

Sequentielle CQ / HCQ-Forschungspapiere und -berichte Januar bis 20. April 2020

Zusammenfassung Interpretation der Daten in diesem Bericht

Die HCQ-AZ-Kombination scheint, wenn sie unmittelbar nach der Diagnose begonnen wird, eine sichere und effiziente Behandlung für COVID-19 mit einer Sterblichkeitsrate von 0,5% bei älteren Patienten zu sein. Es vermeidet eine Verschlechterung und beseitigt in den meisten Fällen die Viruspersistenz und ansteckende Infektiosität.

Sequentielle CQ / HCQ-Forschungspapiere und -berichte January to **April 12**, 2020

22 August 2005

CDC Special Pathogens Branch

MJ Vincet, E.Bergon, S. Benjannet, BR Erickson, Pierre Rollin, T.G. Ksiazek, NG Seidah,

ST Nichole. Chloroquin ist ein starker Inhibitor der SARS-Coronavirus-Infektion und -Verbreitung. Virology Journal. (2005) 2: 69

*Chloroquin hat starke antivirale Wirkungen auf die SARS-CoV-Infektion von Primatenzellen in Gewebekulturen. **Diese hemmenden Wirkungen werden beobachtet, wenn Zellen entweder vor oder nach der Exposition gegenüber dem Virus mit dem Arzneimittel behandelt werden, was sowohl auf eine prophylaktische Vorbeugung als auch auf eine Behandlung hindeutet.*** Das Papier beschreibt drei Mechanismen, nach denen das Medikament wirken könnte, und legt nahe, dass es sowohl eine prophylaktische als auch eine therapeutische Rolle bei Coronavirus-Infektionen spielt.

.....

.....

28 January 2020

M. Wang, R. Cao, L. Zhang, X. Yang, J. Liu, M. Xu, Z. Shi, Z. Hu, W. Zhong, G. Xiao

*LETTER TO THE EDITOR Cell Research **Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro.** Cell Research (2020) 0:1-3; <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>*

Getestetes Remdesivir und Chloroquin wurden zusätzlich zu fünf anderen Arzneimitteln in Gewebekultur gegen eine klinische Virusprobe eines COVID-19-Patienten getestet. **Remdesivir und Chloroquin sind hochwirksam bei der Kontrolle der 2019-nCoV-Infektion in vitro.** Da diese Verbindungen bei menschlichen Patienten mit einer Sicherheitsbilanz verwendet wurden und sich als wirksam gegen verschiedene Krankheiten erwiesen haben, empfehlen wir, sie bei menschlichen Patienten zu bewerten, die an der neuartigen Coronavirus-Krankheit leiden.

February 13, 2020

84/5000

Ärzte erarbeiten Behandlungsrichtlinien für Coronavirus,

Korea Biomedical Review

<http://www.koreabiomed.com/news/articleView.html?idxno=7428>

Die koreanische COVID-19 Central Clinical Task Force hielt die sechste Videokonferenz ab und einigte sich auf Behandlungsprinzipien für Patienten mit COVID-19.

- **Junge mit milden Symptomen ohne Grunderkrankungen können Ärzte ohne antivirale Behandlung beobachten.**
- **Wenn seit Beginn der Krankheit 10 Tage vergangen sind und die Symptome mild sind, müssen Ärzte keine antiviralen Medikamente einnehmen.**
- **Wenn Patienten alt sind oder Grunderkrankungen mit schwerwiegenden Symptomen haben, sollten Ärzte so bald wie möglich eine antivirale Behandlung in Betracht ziehen. Lopinavir 400 mg / Ritonavir 100 mg (Kaletra zwei Tabletten, zweimal täglich) oder Chloroquin 500 mg oral pro Tag. Alternativ ist Hydroxychloroquin 400 mg oral pro Tag.**

February 18, 2020.

Jianjun Gao, Zhenxue Tian, Xu Yang **Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies.** *BioScience Trends Advance Publication, DOI: 10.5582/bst.2020.0104*

Bisher haben Ergebnisse von mehr als 100 Patienten gezeigt, dass Chloroquinphosphat der Kontrollbehandlung überlegen ist, um die Verschlimmerung der Lungenentzündung zu hemmen, die Ergebnisse der Lungenbildung zu verbessern, eine virale negative Umwandlung zu fördern und den Krankheitsverlauf zu verkürzen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen von Chloroquinphosphat wurden bei den oben genannten Patienten nicht festgestellt. Angesichts dieser Ergebnisse fand am 15. Februar 2020 eine Konferenz statt. Teilnehmer, darunter Experten von Regierungs- und Regulierungsbehörden sowie Organisatoren klinischer Studien, waren sich einig, dass Chloroquinphosphat eine starke Wirkung gegen COVID-19 hat.

