

# Journal Club, 20.04.2020

---

medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060699>. The copyright holder for this preprint (which was not peer-reviewed) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity. It is made available under a [CC-BY-NC-ND 4.0 International license](#).

# No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalised for COVID-19 infection and requiring oxygen: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial

Matthieu Mahévas 1, Viet-Thi Tran 2\*, Mathilde Roumier 3\*, Amélie Chabrol 4, Romain Paule 3, Constance Guillaud 1, Sébastien Gallien 5, Raphael Lepeule 5, Tali-Anne Szwebel 6, Xavier Lescure 7, Frédéric Schlemmer 8, Marie Matignon 9, Medhi Khellaf 1, Etienne Crickx 1, Benjamin Terrier 6, Caroline Morbieu 6, Paul Legendre 6, Julien Dang 2, Yoland Schoindre 3, Jean-Michel Pawlotski 10, Marc Michel 1, Elodie Perrodeau 2, Nicolas Carlier 11, Nicolas Roche 11, Victoire de Lastours 12, Luc Mouthon 6, Etienne Audureau 1, Philippe Ravaud 2, Bertrand Godeau 1, Nathalie Costedoat-Chalumeau 2.6

Online 14.04.2020

# Hintergrund I

---

- Yao X, Ye F, Zhang M, et al. 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). *Clin Infect Dis* 2020; published online March 9
  - In vitro Studie dokumentierte potentielle Aktivität von Hydroxychloroquin gegen Sars-CoV-2
- Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020
  - Klinisches und radiologisches Improvement unter Therapie mit Chloroquine (Brief report ohne Angabe von Schweregrad und Outcome)
- Gautret P, Lagier J-C, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020, published online March 2020
  - nicht randomisierte open-label Studie mit 80 Patienten wies darauf hin dass die Therapie mit HCQ die Viruslast reduzierte (keine Kontrollgruppe, NEW-Score tief)

# Hintergrund II

---

- Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *Epidemiology*, 2020
  - Randomisierte Studie mit 62 Patienten (Therapiegruppe mit HCQ 400mg/d für 5 Tage) ergab eine schneller Erholungszeit in der Therapiegruppe (Patienten nicht schwer krank, Endpoints nicht definiert, Komorbiditäten nicht untersucht)
- Molina JM, Delaugerre C, Goff JL, et al. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. *Médecine et Maladies Infectieuses* 2020
  - Prospektive Kohortenstudie mit 11 Patienten zeigte keine bessere antivirale Clearance mit HCQ und Azithromycin (kränkere Patienten, 80% RNA Nachweis nach Tag 5/6)

# Ziel der Studie / Methodik

---

- Ziel der Studie
  - Primär: Klinischen Effekt von HCQ bezüglich Aufnahme auf die Intensivstation und/oder Tod zu untersuchen
  - Sekundär: Effekt in der Verhinderung von ARDS zu untersuchen
  
- Studiendesign
  - Retrospektive Studie
  - Target Trial Emulation der gesammelten Daten (= application of design principles from randomized trials to the analysis of observational data, thereby explicitly tying the analysis to the trial it is emulating)

# Studienpopulation

---

- Screening aller Krankenakten mit COVID-19 hospitalisierter Patienten in 4 `tertiary care` Spitälern in Frankreich im Zeitraum zwischen 17.03. - 31.03.2020
  
- Einschlusskriterien
  - Alter 18 - 80J
  - Bestätigte Sars-CoV-2 Infektion mittels PCR
  - Sauerstoffbedarf (Nasenbrille/Maske)
  
- Ausschlusskriterien
  - Kontraindikation für HCQ (inkl. RRT)
  - Therapie mit HCQ vor Hospitalisierung
  - andere experimentelle COVID-19 Therapie (Actemra, Kaletra, Remdesivir)
  - Intensivmedizinpflichtiges Organversagen bei Eintritt
  - ARDS bei Eintritt (NIV oder Intubationspflicht)
  - Verlegung von Intensivstation
  - Entscheid zum palliativen Procedere
  - Ablehnung des Patienten gegenüber Datensammlung

# Therapie / Outcome

---

- Untersuchte Therapiestrategien
  - HCQ Therapie: 600mg/d, Beginn innert 48h nach Eintritt
  - Keine Therapie innert 48h seit Eintritt
  
- T0: Zeitpunkt der Hospitalisation
- End of Follow-up: Tod, Austritt nach Hause, Tag 7 nach Hospitalisation
  
- Endpunkte
  - Primäres Outcome (Composite):
    - Tod oder Verlegung auf die Intensivstation innert 7 Tagen
  
