

Folia Pharmacotherapeutica mei 2020

Goed om te weten

COVID-19 en hydroxychloroquine: rapporten over zeer ernstige ongewenste effecten, en nog steeds geen bewijs van werkzaamheid

Rapporten over zeer ernstige ongewenste effecten

ANSM en FAGG signaleren ernstige ongewenste effecten met hydroxychloroquine (HCQ) gebruikt in kader van COVID-19.

- Het Franse Geneesmiddelenagentschap ANSM bericht over **43 gevallen van cardiale ongewenste effecten** met HCQ, in monotherapie of in associatie (o.a. met azithromycine): 7 gevallen van plotse dood (waarvan 3 patiënten overleefden na defibrillatie), een tiental gevallen van hartritmestoornissen of suggestieve cardiale symptomen zoals syncope, en verder hartgeleidingsstoornissen zoals verlenging van het QT-interval, met gunstig verloop na stoppen van de behandeling. Zo goed als alle gevallen werden gemeld vanuit de ziekenhuizen.
- Het Belgische geneesmiddelenagentschap FAGG bericht over **een geval van hemolyse** tijdens behandeling met HCQ bij een gehospitaliseerde patiënt waarvan na testen bleek dat hij deficiënt was aan glucose-6-fosfaatdehydrogenase (G6PD). Voor HCQ wordt met name bij de patiënten met uitgesproken G6PD-deficiëntie voorzichtigheid aanbevolen. De incidentie van G6PD-deficiëntie is vooral hoog bij mensen afkomstig uit sub-Saharisch Afrika (8%, variërend van 3 tot 23%), terwijl de incidentie veel lager is onder de oorspronkelijke bevolking van de Noord-Europese landen (0,1%) [zie Repertorium, Inl.6.2.11.].

Het gaat hier over spontane meldingen van ongewenste effecten, met hun gekende beperkingen waardoor de causaliteit niet valt te beoordelen en waardoor er zo goed als zeker onderrapportering is. Deze signalen versterken de waarschuwingen bij gebruik van HCQ in kader van COVID-19: zie onze "Goed om te weten"-berichten "Belangrijke aandachtspunten in verband met co-medicatie bij ziekenhuispatiënten behandeld met hydroxychloroquine" (07/04/20) en "Werkzaamheid hydroxychloroquine blijft onduidelijk. Veiligheid blijft belangrijk aandachtspunt!" (03/04/20).

Een belangrijk aandachtspunt bij gebruik van HCQ is zijn zeer trage eliminatie uit het lichaam

(halfwaardetijd gaande tot 14 dagen volgens de SKP van Plaquenil®, tot zelfs 2 maanden volgens andere bronnen). In ieder geval moet de patiënt nog meerdere weken na stoppen van de behandeling worden opgevolgd, onder andere in verband met cardiale toxiciteit (risico van QT-verlenging en *torsades de pointes*, let op bij patiënten met risicofactoren (zie Repertorium, Inl.6.2.2.)). Interacties kunnen tot meerdere weken na stoppen van HCQ optreden. Voorzichtigheid is vooral geboden met andere QT-verlengende medicatie (zoals azithromycine) en bepaalde antidiabetica. Ook kan dosisaanpassing noodzakelijk zijn van substraten van P-gp met nauwe therapeutisch toxische marge (o.a. DOAC's, digoxine, ciclosporine, tacrolimus en sirolimus), vooral bij starten en bij stoppen van HCQ (*in vitro* inhibitor van P-gp).

Nog steeds geen bewijs van werkzaamheid van HCQ

De werkzaamheid van HCQ bij COVID-19 is nog steeds **niet** onderbouwd door gecontroleerd onderzoek. Er zijn enkel niet-gecontroleerde gegevens: een nieuwe studie¹ – van dezelfde Franse onderzoeksgroep (Gautret et al.) als de eerste pilootstudie² (met discussie in Minerva) – beschrijft een grotere cohort (zonder controlegroep), met goede resultaten. Andere onderzoekers³ probeerden de resultaten van de eerste studie van Gautret et al. met HCQ en azithromycine te dupliceren (eveneens niet-gecontroleerd), maar rapporteren zeer teleurstellende resultaten. En in NEJM Journal Watch (15/04/20) wordt verwezen naar een analyse van medische dossiers van COVID-19 patiënten met nood voor zuurstoftoediening, waarbij geen verschil werd gezien in de incidentie van opname in een intensieve zorgen-afdeling of van

overlijden tussen de patiënten die HCQ hadden gekregen (n=84) en de patiënten die geen HCQ hadden gekregen (n=97). Verschillende gecontroleerde onderzoeken zijn wereldwijd gestart. **De aanbeveling blijft daarom dat in kader van COVID-19 HCQ op dit ogenblik enkel mag gestart worden in ziekenhuismilieu, onder de voorwaarden beschreven door Sciensano (zie Procedure voor ziekenhuizen en specialisten “Behandeling van gehospitaliseerde patiënten (meest recente versie (Engelstalig) van 07/04/2020)” [Sciensano].**

De noodzaak en het belang van gecontroleerd onderzoek wordt sterk benadrukt in een editoriaal in de NEJM⁴, waar gewezen wordt op de mogelijke risico's van een gebrek aan dergelijk onderzoek en op de precedenten van teleurstellende resultaten met andere, eveneens onvoldoende onderbouwde behandelingen in kader van H1N1Influenza.

Specifieke bronnen

1. Gautret P, Lagier JC et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Medicine and Infectious disease*, online 11/04/20 (<https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101663>)
2. Gautret P, Lagier JC 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 Mar 20 (doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949) , met discussie in *Minerva* (Bondige bespreking, april 2020)
3. Molina JM, Delaugerre C 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*, online 30/03/20 (<https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.006>)
4. Rome BN en Avorn J. Drug Evaluation during the Covid-19 Pandemic. *NEJM* April 14 2020 (doi: 10.1056/NEJMp2009457)

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.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

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

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.