

Idrossiclorochina rispetto a Trattamento standard per pazienti affetti da COVID-19?

Paziente o popolazione: pazienti affetti da COVID-19?

Setting: Ospedaliero e Ambulatoriale

Intervento: Idrossiclorochina

Confronto: Trattamento standard

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con Trattamento standard	Rischio con Idrossiclorochina				
Mortalità per tutte le cause a fine trattamento o al più lungo follow-up	192 per 1.000	205 per 1.000 (188 a 224)	RR 1.07 (0.98 a 1.17)	8677 (12 RCT) 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12	⊕⊕○○ BASSA ^a	L'idrossiclorochina rispetto al trattamento standard potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sul rischio di mortalità
Mortalità pazienti con gravità lieve/moderata	81 per 1.000	91 per 1.000 (69 a 118)	RR 1.13 (0.86 a 1.47)	2785 (8 RCT) 2,4,5,6,7,8,9,11	⊕⊕○○ BASSA ^b	L'idrossiclorochina rispetto al trattamento standard potrebbe avere un effetto piccolo sul rischio di mortalità nei pazienti di gravità lieve/moderata.
Mortalità pazienti gravi	217 per 1.000	230 per 1.000 (206 a 256)	RR 1.06 (0.95 a 1.18)	4613 (5 RCT) ^{7,9,10,11,12}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^c	L'idrossiclorochina rispetto al trattamento standard probabilmente ha un effetto nullo sul rischio di mortalità nei pazienti gravi
Mortalità pazienti critici	396 per 1.000	423 per 1.000 (360 a 499)	RR 1.07 (0.91 a 1.26)	960 (2 RCT) ^{7,9}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^c	L'idrossiclorochina rispetto al trattamento standard probabilmente ha un effetto nullo sul rischio di mortalità per tutte le cause nei pazienti critici
Numero di pazienti negativizzati	659 per 1.000	666 per 1.000 (633 a 705)	RR 1.01 (0.96 a 1.07)	1173 (7 RCT) 1,2,6,8,11,13,14	⊕⊕○○ BASSA ^d	L'idrossiclorochina rispetto al trattamento standard potrebbe avere un effetto nullo sul numero di pazienti negativizzati
Numero di pazienti negativizzati, pazienti moderati	949 per 1.000	968 per 1.000 (892 a 1.000)	RR 1.02 (0.94 a 1.10)	114 (1 RCT) ¹¹	⊕⊕○○ BASSA ^{e, f}	L'idrossiclorochina rispetto al trattamento standard potrebbe avere un effetto nullo sul numero di pazienti di gravità moderata negativizzati
Numero di pazienti negativizzati, pazienti gravi	895 per 1.000	957 per 1.000 (805 a 1.000)	RR 1.07 (0.90 a 1.28)	44 (1 RCT) ¹¹	⊕⊕○○ BASSA ^{e, f}	L'idrossiclorochina rispetto al trattamento standard potrebbe avere un effetto nullo sul numero di pazienti gravi negativizzati
Tempo di negativizzazione	Lo studio riporta che il tempo di negativizzazione non differisce tra i due gruppi (mediana, 8 giorni vs 7 giorni); HR 0,846; 95%CI, 0,580 a 1,234; (p=0,341)			150 (1 RCT) ¹⁴	⊕⊕○○ BASSA ^{f, g}	L'idrossiclorochina rispetto al trattamento standard potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sul tempo di negativizzazione

Idrossiclorochina rispetto a Trattamento standard per pazienti affetti da COVID-19?

Paziente o popolazione: pazienti affetti da COVID-19?

