nessun evento avverso grave

AZ, azitromicina; BNP, peptide natriuretico di tipo B; AE, evento avverso; COVID-19, malattia da coronavirus 2019; CRP, proteina C reattiva; ECG, elettrocardiogramma; HCQ, idrossiclorochina; ICU, unità di terapia intensiva; IL-6, interleuchina 6; LPV / r, lopinavir / ritonavir; NA, non applicabile; Zn, zinco.

Tabella 3 . Studi che non mostrano alcun miglioramento con l'HCQ usato per trattare COVID-19

Studia	Numero di pazienti e trattamenti	Dose totale di HCQ	Revisione tra pari	Tipo di studio	Gravità del caso	Inizio del trattamento	AEs
Un 2020 [21]	226 pazienti totali, 31 che hanno ricevuto HCQ, ± AZ a discrezione del medico	Media 3400 mg	No	Studio di coorte retrospettivo non randomizzato	Pazienti ospedalizzati; targeting "casi da lievi a moderati"	In media 6,7 giorni dopo la diagnosi	Nessuna

Studia	Numero di pazienti e trattamenti	Dose totale di HCQ	Revisione tra pari	Tipo di studio	Gravità del caso	Inizio del trattamento	AES
Cavalcanti 2020 [4]	667 pazienti totali, 217 che hanno ricevuto HCQ + AZ, 221 che hanno ricevuto HCQ, 229 che hanno ricevuto cure standard	5600 mg due volte al giorno	sì	Studio prospettico randomizzato controllato	Ricoverato in ospedale con casi lievi / moderati	NA (fornisce tempo per l'assegnazione al gruppo, non tempo per l'inizio del trattamento)	30 seg di au dell'ir QTc, i segna aritm
Geleris 2020 [17]	1446 pazienti totali, 70 inizialmente intubati, 811 trattati con HCQ,	Media 3200 mg	sì	Coorte retrospettiva (senza grafico)	Pazienti ospedalizzati	Entro 24 ore dal ricovero	Nesst segna
Giacomelli 2020 [40]	172 pazienti, 43 che ricevevano HCQ + LPV / r entro 5 giorni dai sintomi e 129 dopo 5 giorni dai sintomi	2000-8000 mg (200 mg due volte al giorno per 5-20 giorni)	No	Studio di coorte retrospettivo non randomizzato	Pazienti ospedalizzati	Prima o dopo 5 giorni di sintomi	Segna aume enzin nause diarrea attrib LPV /

Studia	Numero di pazienti e trattamenti	Dose totale di HCQ	Revisione tra pari	Tipo di studio	Gravità del caso	Inizio del trattamento	AEs
Ip 2020 [24]	2512 pazienti totali, 1914 che ricevevano HCQ, 59% dei pazienti HCQ che ricevevano AZ	2600 mg	No	Studio di coorte retrospettivo (senza grafico)	Pazienti ospedalizzati non dimessi entro 24 ore	N / A	QTc, prolu aritm segna 134 p cardiac in 20 non c se si t event corre] tratta
Kalligeros 2020 [41]	108 pazienti totali, 36 che hanno ricevuto HCQ ± AZ, 72 che hanno ricevuto cure abituali	N / A; 5 giorni di trattamento con HCQ ma dosaggio non fornito	sì	Studio di coorte retrospettivo	Pazienti ospedalizzati	N / A	2 prolu dell'it QTc, ment altera torsic punta

Studia	Numero di pazienti e trattamenti	Dose totale di HCQ	Revisione tra pari	Tipo di studio	Gravità del caso	Inizio del trattamento	AEs
Lopez 2020 [23]	29 pazienti totali, tutti trattati con HCQ + AZ, 17 pazienti con livelli di HCQ in linea con il target, 12 pazienti con HCQ al di sotto dei livelli target	4400 mg	sì	Studio di coorte retrospettivo	Pazienti in terapia intensiva	N / A	7 ECC anorr il trat interi

Studia	Numero di pazienti e trattamenti	Dose totale di HCQ	Revisione tra pari	Tipo di studio	Gravità del caso	Inizio del trattamento	AEs
Mahevas 2020 [16]	29 pazienti totali (tutti in trattamento con HCQ + AZ), 17 pazienti con livelli di HCQ on-target, 12 pazienti con HCQ al di sotto dei livelli target	600 mg / die, durata non fornita	No	Studio di coorte retrospettivo	Pazienti ospedalizzati che necessitano di ossigenoterapia	Entro 48 ore dal ricovero	8 pazienti hanno interruzione dell'HCQ di meno di 500 ng/ml

Studia	Numero di pazienti e trattamenti	Dose totale di HCQ	Revisione tra pari	Tipo di studio	Gravità del caso	Inizio del trattamento	AEs
Mallat 2020 [3]	34 pazienti totali, 21 che hanno ricevuto HCQ	4800 mg	No	Studio osservazionale retrospettivo	Pazienti ospedalizzati, esclusi pazienti in terapia intensiva e ventilatori	Entro 2 giorni dal ricovero; somministrazione mediana di HCQ a 0 giorni dal ricovero	Nessuna segnalazione
Mitja 2020 [9]	353 pazienti totali, 169 che hanno ricevuto HCQ, 184 che hanno ricevuto cure abituali	3200 mg	sì	Studio prospettico randomizzato controllato	Pazienti ambulatoriali	Mediamente 3 giorni dall'inizio dei sintomi all'inizio del trattamento	Nessuna aversa correlazione trattata più segnalazione nausea mal d

