



Geen plaats voor hydroxychloroquine in de behandeling van covid-19

Referentie

Cortegiani A, Ippolito M, Ingoglia G, et al. Update I. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine/hydroxychloroquine for COVID-19. *J Crit Care* 2020 Jul;59:176-90. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.06.019

Duiding

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

Een jaar geleden analyseerde Minerva een van de eerste gepubliceerde studies over de werkzaamheid van hydroxychloroquine bij gehospitaliseerde covid-19-patiënten (1,2). Deze studie met spectaculaire en behoorlijk gemiddelde resultaten was van slechte methodologische kwaliteit en onderbouwde op geen enkele manier het gebruik van hydroxychloroquine voor de gangbare praktijk. Ons besluit was dat er over dit onderwerp dringend nood was aan nieuwe methodologisch robuuste gerandomiseerde studies met voldoende patiënten.

In een systematische review verzamelden Italiaanse en Israëlische intensivisten tot juni 2020 studies over het gebruik van chloroquine/hydroxychloroquine bij covid-19-patiënten (3). In medische databanken zocht men naar studies, die ofwel gepubliceerd waren (via Medline, Embase) ofwel online werden geplaatst op prepublicatiesites (MedRxiv en BioRxiv). Zo werden er 32 klinische studies geselecteerd met in totaal 29 000 patiënten: 6 gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's), 14 gecontroleerde observationele studies (niet-RCT's) en 12 niet-vergelijkende observationele studies. Drie vierde van de studies (N=23) vertoonde volgens de auteurs een hoog risico van bias; die studiegegevens werden bijgevolg niet meegenomen bij de globale beoordeling van de werkzaamheid van chloroquine/hydroxychloroquine. Op basis van de 9 resterende studies suggereren de auteurs dat chloroquine/hydroxychloroquine geen aanleiding geeft tot een daling van de mortaliteit van gehospitaliseerde covid-19-patiënten noch van het infectiepercentage van preventief behandelde contactgevallen. Chloroquine/hydroxychloroquine zou zelfs de mortaliteit verhogen bij gebruik van hoge doses en in combinatie met macroliden. De auteurs benadrukken dat hun conclusies stelen op een laag niveau van bewijs (meestal niet-gerandomiseerde studies). Ze hebben zich moeten beperken tot een kwalitatieve synthese en konden geen kwantitatieve meta-analyse van de resultaten uitvoeren: slechts 2 RCT's waren voldoende betrouwbaar (laag risico van bias), maar ook sterk heterogeen: één vergeleek de werkzaamheid van twee verschillende doses van hydroxychloroquine bij gehospitaliseerde covid-19-patiënten en de andere bestudeerde de werkzaamheid van een profylactische behandeling met hydroxychloroquine bij contactgevallen.

Deze systematische review is over het algemeen methodologisch van voldoende kwaliteit: het protocol werd vooraf geregistreerd, de grijze literatuur werd onderzocht, de zoektocht naar studies werd uitgevoerd zonder taalrestrictie, en de studieselectie, analyse van de studiekwaliteit en gegevensextractie werden uitgevoerd door twee auteurs onafhankelijk van elkaar. Men gebruikte gevalideerde tools om het risico van bias na te gaan: RoB2 voor RCT's (*Revisited tool for Risk of Bias*) en ROBINS-I voor niet-RCT's (*Risk of Bias in Non-randomized Studies of Interventions*). De beslissing om een meta-analyse alleen uit te voeren als er minstens 2 voldoende betrouwbare en homogene RCT's werden gevonden, is correct en volledig conform het protocol.

Nochtans zijn er enkele tekortkomingen met betrekking tot de zoekmethode en de selectie van studies.

- De auteurs hebben 6 studies over het hoofd gezien die nochtans vóór juni 2020 online beschikbaar waren en die we terugvinden in meta-analyses die daarna zijn gepubliceerd.

Ook de studie van Gautret (2) die we eerder analyseerden, werd niet geïncludeerd, maar wel door de auteurs geciteerd in hun publicatie. Bij navraag hierover was het antwoord van de hoofdauteur dat de betrokken patiënten opgenomen waren in een andere studie van Gautret die wel in de systematische review werd geïncludeerd. Dit antwoord bleek echter niet te kloppen: alleen de patiënten van de eerste studie die behandeld werden met de combinatie hydroxychloroquine-azitromycine (6 van de 20), waren in de tweede studie opgenomen.