  - Sekundäres Outcome:
    - Tod jeglicher Ursache am Tag 7
    - Auftreten eines ARDS

# Resultate

---

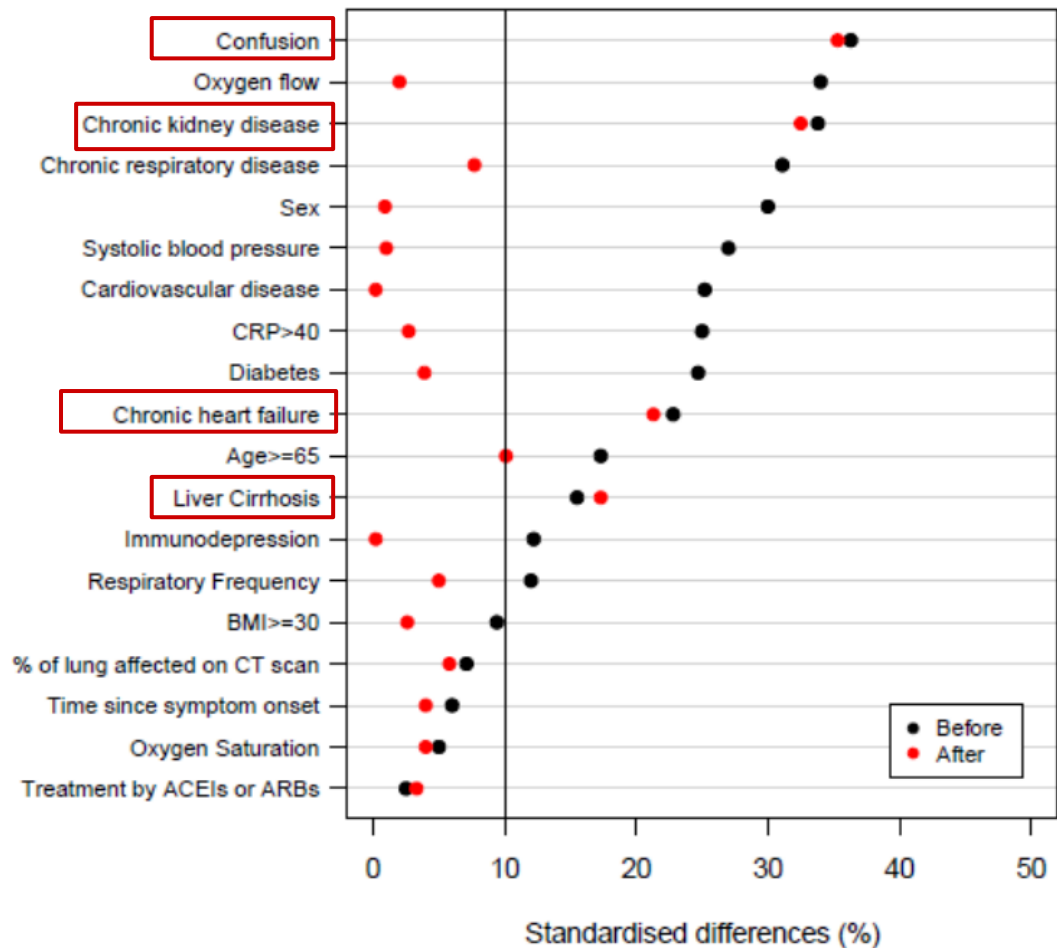


**Table 1: Demographic and clinical characteristics of the patients at baseline.**  
Abbreviations: IQR, interquartile range; HCQ, hydroxychloroquine; NYHA, New York Heart Association; BMI, body mass index; ACEIs, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin receptor blockers.