Studia	Numero di pazienti e trattamenti	Dose totale di HCQ	Revisione tra pari	Tipo di studio	Gravità del caso	Inizio del trattamento	AEs
Molina 2020 [42]	11 pazienti totali, tutti trattati con HCQ + AZ	6000 mg	sì	Processo prospettico non controllato	Pazienti ospedalizzati con infezioni da moderate a gravi	N / A	1 prolu dell'ir QT; F interi
Prova ORCHID [43]	470 pazienti totali	2400 mg	No	Studio prospettico randomizzato controllato in cieco	Pazienti ospedalizzati	N / A	Nesst segna
Paccoud 2020 [15]	89 pazienti totali, 38 pazienti che ricevevano HCQ, 46 che ricevevano con cure standard	6000 mg	sì	Studio di coorte retrospettivo	Pazienti ospedalizzati	Entro 2 giorni dal ricovero	6 everi riporti prolu dell'ir QTc, : ciascu citopares cefale

Studia	Numero di pazienti e trattamenti	Dose totale di HCQ	Revisione tra pari	Tipo di studio	Gravità del caso	Inizio del trattamento	AEs
Rosenberg 2020 [18]	1438 pazienti totali, 735 che ricevevano HCQ + AZ, 271 ricevevano solo HCQ, 211 ricevevano solo AZ, 221 ricevevano cure abituali	N / A	sì	Studio di coorte retrospettivo	Pazienti ospedalizzati	Mediana 1 giorno dopo il ricovero per HCQ; mediana 0 giorni dopo l'ammissione per AZ	194 ai pazienti ricevevano 120 prolu dell'ir QT. N sforzo deter gli ev avver correl tratta
Singh 2020 [25]	3372 pazienti totali, 1125 che ricevevano HCQ, 799 HCQ + AZ, 2247 che ricevevano cure abituali	N / A	No	Studio di coorte retrospettivo (senza grafico)	Pazienti ospedalizzati	N / A	Nesst segna

Studia	Numero di pazienti e trattamenti	Dose totale di HCQ	Revisione tra pari	Tipo di studio	Gravità del caso	Inizio del trattamento	AEs
Skipper 2020 [10]	423 pazienti totali, 212 che hanno ricevuto HCQ, 211 che hanno ricevuto placebo	3800 mg	sì	Studio prospettico randomizzato controllato	Pazienti ambulatoriali	Entro 4 giorni dai sintomi	Segna multi dolor addo nausea non s segna avver: corre] tratta
Tang 2020 [44]	150 pazienti totali, 75 che ricevono HCQ, 75 che ricevono cure abituali	12400 o 18000 mg (media 15200)	sì	Studio prospettico in aperto randomizzato e controllato	Pazienti ospedalizzati, 148 pazienti con infezioni da lievi a moderate, 2 con infezioni gravi	N / A	2 even gravi 1 seg di vis: offusc segna sete. 1 transi autoli

AE, evento avverso; ARDS, sindrome da distress respiratorio acuto; AZ, azitromicina; COVID-19, malattia da coronavirus 2019; ECG, elettrocardiogramma; HCQ, idrossiclorochina; ICU, unità di terapia intensiva; LPV / r, lopinavir / ritonavir; NS, non statisticamente significativo; SAE, evento avverso grave.

Studia	Numero di pazienti e trattamenti	Dose totale di HCQ	Revisione tra pari	Tipo di studio	Gravità del caso	Inizio del trattamento	AEs	Risultati
Rivera 2020 [27]	2186 pazienti totali, 538 che ricevevano HCQ ± AZ, 1321 che ricevevano cure abituali, 327 che ricevevano altri farmaci	N / A	sì	Studio osservazionale retrospettivo (senza grafico)	Pazienti ospedalizzati	N / A	Nessuno segnalato	Dopo regressione multivariata, solo HCQ è stato associato a un miglioramento della sopravvivenza rispetto alle cure abituali. L'HCQ combinata con altri farmaci associati a un aumento della mortalità.

AZ, azitromicina; COVID-19, malattia da coronavirus 2019; HCQ, idrossiclorochina; NA, non applicabile.

Tabella 5 . Confronto di trattamenti, impostazioni e risultati

Caratteristica	Risultati positivi	Nessun cambiamento	Risultati negativi
Ambulatoriale	9 Trattamenti: HCQ: 2 HCQ + AZ: 7 HCQ ± AZ:	2 Trattamenti: HCQ: 2 HCQ + AZ:	0 Trattamenti: HCQ: HCQ + AZ: HCQ ± AZ:
	Antivirali HCQ +:	Antivirali HCQ +:	Antivirali HCQ +:

Caratteristica	Risultati positivi	Nessun cambiamento	Risultati negativi
Ricoverato in ospedale, trattato entro 48 ore	4 Trattamenti: HCQ: 2 HCQ + AZ: 1 HCQ ± AZ: 1 Antivirali HCQ +:	5 Trattamenti: HCQ: 3 HCQ + AZ: HCQ ± AZ: 2 Antivirali HCQ +:	0 Trattamenti: HCQ: HCQ + AZ: HCQ ± AZ: Antivirali HCQ +:
Ricoverato in ospedale, curato dopo 48 ore; o in terapia intensiva	2 Trattamenti: HCQ: 2 HCQ + AZ: HCQ ± AZ: Antivirali HCQ +:	2 Trattamenti: HCQ: HCQ + AZ: 1 HCQ ± AZ: 1 Antivirali HCQ +:	1 Trattamenti: HCQ: HCQ + AZ: HCQ ± AZ: 1 Antivirali HCQ +:
Tempo di somministrazione non riportato in relazione al ricovero	8 Trattamenti: HCQ: 1 HCQ + AZ: 1 HCQ ± AZ: 5 Antivirali HCQ +: 1	8 Trattamenti: HCQ: 2 HCQ + AZ: 1 HCQ ± AZ: 4 Antivirali HCQ +: 1	2 Trattamenti: HCQ: HCQ + AZ: HCQ ± AZ: 2 Antivirali HCQ +:

I valori registrati in questa tabella sono il numero di studi che hanno raggiunto il risultato designato.

