



Is hydroxychloroquine geïndiceerd voor de behandeling van covid-19-patiënten?

Referentie

Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19 : results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 10594. Journal pre-proof available online 20/03/2020 DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949

Duiding

Baudouin Denis, médecin généraliste, ancien formateur au CEBAM (Centre Cochrane Belge)

Te midden van de gezondheidscrisis als gevolg van de covid-19-pandemie heeft het *International Journal of Antimicrobial Agents* op 20 maart 2020 de eerste resultaten gepubliceerd van de 'SARS-COV2quine-studie' van het team van professor Raoult, een gerenommeerd infectioloog van het Universitair Ziekenhuis van Marseille (1). Gezien de door de auteurs geclaimde effectiviteit van hydroxychloroquine zal deze studie door vele media worden opgepikt, vooral in Frankrijk en de Verenigde Staten (2), en een grote hoop opwekken bij de publieke opinie. Veel patiënten zullen zich naar het ziekenhuis van Marseille haasten om gescreend en behandeld te worden, anderen zullen zichzelf - ook preventief - hydroxychloroquine toedienen, verkregen via websites of elders, en de overheid zal onder druk gezet worden om de behandeling snel poliklinisch beschikbaar te stellen.

Met deze bespreking willen we huisartsen die geconfronteerd worden met verzoeken om een voorschrift of met de vraag naar informatie van hun covid-19-patiënten of hun familieleden, ondersteunen bij hun besluitvorming.

Het doel van de SARS-COV2quine-studie was om een verkorting aan te tonen van de virale load, bevestigd met PCR, bij gehospitaliseerde covid-19-patiënten behandeld met hydroxychloroquine 600 mg per dag.

Patiënten

- 48 covid-19-patiënten, bevestigd met PCR op nasofarynxuitstrijkje
- inclusiecriteria: minimumleeftijd van 12 jaar en schriftelijke toestemming
- exclusiecriteria: allergie of contra-indicatie voor chloroquine (retinopathie, G6PD-deficiëntie, QT-verlenging), zwangerschap of borstvoeding
- de gemiddelde leeftijd van de patiënten was 45 jaar, 42% was man; de meerderheid van hen had een milde vorm van covid-19 (17% asymptomatische dragers, 61% bovenste luchtweginfectie, 22% bronchitis of longontsteking) en geen enkele werd opgenomen op de intensive care unit van een ziekenhuis.

Interventie: 24 patiënten behandeld met hydroxychloroquine 600 mg per dag (3 x 2 tabletten van 100 mg) gedurende 10 dagen naast een optimale ondersteunende conventionele therapie.

Vergelijking: 24 patiënten met een optimale ondersteunende conventionele behandeling.

Belangrijkste eindpunt, volgens het geregistreerde protocol (Eudract n°2020-000890-25): virale load (PCR op nasofarynxuitstrijkje) op dag 1, 4, 7 en 14.

Secundaire eindpunten: klinisch verloop (temperatuur, ademhalingsfrequentie, duur van de hospitalisatie, mortaliteit).

Resultaten: in de loop van het onderzoek stelden de onderzoekers vast dat de behandeling zo effectief was dat ze het ethisch noodzakelijk vonden om hun gedeeltelijke resultaten van 36 patiënten te publiceren zonder te wachten op het einde van het onderzoek:

- interventiegroep (n=20): 14 patiënten met negatieve PCR op dag 6 (70%)
- controlegroep (n=16): 2 patiënten met negatieve PCR op dag 6 (12,5%).

Het verschil is statistisch significant ($p=0,001$) in het voordeel van hydroxychloroquine: een relatieve risicovermindering van 66% van dragerschap van het virus.

Deze studie vertoont echter veel risico's van bias.

1. Keuze van een zwak, niet-klinisch primair eindpunt: het primaire eindpunt is virologische genezing (negatieve PCR op dag 6). Het is logischerwijs te verwachten dat dit gecorreleerd is met klinische genezing, maar dat is niet vanzelfsprekend: de morbiditeit en mortaliteit van covid-19 staat niet alleen in relatie tot de virale load, maar ook tot de intensiteit van de anti-inflammatoire reactie die het veroorzaakt. Zo stierf één patiënt die met succes werd behandeld in de chloroquine groep (negatieve PCR op dag 4) de volgende dag. Een patiënt kan PCR-negatief zijn in de neuskeelholte terwijl hij het virus in de longen draagt. Evaluatie van de werkzaamheid van chloroquine op het gebied van morbiditeit/sterfte was in de studie gepland als secundair eindpunt, maar is niet geanalyseerd in de voorlopige, gepubliceerde resultaten.

