

En kartläggning av publicerade och pågående studier kring behandling med klorokin och hydroxiklorokin vid covid-19

- Petros Nousios, Rolf Ahlzén, Mei Li, Elisabeth Westerdahl, Georg Lohse, Lars Breimer och Louise Olsson, samtliga vid HTA-enheten Camtö

En uppdatering av rapporten planeras före 2020-05-15

Följande personer har bidragit till rapporten

Litteratursökning: Liz Holmgren, Medicinska biblioteket, Örebro universitet

Selektion, urval och text: Petros Nousios, Louise Olsson

Etik: Rolf Ahlzén

Sammanställning av pågående studier och korsreferenser: Mei Li, Elisabeth Westerdahl, Georg Lohse

Intern granskning och diskussion: Rolf Ahlzén, Lars Breimer, Mei Li, Georg Lohse, Petros Nousios, Louise Olsson, Elisabeth Westerdahl

Layout: Camilla Mortyr, Region Örebro län

Intern (oberoende) granskning

Katarina Sztaniszlav, Camtö

Extern granskning ämneskompetens:

Överläkare Sara Cajander, Infektionskliniken, Universitetssjukhuset, Örebro (USÖ)

Samtliga författare och granskare rapporterar avsaknad av jäv i relation till rapportens innehåll.

Tack till Fredrik Lindell, infektionsläkare vid Akademiska sjukhuset som kontaktade oss. Tack för bidrag och synpunkter från Läkeemedelscentrum, USÖ och särskilt till öl Michael Andresen som spårade upp artikeln från Shanghai. Tack till öl Martin Sundqvist, Mikrobiologen, USÖ för synpunkter. Särskilt tack till professor Scott Montgomery, Epidemiologi och statistik, USÖ med kollega Yin Xu samt öl Yuhui Wang, Eskilstuna för hjälp med översättning och granskning av artikeln på kinesiska.

För synpunkter och frågor: louise.olsson@regionorebrolan.se

Översikt HTA-metod

- ✓ PICO
- ✓ Systematisk litteratursökning
- ✓ Flödesschema
- ✓ Relevansgranskning primärstudier
- ✓ Redovisning av studier exkluderade på fulltextnivå
- ✓ Kvalitetsgranskning primärstudier
- ✓ Tabellering av extraherade data
- ✓ Narrativ analys
- ✓ Etik
- ✓ Pågående studier
- ✓ Intern granskning
- ✓ Extern granskning

Innehåll

Abstract.....	4
Populärvetenskaplig sammanfattning.....	5
Introduktion.....	6
Metod.....	7
Resultat.....	9
Etik.....	14
Diskussion.....	16
Referenser.....	18
Bilaga 1.....	20
Bilaga 2.....	21
Bilaga 3.....	22
Bilaga 4.....	25
Bilaga 5.....	27
Bilaga 6.....	32
Bilaga 7.....	38
Bilaga 8.....	39

Abstract

Background

The current pandemic has re-triggered a long-standing interest in chloroquine (CQ) and hydroxychloroquine (HCQ) for antiviral therapy in patients infected with SARS-CoV-2. Although in-vitro and animal studies have presented interesting results as to the treatments' potential role in tackling the disease, evidence of clinical benefit is, to the best of our knowledge, lacking. As we experience an increasing use of CQ and HCQ, we set out to compile and assess available data, and identify ongoing trials.

Methods

PubMed and Embase were searched for primary studies on March 26, 2020. Two reviewers independently selected relevant studies in a two-step procedure. Reference lists were checked. Included studies were assessed for bias. Information on ongoing studies was retrieved from Chinese Clinical Trials Registry, clinicaltrials.gov, ISRCTN and EUCTR.

Results

The literature searched yielded 71 unique hits, 1 study was found on clinicaltrials.gov. In all, 7 studies were selected for full-text reading and finally two studies included.

In a French, non-randomized study, 36 patients with confirmed Covid-19 (irrespective of clinical status) received HCQ 600 mg x 1 for 10 days. On day 6, PCR for CoV2 from nasopharynx was negative in 70% of the intervention group and 12 % among controls ($p=0.001$). The outcome of the study is associated with a high risk of bias.

In a Chinese, randomized study, 30 patients with confirmed covid-19 were randomized 1:1 to receive HCQ 400 mg x 1 for 5 days. On day 7, PCR for CoV-2 from nasopharynx was negative in 87% of the intervention group and among 93% of the controls ($p>0.05$). The risk of bias is lower compared to the French study but numbers are nevertheless small and the generalizability of the results uncertain.

A search for ongoing studies yielded a large number of recently added hits, many of them testing the clinical outcome of CQ/HCQ treatment.

Conclusion

Two small studies of contradictory results were identified. In all, we found no data supporting the use of chloroquine or hydroxychloroquine for treatment of covid-19 patients, not published in English and probably not available in Chinese either. Several large RCTs are now initiated and some to be completed within 2020.

Populärvetenskaplig sammanfattning

Bakgrund

Den pågående pandemin med covid-19 har ökat intresset för substanser som i laboratorieförsök haft effekt mot virus. Dit hör klorokin och hydroxiklorokin som sedan länge använts mot malaria och olika former av reumatiska sjukdomar. Resultat från studier på celler eller i djurförsök är dock inte detsamma som effekt på människa. Vårt syfte var därför att redovisa publicerade studier kring effekten av klorokin och hydroxiklorokin hos patienter med covid-19 samt att sammanställa de studier som pågår.

Metod

Med hjälp av bibliotekarie söktes i två stora databaser med medicinska artiklar 26 mars 2020. Två granskare valde oberoende av varandra ut relevanta publikationer, först genom att läsa titel och sammanfattning och senare genom att läsa artiklar i sin helhet. De studier som inkluderas granskades avseende systematiska fel. Pågående studier eftersöktes i specifika internationella databaser.

Resultat

Vid litteratursökningen påträffades 71 unika publikationer, och en studie som identifierades på annat sätt. Efter genomgång togs slutligen två artiklar med i kartläggningen.

Den första är en studie från Frankrike. Totalt deltog 36 patienter med covid-19, varav 20 fick behandling med hydroxiklorokin och övriga 16 fick sedvanlig behandling. Efter 6 dagar hade en större andel av de patienter som fått läkemedlet ett negativt virusprov (70 %) i jämförelse med de som inte fick läkemedlet (12 %). Studien är utförd på ett sätt som medför en mycket hög risk för systematiska fel i resultaten.

Den andra studien är från Kina. Totalt 30 patienter med covid-19 fördelades med lottens hjälp till antingen hydroxiklorokin eller sedvanlig behandling. Efter 7 dagar var andelen med negativa virusprov 87 % bland de som fått läkemedlet och 93 % bland de som inte fått det. Studien har snabböversatts från kinesiska och troligen är risken för systematiska fel inte så hög. Däremot är antalet patienter litet vilket gör att det ändå inte går att dra några säkra slutsatser. Patienterna i studien hade troligen en mildare form av sjukdomen.

Vid eftersökning efter pågående studier påträffades stor aktivitet världen över med ett stort antal nya studier som precis har startats eller ska starta inom kort.

Slutsats

Det finns för närvarande inga vetenskapliga resultat som visar att behandling med klorokin eller hydroxiklorokin har någon positiv effekt vid covid-19. Innan läkemedlen införs är det därför mycket angeläget att klargöra att de inte gör mer skada än nytta vid denna nya virussjukdom. Enda sättet är att medverka i studier.

Introduktion

Uppkomsten av covid-19 i Wuhan, Kina och sjukdomens snabba spridning till andra delar av världen har akutiserat behovet av effektiva farmakologiska behandlingar. För närvarande (2020-03-30) har mer än 657 000 individer smittats över hela världen (331 122 fall i Europa) med 30 451 dödsfall (20 984 i Europa) [1].

Aminokinolonerna klorokinofosfat (CQ) och hydroxiklorokin (HCQ) har föreslagits som möjligt behandlingsalternativ för patienter med Covid-19 på grund av frånvaro av andra läkemedel som kan användas mot sjukdomen [2]. Ett begränsat antal in-vitro-studier har undersökt effekterna av CQ och HCQ och läkemedlens potentiella roll som behandlings-alternativ mot covid-19 [3-5].

CQ syntetiserades 1934 och används som profylax eller behandling av malaria. HCQ skapades på 50-talet och utgör basbehandling för alla patienter med systemisk lupus erythematosus men förskrivs även vid reumatoid artrit. Biverkningar av bägge läkemedlen är generellt vanliga men milda och ofta övergående från framför allt hud och magtarmkanal. Mer sällsynta biverkningar handlar om benmärgsdepression, retinopatier, kardiomyopati, förlängd QT-tid, hörselnedsättning, ackommodationsstörningar. Bägge preparaten har lång halveringstid, smalt terapeutiskt intervall och överdosering kan vara livshotande. De är budgetmässigt överkomliga.

De antivirala egenskaperna hos CQ och HCQ baseras på teoretiska modeller där substansen kan bromsa replikationen av flera virustyper genom att interagera med virusets endosom-medierade inträde i cellerna [3]. Läkemedlen tycks ackumuleras i lymfocyter och makrofager och därmed agera antiinflammatoriskt, och minska sekretion av proinflammatoriska cytokiner. Även om in vitro-studierna antyder potentiella antivirala effekter mot SARS-CoV-2 är det kliniska kunskapsläget oklart. Bägge preparaten har nu börjat användas vid covid-19 och så även i Sverige [6, 7].