AZ, azitromicina; HCQ, idrossiclorochina; ICU, unità di terapia intensiva.

Discussione

Questa recensione ha trovato quattro risultati importanti. Il primo è che l'HCQ sembra essere costantemente efficace per il trattamento del COVID-19 quando fornito all'inizio del decorso della malattia in regime ambulatoriale, ed è generalmente più efficace quanto prima viene fornito. Il secondo è che nel complesso, nella maggior parte degli studi, l'HCQ mostra efficacia contro COVID-19. Il terzo è che non ci sono studi imparziali che mostrano un effetto negativo del trattamento HCQ di COVID-19. Il quarto è che l'HCQ sembra essere sicuro per il trattamento del COVID-19 se usato in modo responsabile.

Tempistica della fornitura di HCQ

È stato sorprendente che il 100% degli 11 studi che hanno fornito HCQ nelle prime fasi della malattia su base ambulatoriale hanno mostrato risultati positivi. In due degli studi [9 , 10], il beneficio era solo una tendenza. Tuttavia, gli effetti erano clinicamente importanti. Nello studio di Mitjà et al. [9], la risoluzione dei sintomi è stata ridotta da 12 a 10 giorni; in quello di Skipper et al. [10], il tasso di ospedalizzazione è stato ridotto del 60%. È probabile che se gli studi avessero un potere maggiore, sarebbe stata raggiunta la significatività statistica. In altri 32 studi, l'HCQ è stato fornito su base ospedaliera a pazienti con malattia più avanzata. Gli studi sono stati suddivisi in amministrazione precoce, tardiva e terapia intensiva. La fornitura precoce, entro 48 ore dal ricovero, ha mostrato che il 67% (6/9) degli studi ha un'efficacia positiva. La somministrazione successiva, dopo 48 ore di ricovero o in terapia intensiva, ha riscontrato un'efficacia positiva nel 40% (2/5). Pertanto, dal 100% per i primi pazienti ambulatoriali, al 67% per i primi ospedali, al 40% per le successive cure ospedaliere, sembra esserci una relazione con il tempo di inizio del trattamento, con risultati migliori osservati quando viene fornito un HCQ precedente.

Efficacia complessiva

Ventitré (53%) dei 43 studi hanno mostrato un effetto positivo definito di HCQ rispetto a COVID-19. Tuttavia, se gli studi con pregiudizi negativi vengono rimossi e le tendenze positive clinicamente importanti da studi sottodimensionati vengono spostate nel gruppo di efficacia positiva, il rapporto cambia a 28 positivi contro nove senza alcun effetto, risultando in un rapporto del 75% tra HCQ positivo e non positivo studi. È interessante notare che nessuno degli studi senza effetto ha mostrato una chiara tendenza al peggioramento.

Studi controllati randomizzati

Dei sette studi randomizzati controllati (RCT), due [9 , 10] erano nel gruppo trattato precocemente ambulatoriale. Come descritto sopra, entrambi questi studi hanno avuto tendenze clinicamente importanti verso risultati positivi, sebbene i risultati fossero sottodimensionati e non abbiano raggiunto una significatività statistica. Gli altri cinque RCT sono stati eseguiti in pazienti ospedalizzati più avanti nel corso della malattia, dove l'efficacia dell'HCQ sembra essere inferiore. C'era un effetto positivo [11], tre senza effetto [4 , 43 , 44] e uno negativo [22] studi. Lo studio sugli effetti negativi, tuttavia, era prevenuto, come descritto di seguito, in modo tale che qualsiasi risultato negativo o senza effetto non sarebbe stato valido. Pertanto, entrambi gli RCT con trattamento precoce hanno mostrato risultati positivi; uno dei tre pazienti ospedalizzati ha avuto un risultato positivo, coerente con il riscontro generale di risultati migliori con la precedente fornitura di HCQ.

