

Tablo 2: COVID-19 Tedavisinde Hidroksiklorokin (HCQ) /Klorokin (CQ)'in Etkinliğini Araştıran Klinik Çalışmaların Özetleri

Araştırmacı, Ülke	Çalışma Türü	Yayımlanma durumu	Çalışmaya Alınan Hasta Sayısı, Dağılımı	Grupların Dağılımı	Sonlanım Noktaları	Sonuçlar
RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMALAR						
Horby PW (10) İngiltere, Recovery	Randomize, kontrollü	Preprint	4716, %90'ı doğrulanmış, hepsi yatırılarak izlenmiş. COVID-19	HCQ: 1561 hasta ilk doz 800 mg, 6. saatte tekrar 800 mg, 12. saatte 400 mg, sonra 9 gün boyunca 2X400 mg/gün) Standard Bakım (kontrol): 3155 Hasta	28 günlük mortalite	%26.8 vs %25 HR 1.09 (%95 CI 0.96-1.23, p=0.18)
					28.günde sağ taburcu olma	%60.3'e karşılık %62.8; OR 0.92; 95% CI 0.85-0.99
					Başlangıçta ventilatörde olmayanların ventilatöre bağlanması veya ölüm	29.8'a karşılık 26.5%; risk oranı 1.12; %95 CI 1.01-1.25
					Yeni majör kardiyak aritmi sıklığı	Farklı değil
Mitjà O (11), İspanya	Randomize, kontrollü	Basılmış, CID	293, <5 gün semptomu olan, hafif-orta seyirli, ayaktan izlenmiş doğrulanmış COVID	HCQ : 136 Hasta .gün 800 mg, 6 gün 400 mg/gün Kontrol: 157 Hasta	3. günde nazofarengeal örneklerde viral yükteki azalma	- 1.41 Log ₁₀ kopya/ml vs -1.41, fark 0.01 [%95 CI- 0.28;0.29] fark yok
					7.günde günde nazofarengeal örneklerde viral yükteki azalma	-3.37 vs -3.44; fark -0.07 [-0.44;0.29]] fark yok
					Hastaneye yatış oranı	%5.9 vs %7.1
					Semptomların rezolüsyonu için gereken süre	10 gün vs 12 gün; p = 0.38
					İstenmeyen ilaç etkileri	Çoğunluğu GIS olmak üzere istenmeyen etkiler HCQ'de belirgin daha fazla, major olay yok.
Cavalcanti AB (12), Brezilya	Randomize, kontrollü	Basılmış, NEJM	665, olası (%24) veya doğrulanmış (%76), hastaneye yatırılmış hafif-orta seyirli COVID-19	Standard bakım+HCQ (400 mg x2/gün) (221 hasta) Standard bakım+HCQ (400 mg x2/gün)+ azitromisin (500 mg/gün) (217 hasta), 7 gün Standard bakım (227 hasta)	15. gündeki klinik durum (7 dereceli skalaya göre)	HCQ grubunda da (OR 1.21; %95 CI, 0.69-2.11; P=1.00), HCQ+azitromisin grubunda da (OR, 0.99; %95 CI, 0.57-1.73; P=1.00). standard bakım grubundan farklı bulunmamış
					Ölüm oranları, ventilatör gereksinimi ve daha fazla oksijen gereksinimi	Gruplar arasında farklı bulunmamış
					QT uzaması	HCQ'da%14.7, HCQ+azitromisinde %14.6, kontrol grubunda %1.7
					Karaciğer enzimlerinde yükselme	Tedavi gruplarında daha yüksek

