



Original Investigation | Infectious Diseases

Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection A Randomized Clinical Trial

Mayla Gabriela Silva Borba, MD; Fernando Fonseca Almeida Val, PhD; Vanderson Souza Sampaio, PhD; Marcia Almeida Araújo Alexandre, MD; Gisely Cardoso Melo, PhD; Marcelo Brito, MSc; Maria Paula Gomes Mourão, MD; José Diego Brito-Sousa, MSc; Djane Baía-da-Silva, PhD; Marcus Vinitius Farias Guerra, MD; Ludhmila Abrahão Hajjar, MD; Rosemary Costa Pinto, BSc; Antonio Alcirley Silva Balieiro, MSc; Antônio Guilherme Fonseca Pacheco, MD; James Dean Oliveira Santos Jr, PhD; Felipe Gomes Naveca, PhD; Mariana Simão Xavier, MSc; André Machado Siqueira, MD; Alexandre Schwarzbald, MD; Júlio Croda, MD; Maurício Lacerda Nogueira, MD; Gustavo Adolfo Sierra Romero, MD; Quique Bassat, MD; Cor Jesus Fontes, MD; Bernardino Cláudio Albuquerque, MD; Cláudio-Tadeu Daniel-Ribeiro, MD; Wuelton Marcelo Monteiro, PhD; Marcus Vinicius Guimarães Lacerda, MD; for the CloroCovid-19 Team

臺北市立聯合醫院教研部
顏如娟教學主治醫師
教學主治醫師群
邱婷芳主任
璩大成副總院長

Mayla Gabriela Silva Borba et al.

JAMA Network Open. 2020;3(4.23):e208857. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8857

摘要



- 目的:評估在嚴重COVID-19以氯奎CQ兩種不同劑量治療的安全性與有效性(efficacy)。
- 研究設計與族群:採**平行，雙盲，隨機2B期臨床試驗**。共有81名嚴重COVID-19病人參加，時間為20200323到20200405，在巴西Amazon Manaus醫學中心執行。
- 介入:**高劑量組CQCQ10日共12g,低劑量組CQ5天共2.7克**。
- 主測量成果指標:**預期降低50%致死率**，時間是第13天。第二結束點(end point)包含**受試者臨床狀態，檢驗室數據與心電圖結果**。**病毒RNA拭子**在**第0天與第4天探測**。
- 結果:預定要440個病人，兩組平行檢驗組共81個，分別為高劑量氯奎41人，低劑量40人。81受試者平均年齡51.1歲，75.3%為男性。在高劑量氯奎組平均年齡較老(54.7與47.4歲)且心臟病較多(17.9%)。病毒RNA在高劑量組為75.6%，低劑量組為77.5%。死亡率在第13天時高劑量組是39%，低劑量組是15%。高劑量組QTc>50mSec有18.9%，比低劑量組11.1%高。
- 結論:**基於安全考量，在嚴重COVID-19病人不建議使用高劑量CQ氯奎，特別是與azithromycin, oseltamivir等會延長QT Interval藥物一起使用**。

Mayla Gabriela Silva Borba et al.

摘要1



Original Investigation | Infectious Diseases

Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate
as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized
With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection
A Randomized Clinical Trial

- 目的:評估在嚴重COVID-19以氯奎CQ兩種不同劑量治療的安全性與有效性(efficacy)。
- 研究設計與族群:採**平行，雙盲，隨機2B期臨床試驗**。在巴西。
- 介入:**高劑量組CQ每日投與兩次600mgCQ10日共12gCQ,低劑量組CQ第0天投與兩次450mgCQ，第1到第4天投與450mgCQ共2.7克。**
- 主測量成果指標:高劑量CQ組比低劑量組**預期降低50%致死率**，時間是第**13**天。第二結束點(end point)包含**受試者臨床狀態，檢驗室數據與心電圖結果**。病毒RNA拭子在第0天與第4天採測。

摘要2



- 結果:預定要440個病人，兩組平行檢驗組共81個，分別為高劑量氯奎41人，低劑量40人。81受試者平均年齡51.1歲，75.3%為男性。在高劑量氯奎組平均年齡較老(54.7與47.4歲)且心臟病較多(17.9%)。病毒RNA在高劑量組為75.6%，低劑量組為77.5%。死亡率在第13天時高劑量組是39%，低劑量組是15%。高劑量組QTc>50mSec有18.9%，比低劑量組11.1%高。
- 結論:研究的初步結果顯示:基於安全考量，在嚴重COVID-19病人不建議使用高劑量CQ氯奎，特別是與azithromycin, oseltamivir等會延長QT Interval藥物一起使用。不過本研究結果無法將推論用於非屬於嚴重的COVID-19病人身上。

摘要2



- 結果:預定要440個病人，兩組平行檢驗組共81個，分別為高劑量氯奎41人，低劑量40人。81受試者平均年齡51.1歲，75.3%為男性。在高劑量氯奎組平均年齡較老(54.7與47.4歲)且心臟病較多(17.9%)。病毒RNA在高劑量組為75.6%，低劑量組為77.5%。死亡率在第13天時高劑量組是39%，低劑量組是15%。高劑量組QTc>50mSec有18.9%，比低劑量組11.1%高。
- 結論:研究的初步結果顯示:基於安全考量，在嚴重COVID-19病人不建議使用高劑量CQ氯奎，特別是與azithromycin, oseltamivir等會延長QT Interval藥物一起使用。不過本研究結果無法將推論用於非屬於嚴重的COVID-19病人身上。

