臺北市立聯合醫院
TAIPEI CITY HOSPITAL



THE LANCET

Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis

Mandeep R Mehra, Sapan S Desai, Frank Ruschitzka, Amit N Patel

Published online May 22, 2020 https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6

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

整理日期:2020/05/28

THE LANCET

Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis

本篇重點結論

- 本篇為針對hydroxychloroquine或chloroquine加上/不加Macrolide，使用於治療COVID-19的跨國registry study ，包含六大洲671家醫院，納入自2019/12/20至2020/4/14期間96032位住院治療的COVID-19患者(平均年齡53.8，女性46.3%)，其中有10698(11.1%)患者在醫院死亡
  - 治療組: 在診斷後的48小時內接受四種治療方案的其中之一
  - 對照組: 未使用四種治療方案
  - 比較院內死亡率及住院期間新發生的心室心律不整

組別	個案數	院內死亡率(%, HR)	新發心室心律不整(%, HR)
Control	81144	9.3%	0.3%
Hydroxychloroquine	3016	18.0%, 1.335(1.223-1.457)	6.1%, 2.369(1.935-2.900)
Hydroxychloroquine + Macrolide	6221	23.8%, 1.447(1.368-1.531)	8.1%, 5.106(4.106-5.983)
Chloroquine	1868	16.4%, 1.365(1.218-1.531)	4.3%, 3.561(2.760-4.596)
Chloroquine + Macrolide	3783	22.2%, 1.368(1.273-1.469)	6.5%, 4.011(3.344-4.812)

Mehra et al. USA. *Lancet.* Published Online Mayl 22, 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/S01406736(20)31180-6

THE LANCET

Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis

本篇重點結論

- 單獨使用hydroxychloroquine或chloroquine，或與macrolide併用，**無法證實對COVID-19的院內治療結果有益處**
- 當用於治療COVID-19時，這些藥物治療方案的每一種都與**院內存活率下降**及**心室心律不整頻率增加**有關

Mehra et al. USA.
Lancet. Published Online Mayl 22, 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/S01406736(20)31180-6

前言

- **抗瘧疾藥物Chloroquine和其衍生物hydroxychloroquine(治療自體免疫疾病如: SLE, 類風濕性關節炎) 用於COVID-19:**
  - 由於缺乏對SARS-CoV-2感染的有效治療，使臨床醫師將這類藥物重新定位用於治療COVID-19
  - 在實驗室條件下，這類藥物具有抗病毒特性及免疫調節作用
  - 使用於COVID-19是基於少數的個人經驗，這些經驗在未控制的觀察性分析中顯示不同的反應；或基於小型的開放性隨機試驗，而這些試驗則尚無定論
- **Chloroquine或hydroxychloroquine與macrolide併用:**
  - Hydroxychloroquine與第二代macrolide (如azithromycin或clarithromycin)併用曾被提倡，儘管有效性的證據有限
  - 之前的研究顯示，使用chloroquine，hydroxychloroquine，或兩者任一再加上macrolide，會產生**QT延長**的心血管不良反應，這可能是導致心室心律不整的機轉

前言

- **Chloroquine或hydroxychloroquine與macrolides併用被廣泛使用，而通常很少考慮其潛在風險**
  - 儘管有幾個多中心的隨機對照試驗正在進行，但提供準確的臨床指引是迫切需要的
  - 一些國家儲備這些藥物，造成符合這些藥物適應症的患者面臨藥物短缺

- **本研究的目的是評估Chloroquine或hydroxychloroquine單獨使用，或與macrolide併用，對於COVID-19治療的實際應用**
  - 使用大型跨國的registry study
  - 主要目標：分析這些治療方案與醫院內死亡間的相關性
  - 次要目標：評估新發生、臨床上顯著的心室心律不整的發生情形

研究方法

研究設計

- 對於**使用hydroxychloroquine或chloroquine加上/不加macrolide**治療COVID-19進行跨國registry study，包含六大洲671家醫院
- 研究期間：2019/12/20至2020/4/14

研究對象

- 納入在研究期間，在參與醫院住院、經PCR確診為COVID-19的所有患者 (其住院期間出院或死亡的臨床結果被記錄)
- SARS-CoV-2陽性定義：鼻腔或咽喉拭子檢體的高通量定序(high-throughput sequencing) 或RT-PCR定量分析檢測為陽性
- 只要有一次的檢測結果陽性即被納入
- COVID-19診斷為依據WHO指引
- 確診後48小時內接受治療方案者為治療組，其餘為對照組

研究方法

研究對象排除

- 避免納入在COVID-19病程中不一致的時間開始使用治療方案者
- 排除可能在病情危重時使用治療方案者，因其可能導致結果解釋偏差
- 排除條件：
  - COVID-19診斷後超過48小時才開始接受治療方案者
  - 治療方案是在患者接受mechanical ventilation時開始
  - 正在接受remdesivir治療的患者