■ Olumlu sonuç bildiren çalışmalar

■ Olumsuz sonuç bildiren çalışmalar

Tablo 2'nin devamı

Skipper CP. (13), ABD-Kanada	Randomize, placebo kontrollü	Ann Intern Med	Olası/ Doğrulanmış 491 Ayaktan izlenmiş COVID-19	hidroksiklorokin (önce 800mg, 6.saatte 600 mg, sonra 4 gün daha 600 mg/gün) (201 hasta) veya plasebo (194 hasta),	14 günde klinik iyileşme	semptom ağırlık farkı: relatif %12, absolüt, -027 puan (%95 CI, -0.61-0.07 puan
					14. Günde semptomların devam etme oranı	HCQ alanların %24'ü, plasebo alanların %30'unda). (p=0.21).
					İstenmeyen etkiler	HCQ alanların %43'ünde, plasebo alanların %22'sinde (p<0.001).
					Hastane yatışı veya ölüm	9 vs 5 (p=0.29).
Chen J. (14), Çin	Randomize kontrollü	Yayımlanmış, Çin JZU	Doğrulanmış COVID-19 tanısı alan 30 hasta	15 hastaya standard tedavi 15 hastaya Hidroksiklorokin	7.günde nazofarengeal viral klirens Vücut sıcaklığı normalizasyonu BT'de ilerleme oranları	Gruplar arasında fark yok
Tang W (15), Çin	Randomize, kontrollü	Yayımlanmış, BMJ	Doğrulanmış COVID-19 olan 150 hasta	75'ine standard tedavi 75'ine standard+hidroksiklorokin	Viral klirens	İki grup arasında benzer
					Klinik İyileşme	İki grup arasında benzer
					CRP düşüşü	HCQ grubunda daha çabuk düşmüş
					Lenfopeninin düzelmesi	HCQ grubunda daha hızlı düzelmiş ama anlamlı değil
					İstenmeyen ilaç etkisi	HCQ'de daha fazla (en sık ishal) (%9 vs %30
Mitja O (16), İspanya,	Randomize, kontrollü	Preprint	Doğrulanmış Covid-19 307	Tedavi alan 142 HCQ+Darunavir/kobisistat 49 HCQ. 64 Antiviral almayan 165	3.günde viral klirens	Tedavi: (-1.47 Log10 kopya/ml, SD 1.50); fark -0.18 [95% CI -0.59 -0.22] Kontrol (-1.28 Log10 kopya/ml, SD 1.68), fark yok
				7 ve 14.günde viral kliren	Aynı	
				Semptomların tamamen geçme süresi	22 vs. 20.5 gün p = 0.37	
Chen Z. (17), Çin	Randomize kontrollü	Preprint	Doğrulanmış hafif seyirli COVID-19 pnömonisi olan 62 hasta	31 hastaya standard tedavi 31 hastaya Hidroksiklorokin	Vücut sıcaklığının normale dönme süresi	HCQ grubunda daha kısa
					Öksürüğün hafifleme süresi	HCQ grubunda daha kısa
					Pnömoni semptomlarının iyileşme oranı	%80 vs %55
					Ölüm	4 hasta kaybedilmiş, hepsi kontrol grubunda

■ Olumlu sonuç bildiren çalışmalar

■ Olumsuz sonuç bildiren çalışmalar

Tablo 2'nin devamı


Huang M (18), Çin	Randomize, kontrollü	Yayımlanmış, JMCB	Doğrulanmış COVID-19 olan 22 hasta	10 hastaya 2X500mg/gün, 10 gün klorokin; 12 hastaya Lopinavir/Ritonavir	7, 10 ve 14.günlerde viral klirens oranı	CQ grubunda daha yüksek
					14. günde akciğer BT'de düzelme oranı	CQ grubunda daha yüksek (RR 2.21)
					14.günde taburculuk oranı	CQ grubunda daha yüksek (%100 vs %50)
Chen L (19), Çin	Randomize, kontrollü	Preprint	Olası/ Doğrulanmış orta seyirli COVID-19 olan 94 hasta	18 SOC+CQ 1.gün 1gr yükleme, sonra 500mg/gün, 10 gün 18 SOC+HCQ 20mg x2/gün, 10 gün 12 SOC	Klinik iyileşme süresi (gün)	CQ, HCQ ve kontrol grubu için sırasıyla 5.50, 6.00 ve 7.50 (p=0.019 ve p=0.049)
					Viral klirens süresi (gün)	Kontrol grubunda 7, CQ 2.5, HCQ 2gün (P=0.006 ve P=0.010)
GÖZLEMSEL ÇALIŞMALAR						
Mahévas M (20), Fransa	Retrospektif, gözlemsel	Yayımlanmış, BMJ	Doğrulanmış, hipoksik COVID-19 olan 173 hasta	84 HCQ (ilk 48 saat) 89 standard tedavi	21. günde oksijen ihtiyacının kalmaması	%82 vs %76 (RR 1.1, %95 CI 0.9-1.3)
					YBÜ gereksinimi	%24 vs %25
					21.günde ölüm	%11 vs %9
					Tedavi kesilmesini etkileyen QTc uzaması (HCQ)	%10
Geleris J (21), ABD	Retrospektif, gözlemsel	Yayımlanmış, NEJM	Doğrulanmış 1376 COVID-19	811 HCQ (%86'sı ilk 48 saatte) 565 standard tedavi	Başlangıçtaki ortalama PaO2/FiO2	223 vs 360
					Entübasyon veya ölüm	HR 1.04, %95 CI 0.82-1.32
Rosenberg ES (22), ABD	Retrospektif, gözlemsel	Yayımlanmış, JAMA 2020	1438 doğrulanmış COVID-19 olgusu	HCQ+azitromisin 735 HCQ 271 Azitromisin 211 Tedavi almamış 221	Mortalite	%25 vs %19.9 vs %10 vs %12.7 HR 1.35 [%95 CI, 0.76-2.40]), 1.08 [%95 CI, 0.63-1.85] 0.56 [%95 CI, 0.26-1.21]
					Kardiyak arrest	HCQ+azitromisinde OR, 2.13 [%95 CI, 1.12-4.05]), HCQ'de 1.91 [%95 CI, 0.96-3.81] 0.64 [%95 CI, 0.27-1.56]
Ip A (23), ABD	Retrospektif, gözlemsel	Yayımlanmış, TMI	2512 doğrulanmış COVID-19	HCQ+Azitromisin veya HCQ 1914 HCQ 441 HCQ+Azitromisin 1473 Tedavi almayan 598	Mortalite	HR, 0.99 [%95 CI, 0.80-1.22], HR, 1.02 [%95 CI, 0.83-1.27] HR, 0.98 [%95 CI, 0.75-1.28]
					30.gün mortalite oranları	HCQ, A, HCQ+A, almamışlarda: %25, %20, %18 ve % 20
Sbidian E (24), Fransa	Retrospektif, gözlemsel	Preprint	4642 Doğrulanmış COVID-19	HCQ 623 HCQ+Azitromisin 227 Bu ilaçların kullanılmadığı 3792	28 günlük mortalite	%17.8, %23.8, %21.9
					28 günlük mortalite (karıştırıcı faktörlere göre düzeltilmiş)	Ortalama tedavi etkisi +% 1.05 (0.77 -1.33) (istatistiksel olarak anlamlı değil)