27 February 2020

Philippe Colson , Jean-Marc Rolain , Jean-Christophe Lagier , Philippe Brouqui , Didier Raoult , **Chloroquin und Hydroxychloroquin als verfügbare Waffen zur Bekämpfung von COVID-19**, International Journal of Antimicrobial Agents Feb (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932>

Nach der jüngsten Veröffentlichung von Ergebnissen, die die In-vitro-Aktivität von Chloroquin gegen SARS-CoV-2 zeigen, wurden Daten zur Wirksamkeit dieses Arzneimittels bei Patienten mit SARS-CoV-2-bedingter Pneumonie (COVID-19) bei verschiedenen Patienten berichtet Schweregrad.

Nach den In-vitro-Ergebnissen wurden 20 klinische Studien in mehreren chinesischen Krankenhäusern gestartet.

Die ersten Ergebnisse von mehr als 100 Patienten zeigten die Überlegenheit von Chloroquin im Vergleich zur Behandlung der Kontrollgruppe hinsichtlich der Verringerung der Verschlimmerung der Lungenentzündung, der Dauer der Symptome und der Verzögerung der Virusclearance, alles ohne schwerwiegende Nebenwirkungen. Dies hat in China dazu geführt, dass Chloroquin in die Empfehlungen zur Vorbeugung und Behandlung von COVID-19-Pneumonie aufgenommen wurde.

Chinesische Teams zeigten, dass Chloroquin die Dauer des Krankenhausaufenthalts verkürzen und die Entwicklung einer COVID-19-Pneumonie verbessern kann. Daher wurde empfohlen, bei Patienten mit leichten, mittelschweren und schweren Formen der COVID-19-Pneumonie zweimal täglich 500 mg Chloroquin zu verabreichen.

4 March 2020

Philippe Colson,^{a,b} Jean-Marc Rolain,^{a,b} Jean-Christophe Lagier,^{a,b} Philippe Brouqui,^{a,b} and Didier Raoult, **Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19**. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 4 : 105932. doi: [10.1016/j.ijantimicag.2020.105932](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932) [Epub ahead of print] PMID: [32145363](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32145363/) PMCID: [PMC7135139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7135139/)

Eine Überprüfung der Sicherheit und Effizienz von CQ und HCQ anhand von mehr als 20 klinischen Studien in mehreren chinesischen Krankenhäusern.

Obwohl nur in Briefform verfügbar, veranlassten diese Daten China, Chloroquin in den Nationalen Richtlinien für die Behandlung von COVID-19 zu empfehlen.

9 March 2020

X.Yao, F/ Ye2, M. Zhang, C.Cui, R. Lu, H. Li, W. Tan, D. Liu. *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)*. 2020.. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 9. pii: ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237.

Es wurde festgestellt, dass Hydroxychloroquin bei der Hemmung von SARS-CoV-2 in vitro wirksamer ist als Chloroquin. Zur Behandlung der SARS-CoV-2-Infektion wird 400 mg Hydroxychloroquinsulfat empfohlen, das 1 Tag lang zweimal täglich verabreicht wird, gefolgt von 200 mg zweimal täglich für weitere 4 Tage.

9 March 2020

Chinesischer Expertenkonsens zu Chloroquinphosphat bei neuer Coronavirus-Lungenentzündung. Diagnose- und Behandlungsplan. *Chinesisches Journal für Tuberkulose und Atemwegserkrankungen*. 2020, 43:

Eine multizentrische Kollaborationsgruppe wurde gebildet, um die Verwendung von Chloroquin bei Coronavirus-Pneumonie zu steuern und zu standardisieren und die Chloroquin-Behandlung bei 500 mg 2x Tag für 10 Tage zu standardisieren. Die Anwendung von Azithromycin ist kontraindiziert.

20 March 2020

Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Giordanengo V, Vieira VE, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. **Hydroxychloroquin und Azithromycin zur Behandlung von COVID-19: Ergebnisse einer offenen, nicht randomisierten klinischen Studie.** *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.

Bestätigte COVID-19-Patienten wurden von Anfang März bis 16. März in ein Protokoll aufgenommen, um täglich 600 mg Hydroxychloroquin zu erhalten, und ihre Viruslast in Nasopharynxabstrichen wurde täglich in einem Krankenhaus getestet.

Unbehandelte Patienten aus einem anderen Zentrum wurden als Negativkontrollen eingeschlossen. 20 Fälle wurden in dieser Studie behandelt und zeigten eine signifikante Verringerung der Virusspiegel bei D6 nach Einschluss im Vergleich zu Kontrollen und eine viel geringere durchschnittliche Tragedauer als bei unbehandelten Patienten in der Literatur angegeben. Azithromycin, das Hydroxychloroquin zugesetzt wurde, war für die Viruseliminierung signifikant effizienter.

Trotz der geringen Stichprobengröße zeigt unsere Umfrage, dass die Behandlung mit Hydroxychloroquin erfolgt signifikant mit der Verringerung / dem Verschwinden der Viruslast bei COVID-19-Patienten assoziiert und seine Wirkung wird durch Azithromycin verstärkt,

20 March 2020

Behandlungsrichtlinien für das Gesundheitssystem des Mount Sinai für SARS-CoV-2-Infektionen(COVID-19)

<https://www.mountsinai.org/health-library/diseases-conditions/2019-novel-coronavirus-2019-ncov>
Last accessed on 20th March 2020.