Setting: Ospedaliero e Ambulatoriale

Intervento: Idrossiclorochina

Confronto: Trattamento standard

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con Trattamento standard	Rischio con Idrossiclorochina				
Tempo di negativizzazione (Media giorni)	-	SMD 0.23 inferiore (0.51 inferiore a 0.05 maggiore)	-	194 (1 RCT) ³	⊕⊕⊕○ MODERATA _n	L'idrossiclorochina rispetto al trattamento standard probabilmente riduce leggermente il tempo di negativizzazione
Numero di pazienti con qualsiasi evento avverso	401 per 1.000	454 per 1.000 (389 a 534)	RR 1.13 (0.97 a 1.33)	1609 (9 RCT) 1,4,5,6,8,11,12,14,15	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{i,j}	L'idrossiclorochina rispetto al trattamento standard potrebbe aumentare leggermente il rischio di qualsiasi evento avverso ma le prove sono molto incerte
Numero di pazienti con eventi avversi seri	139 per 1.000	147 per 1.000 (122 a 175)	RR 1.06 (0.88 a 1.26)	1996 (8 RCT) 1,4,5,8,10,11,12,14	⊕⊕○○ BASSA ^k	L'idrossiclorochina rispetto al trattamento standard potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sul rischio di eventi avversi seri
Numero di pazienti che presentano una progressione della gravità della malattia COVID-19	75 per 1.000	81 per 1.000 (68 a 96)	RR 1.07 (0.90 a 1.27)	6910 (7 RCT) 4,5,7,8,9,13,15	⊕⊕○○ BASSA ^l	L'idrossiclorochina rispetto al trattamento standard potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sul rischio di progressione della gravità della malattia
Durata dell'ospedalizzazione	-	SMD 0.06 maggiore (0.15 inferiore a 0.27 maggiore)	-	770 (3 RCT) ^{1,3,4}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{m,n}	L'idrossiclorochina rispetto al trattamento standard potrebbe avere un effetto nullo sulla durata dell'ospedalizzazione.
Numero di pazienti dimessi	649 per 1.000	629 per 1.000 (610 a 655)	RR 0.97 (0.94 a 1.01)	5936 (4 RCT) ^{4,7,10,11}	⊕⊕⊕○ MODERATA _o	L'idrossiclorochina rispetto al trattamento standard probabilmente ha un effetto nullo sul numero di pazienti dimessi.
Numero di pazienti che presentano un miglioramento della malattia polmonare (valutata con TAC)	161 per 1.000	613 per 1.000 (261 a 1.000)	RR 3.80 (1.62 a 8.89)	62 (1 RCT) ¹⁵	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{f,p}	L'idrossiclorochina rispetto al trattamento standard potrebbe aumentare il numero di pazienti che presentano un miglioramento della malattia polmonare (valutata con TAC) ma le prove sono molto incerte

Idrossiclorochina rispetto a Trattamento standard per pazienti affetti da COVID-19?

Paziente o popolazione: pazienti affetti da COVID-19?

Setting: Ospedaliero e Ambulatoriale

Intervento: Idrossiclorochina

Confronto: Trattamento standard

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con Trattamento standard	Rischio con Idrossiclorochina				
Numero di pazienti con progressione/esacerbazione della malattia polmonare (valutata con TAC)	348 per 1.000	157 per 1.000 (49 a 508)	RR 0.45 (0.14 a 1.46)	92 (2 RCT) ^{6,15}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{f, q}	L'idrossiclorochina rispetto al trattamento standard potrebbe ridurre il numero di pazienti con progressione/esacerbazione della malattia polmonare (valutata con TAC). ma le prove sono molto incerte
Mortalità per tutte le cause pazienti non ospedalizzati	Lo studio riporta che non si sono verificati decessi			293 (1 RCT) ¹⁶	⊕⊕○○ BASSA ^r	L'idrossiclorochina rispetto al trattamento standard potrebbe non avere alcun effetto sul rischio di mortalità nei pazienti non ospedalizzati.
Numero di pazienti non ospedalizzati con qualsiasi evento avverso	87 per 1.000	716 per 1.000 (444 a 1.000)	RR 8.23 (5.11 a 13.28)	353 (1 RCT) ¹⁶	⊕⊕○○ BASSA ^r	L'idrossiclorochina rispetto al trattamento standard potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di qualsiasi evento avverso nei pazienti non ospedalizzati.
Numero di pazienti non ospedalizzati con eventi avversi seri	65 per 1.000	48 per 1.000 (20 a 113)	RR 0.73 (0.30 a 1.73)	353 (1 RCT) ¹⁶	⊕⊕○○ BASSA ^r	L'idrossiclorochina rispetto al trattamento standard potrebbe ridurre il rischio di eventi avversi seri in pazienti non ospedalizzati.