Syfte

Sammanställa publicerade och pågående studier kring klinisk effekt av behandling med klorokin och hydroxiklorokin vid covid -19.

Frågeställning

Vilken klinisk effekt har klorokin och hydroxiklorokin vid covid-19?

Metod

Följande PICO ställdes upp inför projektstart:

- **Population** Patienter med säkerställd covid -19
- **Intervention** Klorokin/hydroxyklorokin
- **Comparison** Sedvanlig behandling
- **Outcome** Mortalitet, behov av intensivvård, tid till tillfrisknande, biverkningar av läkemedel

Inklusionskriterier

Endast primärstudier. Ingen tidsbegränsning. Ingen begränsning vad gäller studiedesign. Studier avseende vuxna. Publikationer på engelska. Om enbart abstract föreligger på engelska men med möjlighet att översätta texten, har det också accepterats för inklusion..

Exklusionskriterier

Översikter, systematiska översikter, brev, kommentarer, fallrapporter och konferensrapporter. Studier där även abstract publicerats på annat språk än engelska. Studier kring prevention/profylax mot covid-19 med klorokin/hydroxiklorokin.

Databaser

PubMed, Embase.

Litteratursökning

Litteratursökningen gjordes av bibliotekarie vid Medicinska biblioteket, Örebro universitet 2020-03-26. Söksträngar redovisas i Bilaga 1.

Selektion

Relevansbedömning av samtliga träffar gjordes av två granskare oberoende av varandra och i två steg. I en första omgång selekterades de träffar som bedömdes relevanta utifrån titel och abstrakt. En publikation som bedömdes relevant av någon av granskarna gick vidare till läsning i fulltext. På denna nivå gjorde de två granskarna först en oberoende bedömning av studiens relevans utifrån projektets frågeställning, PICO och inklusion- och exklusionskriterier. Eventuella oenigheter avseende slutgiltig relevansbedömning löstes i konsensus. Samtliga studier som på detta sätt inkluderats gick vidare till kvalitetsgranskning.

Referenslistor från inkluderade studier, från påträffade systematiska översikter och andra relevanta källor gick igenom för att identifiera viktiga korsreferenser. Selektionsprocessen redovisas i ett PRISMA-diagram.

Kvalitetsgranskning

Risk för bias i de inkluderade studierna bedömdes utifrån granskningsmallar från SBU. Kvalitetsgranskningen sammanfattas med graden av risk för bias (låg, medelhög, hög).

Analys

En narrativ analys planerades.

Pågående studier

Pågående primärstudier eftersöktes i följande databaser:

Chinese Clinical Trials Registry <http://www.chictr.org.cn/enIndex.aspx>

Clinicaltrials.gov <https://clinicaltrials.gov>

International standard randomized controlled trial number <https://www.isrctn.com/>

European Union Clinical Trials Register <https://www.clinicaltrialsregister.eu>

Resultat

Den systematiska litteratursökningen genererade initialt 103 initiala träffar, och efter dubblettkontroll kvarstod 71 publikationer. En studie [8] påträffades via clinicaltrials.gov. Totalt valdes 7 artiklar ut för fulltextläsning, varav 2 inkluderades. Exklusionsorsaker redovisas i Bilaga 2. Urvalsprocessen redovisas i Figure 1.

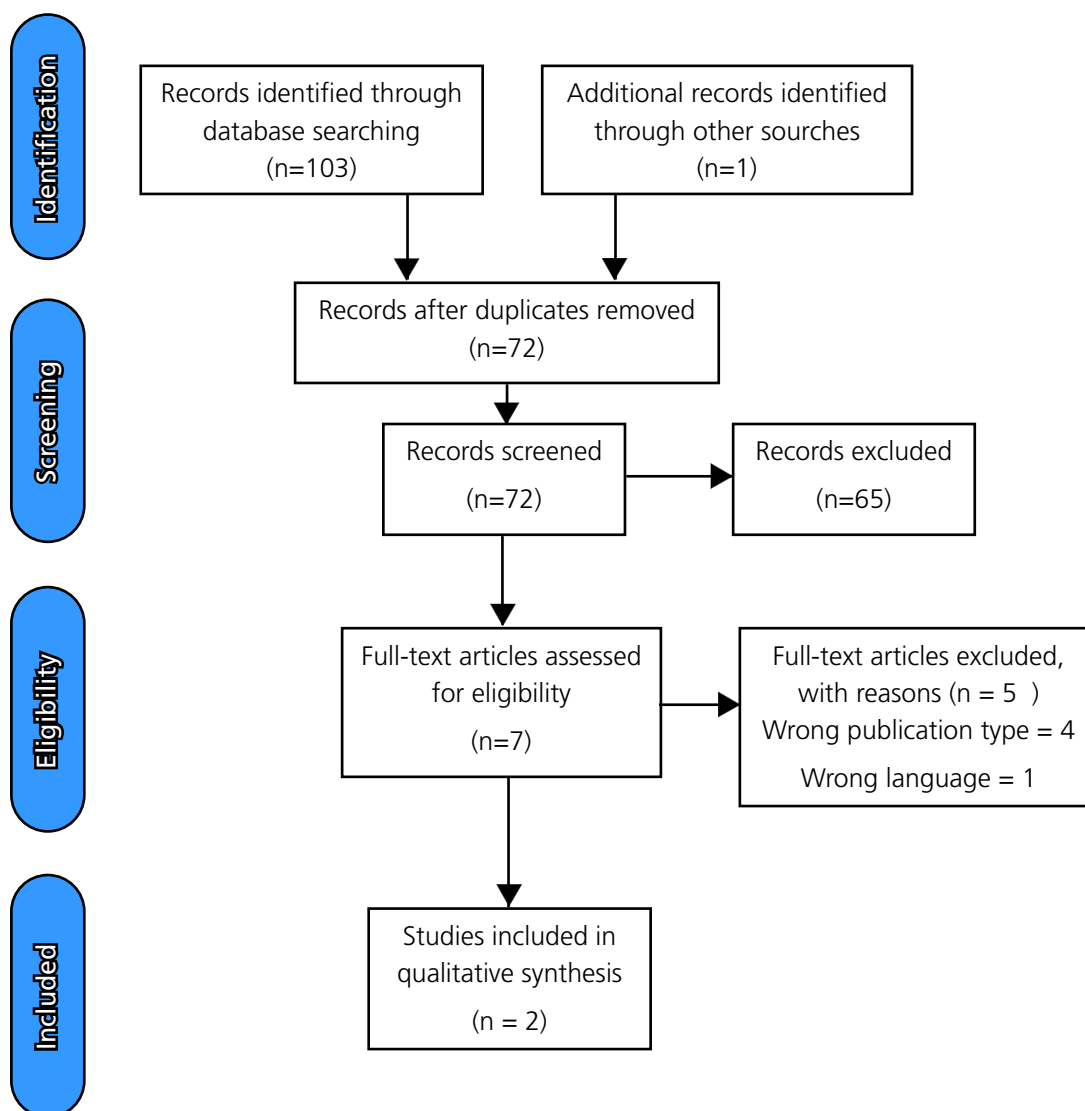


Figure 1 Study flow chart

Den ena inkluderade studien utgår från ett sjukhus i Marseille [9]. Materialinsamlingen har pågått från början av mars månad fram till den 16:e då manuskriptet sändes in till tidskriften, accepterades påföljande dag och publicerades online 20 mars. Det beskrivs kvarvarande som under granskning och att fel som kan ändra innehållet fortfarande kan upptäckas.

Det rör sig om en icke-randomiserad, icke-blindad studie (Table 1). Patienter > 12 år med PCR-verifierad förekomst av SARS-CoV2 ifrån nasopharynx och som föreslogs behandling med hydroxiklorokin rekryterades. Kontroller utgjordes av patienter som avböjde deltagande, som hade kontraindikationer mot behandlingen eller som omhändertagits vid fyra andra sjukhus i Sydfrankrike och inte behandlats med hydroxiklorokin.

Dag 6 i studien var en större andel prover från patienter i interventionsgruppen negativa jämfört med kontrollgruppen (70 % vs 12 %; $p=0.001$) (Table 2). I interventionsgruppen finns då ett bort bortfall om 6 deltagare, hos 3 på grund av förflyttning till intensivvård och 1 avliden. Bland patienter i interventionsgruppen fick sex patienter även behandling med azitromycin för att förhindra bakteriell superinfektion. I denna grupp hade samtliga negativa PCR dag 6.