治療組定義(所有患者都在確診後48小時內開始治療)

- Chloroquine
- Chloroquine + macrolide
- Hydroxychloroquine
- Hydroxychloroquine + macrolide

研究方法

結果指標

Primary outcome:

- 在COVID-19確診後的早期開始使用治療方案，包括chloroquine或hydroxychloroquine 加上/不加第二代macrolide與**院內死亡率**的相關性

Secondary outcome:

- 這些治療方案與住院期間發生**臨床上顯著的心室心律不整**的相關性
  - 臨床上顯著的心室心律不整定義：首次出現非持續性(至少6秒)的或持續性的心室性心搏過速(ventricular tachycardia)或心室纖維顫動(ventricular fibrillation)
- 每組患者的進展至使用侵襲性呼吸器的比率，以及ICU總住院時間(以天為單位)

研究方法

統計方法

Cox proportional hazards regression analysis

- 評估各因子對於發生**臨床上顯著的心室心律不整**(使用從入院到首次發生的時間，或如果未發生此事件則為入院到出院的時間)和**死亡率**(使用從入院到院內死亡或出院的時間)之風險的效應
- 各因子包括：年齡、性別，種族、合併症 (BMI, CAD, CHF, 心律不整病史, DM, COPD, 目前吸菸者, HTN, 免疫功能低下病史, 高血脂)、藥物治療 (心臟藥物，抗病毒藥物和研究的治療方案)以及疾病嚴重程度評分 (qSOFA <1和SPO2 < 94%)