De auteurs includeerden een studie die online gepost werd op MedRxiv, maar die nadien nooit is gepubliceerd omdat ze werd teruggetrokken door de auteurs. De auteurs van de systematische review kunnen hier uiteraard niets aan

doen, maar het roept vragen op over de mogelijke beperkingen van het includeren van preprints (op MedRxiv, BioRxiv, Authorea, Preprint.org...) in systematische reviews (in dit geval 9 van de 32 studies).

- De onderzoeksvraag (PICO) was zeer breed en van meet af aan meer geschikt voor een kwalitatieve systematische review dan voor een meta-analyse:
 - P covid-19-patiënten of patiënten met risico van covid-19
 - I chloroquine of hydroxychloroquine, in monotherapie of in combinatie met andere substanties
 - C standaardzorg, placebo, andere medicatie, in monotherapie of in combinatie met HCQ, andere dosering van chloroquine/hydroxychloroquine
 - O werkzaamheid: mortaliteit, klinische verbetering, hospitalisatieduur, nood aan beademing, opnameduur op de afdeling intensieve zorg, virale klaring, infectiepercentage
 - veiligheid: QT-afwijkingen en aritmieën, visuele stoornissen
 - T type studies: RCT, niet-RCT, niet-vergelijkende observationele studie

Het protocol noch het PICO-gedeelte van de studie maakt melding van een primaire uitkomstmaat, hoewel die later wel ter sprake komt in de publicatie, meer bepaald bij de beschrijving van de gegevensverwerking. Het gaat namelijk om mortaliteit van covid-19-patiënten en infectiepercentage bij contactgevallen. Deze vaagheid zaait twijfel over het moment waarop de uitkomstmaat werd bepaald, *a priori* of *ad hoc*.

Twee recentere meta-analyses geven meer duidelijke en precieze antwoorden op deze vraag.

- Een Franse systematische review (4) onderzocht de mortaliteit bij covid-19-patiënten die met hydroxychloroquine werden behandeld en includeerde talrijke studies die werden gepubliceerd of online geplaatst in de 6 weken volgend op de studieperiode van de hier geanalyseerde systematische review. Het gaat onder andere over een grote gerandomiseerde multicenterstudie uitgevoerd bij meer dan 4 000 gehospitaliseerde patiënten (5) en een gerandomiseerde studie bij ambulante behandelde patiënten met milde vormen van covid-19 (6). De resultaten tonen duidelijk dat er geen statistisch significant verschil is tussen de mortaliteit van patiënten behandeld met hydroxychloroquine en van patiënten die een standaardbehandeling kregen: RR 0,83 met 95% BI 0,65 tot 1,06; N=17 studies. De afwezigheid van werkzaamheid nam men zowel waar in observationele studies (RR van 0,79 met 95% BI van 0,60 tot 1,04; N=14 studies) als in gerandomiseerde studies (RR van 1,09 met 95% BI 0,97 tot 1,24; N=3 studies). Als we de studies afzonderlijk bekijken, dan konden alleen observationele studies enige werkzaamheid van hydroxychloroquine aantonen. Uit de meta-analyse blijkt ook een verhoogde mortaliteit bij patiënten die werden behandeld met de combinatie hydroxychloroquine-azitromycine (RR van 1,27 met 95% BI van 1,04 tot 1,54; N=7 studies).
- Een Canadese systematische review (7) onderzocht de werkzaamheid van hydroxychloroquine in de preventieve behandeling van contactgevallen. Op basis van 4 RCT's besluit ze tot afwezigheid van werkzaamheid van hydroxychloroquine op het risico van covid-19 (RR van 0,82 met 95% BI van 0,65 tot 1,04), op het risico van hospitalisatie (RR 0,72 met 95% BI 0,34 tot 1,50) en van overlijden, maar meldt ze wel een significante toename van ongewenste effecten (RR 2,76 met 95% BI van 1,38 tot 5,55).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De WHO raadt het gebruik van hydroxychloroquine ten zeerste af bij de behandeling van covid-19 en van contactgevallen (8,9). Het BCFI wijst op het gebrek aan doeltreffendheid van hydroxychloroquine in de studies (10). Frankrijk (ANSM) en de VS (FDA) verleenden bij aanvang van de pandemie hun voorlopige toestemming voor off-labelgebruik van hydroxychloroquine, maar trokken die inmiddels weer in. Alleen de Indiase gezondheidsautoriteiten blijven hydroxychloroquine aanbevelen voor preventief gebruik (11).