Dit primaire eindpunt levert nog andere problemen op:

- Is het voldoende robuust? Een patiënt die negatief testte op dag 6, testte twee dagen later positief.
- Het werd gewijzigd tijdens de studie, zonder enige uitleg van de auteurs: in het oorspronkelijke protocol spreekt men van virale load op dag 1, 4, 7 en 14, terwijl het eindpunt in de gepubliceerde resultaten wordt gecategoriseerd als PCR-positief of -negatief op dag 6. Het lijkt er nochtans op dat de kwantitatieve resultaten beschikbaar zijn gezien de conclusie van de auteurs (*“onze studie toont aan dat de behandeling met hydroxychloroquine significant geassocieerd is met een vermindering/verdwijning van de virale load”*): deze wijziging ten opzichte van het protocol heeft geen betrekking op de aard van het beoordelingscriterium (virale load), maar wel op de categorische, in plaats van een kwantitatieve formulering. Hiervan wordt geen enkele melding gemaakt in de publicatie.
- Patiënten in de controlegroep werden niet dagelijks getest zoals in de interventiegroep, want de ontbrekende resultaten op dag 6 werden verkregen door imputatie van ontbrekende gegevens.

2. Niet-gerandomiseerde studie: de verdeling van de patiënten over de twee groepen gebeurde niet op basis van toeval (loting of soortgelijke methode). De behandelde groep bestond uit patiënten die waren opgenomen in het ziekenhuis van de medische afdeling van het Universitair Ziekenhuis van Marseille, terwijl de controlegroep bestond uit patiënten van hetzelfde ziekenhuis die een hydroxychloroquine behandeling weigerden of een contra-indicatie hadden, aangevuld met patiënten die werden gerekruteerd in andere ziekenhuizen in de regio (Nice, Avignon, Briançon) waar men deze behandeling niet aanbood.

Dit gebrek aan randomisatie leidde tot verschillen tussen de twee groepen die de respons op de behandeling beïnvloed kunnen hebben: zo waren de ‘chloroquine’-patiënten gemiddeld ouder dan de anderen (51 jaar versus 37 jaar) en leden ze vaker aan een lage luchtweginfectie (bronchitis of pneumonie) (30% versus 12%).

Bovendien kan de geografische scheiding van alle interventiepatiënten en alle controlepatiënten geleid hebben tot een verschil in de ondersteunende behandeling tussen de twee groepen, naast het verschil als gevolg van de interventie.

3. Gecompliceerd design, bron van verwarring en onzekerheid voor de conclusies: 6 van de 20 ‘chloroquine’-patiënten ontvingen gelijktijdig azithromycine vanwege de antivirale werking in vitro en ter preventie van een bacteriële superinfectie. Deze hadden nog gunstiger resultaten dan de 14 patiënten die uitsluitend met chloroquine werden behandeld. Dit maakt de interpretatie van de resultaten zeer ingewikkeld.

4. Kleine studiepopulatie: het is riskant om conclusies te trekken uit de analyse van de resultaten van slechts 36 patiënten, waarvan er 20 met chloroquine werden behandeld. In kleine studies (<100 patiënten) heeft de effectgrootte meestal te lijden onder een hoge mate van onnauwkeurigheid, aangeduid met een zeer groot betrouwbaarheidsinterval. In dit geval is de relatieve risicoreductie 66% (met een 95% BI van 31 tot 83%), wat betekent dat er 95 kansen op 100 zijn dat de 66% effectiviteit die in de studie is gevonden daadwerkelijk ergens tussen de 31 en 83% ligt. Dit is nog minder nauwkeurig als we ons beperken tot de 14 ‘zuiver chloorquine’-patiënten: de relatieve risicoreductie is dan 51% (met een 95% BI van 8 tot 74%), wat betekent dat niet kan worden uitgesloten dat de werkzaamheid van chloroquine klinisch verwaarloosbaar is (8% risicoreductie).

5. Afwezigheid van intention-to-treat-analyse (ITT): de groep ‘chloroquine’ omvatte in feite 26 patiënten, maar 6 van hen werden uitgesloten van de analyse wegens studie-uitval (1 patiënt stierf tijdens de studie, bij 3 patiënten verslechterde de toestand waardoor overplaatsing naar de intensive care-afdeling gerechtvaardigd was, 1 patiënt zette de behandeling stop wegens digestieve intolerantie en 1 moest dringend het ziekenhuis verlaten). Er was geen studie-uitval in de controlegroep.