Table 1 Characteristics of included studies

Author, year, country	Study design	n	Setting and patient spectrum	Intervention	Outcome
Gautret et al, 2020, France	Non-randomised, open-label	36 I: 26 C:16	Hospital Age: mean 45 Sex: M 42% Asymptomatic: 6 Upper respiratory tract infection: 22 Lower respiratory tract infection: 8	Hydroxychloroquine sulfate 200 mg x 3 for 10 days	PCR of nasopharyngeal samples daily
Lu et al, 2020, China	Randomised, open-label	30 I: 15 C:15	Primary care Treatment naïve patients with confirmed COVID-19	Hydroxychloroquine sulfate 400 mg for 5 days	Negative conversion rate of COVID-19 nucleic acids in pharyngeal swabs on day 7

Den andra inkluderade studien utgår från Shanghai Public Health Clinical Centre [8]. Den registrerades i clinicaltrials.gov 7 februari (NCT04261517). Totalt 30 patienter med bekräftad covid-19 och lungförändringar på CT (bilateralt för nästan samtliga) inkluderades mellan 6-25 februari 2020 (Table 1). De randomiserades 1:1 till hydroxiklorokin 400 mg x 1 i fem dagar eller sedvanlig vård i samband med sjukhusinläggning. Dag 7 var det ingen skillnad i andelen patienter som hade ett negativt PCR-test avseende CoV-2 mellan interventions- och kontrollgrupperna (Table 2). Tiden från inläggning på sjukhus till omslag till negativt PCR-test var 4 (1-9) dagar i interventionsgruppen och 2 (1-4) dagar i kontrollgruppen ($p > 0.05$). Mediantiden till normal kroppstemperatur beskrivs som en dag i bägge grupperna. Det rör sig således troligen om en patientgrupp med ett gynnsamt förlopp. Bägge grupperna fick antiviral behandling i omkring samma omfattning (*närmare information på begäran*).

Table 2 Findings of included studies

Author, year	Proportion of patients with negative PCR on day 6 or 7
Gautret, 2020	Intervention: 14/20 (70%) Control: 2/26 (12%) $p=0.001$
Lu, 2020	Intervention: 13/15 (87%) Control: 14/15 (93%) $p > 0.05$

Risk of bias

Kvalitetsgranskning enligt SBU:s mall för icke-randomiserade studier visade på en hög risk för bias (systematiska fel) i studien av Gautret et al (Figure 2). Författarna deklarerar avsaknad av jävskonflikter men den pågående pandemin och en allmän tidspress identifieras som möjlig intressekonflikt.

Author	Confounding	Selection of participants	Classification of intervention	Deviation from intended intervention	Missing data	Measurement of outcome	Selection of reported results	Summary
Gautret 2020	●	●	●	●	●	●	●	●

Figure 2 Risk of bias assessment

Low ● Medium ● High ●

Kvalitetsgranskning av studien av Lu et al [8] har gjorts oberoende från flera håll då fulltextversionen endast finns publicerad på kinesiska. Det anges inte finnas någon beskrivning på hur själva randomiseringsprocessen gick till. Dock förelåg inga statistiska skillnader vad gäller ålder, kön, komorbiditet (diabetes, hypertoni, KOL) eller olika blodparametrar mellan de bägge grupperna. Studien var inte blindad, vare sig för läkare eller patienter, men troligen för det laboratorium som analyserade NPH-proverna. I studien testades också för förekomst av virus dag 3 och 5 men författarna framförde att de resultaten ska presenteras vid ett senare tillfälle. Två patienter i kontrollgrupp fick extra anti-viral behandling (Lopinavir och Ritonavir). Det saknas jävsdeklaration. Slutsatsen från författarna är att majoriteten av patienter med milda symtom med covid-19 tillfrisknar och det dras inte några vidare växlar på behandling med HCQ annat än att det behövs större studier. Det är således mycket svårt att bedöma risken för systematiska fel i denna studie men de förefaller mindre allvarliga än i den franska studien. Å andra sidan är underlaget litet. Forskargruppen avslutar sin artikel med en beräkning om att det skulle behövas en studie på ~900 patienter för att påvisa en skillnad mellan hydroxiklorokin och kontrollgrupp.

Exkluderade studier

Bland de exkluderade studierna återfinns ett "letter" till tidskriften BioScience Trends av Gao et al publicerat online 19 februari [10]. I en sammanfattning beskrivs hur klorokinofosfat har visat sig effektivt och säkert att använda vid covid-19-associerad pneumoni via kliniska studier som utförts i Kina. På grundval av detta rekommenderas att behandlingen inkorporeras i nästa version av nationella behandlingsriktlinjer för detta tillstånd.

I publikationen hänvisas till 15 studier som bedrivits vid tio sjukhus och som anges med registreringsnummer i databasen Chinese Clinical Trials Registry. Studierna summeras i Bilaga 3, utifrån data som hämtats i detta register online. Av de 15 studierna visar sig fem ha avbrutits (varav två var dubletter), en studie var inte relevant då den fokuserade på profylax med hydroxiklorokin och ytterligare ett studie-nummer var en dublett. Kvar blir åtta studier.

I publikationen beskrivs en konferens som hölls 15 februari med de kliniska prövarna och experter från regulatoriska myndigheter. Enligt Gao et al beskrevs goda resultat av behandling med klorokinofosfat från mer än 100 patienter med undvikande av försämring av pneumoni, förbättrad viruselimination (konvertering till negativt test) och kortare sjukhusvistelse. Baserat på de uppgifter om studieperiod som anges i databasen hade en av de aktuella åtta studierna ännu inte börjat rekrytera patienter och för övriga var tiden sedan studiestart median 9 (range 4 -16) dagar. Utifrån planerad inklusionshastighet kan endast studien från Renmin-sjukhuset i Wuhan ha hunnit inkludera ett tillräckligt antal patienter före den 15 februari för att få en uppfattning om kliniska effekter (Bilaga 3). Studien beskrivs dock som dubbelblind i Chinese Clinical Trials Registry [11].

Bland de exkluderade publikationerna finns även en konsensusrapport från experter i Guandongprovin- sen i södra Kina kring behandling med klorokin vid CoV-2-pneumoni [12]. Dokumentet publicerades 14 mars, finns endast på kinesiska men referenserna är skrivna på engelska. En genomgång av dessa visar att det inte återfinns några kliniska studier bland dessa (Bilaga 4).

Vidare exkluderades en systematisk översikt och med kartläggning av pågående studier, dvs ett liknande upplägg som för denna rapport [13]. Litteratursökning gjordes fram till 1 mars 2020. Sex publikationer inkluderades (två letters, en editorial, ett konsensusdokument från Kina samt nationella riktlinjer från Nederländerna och Italien). Totalt redovisas 23 studier pågående eller planerade i Kina. Författarna drar slutsatsen att även om klorokin förefaller lovande in vitro och användningen får stöd av olika expert- grupper så måste behandling av SARS-CoV-2 infektion med klorokin ske inom ramen för studier. Touret et al [14] är en kommentar till publikationen av Gao et al. Författarna framhåller att framgångs- rik behandling med klorokin vid just covid-19 representerar något helt nytt och det skulle vara första gången som klorokin skulle kunna användas för behandling av akuta viroser. Forskare uppmanas därför rapportera sina resultat.

Slutligen exkluderades en review eller opinion av Zhou et al [15]. Författarna föreslår att hydroxykloro- kinin bör användas i stället för klorokin då det 1) bättre skulle förhindra den cytokininstorm som förefaller vara en del i det kliniska förloppet vid SARS-CoV-2 infektion ha samma antivirala effekt som klorokin 3) ha färre biverkningar och vara mer tillgängligt i Kina.

Övriga källor

Vi påträffade på en mycket omfattande sammanställning kring kliniskt omhändertagande av covid-19 patienter från ett stort universitetssjukhus i östra Kina [16]. I behandlingsrekommendationerna fö- reslogs lopinavir, ritonavir och arbidol som förstahandsmedel. Om det inte var effektivt framfördes klorokinofosfat 500 mg x 2 som ett alternativ. Inte heller här påträffades dock några kliniska referenser till stöd för denna behandling.

Pågående studier

En sammanställning av pågående studier China Clinical Trials Registry 2020-03-27 återfinns i Bilaga 5. Studierna har eftersökts med sökorden "Covid-19, chloroquine och hydroxychloroquine" på kinesiska i databasen. Sammanlagt påträffades 15 relevanta studier om behandling, en om prevention med klorok- in och två studier som väntar på godkännande (varav en också om prevention). Målgruppen är patien- ter med pneumoni av olika svårighetsgrad och interventionen förefaller tämligen jämnt fördelat mellan klorokin och hydroxyklorokin. Det sammanlagda antalet patienter i dessa studier uppskattas till ~ 2220 patienter. De flesta studier är open-label RCT. En betydande andel av studierna beräknas avslu- ta inklusionsperioden under första halvåret 2020. Två studier beräknas redan ha avslutat inklu- sion (Chinese Clinical Trial Registry nr 20000-29559 från Wuhan respektive studie nr 20000-29740

från Beijing) och har rimligen också precis nyligen avslutat angiven uppföljningstid av studiedeltagarna om fyra veckor. Vi har eftersökt aktuella rapporter på kinesiska och även sökt mailkontakt med studieansvariga.

En sammanställning av studier som sökts efter i clinicaltrials.gov återfinns i Bilaga 6. Samma sökord som ovan har använts. Upp emot 20-talet studier världen över har redan registrerats i denna databas. Flera studier kommer att utvärdera effekten av kombinations-behandling med Azithromycin och hydroxyklorkinin (NB). Två norska studier noteras (NCT04321616 som huvudsakligen följer WHO-studien enligt nedan samt NCT04316377). Ett flertal stora studier som jämför klorokin/hydroxiklorokin med placebo/standard care och som anger mortalitet som primärt utfallsmått har planerat slutdatum under andra halvan av 2020. I databasen ISRCTN påträffades endast den globala studie som initierats av WHO (Bilaga 7). Studien kommer att utvärdera flera läkemedel, inklusive klorokin/hydroxiklorokin. Vid genomgång av EU Clinical Trials Register påträffades ytterligare en studie (Bilaga 8).

