

Folia Pharmacotherapeutica juni 2020

Goed om te weten

COVID-19: studie in The Lancet over hydroxychloroquine en chloroquine wordt teruggetrokken [update van onze berichten van 26/05/20 en 28/05/20]

Update van 05/06/20:

De studie in *The Lancet* van 22 mei over hydroxychloroquine (HCQ) en chloroquine (CQ) die een gebrek aan werkzaamheid, en een verhoogde mortaliteit en meer aritmieën bij gehospitaliseerde patiënten suggereerde, wordt teruggetrokken: zie website *The Lancet* (04/06/20). We bespraken deze studie in een Goed om te Weten op 26 mei (zie hieronder).

De onderzoekers die waren aangesteld om een onafhankelijke *peer review* te doen van de studie en van de databank waarop de studie is gebaseerd (Surgisphere), melden dat zij de noodzakelijke gegevens niet verkregen, en een *peer review* daarom niet mogelijk is. De waarheidsgetrouwheid van de studie kan niet meer worden gegarandeerd.

Het standpunt van het BCFI, met name dat gebruik van HCQ of CQ enkel te verantwoorden is binnen het kader van degelijk gecontroleerd gerandomiseerd onderzoek, wijzigt hierdoor niet.

Ondertussen besliste de Wereldgezondheidsorganisatie om de HCQ-arm in de Solidarity-studie, die tijdelijk was gestopt (zie hieronder), opnieuw verder te zetten. De Solidarity-studie en andere lopende gerandomiseerde studies zullen hopelijk meer duidelijkheid geven over de plaats van HCQ in de behandeling van COVID-19.

Ook de *New England Journal of Medicine* trekt een studie terug die gebaseerd was op dezelfde databank (Surgisphere): zie website NEJM (04/06/20). Deze studie, met gegevens over ACE-inhibitoren en sartanen, werd besproken in ons "Goed om te weten"-bericht van 12 mei 2020. Deze "Goed om te weten" werd eveneens geüpdatet.

De terugtrekking van beide artikels moet ons waakzaam maken voor de kwaliteitsrisico's die gepaard gaan met een versnelde *peer review* en publicatie van artikels onder tijdsdruk tijdens deze coronapandemie, ook in de grote medische tijdschriften.

Update 28/05/20:

Volgend op de resultaten van de studie in *The Lancet* (zie ons bericht hieronder) beperkt **Sciensano** het gebruik van **hydroxychloroquine** bij gehospitaliseerde COVID-19 patiënten tot gebruik alleen in het kader van klinische studies. Gebruik buiten dit kader wordt afgeraden [zie Procedure voor ziekenhuizen en specialisten > "Behandeling van gehospitaliseerde patiënten" (meest recente versie (Engelstalig) van 26/05/2020)]. **Chloroquine** was sowieso geen vermelde behandelingsoptie in België.

Verder meldt Sciensano ook dat een **werkgroep** is opgericht om aanbevelingen te formuleren voor de aanpak van COVID-19 patiënten **in de eerste lijn**, onder de coördinatie van de "Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn" (een consortium van richtlijnontwikkelaars in België, gefinancierd door het RIZIV), en voorzien wordt dat een eerste deel van de aanbeveling zal klaar zijn tegen oktober 2020.

Ons Goed om te weten-bericht van 26/05/20:

The Lancet (22/05/20)¹ publiceerde de resultaten van een grootschalige, multinationale observationele "real world" studie bij gehospitaliseerde patiënten met COVID-19. Patiënten die hydroxychloroquine (HCQ) of chloroquine (CQ) kregen, al dan niet in combinatie met een macrolide, werden vergeleken met de patiënten die deze geneesmiddelen niet kregen. De studie toont bij de behandelde patiënten geen winst met deze middelen, maar integendeel **een toename van de "in hospitaal"-mortaliteit en van de incidentie van ventrikularitmieën** (zie verder voor enkele details van de studie). Ook al kan een

observationale studie geen causaal verband bewijzen voor deze nadelige gebeurtenissen, dit is een ernstig signaal.

Deze studie in *The Lancet* is voor de Wereldgezondheidsorganisatie aanleiding om de hydroxychloroquine-arm in de Solidarity-studie, een gecontroleerde, gerandomiseerde studie naar de werkzaamheid van vier behandelingen bij COVID-19, tijdelijk stop te zetten. Dit in afwachting van een analyse van de tussentijdse resultaten. In België wordt de plaats van HCQ bij gehospitaliseerde COVID-19 patiënten herzien door Sciensano; we zullen verwijzen naar de website van Sciensano zodra de herziene aanbevelingen beschikbaar zijn.

Ook het FAGG herinnert, n.a.v. de studie in *The Lancet*, aan de risico's van CQ en HCQ (bericht van 25/05/20).

