

DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTVG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTVG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

Hydroxychloroquine en chloroquine bij COVID-19

Geen bewijs voor effectiviteit

Albert Vollaard, Emilie M. Gieling, Paul D. van der Linden, Bhanu Sinha en Mark G.J. de Boer

Samenvatting

Op 3 maart 2020 verscheen het document 'Medicamenteuze behandelopties bij patiënten met COVID-19 (infecties met SARS-CoV-2)' op de website van de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB).

Op basis van een 7-stapsanalyse van de literatuur werden hydroxychloroquine (HCQ) en chloroquine (CQ) aanvankelijk opgenomen in het SWAB-document als mogelijke medicamenteuze behandeling van klinisch opgenomen volwassen COVID-19-patiënten.

In de afgelopen weken zijn echter de resultaten gepubliceerd van diverse onderzoeken naar de effectiviteit van de behandeling met HCQ en CQ bij patiënten met COVID-19.

Op basis van die resultaten concluderen wij dat er onvoldoende bewijs is om HCQ en CQ te beschouwen als zinvolle behandeling van patiënten met COVID-19.

Bij minstens 1 op de 10 COVID-19-patiënten die met HCQ of CQ behandeld worden treedt een klinisch relevante verlenging van de QTc-tijd op.

Casus

Een 69-jarige patiënte uit uw praktijk is gediagnosticeerd met COVID-19. Ze is matig ziek, met koorts, hoesten en geringe dyspnoe, maar zonder tachypneu of lage saturatie. Ze is buitengewoon ongerust, omdat een vriendin van haar vorige week aan COVID-19 is overleden. Ze vraagt of u haar chloroquine kunt voorschrijven. 'Zelfs de president van Amerika gebruikt het', zegt ze.

Op dit moment zijn in Europa geen antivirale middelen geregistreerd voor de behandeling van COVID-19. Vanwege de ernst van de ziekte en de snelle toename van het aantal ernstig zieke patiënten die met COVID-19 werden opgenomen, was er een sterke behoefte aan behandelopties, ondanks het feit dat de geneesmiddelen offlabel voorgeschreven zouden worden. Het is lastig om rationeel voor- en nadelen van een behandeling tegen elkaar af te wegen als de emotie om te willen behandelen overheerst. Om de individuele artsen niet voor deze keuze te hoeven stellen, heeft een multidisciplinair team de beschikbare gegevens uit de literatuur geanalyseerd en geïnterpreteerd. Op basis hiervan is het ad-hocdocument 'Medicamenteuze behandelopties bij patiënten met COVID-19 (infecties met SARS-CoV-2)' opgesteld, dat te vinden is op de website van de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) (<https://swab.nl/nl/covid-19>).

Het primaire doel van het SWAB-document is om online een up-to-date overzicht te bieden van de overwegingen om bepaalde antivirale geneesmiddelen en andere medicatie wel of niet voor te schrijven aan patiënten met COVID-19. Daarbij is gebruikgemaakt van gegevens over geneesmiddelen met antivirale aangrijpingspunten tegen SARS-CoV-1, MERS en SARS-CoV-2 uit in-vitrostudies, dierstudies en klinische studies die in tijdschriften met zogenoemde peerreview zijn gepubliceerd. Op 3 maart verscheen de eerste versie van het SWAB-document. Sindsdien wordt het document wekelijks gereviseerd en voorgelegd aan een leescommissie van ruim 30 specialisten die betrokken zijn bij de behandeling van COVID-19-patiënten.

Evaluatie in 7 stappen

De gegevens uit de literatuur zijn geëvalueerd in 7 stappen: (1) Is er een antiviraal effect van het geneesmiddel te verwachten? (2) Zijn er in-vitrostudies die aantonen dat het geneesmiddel het nieuwe coronavirus (SARS-CoV-2) remt? (3) Is het in-vitro-effect van het geneesmiddel op SARS-CoV-2 bevestigd in dierstudies? (4) Geven klinische studies duidelijke aanwijzingen dat behandeling met het geneesmiddel leidt tot gunstige uitkomsten? (5) Zijn de bijwerkingen ('veiligheidsprofiel') van het geneesmiddel bekend? (6) Is het geneesmiddel voldoende beschikbaar? (7) Zijn er klinische studies opgezet (of worden deze zeer binnenkort opgezet) die de overgebleven onzekerheden kunnen wegnemen?

Pas wanneer aan stap 1, 2, 5, 6 en 7 was voldaan, kwam een geneesmiddel in aanmerking om in het SWAB-document opgenomen te worden. Het was wenselijk, maar geen vereiste, dat ook aan stap 3 en 4 was voldaan.