Etik

Viruset CoV-2, som orsakar covid -19, är nu spritt över hela världen och ett stort antal länder har beslutat om långtgående restriktioner av medborgarnas rörelsefrihet i syfte att bromsa smittan. Sjukvården är på flera håll hårt pressad, och särskilt intensivvårdsresurserna sviktar. Ett stort antal patienter behöver andningsstöd. De flesta får antibiotika. På många håll används också klorokin eller hydroxiklorokin, i förhoppningen av denna medicin gynnsamt ska påverka svårt sjukas prognos.

Föreliggande kartläggning visar att evidensen för behandling med klorokin är bräcklig. Likväl har användningen av medicinen blivit utbredd. Beprövad erfarenhet och förhoppningar om effekt förefaller vara avgörande faktorer bakom den utbredda behandlingen.

Covid-19 är en potentiellt dödlig infektion vars förlopp ännu är delvis okänt. Mortaliteten är totalt sett är låg, men vid ett stort antal insjuknanden kommer ändå många personer att bli kritiskt sjuka. I vissa grupper är dock mortaliteten betydande. När effektiv behandling av dessa svårt sjuka saknas, är då inte en terapi med otillräcklig vetenskaplig evidens men med gott stöd av beprövad erfarenhet etiskt försvarbar? I en desperat situation måste väl evidenskraven sänkas?

Frågan kan också formuleras på följande vis: Vilka förutsättningar måste vara uppfyllda för att en icke evidensbaserad behandling av svårt eller kritiskt sjuka ska vara etiskt acceptabel? Svaret är att minst två villkor ska vara uppfylla:

1. Man måste med en rimlig grad av säkerhet kunna fastställa att behandlingen istället inte försämrar prognosen för patienten. Den kliniska observationen torde i denna situation vara otillräcklig för att besvara denna fråga. Kända biverkningar av klorokin, t ex vid malariabehandling eller malariaproxylax, kan inte med säkerhet predicera hur svårt sjuka patienter med denna nya infektion kommer att tolerera läkemedlet.
2. Behandlingen får inte vara resurskrävande (tidsmässigt, ekonomiskt) så att annan mer välgrundad behandling ställs åt sidan. Klorokin torde inte vara ett dyrt läkemedel, men möjligen kan utbredd användning driva upp priserna. Medicinen måste krossas och ges i sond till patienter som är i respiratorbehandling och inte kan svälja medicin. Detta förefaller vara ett tidskrävande moment i en hårt pressad arbetssituation. Denna omständighet måste vägas in.

Kan möjligheten att en effekt finns uppväga den osäkerhet som råder avseende eventuella negativa biverkningar? Om ingen annan behandling finns, är det då inte rimligt att pröva en behandling där det ändå finns visst stöd för effekt, i form av beprövad erfarenhet? Amerikanska FDA anser uppenbarligen detta eftersom man nu har godkänt klorokin/hydroxiklorokin för behandling av covid-19, men påpekar kravet på noggrann monitorering.

WHO skriver i sitt dokument "Guidance for managing ethical issues in infectious disease outbreaks": "Any medical intervention for the diagnosis, treatment, or prevention of infectious disease should be provided in accord with professional medical standards, under conditions designed to ensure the highest attainable level of patient safety." Den rimligaste tolkningen av detta är att svensk sjukvård under coronapandemin fortsatt skall hålla fast vid kravet på evidensbaserad av medicinska åtgärder.

Den beprövade erfarenheten är en ovärderlig del av klinisk vardag. I lägen med evidensbrist tenderar den att få större roll. Emellertid bör det hållas i minnet att den pågående coronainfektionen i så hög grad pressar sjukvårdssystemen och ställer så många läkare utan möjlighet till verksam behandling, att högst mänskliga mekanismer som selektiv perception och önskan att ändå göra något gott lätt träder i kraft. Den beprövade erfarenhet blir då mindre kritiskt beprövad än psykologiskt hjälpsam för den hårt pressade klinikern.

Diskussion

Vi har sökt efter studier som kartlägger klinisk effekt av klorokin och hydroxiklorokin vid covid-19. Endast två studier påträffades varav den enda RCT om 30 patienter enbart finns tillgängligt på engelska som abstract. Det påvisades ingen skillnad mellan de som fick respektive inte fick hydroxiklorokin vad gäller clearance av virus efter 7 dagar. En icke-randomiserad studie med hög risk för bias däremot visar på en betydligt större andel patienter utan virus vid PCR dag 6 efter insatt hydroxiklorokinbehandling (och framför allt kombinerad med azitromycin). Inga publicerade studier med kliniska utfallsmått såsom behov av sjukhusvård, intensivvård eller mortalitet påträffades. I skrivande stund har vi därmed inte kunnat påvisa några studier som påvisar en klinisk effekt av klorokin vid covid-19. Sammantaget bedöms därför kunskapsläget som otillräckligt vad gäller nytta med behandlingen.

Biverkningar av klorokin/hydroxiklorokin bland patienter har inte rapporterats närmare. Det är väl känt att dosen ska reduceras vid njursvikt men hur det relaterar till kliniska förloppet vid covid-19 fanns inte diskuterat. Det noteras nu att en fransk studie fokuserar på att registrera biverkningar av läkemedel vid covid-19 [17].

Återkommande har diskuterats möjligheten av förekomst av ännu icke publicerade data från genomförda studier kring effekten av klorokin vid covid-19 genomförda i Kina. De dokument vi har kunnat ta del av stärker inte denna bild (Bilaga 3, bilaga 4, ref [16]).

Det ligger utanför vår förmåga och uppdrag att sammanställa preklinisk kunskap om hur lovande klorokin/hydroxiklorokin är i cell- och djurmodeller för CoV-2 men det är på denna nivå kunskapen befinner sig. Den studie av högst kvalitet kring kliniska effekter av klorokin vid covid-19 som kunnat identifieras i nuläget visade inte på någon effekt.

Den hastigt uppseglande pandemin har medfört ett stort intresse för klorokin. Det förefaller vara ett mönster som upprepat sig från tidigare vid stora och hotande virusepidemier som HIV, SARS och MERS [18-20]. I Kina uppges sjukvårdspersonal på eget initiativ ha använt klorokin dagligen som profylax (*pers komm*). Efterfrågan på klorokin har ökat i Sverige [21]. Uthämtning av klorokinofosfat inom Region Örebro län har ökat kraftfullt mellan januari och februari 2020 (Läkemedelscentrum, USÖ, *pers komm*). Det är inte orimligt att gripa efter halmstrån i en svår situation.

Vi beklagar tidskriften Journal of Antimicrobial Agents, Elsevier B.V. som publicerar icke-färdiggranskat material och även påpekar att misstag som påverkar själva innehållet i artikeln kvarvarande kan tillkomma. I tider av kris är det än viktigare att hålla fast vid sedvanliga principer (om än i ökat tempo). I synnerhet företrädare för vetenskapssamhället bör inte bidra till förhastade slutsatser eller ryktes-spridning.

Även om delar av läkarkåren är väl förtrogna med klorokin/hydroxiklorokin och det är ett extraordinärt läge finner vi således inget underlag i litteraturen för att tillgripa en omfattande off-label förskrivning. Även under mer normala förhållanden kan diskuteras hur omfattande denna möjlighet är eller ska vara [22]. Patientsäkerhet och tillvaratagande av möjligheter till kunskapsuppbyggnad bör gälla så långt möjligt även under en pandemi. Enligt WHO:s riktlinjer kan oprövade metoder i ett katastrofläge endast användas om forskningsstudier inte kan initieras [23]. Antalet studier världen över behandling med klorokin/hydroxiklorokin vid covid-19, och även med kliniskt relevanta utfallsmått, ökar nu snabbt (Bilaga 5, 6, 7, 8).

Referenser

1. Covid-19: European Centre for disease Control (ECDC); 2020 [cited 2020 March 27]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china>.
2. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight covid-19. *International journal of antimicrobial agents* 2020; 105932. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105932
3. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell discovery* 2020; 6: 16. doi:10.1038/s41421-020-0156-0
4. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research* 2020; 30: 269-71. doi:10.1038/s41422-020-0282-0
5. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, 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). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020. doi:10.1093/cid/cia237
6. Glans H SA, Aleman S. Covid -19 - uppdatering om klinisk bild och behandling. *Läkartidningen* 2020; 117: 468-9. doi:<https://lakartidningen.se/wp-content/uploads/2020/03/F3HW.pdf>
7. Behandling av COVID-19 infektion, version 2020-03-22: Referensgruppen för antiviral terapi, Svenska läkarsällskapet; 2020 [cited 2020 March 27]. Available from: <https://www.sls.se/rav/rekommandationer/coronavirus/>.
8. Chen JI, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (covid-19) 2020 [cited 2020 March 27]. Available from: <http://www.zjujournals.com/med/CN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>.
9. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International journal of antimicrobial agents* [Internet]. 2020 Mar 20 [cited 2020 March 27]:[105949 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32205204>.
10. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Bioscience trends* 2020; 14: 72-3. doi:10.5582/bst.2020.01047
11. Cai Y. Therapeutic effect of hydroxychloroquine on novel coronavirus pneumonia (COVID-19) study Chinese CTR number 2000029559 Wuhan, China: Chinese Clinical Trial Registry; 2020 [Available from: <http://www.chictr.org/>].
12. Multicenter collaboration group of Department of Science Technology of Guangdong. [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua jie he he hu xi za zhi Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases* [Internet]. 2020 Mar 12; 43(3):[185-8 pp.]. Available from: <http://rs.yiigle.com/CN112147202003/1184469.htm>.

13. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of covid-19. *Journal of critical care* 2020. doi:10.1016/j.jcrc.2020.03.005
14. Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and covid-19. *Antiviral Res* 2020; 177: 104762. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104762
15. Zhou D, Dai SM, Tong Q. covid-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2020. doi:10.1093/jac/dkaa114
16. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama* 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648
17. Adverse Events Related to Treatments Used Against Coronavirus Disease 2019 2020 [cited 2020 March, 31]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04314817?term=NCT04314817&draw=2&rank=1>.
18. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *The Lancet Infectious diseases* 2003; 3: 722-7. doi:10.1016/s1473-3099(03)00806-5
19. Yan Y, Zou Z, Sun Y, Li X, Xu K-F, Wei Y, et al. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. *Cell research* 2013; 23: 300-2. doi:10.1038/cr.2012.165
20. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology journal* 2005; 2: 69. doi:10.1186/1743-422X-2-69
21. Recipharm ser ökad efterfrågan på klorokinofosfat: Recipharm; 2020 [cited 2020 March 27]. Available from: <https://www.recipharm.com/sv/press/recipharm-ser-%C3%B6kad-efterfr%C3%A5gan-p%C3%A5-klorokinofosfat>.
22. Sahlin N-E WL. Kliniskt bruk av oprövade metoder är juridiskt reglerat. *Läkartidningen* 2016; 2016; 113: D4WS. doi:<https://lakartidningen.se/klinik-och-vetenskap-1/kommentar/2016/06/kliniskt-bruk-av-oprovade-metoder-ar-juridiskt-reglerat/>
23. Guidance for Managing Ethical Issues in Infectious Disease Outbreaks. World Health Organisation; 2016.

Bilaga 1 Sökmall

Pubmed 200327

Söktermer		Antal träffar
Patienter med Covid-19		
1.	(((coronavirus[Title/Abstract] OR corona virus[Title/Abstract] OR nCov[Title/Abstract] OR covid-19[Title/Abstract] OR SARS-COV-2[Title/Abstract] OR 2019 ncov[Title/Abstract] OR nCov 2019[Title/Abstract] OR 2019-ncov[Title/Abstract] OR nCov-2019[Title/Abstract] OR coronaviruses[Title/Abstract] OR CoV 2[Title/Abstract] OR CoV-2[Title/Abstract] OR betacoronavirus[Title/Abstract] OR betacoronaviruses[Title/Abstract]))) OR (("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR "COVID-19"[Supplementary Concept]))	12,838
Klorokinbehandling		
2.	(((("Chloroquine"[Mesh]) OR "Hydroxychloroquine"[Mesh])) OR (chloroquine[Title/Abstract] OR hydrochloroquine[Title/Abstract])))	24,040
3.	1. AND 2.	39

Embase 200327

Söktermer		Antal träffar
Patienter med Covid-19		
1.	coronavirus:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR ncov:-ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR '2019 ncov':ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR coronavirus*:-ti,ab,kw OR 'cov 2':ti,ab,kw OR betacoronavirus*':ti,ab,kw	13.215
Klorokinbehandling		
2.	'chloroquine'/de OR 'hydroxychloroquine'/exp OR chloroquine:-ti,ab,kw OR hydroxychloroquine:ti,ab,kw	61.796
	1. AND 2.	63
		Efter dubblettkontroll 32

Bilaga 2 Excluded studies

No.	Author Title	Reason
1	Multi-center Collaboration Group of Guangdong Provincial Department of Science and Technology and Guangdong Provincial Health and Health Committee [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia] Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Medicine, 2020, 43 (03): 185-188. DOI: 10.3760 / cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009	Not available in English
2	Cortegiani, A., Ingoglia, G., Ippolito, M., Giarratano, A. and Einav, S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. Journal of critical care 2020 Mar 10. pii: S0883-9441(20)30390-7. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005. [Epub ahead of print]	Wrong publication type
3	Gao, J., Tian, Z. and Yang, X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Bioscience trends. 2020;14(1):72-73.	Wrong publication type
4	Touret, F. and De Lamballerie, X. Of chloroquine and COVID-19 Antiviral Res. 2020;177:104762	Wrong publication type
5	Zhou, D., Dai, S. M. and Tong, Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 20 March 2020, doi:10.1093/jac/dkaa114	Wrong publication type

Bilaga 3 Clinical trials (n=15) listed in Gao et al (ref 10), published online Febr, 19, 2020 and sorted by study design, cancellation and relevance

Registration number (Chi CTR) Title Location	Date of registration Study executive period (number of days)	Study design	Study population	Study executive time prior to Febr, 15 (days)	Planned inclusion rate (patients/day)*	Estimated number of patients included by Febr, 15
20000 - 29559 Therapeutic effect of hydroxychloroquine on novel coronavirus pneumonia (COVID-19) Renmin Hospital of Wuhan University	2020-02-04 2020-01-31–2020-02-29 (30 days)	RCT Double-blind multicenter	COVID-19 Pneumonia N=300	16	10	160
20000 - 29939 A Single-blind, Randomized, Controlled Clinical Trial for Chloroquine Phosphate in the treatment of Novel Coronavirus Pneumonia 2019 (COVID-19) HwaMei Hospital, University of Chinese Academy of Sciences	2020-02-16 2020-02-06–2021-02-06 (365 days)	RCT single-blind single center	COVID-19 Pneumonia N=100	9	0.3	3
20000 - 29740 Efficacy of therapeutic effects of hydroxychloroquine in novel coronavirus pneumonia (COVID-19) patients The First hospital of Peking University	2020-02-11 2020-02-11–2020-02-29 (18 days)	RCT open-label single center	COVID-19 infection N=78	4	4	16
20000 - 29868 Hydroxychloroquine treating novel coronavirus pneumonia (COVID-19): a randomized controlled, open label, multicenter trial Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine	2020-02-15 2020-02-06–2020-06-30 (145 days)	RCT open-label multicenter	COVID-19 pneumonia N=360	9	2.5	22
20000 - 29898 Evaluation the Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine Sulfate in Comparison with Phosphate Chloroquine in Severe Patients with Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19): a Randomized, Open-Label, Parallel, Controlled Trial Peking University Third Hospital	2020-02-16 2020-02-17–2020-04-30 (73 days)	RCT open-label multicenter	COVID-19 Pneumonia N=100	(- 2)	1.4	0

Registration number (Chi CTR) Title Location	Date of registration Study executive period (number of days)	Study design	Study population	Study executive time prior to Febr, 15 (days)	Planned inclusion rate (patients/day)*	Estimated number of patients included by Febr, 15
20000 - 29899 DUPLICATE (29898) http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49536						
20000 - 29542 A prospective cohort study for the efficacy and safety of chloroquine in hospitalized patients with novel coronavirus pneumonia (COVID-19) Sun Yat sen Memorial Hospital of Sun Yat sen University	2020-02-03 2020-02-03–2020-07-30 (176 days)	NRCT open-label single center	2019-nCoV pneumonia N=20	12	0.1	1
20000 - 29609 A prospective, open-label, multiple-center study for the efficacy of chloroquine phosphate in patients with novel coronavirus pneumonia (COVID-19) The Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University	2020-02-06 2020-02-10–2020-12-31 (325 days)	NRCT open-label multicenter	2019-nCoV pneumonia N=205	5	0.6	3
20000 - 29935 A Single-arm Clinical Trial for Chloroquine Phosphate in the treatment of Novel Coronavirus Pneumonia 2019 (COVID-19) HwaMei Hospital, University of Chinese Academy of Sciences	2020-02-16 2020-02-06–2021-02-06 (365 days)	Single arm open-label single center	2019-nCoV Pneumonia N=100	9	0.3	3
CANCELLED STUDIES						
20000 - 29760 Cancelled due to lack of patients http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49369	2020-02-15 2020-02-17–2020-03-17			(-2)		
20000 - 29761 Cancelled due to lack of patients http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49400	2020-02-12 2020-02-13–2020-04-30			2		
20000 - 29762 DUPLICATE 29761 http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49404						

Registration number (Chi CTR) Title Location	Date of registration Study executive period (number of days)	Study design	Study population	Study executive time prior to Febr, 15 (days)	Planned inclusion rate (patients/day)*	Estimated number of patients included by Febr, 15
20000 - 29837 Cancelled by the investigator http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49495	2020-02-15 2020-02-17–2020-03-17			(-2)		
20000 - 29826 DUPLICATE 29837 http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49481						
NON-RELEVANT STUDIES						
20000 - 29803 A prospective, randomized, open-label, controlled clinical study to evaluate the preventive effect of hydroxychloroquine on close contacts after exposure to the Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19) Renmin Hospital of Wuhan University						

Estimated inclusion rate (planned study population / estimated study executive period) according to information from Chinese Clinical Research Trial

Bilaga 4 References from “Expert consensus document on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia” Guangdong, March 12, 2020 (ref 12).