Studi sugli effetti negativi

Tre studi avevano dati che sembravano mostrare esiti peggiori con HCQ. Tuttavia, tutti avevano pregiudizi significativi. Inoltre, tutti sono stati riportati in pazienti ospedalizzati, quando i risultati con HCQ sono meno buoni. Due [3 , 16] dei tre studi erano studi ben fatti che erano tuttavia vincolati dall'essere studi di ospedalizzazione senza carta che utilizzavano solo codici di fatturazione in particolari momenti temporali per valutare i pazienti, ma non avevano informazioni sugli eventi tra questi punti temporali all'interno del loro corso ospedaliero che hanno portato all'inizio del trattamento. Entrambi gli studi erano retrospettivi. I pazienti non sono stati randomizzati al trattamento con HCQ rispetto ad altre cure. Piuttosto, i pazienti apparentemente hanno ricevuto HCQ a discrezione del medico. Il tempo di somministrazione di HCQ ai pazienti che l'hanno ricevuto non è stato specificato durante il ricovero in ospedale. Ciò introduce bias di selezione in entrambi gli studi riguardanti il trattamento con HCQ per i pazienti più malati che stavano peggiorando dopo il ricovero e che presumibilmente avrebbero maggiori probabilità di ricevere un trattamento rispetto a nessun trattamento selezionato dal proprio medico. Il tentativo di normalizzare le comorbidità non ha corretto questo bias perché il progresso clinico dell'infezione da COVID-19 non è ben previsto dalle comorbidità preesistenti. Questo bias di selezione significa che i pazienti le cui condizioni sono peggiorate dopo il ricovero, e che quindi hanno maggiori probabilità di avere esiti peggiori, sarebbero sovrarappresentati nel gruppo di trattamento HCQ. Per questo motivo, i risultati negativi del braccio di trattamento di questi studi non sono validi perché i risultati vengono spostati negativamente. Un effetto positivo, tuttavia, avrebbe validità perché potrebbe verificarsi solo nonostante il bias di selezione negativo, non a causa di esso. Questo bias di selezione significa che i pazienti le cui condizioni sono peggiorate dopo il ricovero, e che quindi hanno maggiori probabilità di avere esiti peggiori, sarebbero sovrarappresentati nel gruppo di trattamento HCQ. Per questo motivo, i risultati negativi del braccio di trattamento di questi studi non sono validi perché i risultati vengono spostati negativamente. Un effetto positivo, tuttavia, avrebbe validità perché potrebbe verificarsi solo nonostante il bias di selezione negativo, non a causa di esso. Questo bias di selezione significa che i pazienti le cui condizioni sono peggiorate dopo il ricovero, e che quindi hanno maggiori probabilità di avere esiti peggiori, sarebbero sovrarappresentati nel gruppo di trattamento HCQ. Per questo motivo, i risultati negativi del braccio di trattamento di questi studi non sono validi perché i risultati vengono spostati negativamente. Un effetto positivo, tuttavia, avrebbe validità perché potrebbe verificarsi solo nonostante il bias di selezione negativo, non a causa di esso.

Il terzo studio che ha mostrato risultati peggiori con HCQ era uno studio non peer review altamente potente il cui esito primario di mortalità a 28 giorni in realtà non mostrava differenze tra il gruppo trattato con HCQ e il gruppo di trattamento abituale. Due dei risultati secondari hanno raggiunto appena la significatività rispetto ai risultati negativi [22]. Tuttavia, la segnalazione dei risultati è stata viziata: l'8% dei pazienti nel gruppo di trattamento non ha ricevuto affatto HCQ e il numero mediano di giorni di trattamento per tutti i pazienti trattati è stato di soli 6 su 9. Questi fatti significano che meno della metà dei pazienti ha ricevuto il regime di trattamento completo, o anche due terzi del regime di trattamento completo, con uno su 12

che non ha ricevuto alcun trattamento. Tuttavia, questi risultati nei pazienti non trattati e non trattati sono stati raggruppati con i risultati dei pazienti completamente trattati. Se l'HCQ ha un effetto positivo, che riteniamo sia ben consolidato, allora questo sottotrattamento invaliderebbe i loro risultati secondari negativi borderline. Inoltre, il trattamento è stato avviato più di 48 ore dopo il ricovero, un momento in cui i nostri dati aggregati hanno dimostrato di avere un'alta incidenza di risultati senza effetto. Lo studio non è stato in cieco, introducendo un potenziale bias di sotto-trattamento nei confronti di pazienti che erano noti dal personale per essere trattati con HCQ. Questo studio è più ragionevolmente in realtà uno studio senza effetti, che è comune nei pazienti già ospedalizzati (come questi) trattati più di 48 ore dopo il ricovero.

Eventi avversi

Alcuni medici temono che l'aumento del QTc osservato nei risultati dell'elettrocardiogramma di alcuni pazienti trattati con HCQ o AZ indichi una predisposizione al TDP e quindi alla morte per fibrillazione ventricolare. Non abbiamo riscontrato tali morti; né abbiamo trovato morte per qualsiasi causa correlata al trattamento HCQ. In effetti, abbiamo trovato un solo caso di TDP, che si è risolto spontaneamente senza trattamento e senza sequele. Ciò è coerente con il nostro studio precedente che mostrava un'assenza di mortalità TDP con il trattamento HCQ [45]. Tutti gli eventi avversi che sembravano attribuibili al trattamento HCQ nei 43 studi erano effetti collaterali noti per verificarsi con HCQ. Questi includevano nausea, vomito, diarrea, mal di stomaco, mal di testa, eruzioni cutanee, vertigini, prurito e visione offuscata. In tutti i casi, non c'era indicazione di persistenza dei sintomi dopo l'interruzione della terapia HCQ. HCQ è stato utilizzato con buona sicurezza per più di 50 anni; gli eventi avversi relativamente minori osservati in questi studi sono coerenti con questo buon profilo di sicurezza.