Het ontbreken van een ITT-analyse leidt tot een overschatting van de effectiviteit van de behandeling. Een ITT-analyse met inclusie van de 6 non-responders voor de behandeling had een relatieve risicovermindering van 47% laten zien (met 95% BI van 17 tot 67%) ($p=0,007$).

6. Tussentijdse analyse: de beslissing om voorlopige resultaten te publiceren is hier gerechtvaardigd op ethische gronden (noodzaak om de wetenschappelijke gemeenschap te informeren over een effectievere behandeling dan verwacht, in een pandemische context zonder een gevalideerd therapeutisch alternatief), maar vormt op zich een bron van bias (early stopping bias). Het is bekend dat de effectiviteit van studies die vroeg zijn gestopt vanwege een onverwachte effectgrootte, over het algemeen wordt overschat. Latere studies laten over het algemeen minder of soms zelfs geen effectiviteit zien (3,4). Dit wordt verklaard door de wet van de regressie naar het gemiddelde van een sterk resultaat op een bepaald punt in het onderzoek, gewoon door toeval (random high).

7. Open studie: de afwezigheid van (dubbele) blindering dreigt bij patiënten een verschil te veroorzaken in het placebo-effect tussen beide groepen, alsook een verschil in de steun van de onderzoekers aan hun patiënten en in de evaluatie van de respons op de behandeling. Dit risico van bias is hier volledig marginaal, aangezien het eindpunt bestaat uit een objectieve meting van een biologische parameter (PCR) en niet uit subjectieve klinische criteria.

8. Potentiële belangenverstrengeling (niet-financiële): De studie is gepubliceerd in het *International Journal of Antimicrobial Agents*. Drie van de auteurs van de studie (JM Rolain, P Colson, JC Lagier) zijn ook lid van de redactie van dit tijdschrift en de eerste is de hoofdredacteur. Dit roept vragen op over de strengheid van het peer-reviewproces dat de publicatie van de studie onderschrijft.

Dit is een studie waarvan de resultaten spectaculair zijn, maar waarvan het ontwerp en de analyse worden ontsierd door talrijke problemen die de validiteit ervan ernstig beperken. Natuurlijk mag men niet de gebruikelijke methodologische eisen stellen aan het opzetten van een onderzoek in een noodsituatie, want dat zou de start ervan belemmeren of vertragen. Maar anderzijds mag men van de auteurs wel een grote zorgvuldigheid verwachten wat betreft de analyse van hun resultaten, de interpretatie die ze eraan geven en de conclusies die ze eruit trekken. Bovendien hadden sommige van de hier beschreven vormen van bias gemakkelijk vermeden of snel gecorrigeerd kunnen worden. De conclusie van de auteurs is daarom onvoldoende onderbouwd: "*Wij raden dus aan om covid-19-patiënten te behandelen met hydroxychloroquine en azithromycine om hun infectie te genezen en de overdracht van het virus naar anderen te beperken teneinde de verspreiding van covid-19 wereldwijd te stoppen*".

Verdere studies zijn dringend nodig om de doeltreffendheid van hydroxychloroquine bij de behandeling van covid-19 te bevestigen. Twee kleine gerandomiseerde studies die meer recentelijk in China zijn uitgevoerd, konden geen statistisch significante klinische werkzaamheid van hydroxychloroquine aantonen (5,6).

De resultaten van de hoger besproken studie moeten daarom beschouwd worden als een belangrijk signaal om zo snel mogelijk een groter, gerandomiseerd, multicenter en strenger opgezet onderzoek uit te voeren. Momenteel maken deze resultaten het niet mogelijk om een uitgebreide behandeling van covid-19-patiënten met hydroxychloroquine aan te bevelen buiten een dergelijke studie of buiten empirisch gebruik bij patiënten die in het ziekenhuis zijn opgenomen met ernstige vormen van covid-19.

Deze resultaten rechtvaardigen echter volledig de opname van een hydroxychloroquine-arm in de European-Discovery-studie, naast andere kandidaat-moleculen voor de behandeling van covid-19 (remediavir / lopinavir-ritonavir / interferon β). De eerste resultaten worden over enkele weken verwacht.