Reference number in document	Identity of reference	Content/commentary
1	Carlos WG, Dela Cruz CS, Cao B, et al. Novel Wuhan (2019-nCoV) Coronavirus. [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2020, 201(4):7-8. DOI:10.1164/rccm.2014P7.	Overview
2	World Health Organization, WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020[EB/OL]. [2020-2-11]. https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020 .	Media briefing
3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.截至2月18日24时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况[EB/OL]. [2020-02-19]. http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqfkdt/202002/8f2cfd17f4c040d89c69a4b29e99748c.shtml .	Update on number of covid -19 cases in China until February 19, 2020.
4	Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? [J]. Lancet Infect Dis, 2003, 3(11): 722-727. DOI:10.1016/s1473-3099(03)00806-5.	Personal view and review
5	Legssyer R, Josse C, Piette J, et al. Changes in function of iron-loaded alveolar macrophages after in vivo administration of desferrioxamine and / or chloroquine [J]. J Inorganic Biochemistry, 2003, 94(1-2):36-42. DOI: 10.1016/s0162-0134(02)00633-5.	Effect of chloroquine in rats
6	Gonzalez-Dunia D, Cubitt B, de la Torre JC. Mechanism of borna disease virus entry into cells [J]. J Virology, 1998, 72(1): 783-788. DOI:10.1016/S0166-0934(97)00169-9.	In vitro study
7	Diaz-Griffero F, Hoschander SA, Brojatsch J. Endocytosis is a critical step in entry of subgroup B avian leukosis viruses [J]. J Virology, 2003, 76(24): 12866-12876. DOI: 10.1128/jvi.76.24.12866-12876.2002.	In vitro study
8	Rodrigo D, Luiza H, Paula P, et al. Chloroquine, an Endocytosis Blocking Agent, Inhibits Zika Virus Infection in Different Cell Models [J]. Viruses, 2016, 8(12): 322- DOI:10.3390/v8120322.	In vitro study
9	Naarding MA, Baan E, Pollakis G, et al. Effect of chloroquine on reducing HIV-1 replication in vitro and the DC-SIGN mediated transfer of virus to CD4 + T-lymphocytes [J]. Retrovirology, 4, 1(2007-01-30), 2007, 4(1): 6. DOI: 10.1186/1742-4690-4-6.	In vitro study
10	Yan Y, Zou Z, Sun Y, et al. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model [J]. Cell Research, 2012, 23(2):300-302. DOI:10.1038/cr.2012.165.	Mouse models

Reference number in document	Identity of reference	Content/commentary
11	Zhang S, Yi C, Li C, et al. Chloroquine inhibits endosomal viral RNA release and autophagy-dependent viral replication and effectively prevents maternal to fetal transmission of Zika virus [J]. <i>Antiviral Res.</i> 2019;169: 104547. DOI:10.1016/j.antiviral.2019.104547.	In vitro study and mouse models
12	Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction [J]. <i>Annu Rev Microbiol</i> , 2019,73:529-557. DOI:10.1146/annurev-micro-020518-115759.	Review on host-pathogen interactions for coronavirus
13	Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, et al. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine [J]. <i>Biochem Biophys Res Communications</i> , 2004, 323(1):0-268. DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.08.085.	In vitro study
14	Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread [J]. <i>Virology Journal</i> , 2005, 2(1): 69. DOI: 10.1186 /1743-422X-2-69.	In vitro study
15	Kono M, Tatsumi K, Imai AM, et al. Inhibition of human coronavirus 229E infection in human epithelial lung cells (L132) by chloroquine: involvement of p38 MAPK and ERK [J]. <i>Antiviral Res</i> , 2008, 77(2): 150-152. DOI: 10.1016 / j.antiviral.2007.10.011.	In vitro study
16	Xu X, Chen P, Wang J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission [J]. <i>Science China Life Sciences</i> . [2020-1-21]. https://doi.org/10.1007/s11427-020-1637-5 .	Properties of nCoV 2019
17	Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro [J]. <i>Cell Research</i> . DOI: 10.1038 / s41422-020-0282-0	In vitro study
18	国家卫健委. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版) [EB / OL].[2020-02-17]. http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7652m/202002/54e1ad5c2aac45c19eb541799bf637e9.shtml . 2020-02-19.	National Health Commission: Diagnostics and treatment of COVID -19 pneumonia version 6

Bilaga 5 Ongoing trials registered in Chinese Clinical Trial Registry March 27, 2020, sorted by study design

Registration number Title Location	Date of registration Study period	Study design	Study population	Intervention	Control	Primary outcome
20000 - 29559 Therapeutic effect of hydroxychloroquine on novel coronavirus pneumonia (covid-19) Renmin Hospital of Wuhan University	2020-02-04 2020-01-31–2020-02-29	RCT double-blind multicenter	covid-19 pneumonia N=300	Hydroxychloroquine 0.1g x 2 n=100 Hydroxychloroquine 0.2g x 2 n=100	Placebo n=100	Time to conversion to negative covid-19 nucleic acid
20000 - 30987 Clinical Trial of Favipiravir Tablets Combine With Chloroquine Phosphate in the Treatment of novel coronavirus pneumonia (covid-19) Beijing Chao-yang Hospital, Capital Medical University	2020-03-20 2020-03-05–2020-06-25	RCT Not stated single center	covid-19 pneumonia N=150	Favipiravir plus chloroquine n=50 Favipiravir n=50	Placebo n=50	Improvement or recovery of respiratory symptoms, viral nucleic acid shedding
20000 - 29939 A Single-blind, Randomized, Controlled Clinical Trial for Chloroquine Phosphate in the treatment of Novel Coronavirus Pneumonia 2019 (COVID-19) HwaMei Hospital, University of Chinese Academy of Sciences	2020-02-16 2020-02-06–2021-02-06	RCT single-blind single center	covid-19 pneumonia Mild/common cases N=100	Chloroquine phosphate + Conventional treatment n= 50	Conventional treatment n= 50	Length of hospital stay
20000 - 31204 A multicenter, single-blind, randomized controlled clinical trial for chloroquine phosphate in the treatment of 2019 novel coronavirus-infected pneumonia Beijing you'an Hospital, Capital Medical University	2020-03-24 2020-01-30–2020-04-30	RCT single-blind multicenter	covid-19 pneumonia N=300	Chloroquine phosphate n=150	Placebo n=150	Clearance time of virus RNA

Registration number Title Location	Date of registration Study period	Study design	Study population	Intervention	Control	Primary outcome
20000 - 29741 Efficacy of Chloroquine and Lopinavir/ Ritonavir in mild/general novel coronavirus (CoVID-19) infections: a prospective, open-label, multicenter randomized controlled clinical study The Fifth Affiliated Hospital Sun Yat-Sen University	2020-02-11 2020-02-12–2020-12-31	RCT open label multicenter	2019-nCoV pneumonia mild/ common N=112	Chloroquine Phosphate n= 56	Lopinavir / Ritonavir n= 56	All-cause mortality in 28 days Length of stay Oxygenation index Extensive laboratory testing Virus nucleic acid Adverse events
20000 - 29988 Clinical Study of Chloroquine Phosphate in the Treatment of Severe Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19) Zhongnan Hospital of Wuhan University	2020-02-18 2020-02-13–2020-05-31	RCT open-label single center	covid-19 Severe pneumonia N=80	Chloroquine phosphate n= 40	None n= 40	Time to clinical recovery
20000 - 30718 Clinical Study of Chloroquine Phosphate in the Treatment of 2019-nCoV Infection Zhongnan Hospital of Wuhan University	2020-03-11 2020-02-12–2020-05-30	RCT open-label single center	covid-19 pneumonia N=80	Chloroquine phosphate n= 40	None n= 40	Time to clinical recovery
20000 - 29740 Efficacy of therapeutic effects of hydroxychloroquine in novel coronavirus pneumonia (COVID-19) patients The First hospital of Peking University	2020-02-11 2020-02-11–2020-02-29	RCT open-label single center	covid-19 infection N=78	Hydroxychloroquine 0.2g x 2 n=54	Conventional therapy n=24	Oxygen index, resp rate, lung radiography, count of lymphocyte, temperature, time to conversion to negative covid-19 nucleic acid

Registration number Title Location	Date of registration Study period	Study design	Study population	Intervention	Control	Primary outcome
20000 - 29868 Hydroxychloroquine treating novel coronavirus pneumonia (COVID-19): a randomized controlled, open label, multicenter trial Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine	2020-02-15 2020-02-06–2020-06-30	RCT open-label multicenter	covid-19 pneumonia mild/ common to severe N=360	Hydroxychloroquine Day 1-3: 0.4g x 3 Day 4-14: 0.4g x 2 (until day 21 for severe pneumonia) n=180	Standard treatment n=180	Viral nucleic acid test Adverse events
20000 - 29898 Evaluation the Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine Sulfate in Comparison with Phosphate Chloroquine in Severe Patients with Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19): a Randomized, Open-Label, Parallel, Controlled Trial Peking University Third Hospital	2020-02-16 2020-02-17–2020-04-30	RCT open-label multicenter	covid-19 Severe pneumonia (except shock and ICU care with organ failure). N=100	Hydroxychloroquine Day 1: 0.6g+ 0.6g Day 2-5: 0.2g x 2 n=50	Chloroquine phosphate Day 1-3: 0.5g x 2 Day 4-5: 0.25g x 2 n=50	Time to clinical improvement
20000 - 29992 An open randomized controlled trial for Chloroquine phosphate and Hydroxychloroquine sulfate in the treatment of severe novel coronavirus pneumonia (COVID-19) Zhongshan Hospital Affiliated to Xiamen University	2020-02-18 2020-02-17–2020-05-20	RCT open-label single center	covid-19 Severe pneumonia N=100	Chloroquine phosphate Day 1-2: 1.0g Day 3-12: 0.5g n=40 Hydroxychloroquine Day 1-14: 0.2g x 2 n=40	Standard treatment n=20	Clinical improvement of at least 2/6 indicators and viral load at day 28.