Spiegazioni

- Abbassato di due livelli per rischio di distorsione alto rispetto alla cecità dei ricercatori/clinici in sette studi e poco chiaro in tre studi, rischio poco chiaro rispetto all'occultamento dell'assegnazione ai bracci sperimentali in cinque studi, uno studio presenta un rischio alto e quattro un rischio poco chiaro rispetto alla completezza dei dati riportati, un rischio poco chiaro rispetto alla pubblicazione selettiva degli esiti in due studi
- Abbassato di due livelli per rischio di distorsione alto rispetto alla cecità dei clinici/ricercatori in sette studi e non chiaro in uno studio, rischio non chiaro rispetto all'occultamento dell'assegnazione ai bracci sperimentali in tre studi e rischio non chiaro rispetto all'incompletezza dei dati per gli esiti in tre studi.
- Abbassato di un livello per rischio di distorsione alto rispetto alla cecità di clinici/ricercatori in tre studi e rischio non chiaro rispetto all'occultamento dell'assegnazione ai bracci sperimentali in uno studio
- Abbassato di due livelli per rischio di distorsione alto rispetto alla cecità dei partecipanti e i ricercatori/clinici in 2 studi e non chiaro in 2 studi, per rischio non chiaro rispetto ai rischi di selezione in tre studi, rischio non chiaro rispetto alla completezza dei dati riportati in quattro studi e rispetto alla pubblicazione selettiva degli esiti in uno studio
- Abbassato di un livello per rischio di distorsione alto rispetto alla cecità dei partecipanti e clinici/ricercatori in tutti gli studi
- Abbassato di un livello per bassa numerosità campionaria (<200)
- Abbassato di un livello perché lo studio non è stato condotto in condizioni di cecità per i ricercatori/clinici
- Abbassato di un livello per rischio di distorsione poco chiaro rispetto all'occultamento dell'assegnazione dei partecipanti ai bracci sperimentali, rispetto alla cecità dei

- partecipanti e clinici/ricercatori e rispetto al reporting selettivo degli esiti.
- i. Abbassato di due livelli per rischio di distorsione rispetto alla cecità dei ricercatori/clinici alto in sei studi e non chiaro in due studi, tre studi presentano un rischio di distorsione non chiaro per l'occultamento dell'assegnazione dei partecipanti ai bracci sperimentali, due studi rischio non chiaro per il reporting dei dati, uno studio rischio alto e tre studi rischio non chiaro rispetto all'incompletezza dei dati per gli esiti
 - j. Abbassato di un livello per eterogeneità moderata I²=46%
 - k. Abbassato di due livelli perché quattro studi non sono stati condotti in condizioni di cecità per i ricercatori/clinici e due studi presentavano rischio di distorsione non chiaro rispetto alla cecità dei ricercatori/clinici, due studi presentavano un rischio di distorsione poco chiaro rispetto all'assegnazione dei partecipanti ai bracci sperimentali e uno studio rischio alto rispetto all'incompletezza dei dati per gli esiti
 - l. Abbassato di due livelli per rischio di distorsione alto rispetto alla cecità dei clinici/ricercatori in sei studi e rischio non chiaro in uno studio, per rischio alto rispetto all'incompletezza dei dati per gli esiti in due studi, per rischio non chiaro rispetto all'occultamento dell'assegnazione ai bracci sperimentali in quattro studi. Uno studio presentava rischio non chiaro rispetto alla randomizzazione e uno studio rischio non chiaro per il reporting selettivo degli esiti
 - m. Abbassato di due livelli per rischio di distorsione alto rispetto alla cecità dei ricercatori/clinici in due studi e poco chiaro nell'altro studio e per rischio poco chiaro nell'occultamento rispetto all'assegnazione ai bracci sperimentali in due studi e rispetto al reporting selettivo degli esiti in uno studio.
 - n. Abbassato di un livello per eterogeneità. I²=48%
 - o. Abbassato di un livello per rischio di distorsione alto rispetto alla cecità dei ricercatori/clinici in tre studi
 - p. Abbassato di due livelli per rischio di distorsione poco chiaro rispetto all'assegnazione dei pazienti ai bracci sperimentali, alto rischio rispetto alla cecità dei ricercatori/clinici, rischio poco chiaro per il reporting dei dati e per la pubblicazione selettiva degli esiti.
 - q. Abbassato di due livelli perché tutti gli studi presentano un rischio di distorsione alto rispetto alla cecità dei ricercatori/clinici e rischio poco chiaro per il reporting dei dati e uno studio rischio non chiaro per l'assegnazione dei partecipanti ai bracci sperimentali.
 - r. Abbassato di due livelli perché lo studio presenta un rischio di distorsione alto rispetto alla cecità dei ricercatori clinici e rischi non chiari per l'occultamento dell'assegnazione dei partecipanti ai due gruppi