Das Mount Sinai Health System hat Protokolle für die Dosierung und Behandlung von COVID-19-Patienten unter Verwendung von Chloroquin und Hydroxychloroquin erstellt.

27 March 2020

P. Gautret, J.C. Lagier, P. Parola, V.T. Hoang, T. Dupont, S. Honoré, A. Stein, M. Million, B. La Scola, P. Brouqui, Didier Raoul. **Hydroxychloroquin-Azithromycin-Behandlung für COVID-19 hat sich in einer 80-Patienten-Studie als wirksam erwiesen**

[IHU-Méditerranée Infection, Marseille, France](#) March 27, 2020

Bei 80 Patienten, die Hydroxychloroquin und Azithromycin erhielten, stellten wir eine klinische Verbesserung bei allen bis auf einen 86-jährigen Patienten fest, der starb, und bei einem 74-jährigen, der sich noch auf der Intensivstation befand. Es wurde ein schneller Abfall der nasopharyngealen Viruslast festgestellt, der durch qPCR getestet wurde, wobei Viruskulturen aus Patientenatmungsproben bei 97,5% der Patienten am Tag 5 negativ wurden.

Dies ermöglichte es den Patienten, schnell aus hoch ansteckenden Stationen mit einer mittleren Verweildauer von fünf Tagen entlassen zu werden.

10 March 2020

Cortegiani A., Ingoglia G., Ippolito M., Giarratano A., Einav S. *Eine systematische Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von Chloroquin zur Behandlung von COVID-19.*

Crit Care. 2020 Mar 10;(20):30390–30397.

Es wurden sechs Artikel (ein narrativer Brief, eine In-vitro-Studie, ein Leitartikel, ein Experten-Konsenspapier, zwei nationale Leitliniendokumente) und diese in China durchgeführten klinischen Studien überprüft.

ChiCTR2000030417	COVID-19 pneumonia	(n = 30)	Chloroquine phosphate
ChiCTR2000030054	COVID-19 pneumonia	(n = 100)	HCQ 0.2 g BID × 14 days
ChiCTR2000030031	COVID-19 pneumonia	(n = 120)	400 CQ BID 2 tablets placebo BID
ChiCTR2000029992	Severe COVID pneumonia day	(n = 100)	CQ 1.0 g × 2 days, then 0.5 g × 12
			HCQ 0.2 g BID x
			14 days
ChiCTR2000029988	Severe COVID-19 pneumonia	(n = 80)	CQ Standard Rx -Clinical Recovery
ChiCTR2000029975	COVID-19 pneumonia	(n = 10)	CQ inhalation aerosol
ChiCTR2000029939	COVID-19 pneumonia	(n = 100)	CQ Standard treatment
ChiCTR2000029935	Single-arm clinical trial	(n = 100)	CQ No comparison
ChiCTR2000029899	Mild COVID-19 pneumonia	(n = 100)	HCQ: 6 tablets (0.2 g/ 6 tablets/day
ChiCTR2000029898	Severe COVID pneumonia	(n = 100)	HCQ Hydroxychloroquine 2 tablets/day
ChiCTR2000029868	COVID-19 pneumonia	(n = 200)	HCQ Standard Rx Viral test
ChiCTR2000029837	Mild COVID-19 pneumonia	(n = 120)	HCQ tablets and placebo BID
ChiCTR2000029826	Critically ill COVID-19 pneumonia	(n = 45)	2 tablets CQ BID- placebo BID
ChiCTR2000029803	Close contacts with confirmed	(n = 320)	HCQ- high dose
ChiCTR2000029762	COVID-19 pneumonia	(n = 60)	HCQ Standard treatment
ChiCTR2000029761	COVID-19 pneumonia	(n = 240)	HCQ Medium-dose group:
ChiCTR2000029741	Mild COVID-19 pneumonia	(n = 112)	CQ oxygen index during treatment;
ChiCTR2000029740	COVID-19 pneumonia	(n = 78)	HCQ 0.2 g BID Lab testing
ChiCTR2000029609	Non-randomized controlled trial Lopinavir/ritonavir; Severe CQ	(n = 205)	Mild-moderate CQ group: CQ plus
			group; Severe
	Lopinavir/Ritonavir group:		
ChiCTR2000029559	COVID-19 pneumonia	(n = 300)	Group 1: Hydroxychloroquine 0.1 g oral
	BID; Group 2:		Hydroxychloroq
	uine 0.2 g oral BID		Placebo control group: Starch
ChiCTR2000029542	COVID-19 pneumonia	(n = 20)	Oral chloroquine 0.5 g BID for 10 days 30-day
	specific mortality		
NCT04286503	Critically ill COVID-19	(n = 520)	Carrimycin, lopinavir/ritonavir or Arbidol or CQ

- **Chloroquin scheint die Replikation von SARS-CoV-2 in vitro wirksam zu begrenzen.**
- **Es gibt Gründe, Beweise für die Wirksamkeit und Beweise für die Sicherheit bei längerer klinischer Anwendung für andere Indikationen, um die klinische Forschung zu Chloroquin bei Patienten mit COVID-19 zu rechtfertigen.**

- **Sicherheitsdaten und Daten aus hochwertigen klinischen Studien werden dringend benötigt.**

21 March 2020

Duan YJ, Liu Q, Zhao SQ, Huang F, Ren L, Liu L, Zhou YW.