Deze studie leert niets over **COVID-19 patiënten die thuis of in woonzorgcentra worden behandeld**. Hier blijven de aanbevelingen ongewijzigd: **gebruik van HCQ of CQ thuis of in woonzorgcentra is niet verantwoord** aangezien er geen enkele evidentie is van werkzaamheid maar de risico's reëel zijn, en monitoring (o.a. cardiaal) in deze situatie niet mogelijk is. [i.v.m. HCQ, zie ook onze GOW's van 22/04/20 en 16/04/20].

Besluit van het BCFI:

Gebruik van HCQ of CQ is nog steeds enkel te verantwoorden binnen het kader van degelijk gecontroleerd gerandomiseerd onderzoek. Macroliden hebben geen plaats in de behandeling van COVID-19 [zie ook GOW 16 april 2020].

Enkele details over de studie in The Lancet

- De studie in *The Lancet* is gebaseerd op een internationaal register ("*The Surgical Outcomes Collaborative Surgisphere Corporation*") met "real world" en zo goed mogelijk gevalideerde gegevens van COVID-19 patiënten uit 671 hospitalen in 6 continenten (vooral Noord-Amerika ; periode van 20/12/2019 tot 14/04/2020). Van een totaal van 98.262 gehospitaliseerde COVID-19 patiënten werden er 2.230 uitgesloten, ofwel omdat ze remdesivir (een experimenteel antiviraal middel) namen, ofwel omdat CQ of HCQ werd gestart terwijl ze kunstmatig werden beademd, ofwel omdat CQ of HCQ meer dan 48 uur na de diagnose van COVID-19 werd gestart.
- Gegevens van 14.888 patiënten bij wie **binnen de 48 uur na diagnose van COVID-19** ofwel HCQ ofwel CQ ofwel HCQ + macrolide ofwel CQ + macrolide was gestart, werden vergeleken met de gegevens van 81.144 patiënten die deze geneesmiddelen niet hadden gekregen. De gebruikte macroliden waren azithromycine of clarithromycine.
- De belangrijkste uitkomsten waren "in hospitaal"-mortaliteit en optreden van "de novo" ventrikularitmieën. Andere uitkomsten waren progressie naar kunstmatige beademing en hospitalisatieduur.
- Na corrigeren voor leeftijd, geslacht, ras of etniciteit, co-morbiditeit (o.a. obesitas, cardiovasculaire aandoening, longziekten, diabetes) en ernst van de COVID-19 bij de start van de studie), toont de analyse:
 - een hogere incidentie van de "in hospitaal"-mortaliteit bij de behandelde patiënten: 16,4% tot 23,8%, afhankelijk van de medicatiegroep (HCQ, CQ, of combinatie met macrolide) versus 9,3% bij de controlepatiënten, met hazard ratio's gaande van 1,3 [95%-BI van 1,2 tot 1,5] tot 1,5 [95%-BI van 1,4 tot 1,5];
 - een hogere incidentie van "de novo" ventrikularitmieën bij de behandelde patiënten: 4,3% tot 8,1%, afhankelijk van de medicatiegroep (HCQ, CQ, of combinatie met macrolide) versus 0,3% bij de controlepatiënten, met hazard ratio's gaande van 3,6 [95%-BI van 2,8 tot 4,6] tot 5,1 [95%-BI van 4,1 tot 6].
 - Ook op de uitkomsten "noodzaak voor kunstmatige beademing" en "hospitalisatieduur" was er geen winst in de behandelde groepen.
- Deze studie laat vanwege de observationale studie-opzet niet toe te bewijzen of de gevonden verbanden causaal gerelateerd zijn, en of de hogere mortaliteit te wijten was aan de

ventrikularitmieën. Werden bijvoorbeeld de meest zieke patiënten - dus personen met een slechtere prognose en meer kans op ongewenste effecten - op CQ of HCQ gezet? Er waren geen gegevens over QT-interval of over het type ventrikularitmie (bv. of het ging om *torsades de pointes*). Volgens de auteurs van een bijhorend *Comment*² is de verhoogde mortaliteit waarschijnlijk maar ten dele te wijten aan de pro-aritmogene eigenschappen van CQ en HCQ : het aantal extra doden was veel hoger dan het aantal ventrikularitmieën. Het risico van overlijden was, tegen de verwachting in, onafhankelijk van het combineren met de macroliden die eveneens pro-aritmogene eigenschappen hebben. Volgens de auteurs van de *Comment* zouden de antivirale en immunomodulerende eigenschappen van CQ en HCQ de ernst van de COVID-19 bij sommige patiënten kunnen verergeren, en zou dit een verklaring kunnen zijn voor de verhoogde mortaliteit.

Specifieke bronnen

1. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet*, online 22/05/20 ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6))
2. Funck-Brentano C, Salem J-E. Chloroquine or hydroxychloroquine for COVID-19: why might they be hazardous? *The Lancet*, online 22/05/20 ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31174-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31174-0))

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.