Propensity score matching analysis

- 四個治療組與對照組分別進行傾向分數配對分析

研究結果

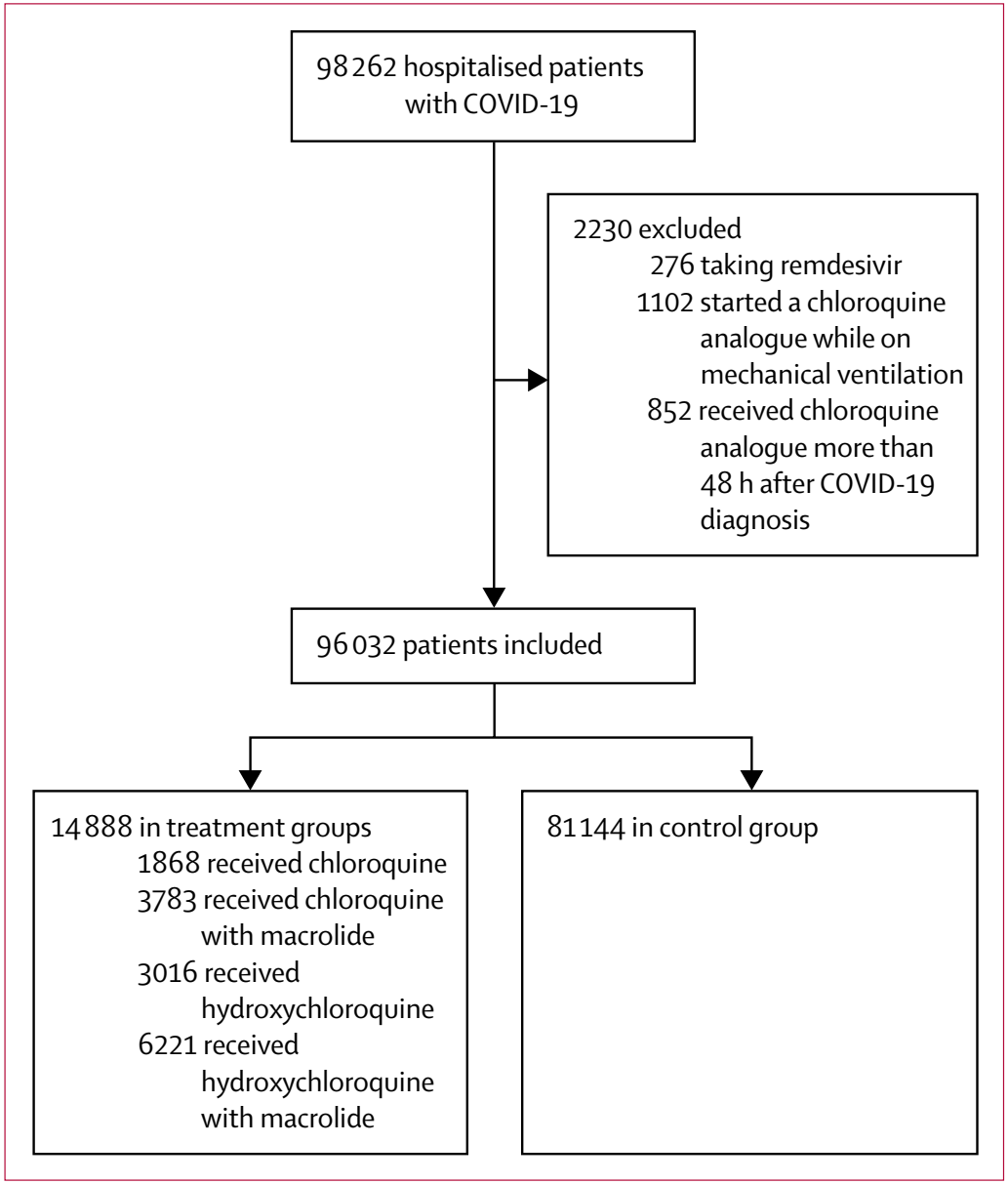


Figure 1: **Study profile**

- 在2019/12/20至2020/4/14期間，來自671家醫院的96032例住院患者被診斷為COVID-19，且符合研究的納入條件
- 所有納入研究的患者均在2020/4/21前完成住院療程(出院或死亡)

研究結果

特徵	
年齡	平均 53.8 (SD 17.6)
性別	女性 44426 (46.3%)
BMI	平均 27.6 kg/m2 (SD 5.5)　(BMI ≥30 kg/m2: 29510 [30.7%])
種族	白人 64220 (66.9%)，黑人 9054 (9.4%) ，西班牙裔 5978 (6.2%)， 亞洲人 13519 (14.1%)
合併症	高血脂 30198(31.4%)，高血壓 25810 (26.9%)，糖尿病 13260 (13.8%)，COPD 3177 (3.3%)，潛在免疫抑制狀況 2868 (3.0 %)
吸菸	曾經吸菸者 16553(17.2%)，現在吸煙者 9488 (9.9%)
既有心血管疾病	冠狀動脈疾病 12137 (12.6%)，充血性心衰竭 2368 (2.5%)，心律不整 3381 (3.5%)
住院時間	平均 9.1天 (SD 6.4)
死亡率	住院總死亡率 11.1% (10698/96032)
其他抗病毒藥物	38927 (40.5%)患者有紀錄使用其他抗病毒藥物治療COVID-19，其中 • lopinavir + ritonavir　12304 (31.6%)，ribavirin 7904 (20.3%)，oseltamivir 5101 (13.1%) • 6782(17.4%)患者使用了這些抗病毒藥物的一種以上作為聯合療法

研究結果

- 從住院到診斷COVID-19的中位時間為2天 (IQR 1-4)

治療組	個案數	平均日劑量(mg)和治療時間(days)
Chloroquine	1868	765 (SD 308), 6.6 (SD 2.4)
Hydroxychloroquine	3016	596 (126), 4.2 (1.9)
Chloroquine + Macrolide	3783	790 (320), 6.8 (2.5)
Hydroxychloroquine + Macrolide	6221	597 (128), 4.3 (2.0)

	Survivors (n=85 334)	Non-survivors (n=10 698)	p value
Age, years	53·1 (17·5)	60·0 (17·6)	<0·0001
BMI, kg/m²	27·0 (5·1)	31·8 (6·4)	<0·0001
Obese, BMI >30 kg/m²	22 992 (26·9%)	6518 (60·9%)	<0·0001
Sex			
Female	40 169 (47·1%)	4257 (39·8%)	<0·0001
Male	45 165 (52·9%)	6441 (60·2%)	<0·0001
Race or ethnicity			
White	57 503 (67·4%)	6717 (62·8%)	<0·0001
Black	7219 (8·5%)	1835 (17·2%)	<0·0001