前言1

- COVID-19自2019年12月在中國湖北武漢開始爆發，到2020年3月全球流行。由於無有效治療方式，最近的文獻在探討氯奎(Chloroquine)或是氵基氯奎(Hydroxychloroquine)對於SARS-CoV-2感染的治療成效。這兩種藥都是用於治療瘧疾和一些風濕性疾病。氵基氯奎自1946年開始使用以來，多用於如紅斑性狼蒼與類風溼性關節炎。
- 這兩種藥如果使用較久如數月數年之久，可能會造成視網膜病變(為黃斑部病變)，肌肉病變也曾被報導過。最麻煩的是影響心律，造成QT interval 延長，而可能導致至死型心律不整如心室頻脈(ventricular tachycardia)或是多型性心室性心搏過速(torsade de Pointes)。

前言2

- 氯奎自1960年末期以來首先被發現在體外有抗病毒效果。最近2個研究發現在高劑量使用下具有抗SARS-CoV-2效果
- 氯奎在治療COVID-19，比起不使用氯奎對照組能有較佳的抑制肺炎惡化，改善胸部影像表現，與促使病毒排出，而達成縮短病程的成效。在一個法國20個治療COVID-19病人的研究中，使用烴基氯奎並使用azithromycin組的病人在排除SARS-CoV-2，以鼻咽拭子病毒呈現陰性的比率比對照組呈現有意義的差別的高。雖然研究仍屬初探，樣本數不足以達成有效力的推論，仍然值得探討氯奎對於治療COVID-19的效用，並且瞭解治療過程的演化與預後(evolution, prognosis).

前言3

- 廣東衛健委員會建議:在18到64歲的COVID-19輕症，中症與重症病人，以每天2次500毫克使用10天共10克氯奎來加以治療，如擔心藥物不良效應(adverse effect),可以縮短成5天加以避免，但是抗病毒效果就可能喪失。所以，也沒有合適的總劑量的建議。多數的劑量建議本於專家的意見。
- 基於許多國家已經開始“恩慈”使用氯奎或是烴基氯奎來治療COVID-19重症，如果不執行placebo對照組比較的臨床研究是不符合倫理的。本研究目的主要在評估氯奎安全性，次要評估治療COVID-19重症在兩組不同劑量下的效能如何。作者將81個重症COVID-19分成兩組不同劑量，發表成果數據，並因為獨立藥物數據安全監控委員會[data safety and monitoring board (DSMB)]在定期監控其安全活動，發現一些如死亡率上升，而在內部的不預期計畫的安全分析中，決定中止全程研究。

方法 1

- 本研究符合赫爾辛基倫理規範，也有病人的書面同意書，特別的是他們有一臨床醫師，流行病學家與感染科專家組成一個虛擬的獨立藥物數據安全監控委員會[data safety and monitoring board (DSMB)]. 監督研究的規程(protocol), 每日召開會議追蹤研究活動的安全議題。該試驗報告依照試驗報告的強化標準準則Consolidated Standards of Reporting Trials ([CONSORT](#))撰寫。

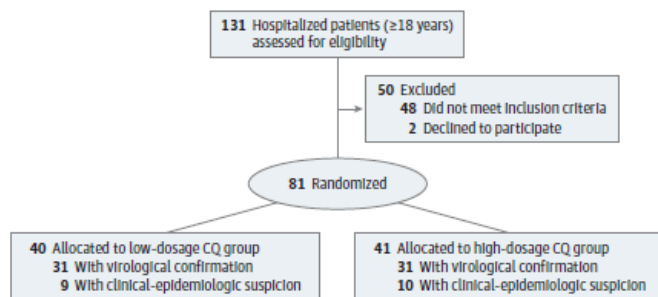
方法2 研究設計與地點

- CloroCovid-19 是平行，雙盲，隨機2B期臨床試驗，時間為20200323到20200405，在巴西西部Amazon state亞馬遜州 Manaus的Hospital e Pronto-Socorro Delphina Rinaldi Abdel Aziz醫院，是屬於醫學中心的醫院執行，該醫學中心擁有350床加護病房，是目前巴西專責治療SARS-CoV-2 感染的嚴重呼吸道症候群病人。使用的資料是醫院的電子病歷Medview系統。蒐集的資料有臨床分析，檢驗數據，與電腦斷層影像學檢查等。
- 亞馬遜州 Amazon state是巴西最大的州有250萬居民，Manaus是亞馬遜州 的最大城市。
- 在本研究一開始，Manaus地區就有SARS-CoV-2 本土傳播案例。

方法3受試者

- 收案標準:臨床上疑似COVID-19ARDS重症病人，年齡在18到64歲並符合以下標準:呼吸速率每分鐘>24次，一般大氣下周邊血氧<90%，與/或血壓<65mm-Hg需使用升壓劑,寡尿或意識不好。18歲以下因預後較好，併發症與死亡率較低，不在研究裡作為受試者。至於病毒核酸拭子確診，作者覺得如果等確診會延遲隨機分配，所以疑似案例也加入。而作者認為主題是安全性，所以病毒確診與否不是主要的議題。
- 如圖1所示流病調查與病毒檢查結果已呈現。

Figure 1. Study Flow Chart



Eligible participants were allocated at a 1:1 ratio to receive chloroquine (CQ) in 2 groups at either high dosage (600 mg CQ twice daily for 10 days) or low dosage (450 mg CQ twice daily on the first day and 450 mg once daily for 4 days).

