

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 voor COVID-19

Marc J.M. Bonten

Er heerst complete chaos in het geneesmiddelenonderzoek voor COVID-19, vooral als het gaat om hydroxychloroquine, het favoriete middel van president Trump. Marc Bonten zet de onderzoeken naar dit middel op een rijtje.

Op 3 april schreef ik over de eerste RCT met hydroxychloroquine (HCQ) bij 62 patiënten met relatief milde COVID-19.¹ Patiënten die waren behandeld met HCQ (400 mg/dag gedurende 5 dagen) hadden 1 dag korter koorts (3,2 vs. 2,2 dagen) en korter hoestklachten (3,1 vs. 2,0 dagen) dan onbehandelde patiënten. Rond dezelfde tijd claimde een Franse professor dat de combinatie van dit middel met azitromycine uitstekend werkte (100% genezing), op basis van een observationele studie met 36 patiënten. President Trump beschouwde de combinatie als een 'game changer', maar het artikel van de Franse professor is inmiddels verwijderd omdat het toch niet aan de minimale vereisten van wetenschappelijke kwaliteit voldeed. Desalniettemin genereerde de studie – en haar onderzoeksleider – bijzonder veel media-aandacht, waarbij de boodschap onverminderd positief was. De werkzaamheid van HCQ bij COVID-19 lijkt daarmee een politiek vraagstuk, waardoor elke nieuwe informatie nieuwswaardig is.

Wat zeggen de toonaangevende tijdschriften?

In mei verschenen binnen een tijdsbestek van twee weken 3 'belangwekkende studies' in de toonaangevende tijdschriften *NEJM*, *JAMA* en *The Lancet*.²⁻⁴ Daar gaat normaal gesproken een gedegen reviewproces aan vooraf en publicatie in een van deze tijdschriften is doorgaans een bewijs dat het onderzoek gedegen is opgezet.

De eerste studie verscheen op 7 mei in het *NEJM*.² Het betrof een retrospectieve analyse van 1376 patiënten in één ziekenhuis in New York, van wie er 811 behandeld werden met HCQ (en 565 niet). De behandelde patiënten hadden een grotere kans om tijdens opname aan de beademing te komen of te overlijden ('crude hazard ratio': 2,37; 95%-BI: 1,84-3,02). Na correctie voor potentiële confounders in multivariabele en 'propensity score'-analyse verdween dat risico – de hazardratio's varieerden tussen 0,97 en 1,0. Kortom, sterke confounding by indication, maar geen bewijs voor een positief behandeldeffect van HCQ.

De tweede studie verscheen op 11 mei in *JAMA*.³ Ook dit was een retrospectieve analyse, van een willekeurige steekproef van COVID-19-patiënten in 25 ziekenhuizen in New York. Deze patiënten waren behandeld met HCQ + azitromycine (n = 735), HCQ alleen (n = 271), azitromycine alleen (n = 211), of hadden geen medicatie gekregen (n = 221). De sterfte in het ziekenhuis was 25,7% voor patiënten behandeld met HCQ + azitromycine, 19,9% voor HCQ alleen, 10,0% voor azitromycine alleen en 12,7% voor patiënten die geen medicatie hadden ontvangen. In een multivariaat model was de sterfte in het ziekenhuis en het optreden van hartstilstand ('cardiac arrest'), vergeleken met onbehandelde patiënten, verhoogd bij patiënten die HCQ alleen of in combinatie met azitromycine hadden gekregen. De sterfteverschillen waren echter niet statistisch significant. Kortom, sterke confounding by indication, maar geen bewijs voor een positief behandeldeffect van HCQ en misschien zelfs een nadeel.

Ten slotte verscheen op vrijdag 22 mei in *The Lancet* een 'multinational registry analysis' met maar liefst 96.302 patiënten.⁴ Zij waren behandeld met chloroquine (n = 1868), chloroquine + macrolide (n = 3783), HCQ (n = 3016), HCQ + macrolide (n = 6221), of hadden deze medicatie niet gekregen (n = 81.144). In deze analyse waren alle behandelingen geassocieerd met sterfte. De ongecorrigeerde hazardratio's bedroegen 1,34-1,45 voor sterfte en 2,4-5,1 voor ventriculaire ritmestoornissen, vergeleken met 'geen behandeling'. Kortom, HCQ-gebruik gaat gepaard met extra sterfte.