Punti di forza e di debolezza

Un punto di forza di questo studio è il gran numero di coorti. Un ulteriore punto di forza è l'analisi metodologica critica dello studio, che a nostra conoscenza non è stata finora tentata per COVID-19. Un punto debole è l'eterogeneità dei disegni degli studi, che ha reso difficile confrontare i risultati tra gli studi. Una debolezza percepita dello studio potrebbe essere che la nostra revisione include rapporti fatti al di fuori della letteratura peer-reviewed. Diversi studi, che riportano sia il miglioramento che l'assenza di efficacia con la fornitura di HCQ, inclusi nella nostra revisione sono preprint o risultati preliminari di studi più ampi. A causa della natura senza precedenti e sensibile al tempo della pandemia globale della sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2), la comunità scientifica ha condiviso dati e studi a un livello mai visto prima di questa emergenza. Riteniamo che questi rapporti contengano informazioni preziose e abbiamo deciso di includerli, indipendentemente dal luogo di pubblicazione. Inoltre, abbiamo scoperto che sia i rapporti sottoposti a revisione tra pari che quelli non sottoposti a revisione tra pari mostravano una ripartizione simile tra gli studi che mostravano efficacia vs. no, quindi non è stato introdotto il bias.

Significato

I nostri risultati hanno una sostanziale importanza sociale globale perché ci sono stati numerosi editti che impedivano la fornitura di HCQ per il trattamento del COVID-19 o la limitavano al contesto ospedaliero, che riteniamo abbiano provocato involontariamente molte morti non necessarie. I nostri risultati che mostrano l'efficacia e la sicurezza dell'HCQ contro COVID-19 indicano che l'HCQ dovrebbe essere liberamente disponibile per i pazienti e i medici che scelgono di usarlo. In particolare, dovrebbe essere liberamente disponibile per essere fornito su base ambulatoriale prima del ricovero, dove sembra essere più efficace e dove i primi timori di aritmie cardiache fatali si sono dimostrati infondati [45]. Ciò è particolarmente importante perché gli altri farmaci hanno dimostrato efficacia, remdesivir non ha mostrato alcun beneficio significativo in un recente studio [46]. Remdesivir è anche costoso e non ampiamente disponibile. Il desametasone ha dimostrato di essere efficace solo nei pazienti ospedalizzati in condizioni critiche [47]. Il plasma convalescente ha mostrato benefici [48], ma anche questo non è ben convalidato e il plasma non è disponibile in un gran numero di dosi. Pertanto, HCQ, con efficacia e sicurezza comprovate, un costo di 37 centesimi per pillola e quindi un costo totale del trattamento inferiore a \$ 20 [49], rispetto a \$ 3100 per remdesivir [50], così come l'ampia disponibilità della catena di approvvigionamento, sembrerebbero essere la migliore opzione di trattamento COVID-19 disponibile e come tale deve essere ampiamente promossa.

Sfortunatamente, le controversie che circondano l'HCQ hanno portato i medici a temere di prescriverlo per ragioni che non hanno nulla a che fare con la medicina e nei pazienti che hanno paura di prenderlo a causa di false segnalazioni di pericolo o timori che non sia efficace. Ci auguriamo che i risultati del nostro studio disilludano la comunità medica di questi malintesi sull'efficacia e confermino che è sia efficace che sicuro e deve essere liberamente prescrivibile.

Non crediamo che siano necessari studi controllati randomizzati prima che l'HCQ sia autorizzato per uso generale perché l'efficacia osservata negli studi già eseguiti indica che i pazienti di controllo in tali studi potrebbero morire inutilmente e perché il ritardo di tempo per eseguire uno studio di questo tipo causerebbe ancora di più morti impedendo l'uso di HCQ quando è più necessario: immediatamente! Il nostro studio ha dimostrato che esistono buone prove di efficacia e che non ci sono ragioni di sicurezza, costo o fornitura per non trattare ora. La morte non necessaria per trattamento ritardato è un prezzo troppo alto da pagare per una maggiore certezza della conoscenza. Molti potrebbero essere già morti inutilmente a causa di informazioni HCQ imprecise. È imperativo non aumentare ulteriormente il bilancio delle vittime del COVID-19 rifiutandosi di prescrivere l'HCQ.

Conclusioni

È stato dimostrato che l'HCQ ha un'efficacia clinica coerente per COVID-19 quando viene somministrato precocemente in ambito ambulatoriale; in generale, sembra funzionare meglio quanto prima viene fornito. Nel complesso, l'HCQ è efficace contro COVID-19. Non ci sono prove

credibili che l'HCQ provochi un peggioramento del COVID-19. È stato anche dimostrato che l'HCQ è sicuro per il trattamento del COVID-19 se usato in modo responsabile.

Conflitto d'interesse

Nessuno dichiarato.

Articoli consigliati

Citando articoli (0)

Riferimenti

- [1] AdA. Monforte , A. Tavelli , F. Bai , G. Marchetti , A. Cozzi-Lepri
Efficacia dell'idrossiclorochina nella malattia COVID-19: una situazione fatta e spolverata?
Int J Infect Dis (2020)
[Google Scholar](#)
- [2] V. Guérin , P. Lévy , JL Thomas , T. Lardenois , P. Lacrosse , E. Sarrazin , *et al.*
Azitromicina e idrossiclorochina accelerano il recupero dei pazienti ambulatoriali con COVID-19 lieve / moderato
Asian J Med Salute , 18 (2020) , pp. 45 - 55
[CrossRef](#) [Visualizza record in Scopus](#) [Google Scholar](#)
- [3] J. Mallat , F. Hamed , M. Balkis , MA Mohamed , M. Mooty , A. Malik , A. Nusair , *et al.*
L'idrossiclorochina è associata a una clearance virale più lenta nei pazienti clinici COVID-19 con malattia da lieve a moderata: uno studio retrospettivo
medRxiv (2020)
[Google Scholar](#)
- [4] AB Cavalcanti , FG Zampieri , LC Azevedo , RG Rosa , A. Avezum , VC Veiga , *et al.*
Idrossiclorochina da sola o in combinazione con azitromicina per prevenire eventi clinici importanti in pazienti ospedalizzati con infezione da coronavirus (COVID-19): rationale e disegno di uno studio clinico randomizzato e controllato
medRxiv (2020)
[Google Scholar](#)
- [5] V. Zelenko
Lettera aperta che descrive il protocollo di trattamento con Covid-19
(23 marzo 2020)
Disponibile a:
<http://www.nunesfarma.com.br/download.php?id=T1RBPQ==>
[Google Scholar](#)