方法4 樣本數計算

- 第一項或是主要的結果指標outcome:假設重症COVID-19的死亡率是20%，而高劑量的氯奎能夠比低劑量的氯奎降低50%死亡率。據此，如果兩組收案數目是一樣的，在這裡是40 與41，當要達成80% 效力power，與5% α 的統計學上意義，每組需有197人對照組，兩組共394人。又考慮可能有10%耗損，最後樣本數需440人。軟體採R 3.6.1 版並使用Trial Size and gsDesign 套裝軟體。(不過本研究無此對照組，以文獻上的歷史性案例死亡率以及其他原本在加護病房入住的病人的死亡率比較)

方法5程序1

- 在文獻上氯奎的劑量眾說紛紜，莫衷一是。本研究堅持要使用高劑量氯奎原因如下:1.原則上，依照動物檢驗(in vitro),抗病毒要高劑量。2.高劑量氯奎每日兩次600毫克，連續使用28天用於癌症治療，就算是第一期試驗也證實安全無虞。3.在未知的可能致死的重症危急病人，使用氯奎的益處大於藥物不良反應。4.在巴西僅有150毫克，無法如廣東以500毫克每日兩次使用，故用4顆150毫克共600毫克劑量，避免分割藥錠。5.巴西人BMI身體質量指數偏高，中位數在28.1左右，四分位數分別為[26.0-31.6]。6.休克病危病人的腸胃吸收不佳，而巴西僅有口服錠劑可以使用，而無靜脈注射藥物可以使用。
- 而低劑量組的劑量是由巴西的衛生部根據專家意見建議得來。

方法5程序2

- 高劑量組氯奎CQ每日投與兩次600mgCQ氯奎10日共12g氯奎CQ,低劑量組氯奎CQ第0天投與兩次450mg氯奎CQ，第1到第4天投與450mg氯奎CQ共2.7克。
- 使用的是Farmanguinhos廠牌150毫克氯奎與安慰劑，高低劑量人數1比1比率。高劑量早晚4顆氯奎共10天12克氯奎。低劑量第0天早晚3顆氯奎加上1顆安慰劑，第1天到第4天共四天一次3顆氯奎，另一顆安慰劑，另一次4顆安慰劑。第5到第9天早晚各四顆安慰劑，總共2.7克氯奎。

方法5程序3

- 對於這些急性呼吸窘迫症候群ARDS病人，在巴西這時候是流感季節，同時第0天起施與靜脈注七天射ceftriaxone 1g每12小時1次，並加上Oseltamivir 75 mg 每日2次連續5 天。(在亞馬遜州，流感季節從1月到四月。)
- 評估的參數由臨床人員記錄從第0天到病人出院或是死亡為止，每天測量觀測紀錄。若是出院病人，則是在第13天與第28天在紀錄。評估氯奎效能與安全性結果。檢驗檢查與心電圖檢查依照醫師指示執行。數據資料紀錄登錄在Medview電子病歷系統，再經由床邊平板上傳到研究電子資料庫(Research Electronic Data Capture)，而此資料庫再由外部試驗監控人員確認。

方法5 結果指標outcomes

- 安全結果指標outcomes包含治療時的不良事件adverse events,以及治療提早中止。不良事件依照國家癌症機構共同術語標準(National Cancer Institute Common Terminology Criteria)予以分類。這個研究的首要結果指標(primary outcome, primary end point)是死亡率:預期在高劑量氟奎者在第28天時是低劑量者死亡率20%的一半，亦即10%。
- 第2個結果指標(secondary end points)是第13天時受試者臨床狀況，檢驗數據，第13天與第28天的心電圖。住院時的臨床狀況，插管天數(如果有數據)，輔助氧氣使用狀況，病人若是死亡則是記錄是從治療開始後的第幾天。
- 本研究於此，首要結果指標(primary outcome)是以第13天的死亡率呈現。
- 另一組被招募進入研究的病人是本來就已經住在加護病房的病人的死亡率。
- 病毒檢測是在第0天與第4天時採側RNA核酸拭子檢測。

方法6隨機與雙盲

- 由獨立統計學家產生電子亂數表，每4個受試者一組共110組blocks,此亂數表由 3.6.3R版本，blockrand套裝軟體產出。受試者由藥師隨機分配進入高劑量，低劑量，之後藥師依照被分配到的研究序號來提供藥物，按照時間順序準備藥物。
- 萬一有嚴重的不良事件發生，只有獨立藥物數據安全監控委員會成員 [data safety and monitoring board (DSMB)]可以解盲(demasking)。
- 在本研究中，由於一個未事先規劃的初步分析提早執行，並決定本研究提早結束。因為在這個時間點發現:總體overall 死亡率高於25%，還發生嚴重心臟藥物不良事件。

方法7檢驗數據分析

- 血液與生化檢驗數據由自動化機器執行。
- 2套鼻咽拭子，1套口咽拭子送交SARS-CoV-2 RNA病毒檢測，用的是QIAamp Viral RNA Mini Kit (Qiagen)產品，之後完全依照美國疾管署準則操作。
- 當2套鼻咽拭子與1套口咽拭子檢查有2個檢查結果為陽性視為陽性(cycle threshold <40.00)，僅有定性，無病毒定量檢查。
- 檢查時間在第0天和第4天。