Eerste medicamenteuze behandeladviezen

Hydroxychloroquine (HCQ) en chloroquine (CQ) waren aanvankelijk opgenomen als mogelijke medicamenteuze behandeling van klinisch opgenomen volwassen COVID-19-patiënten. Bij behandeling met HCQ werd een oplaaddosis geadviseerd van 400 mg 2 dd per os op dag 1, gevolgd door 200 mg 2 dd per os op dag 2-5. Bij behandeling met HQ (als base) werd een oplaaddosis geadviseerd van 600 mg (6 tabletten van 100 mg) op dag 1 en 300 mg (3 tabletten van 100 mg) 12 uur later, gevolgd door 300 mg 2 per os op dag 2-5. Bij patiënten met geringe symptomen bij wie de infectie spontaan geneest zonder dat daarbij klinische verslechtering optreedt, achtte het multidisciplinaire team de behandeling met HCQ en CQ niet opportuun; dit beleid werd ondersteund door de NHG en KNMP.

Uit in-vitrostudies blijkt dat HCQ en CQ niet alleen SARS-CoV-1 en het zika-, chikungunya- en influenzavirus remmen,¹ maar ook SARS-CoV-2.^{2,3} Het aantal in-vivostudies naar de effectiviteit van deze studies is beperkt en de resultaten zijn niet overtuigend. Het is dan ook zeer de vraag of de resultaten uit de in-vitrostudies zomaar vertaald kunnen worden naar de mens en of de benodigde effectieve medicijnspiegel op weefselniveau wel bereikt kan worden. Uit diverse onderzoeken naar de farmacokinetische eigenschappen van HCQ blijkt dat een therapeutische plasmaspiegel – als surrogaatmarker voor de medicijnspiegel ter plaatse van de infectie – niet bereikt kan worden met de standaarddosering gedurende meerdere dagen.⁴⁻⁷ De onderzoekers propageren een oplaaddosis van 800 mg op dag 1, gevolgd door 200 mg 2 dd gedurende 7 dagen. Dit is tevens de dosering die in het SWAB-document werd geadviseerd, waarbij in het SWAB-document een kortere behandelduur werd aangehouden.

Nieuwe inzichten

In de afgelopen weken zijn diverse artikelen gepubliceerd over de effectiviteit van de behandeling met HCQ en CQ bij patiënten met COVID-19.^{4,5,8-19} Een deel van die artikelen verscheen in tijdschriften zonder peerreview. Een samenvatting van de onderzoeksresultaten is te vinden in het supplement bij dit artikel (zie www.ntvg.nl/D5141).

Methodologische beperkingen

De 5 grootste cohorten waren retrospectief van opzet. In deze onderzoeken was het niet duidelijk waarom patiënten in de controlegroep niet geselecteerd waren voor de behandeling. Aan 2 niet-geblindeerde RCT's namen kleine aantallen patiënten deel. Van de derde RCT werden alleen de resultaten van interimanalyse gepubliceerd. Uitkomsten als de daling van de CRP-concentratie of de verbetering van radiologische beeld op de CT-scan van de thorax werden niet onderzocht.

In de onderzoeken is veel variatie in studiepopulatie wat betreft de duur van de symptomen bij aanvang van de behandeling. Een late behandeling – dat wil zeggen: 14 dagen na het ontstaan van symptomen – met HCQ of CQ in hoge doses had geen effect op klinische uitkomsten.¹⁴ Een vroege behandeling – dat wil zeggen: 1 week na het ontstaan van symptomen – met HCQ of CQ in lage doses was evenmin effectief.⁴ In een groot cohortonderzoek, waarbij de onderzoekers achteraf corrigeerden voor de toewijzing tot de behandeling op basis van de ziekte-ernst, had behandeling met HCQ geen effect op het risico op overlijden.⁹ In dit onderzoek kregen patiënten een oplaaddosis, en 46% van de patiënten werd binnen 24 uur na presentatie in het ziekenhuis. In het andere Amerikaanse cohortonderzoek werd een willekeurige steekproef van COVID-19-patiënten uit een groter cohort onderzocht. Na statistische correctie was er geen verschil in het risico op overlijden tussen patiënten die behandeld werden met HCQ én azitromycine (AZ), alleen HCQ of alleen AZ, vergeleken met standaardzorg.¹³ Uit het grootste wereldwijde cohortonderzoek bleek zelfs dat patiënten die behandeld werden met HCQ of CQ, al dan niet in combinatie met een macrolide, een verhoogd risico op overlijden hadden.¹² In dit cohortonderzoek werd gebruikgemaakt van verschillende doseringen.^{12,13}