Een massale behandeling van covid-19-patiënten met hydroxychloroquine zonder te wachten op overtuigende resultaten van methodologisch correcte studies zou verschillende schadelijke gevolgen kunnen hebben:

- onderbrekingen (stock-outs) van hydroxychloroquine voor de behandeling van patiënten met reumatoïde artritis of systeemlupus (lupus erythematosus disseminatus) (7);
- ongerechtvaardigde toename van ernstige ongewenste effecten (Torsade de Pointes) door het gebruik van hydroxychloroquine in doses die hoger zijn dan aanbevolen in de huidige indicaties; bovendien is dit product toevallig net in januari 2020 toegevoegd aan de lijst van giftige stoffen in Frankrijk (8);
- moeilijkheid om gerandomiseerde studies met hydroxychloroquine uit te voeren, omdat patiënten weigeren het risico te lopen om in de controlegroep opgenomen te worden.

Besluit

Deze niet-gerandomiseerde studie over het belang van hydroxychloroquine bij bevestigde covid-19-patiënten in het ziekenhuis laat spectaculaire resultaten zien, maar het opzet en de analyse ervan worden ontsierd door talrijke methodologische problemen die de validiteit van de resultaten ernstig beperken.

Voor de praktijk

Er bestaat momenteel geen specifiek vaccin of behandeling voor covid-19 (9). Het belangrijkste is een ondersteunende behandeling (bv. toediening van zuurstof of kunstmatige beademing). Er zijn verschillende studies met geneesmiddelen lopende die activiteit tegen het virus in vitro hebben aangetoond. Er wordt verzocht om hydroxychloroquine of chloroquine (alleen beschikbaar als grondstof) niet voor te schrijven voor de preventie van covid-19, noch voor covid-19-patiënten die thuis behandeld worden. Hydroxychloroquine en chloroquine moeten tijdens de covid-19-epidemie worden **gereserveerd voor de behandeling van patiënten in studieverband**.

De hier besproken studie stelt deze aanbevelingen niet ter discussie, ondanks de urgentie van de situatie en de verwachtingen van zowel patiënten als clinici.

Tijdens deze periode waarin klinisch onderzoek naar de aanpak van covid-19 mogelijk is, kan de reikwijdte van de studie echter uitgebreid worden tot asymptomatische patiënten met covid-19 of covid-19-patiënten met symptomen van een bovenste luchtweginfectie, al dan niet opgenomen in het ziekenhuis, in methodologisch verantwoorde gerandomiseerde studies. Men zou ook vraagtekens kunnen zetten bij het empirisch of medelevend gebruik van hydroxychloroquine bij patiënten die in het ziekenhuis zijn opgenomen voor ernstige vormen, buiten elke klinische studie om: kan een intensivist die geconfronteerd wordt met een mortaliteit op korte termijn van meer dan 50% de schuld krijgen voor het uitproberen van om het even wat, zelfs als dit gebaseerd is op een zeer laag niveau van bewijs, of wanneer het verzoek gebaseerd is op een belangrijke hoop van de patiënt of zijn verwanten?

Referenties

1. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;10594. Journal pre-proof available online 20/03/2020 DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
2. Lenzer J. Covid-19: US gives emergency approval to hydroxychloroquine despite lack of evidence. *BMJ* 2020;369:m1335. DOI: 10.1136/bmj.m1335
3. Bassler D, Briel M, Montori VM, et al. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA* 2010;303:1180-7. DOI: 10.1001/jama.2010.310
4. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *J Clin Epidemiol* 2011;64:1277-82. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.01.011
5. Rédaction Prescrire. Covid-19 et Hydroxychloroquine : prudence. Dans l'actualité. *Rev Prescrire* 30/03/2020.
6. Rédaction Prescrire. Covid-19 et Hydroxychloroquine : incertitudes et questions qui se posent. Dans l'actualité. *Rev Prescrire* 2/04/2020.
7. Kim AHJ, Sparks JA, Liew JW, et al; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. A rush to judgment? Rapid reporting and dissemination of results and its consequences regarding the use of hydroxychloroquine for COVID-19. *Ann Intern Med* 30/03/2020. DOI: 10.7326/M20-1223
8. Legifrance. JORF n°0012 du 15 janvier 2020.
9. Sciensano. Wetenschappelijke info over COVID-19. Te raadplegen op: https://epidemiowiv-isp.be/ID/Pages/2019-nCoV_general_information.aspx en op: https://epidemiowiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf