

## Folia Pharmacotherapeutica mei 2020

Goed om te weten

**COVID-19 en hydroxychloroquine: eerste gerandomiseerde studie negatief en opnieuw gegevens over het cardiale risico****Eerste gerandomiseerde studie met HCQ is negatief**

We berichtten in onze GOW van 16/04/20 reeds over de resultaten van enkele niet-gerandomiseerde studies met hydroxychloroquine (HCQ). Hier gaat het om een eerste gerandomiseerde studie, uitgevoerd in China bij 150 gehospitaliseerde patiënten met milde of matig ernstige COVID-19 (slechts 2 patiënten hadden “ernstige” COVID-19).<sup>1</sup> **Toevoegen van HCQ aan de “standaardzorg” was niet werkzaam dan “standaardzorg” alleen in termen van virusklaring na 28 dagen (primair eindpunt, gemeten met RT-PCR-test): 85% (HCQ-groep) vs 81% (controlegroep). Ongewenste effecten (vooral diarree) waren frequenter in de HCQ-groep (30% vs 9%).** Het effect op het primair eindpunt was onafhankelijk van het tijdstip van starten van HCQ ( $\leq 7$  dagen na het optreden van de eerste symptomen of  $> 7$  dagen erna) of van behandeling met antivirale middelen. HCQ had globaal gezien geen effect op de symptomen na 28 dagen (secundair eindpunt). Een gunstig effect op de symptomen in een subgroep van patiënten werd gemeld, maar dergelijke subgroepenanalyse van een secundair eindpunt laat geen conclusies toe. De dosering HCQ was hoog: 1,2 g p.d. de eerste drie dagen, gevolgd door 800 mg p.d., met een totale behandelingsduur van 2 weken (patiënten met milde COVID-19) of 3 weken (patiënten met ernstiger COVID-19). Meerdere patiënten namen als deel van de “standaardzorg” andere, experimentele geneesmiddelen (bv. lopinavir + ritonavir), maar details daarover ontbreken in publicatie. Deze studie laat nog vele vragen onbeantwoord (bv. is er effect van HCQ op klinische eindpunten zoals progressie naar ernstige COVID-19 of mortaliteit?). In commentaren op deze studie vragen sommigen zich af of zink niet moest worden geassocieerd met HCQ? Zie daaromtrent het “Goed om te weten”-bericht over zink van 23/04/2020.

**Twee studies met verontrustende gegevens over QT-verlenging**

We berichtten in onze GOW van 16/04/20 reeds over de cardiale risico's van HCQ. **Nu berichten we over twee niet-gerandomiseerde studies<sup>2,3</sup> bij COVID-19-patiënten met verontrustende gegevens over het effect van HCQ en van HCQ + azithromycine op het QT-interval.**

- In de studie<sup>2</sup> waarnaar we verwezen in onze GOW van 16 april (referentie *NEJM J Watch* 15/04/20) werd bij de 84 patiënten behandeld met HCQ een ECG genomen bij opname en na 3 à 5 dagen. Bij 8 patiënten werd HCQ gestopt omwille van verlenging van het QT-interval: bij 7 patiënten verlengde het QTc met meer dan 60 msec (1 patiënt had een QTc  $> 500$  msec). Er werden geen *torsades de pointes* vastgesteld. Eén patiënt ontwikkelde 2 dagen na starten van HCQ een eerstegraads atrioventriculair blok.
- In een cohort van 84 patiënten behandeld met de combinatie HCQ + azithromycine<sup>3</sup> trad bij 11% van de patiënten een QTc op van  $> 500$  msec (gemeten gemiddeld 3,5 dagen na starten van HCQ). Er werden geen *torsades de pointes* vastgesteld. Ontwikkelen van acuut nierfalen was voorspellend voor het optreden van een QTc van  $> 500$  msec. De basiswaarde van QTc (dus waarde voor de start van HCQ + azithromycine) was merkwaardig genoeg - en zeker op te volgen - niet voorspellend.
- Men neemt aan dat er een significant risico van *torsades de pointes* bestaat wanneer het QTc-interval  $> 500$  msec. bedraagt, alhoewel er geen grenswaarde voor het QTc-interval bestaat waaronder er geen risico is [zie ook Repertorium Inl.6.2.2. en Folia november 2012].

**Conclusie**

**De aanbeveling blijft dat in kader van COVID-19 er op dit ogenblik enkel plaats is voor HCQ 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]. Voor azithromycine is er geen plaats bij COVID-19, noch in de eerste lijn, noch in het ziekenhuis buiten onderzoeksdoeleinden [zie ook GOW 16/04/20].

## Specifieke bronnen

1. Tang W, Cao Z et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060558>. Via <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20060558v1> (nog geen peer-review of publicatie in tijdschrift). Zie ook discussie in *La Revue Prescrire*.
2. Mahevas M, Tran V-T 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. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060699>. Via <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20060699v1> (nog geen peer-review of publicatie in tijdschrift).
3. Chorin E, Dai M et al. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin (nog geen peer-review of publicatie in tijdschrift). doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.02.20047050>. Via <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.02.20047050v1>. Zie ook discussie in *La Revue Prescrire*.

### 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.