

Deze aanvullende informatie is zoals aangeleverd door de auteurs; ze is niet inhoudelijk of taalkundig bewerkt door de redactie van het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*.

Tabel 1. Verrichte onderzoeken met hydroxychloroquine en chloroquine tot 22-05-2020

Referentie	Datum van verschijnen	Type onderzoek (n)	Dosis	Dagen symptomen voor start	Virale klaring (% PCR negatief)	Klinische uitkomsten	Overig
Vergelijkend onderzoek met gebruik van controles							
Chen, China (preprint)	10 april 2020	Single center, RCT, niet-geblindeerd HCQ 31; SOC 31	HCQ 400 mg 1 dd dag 1-5	Geen data	Geen data	HCQ verkorting duur hoest en koorts (2 dg) Progressie van ernst 0/31 bij HCQ vs 4/31 bij SOC	Alleen milde cases (SaO ₂ /SPO ₂ ratio >93%) geïnccludeerd. Onbekend of overlijden of IC opname optrad.
Geleris, VS*	7 mei 2020	Retrospectief, single center: HCQ 881 (60% ook AZ); geen HCQ 565 (22% AZ). HCQ bij ziekere patiënten (lagere PaO ₂ :FiO ₂)	HCQ 600 mg 2 dd dag 1, 400 mg 1 dd dag 2-5	Geen data	Geen data	Overlijden: HCQ 157/881 (19 %), geen HCQ 75/565 (13 %); intubatie 154/811 (19 %), geen HCQ 26/565 (5 %)	In ongecorrigeerde analyse meer risico op overlijden of overlijden bij HCQ. Propensity score analyse toont geen hoger of lager risico op overlijden of intubatie bij gebruik HCQ
Jun, China (abstract)	6 maart 2020	Single center RCT, niet geblindeerd: HCQ 15; controles 15	HCQ 400 mg 1 dd dag 1-5	Geen data	Dag 7: Geen verschil HCQ 86.7%; controles 93.3%	HCQ 1/15 naar IC	
Magagnoli, VS (preprint)	23 april 2020	Retrospectief, multicenter: HCQ 97; HCQ+AZ 113; geen HCQ 158**, waarbij wel in	HCQ Geen data AZ Geen data	Geen data	Geen data	Geen significant verschil qua mechanische ventilatie: 13.3%, 6.9%, 14.1% Overlijden:	Ook geen significant verschil in risico op overlijden in geïntubeerde groep patiënten met of zonder

		32% AZ. Significante verschillen tussen HCQ ± AZ en controles: behandelde groepen mogelijk zeker				27.8%, 22.1%, 11.4%. Geen significant verschil HCQ+AZ vs controles, maar significante hogere mortaliteit bij HCQ	HCQ
Mahevas, Frankrijk (preprint)	14 april 2020	Retrospectief, 4 centra: HCQ 84; SOC 97**. Geen verschil in ernst van infectie bij opname	HCQ 600 mg per dag	Mediaan 7 (IQR 5-10) symptomen tot opname (toediening daarna < 48 uur)	Geen data	Geen verschil in IC opname of overlijden op dag 7: HCQ 20,5% vs SOC 22,1%; overlijden op dag 7: 2,8 vs 4,6% (NS)	Geen verschil in ontwikkelen van ARDS (27,7% vs 24,1%)
Mehra, VS	22 mei 2020	Retrospectief, multicenter, 671 centra: i) HCQ 3016 ii) HCQ + macrolide 6221 iii) CQ 1868 CQ + macrolide 3783, iv) Controle (SOC): 81144 **	Gemiddelde dagdosis (±SD) en duur: HCQ 596 mg (±126) 4,2 dagen HCQ + macrolide 597 mg (±128) 4,3 dagen CQ 765mg (±308) 6,6 dagen CQ + macrolide 790 (±320) 6,8 dagen	Geen data	Geen data	Overlijden: HCQ 18,0 % HCQ + macrolide 23,8 % CQ 16,4 % CQ + macrolide 22,2 % SOC 9,3 % Significant hogere mortaliteit in de behandelgroepen	Vertrriculaire aritmie Controle 0,3% HCQ 6,1% HCQ + macrolide 8,1% CQ 4,3% CQ + macrolide 6,5 % Significant meer ventriculaire aritmie in de behandelgroepen
Rosenberg, VS	11 mei 2020	Random sample uit 25 ziekenhuizen; i) HCQ+AZ 735, ii) HCQ 271, iii) AZ 211, iv) SOC	HCQ eerste dosis meestal 400 mg, meestal dagdosis 400 mg (2 dd 200 mg of 1	Geen data	Geen data	Overlijden: HCQ+AZ 26 % HCQ 20 % AZ 10 %	Risico op overlijden na correctie voor ernst ziekte en onderliggende aandoeningen niet significant