Hispanic	4948 (5·8%)	1030 (9·6%)	<0·0001
Asian	12 657 (14·8%)	862 (8·1%)	<0·0001
Native American	1023 (1·2%)	56 (0·5%)	<0·0001
Other	1984 (2·3%)	198 (1·9%)	0·0019
Comorbidities at baseline			
Coronary artery disease	9777 (11·5%)	2360 (22·1%)	<0·0001
Congestive heart failure	1828 (2·1%)	540 (5·0%)	<0·0001
Arrhythmia	2700 (3·2%)	681 (6·4%)	<0·0001
Diabetes	10 963 (12·8%)	2297 (21·5%)	<0·0001
Hypertension	21 948 (25·7%)	3862 (36·1%)	<0·0001
Hyperlipidaemia	26 480 (31·0%)	3718 (34·8%)	<0·0001
COPD	2603 (3·1%)	574 (5·4%)	<0·0001
Current smoker	7972 (9·3%)	1516 (14·2%)	<0·0001
Former smoker	14 681 (17·2%)	1872 (17·5%)	0·45
Immunocompromised	2406 (2·8%)	462 (4·3%)	<0·0001
Medications			
ACE inhibitor	7521 (8·8%)	428 (4·0%)	<0·0001
Statin	8506 (10·0%)	739 (6·9%)	<0·0001
Angiotensin receptor blocker	5190 (6·1%)	659 (6·2%)	0·75
Antiviral	35 189 (41·2%)	3738 (34·9%)	<0·0001
Disease severity			
qSOFA <1	71 457 (83·7%)	7911 (73·9%)	<0·0001
SPO_2 <94%	7188 (8·4%)	2129 (19·9%)	<0·0001
Treatment group			
Chloroquine alone	1561 (1·8%)	307 (2·9%)	<0·0001
Chloroquine with macrolide*	2944 (3·4%)	839 (7·8%)	<0·0001
Hydroxychloroquine alone	2473 (2·9%)	543 (5·1%)	<0·0001
Hydroxychloroquine with macrolide*	4742 (5·6%)	1479 (13·8%)	<0·0001
Outcomes			
De-novo ventricular arrhythmia	839 (1·0%)	400 (3·7%)	<0·0001
Non-ICU length of stay, days	9·0 (6·2)	9·8 (7·4)	<0·0001
ICU length of stay, days	2·1 (3·7)	9·4 (10·6)	<0·0001
Total length of stay, days	11·1 (7·3)	19·2 (14·4)	<0·0001
Mechanical ventilation	4821 (5·6%)	4533 (42·4%)	<0·0001