- [6] M. Million , J. Lagier , P. Gautret , P. Colson , P. Fournier , S. Amrane , *et al.*
Trattamento precoce dei pazienti COVID-19 con idrossiclorochina e azitromicina: un'analisi retrospettiva di 1061 casi a Marsiglia, Francia
Travel Med Infect Dis (2020)
[Google Scholar](#)
- [7] J. Gumbien , M. Fox
Due studi sul coronavirus sono stati ritirati dopo che sono emerse domande sui dati
CNN (4 giugno 2020)
Disponibile a:
<https://www.cnn.com/2020/06/04/health/retraction-coronavirus-studies-lancet-nejm/index.html>
[Google Scholar](#)
- [8] RB Esper , RS da Silva , F. Oikawa , M. Castro , A. Razuk-Filho , P. Junior
Trattamento empirico con idrossiclorochina e azitromicina per casi sospetti di COVID-19 seguiti da telemedicina
Prevent Senior Institute , San Paolo, Brasile (2020)
Disponibile a:
<https://pgibertie.files.wordpress.com/2020/04/2020.04.15-journal-manuscript-final.pdf>
[Google Scholar](#)
- [9] O. Mitjà , M. Corbacho-Monné , M. Ubals , C. Tebe , J. Peñafiel , A. Tobias , *et al.*
Idrossiclorochina per il trattamento precoce di adulti con COVID-19 lieve: uno studio controllato randomizzato
Clin Infect Dis (2020)
[Google Scholar](#)
- [10] CP Skipper , KA Pastick , NW Engen , AS Bangdiwala , M. Abassi , SM Lofgren , *et al.*
Idrossiclorochina in adulti non ospedalizzati con COVID-19 precoce: uno studio randomizzato
Ann Intern Med (2020)
[Google Scholar](#)
- [11] Z. Chen , J. Hu , Z. Zhang , S. Jiang , S. Han , D. Yan , *et al.*
Efficacia dell'idrossiclorochina in pazienti con COVID-19: risultati di uno studio clinico randomizzato
medRxiv (2020)
[Google Scholar](#)
- [12] S. Arshad , P. Kilgore , ZS Chaudhry , G. Jacobsen , DD Wang , K. Huitsing , *et al.*

Trattamento con idrossiclorochina, azitromicina e combinazione in pazienti ospedalizzati con COVID-19

Int J Infect Dis (2020)

[Google Scholar](#)

- [13] B. Davido , G. Boussaid , I. Vaugier , T. Lansaman , F. Bouchand , C. Lawrence , *et al.*
Impatto delle cure mediche, compreso l'uso di agenti anti-infettivi, sulla prognosi dei pazienti ospedalizzati COVID-19 nel tempo
Int J Antimicrob Agents (2020)
[Google Scholar](#)
- [14] H. Xue , Y. Liu , P. Luo , X. Liu , L. Qiu , D. Liu , *et al.*
Trattamento con idrossiclorochina in COVID-19: un'analisi osservativa descrittiva di 30 casi da un unico centro a Wuhan, Cina
J Med Virol (2020)
[Google Scholar](#)
- [15] O. Paccoud , F. Tubach , A. Baptiste , A. Bleibtreu , D. Hajage , G. Monsel , *et al.*
Uso compassionevole di idrossiclorochina nella pratica clinica per pazienti con Covid-19 da lieve a grave in un ospedale universitario francese
Clin Infect Dis (2020)
[Google Scholar](#)
- [16] M. Mahevas , VT Tran , M. Roumier , A. Chabrol , R. Paule , C. Guillaud , *et al.*
Nessuna prova dell'efficacia clinica dell'idrossiclorochina in pazienti ospedalizzati per infezione da COVID-19 con fabbisogno di ossigeno: risultati di uno studio che utilizza dati raccolti di routine per emulare uno studio target
medRxiv (2020)
[Google Scholar](#)
- [17] J. Geleris , Y. Sun , J. Platt , J. Zucker , M. Baldwin , G. Hripcsak , *et al.*
Studio osservazionale dell'idrossiclorochina in pazienti ospedalizzati con Covid-19
N Engl J Med (2020)
[Google Scholar](#)
- [18] ES Rosenberg , EM Dufort , T. Udo , LA Wilberschied , J. Kumar , J. Tesoriero , *et al.*
Associazione del trattamento con idrossiclorochina o azitromicina con mortalità intraospedaliera in pazienti con COVID-19 nello Stato di New York
JAMA (2020)
[Google Scholar](#)
- [19] B. Yu , C. Li , P. Chen , J. Li , H. Jiang , DW Wang

Effetti benefici esercitati dall'idrossiclorochina nel trattamento dei pazienti COVID-19 attraverso la protezione di più organi

Sci China Life Sci (2020)

[Google Scholar](#)