Registration number Title Location	Date of registration Study period	Study design	Study population	Intervention	Control	Primary outcome
20000 - 30054 An open randomized controlled trial for Chloroquine phosphate and Hydroxychloroquine sulfate in the treatment of mild and common novel coronavirus pneumonia (COVID-19) Zhongshan Hospital Affiliated to Xiamen University	2020-02-22 2020-02-22–2020-05-21	RCT open-label single center	covid-19 mild-common pneumonia N=100	Chloroquine phosphate Day 1-2: 1.0 g Day 3-12: 0.5g n=40 Hydroxychloroquine Day1-14: 0.2g x 2 n=40	Standard treatment n=20	Time to clinical recovery
20000 - 29542 A prospective cohort study for the efficacy and safety of chloroquine in hospitalized patients with novel coronavirus pneumonia (COVID-19) Sun Yat sen Memorial Hospital of Sun Yat sen University	2020-02-03 2020-02-03–2020-07-30	NRCT open-label single center	2019-nCoV pneumonia N=20	Chloroquine n=10	Conventional management n=10	Time to negative COVID-19 nucleic acid, 30-day cause-specific mortality
20000 - 29609 A prospective, open-label, multiple-center study for the efficacy of chloroquine phosphate in patients with novel coronavirus pneumonia (COVID-19) The Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University	2020-02-06 2020-02-10–2020-12-31	NRCT open-label multicenter	2019-nCoV pneumonia N=205	Mild-moderate chloroquine n= 59 Mild-moderate Lopinavir/ritonavir n= 59 Mild-moderate chloroquine + Lopinavir/ritonavir n= 59 Severe chloroquine n= 14 Severe Lopinavir/ritonavir n= 14	-	Time to negative COVID-19 nucleic acid

Registration number Title Location	Date of registration Study period	Study design	Study population	Intervention	Control	Primary outcome
20000 - 29935 A Single-arm Clinical Trial for Chloroquine Phosphate in the treatment of Novel Coronavirus Pneumonia 2019 (COVID-19) HwaMei Hospital, University of Chinese Academy of Sciences	2020-02-16 2020-02-06–2021-02-06	Single arm open-label single center	2019-nCoV pneumonia N=100	Chloroquine Phosphate n= 100	-	Length of hospital stay
STUDIES NOT YET RECRUITING					-	
20000 - 29975 Single arm study for exploration of chloroquine phosphate aerosol inhalation in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) The First Hospital of Jilin University	2020-02-18 2020-02-24–2020-05-31	Single arm open-label single center	2019-nCoV pneumonia N=10	150mg chloroquine phosphate dissolved in 5 ml of normal saline, inhaled for one week n= 10	-	Time of conversion to negative COVID-19 nucleic acid 30-day cause-specific mortality, co-infections, time from severe and critical to clinical improvement

Bilaga 6 Ongoing trials registered in clinicaltrials.gov, March 30, 2020

Registration number Title Location	Date of registration Study period	Study design	Study population	Intervention	Control	Primary outcomes (NB secondary outcomes not listed)
NCT04325893 Hydroxychloroquine Versus Placebo in Patients Presenting covid-19 Infection and at Risk of Secondary Complication: a Prospective, Multicentre, Randomised, Double-blind Study (HYCOVID) France	March 30, 2020 Estimated study start April 2020 Estimated Study Completion Sept 2020	RCT Double-blind n=1,300	Adult patient Infection with COVID-19 confirmed by RT-PCR SARS-CoV-2 or, failing that, by thoracic scans suggesting viral pneumonia of peripheral predominance in a clinically significant context. Diagnosed within the previous 48 hours. Having at least one of the following two risk factors for complications: age ≥ 75 years old oxygen dependant oxygen saturation (SpO ₂) $\leq 94\%$ in ambient air, or a partial oxygen pressure ratio (PaO ₂) to oxygen fraction of inspired air (FiO ₂) ≤ 300 mmHg.	Hydroxychloroquine Day 1: 400 mg + 400 mg Day 2-8: 200 mg x 2	Placebo	Death, regardless of cause, or the use of intubation and invasive ventilation in the 14 days following inclusion and the start of treatment.
NCT04323631 Hydroxychloroquine for the Treatment of Patients With Mild to Moderate COVID-19 to Prevent Progression to Severe Infection or Death Israel	March 26, 2020 Study start March, 2020 Estimated Study Completion Dec 2020	RCT Sequential assignment Open label n=1,116	Adult patients (>18 years) Confirmed COVID-19 infection by real-time PCR from a respiratory or other body sample within 48 hours of testing. Mild to moderate infection or asymptomatic patients with comorbidities: Symptomatic patients with fever $>37.9^{\circ}\text{C}$ or cough or dyspnea or chest pain, not fulfilling severity exclusion criteria.	Hydroxychloroquine Day 1: 400 mg x 2, Day 2-10: 400 mg x 2	The control group will not receive hydroxychloroquine	Number patients developing severe infection or death within 28 days.

Registration number Title Location	Date of registration Study period	Study design	Study population	Intervention	Control	Primary outcomes (NB secondary outcomes not listed)
NCT04322123 Safety and Efficacy of Hydroxychloroquine Associated With Azythromycin in SARS-Cov-2 Virus (Coalition-I) Brazil	March 26, 2020 Study start April 6, 2020 Estimated Study Completion August 30, 2020	RCT Parallel assignment Open label n=630	Patients with suspected or confirmed COVID-19 admitted to inpatient units and intensive care units	1. Hydroxychloroquine Day 1-7: 400mg x 2 2. Hydroxychloroquine Day 1-7: 400mg x 2 + Azythromycin	Standard treatment	Evaluation on day 15: <ul style="list-style-type: none"> • alive at home • in hospital without oxygen • in hospital with oxygen • in hospital using high-flow nasal catheter or non-invasive
NCT04321993 Treatment of Moderate to Severe Coronavirus Disease (COVID-19) in Hospitalized Patients Canada	March 26, 2020 Estimated study start March 2020 Estimated Study Completion July 2021	Non-randomized Parallel assignment Open label n=1,000	18 years or older Moderate to severe covid-19 associated disease as defined by the WHO Hospitalized patient	1. Lopinavir/ritonavir Day 1-10: 200mg/50 mg, 2 x 2 2. Hydroxychloroquine Day 1-10: 400 mg x 2 3. Baricitinib Day 1-10: 2 mg x 1 4. Sarilumab 200 mg sc vid ett tillfälle	Clinical standard of care	Clinical status at day 15 on 7 point ordinal scale from <ul style="list-style-type: none"> • not in hospital no limitations on activities to • death
NCT04321616 The Efficacy of Different Anti-viral Drugs in (Severe Acute Respiratory Syndrome-Corona Virus-2) SARS-CoV-2 The study will follow the core WHO protocol but with additional endpoints Norway	March 25, 2020 Estimated study start March 26, 2020 Estimated Study Completion Nov 2020	RCT Parallel assignment Open label n=700	Adult patients Confirmed SARS-2-CoV-2 infection by PCR Admitted to the hospital ward or the ICU	1. Hydroxychloroquine Day 1: 600 mg x 2 Day 2-10: 200 mg x 3 2. Remdesivir 100 mg iv x 1 for 9 days 3. Hydroxychloroquine + remdesivir	Standard care	In-hospital mortality

Registration number Title Location	Date of registration Study period	Study design	Study population	Intervention	Control	Primary outcomes (NB secondary outcomes not listed)
NCT04315948 Trial of Treatments for COVID-19 in Hospitalized Adults (DisCoVeRy) France	March 20, 2020 Estimated study start March 22, 2020 Estimated Study Completion March 2023	RCT Multicenter Parallel assignment 1:1:1:1:1 Open label n=3,100	Adult ≥ 18 years Laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection < 72 hours prior to randomization. Hospitalized patients SpO ₂ $\leq 94\%$ on room air, OR Acute respiratory failure requiring mechanical ventilation and/or supplemental oxygen.	1. Remdesivir 2. Lopinavir/ritonavir 3. Lopinavir/ritonavir + interferon 4. Hydroxychloroquine	Standard care	Status on a 7-point ordinal scale on day 15 from <ul style="list-style-type: none"> not in hospital, no limitations on activities to death
NCT04315896 Hydroxychloroquine Treatment for Severe COVID-19 Pulmonary Infection (HYDRA Trial) (HYDRA) Mexico	March 20, 2020 Estimated study start March 23, 2020 Estimated Study Completion March 22, 2021	RCT Parallel assignment Quadriple-blinded n=500	covid-19 confirmed Severe covid-19 disease: Pulse oximetry < 91% OR a 3% drop from base pulse oximetry OR need to increase supplementary oxygen in chronic hypoxia Need for mechanical ventilation (invasive or non-invasive) Sepsis/septic shock.	Hydroxychloroquine Day 1-10: 200mg x 2	Placebo	All-cause hospital mortality (up to 120 days)
NCT04307693 Comparison of Lopinavir/Ritonavir or Hydroxychloroquine in Patients With Mild Coronavirus Disease (COVID-19) Sydkorea	March 13, 2020 Estimated study start March 11, 2020 Estimated Study Completion May 2020	RCT Multicenter Parallel assignment 1:1:1 Open label n=150	Confirmed mild covid-19 (NEWS scoring system 0-4)	1. Lopinavir/ritonavir 200mg/100mg 2 x 2 for 7-10 days 2. Hydroxychloroquine 400mg x 2 for 7-10 days	No lopinavir/ritonavir and hydroxychloroquine	Viral load (hospital day 3, 5, 7, 10, 14, 18) Area under the curve (AUC) of Ct value or viral copies number per mL