Der Versuch mit Chloroquin bei der Behandlung von COVID-19 und sein Forschungsfortschritt in der forensischen Toxikologie.

2020 Mar 25;36(2). doi: 10.12116/j.issn.1004-5619.2020.02.001. [Epub ahead of print]

Chloroquin ist ein seit langem etabliertes verschreibungspflichtiges Medikament, das häufig klinisch zur Behandlung von Malaria und Bindegewebserkrankungen eingesetzt wird. Es wurde bestätigt, dass das bereits zugelassene Malariamedikament Chloroquinphosphat eine Anti-SARS-CoV-2-Wirkung hat und in diagnostische und therapeutische Richtlinien aufgenommen wurde. Das Bewusstsein für das Risiko, dass Chloroquinphosphat eine akute Vergiftung oder sogar den Tod verursacht, sollte jedoch gestärkt werden. Die gemäß der derzeit klinisch empfohlenen Dosierung und dem Behandlungsverlauf verwendete Dosierung ist größer als die der vorherigen Malariabehandlung. In vielen Provinzen ist eine genaue klinische Überwachung der Nebenwirkungen erforderlich. In diesem Artikel werden die pharmakologischen Wirkungen, Vergiftungen und toxikologischen Mechanismen, der In-vivo-Metabolismus und -Verteilung sowie forensische Probleme von Chloroquin-Arzneimitteln untersucht, um die forensische Praxis und die klinische Arbeit zu unterstützen

21 March 2020

Verschreibungsinformationen für Chloroquin US.

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/009768s037s045s0471bl.pdf (Last accessed March 21, 2020)

23 March 2020

Yueping Li, Zhiwei Xie, Weiyin Lin, Weiping Cai, et.al,

Eine explorative randomisierte, kontrollierte Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Lopinavir / Ritonavir oder Arbidol bei erwachsenen Patienten, die mit leichtem / mittelschwerem COVID-19 ins Krankenhaus eingeliefert wurden

doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.19.20038984>

Laut den Forschern hat die Zugabe von Hydroxychloroquin (HCQ) zusätzlich zur konventionellen Therapie die Zeit bis zur SARS-CoV-2-Clearance in einer 30-Patienten-Studie nicht verkürzt. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Armen in Bezug auf die Zeit, die benötigt wurde, um die Körpertemperatur auf den Normalwert zu bringen, oder die Anzahl der Patienten mit Fortschreiten der Krankheit beobachtet, wie in CT-Scans gezeigt.

Eine sorgfältige Prüfung der Studie zeigt jedoch eine kompliziertere Situation.

Die meisten Patienten in der Kontrollgruppe der Studie wurden gleichzeitig mit anderen antiviralen Medikamenten behandelt, darunter die HIV-Kombination Kaletra und das russische Grippemedikament Arbidol. **Die meisten, aber nicht alle Patienten in der Hydroxychloroquin-Gruppe wurden ebenfalls mit Arbidol behandelt. Alle Patienten erhielten auch Interferon-alpha, wodurch jegliche Bewertung der Chloroquin-Wirkungen vollständig ungültig wurde.**

24 March 2020

[Pagliano P](#), [Piazza O](#), [De Caro F](#), [Ascione T](#), [Filippelli A](#).

Ist Hydroxychloroquin ein mögliches Medikament zur Prophylaxe nach Exposition, um die Übertragung auf Mitarbeiter des Gesundheitswesens, die COVID 19 ausgesetzt sind, zu begrenzen? Clin Infect Dis. 2020 Mar 24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32211764>
PMID: 32211764 DOI: 10.1093/cid/ciaa320

Chloroquin und Hydroxychloroquin können die Replikation in frühen Stadien des Virus hemmen Infektion. Für andere für die SARS-CoV-2-Behandlung vorgeschlagene Arzneimittel, die erst nach einer Zellinfektion stören können, wurde kein ähnlicher Effekt auf frühe Phasen der Coronavirus-Infektion berichtet.

Wir glauben, dass Hydroxychloroquin die Invasion der Atemwege bei HCW wirksam verhindern kann und dass die Verabreichung von Hydroxychloroquin als prophylaktisches Mittel besonders nützlich sein könnte, wenn HCW bei COVID-19-Patienten Hochrisikoverfahren an den Atemwegen durchführt.

Das Wirksamkeitsprofil von Hydroxychloroquin, seine Fähigkeit, die Replikation von Lungenviren für einen Zeitraum von 10 Tagen nach nur einem 5-tägigen Therapiezyklus zu hemmen, und das große Wissen über die Sicherheit, das sich aus seiner Verwendung zur Malariaphylaxe und bei rheumatologischen Erkrankungen ergibt, lassen eine Empfehlung zu Verwendung vor oder nach der Exposition für Patienten, die Verfahren mit hohem Virusdiffusionsrisiko bei Patienten mit COVID-19-Pneumonie durchführen.