方法8 統計方法

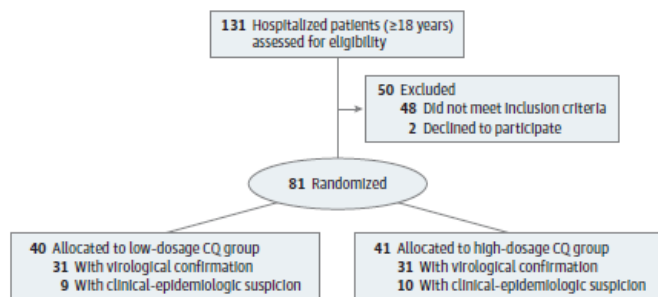
- 原來要做組間Interim analysis，當樣本數達到25
 50 75 100%開始分析。但是因為全球疫情申報系統
 關係，死亡率每天都會更新公開，獨立藥物安全監
 控委員會成員DSMB也不例外的被告知，無法雙盲。
 後來改採Intend-to-treat analysis立意治療分析來
 做安全與效能分析。藥物錯拿或是未拿部分，以及
 因為肝腎功能修正劑量部分無法每天記錄，以致無
 法做規程 (per-protocol) 分析。
- 人口學資料，檢驗室數據，臨床數據以描述性統計
 分析(descriptive statistics)。
- 評估高低劑量氯奎的安全性，死亡的占比以95%信
 賴區間表示，並與歷史上，未使用氯奎的病人的死
 亡占比95%信賴區間加以比較。

方法9 統計方法

- 類別變項以 χ^2 tests 與 Fisher exact tests 執行統計分析比較。
- 以 t test 比較 mean 或是 Mann-Whitney test 比較 median
- Kaplan-Meier estimate curves 做死亡累積比率 cumulative proportion 存活分析模式 survival models，Log-rank 或 peto-peto tests 來分析存活時間與事件分析(依據樣本數選擇)。
- 探索式多變項分析以邏輯回歸執行 評估治療端與死亡率相關的強度，並以年齡校正。以計算出勝算比 Odds ratios 與 95% 信賴區間。以 R3.6.1 版本執行統計，雙尾 $P < 0.05$ 視為統計學上有意義差別。

結果1

Figure 1. Study Flow Chart



Eligible participants were allocated at a 1:1 ratio to receive chloroquine (CQ) in 2 groups at either high dosage (600 mg CQ twice daily for 10 days) or low dosage (450 mg CQ twice daily on the first day and 450 mg once daily for 4 days).

- 如圖1所示，共有81人隨機分為2組。高劑量41人，低劑量40人。DSMB獨立藥物安全監控委員會於20200405執行初步分析，11人死亡，其中7人屬於高劑量組，4人屬於低劑量組，病毒RT-PCR事後檢測顯示81人中有62人，亦即76.5%為COVID-19確診病人，在低劑量組31人佔了77.5%，高劑量組31人佔75.6%。19名未能以病毒RT-PCR確診的病人，在臨床上與流行病學上表現與COVID-19相吻合。

結果2

Table 1. Demographic, Clinical, Laboratory, and Radiographic Findings of Patients at Baseline

Variable	No./total No. (%) ^a	Low-dosage group (n = 40) ^b	High-dosage group (n = 41) ^c
Age, mean (SD), y	51.1 (13.9)	47.4 (13.3)	54.7 (13.7)
Women	20/81 (24.7)	10/40 (25.0)	10/41 (24.4)
Race			
White	17/81 (21.0)	10/40 (25.0)	7/41 (17.1)
Mixed	58/81 (71.6)	28/40 (70.0)	30/41 (73.2)
Black	6/81 (7.4)	2/40 (5.0)	4/41 (9.8)
Pregnant	2/20 (10.0)	1/10 (10.0)	1/10 (10.0)
History of smoking			
Never	33/48 (68.8)	18/24 (75.0)	15/24 (62.5)
Current	4/48 (8.3)	3/24 (12.5)	1/24 (4.2)
Former	11/48 (22.9)	3/24 (12.5)	8/24 (33.3)
Comorbidities			
Hypertension	25/55 (45.5)	10/27 (37)	15/28 (53.6)
Diabetes	14/55 (25.5)	5/27 (18.5)	9/28 (32.1)
Alcohol use disorder	14/51 (27.5)	8/26 (30.8)	6/25 (24)
Heart disease	5/55 (9.1)	0/27	5/28 (17.9)
Asthma	4/54 (7.4)	1/26 (3.8)	3/28 (10.7)
Chronic kidney disease	4/54 (7.4)	1/26 (3.8)	3/28 (10.7)
Rheumatic diseases	3/55 (5.5)	3/27 (11.1)	0/28
Liver diseases	2/55 (3.6)	2/27 (7.4)	0/28
Tuberculosis	2/55 (3.6)	2/27 (7.4)	0/28
HIV/AIDS	1/55 (1.8)	0/27	1/28 (3.6)
Oxygen therapy on admission	72/81 (88.9)	36/40 (90.0)	36/41 (87.8)
Body temperature, °C			
<37.5	59/79 (74.7)	30/39 (76.9)	29/40 (72.5)
37.5–38.0	10/79 (12.7)	6/39 (15.4)	4/40 (10)
38.1–39.0	10/79 (12.7)	3/39 (7.7)	7/40 (17.5)
Heart rate, mean (SD), bpm	91 (17.5)	91.6 (18.7)	90.4 (16.4)