Besluit

Het belang van deze systematische review ligt vooral in de beschrijvende, gedetailleerde en kritische inventarisatie van de beschikbare gegevens over het effect van hydroxychloroquine bij covid-19-patiënten, alsook in het feit dat ze benadrukt dat er weinig gerandomiseerde studies van hoge kwaliteit beschikbaar zijn, alsook in een grondige bespreking van de aritmogene effecten van hydroxychloroquine (de auteurs zijn intensivisten). Maar de systematische review is van beperkt nut voor de klinische praktijk: er wordt voorzichtig gesuggereerd dat hydroxychloroquine mogelijk niet werkzaam is bij de behandeling van gehospitaliseerde covid-19-patiënten of van

contactgevallen en besloten dat het noodzakelijk is om de behandeling verder te onderzoeken in nieuwe gerandomiseerde studies van hoge kwaliteit. De review geeft evenmin informatie over de werkzaamheid van vroege toediening van hydroxychloroquine aan niet-gehospitaliseerde patiënten, die de overgrote meerderheid vertegenwoordigen van covid-19-patiënten die in de eerstelijnszorg worden opgevolgd.

De hydroxychloroquinesaga lijkt dus eindelijk ten einde. We moeten ons afvragen of het niet tijd is om te stoppen met het vrijmaken van middelen om nieuwe studies uit te voeren die de werkzaamheid van deze stoffen in de behandeling van covid-19 onder de loep nemen. Opvallend is de overvloed aan meta-analyses (een dertigtal!) die in minder dan een jaar over dit onderwerp zijn verschenen, in tegenstelling tot het bescheiden aantal geïncludeerde RCT's. Vele meta-analyses zijn overbodig of van slechte methodologische kwaliteit en vertonen veel bias, met als gevolg dat ze de medici mogelijk eerder in verwarring brengen dan ondersteunen in het nemen van beslissingen in de praktijk.

Referenties

1. Denis B. Is hydroxychloroquine geïndiceerd voor de behandeling van covid-19-patiënten? *Minerva bondig* 15/04/2020.
2. 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;56:105949. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
3. Cortegiani A, Ippolito M, Ingoglia G, et al. Update I. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine/hydroxychloroquine for COVID-19. *J Crit Care* 2020 Jul;59:176-90. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.06.019
4. Fiolet T, Guihur A, Rebeaud MA, et al. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:138-40. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.08.022
5. Horby P, Mafham M, Linsell L, et al; RECOVERY Collaborative Group. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:2030-40. DOI: 10.1056/NEJMoa2022926
6. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, et al. Hydroxychloroquine in nonhospitalized adults with early COVID-19 : a randomized trial. *Ann Intern Med* 2020;173:623-31. DOI: 10.7326/M20-4207
7. Lewis K, Chaudhuri D, Alshamsi F, et al. The efficacy and safety of hydroxychloroquine for COVID-19 prophylaxis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Plos One* 2021;16: e0244778. DOI: 10.1371/journal.pone.0244778
8. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ* 2020;370:m3379. DOI: 10.1136/bmj.m3379
9. Lamontagne F, Agoritsas T, Siemieniuk R, et al. A living WHO guideline on drugs to prevent covid-19. *BMJ* 2021;372:n526. DOI: 10.1136/bmj.n526
10. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium. Specialiteiten. Hydroxychloroquine. BCFI april 2021.
11. Rathi S, Ish P, Kalantri A, Kalantri S. Hydroxychloroquine prophylaxis for COVID-19 contacts in India. *Lancet Infect Dis* 2020;20:1118-19. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30313-3