

## NHG-Advies Hydroxychloroquine bij COVID-19 in de eerste lijn

### Samenvatting van de aanbevelingen

- Hydroxychloroquine (HCQ)-monotherapie wordt niet aanbevolen als behandeling voor eerstelijnspatiënten met (een vermoeden van) COVID-19. Er is geen bewijs dat deze behandeling een effect heeft op het aantal ziekenhuisopnamen, overlijden, ernst van symptomen en de snelheid van herstel. Bovendien kent de behandeling bijwerkingen, waarvan sommige potentieel ernstig zijn.
- HCQ-combinatiebehandeling met azitromycine (AZT) wordt niet aanbevolen voor eerstelijnspatiënten met (een vermoeden van) COVID-19. Het effect ervan op ziekenhuisopname, snelheid van herstel en overlijden is onzeker. Bovendien neemt de kans op potentieel ernstige bijwerkingen toe bij gecombineerd gebruik van HCQ en AZT.
- HCQ-triple therapie met AZT en zink wordt niet aanbevolen voor eerstelijnspatiënten met (een vermoeden van) COVID-19, wegens gebrek aan bewijs en de toegenomen kans op potentieel ernstige bijwerkingen bij gecombineerd gebruik van HCQ en AZT.

### Samenvatting huidig bewijs

#### Uitgangsvraag/PICO

Is hydroxychloroquine (HCQ), HCQ met azitromycine (HCQ/AZT), of HCQ/AZT met zink (HCQ/AZT/Z) (I) vergeleken met symptomatische behandeling zonder deze middelen (C) aan te bevelen voor de behandeling van patiënten met (vermoeden van) COVID-19 in de huisartsenpraktijk, waarvoor geen ziekenhuisopname nodig is (P)?

**Tabel 1. Uitwerking PICO**

Patiënten	COVID-19 bevestigde of -verdachte volwassenen in de eerste lijn met klachten passend bij COVID-19 zonder indicatie voor opname in het ziekenhuis
Interventie	1. Hydroxychloroquine (HCQ) 2. HCQ en azitromycine (HCQ/AZT) 3. HCQ, AZT en zink (HCQ/AZT/Z)
Vergelijking	Symptomatische behandeling zonder HCQ, AZT of zink, dan wel placebo.
Uitkomstmaten	Ziekenhuisopname (cruciale uitkomst) Overlijden (cruciale uitkomst) Bijwerkingen (belangrijke uitkomst) Ernst van de klachten (belangrijke uitkomst) Tijd tot verdwijnen van klachten (belangrijke uitkomst)

#### Achtergrond

Er zijn vragen over de effectiviteit en veiligheid van medicamenteuze behandeling voor COVID-19. Hierbij gaat het onder andere om hydroxychloroquine (HCQ), eventueel als combinatiebehandeling met andere middelen, zoals met azitromycine (AZT) en zink (Z). Voor de eerste lijn gaat het om de effectiviteit en veiligheid van HCQ-(combinatie)behandeling bij niet-gehospitaliseerde patiënten.

Deze groep verschilt doorgaans van de gehospitaliseerde patiënten wat betreft leeftijd, comorbiditeit en ernst van de symptomen [Tenforde 2020, Guyatt 2011]. We beschrijven daarom uitsluitend de momenteel beschikbare onderzoeken naar HCQ, HCQ/AZT en HCQ/AZT/Z in de eerste lijn.

## Methoden

Er is een systematische literatuurzoekactie naar systematische reviews, randomized controlled trials (RCT's) en observationeel onderzoek uitgevoerd in PubMed, Embase, bioRxiv (biorxiv.org), Preprints (preprints.org), EuropePMC (europepmc.org), Medrxiv (medrxiv.org) in juli 2020 (zie bijlage 1, 2 en 3). Observationeel onderzoek werd alleen geïnccludeerd indien er een controlegroep beschikbaar was, omdat het een vergelijkende zoekvraag betreft. Geëxcludeerd werden studies zonder controlegroep of met een andere zoekvraag (bijvoorbeeld naar risicofactoren of effectiviteit van een diagnostisch algoritme), nieuwsberichten, opiniestukken en studies zonder methodebeschrijving. Bij de beoordeling van de beschikbare literatuur werd gewerkt volgens de [standaard handleiding voor richtlijnontwikkeling](#). Als cruciale uitkomsten zijn ziekenhuisopnamen en overlijden gekozen, omdat de behandeling in de eerste lijn tot doel heeft om te voorkomen dat de klachten zo ernstig worden dat opname en invasieve behandeling noodzakelijk worden. Verder zijn bijwerkingen en eventuele verkorting van de ziekteduur van belang.