Data are mean (SD) or n (%). BMI=body-mass index. COPD=chronic obstructive pulmonary disease. ACE=angiotensin-converting enzyme. qSOFA=quick sepsis-related organ failure assessment. SPO_2=oxygen saturation. ICU=intensive care unit. *Macrolides include only azithromycin or clarithromycin.

Table 1: **Demographics and comorbidities of patients by survival or non-survival during hospitalisation**

研究結果

- 比較存活者和非存活者，其中非存活者：
  - 年齡較大
  - 較多肥胖
  - 男性較多
  - 黑人或西班牙裔較多
  - 有糖尿病，高血脂，冠狀動脈疾病，充血性心衰竭和心律不整病史者較多
  - 患有COPD者較多
  - 現在吸菸者較多

研究結果

	Control group (n=81144)	Chloroquine (n=1868)	Chloroquine with macrolide* (n=3783)	Hydroxychloroquine (n=3016)	Hydroxychloroquine with macrolide* (n=6221)
Age, years	53·6 (17·6)	55·1 (18·0)	54·9 (17·7)	55·1 (17·9)	55·2 (17·7)
BMI, kg/m²	27·4 (5·4)	27·8 (6·1)	28·2 (5·8)	28·4 (5·9)	28·5 (5·9)
Sex					
Female	37716 (46·5%)	845 (45·2%)	1718 (45·4%)	1388 (46·0%)	2759 (44·3%)
Male	43428 (53·5%)	1023 (54·8%)	2065 (54·6%)	1628 (54·0%)	3462 (55·7%)
Race or ethnicity					
White	54403 (67·1%)	1201 (64·3%)	2418 (63·9%)	2074 (68·8%)	4124 (66·3%)
Black	7519 (9·3%)	203 (10·9%)	369 (9·8%)	287 (9·5%)	676 (10·9%)
Hispanic	4943 (6·1%)	108 (5·8%)	273 (7·2%)	194 (6·4%)	460 (7·4%)
Asian	11504 (14·2%)	301 (16·1%)	603 (15·9%)	366 (12·1%)	745 (12·0%)
Native American	922 (1·1%)	19 (1·0%)	37 (1·0%)	33 (1·1%)	68 (1·1%)
Other	1853 (2·3%)	36 (1·9%)	83 (2·2%)	62 (2·1%)	148 (2·4%)
Comorbidities					
Coronary artery disease	10076 (12·4%)	284 (15·2%)	515 (13·6%)	421 (14·0%)	841 (13·5%)
Congestive heart failure	1949 (2·4%)	50 (2·7%)	103 (2·7%)	78 (2·6%)	188 (3·0%)
Arrhythmia	2861 (3·5%)	63 (3·4%)	126 (3·3%)	108 (3·6%)	223 (3·6%)
Diabetes	11058 (13·6%)	258 (13·8%)	584 (15·4%)	447 (14·8%)	913 (14·7%)
Hypertension	21437 (26·4%)	560 (30·0%)	1095 (28·9%)	891 (29·5%)	1827 (29·4%)
Hyperlipidaemia	25538 (31·5%)	607 (32·5%)	1164 (30·8%)	941 (31·2%)	1948 (31·3%)
COPD	2647 (3·3%)	55 (2·9%)	144 (3·8%)	111 (3·7%)	220 (3·5%)
Current smoker	7884 (9·7%)	190 (10·2%)	428 (11·3%)	342 (11·3%)	644 (10·4%)
Former smoker	14049 (17·3%)	321 (17·2%)	648 (17·1%)	509 (16·9%)	1026 (16·5%)
Immunocompromised	2416 (3·0%)	53 (2·8%)	122 (3·2%)	90 (3·0%)	187 (3·0%)
Baseline disease severity					
qSOFA <1	67316 (83·0%)	1530 (81·9%)	3051 (80·7%)	2477 (82·1%)	4994 (80·3%)
SPO_2 <94%	7721 (9·5%)	209 (11·2%)	413 (10·9%)	323 (10·7%)	651 (10·5%)
Outcomes					
De-novo ventricular arrhythmia	226 (0·3%)	81 (4·3%)	246 (6·5%)	184 (6·1%)	502 (8·1%)
Non-ICU length of stay, days	9·1 (6·4)	8·8 (6·2)	9·0 (6·6)	8·9 (6·2)	9·1 (6·7)
ICU length of stay, days	2·6 (5·0)	4·3 (6·8)	4·9 (8·1)	4·3 (6·8)	4·7 (7·8)
Total length of stay, days	11·7 (8·4)	13·2 (9·1)	13·8 (11·0)	13·2 (9·3)	13·8 (10·7)
Mechanical ventilation	6278 (7·7%)	403 (21·6%)	814 (21·5%)	616 (20·4%)	1243 (20·0%)
Mortality	7530 (9·3%)	307 (16·4%)	839 (22·2%)	543 (18·0%)	1479 (23·8%)
Ventilator or mortality	10703 (13·2%)	531 (28·4%)	1288 (34·0%)	877 (29·1%)	2120 (34·1%)