Stoppen of doorgaan?

Deze laatste publicatie leidde tot onmiddellijke acties. De Engelse Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) eiste nog dezelfde dag dat randomisatie voor HCQ in 2 grote trials waarin Britse ziekenhuizen participeren (RECOVERY en REMAP-CAP) met onmiddellijke ingang werd stopgezet. Ook de WHO besloot randomisatie voor HCQ in een internationale studie (SOLIDARITY) stop te zetten. In Frankrijk besloot de Agence National pour la Sécurité des Médicaments et Produits de Santé (ANSM, de Franse EMA) ook alle klinische studies met HCQ te stoppen. Waren die maatregelen terecht? De RECOVERY-studie loopt in 176 Britse ziekenhuizen en heeft op dit moment 10.832 patiënten gerandomiseerd tussen HCQ,

lopinavir/ritonavir, azitromycine of geen antivirale behandeling ('standaardzorg'). Op maandag 25 mei verrichtte de onafhankelijke veiligheidscommissie ('Data Safety Monitoring Board', DSMB) een gedebindeerde review van de patiënten die HCQ of standaardzorg ontvangen hadden en concludeerde dat er geen reden was om verdere randomisatie voor HCQ te stoppen. Inmiddels is de randomisatie weer gestart en heeft de MHRA die beslissing geaccepteerd. In Nederland worden HCQ en chloroquine vergeleken met geen antivirale behandeling in de ARCHAIC-studie, en ook deze studie gaat voorsnog gewoon door.

Serieuze twijfels

Inmiddels zijn er serieuze twijfels geuit over de validiteit van de studie in *The Lancet*.^{5,6} Het kan natuurlijk uit jaloezie zijn dat iemand zich afvraagt hoe het mogelijk is om in zo'n korte tijd een database met gedetailleerde informatie van 96.000 patiënten te verkrijgen, met klinische gegevens uit ziekenhuizen en daaraan gekoppelde laboratoriumgegevens uit aparte laboratoria. Hoe zat het met privacy regels, beveiliging van data en compatibiliteit? Volgens de auteurs kreeg 35% van de behandelde patiënten (n = 3415) in Noord-Amerikaanse ziekenhuizen chloroquine (en de rest kreeg HCQ), terwijl chloroquine daar nauwelijks zou zijn voorgeschreven.

Geweldig dat de onderzoekers data verkregen van 671 ziekenhuizen in 6 continenten, maar nergens vermelden zij welke ziekenhuizen dat waren. Ook opvallend: voor 23 determinanten was er geen enkel klinisch relevant verschil tussen de continenten. Dat is nog eens wat je noemt een homogene populatie.

Conclusie

De komende dagen zal blijken of er inderdaad sprake is van gefabriceerde data en of al deze kritiek hout snijdt. Meer dan ooit is duidelijk dat we alleen met grootschalig gerandomiseerd onderzoek in staat zijn om vast te stellen wat de beste behandeling voor COVID-19 is.

- Online artikel en reageren op nvtg.nl/D5226
- UMC Utrecht, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en afd. Medische Microbiologie: prof.dr. M.J.M. Bonten, arts-microbioloog.
- Contact: M.J.M. Bonten (mbonten@umcutrecht.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.
- Aanvaard op 27 mei 2020
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2020;164:D5226

Literatuur

1. Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. MedRxiv. 10 april 2020 (preprint). [doi:10.1101/2020.03.22.20040758](https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758)
2. 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). [Medline](#)
3. 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). [Medline](#)
4. 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. Lancet. 22 mei 2020 (epub). [Medline](#)
5. Science Defies Politics. Anti-HCQ paper in The Lancet uses fake data. <https://defyccc.com/anti-hcq-paper-in-the-lancet-uses-fabricated-data>. geraadpleegd op 27 mei 2020.
6. Statistical Modeling, Causal Inference, and Social Science. Hydroxychloroquine update. <https://statmodeling.stat.columbia.edu/2020/05/25/hydroxychloroquine-update>. geraadpleegd op 27 mei 2020.