26 March 2020

[A.K. Singh](#), [A. Singh](#), [A. Shaikh](#), [R. Singh](#), and [A. Misra](#).

Chloroquin und Hydroxychloroquin bei der Behandlung von COVID-19 mit oder ohne Diabetes: Eine systematische Suche und eine narrative Übersicht mit besonderem Bezug auf Indien und andere Entwicklungsländer.

[Diabetes Metab Syndr](#). Published online 2020 Mar26. doi: [10.1016/j.dsx.2020.03.011](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.011)
PMCID: PMC7102587 PMID: [32247211](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32247211/)

Eine systematische Überprüfung von Hydroxychloroquin und COVID-19

7 April 2020

Belgische Task Force Interim-Richtlinien für Patienten mit Verdacht auf / Bestätigung einer COVID-19-Infektion.

https://epidemiology.wivisp.be/ID/Documents/Covid19/COVID19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf

Basierend auf pharmakokinetischen Simulationen beträgt die empfohlene Dosierung von Hydroxychloroquinsulfat 400 mg BID am Tag 1, gefolgt von 200 mg BID am Tag 2-5.

Aufgrund der langen Eliminationshalbwertszeit des Arzneimittels (32–50 Tage) sollte die Behandlungsdauer 5 Tage nicht überschreiten, um eine Akkumulation von Hydroxychloroquin-Konzentrationen in Plasma und Geweben und das damit verbundene erhöhte Toxizitätsrisiko zu vermeiden, und weil keine besteht In-vitro-Nachweis, dass längere Kurse die Arzneimittelaktivität bei SARS-CoV-2 verbessern.

10 April 2020

Zhaowei Chen, VJijia Hu, Zongwei Zhang, Shan Jiang, Shoumeng Han, Dandan Yan, Ruhong Zhuang, Ben Hu, Zhan Zhang

Wirksamkeit von Hydroxychloroquin bei Patienten mit COVID-19: Ergebnisse einer randomisierten klinischen Studie

doi:<https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>

Die Evidenz bezüglich der In-vivo-Verwendung von Hydroxychloroquin ist begrenzt. Bei COVID-19-Infektion. Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit von Hydroxychloroquin (HCQ) bei der Behandlung von Patienten mit COVID-19. Vom 4. bis 28. Februar 2020 wurden 62 Patienten mit COVID-19 diagnostiziert und in das Renmin Hospital der Wuhan University eingeliefert. **Alle Teilnehmer wurden in einer Parallelgruppenstudie randomisiert. 31 Patienten erhielten eine zusätzliche 5-tägige HCQ-Behandlung (400 mg / Tag). Die Zeit bis zur klinischen Genesung (TTCR), die klinischen Merkmale und die radiologischen Ergebnisse wurden zu Studienbeginn bewertet 5 Tage nach der Behandlung, um die Wirkung von HCQ zu bewerten.**

Bei den 62 COVID-19-Patienten waren 46,8% (29 von 62) männlich und 53,2% (33 von 62) weiblich, das Durchschnittsalter betrug 44,7 (15,3) Jahre. Kein Unterschied in der Alters- und Geschlechtsverteilung zwischen der Kontrollgruppe und der HCQ-Gruppe. **Bei TTCR waren jedoch die Körpertemperatur-Erholungszeit und die Husten-Remissionszeit in der HCQ-Behandlungsgruppe signifikant verkürzt. Außerdem war ein größerer Anteil der Patienten mit verbesserter Lungenentzündung in der HCQ-Behandlungsgruppe (80,6%, 25 von 31) im Vergleich zur Kontrollgruppe (54,8%, 17 von 31).** Bemerkenswerterweise entwickelten alle 4 Patienten eine schwere Erkrankung, die in der Kontrollgruppe auftrat. Es gab jedoch 2 Patienten mit leichten Nebenwirkungen in der HCQ-Behandlungsgruppe.

Bedeutung: **Bei Patienten mit COVID-19 könnte die Verwendung von HCQ die TTCR signifikant verkürzen und die Absorption von Lungenentzündung fördern.**

Clinical Trial ChiCTR2000029559

10 April 2020

Diese Daten stützen vorläufige Hinweise auf eine signifikante Verringerung der durchschnittlichen Krankenhausaufenthaltsdauer (ALOS) bei COVID-19-Patienten, denen Hydroxychloroquin (HCQ) verabreicht wurde.



alone.

Diese Rohdaten wurden durch eine multizentrische Datenerfassung von Agilum Healthcare Intelligence Inc. mit Sitz in Brentwood, Tennessee, generiert und im Hinblick auf die COVID-Dauer des Krankenhausaufenthalts unter verschiedenen Untersuchungsbehandlungen analysiert.