Heart rate, mean (SD), bpm	91 (17.5)	91.6 (18.7)	90.4 (16.4)
Respiratory rate, median (IQR), rpm	26.0 (21.0–30.0)	25.0 (22.0–30.0)	28.0 (20.0–31.0)
Mean blood pressure, mean (SD), mm Hg	94.4 (17.1)	96.2 (18.8)	92.7 (15.4)
BMI, median (IQR)	28.1 (26.0–31.6)	28.9 (26.1–32.7)	27.1 (25.7–31.2)
Capillary refill time, sec	13/55 (23.6)	6/26 (23.07)	7/27 (25.9)
Oxygen saturation, median (IQR), %	96 (94.0–98.0)	96 (93.0–98.0)	95 (94.0–98.2)
White blood cell count, mean (SD), / μ L	10 100 (4600)	10 000 (4500)	10 200 (4800)
Hemoglobin, mean (SD), g/dL	1.28 (0.23)	1.32 (0.26)	1.24 (0.19)
Platelet count, median (IQR), $\times 10^3$ / μ L	211.0 (182.8–258.5)	196.5 (172.5–256)	215.0 (184.2–257.5)
Alanine aminotransferase, median (IQR), U/L	65.2 (49.7–103.8)	51 (39.1–53.8)	100 (92.3–115.1)
Creatinine, median (IQR), mg/dL	0.02 (0.01–0.03)	0.01 (0.01–0.02)	0.02 (0.01–0.03)
Lactate dehydrogenase, median (IQR), U/L	948 (810.0–1139.8)	900 (553.0–1009.0)	1010 (869.0–1337.5)
Creatine, median (IQR), U/L			
Kinase	95.2 (61.9–250.4)	82.8 (55.8–177.4)	96.8 (70.8–279.0)
Kinase MB	20 (15.8–25.9)	18.6 (15.8–24.5)	20.9 (15.8–27.3)
C-reactive protein, median (IQR), mg/dL	8.48 (6.98–9.47)	8.09 (6.19–9.51)	8.61 (7.73–9.19)
QTc interval, mean (SD), milliseconds	424.7 (27.4)	421.9 (24.0)	427.8 (31.0)

Table 1. Demographic, Clinical, Laboratory, and Radiographic Findings of Patients at Baseline (continued)

Variable	No./total No. (%) ^a	Low-dosage group (n = 40) ^b	High-dosage group (n = 41) ^c
Radiologic findings			
Ground-glass opacity infiltration			
Unilateral	41/81 (50.6)	20/40 (50.0)	21/41 (51.2)
Bilateral	8/81 (9.9)	6/40 (15.0)	2/41 (4.9)
Consolidation			
Unilateral	25/81 (30.9)	15/40 (37.5)	10/41 (24.4)
Bilateral	15/81 (18.5)	7/40 (17.5)	8/41 (19.5)
Pleural effusion	5/81 (6.2)	3/40 (7.5)	2/41 (4.9)
qSOFA score ≥ 2	27/81 (33.3)	10/40 (25.0)	17/41 (41.5)

結果3:族群特徵

- 如Table 1所示，總體平均年齡51.1歲，男性佔多數(約75%)，共病以高血壓45.5%最多，其次是喝酒27.5%，還有糖尿病25.5%。高劑量組平均年齡比較大是54.7歲，低劑量組47.4歲。高劑量組的心臟病共病也比低劑量組較多(17.9% VS 0%)。
- 心肌炎的發生(定義為creatinine kinase –MB CKMB>兩倍正常值)。發生的原因可能是嚴重敗血症的併發症或是病毒直接侵犯心肌。26位中有2位病人發生心肌炎，每組各一位。但是都沒有做心臟超音波檢查。
- 所有病人都有服用azithromycin，高低劑量組使用oseltamivir 分別為 92.5% (37 of 40)與86.8% (33 of 38)。

結果4:安全結果指標 Table2

Table 2. Safety Outcomes in the Intention-to-Treat Population Until Day 13^a

Variable	No/ total No. (%)					
	All patients			COVID-19 confirmed cases		
	Total	Low-dosage group ^b	High-dosage group ^c	Total	Low-dosage group ^b	High-dosage group ^c
Hemoglobin decreased ^d	11/42 (26.2)	4/18 (22.2)	7/24 (19.2)	7/29 (24.1)	3/11 (27.3)	4/18 (22.2)
Creatinine Increased ^e	16/38 (42.1)	7/15 (46.7)	9/23 (39.1)	13/27 (48.1)	5/9 (55.6)	8/18 (44.4)
CK Increased	13/33 (39.4)	6/19 (31.6)	7/14 (50.0)	9/24 (37.5)	3/15 (20.0)	6/9 (66.7)
CKMB Increased	10/26 (38.4)	3/13 (23.1)	7/13 (53.8)	7/22 (31.8)	3/13 (23.1)	4/9 (44.4)
QTcF >500 ms ^f	11/73 (15.1)	4/36 (11.1)	7/37 (18.9)	8/57 (14.0)	1/27 (3.6)	7/29 (24.1)
Ventricular tachycardia	2/73 (2.7)	0/36	2/37 (2.7)	2/62 (3.2)	0/31	2/31 (6.5)

Abbreviation: CK, creatine phosphokinase; CKMB, creatinine phosphokinase-MB; COVID-19, coronavirus disease 2019; QTcF, QT interval corrected by the Fridericia method.

^a Not all patients completed day 13 visit before this article was finalized.

^b Low-dosage group received chloroquine for 5 days (450 mg twice daily on the first day and 450 mg once daily for 4 days).

^c High-dosage group received chloroquine for 10 days (600 mg twice daily for 10 days).

^d Decreases in hemoglobin level of more than 3 g/dL or 30% or greater from baseline are shown.