## Resultaten

De resultaten worden per interventie besproken. De bijwerkingen worden besproken in een apart hoofdstuk *Veiligheid en bijwerkingen*.

### Vergelijking 1: Hydroxychloroquine monotherapie

#### *Resultaat zoekactie*

De zoekactie leverde geen geschikt systematisch review over HCQ monotherapie bij COVID-19 patiënten in de eerste lijn. Wel vonden we 2 RCT's waarin HCQ monotherapie is vergeleken met placebo of symptomatische behandeling bij niet-gehospitaliseerde COVID-19 patiënten (zie bijlage 1) [Mitjà 2020, Skipper 2020]. Er was geen observationeel onderzoek dat voldeed aan de inclusiecriteria (zie bijlage 1).

#### *Onderzoekskarakteristieken*

*Mitjà et al.* (2020): Open-label RCT in de eerste lijn in Spanje bij 293 niet-gehospitaliseerde patiënten met een recent bevestigde COVID-19-infectie en < 5 dagen klachten. Patiënten werden gerandomiseerd naar HCQ (800 mg op dag 1, gevolgd met 1 dd 400 mg op dag 2-7) of geen antivirale behandeling. Patiënten waren gemiddeld 42 jaar en 69% was vrouw. Follow-upduur was 28 dagen. Uitkomstmaten waren: vermindering van virale RNA-load, ziekteprogressie, tijd tot aan verdwijnen van klachten en bijwerkingen.

*Skipper et al.* (2020): RCT in de eerste lijn in de Verenigde Staten en Canada bij 491 niet-gehospitaliseerde patiënten met ≤ 4 dagen COVID-19-klachten met óf een recent bevestigde COVID-19-infectie (58%), óf hoog risico exposure aan iemand met bevestigde COVID-19 in de afgelopen 14 dagen. Patiënten werden gerandomiseerd naar HCQ (eenmalig 800 mg, 6-8 uur later 600 mg, gevolgd door 1 dd 600 mg op dag 2-5) of placebo. Patiënten waren gemiddeld 40 jaar en 56% was vrouw. Follow-upduur was 14 dagen. Uitkomstmaten waren ernst van symptomen, ziekenhuisopname, overlijden en bijwerkingen.

#### *Effectiviteit*

Er is waarschijnlijk niet of nauwelijks verschil in overlijden bij HCQ-monotherapie (kwaliteit van bewijs: redelijk). Er is waarschijnlijk ook niet of nauwelijks verschil in ziekenhuisopname en ernst of

duur van de symptomen (kwaliteit van bewijs: laag). Zie tabel 2 voor de samenvatting van de resultaten van de effectiviteit van HCQ-monotherapie voor de 2 geïncludeerde RCT's.

