

## Folia Pharmacotherapeutica mei 2020

Goed om te weten

### **COVID-19: werkzaamheid hydroxychloroquine blijft onduidelijk. Veiligheid blijft belangrijk aandachtspunt! [update van bericht van 18/03/20: hydroxychloroquine of chloroquine niet voorschrijven ter preventie van COVID-19, noch voor thuisbehandeling van COVID-19-patiënten]**

De eerste resultaten van gerandomiseerde studies met hydroxychloroquine (Plaquenil®), uitgevoerd bij matig zieke patiënten, zijn beschikbaar, maar ze laten **nog geen uitspraak over de werkzaamheid** toe en de veiligheid blijft een belangrijk aandachtspunt.

- Een eerste Chinese studie (n=30) bij niet-ernstig zieke COVID-19 patiënten ('geen ernstige ademhalingsproblemen') vond geen verschil in tijd tot optreden van herstel [zie analyse in Vidal.fr en in *La Revue Prescrire*].
- Een tweede Chinese studie (n=62), eveneens bij niet-ernstig zieke COVID-19 patiënten (nog zuurstofsaturatie > 93%), suggereert een snellere verbetering van de hoest en koorts, zonder evolutie naar ernstige COVID-19, bij de patiënten op hydroxychloroquine. Er zijn echter belangrijke methodologische beperkingen (onder andere veranderen van de eindpunten tijdens de studie). Deze studie is op dit ogenblik enkel als *preprint* beschikbaar (nog geen *peer review*) [zie analyse in Vidal.fr en in *La Revue Prescrire*].
- In beide studies werd 400 mg hydroxychloroquine per dag gedurende 5 dagen vergeleken met gewone zorg. Ernstig zieke patiënten en patiënten met hartlijden waren uitgesloten. Er zijn weinig basisgegevens over de patiënten, o.a. met betrekking tot gelijktijdige behandelingen, wat de resultaten kan hebben vertekend.
- De vraag of behandeling met hydroxychloroquine vroeg in het ziekteproces moet worden gestart, dan wel nog zinvol kan zijn bij ernstig zieke patiënten blijft onbeantwoord.
- Op dit ogenblik is gebruik van hydroxychloroquine **enkel gewettigd in ziekenhuismilieu**, waar de werkzaamheid kan worden opgevolgd (liefst in het kader van een klinische studie) en waar ongewenste effecten snel kunnen worden gedetecteerd [zie ook Sciensano > Procedure voor **ziekenhuizen en specialisten** "Behandeling van gehospitaliseerde patiënten" (laatste versie (Engelstalig) van 31/03/2020), zie ook Achtergrond].

Er zijn **belangrijke aandachtspunten qua veiligheid** bij gebruik van hydroxychloroquine. Gevallen van cardiale toxiciteit na automedicatie met hydroxychloroquine in kader van COVID-19 werden in Frankrijk reeds vastgesteld (klik hier).

Men moet waakzaam zijn voor:

- verlenging van het QT-interval, met risico van *torsades de pointes*, zeker in aanwezigheid van risicofactoren (bv. hypokaliëmie) of bij gebruik samen met andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen (bv. azithromycine en andere macroliden [zie Repertorium Inl.6.2.2.]);
- risico van hypoglykemie bij combinatie met insuline en andere hypoglykemiërende middelen;
- verlagen van de convulsiedrempel.
- Voorzichtigheid is geboden bij glucose-6-fosfaat-dehydrogenase (G6PD)-deficiëntie [zie Repertorium Inl.6.2.11.].

#### **Ons "Goed om te weten"-bericht van 18/03/20:**

De Belgische Gezondheidsinstanties roepen op om **hydroxychloroquine (Plaquenil®) of chloroquine (enkel als grondstof beschikbaar) niet voor te schrijven ter preventie van COVID-19, noch voor thuis**

### behandelde patiënten met COVID-19.

Hydroxychloroquine en chloroquine moeten tijdens deze COVID-19 pandemie worden **voorbehouden voor behandeling van gehospitaliseerde patiënten, in het kader van verdere studies**. Daarnaast moeten de **patiënten die chronisch worden behandeld met hydroxychloroquine omwille van bv. reumatoïde artritis of systemische lupus erythematoses**, verzekerd kunnen zijn van hun medicatie.

Het FAGG heeft daarom beslist om Plaquenil® en de grondstof chloroquine in quarantaine te plaatsen zodat een strategische voorraad kan aangelegd worden tijdens deze COVID-19 pandemie (zie website Ophaco). Apotheken zullen enkel voor patiënten die chronisch worden behandeld met Plaquenil® dit middel nog kunnen geleverd krijgen.

### Achtergrond

- Chloroquine en hydroxychloroquine tonen *in vitro* een goede activiteit tegen het SARS-CoV-2-virus, maar er is op dit ogenblik geen bewijs van klinische werkzaamheid. Klinische studies zijn op dit ogenblik lopende.
- De Procedure voor **huisartsen** "Procedure voor patiënt met verdenking van COVID-19 infectie (versie van 17/03/2020)" [Sciensano] vermeldt: "*Schrijf symptomatische behandeling voor. **Het off-label gebruik van medicamenten of experimentele behandeling tegen COVID-19 is voorbehouden voor gehospitaliseerde patiënten.***"
- **[Update van 02/04/20:]** De Procedure voor **ziekenhuizen en specialisten** "Behandeling van gehospitaliseerde patiënten (versie (Engelstalig) van 31/03/2020)" [Sciensano] meldt hierover: "... At this moment, any of these drug candidates should ONLY be evaluated in clinical trials (see below) and ideally in a coordinated way in Belgium..." En "... Chloroquine and hydroxychloroquine inhibit replication of SARS-CoV-2 in vitro. Chloroquine inhibits the virus at concentrations (EC50 = 1.13 µM, equivalent to 360 ng/mL) that cannot be achieved in human plasma [7], but possibly in the intracellular compartment. This drug has been used for decades (at a total of 25 mg/kg within 3 days) for malaria treatment without any monitoring and side effects, including in pregnant women. However, the therapeutic window is quite narrow (cardiotoxicity/arrhythmia), requiring caution for use at higher cumulative dosages. For this reason, we strongly recommend that its use in suspected/confirmed COVID-19 be restricted to hospitalized patients. A very recent article suggests that hydroxychloroquine (drug marketed in Belgium as Plaquenil®) is more potent than chloroquine in vitro, so that lower dosages (than initially recommended) could be used [15]. It has also a better safety profile than chloroquine (larger therapeutic window). This option has been therefore preferred in this guideline since therapy will be required mostly in older patients and/or in case of severe disease. Since availability of hydroxychloroquine in sufficient quantity might become a problem, instructions for the chloroquine use will be also provided, but more caution will be required." **[nota van de BCFI-redactie: voor chloroquine en hydroxychloroquine, rekening houden met verlenging van het QT-interval, met risico van torsades de pointes, zie Repertorium, hoofdstuk 9.2.1.]**

#### Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

#### Hoofdreductie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

#### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.