- [20] B. Yu , C. Li , P. Chen , N. Zhou , L. Wang , J. Li , H. Jiang , DW Wang
Una bassa dose di idrossiclorochina riduce la mortalità dei pazienti critici con COVID-19
Sci China Life Sci (2020)
[Google Scholar](#)
- [21] MH An , MS Kim , BO Kim , SH Kang , WJ Kimn , SK Park , *et al.*
Risposta al trattamento all'idrossiclorochina e agli antibiotici per COVID-19 da lieve a moderato: uno studio di coorte retrospettivo dalla Corea del Sud
medRxiv (2020)
[Google Scholar](#)
- [22] P. Horby , M. Mafham , L. Linsell , JL Bell , N. Staplin , JR Emberson , *et al.*
Effetto dell'idrossiclorochina in pazienti ospedalizzati con COVID-19: risultati preliminari di uno studio multicentrico, randomizzato e controllato
medRxiv (2020)
[Google Scholar](#)
- [23] A. Lopez , G. Duclos , B. Pastene , K. Bezulier , R. Guilhaumou , C. Solas , *et al.*
Effetti dell'idrossiclorochina su Covid-19 in pazienti in terapia intensiva: risultati preliminari
Int J Antimicrob Agents (2020)
[Google Scholar](#)
- [24] A. Ip , DA Berry , E. Hansen , AH Goy , AL Pecora , BA Sinclair , *et al.*
Terapia con idrossiclorochina e tocilizumab in pazienti COVID-19: uno studio osservazionale
medRxiv (2020)
[Google Scholar](#)
- [25] S. Singh , A. Khan , M. Chowdhry , A. Chatterjee
Risultati del trattamento con idrossiclorochina tra i pazienti COVID-19 ospedalizzati negli Stati Uniti: prove del mondo reale da una rete di cartelle cliniche elettroniche federate
medRxiv (2020)
[Google Scholar](#)
- [26] J. Magagnoli , S. Narendran , F. Pereira , TH Cummings , JW Hardin , SS Sutton , *et al.*
Risultati dell'uso di idrossiclorochina nei veterani degli Stati Uniti ospedalizzati con Covid-19. Med (NY)

(2020)

[Google Scholar](#)

- [27] DR Rivera , S. Peters , OA Panagiotou , DP Shah , NM Kuderer , CY Hsu , *et al.*
Utilizzo dei trattamenti COVID-19 e risultati clinici tra i pazienti con cancro: uno studio di coorte COVID-19 e Cancer Consortium (CCC19)
Cancer Discov (2020)
[Google Scholar](#)
- [28] I. Ahmad , M. Alam , R. Saadi , S. Mahmud , E. Saadi
Doxiciclina e idrossiclorochina come trattamento per i pazienti COVID-19 ad alto rischio: esperienza da serie di casi di 54 pazienti in strutture di assistenza a lungo termine
medRxiv (2020)
[Google Scholar](#)
- [29] MA Ashraf , N. Shokouhi , E. Shirali , F. Davari-Tanha , O. Memar , A. Kamalipour , *et al.*
COVID-19 in Iran, un'indagine completa sull'esposizione ai risultati del trattamento
medRxiv (2020)
[Google Scholar](#)
- [30] N. Bernaola , R. Mena , A. Bernaola , A. Lara , C. Carballo , P. Larranaga , *et al.*
Studio osservazionale sull'efficienza dei trattamenti nei pazienti ricoverati con Covid-19 a Madrid
medRxiv (2020)
[Google Scholar](#)
- [31] P. Carlucci , T. Ahuja , CM Petrilli , H. Rajagopalan , S. Jones , J. Rahimian
Idrossiclorochina e azitromicina più zinco vs idrossiclorochina e azitromicina da sole: risultati in pazienti COVID-19 ospedalizzati
medRxiv (2020)
[Google Scholar](#)
- [32] FJM de Novales , G. Ramírez-Olivencia , M. Estébanez , B. de Dios , MD Herrero , T. Mata , *et al.*
L'idrossiclorochina precoce è associata ad un aumento della sopravvivenza nei pazienti COVID-19: uno studio osservazionale
Preprints (6 maggio 2020) , [10.20944 / preprints202005.0057.v1](https://doi.org/10.20944/preprints202005.0057.v1)
Disponibile a:
[Google Scholar](#)
- [33] P. Gautret , JC Lagier , P. Parola , L. Meddeb , M. Mailhe , B. Doudier , *et al.*
Idrossiclorochina e azitromicina come trattamento di COVID-19: risultati di uno studio clinico in aperto non randomizzato

Int J Antimicrob Agents (2020)

[Google Scholar](#)