Gender and Age	Failed Treatments		Partial Response		Hydroxychloroquine Only					
	Patients	ALOS	Patients	ALOS	Patients	ALOS	Patients	ALOS		
Female	81	17.5	4	9.0	2,255	6.3	2,340	5.2	5,357	6.0
0-18	8	16.6			4	6.5	23	5.7	35	8.3
19-25					35	5.5	53	4.2	87	4.7
26-35	6	14.5			164	5.3	182	4.6	350	5.1
36-45					268	5.6	241	4.5	507	5.1
46-55	12	14.8			451	5.9	294	4.8	753	5.6
56-65	15	15.3	3	9.3	648	6.3	502	5.2	1,164	6.0
66-75	23	21.0			630	6.6	494	5.4	1,140	6.4
76-85	15	17.2			509	6.9	388	5.7	910	6.5
86+	2	23.5	1	8.0	246	6.5	163	5.8	411	6.3
Male	63	11.4	3	5.7	4,076	6.5	1,696	5.7	5,824	6.3
0-18	5	12.0			7	5.4	8	5.4	20	6.9
19-25					55	6.3	18	3.9	73	5.7
26-35	8	8.6			215	5.6	92	5.0	313	5.5
36-45	5	12.6			497	6.2	161	5.4	661	6.1
46-55	12	8.4			801	6.4	280	5.6	1,092	6.2
56-65	18	12.3	2	4.5	902	6.4	387	5.5	1,307	6.2
66-75	10	14.2	1	8.0	829	6.6	391	5.8	1,225	6.4
76-85	4	14.0			566	7.0	272	6.4	841	6.8
86+	1	4.0			204	6.4	87	6.8	292	6.5
Unknown	1	29.0			40	8.8	37	5.4	78	7.4
19-25					1	3.0	3	5.7	4	5.0
26-35					1	9.0	2	4.5	3	6.0
36-45					3	5.3	3	4.0	6	4.7
46-55					4	5.3	3	7.7	7	6.3
56-65	1	29.0			16	7.2	6	3.2	23	7.1
66-75					8	15.0	4	5.5	12	11.8
76-85					5	10.8	8	6.3	13	7.9
86+					2	6.5	8	5.7	10	5.8
Grand Total	145	14.9	7	7.6	7,071	6.4	4,073	5.4	11,259**	6.1

Die unveröffentlichten Daten wurden aus einer Glockenkurve der Schweregrade der Patienten generiert, die alle Schweregrade umfasste. Daher liefert es nur eine grobe Schätzung eines Hydroxychloroquin-Effekts bei COVID-19-Patienten. Es unterstützt jedoch die französischen Daten, die am 12. April 2020 als Zusammenfassung veröffentlicht wurden.

12 April 2020

Raoult, D.

Kohorte von 1061 COVID-18-Fällen, die mit HCQ-AZ behandelt wurden Kombination mit 9-tägiger Nachuntersuchung.

IHU Méditerranée Infection, Marseille. <http://covexit.com/professor-didier-raoult-releases-the-results-of-a-new-hydroxychloroquine-treatment-study-on-1061-patients/>

Eine Kohorte von 1061 COVID-19-Patienten, die mindestens 3 Tage lang mit der HCQ-AZ-Kombination behandelt wurden, und eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 9 Tagen wurden untersucht. Endpunkte waren Tod, Verschlechterung und Virusausscheidung. Vom 3. März bis 9. April 2020 wurden 59.655 Proben von 38.617 Patienten mittels PCR auf COVID-19 getestet.

Von den 3.165 positiven Patienten, die in die Obhut unseres Instituts aufgenommen wurden, erfüllten 1061 bisher unveröffentlichte Patienten die Einschlusskriterien für eine Hydroxychloroquin-Azithromycin-Studie.

Das Durchschnittsalter betrug 43,6 Jahre und 492 waren männlich (46,4%). Wie in anderen Studien wurde in dieser Studie keine Herztotoxicität beobachtet.

- **Ein gutes klinisches Ergebnis und eine gute virologische Heilung wurden bei 973 von insgesamt 1061 Patienten innerhalb von 10 Tagen (91,7%) erzielt.**
- **Die Mortalität war bei Patienten, die > 3 Tage HCQ-AZ erhalten hatten, signifikant niedriger als bei Patienten, die sowohl an der IHU als auch in allen öffentlichen Krankenhäusern in Marseille mit anderen Therapien behandelt wurden (p <10⁻²).**

Bei 46 Patienten (4,3%) wurde ein schlechtes Ergebnis beobachtet; -10 wurden auf Intensivstationen verlegt, 5 Patienten starben (0,47%) (74-95 Jahre), 31 mussten 10 Tage oder länger im Krankenhaus bleiben.

In dieser Gruppe sind jetzt 25 Patienten geheilt und 16 sind noch im Krankenhaus (98% der bisher geheilten Patienten).

