

Folia Pharmacotherapeutica september 2020

Goed om te weten

COVID-19: vroeg starten van hydroxychloroquine bij ambulante patiënten beïnvloedde het symptomverloop niet

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie onderzocht de werkzaamheid van hydroxychloroquine (HCQ) bij 423 **ambulante, volwassen patiënten met beginnende symptomen van COVID-19** (vooral hoesten, koorts, ademnood, hoofdpijn, keelpijn, vermoeidheid, spierpijn) [Annals of Internal Medicine, online 16 juli 2020]¹. HCQ werd gestart binnen de 4 dagen na de start van de symptomen (bij 40% van de patiënten binnen de 24 uur). Alle patiënten hadden symptomen wijzend op COVID-19 aan de start van de studie. Slechts bij 58% van de patiënten werd de diagnose bevestigd (PCR-testen waren toen beperkt beschikbaar), bij de andere patiënten was de diagnose waarschijnlijk (recent contact met een door PCR bevestigde COVID-19 patiënt) of vermoedelijk.

- Na 14 dagen was er tussen de HCQ-groep en de placebogroep **geen relevant verschil in de ernst van de symptomen (primair eindpunt)**: een verschil van 0,2 punten op een 10-punt visueel analoge schaal in het voordeel van HCQ (statistisch niet significant).
- Na 14 dagen vertoonde 24% van de patiënten in de HCQ-groep nog symptomen, versus 30% in de placebogroep (statistisch niet significant).
- De incidentie van hospitalisatie (4% in de totale groep) of overlijden (0,4% in de totale groep) verschilde statistisch gezien evenmin tussen de groepen. Er waren in de HCQ-groep 4 COVID-19-gerelateerde hospitalisaties (+ 1 niet-gehospitaliseerd COVID-19 gerelateerd overlijden) ten opzichte van 8 COVID-19 gerelateerde hospitalisaties (waarvan 1 overlijden in het ziekenhuis) in de placebogroep (statistisch niet significant).
- Ongewenste effecten waren frequenter in de HCQ-groep (43% vs. 22%, vooral gastro-intestinale ongewenste effecten, geen melding van ernstige ongewenste effecten).
- De HCQ-groep kreeg 800 mg HCQ (als sulfaat), gevolgd door 600 mg na 6 à 8 uur, en dan 600 mg eenmaal per dag de 4 daaropvolgende dagen (in totaal 5 dagen behandeling).
- Bedenkingen van het BCFI: het ging hier om een vrij jonge (mediane leeftijd 40 jaar) en over het algemeen gezonde populatie: ongeveer 30% had onderliggend lijden (vooral astma, hypertensie en diabetes). Het gebrek aan PCR-bevestiging in de volledige onderzoekspopulatie, en het tijdens de studie aanpassen van het primair eindpunt zijn zwakheden van deze overigens sterke studie.

Conclusie van het BCFI

Deze gerandomiseerde studie bij ambulante, niet-ernstig zieke, volwassen patiënten (waarvan velen geen belangrijke co-morbiditeit hadden) met beginnende symptomen van COVID-19 toont geen beschermend effect van HCQ. Deze studie voegt zich bij andere tot nu toe gepubliceerde (en peer reviewed) gerandomiseerde studies, alle met negatieve resultaten.

- **In de ambulante zorg:**
 - Een recent gepubliceerde studie bij ambulante patiënten met **milde COVID-19**, maar niet-geblindeerd en met virusklaring als primair eindpunt, toonde geen beschermend effect van HCQ².
 - Een studie waarin HCQ **preventief** werd toegediend **bij asymptomatische patiënten na een “matige” of “hoogrisico”-blootstelling aan het SARS-COV2-virus (post-exposure profylaxe)** toonde geen bescherming met HCQ (zie ons “Goed om te weten”-bericht in Folia juli 2020).
- **In het ziekenhuis (buiten intensieve zorgen):**
 - Een recent gepubliceerde studie, bij gehospitaliseerde patiënten met **milde tot matig ernstige COVID-19** (40% kreeg zuurstof), toonde geen effect van HCQ (al dan niet in associatie met azithromycine) op de klinische evolutie ten opzichte van de standaardzorg; verlenging van het QT-interval en stijging van de leverenzymen waren frequenter in de behandelde groepen³.
 - Eerder toonde een studie bij **gehospitaliseerde patiënten met milde COVID-19** evenmin een

beschermend effect (zie ons “Goed om te weten”-bericht in Folia mei 2020, deze studie werd op 6 mei gepubliceerd in British Medical Journal).

Deze studies, ook al hebben ze hun beperkingen, geven nog steeds geen enkele aanwijzing van werkzaamheid van HCQ bij patiënten met beginnende symptomen van COVID-19, noch preventief bij asymptomatische patiënten na een hoogrisicocontact. Over het effect van HCQ bij **ernstige zieke, gehospitaliseerde patiënten** is het wachten op de publicatie, na peer-review, van de gerandomiseerde studies met HCQ. Voorlopige aankondigingen van twee studies stellen dat de resultaten negatief zijn (zie persberichten Recovery-studie en NIH-studie).

Specifieke bronnen

1. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19. A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine* online, 16 juli 2020 (doi:10.7326/M20-4207), met editoriaal (doi: 10.7326/M20-5041). Bespreking in *La Revue Prescrire*
2. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases* online, 16 juli 2020 (<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1009>). Bespreking in *La Revue Prescrire*
3. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine* online 23 juli 2020 (doi: 10.1056/NEJMoa2019014). Bespreking 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.