Bij de onderzoeken zonder controlegroep is het onduidelijk of de resultaten een afspiegeling zijn van het natuurlijke beloop van de infectie, of dat er een additioneel therapeutisch effect is van de medicatie. Dat geldt onder andere ook voor de virale klaring op dag 7-10. Bij 90% van de COVID-19-patiënten met lichte symptomen is de PCR-testuitslag op dag 10 negatief.²⁰

Toxiciteit

Bij minstens 10% van de COVID-19-patiënten die behandeld worden met HCQ of CQ treedt een klinisch relevante verlenging van de QTc-tijd op.^{4,13,16,17} In een Nederlands onderzoek had 23% van de klinisch opgenomen patiënten die behandeld werden met CQ in de geadviseerde dosering een QTc-tijd > 500 ms.¹⁶ In een Braziliaans cohortonderzoek met vooral ernstig zieke COVID-19-patiënten had 19% een QTc-tijd > 500 ms.¹⁵ De Braziliaanse patiënten werden behandeld met chloroquinefosfaat 600 mg 2 dd, wat overeenkomst met chloroquine (als base) 360 mg 2 dd en dus iets hoger is dan het Nederlandse doseringsschema. Na hoeveel dagen die verlenging van de QTc-tijd precies optreedt, is nog niet duidelijk. Bij een niet-gerapporteerd deel van de patiënten is de verlenging van de QTc-tijd een reden geweest om de behandeling voortijdig te stoppen. Alle patiënten kregen combinatietherapie met azitromycine.¹⁵

In een Amerikaans cohortonderzoek hadden patiënten die behandeld werd met HCQ én AZ en statistisch significant hoger risico op een hartstilstand dan patiënten die niet medicamenteus behandeld werden (15,5 vs. 6,8%).¹³ Een wereldwijd cohortonderzoek liet zien dat het risico op een ventriculaire aritmie toeneemt bij gebruik van HCQ of CQ, al dan niet in combinatie met een macrolide.¹² COVID-19-patiënten die opgenomen zijn op de IC hebben een verhoogd risico op myocardschade en aritmieën.²¹ Het risico op cardiale toxiciteit is alleen acceptabel wanneer er een klinisch relevant voordeel van de behandeling te verwachten is en de mogelijke nadelige effecten ervan adequaat gemonitord kunnen worden.

Conclusie

Er is geen bewijs voor de effectiviteit van hydroxychloroquine (HCQ) of chloroquine (CQ) bij COVID-19-patiënten. Bij minstens 1 op de 10 COVID-19-patiënten die behandeld worden met HCQ of CQ treedt een klinisch relevante verlenging van de QTc-tijd op. Ook het toevoegen van azitromycine (AZ) aan die behandeling lijkt geen effect te hebben op klinische uitkomsten. Het is aannemelijk dat patiënten die behandeld worden met een combinatie van HCQ of CQ én AZ een hoger risico hebben op een hartstilstand.^{12,13,22}

Uit de recentelijk gepubliceerde onderzoeken blijkt dat er van HCQ en CQ geen of weinig antivirale activiteit verwacht kan worden. Mogelijk hebben HCQ en CQ wel een anti-inflammatoire werking, maar de effecten hiervan op het klinisch herstel, de mortaliteit en de duur van mechanische beademing bij COVID-19-patiënten zijn onbekend. Ook is het onduidelijk of een gecompliceerd beloop voorkomen kan worden door patiënten in vroeg stadium te behandelen met HCQ of CQ.

Kortom, op basis van de huidige inzichten is er geen reden om patiënten met COVID-19 offlabel te behandelen met HCQ of CQ. Het gebruik van HCQ en CQ als profylacticum, zoals gepropageerd door de president van de Verenigde Staten, wordt ook ontraden. In de acute fase van COVID-19 is er dus nog altijd geen medicamenteuze behandeling om de activiteit van het virus te remmen.