Table 1. Ausgangsmerkmale nach klinischem und virologischem Ergebnis von 1061 Patienten, die mit HCQ + AZ ≥ 3 Tage bei der IHU Méditerranée-Infektion in Marseille, Frankreich, mit Tag 0 zwischen dem 3. März und dem 31. März 2020 behandelt wurden

	Poor virological outcome ^a n (%)	Good outcome n (%)	Poor clinical outcome ^{a,b} n (%)	Total n (%)
Group size	47 (4.4%)	973 (91.7%)	46 (4.3%)	1061 (100%)
Age (years)				
Mean (SD)	47.9 (17.5)*	42.4 (14.7)	69.2 (14.0)***	43.6 (15.6)
Male	19 (40.4%)	450 (46.3%)	23 (50%)	492 (46.4)
Chronic Conditions				
Cancer	0 (0.0%)	21 (2.2%)	7 (15.2%)***	28 (2.6%)
Diabetes	3 (6.4%)	66 (6.8%)	9 (19.6%)***	78 (7.4%)
Coronary	2 (4.3%)	36 (3.7%)	9 (19.6%)***	46 (4.3%)
Hypertension	8 (17%)	120 (12.3%)	23 (50.0%)***	149 (14%)
Respiratory	8 (17%)	96 (9.9%)	8 (17.4%)	111 (10.5%)
Obesity	1 (2.1%)	57 (5.9%)	4 (8.7%)	62 (5.8%)
Comedication(s)				
Metformin	1 (2.1%)	15 (1.5%)	4 (8.7%)**	20 (1.9%)
Beta blockers	6 (12.8%)**	22 (2.3%)	9 (19.6%)***	34 (3.2%)
Dihydropyridine	3 (6.4%)	23 (2.4%)	8 (17.4%)***	34 (3.2%)
AT-II blockers	6 (12.8%)**	22 (2.3%)	14 (30.4%)***	40 (3.8%)
Statins	4 (8.5%)	28 (2.9%)	7 (15.2%)***	38 (3.6%)
Diuretics	2 (4.3%)	28 (2.9%)	5 (10.9%)*	35 (3.3%)
Time between onset of symptoms and first day of treatment start (days)				
Mean (SD)	4.3 (2.5)	6.5 (3.9)	5.9 (4.0)	6.4 (3.8)
Median [Min-Max]	4.0 [0.0-9.0]***	6.0 [0.0-27.0]	5.0 [0.0-16.0]***	6.0 [0.0-27.0]
Clinical classification (NEWS score)				
0-4 (low)	43 (91.5%)*	948 (97.4%)	19 (41.3%)***	1008 (95.0%)
5-6 (medium)	2 (4.3%)	14 (1.4%)	10 (21.7%)	25 (2.4%)
≥ 7 (high)	2 (4.3%)	11 (1.1%)	17 (37.0%)	28 (2.6%)
Low-dose pulmonary CT-scanner within 72 hours of admission^b				
Normal	11/37 (29.7%)	233/642 (36.0%)	4/39 (10.3%)***	245/714 (34.3%)
Limited	23/37 (62.2%)	277/642 (43.2%)	10/39 (25.6%)	307/714 (43.0%)
Medium	3/37 (8.1%)	123/642 (19.2%)	20/39 (51.3%)	146/714 (20.5%)
Severe	0/37 (0.0%)	11/642 (1.7%)	5/39 (12.8%)	16/714 (2.2%)
Viral load at inclusion (Ct - nasal)^b				
Mean (SD)	23.4 (5.1)	26.8 (4.9)	25.8 (4.8)	26.6 (5.0)
Median [Min-Max]	22.1 [14.8-34.0]***	27.3 [12.8-34.0]	25.8 [15.0-33.2]	27.0 [12.8-34.0]
Hydroxychloroquine levels at day 2 (µg/ml)^c				
Mean (SD)	0.25 (0.17)	0.26 (0.16)	0.20 (0.17)	0.25 (0.16)
Median [Min-Max]	0.19 [0.07-0.70]	0.22 [0.00-1.01]	0.15 [0.00-0.75]**	0.21 [0.00-1.01]
Number < 0.1µg/ml	4/24 (16.7%)	15/206 (7.3%)	12/37 (32.4%)***	30/263 (11.4%)

Poor virological outcome (PVirO): viral shedding persistence at day 10,
Poor clinical outcome (PClinO): death or transfer to intensive care unit (ICU) or hospitalization for 10 days or more,
Good outcome: individuals who belonged neither to the PClinO group nor the PVirO group.

- Five patients belonged to both the PVirO and PClinO outcome so the sum of frequencies may be above 1061. SD: standard deviation.
- Including 5 deaths.
- Data available for 928 patients

(56 patients who did not declare any symptom before treatment start were excluded as were 77 patients with missing data);

- for 714 patients,
- for 992 patients,
- for 263 patients.

On low-dose pulmonary CT-scanner, patients were classified as **No lung involvement** (ground glass opacities, consolidation or crazy paving pattern)

Minimal involvement (subtle ground glass opacities)

Intermediate involvement (less than 50% of segment involvement in < 5 segments)

Severe involvement (involvement of more than 5 segments).

The denominator was mentioned when the result was not available for all patients. *: p<0.05; **: p<0.01; ***: p<0.001 (Fisher's exact test, Student t-test, Wilcoxon-Mann-Whitney where appropriate; reference group is good outcome).