<b>Tabel 2. Effect van hydroxychloroquine bij niet-gehospitaliseerde patiënten met milde/matige COVID-19-klachten</b>					
<b>Uitkomst</b> (follow-up)	<b>Onderzoeksresultaten en metingen</b>	<b>Absolute verschil</b>		<b>Kwaliteit van bewijs</b> (dat het ware effect bij de doelpopulatie weergeeft)	<b>Samenvatting</b>
		Placebo/geen antivirale behandeling	Hydroxychloroquine (800 mg oplaaddosering, daarna 400-600 mg)		
<b>Ziekenhuisopname</b> (14-28 dagen)	Relatief risico: 0,64 (95%-BI 0,32 – 1,29) Gebaseerd op data van 758 patiënten uit 2 studies (Mitja 2020, Skipper 2020)	<b>49</b> per 1000	<b>27</b> per 1000	<b>Laag</b> door risico op bias en door onnauwkeurigheid <sup>1</sup>	Er is mogelijk (kwaliteit van bewijs: laag) niet of nauwelijks verschil in ziekenhuisopnames.
<b>Overlijden</b> (14-28 dagen)	Relatief risico: 1.0 (95%-BI: n.v.t.) Gebaseerd op data van 758 patiënten uit 2 studies Follow-up 14-28 dagen (Mitja 2020, Skipper 2020)	<b>2</b> per 1000	<b>2</b> per 1000	<b>Redelijk</b> door risico op bias <sup>2</sup>	Er is waarschijnlijk (kwaliteit van bewijs: redelijk) niet of nauwelijks verschil voor kans op overlijden.
<b>Verdwijnen COVID-19-klachten</b> (14 dagen)	Relatief risico: 1,09 (95%-BI 0,96 – 1,23) Gebaseerd op data van 395 patiënten uit 1 studie Follow-up 14 dagen (Skipper 2020)	<b>696</b> per 1000	<b>756</b> per 1000	<b>Laag</b> door risico op bias en door onnauwkeurigheid <sup>3</sup>	Er is mogelijk (kwaliteit van bewijs: laag) niet of nauwelijks verschil in snelheid herstel.
<b>Tijd tot aan verdwijnen klachten</b> (28 dagen)	Gebaseerd op data van 293 patiënten uit 1 studie Follow-up 28 dagen (Mitja 2020)	<b>12</b> dagen mediaan	<b>10</b> dagen mediaan	<b>Laag</b> door risico op bias en door onnauwkeurigheid <sup>4</sup>	Er is mogelijk (kwaliteit van bewijs: laag) niet of nauwelijks verschil in snelheid herstel.
<b>Ernst symptomen</b> (14 dagen)	Gemeten op VAS-schaal (verandering t.o.v. baseline) Schaal: 1-10 (lager is minder verschil) Gebaseerd op data van 423 patiënten uit 1 studie Follow-up 14 dagen (Skipper 2020)	<b>-2,33</b> Gemiddelde	<b>-2,60</b> Gemiddelde	<b>Laag</b> door risico op bias en door onnauwkeurigheid <sup>5</sup>	Er is mogelijk (kwaliteit van bewijs: laag) niet of nauwelijks verschil in vermindering van de ernst van symptomen.

- Risico op bias: Ernstig.** 1 van de studies is een open-label RCT. Veel uitval van participanten (lost to follow up). **Onnauwkeurigheid: Ernstig;** Het klinisch relevante verschil werd hierbij op basis van consensus gedefinieerd als > 3% afname in ziekenhuisopnames.
- Risico op bias: Ernstig.** 1 van de studies is een open-label RCT. Veel uitval van participanten (lost to follow up). Het klinische relevante verschil werd op basis van consensus gedefinieerd als > 1% afname van overlijden.
- Risico op bias: Ernstig.** Veel uitval van participanten (lost to follow up). **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Slechts data van een studie.
- Risico op bias: Ernstig.** Open-label RCT en veel uitval van participanten (lost to follow up). **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Slechts data van een studie.
- Risico op bias: Ernstig.** Veel uitval van participanten (lost to follow up). **Onnauwkeurigheid: Ernstig.** Slechts data van een studie.

### *Conclusie*

- HCQ-monotherapie geeft waarschijnlijk (kwaliteit van bewijs: redelijk) niet of nauwelijks verschil in overlijden vergeleken met symptomatische behandeling bij niet-gehospitaliseerde (verdachte) COVID-19-patiënten.
- HCQ-monotherapie geeft mogelijk (kwaliteit van bewijs: laag) niet of nauwelijks verschil in ziekenhuisopname, vermindering van de ernst van de symptomen en de snelheid van herstel bij niet-gehospitaliseerde (verdachte) COVID-19-patiënten.

### *Van bewijs naar aanbeveling*

- Voor- en nadelen

HCQ-monotherapie heeft waarschijnlijk geen klinisch relevant gunstig effect op het aantal ziekenhuisopnames of overlijden als gevolg van COVID-19. De behandeling kent wel bijwerkingen, waarvan sommige potentieel ernstig (zie *Veiligheid en bijwerkingen*).

- Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs is laag tot redelijk. Redenen voor afwaardering waren ernstig risico op bias en onnauwkeurigheid. Een studie had een lost-to-follow up percentage van 30% door diverse redenen (onder andere bij analyse toch exclusiecriteria aanwezig, onvolledige behandeling en onttrokken uit follow-up)[Mitja 2020].

- Waarden en voorkeuren

Wij zijn onzeker over hoe patiënten de voor- en nadelen van behandeling met HCQ afwegen. Wij verwachten dat de afweging per patiënt kan verschillen door onder andere variatie in ernst van de ervaren klachten, comorbiditeit, mening over de bijwerkingen en persoonlijke voorkeuren op basis van de maatschappelijke beeldvorming.

- Kosten

Voor HCQ-monotherapie zijn de kosten circa € 10,50 tot € 14,00 (1 week, 600-800 mg/dag, bij circa € 0,50 per tablet van 200 mg).