Bibliografia

1. Ulrich RJ, Troxel AB, Carmody E, Eapen J, Bäcker M, DeHovitz JA, et al. Treating COVID-19 With Hydroxychloroquine (TEACH): A Multicenter, Double-Blind Randomized Controlled Trial in Hospitalized Patients. *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 7, Issue 10, October 2020, ofaa446, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa446>
2. Chen C-P, Lin Y-C, Chen T-C, Tseng T-Y, Wong H-L, Kuo C-Y, et al. A Multicenter, randomized, open-label, controlled trial to evaluate the efficacy and tolerability of hydroxychloroquine and a retrospective study in adult patients with mild to moderate Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *medRxiv*. 2020:2020.07.08.20148841.
3. Abd-Elsalam S, Esmail ES, Khalaf M, Abdo EF, Medhat MA, Abd El Ghafar MS, et al. Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Randomized Controlled Study. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2020;103(4):1635-9.
4. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al; Coalition Covid-19 Brazil I Investigators. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jul 23;NEJMoa2019014. doi: 10.1056/NEJMoa2019014. Epub ahead of print.
5. Chen L, Zhang Z-y, Fu J-g, Feng Z-p, Zhang S-Z, Han Q-Y, et al. Efficacy and safety of chloroquine or hydroxychloroquine in moderate type of COVID-19: a prospective open-label randomized controlled study. *medRxiv*. 2020:2020.06.19.20136093.
6. Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, et al. [A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020 May 25;49(2):215-219. Chinese. doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03.
7. Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. *medRxiv*. 2020:2020.07.15.20151852.
8. Dubée V, Roy P-M, Vielle B, Parot-Schinkel E, Blanchet O, Darsonval A, et al. A placebo-controlled double blind trial of hydroxychloroquine in mild-to-moderate COVID-19. *medRxiv*. 2020:2020.10.19.20214940.
9. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Qet al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2020 Dec 2. doi: 10.1056/NEJMoa2023184. Epub ahead of print.
10. Self WH, Semler MW, Leither LM, Casey JD, Angus DC, Brower RG, et al, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network. Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Dec 1;324(21):2165-2176. doi: 10.1001/jama.2020.22240.
11. Ader F, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Bouscambert-Duchamp M, Belhadi D, Diallo A, et al. Antiviral drugs in hospitalized patients with COVID-19 - the DisCoVeRy trial. *medRxiv*. 2021:2021.01.08.20248149
12. Hernandez-Cardenas C, Thirion-Romero I, Rivera-Martinez NE, Meza-Meneses P, Remigio-Luna A, Perez-Padilla R. Hydroxychloroquine for the treatment of severe respiratory infection by COVID-19: a randomized controlled trial. *medRxiv*. 2021:2021.02.01.21250371.
13. Kamran SM, Mirza Z-e-H, Naseem A, Azam R, Ullah N, Saeed F, et al. Clearing the fog: Is Hydroxychloroquine effective in reducing Corona virus disease-2019 progression: A randomized controlled trial. *medRxiv*. 2020:2020.07.30.20165365.
14. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020 May 14;369:m1849. doi: 10.1136/bmj.m1849.

15. 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. medRxiv. 2020:2020.03.22.20040758.
16. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebe C, Peñafiel J, Tobias A et al; BCN PEP-CoV-2 RESEARCH GROUP. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. Clin Infect Dis. 2020 Jul 16:ciaa1009. doi: 10.1093/cid/ciaa1009. Epub ahead of print.