^e Increases in creatinine serum levels of 30% or more from baseline are shown.

^f Serious adverse events related to the trial regimen were prolongation of the QTcF.

CK與CKMB在33個病人中有13人39.4%異常升高。如果是COVID-19確診的CK與CKMB在25個病人中分別有9人37.5%與22個病人中7個31.8%異常升高。而CK升高比較容易發生在高劑量組(7/14[50%]VS6/19[31.6%])僅一位發生橫紋肌溶解症rhabdomyolysis,原因可能是COVID-19也可能是服用氯奎。

73位病人中有11個有以Fridericia方法校正後QTcF>500mSec,COVID-19確診57位中有8個人QTcF>500mSec。在高劑量組QT>500mSec比較高 (7 of 37 [18.9%] vs 4 of 36 [11.1%])。

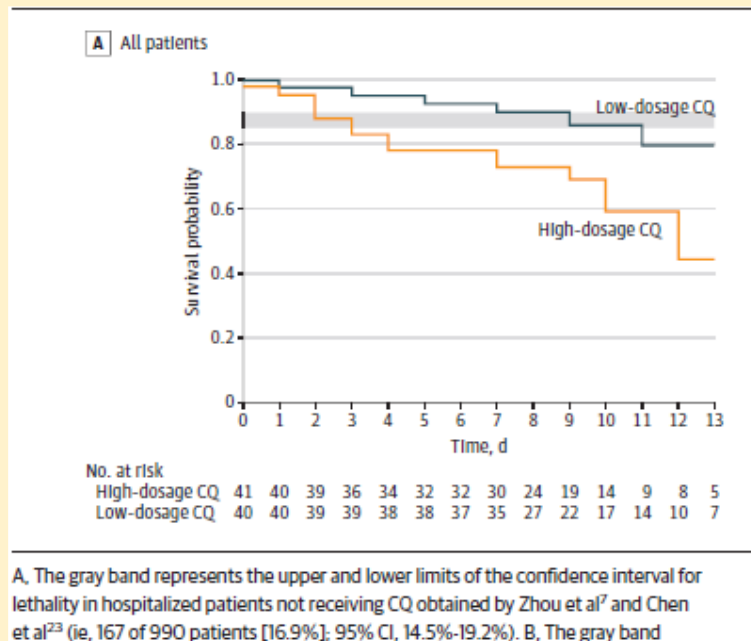
Mayla Gabriela Silva Borba et al.

JAMA Network Open. 2020;3(4.23):e208857. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8857

結果5:安全結果指標 Table 2

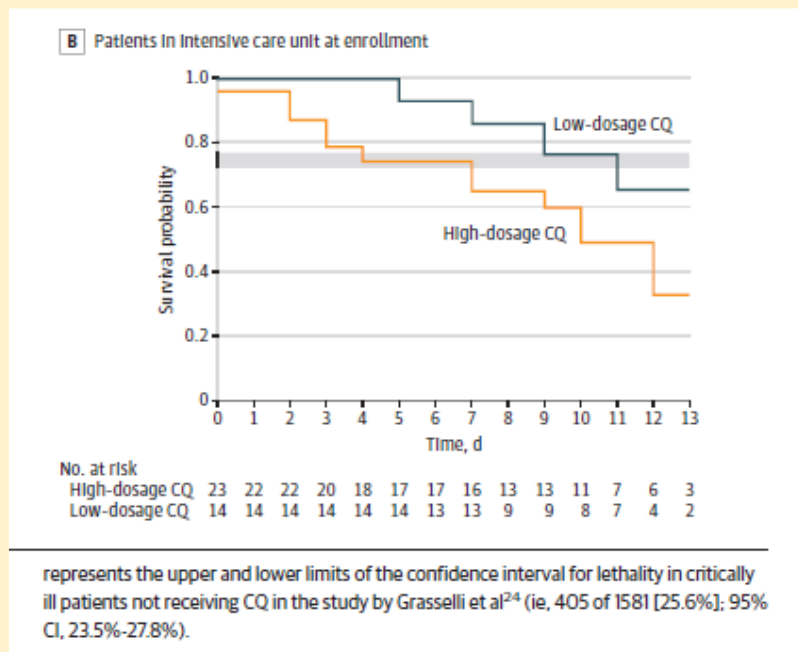
- 在高劑量組有兩個病人都是COVID-19確診，經歷死亡前心室頻脈。而非多型性心室性心搏過速(torsade de Pointes).這種嚴重致死心律不整往往因QTc延長促發。作者並沒有根據體重換算氯奎劑量，但是只有一個病人體重<110磅。關於身體質量指數在兩組是接近的。
- 血紅素在42位病人中有11位下降，佔比26.2%. Creatinine肌肝酸在38人中有16人上升，佔比42.1%。兩組在血液學與腎臟毒性無明顯差異。

結果6:死亡指標 Lethality Outcomes



- 本研究的死亡率為**27.2%(95% CI, 17.9%-38.2%)**，與2篇主要類似病人的meta-analysis**95%CI重疊(95% CI, 14.5%-19.2%)**，這些病人並未接受氯奎。圖2A表示的是高低劑量兩組與文獻上歷史上位接受氯奎治療的存活比較
- 在高劑量組死亡率是**39.0% (16 of 41)**；而在低劑量組死亡率是**15.0% (6 of 40)**。
- 存活模式分析顯示兩組與文獻上歷史上位接受氯奎治療的存活比較無明顯差異。雖然在**高劑量組有較多死亡案例(log-rank, -2.183; $P = .03$)**。另一個分析排除5個慢性心臟病人(6.2%)後結果也是類似，(log-rank, -2.188; $P = .03$)
- 在死亡案例中，高劑量組有14 / 16 (87.5%)的偵測到病毒核酸RNA存在，低劑量組有5 / 6 (83.3%)的偵測到病毒核酸RNA存在。