Data are mean (SD) or n (%). BMI=body-mass index. COPD=chronic obstructive pulmonary disease. qSOFA=quick sepsis-related organ failure assessment. SPO_2=oxygen saturation. ICU=intensive care unit. *Macrolides include only clarithromycin and azithromycin.

Table 2: **Patient demographics and characteristics by treatment group**

- 各組之間基本人口學特徵和合併症的分布沒有顯著的差異
- 與對照組相比：
  - **治療組的心室心律不整更為常見**
  - **治療組的死亡率更高 (p <0·0001)**

研究結果

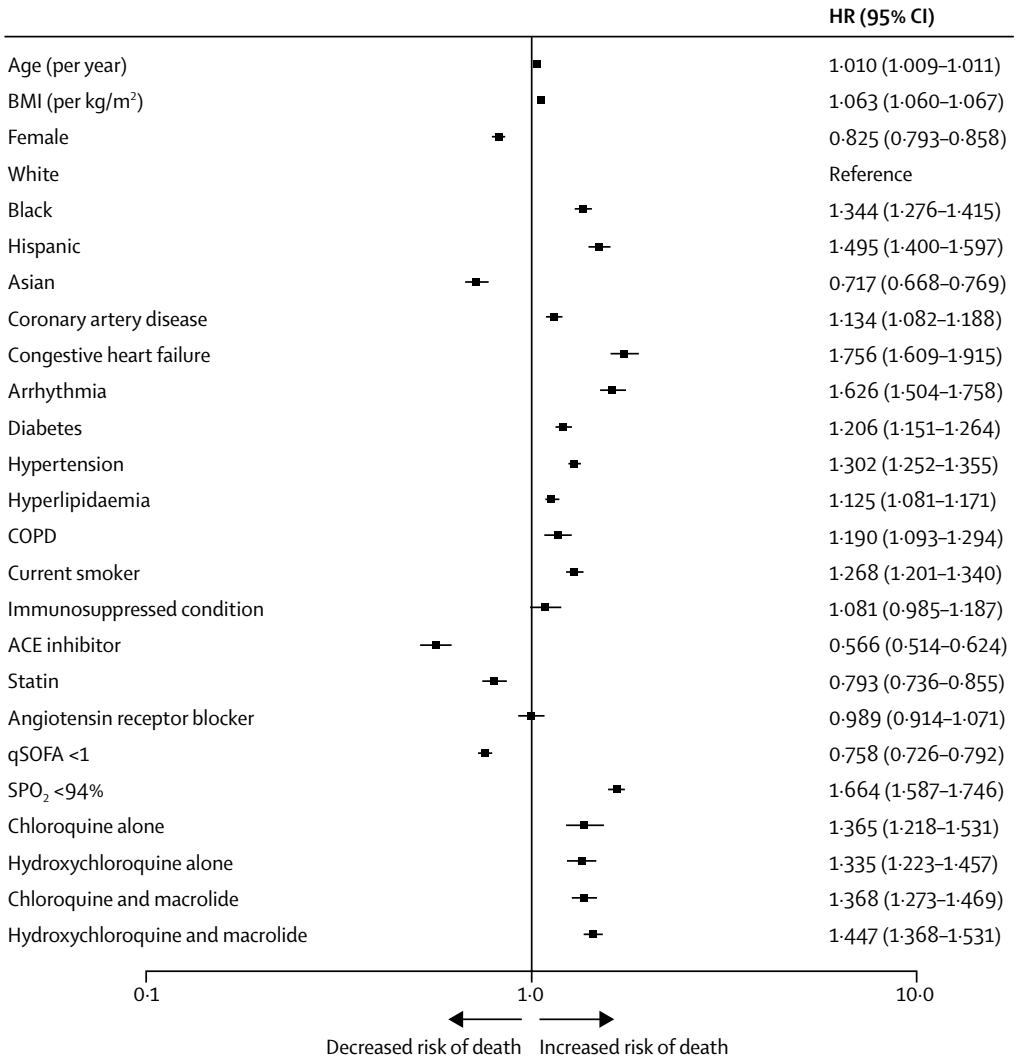


Figure 2: **Independent predictors of in-hospital mortality**
Age and BMI are continuous variables. The 95% CIs have not been adjusted for multiple testing and should not be used to infer definitive effects. ACE=angiotensin-converting enzyme. BMI=body mass index. COPD=chronic obstructive pulmonary disease. HR=hazard ratio. qSOFA=quick sepsis-related organ failure assessment. SPO_2=oxygen saturation.

院內死亡率的獨立預測因子

- **風險較高：**
  - 年齡
  - BMI
  - 黑人或西班牙裔(相對於白人)
  - CAD, CHF, 心律不整病史, DM, HTN, Hyperlipidemia, COPD
  - 現在吸菸者
  - 免疫抑制狀況
- **風險較低：**
  - 女性
  - 亞洲裔
  - 使用ACEI抑製劑(非ARB)
  - 使用Statin

研究結果

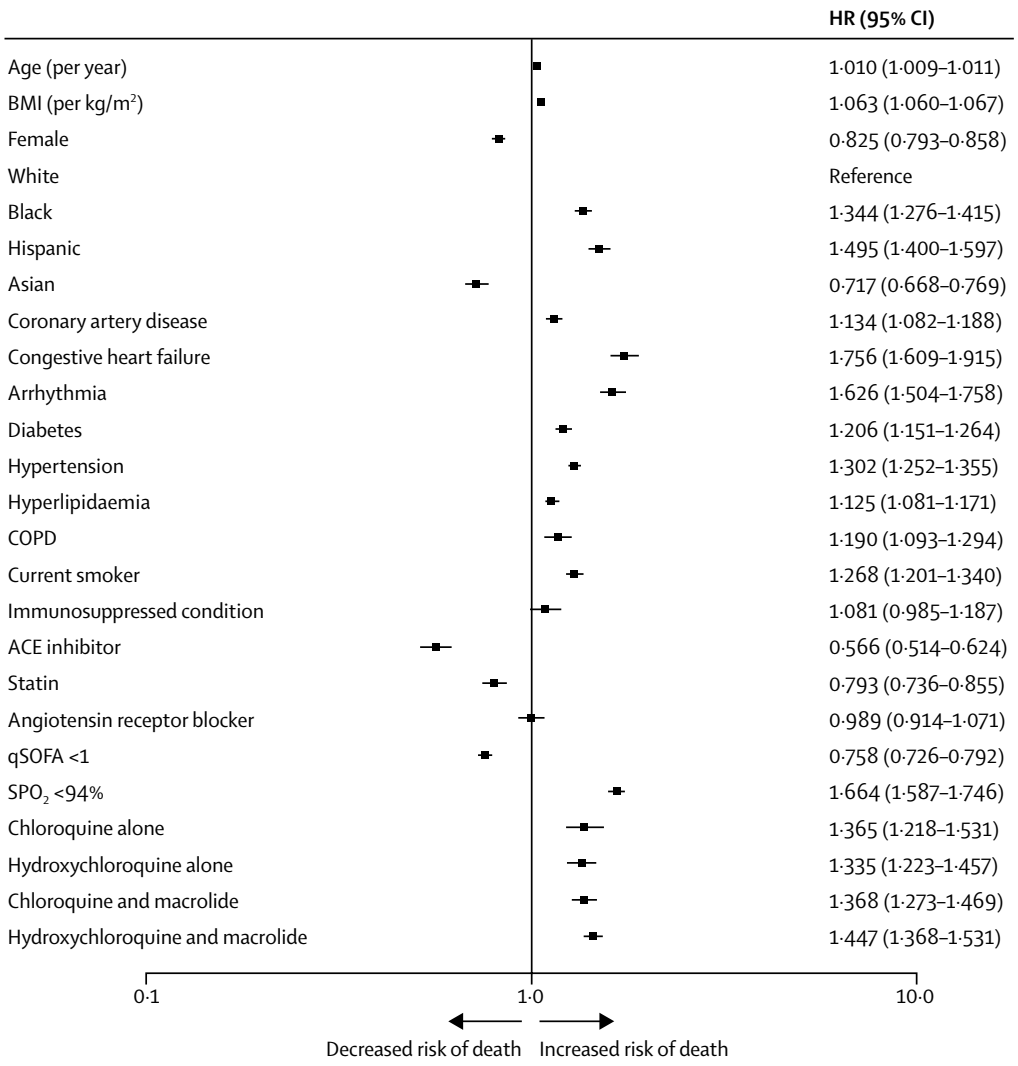


Figure 2: **Independent predictors of in-hospital mortality**
Age and BMI are continuous variables. The 95% CIs have not been adjusted for multiple testing and should not be used to infer definitive effects. ACE=angiotensin-converting enzyme. BMI=body mass index. COPD=chronic obstructive pulmonary disease. HR=hazard ratio. qSOFA=quick sepsis-related organ failure assessment. SPO_2=oxygen saturation.