- Aanvaardbaarheid

Het betreft kortdurende orale behandeling waarbij wij weinig problemen verwachten met de aanvaardbaarheid.

- Haalbaarheid

HCQ is een geregistreerd geneesmiddel en de tijd die het de behandelaar kost om de behandeling te starten is kort.

### *Aanbeveling 1*

We bevelen HCQ monotherapie niet aan als behandeling voor niet-gehospitaliseerde patiënten met (een vermoeden van) COVID-19, omdat er geen bewijs is dat dit een gunstig effect heeft op het aantal ziekenhuisopnames of overlijden als gevolg van COVID-19. Bovendien kent de behandeling bijwerkingen, waarvan sommige potentieel ernstig.

## Vergelijking 2: HCQ/AZT-combinatiebehandeling

### Resultaat zoekactie

De zoekactie leverde geen geschikte systematisch reviews of RCT's op over HCQ-combinatiebehandeling bij niet-gehospitaliseerde COVID-19-patiënten. Wel vonden we 2 observationele cohortstudies (zie *bijlage 1*) [Esper 2020, Guerin 2020]. Daarnaast vonden we diverse case series van niet-hospitaliseerde patiënten, die niet werden geïncludeerd wegens het ontbreken van een controlegroep [Ahmad 2020, Otea 2020, Pirnay 2020].

### Onderzoekskarakteristieken

#### *Esper et al. (2020): HCQ/AZT*

Deze observationele cohortstudie is uitgevoerd in Brazilië bij 636 opeenvolgende patiënten met  $\geq 3$  dagen COVID-19 verdachte klachten zonder opname-indicatie. Hierbij werd op basis van het vermoeden geïncludeerd. De patiënten werden gerekruteerd via een klinisch telemedicine team van 1 zorgverzekeraar. 412 patiënten hadden geen contra-indicaties voor de HCQ/AZT-behandeling en gaven toestemming voor het onderzoek. Zij kregen HCQ (800 mg op dag 1 en 400 mg op dag 2-7) en AZT (500 mg op dag 1-5). De 224 patiënten die de voorgestelde behandeling weigerden, werden gevraagd als controlegroep. De patiënten waren gemiddeld 62,5 jaar en 63% was vrouw. Er waren in de HCQ-groep significant meer griepachtige symptomen en kortademigheid ( $p < 0,0001$ ), maar de populatie was vergelijkbaar met betrekking tot andere karakteristieken, zoals het voorkomen van obesitas, hypertensie, CVA, COPD/astma en roken. Follow-upduur was 14 dagen. Uitkomstmaten waren ernst van de symptomen, tijd tot aan verdwijnen van klachten, ziekenhuisopname en overlijden.

Deze studie heeft een groot risico op bias door diverse factoren. De studie is vroegtijdig gestopt (sponsor had geen interesse meer), de gerapporteerde uitkomsten zijn onvolledig in vergelijking met het studieprotocol en in de analyses voor ziekenhuisopname is niet gecorrigeerd voor de baseline confounders, zoals dat de behandelde groep meer symptomen had. Daarnaast werden ook patiënten geïncludeerd die verdacht waren op basis van symptomen zonder getest te zijn op COVID-19. Hierdoor is het onduidelijk of alle geïncludeerde patiënten wel COVID-19 positief waren.

#### *Guerin et al. (2020): HCQ/AZT*

Een retrospectieve analyse van 88 Franse dokters en hun families (51 COVID-19 positief getest en 37 COVID-19 verdacht). Initieel was dit een prospectieve studie, maar door het verbod op het voorschrijven van HCQ in Frankrijk moest deze gestopt worden en zijn de beschikbare data gebruikt voor een retrospectieve analyse. Patiënten werden geclassificeerd op basis van de behandeling die zij hadden ontvangen. Twintig patiënten werden behandeld met HCQ/AZT (600 mg HCQ 7-10 dagen; 500 mg AZT eenmalig, gevolgd door 250 mg op dag 2-5), 34 patiënten kregen geen behandeling of alleen symptomatische behandeling (met name paracetamol) en 34 patiënten werden met alleen AZT behandeld. Deze laatste groep is verder buiten beschouwing gelaten bij onze analyse. Uitkomstmaat was tijd tot compleet klinisch herstel. De gemiddelde leeftijd was 49 jaar, 52% was man. De follow-upduur is onduidelijk. Er waren geen verschillen tussen de groepen in basiskarakteristieken en comorbiditeit. Wel verschilden de klachten, waarbij de HCQ/AZT-groep over het algemeen meer verkoudheids- en kortademigheidsklachten had.