- Online artikel en reageren op nvtg.nl/D5141
- RIVM, Centrum Infectieziektebestrijding, Bilthoven: dr. A. Vollaard, internist-infectioloog. UMC Utrecht, afd. Klinische Farmacie, Utrecht: drs. E.M. Gieling, ziekenhuisapotheker. Tergooi, afd. Klinische Farmacie, Hilversum: dr. P.D. van der Linden, ziekenhuisapotheker en klinisch epidemioloog. UMCG, afd. Medische Microbiologie & Infectiepreventie, Groningen: prof.dr. B. Sinha, arts-microbioloog. LUMC, afd. Infectieziekten, Leiden: dr. M.G.J. de Boer, internist-infectioloog.
- Contact: E.M. Gieling (e.m.gieling@umcutrecht.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: er zijn geen belangen gemeld.
- De eerste 2 auteurs leverden een gelijke bijdrage aan de totstandkoming van dit artikel.
- Aanvaard op 24 mei 2020
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2020;164:D5141

Literatuur

1. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. 2005;2:69. [doi:10.1186/1743-422X-2-69](https://doi.org/10.1186/1743-422X-2-69). [Medline](#)
2. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30:269-71. [doi:10.1038/s41422-020-0282-0](https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0). [Medline](#)
3. Yao X, Ye F, Zhang M, 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). *Clin Infect Dis*. 9 maart 2020 (epub). [doi:10.1093/cid/ciaa237](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237). [Medline](#)
4. Mahevas M, Tran VT, Roumier M, et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. *MedRxiv*. 14 april 2020. [doi:10.1101/2020.04.10.20060699](https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060699)
5. Gautret P, Lagier JC, Parola P, 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 Med Infect Dis*. 2020;34:101663. [doi:10.1016/j.tmaid.2020.101663](https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101663). [Medline](#)
6. Perinel S, Launay M, Botelho-Nevers É, et al. Towards optimization of hydroxychloroquine dosing in intensive care unit COVID-19 patients. *Clin Infect Dis*. 7 april 2020 (epub). [doi:10.1093/cid/ciaa394](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa394). [Medline](#)
7. Smit C, Peeters MYM, van den Anker JN, Knibbe CAJ. Chloroquine for SARS-CoV-2: implications of its unique pharmacokinetic and safety properties. *Clin Pharmacokinet*. 18 april 2020 (epub). [doi:10.1007/s40262-020-00891-1](https://doi.org/10.1007/s40262-020-00891-1). [Medline](#)
8. Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *MedRxiv*. 10 april 2020. [doi:10.1101/2020.03.22.20040758](https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758)

9. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 7 mei 2020 (epub). [doi:10.1056/NEJMoa2012410](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012410). [Medline](#)
10. Jun C, Danping L, CHEN Jun LD, Liu Ping, Xu Qingnian, Xia Lu. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ Med Sci*. 2020. 2020;49:215-9. [doi:0.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03](https://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03)
11. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *MedRxiv*. 23 april 2020. [doi:10.1101/2020.04.16.20065920](https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20065920)
12. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AM. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 22 mei 2020 (epub). [doi:10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6). [Medline](#)
13. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. *JAMA*. 11 mei 2020 (epub). [doi:10.1001/jama.2020.8630](https://doi.org/10.1001/jama.2020.8630). [Medline](#)
14. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mild to moderate COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. *MedRxiv*. 7 mei 2020. [doi:10.1101/2020.04.10.20060558](https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060558)
15. Silva Borba MG, de Almeida Val F, Sousa Sampaio V, et al; CloroCovid-19 Team. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study). [doi:10.1101/2020.04.07.20056424](https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20056424)
16. Van den Broek MPH, Möhlmann JE, Abeln BGS, Liebrechts M, van Dijk VF, van de Garde EMW. Chloroquine-induced QTc prolongation in COVID-19 patients. *Neth Heart J*. 29 april 2020 (epub). [doi:10.1007/s12471-020-01429-7](https://doi.org/10.1007/s12471-020-01429-7). [Medline](#)
17. Chorin E, Matthew D, Shulman E, et al. The QT interval in patients with SARS-CoV-2 infection treated with hydroxychloroquine/azithromycin. *MedRxiv*. 3 april 2020. [doi:10.1101/2020.04.02.20047050](https://doi.org/10.1101/2020.04.02.20047050)
18. Million M, Lagier JC, Gautret P, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: a retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis*. 5 mei 2020 (epub). [doi:10.1016/j.tmaid.2020.101738](https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101738). [Medline](#)
19. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, 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. *Med Mal Infect*. 2020;50:384. [doi:10.1016/j.medmal.2020.03.006](https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.006). [Medline](#)
20. Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 19 maart 2020 (epub). [doi:10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2). [Medline](#)
21. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol*. 27 maart 2020 (epub). [doi:10.1001/jamacardio.2020.1286](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286). [Medline](#)
22. Saleh M, Gabriels J, Chang D, et al. The effect of chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin on the corrected QT interval in patients with SARS-CoV-2 infection. *Circ Arrhythmia Elec*. 29 april 2020. [doi:10.1161/CIRCEP.120.008662](https://doi.org/10.1161/CIRCEP.120.008662)