Registration number Title Location	Date of registration Study period	Study design	Study population	Intervention	Control	Primary outcomes (NB secondary outcomes not listed)
NCT04323527 Chloroquine Diphosphate for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Secondary to SARS-CoV2 (CloroCOVID19) Brazil	March 26, 2020 Study start March 23, 2020 Estimated Study Completion August 31, 2020	RCT Double-blind n=440	Patients hospitalized due to severe respiratory syndrome with or without a confirmatory diagnosis of SARS-CoV-2 and at least one the following criteria: age > 51 years OR pre-existing pulmonary disease OR decompensated chronic kidney impairment OR decompensated diabetes OR systemic arterial hypertension OR cardiovascular disease OR use of immunobiological drugs OR use of immunosuppressive drugs OR HIV/AIDS patients OR cancer AND at least one of the following: respiratory rate > 24 per minute OR heart rate > 125 beats per minute OR oxygen saturation < 90% in ambient air OR shock	High Dose Chloroquine Day 1-10: 600 mg x 2 Oral administration or via nasogastric tube	Low Dose Chloroquine Day 1: 450 mg x 2 Day 2-5: 450 mg x 1 + placebo x 1 Day 6-10: placebo x 2 Oral administration or via nasogastric tube	Absolute mortality at day 28
NCT04322396 Proactive Prophylaxis With Azithromycin and Chloroquine in Hospitalized Patients With COVID-19 Denmark	March 26, 2020 Study start April 1, 2020 Estimated Study Completion March 31, 2021	RCT Masking: Quadruple masking n=226	Patient admitted to a Danish emergency department, lung medical department or medical department Age >18 years Hospitalized <48 hours Positive covid-19 test/diagnosis during the hospitalization	Azithromycin and hydroxychloroquine for 15 days.	Placebo	Number of days alive, and discharge from hospital within 14 days.

Registration number Title Location	Date of registration Study period	Study design	Study population	Intervention	Control	Primary outcomes (NB secondary outcomes not listed)
NCT04319900 Clinical Trial of Favipiravir Tablets Combine With Chloroquine Phosphate in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia China Also registered in China CTR Number:20000 - 30987	March 24, 2020 Actual study start March 5, 2020 Estimated Study Completion June 25, 2020	RCT double-blinded multicenter n= 150	Age 18-75 years old Patients previously diagnosed with novel coronavirus pneumonia: the course of illness is no more than 14 days;	Favipiravir + chloroquine phosphate n=50 Favipiravir n=50	Placebo n=50	Time to improvement or recovery of respiratory symptoms Number of days virus nucleic acid shedding virus nucleic acid Frequency of improvement or recovery of respiratory symptoms
NCT04316377 Norwegian Coronavirus Disease 2019 Study (NO COVID-19) Norway	March 20, 2020 Actual study start March , 2020 Estimated Study Completion Dec 31, 2020	RCT, pragmatic trial Open labeled n=202	Hospitalised Adults 18 year or older Moderately severe disease (NEWS score \leq 6) SARS-CoV-2 positive nasopharyngeal swab	Hydroxychloroquine Day 1-7: 400 mg x 2	Standard care	Rate of decline in SARS-CoV-2 viral load, baseline and at 96 hours.
NCT04324463 Anti-Coronavirus Therapies to Prevent Progression of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Trial Canada	March 27, 2020 Actual study start April 1, 2020 Estimated Study Completion Dec 31, 2020	RCT Open-label n=1,500	Age \geq 18 years of age Informed consent covid-19 confirmed	Chloroquine Day1-7: 500 mg x 2 + Azithromycin Day 1: 500 mg x 1 Day 2-5: 250 mg x 1	Standard care	Outpatients: Hospital Admission or Death Inpatients: Invasive mechanical ventilation or mortality

Registration number Title Location	Date of registration Study period	Study design	Study population	Intervention	Control	Primary outcomes (NB secondary outcomes not listed)
NCT04286503 The Clinical Study of Carrimycin on Treatment Patients With COVID-19 China	February 27, 2020 Actual study start Febr 23, 2020 Estimated Study Completion Febr 28, 2021	RCT Open label n=520	Age \geq 18 and \leq 75 Meet the diagnostic criteria for 2019-nCoV pneumonia.	Carrimycin	Lopinavir/ritonavir or Arbidol or chloroquine phosphate	Fever to normal time Pulmonary inflammation resolution time Negative conversion of 2019-nCOVRNA at the end of treatment
NCT04321278 Safety and Efficacy of Hydroxychloroquine Associated With Azithromycin in SARS-CoV2 Virus Brazil	23, 2020 Estimated Study Completion August 30, 2020	n=440	Need for oxygen supplementation > 4L or, Need for high oxygen flow nasal catheter, or Need for non-invasive ventilation, or Need for mechanical ventilation.	400 mg x 2 + Azithromycin 500mg x1	400mg x 2	
NCT04303299 Various Combination of Protease Inhibitors, Oseltamivir, Favipiravir, and Hydroxychloroquine for Treatment of covid-19: A Randomized Control Trial Thailand	March 11, 2020 Study start March 15, 2020 Estimated Study Completion Nov 30, 2020	RCT Open label n=80	Subject diagnosed to be covid-19 Age 16 - 100 years old.	7 different combinations of drugs	Conventional quarantine	Eradication of nasopharyngeal SARS-CoV-2

Bilaga 7 Ongoing studies registered in ISCRTN March, 30, 2020

Registration number Title Location	Date of registration Study period	Study design	Population	Intervention	Control	Primary outcomes
Nr 83971151 Public health emergency SOLIDARITY trial of treatments for COVID-19 infection in hospitalized patients. Organization (WHO) is organizing the study in several countries. www.isrctn.com/ISRCTN83971151	Date applied 25/03/2020 Recruitment start date 26/03/2020 Recruitment end date 28/02/2021	Open-label randomized multicountry clinical trial Randomization is performed at one central global location through an online portal.	Adults (aged ≥ 18 years) hospitalized with definite COVID-19 Not already receiving any of the study drugs Countries of recruitment Argentina, Brazil, Canada, Germany, Indonesia, Iran, Norway, Peru, Qatar, South Africa, Spain, Switzerland, Thailand	1. Local standard of care alone OR local standard of care plus one of 2. Remdesivir (daily infusion for 10 days) 3. Chloroquine or hydroxychloroquine (10 days) 4. Lopinavir + ritonavir (for 14 days) 5. Lopinavir + ritonavir (14 days) plus interferon-beta (daily injection for 6 days)	-	All-cause mortality, subdivided by the severity of disease at the time of randomization. Follow-up is until death or discharge from hospital.

Bilaga 8 Ongoing trials registered in EU clinical trials register, March 31, 2020

EudraCT Number Title Location	Date of registration	Study design	Population	Intervention	Control	Primary outcomes
2020-001224-33 Randomized controlled trial of hydroxyl-chloroquine vs placebo for the treatment of adult patients with acute coronavirus disease 2019 Germany	2020-03-25	RCT n=220	≥18 years Disease severe enough to require hospitalization	Hydroxy-chloroquine	Placebo	Viral clearance: time to sustained SARS-CoV-2-specific RNA copy number ≤100
2020-000982-18 The NOR Solidarity multicenter trial on the efficacy of different anti-viral drugs in SARS-CoV-2 infected patients WHO-NOR-covid-19 Norway Also registered in clinical.trials.gov NCT04321616	2020-03-26	RCT n = 443	≥18 years PCR-confirmed covid-19 Admitted to the hospital ward or the ICU	Hydroxy-chloroquine Remdesivir	Standard care	In-hospital mortality, the same as the primary endpoint in the core WHO protocol
2020-000936-23 Multi-centre, adaptive, randomized trial of the safety and efficacy of treatments of covid-19 in hospitalized adults DisCoVeRy France Also registered in clinicaltrials.gov NCT04315948	2020-03-09	RCT n=3,100	≥18 years , confirmed covid-19, Hospitalized SpO2 ≤ 94% on room air, OR requiring suppl O2 to mechanical ventilation	1.Lopinavir/ritonavir 2.REBIF Biogen 3.Remdesivir	Hydroxy-chloroquine	Clinical status at day 15 on a 7-point ordinal scale from not in hospital and no limitations, to dead
2020-001010-38 Norwegian coronavirus disease 2019 study: an open labelled pragmatic RCT to evaluate the antiviral effect of chloroquine in adult patients with SARS-CoV-2 infection, Norway Also registered in clinicaltrials.gov NCT04316377	2020-03-18	RCT n=200	≥18 years Hospitalised Confirmed covid-19 Moderately severe disease (NEWS score ≤ 6)	Hydroxy-chloroquine	Standard care	Rate of decline in SARS-CoV-2 viral load in nasopharyngeal from baseline to 96 hours