■ Olumlu sonuç bildiren çalışmalar

■ Olumsuz sonuç bildiren çalışmalar

Tablo 2'nin devamı

Yu B (25), Çin	Retrospektif, gözlemsel	Preprint	568 doğrulanmış, kritik COVID-19 olan hasta	48 HCQ+Standard tedavi 520 Standard tedavi	Mortalite	%18.8 vs %45.8 (p<0.001)
					IL-6 seviyeleri (pg/ml)	HCQ alanlarda 22.2'den 5.2'ye düşmüş (p<0.05), almayanlarda düşüş yok
Huang M (26), Çin	Retrospektif, gözlemsel	Preprint	373 doğrulanmış COVID-19 olgusu	197 KQ 176 Standard	Viral klirens süresi	CQ alanlarda 6 gün daha kısa (%95 CI -6—4 gün)
					Ateş düşme süresi	CQ alanlarda daha düşük (geometrik ortalama oranı 0.6; %95 CI 0.5 - 0.8)
Membrillo FJ (27), İspanya	Retrospektif, gözlemsel	Preprint	166 doğrulanmış COVID-19 olgusu	123 HCQ 43 Standard tedavi	Ölüm oranı	%22 vs %49 (aradaki fark hafif olgularda anlamlı)
Esper RB (28), Brezilya	Retrospektif, gözlemsel	Preprint	636, COVID-19 salgını döneminde influenza benzeri hastalık semptomu olan teletipla izlenmiş hasta	412 HCQ+Azitromisin 2	Hastaneye yatış gereksinimi	%1.9 vs %5.4 (p<0.001) Semptomlarının 7. gününden önce tedavi başlananların %1.17'sinde, 7. günden sonra başlananların %3.2'sinde (p<0.001).
					Ölüm	2 vs 0 (akut koroner sendrom ve metastatik kanser)
Marsilya Grubu (29), Fransa	Retrospektif, gözlemsel	Preprint	3737 doğrulanmış COVID-19	HCQ+Azitromisin 3054 Diğer tedaviler 683	YBU'ye transfer veya ölüm	HCQ+Azitro HR 0.19 0.12-0.29
					≥10 gün hastanede yatış oranı	OR %95 CI 0.37 0.26-0.51
					Viral saçılım süresi	HR 1.27 1.16-1.39
					QTc uzaması	0.67%
Guérin V (30), Fransa	Retrospektif, gözlemsel	Preprint	88 olası veya doğrulanmış COVID-19	HCQ+Azitromisin 20 Azitromisin 34 Standard tedavi 34	Klinik iyileşme süresi (Yaş, cins ve BMI'ye göre eşleştirilmiş 57 hastalık grubta yapılan analiz)	9.2 vs 12.9 vs 25.8gün, p<0.001 (p değeri sırasıyla =0.0149 ve 0.0002)
					Kardiyak toksisite (EKG)	Görülmemiş
Arshad A (31), ABD	Retrospektif, gözlemsel	Basılmış, JIID	2541 doğrulanmış COVID-19	HCQ+Azitromisin: 783 HCQ: 1202 Azitromisin: 147 İlaç almamış: 409	Hastane içi mortalite	%20 vs %13.5 vs %22.4 vs %26.4 Çok değişkenli analizde hazard oranında hidroklorokin %60'lık, hidroklorokin+azitromisin %71'lik bir azalma sağladığı görülmüş (p<0.001).
Catteau LC (32), Belçika	Retrospektif, Gözlemsel	Basılmış,	8075 RT-PCR ve/veya hızlı antijen testiyle doğrulanmış COVID-19 olgusu	4542 HCQ 800/400: 5 gün 3533 Standard	Hastane içi mortalite	804/4542 (%17.7) vs 957/3533 (%27.1) Çok değişkenli analizde HR 0.68, semptom süresi < veya > 5 gün olanlarda da mortalite daha az bulunmuş (steroid, tosilizumab ve diğer tedaviler, HCQ grubunda daha fazla)
Castelnuovo AD, İtalya (33)	Retrospektif, Gözlemsel	Basılmış,	3451 doğrulanmış COVID-19	2,634 HCQ 817 Standard bakım	Hastane içi mortalite (1000 hasta gününde)	8.9 vs 15.7, HR=0.70; %95CI: 0.59 to 0.84

 Olumlu sonuç bildiren çalışmalar

 Olumsuz sonuç bildiren çalışmalar