Characteristic	Total (n=181)	HCQ (n=84)	No-HCQ (n=97)
<b>Demographic and clinical data</b>			
Age, median (IQR) -year	60 [52 – 68]	59 [48 – 67]	62 [53 – 68]
Male sex – no (%)	128 (71.1)	65 (78.3)	63 (64.9)
Comorbidities – no (%)			
Chronic respiratory disease (including asthma)	20 (11.0)	5 (6.0)	15 (15.5)
Chronic heart failure (NYHA III or IV)	6 (3.3)	1 (1.2)	5 (5.2)
Cardiovascular diseases (incl. hypertension)	94 (51.9)	38 (45.2)	56 (57.7)
Diabetes requiring insulin	15 (8.3)	4 (4.8)	11 (11.5)
Chronic kidney failure	9 (5.0)	1 (1.2)	8 (8.2)
Liver cirrhosis (Child-Pugh B or more)	1 (0.6)	1 (1.2)	0 (0.0)
Immunodepression	21 (11.6)	8 (9.5)	13 (13.4)
BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> – no (%)	43 (27.4)	20 (25.3)	23 (29.5)
Treatment by ACEIs or ARBs – no (%)	54 (30.3)	26 (31.0)	28 (29.8)
<b>COVID-19 data</b>			
Time from symptom onset to admission, median (IQR) - days	7 [5 – 10]	8 [6 – 10]	7 [4 – 10]
Confusion at admission – no (%)	6 (3.4)	0 (0.0)	6 (6.2)
Respiratory rate, median (IQR) - /min	26 [22 – 30]	27 [24 – 32]	26 [21 – 30]
Oxygen saturation (without oxygen), median (IQR) - %	92 [89 – 94]	92 [89 – 94]	92 [90 – 94]
Oxygen flow at admission, median (IQR) – L/min	2 [2 – 4]	3 [2 – 4]	2 [2 – 3]
Systolic blood pressure, median (IQR) – mmHg	128 [113 – 143]	124 [112 – 138]	130 [116 – 146]
Lymphocyte count <500/mm <sup>3</sup> – no (%)	15 (8.5)	6 (7.2)	9 (9.6)
C-reactive protein (CRP) > 40 mg/L – no (%)	153 (86.0)	76 (90.5)	77 (81.9)
Proportion of lung affected on the CT scan > 50% – no (%)	22 (16.9)	14 (21.9)	8 (12.1)

- 181 Patienten
- Medianes Alter 60
- 71.1% Männer
- Alle Komorbiditäten weniger häufig in der Therapiegruppe
- Schweregrad der Erkrankung ausgeglichen
- 20% zusätzlich Azithromycin (Therapiegruppe)
- 76% zusätzlich Co-Amoxi (Therapiegruppe)

**Supplementary data 2: Standardised differences of variables used to generate the propensity score**



- Propensity Score Model zur Bestimmung der Wahrscheinlichkeit jedes Patienten eine Therapie zu erhalten
- Variablen zur Berechnung des Propensity Scores (vor Outcome Analyse)
- Before:
  - Vor Ausgleich der Baseline Charakteristika
- After:
  - Mittels IPTW (inverse probability of treatment weighting), Nachahmung einer Randomisierung und Ausgleich der Baseline Charakteristika zwischen beiden Gruppen mit einem Threshold von 10% (> 10% Indikator für eine klinisch relevanten Unterschied)
- 4 Variablen konnten nicht ausgeglichen werden
- 0 zu 6 Patienten (HCQ vs non-HCQ) in Bezug auf Confusion
- 1 zu 8 Chronische Niereninsuffizienz
- 1 zu 5 Herzinsuffizienz (NYHA III od. IV)
- 1 zu 0 Leberzirrhose

**Table 2: Primary and secondary outcomes.** Weighted proportions, RRs and 95% CIs were obtained by inverse probability treatment weighting. \*two missing data were removed from analysis. Abbreviations: CI, confidence interval; ICU, intensive care unit.

	HCQ (n=84)		No HCQ (n=97)		RR (95% IC)
	Raw	Weighted proportion	Raw	Weighted proportion	
<b>Death or transfer to ICU</b>	16/84 (19.0)	20.5	21/97 (21.6)	22.1	0.93 (0.48 to 1.81)
<b>Day 7 mortality</b>	3/84 (3.6)	2.8	4/97 (4.1)	4.6	0.61 (0.13 to 2.90)
<b>Occurrence of acute respiratory distress syndrome*</b>	24/84 (28.6)	27.7	23/95 (24.2)	24.1	1.15 (0.66 to 2.01)

- Primäres Outcome:
- 20.5% in der Therapiegruppe auf die Intensivstation verlegt oder verstorben innert 7 Tagen vs. 22.1% in der Kontrollgruppe (RR 0.93)
- Sekundäres Outcome:
- 2.8% in der Therapiegruppe innert 7 Tagen verstorben, vs. 4.6% in der Kontrollgruppe (3 vs 4 events, RR 0.61)
- 27.7% in der Therapiegruppe entwickelten ein ARDS, vs 24.1% in der Kontrollgruppe (24 vs. 23 events, minus 2 bei fehlenden Daten, RR 1.15)
- Safety:
- 8 Patienten (9.5%) hatten EKG Veränderungen (QTc Verlängerung > 60ms oder > 500ms) im median nach 4 Tagen
- 1 Patient AV Block I nach 2 Tagen

**Supplementary data 4: Sensitivity analyses\*** Trimmed sample that was truncated at 10% of the extreme weights.

Outcome	Analysis	HCQ	No-HCQ	RR (95% CI)
		No (Weighted proportion)	No (Weighted proportion)	
Death or transfer to ICU by day 7	Unweighted sample	16/84 (19.0)	21/97 (21.6)	0.88 (0.49 – 1.57)
	Trimmed sample*	15/81 (20.3)	21/93 (22.6)	0.90 (0.45 – 1.77)
	Exclusion of patients who received HCQ in the no-HCQ group	16/84 (20.7)	19/89 (21.8)	0.95 (0.47 – 1.93)
Day 7 mortality	Unweighted sample	3/84 (3.6)	4/97 (4.1)	0.87 (0.20 – 3.76)
	Trimmed sample*	3/81 (2.9)	4/93 (4.8)	0.61 (0.13 – 2.88)
	Exclusion of patients who received HCQ in the no-HCQ group	3/84 (3.6)	4/89 (4.8)	0.56 (0.12 – 2.67)
Acute respiratory distress syndrome by day 7	Unweighted sample	24/84 (28.6)	23/95 (24.2)	1.18 (0.72 – 1.93)
	Trimmed sample*	22/81 (27.0)	23/91 (24.7)	1.09 (0.62 – 1.94)
	Exclusion of patients who received HCQ in the no-HCQ group	24/84 (28.6)	21/87 (23.9)	1.19 (0.66 – 2.14)

- Primärer Endpunkt ähnlich in allen Gruppen
- 8 Patienten erhielten nach 48h auch eine Therapie mit HCQ
- Sekundärer Endpunkt:
- 3 vs 4 events
- RR von 0.61 in der adjustierten Gruppe in welcher wichtige Faktoren wie ZNS, NI, HI und Leberzirrhose nicht miteinbezogen waren

# Diskussion

---

- Konklusion
  - Therapie mit HCQ nicht mit weniger Verlegungen auf die Intensivstation und oder Tod verbunden
  - Keine Verminderung in der Entwicklung eines ARDS
  - Eingeschlossene Patientenpopulation mit einer konsistenten Zeit seit Symptombeginn
  - Safety Issues: Potentielle relevante Nebenwirkungen durch QTc Verlängerung
- Limitationen
  - Keine Randomisierung der Therapie
  - Unbekannte Faktoren nicht gemessen (confounders)
  - 4 wichtige Faktoren (ZNS, NI, HI, Leberzirrhose) konnten im Model nicht ausgeglichen werden (mögliche Ursache der geringeren all cause mortality nach 7 Tagen)
  - Zentrumseffekt nicht berücksichtigt (einige Zentren haben fast alle Patienten behandelt, andere nicht)
  - Gesamtzahl der Patienten welche gescreent wurden nicht bekannt
  - Baseline Charakteristika ohne Angabe von Schweregradindex (SOFA, Charlson, NEWS, etc)

# Danke für die Aufmerksamkeit

---

# Kommentare

- <https://blogs.sciencemag.org/pipeline/archives/2020/04/16/more-small-molecule-clinical-data-against-covid-19-as-of-april-16>

### Supplementary data 3: Variables included in the final propensity score model

Variable	Type
Age	Binary ( $\geq 65$ years old)
Gender	Binary (Male/Female)
Chronic respiratory insufficiency under oxygen therapy or asthma or cystic fibrosis or any chronic respiratory pathology likely to decompensate during a viral infection	Binary (Yes/No)
Cardiovascular disease: hypertension, stroke, coronary artery disease, cardiac surgery	Binary (Yes/No)
Insulin-dependent diabetes mellitus (DM), or DM with diabetic microangiopathy or macroangiopathy	Binary (Yes/No)
Treatment by immunosuppressive drugs (including anticancer chemotherapy) or an uncontrolled HIV infection or HIV infection with CD4 cell counts $< 200/\mu\text{l}$ ; or a haematological malignancy)	Binary (Yes/No)
BMI	Binary ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ or not)
Treatment by angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) or angiotensin receptor blockers (ARBs)	Binary (Yes/No)
Date of symptom onset	Continuous (days)
% of lung affected on the CT scan	Binary ( $\geq 50$ % or not)
Respiratory frequency	Continuous (Cycles/min)
Oxygen saturation without oxygen	Continuous (%)
Systolic blood pressure	Continuous (mmHg)
Need for oxygen and oxygen flow	Continuous (L/min)
C-Reactive Protein (CRP) ( $\geq 40 \text{ mg/L}$ or not)	Binary ( $\geq 40 \text{ mg/L}$ or not)