		221**; HCQ+AZ bij ziekere patiënten	dd 400 mg), duur: geen data, AZ meestal 500 mg dag 1, gevolgd door 250 mg of 500 mg, duur: geen data; ***			SOC 13 %. IC-opname: HCQ+AZ 31 % HCQ 19 % AZ 11 % SOC 12 %. Mechanische ventilatie: HCQ+AZ 27 % HCQ 19 % AZ 6 % SOC 8 %.	verschillend tussen de 4 groepen
Tang, China (preprint)	7 mei 2020	Multicenter, open-label RCT: HCQ 75, SOC 75	HCQ 1200 mg dag 1-3, 800 mg dag 4-14 of 4-21	Gemiddeld 16.6±10.5 (SD)	Geen verschil, mediaan 8 vs 7 dagen tot PCR negatief	Geen verschil; mediaan 19 vs 21 tot verdwijnen symptomen	Geen data over voorkómen van overlijden of IC opname
Onderzoeken zonder controles							
Borba, Brazilië (preprint)	16 april 2020	Single center, geblindeerde RCT; CQ hoge dosis 41 vs CQ lage dosis 40 plus AZ in beide armen	CQ- disfosfaat 600 mg 2 dd dag 1-10 vs oplaad-dosis 2 dd 450 mg dag 1, 450 mg 2 dd dag 2-5 AZ 500 mg (dag 1-5)	Mediaan 7 (IQR 4-9)	dag 4 22% (6/27)	Overlijden 27%, geen verschil tussen beide doseringen (Overlijden tot dag 13: hoge dosis 39,0% vs 15,0% bij lage dosis)	
Van den Broek, Nederland	29 april 2020	Single center: Retrospectief; CQ	CQ (base) 600mg + 300mg dag 1, 2dd 300mg dag 2-5	Geen data	Geen data	Geen data	QTc verlening met 35 ms (95% CI 28-43ms) 23% >500ms
Chorin, VS (preprint)	3 april 2020	Single center: HCQ+AZ 84	HCQ Geen data AZ Geen data	Geen data	Geen data	4/84 overleden	30% QT verlening, 10% > 500 sec

Gautret, Frankrijk	11 april 2020	Single center, HCQ+AZ 80	HCQ 200 mg 3 dd dag 1-10 AZ 500 mg dag 1, 250 mg d 2-5	Gemiddeld 4.9 ± 3.6 (SD)	Dag 7: 83%	3/80 naar IC, 1 overleden, 65/80 ontslag na gemiddeld 4.6 ($\pm 2,1$) dagen	Inclusie van 6 patiënten uit eerder onderzoek. 54% BLWI, 41% pneumonie
Million, Frankrijk (abstract)	5 mei 2020	Multicenter, HCQ+AZ 1061 van grotere groep patiënten	HCQ 200 mg 3 dd dag 1-10 AZ Geen data (mogelijk 500 mg dag 1, 250 mg d 2-5)	Geen data	Dag 10: 91,7%	10 naar IC, 5 overleden; slechte uitkomst geassocieerd met lage HCQ serum concentratie	Mortaliteit (n=5) significant lager indien ≥ 3 dg HCQ+AZ
Molina, Med Mal Infect	30 maart 2020	Single center: HCQ+AZ 11	HCQ 600 mg per dag (dag 1-10) AZ 500 mg dag 1, 250 mg d 2-5	Geen data	Dag 5-6: 20% (2/10)	2/10 naar IC, plus 1/10 overleden	

- *individuele afweging van behandelend arts over wel/niet voorschrijven HCQ indien $SaO_2 < 94\%$ bij opname
- **reden voor niet toedienen van HCQ of CQ aan de controlegroep is niet gegeven. Onbekend welke criteria voor start therapie gebruikt werden.
- ***uiteenlopende doseringen en –schema's (zie supplement van de publicaties voor nadere informatie)

AZ azitromycine, BLWI bovenste luchtweginfectie, CQ chloroquine, HCQ hydroxychloroquine, NS niet significant, RCT gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek, SOC *standard of care*