院內死亡率的獨立預測因子

- **與對照組(9.3%)相比，四種治療方案與院內死亡率風險增加皆為獨立相關**

➢ **Hydroxychloroquine:**

18.0%, HR 1.335 (95% CI 1.223-1.457)

➢ **Hydroxychloroquine + Macrolide:**

23.8%, HR 1.447 (1.368-1.531)

➢ **Chloroquine:**

16.4%, HR 1.365 (1.218-1.531)

➢ **Chloroquine + Macrolide:**

22.2%, HR 1.368 (1.273-1.469)

研究結果

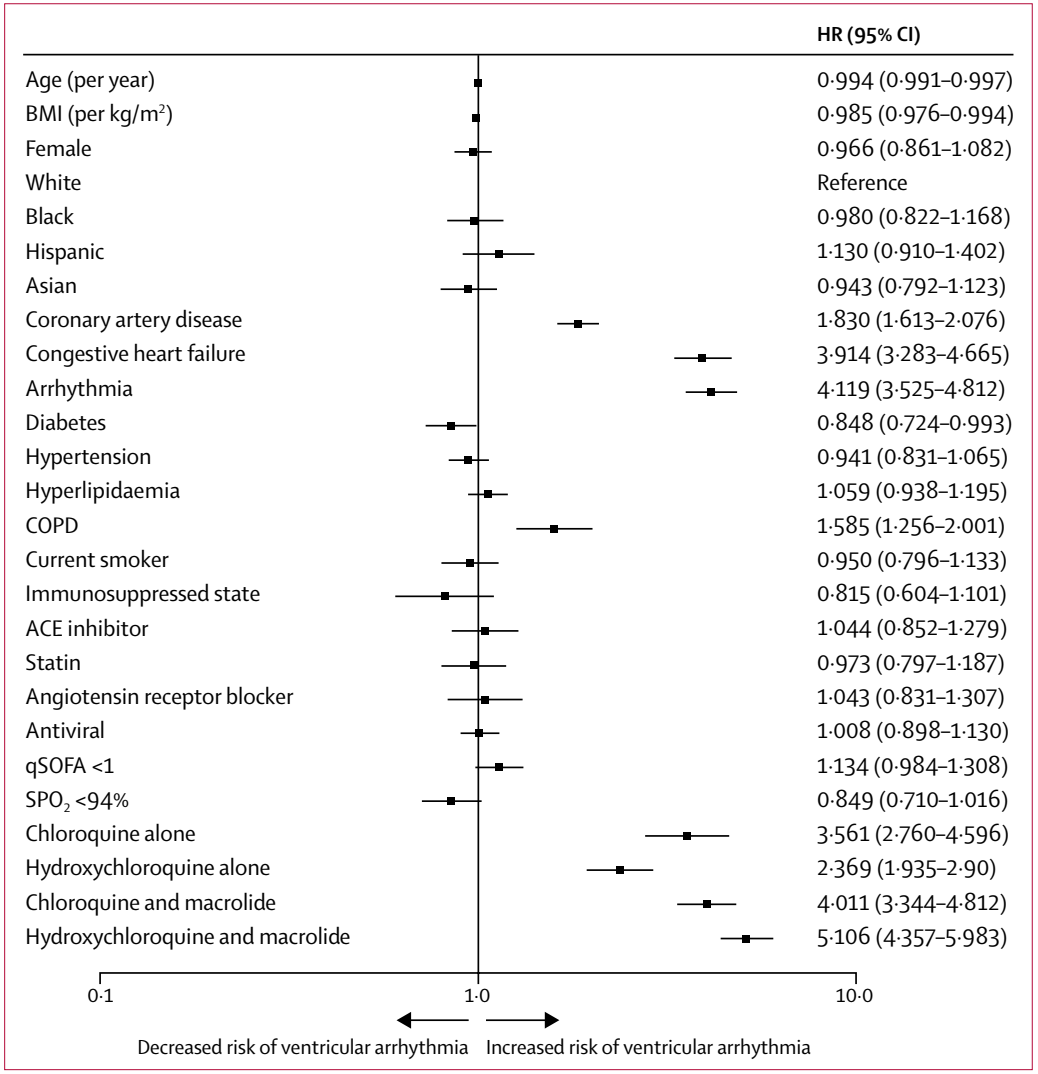


Figure 3: **Independent predictors of ventricular arrhythmias during hospitalisation**
Age and BMI are continuous variables. The 95% CIs have not been adjusted for multiple testing and should not be used to infer definitive effects. ACE=angiotensin-converting enzyme. BMI=body mass index. COPD=chronic obstructive pulmonary disease. HR=hazard ratio. qSOFA=quick sepsis-related organ failure assessment. SPO_2=oxygen saturation.