結果7:死亡指標 Lethality Outcomes



- 圖2B是與方法中提到與另一組本來就住加護病房的重症危急病人比較存活模式。結果顯示:兩組與該組住加護病房者survival analysis存活模式分析並無差異。

結果8

- 共有27個病人在第0天與第4天接受鼻咽拭子核酸RT-PCR檢測。結果只有6個(22.2%)核酸RT-PCR呈現陰性結果。

結果9:治療端與死亡率相關性

Table 3. Clinical Details of 5 Patients Enrolled in the High-Dosage Group With Previous Cardiac Disease

Age, y	Sex	Race	First QTcF, ms	Previous cardiac disease	Other comorbidities	Death
70s	Woman	Black	478	Heart failure	Hypertension, diabetes, and chronic kidney disease	No
60s	Man	Mixed	488	Coronary chronic disease	Hypertension and diabetes	Yes
40s	Woman	White	457	Heart failure	Chronic obstructive pulmonary disease and obesity	No
60s	Man	Mixed	440	Coronary chronic disease	None	Yes
70s	Man	White	NA	Atrioventricular block	Hypertension	Yes

Abbreviations: NA, not available; QTcF, QT interval corrected by the Friderica method.

在高劑量組與死亡率呈現相關性是(odds ratio, 3.6; 95% CI, 1.2-10.6；然而經由探索式多變項分析以邏輯回歸執行評估治療端與死亡率相關的強度，並以年齡校正後高劑量組與死亡率就不呈現相關(odds ratio, 2.8; 95% CI, 0.9-8.5). 在5個有慢性心臟病的病人中有3位死亡，臨床資料如上表3所示。

結果9

Table 1. Clinical Details and Cumulative CQ Dosage per Kilogram in 12 Patients With QTcF Prolongation and Ventricular Tachycardia

Age (years)	Gender	Ethnicity	First prolonged QTcF (ms)	Ventricular tachycardia	Comorbidities	Death	Cumulated CQ dosage until first prolonged QTcF (mg/kg)	Day of the first prolonged QTcF or VT	Day of death	Study arm
40s	Male	Mixed	508	No	Obesity	Yes	32.1	2	6	High dosage§
40s	Male	Mixed	NA	Yes	Hypertension	Yes	14.1	1	1	High dosage§
50s	Male	Mixed	543	No	Hypertension, diabetes, and previous acute myocardial infarction	Yes	42.4	2	11	High dosage§
50s	Female	Mixed	507	Yes	Obesity and chronic kidney disease	Yes	56.5	3	6	High dosage§
50s	Female	Mixed	520	No	Hypertension, diabetes, HIV/Aids and chronic kidney disease	Yes	36.9	1	11	High dosage§
20s	Female	White	545	No	Hypertension and chronic kidney disease	No	48.8	4	-	Low Dosage¶
30s	Male	Mixed	502	No	Obesity	No	24.2	4	-	Low Dosage¶
50s	Female	Mixed	514	No	Hypertension and former smoking	No	51.4	2	-	High dosage§
30s	Male	Mixed	557	No	No comorbidities	Yes	48.0	1	8	High dosage§
30s	Female	Mixed	559	No	Rheumatic disease	No	45.0	4	-	Low Dosage¶
40s	Female	Mixed	502	No	Diabetes and liver disease	No	42.2	3	-	Low Dosage¶
50s	Male	Mixed	573	No	Cardiac bypass	Yes	30.0	1	2	High dosage§

¶ Low dose CQ for 5 days (450mg CQ twice daily on the first day and 450mg once a day for the remaining 4 days);

§ High dose CQ (600 mg CQ twice daily for 10 days).

NA: non-available

© 2020 Borba MGS et al. *JAMA Network Open*.

如左supplement2所示，
死亡案例既無心室頻脈
(ventricular tachycardia)或
多型性心室性心搏過速
(torsade de Pointes)。無法
從QTcF延長第一天到死亡
建立關聯，或是從累積的
劑量建立關聯。整體來
說，19/22(86.4%)在死亡
前就確診。基於以上結果，
亦即原本研究的假說剛好
相反，獨立藥物數據安全
監控委員會DSMB建議立
即中止所有年齡層高劑量
組治療，解盲後，讓病人
轉入低劑量組氯奎治療。

討論1

- 於此全球大流行疫情的特殊狀況，醫療人員面臨提供醫療協助與產出可信賴數據資料的兩難。而產出可信賴數據資料可以產生改善臨床治療的高品質證據醫學文獻。然而，目前的COVID-19的治療指引或是建議，由於疫情的混亂與緊急狀態下，都是根據未具效力 (unpowered) 的研究。由於COVID-19的病程嚴重性而讓藥物可以“恩慈”使用。CQ氯奎已經使用70年以上，藥物安全性已獲得證實。
- 然而本研究在嚴重危急的COVID-19病人使用高劑量CQ，10天用12克CQ，顯示風險大於益處，應該值得警示，標起紅旗。

Mayla Gabriela Silva Borba et al.