Ein verlängerter Virustransport nach Abschluss der Behandlung wurde bei 47 Patienten (4,4%) beobachtet und war bei Diagnose mit einer höheren Viruslast und einer fortgeschritteneren Erkrankung verbunden ($p < 10^{-2}$), aber die Viruskultur war am Tag 10 negativ und alle bis auf einen waren negativ PCR-Cleared am Tag 15.

Ein schlechtes klinisches Ergebnis war signifikant mit dem höheren Alter (OR 1,11), dem anfänglich höheren Schweregrad (OR 10,05) und der niedrigen Hydroxychloroquin-Serumkonzentration verbunden.

Darüber hinaus waren sowohl schlechte klinische als auch virologische Ergebnisse mit Patienten verbunden, die selektive Beta-Blocker und Angiotensin-II-Rezeptorblocker ($P < 0,05$) gegen Bluthochdruck einnahmen.

13 April 2020

J. Gao, Hu, S.,

Update zur Verwendung von Hydroxychloroquin zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19).

Zunehmende Evidenz aus abgeschlossenen klinischen Studien zeigt die Aussichten für die Behandlung von COVID-19 mit Chloroquin und Hydroxychloroquin (Indikationen Hydroxychloroquin ist wirksamer).

- **Chloroquin hat seine Wirksamkeit in leichten und mittelschweren COVID-19-Fällen gezeigt.**
- **Chloroquin ist Lopinavir / Ritonavir bei der Verbesserung der COVID-19-Lungenläsionen überlegen.**
- **Chloroquin hat eine signifikante Wirksamkeit bei der Wiederherstellung der normalen Körpertemperatur gezeigt.**
- **Hydroxychloroquin scheint in einer französischen Studie zur Reduzierung der Virusmenge im Körper wirksamer zu sein als Chloroquin.**

- **Hydroxychloroquin hilft, die Dauer des Hustens zu verkürzen, die Virusmenge im Körper zu reduzieren und negative Lungenläsionen im Röntgenbild zu verbessern.**
- **Wir haben bereits das Einzelpapier kommentiert, an dem 15 Patienten beteiligt waren, die gleichzeitig Interferon-Alpha, Arbidol und Lopinavir / Ritonavir in der Kontrollgruppe erhielten.**

Im Allgemeinen haben abgeschlossene klinische Studien vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit von Chloroquin und Hydroxychloroquin bei der Behandlung von COVID-19 erbracht

Zusammenfassung der Literaturübersicht

Abhängig von einer erfolgreichen Begutachtung der Daten von 1.061 COVID-19-Patienten, die mindestens 3 Tage lang mit der HCQ-AZ-Kombination behandelt wurden, in der am 12. April 2020 veröffentlichten französischen Zusammenfassung von D. Raoult von der IHU Méditerranée Infection und einer erfolgreichen Überprüfung des Papiers vom 10. April 2020 von Zhaowei Chen et al.,

.....Die Anwendung der HCQ-AZ-Kombination, wenn sie unmittelbar nach der Diagnose begonnen wird, scheint eine sichere und wirksame Behandlung für COVID-19 zu sein. In vielen Fällen scheint es das Fortschreiten von Atemwegserkrankungen und die Dauer des Krankenhausaufenthalts zu stoppen.

Im Zusammenhang mit einer wachsenden COVID-19-Pandemie ist es sinnvoll, die FRÜHE Verwendung von Hydroxychloroquin vorzuschlagen, um die Anzahl der COVID-Krankenhausaufenthaltstage zu verringern und damit eine höhere Patientenfluktuationsrate und eine effizientere Nutzung des begrenzten Krankenhauses zu erzielen Ventilatoren.

Der Befund in der am 10. April 2020 durchgeführten Bruttodatenstudie, der eine leicht verlängerte durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer (ALOS) in der Bevölkerungsgruppe mit HCQ / CQ / Azithromycin zeigt, muss weiter untersucht werden. **Azithromycin kann beim Menschen die gleichen Herzleitungseffekte wie Chloroquin zeigen, es gab jedoch keine weit verbreitete Abneigung gegen seine Verschreibung. Etwa 4.000 Personen wurden inzwischen COVID-Dosen von Hydroxychloroquin verabreicht, und es wurde kein einziges Herzleitungsproblem festgestellt.**

Meinung

Historische Kontrollen werden in vielen früheren Studien in der Medizin verwendet. In dieser Hinsicht ist die Sicherheit von Hydroxychloroquin gut dokumentiert. Wenn die sichere Anwendung dieses Arzneimittels gegen seine offensichtliche Wirkung projiziert wird, das Fortschreiten früher Fälle auf die Verwendung von Beatmungsgeräten zu verringern, ist es schwierig zu verstehen, dass die für das US-Pandemiemanagement zuständigen Behörden nicht bereit sind, seine Verwendung in frühen COVID-19-Fällen zu empfehlen . Die Auswirkungen der Chloroquine wurden erstmals vor 15 Jahren von der CDC-eigenen Special Pathogens Unit beschrieben.