住院期間新發心室心律不整的獨立預測因子

- **風險增加：**
  - CAD, CHF, 心律不整病史, COPD
- **與對照組(0.3%)相比，四種治療方案與住院期間新發心室心律不整的風險增加皆為獨立相關**
  - **Hydroxychloroquine:**
    6.1%, HR 2.369 (95% CI 1.935-2.900)
  - **Hydroxychloroquine + Macrolide:**
    23.8%, HR 5.106 (4.106-5.938)
  - **Chloroquine:**
    4.3%, HR 3.561 (2.760-4.596)
  - **Chloroquine + Macrolide:**
    6.5%, HR 4.011 (3.344-4.812)

討論

- 此大型跨國的real-world analysis中，**hydroxychloroquine 或 chloroquine，單獨使用或與macrolide併用在COVID-19的治療：**
  - 當確診為COVID-19後早期開始使用治療方案，並**未觀察到對住院結果的任何益處**
  - 每一種治療方案與**臨床上發生顯著心室心律不整的風險增加**，以及**COVID-19的住院死亡率風險增加**皆有相關

討論

- **hydroxychloroquine 和 chloroquine 與心血管毒性有關，其特徵為QT間期延長**
  - 其機轉與hERG鉀通道的阻斷有關，延長了心室復極化和心室動作電位的持續時間
  - 在特定情況下，早期後去極化(early afterdepolarization)會觸發心室心律不整。這種心律不整的傾向在結構性心血管疾病患者中更為常見，而在COVID-19患者中發生心臟損傷的頻率很高
- **Chloroquine或其衍生物使用於有心血管疾病的COVID-19患者**
  - COVID-19患者若有心血管疾病，預後結果更差 → 病理學研究指出，COVID-19患者多個器官的血管內皮排列紊亂，且出現瀰漫性內皮炎
  - 有潛在心血管疾病的患者，和經歷過新發心血管損傷的患者，若使用chloroquine或其衍生物治療是否更易引發心室心律不整目前尚不確定，但似乎是合理的

討論

- **hydroxychloroquine 和 chloroquine與macrolide併用**
  - Macrolides 類藥物(如azithromycin 和 clarithromycin)是具有免疫調節和抗發炎作用的抗生素 → 併用主要是以協同作用方式利用其抗菌性質，但這些藥物會延長QT間隔並增加心臟性猝死的風險
  - **Borba et al. 隨機雙盲試驗：**
    - 研究對象為81名在巴西一間三級醫療機構住院的嚴重COVID-19成年患者
    - 初步分析顯示較高劑量的chloroquine 具有安全隱憂，尤其是與azithromycin 和 oseltamivir併用時
  - **Mercuro et al. 回溯性世代研究：**
    - 研究對象為90名COVID-19患者，研究結果顯示，hydroxychloroquine與macrolide 併用與QTc間隔的更大變化有關
  - **本研究**：沒有測量QT間隔，直接分析臨床上顯著心室心律不整的風險
    - 結果顯示使用hydroxychloroquine或chloroquine與新發心室心律不整為獨立相關
    - 與macrolide併用時，新發心室心律不整的危險增加

討論

- 本研究以北美患者為主。研究發現較高的BMI是醫院存活率較差的危險因子
  - 肥胖是心律不整和心源性猝死的已知危險因子。最常見的心律不整是atrial fibrillation和ventricular tachycardia
- 本研究中：
  - 雖然年齡，種族和BMI為COVID-19死亡風險增加的預測因子，但並未發現它們與心室心律不整的風險增加相關
  - 心室心律不整的獨立預測因子只有四種治療方案，以及潛在的心血管疾病和COPD
  - 因此，研究對象中心血管合併症的存在可以部分解釋所觀察到的使用hydroxychloroquine或chloroquine增加心血管毒性的風險，特別是與macrolide併用時

研究限制

- hydroxychloroquine 或 chloroquine 的治療方案與存活率下降的相關性應該謹慎地解釋
  - 由於是觀察性研究，雖然已經注意到主要分析和傾向分數配對分析(propensity score matched analyses)之間的一致性，但仍無法排除無法測量的干擾因素的可能性
  - 無法推論藥物治療和存活率的因果關係
- 研究結果無法適用在醫院以外的門診所使用的任何治療方案
- 藥物對COVID-19患者的利弊，在作出結論前仍需進行隨機臨床試驗
- 沒有測量QT間隔，也沒有對心律不整的模式進行分層 (例如: torsade de pointes)
- 沒有確立院內死亡風險增加與藥物治療的相關性是否直接與心血管疾病風險相關，也沒有對觀察到的風險進行藥物劑量反應分析