JAMA Network Open. 2020;3(4.23):e208857. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8857

討論2

- 由於醫院的規程protocol，本研究病人CQ必須與azithromycin, oseltamivir同時使用，因此無法單獨評估CQ的效用。中國曾提出警示:由於可能造成心臟毒性，CQ不建議與azithromycin, oseltamivir同時使用。雖然這種合併使用曾經在法國 Marseille採行，卻無藥物安全事件報告。該研究大部分病人約(89.6%) 的病人同時使用克流感oseltamivir，也是會有延長QT Interval而增加心臟毒性。同樣的，因原因不明azithromycin的使用也會有延長QT Interval而增加心臟毒性。進一步的研究應該能提供科學界關於合併使用2至3種心臟毒性藥物，是否有加成心臟毒性效果 (synergistic cardiotoxic effects)? 。

討論3

- 巴西政府在本研究開始時批准COVID-19的CQ 與HCQ的恩慈使用。於是是否使用CQ HCQ的壓力就落在醫師身上。雖然這也不是不執行安慰劑對照控制臨床試驗研究的理由。媒體的壓力會讓醫師面臨醫療倫理抉擇的兩難，因為媒體傾向要使用CQ。該研究無安慰劑對照控制組，採用文獻上歷史性的資料作為死亡率對照組。其他的不曾使用CQ國家正在進行安慰劑對照控制臨床試驗研究，如CloroCovid-19 II trial³⁰等。這些研究提到基於抗發炎效用，CQ應該用於**COVID-19早期**，這些議題讓CQ安慰劑對照控制隨機臨床試驗研究更重要。

討論4

- 作者仍致力於完成低劑量氯奎使用研究。在這個本來用於嚴重COVID-19的病程的低劑量CQ的藥物安全性值得仔細追蹤，這些藥物安全性資料值得作為重症COVID-19的CQ恩慈使用藥物指引的參考。由於研究提早終止，所有受試者都充新填一份書面同意書以符合研究倫理規範。除了治療改善COVID-19臨床狀況，CQ被期待要幫助降低病毒量以降低呼吸道的分泌物，可惜的是本研究**無法證實這點。無論劑量高低，甚且合併使用azithromycin也無法證實足以幫助降低病毒量。**

討論5

- 無數據資料顯示CQ與HCQ在**心臟毒性**的差異。令人擔心的是眼部毒性與心電圖中QTc interval > 500 mSec的心臟毒性。本研究有**11 /73 病人 (15.1%)**,有此表現，與其他研究以HCQ治療COVID-19的**(11.0%)**結果類似。肌肉病變在此研究發生一例，為橫紋肌溶解症，可歸因於CQ，故將藥物CQ撤除。有兩個有**心肌炎的COVID19病人**，在住院第一天就出現**CKMB上升**，這個心肌炎就被歸因於**COVID-19病程**，在這樣病人，加上使用QT延長藥物如CQ將容易導致嚴重的心律不整。
- 或許由於**樣本數太小**，高劑量組的病人隨機分配到的年齡較大，導致高劑量病人的**高死亡率是否因心臟毒性引起推論的限制**。該研究基於實用原則一開始就決定不分年齡把所有的COVID-19重症都包含進去，因為他們認為原來就知道重症COVID-19死亡率較高。據此，**下次做CQ研究錢應該先行評估心電圖，查看是否QT延長異常才收案，每日監控，並依照體重調整CQ劑量**。
- ..

討論6

死亡率部分:CQ高劑量組比不使用CQ的義大利Lombardy的族群cohorts之歷史性文獻還高。作者提出可能的解釋是:兩國對於加護病房的醫療照護水平不同,或是義大利的cohorts無CQ QTc延長的不良效應。在作者的受試者樣本有心肌炎伴隨QTcF延常,值得在使用CQ時候注意CQ的藥物安全性,因為也可能由此導致致死性心律不整如心室頻脈。

• .

Mayla Gabriela Silva Borba et al.

JAMA Network Open. 2020;3(4.23):e208857. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8857

討論7---研究限制與優點

- 優點:雙盲，在巴西可以容納最多病人的公立醫院進行，該醫院的研究倫理符合good clinical practice規範，並且有一高度警覺性的獨立藥物數據安全監控委員會[data safety and monitoring board (DSMB)]. 每日介入監督整個研究活動，包含10天早晚CQ與安慰劑投與COVID-19重症病人的藥物。
- 限制:本研究限制為樣本數較小，僅包含一醫療機構，並缺乏安慰劑控制組，未將QT延長病人剔除，無法實施規程監控，因為藥物每天2次，放射線檢查影像不夠齊全，影像診斷科表現僅有研究一開始的數據資料，作者提到影像學檢查會在以後呈現。

結論

- 高劑量10天CQ共12克CQ在重症COVID-19病人身上，同時使用azithromycin與oseltamivir無法提供高劑量研究組病人足夠藥物安全性而必須停止研究。我們建議在嚴重COVID-19病人不要使用這種高劑量的CQ，因為這些年紀大的有過心臟疾病者的病人不宜使用具有心臟毒性的藥物應該是基本規則。本研究到目前為止看不出來，CQ對COVID-19的致死率改善有任何助益。為了瞭解CQ或是HCQ治療COVID-19成效，作者建議未來採取以下步驟: 1.隨機臨床試驗評估其預防COVID-19效果。2.隨機臨床試驗評估其治療輕症或是中度COVID-19效果。這些研究現在或許趕不上應用於這次COVID-19全球大流行疫情，但是對於如何處理控制未來的冠狀病毒爆發會有影響。