- [34] P. Gautret , JC Lagier , P. Parola , L. Meddeb , J. Sevestre , M. Mailhe , *et al.*
Effetto clinico e microbiologico di una combinazione di idrossiclorochina e azitromicina in 80 pazienti COVID-19 con un follow-up di almeno sei giorni: uno studio osservazionale pilota
Travel Med Infect Dis (2020)
[Google Scholar](#)
- [35] JW Kim , EJ Kim , HH Kwon , CY Jung , KC Kim , JY Choe , *et al.*
Lopinavir-ritonavir contro idrossiclorochina per la clearance virale e il miglioramento clinico in pazienti con malattia da coronavirus da lieve a moderata, 2019
Coreano J Intern Med (2020)
[Google Scholar](#)
- [36] MS Kim , SW Jang , YK Park , BO Kim , TH Hwang , SH Kang , *et al.*
Risposta al trattamento a idrossiclorochina, lopinavir / ritonavir e antibiotici per COVID 19 moderato: un primo rapporto sugli esiti farmacologici dalla Corea del Sud
medRxiv (2020)
[Google Scholar](#)
- [37] JC Lagier , M. Million , P. Gautret , P. Colson , S. Cortaredona , A. Giraud-Gatineau , *et al.*
Risultati di 3.737 pazienti COVID-19 trattati con idrossiclorochina / azitromicina e altri regimi a Marsiglia, Francia: un'analisi retrospettiva
Travel Med Infect Dis (2020)
[Google Scholar](#)
- [38] E. Sbidian , J. Josse , G. Lemaitre , I. Mayer , M. Bernaux , A. Gramfort
Idrossiclorochina con o senza azitromicina e mortalità o dimissione ospedaliera in pazienti ospedalizzati per infezione da COVID-19: uno studio di coorte su 4.642 pazienti ricoverati in Francia
medRxiv (2020)
[Google Scholar](#)
- [39] M. Scholz , R. Derwand , V. Zelenko
Pazienti ambulatoriali COVID-19: trattamento precoce stratificato per il rischio con zinco più idrossiclorochina a basso dosaggio e azitromicina: uno studio retrospettivo di una serie di casi. Preprint
(30 giugno 2020) , [10.20944 / preprints202007.0025.v1](#)
Disponibile a:
[Google Scholar](#)

- [40] A. Giacomelli , G. Pagani , AL Ridolfo , A. Oreni , F. Conti , L. Pezzati , *et al.*
La somministrazione precoce di lopinavir / ritonavir più idrossiclorochina non altera il decorso clinico dell'infezione da SARS-CoV-2: uno studio di coorte retrospettivo
medRxiv (2020)
[Google Scholar](#)
- [41] M. Kalligeros , F. Shehadeh , E. Atalla , EK Mylona , S. Aung , A. Pandita , *et al.*
Uso di idrossiclorochina in pazienti ospedalizzati con COVID-19: uno studio di coorte osservazionale abbinato
J Glob Antimicrob Resist (2020)
[Google Scholar](#)
- [42] JM Molina , C. Delaugerre , Le Goff , J , B. Mela-Lima , D. Ponscarne , L. Goldwirt , *et al.*
Nessuna evidenza di una rapida clearance antivirale o di beneficio clinico con la combinazione di idrossiclorochina e azitromicina in pazienti con grave infezione da COVID-19
Med Mal Infect , 50 (2020) , pp. 30085 - 30088
[Visualizza record in Scopus](#) [Google Scholar](#)
- [43] National Institutes of Health (NIH)
NIH interrompe la sperimentazione clinica sull'idrossiclorochina
Comunicato stampa (20 giugno 2020)
Disponibile a:
<https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-halts-clinical-trial-hydroxychloroquine>
[Google Scholar](#)
- [44] W. Tang , Z. Cao , M. Han , Z. Wang , J. Chen , W. Sun , *et al.*
Idrossiclorochina in pazienti con coronavirus principalmente da lieve a moderato 2019: studio in aperto, randomizzato e controllato
BMJ , 369 (2020) , pag. m1849
[CrossRef](#) [Google Scholar](#)
- [45] CC Prodromos
L'idrossiclorochina è protettiva per il cuore, non dannosa: una revisione sistematica
Nuovo microbo. New Infect (2020)
[Google Scholar](#)
- [46] CD Spinner , RL Gottlieb , GJ Criner , JRA López , AM Cattelan , AS Viladomiu , *et al.*
Effetto di remdesivir rispetto all'assistenza standard sullo stato clinico a 11 giorni in pazienti con COVID-19 moderato: uno studio clinico randomizzato
JAMA (2020)

[Google Scholar](#)

- [47] RECOVERY Collaborative Group , P. Horby , WS Lim , JR Emberson , M. Mafham , JL Bell , *et al.*

Desametasone in pazienti ospedalizzati con Covid-19 - rapporto preliminare

N Engl J Med (2020)

[Google Scholar](#)

- [48] K. Duan , B. Liu , C. Li , H. Zhang , T. Yu , J. Qu , *et al.*

Efficacia della terapia con plasma convalescente nei pazienti con COVID-19 grave

Proc Natl Acad Sci USA , 117 (il 2020) , pp. 9490 - 9496

[CrossRef](#) [Visualizza record in Scopus](#) [Google Scholar](#)

- [49] Drugs.com

Prezzi dell'idrossiclorochina, coupon e programmi di assistenza ai pazienti

nd Disponibile a:

<https://www.drugs.com/price-guide/hydroxychloroquine>

[Google Scholar](#)

- [50] S. Lupkin

Remdesivir ha un prezzo di oltre \$ 3.100 per un ciclo di trattamento

NPR (29 giugno 2020)

Disponibile a:

<https://www.npr.org/sections/health-shots/2020/06/29/884648842/remdesivir-priced-at-more-than-3-100-for-a-course-of-treatment>

[Google Scholar](#)

[Visualizza abstract](#)

© 2020 Gli autori. Editore: Elsevier Ltd.



Informazioni su ScienceDirect

Accesso remoto

Carrello della spesa

Pubblicizza

Contatto e supporto

Termini e condizioni

Politica sulla riservatezza

Utilizziamo i cookie per fornire e migliorare il nostro servizio e per personalizzare contenuti e annunci. Continuando acconsenti **all'uso dei cookie**.

Copyright © 2020 Elsevier BV o suoi licenziatari o collaboratori. ScienceDirect® è un marchio registrato di Elsevier BV

ScienceDirect® è un marchio registrato di Elsevier BV