Deze studie heeft een groot risico op bias, waaronder selectiebias, doordat geen opeenvolgende patiënten geïncludeerd zijn. Daarnaast is de selectie van de controlegroep onduidelijk. In de analyses is niet gecorrigeerd voor confounders. Het is een relatief klein cohort patiënten, waardoor er sprake is van onnauwkeurigheid. Er is wel een case-control analyse gedaan, maar alleen voor leeftijd, geslacht en BMI (waardes die niet-significant verschilden in de karakteristieken). Ook hier werden tevens patiënten geïncludeerd die verdacht waren op basis van symptomen zonder getest te zijn op COVID-19, waardoor het onduidelijk is of deze patiënten wel COVID-19 positief waren.

## Resultaten

*Esper et al.* (2020): uit de HCQ/AZT-groep werden 8 patiënten opgenomen in het ziekenhuis, tegenover 12 patiënten uit de controlegroep (1,9% vs. 5,4%,  $p < 0,0001$ , zie tabel 3). De tijd tot verdwijnen van symptomen en de ernst van de symptomen werden niet gerapporteerd. Gerapporteerde bijwerkingen waren met name diarree (17% van de behandelde groep) en misselijkheid (8%). In de HCQ/AZT-groep overleden 2 patiënten: 1 patiënt als gevolg van een acuut coronair syndroom en 1 patiënt als gevolg van gemetastaseerde kanker.

*Guerin et al.* (2020): de tijd tot compleet klinisch herstel was in deze studie langer in de controlegroep vergeleken met de HCQ/AZT-groep (mediaan 25,8 dagen vs 9,2 dagen,  $p < 0,0001$ , zie tabel 3). Twee patiënten uit de controlegroep en 2 uit de HCQ/AZT-groep werden opgenomen (geen  $p$ -waarde). Een 82-jarige patiënt uit de controlegroep overleed. Bijwerkingen in de behandelde groep waren met name gastro-intestinaal (4 patiënten).

<b>Tabel 3. Effect van hydroxychloroquine bij niet-gehospitaliseerde patiënten met milde/matige COVID-19 klachten</b>				
Studie	Uitkomstmaat	HCQ/AZT	Symptomatische behandeling	
Esper 2020 (follow-upduur 14 dagen)	Ziekenhuisopname	8/412 patiënten (1,9%)	12/224 patiënten (5,4%)	$p < 0,0001$
	Overlijden	2/412 patiënten (0,5%)	0/224 patiënten (0%)	n.a.
Guerin 2020 (follow-upduur onduidelijk)	Ziekenhuisopname	2/20 patiënten (10%)	2/34 patiënten (5,9%)	n.a.
	Overlijden	0/20 patiënten (0%)	1/34 patiënten (2,9%)	n.a.
	Tijd tot compleet herstel	9,2 dagen	25,8 dagen	$p < 0,0001$

*n.a.: niet aanwezig.*

## Effectiviteit

Er is te weinig bewijs beschikbaar om een uitspraak te kunnen doen over het effect van HCQ/AZT-behandeling op overlijden, ziekenhuisopname en ernst of duur van de symptomen. De kwaliteit van bewijs voor de effectiviteit van HCQ/AZT is zeer laag (2 observationele studies met een hoog risico op bias, verschillende uitkomstmaten en wisselende resultaten).

## Conclusie

We zijn onzeker over het effect van HCQ/AZT-combinatiebehandeling op ziekenhuisopnames, overlijden en snelheid van herstel bij niet-gehospitaliseerde COVID-19-patiënten. Er zijn geen gerandomiseerde klinische trials bij niet-gehospitaliseerde patiënten. De 2 beschikbare observationele studies hebben een zeer hoog risico op bias en rapporteren elk andere uitkomstmaten.

## Van bewijs naar aanbeveling

- Voor- en nadelen

De kwaliteit van bewijs voor de effectiviteit van HCQ/AZT-combinatiebehandeling is zeer laag. Hierdoor zijn wij onzeker over het effect op het aantal ziekenhuisopnames of overlijden als gevolg van COVID-19. De behandeling kent bijwerkingen, waarvan sommige potentieel ernstig. Combinatiebehandeling verhoogt waarschijnlijk de kans op cardiale bijwerkingen (zie *Veiligheid en bijwerkingen*).

- Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs is zeer laag, vanwege het risico op bias en onnauwkeurigheid.

- Waarden en voorkeuren

Wij zijn onzeker over hoe patiënten de voor- en nadelen van behandeling met HCQ/AZT-combinatiebehandeling afwegen. Wij verwachten dat de afweging per patiënt kan verschillen door onder andere variatie in ernst van de ervaren klachten, comorbiditeit, mening over de bijwerkingen en persoonlijke voorkeuren op basis van de maatschappelijke beeldvorming.

- Kosten

De kosten van HCQ/AZT-combinatiebehandeling zijn laag. Voor HCQ zijn de kosten ca. € 10,50 tot € 14,00 (1 week, 600-800 mg/dag, bij circa € 0,50 per tablet van 200 mg). De combinatiebehandeling HCQ/AZT kost circa € 13,50 tot 17,00 (500 mg AZT eenmalig, gevolgd door 250 mg op dag 2-5, bij circa € 0,50 per tablet van 250 mg).

- Aanvaardbaarheid

Het betreft kortdurende orale behandeling waarbij wij weinig problemen verwachten met de aanvaardbaarheid.

- Haalbaarheid

HCQ en AZT zijn geregistreerde geneesmiddelen. De tijd die het de behandelaar kost om de behandeling te starten is kort.

### *Aanbeveling 2*

We bevelen HCQ/AZT-combinatiebehandeling niet aan wegens gebrek aan bewijs voor de effectiviteit. Bovendien neemt de kans op potentieel ernstige bijwerkingen toe bij gecombineerd gebruik van HCQ en AZT.

### **Vergelijking 3: HCQ/AZT/zink triple therapie**

#### *Resultaat zoekactie*

De zoekactie leverde geen geschikte systematisch reviews of RCT's over HCQ/AZT/zink-triple therapie bij niet-gehospitaliseerde COVID-19 patiënten op. Wij vonden 1 observationele cohortstudie, waarin HCQ/AZT/zink is vergeleken met geen antivirale behandeling bij niet-gehospitaliseerde COVID-19-patiënten (zie *bijlage 1*) [Scholtz 2020].

#### *Onderzoekskarakteristieken*

*Scholtz et al.* (2020): een retrospectieve analyse van 355 eerstelijns patiënten met PCR-bevestigde COVID-19. 114 patiënten werden met een combinatie van HCQ, AZT en zink behandeld indien zij voldeden aan de volgende inclusiecriteria: COVID-19 positief getest én dan wel > 60 jaar met of zonder klachten, dan wel < 60 jaar met kortademigheid of comorbiditeit. 377 bevestigde COVID-19-patiënten uit dezelfde regio die niet werden behandeld met HCQ werden retrospectief meegenomen als controlegroep. Verdere beschrijving van de klachten van deze groep, comorbiditeit, de selectie, en of deze groep voldeed aan de bovengenoemde inclusiecriteria ontbreekt. De follow-upduur was ten minste 28 dagen. De uitkomstmaten waren ziekenhuisopname en mortaliteit.

In de triple therapiegroep werden 4 patiënten opgenomen tegenover 58 in de controlegroep ( $p < 0,001$ ). Een patiënt uit de behandelde groep en 13 patiënten uit de controlegroep overleden. Dit verschil was statistisch niet significant.

Deze studie heeft een zeer groot risico op bias. Er is selectiebias doordat patiënten niet opeenvolgend werden geïncludeerd en er selectiecriteria zijn gebruikt voor de behandelde groep, maar niet voor de controlegroep. Hierdoor is het onduidelijk of de controlegroep representatief is



voor patiënten in de huisartsenpraktijk. Bovendien is er in analyses niet gecorrigeerd voor eventuele confounders. Hierdoor is geen uitspraak te doen over de oorzaak van de verschillen tussen de twee groepen.

### *Effectiviteit*

De kwaliteit van bewijs voor de effectiviteit van triple therapie HCQ/AZT/zink is zeer laag (1 observationele studie met een zeer hoog risico op bias). Het is onduidelijk hoe de resultaten van de behandelde groep zich verhouden tot de controlegroep.

### *Conclusies*

We zijn onzeker over het effect van HCQ/AZT/zink triple therapie op ziekenhuisopnames, snelheid van herstel en overlijden bij niet-gehospitaliseerde (verdachte) COVID-19-patiënten. HCQ/AZT/zink triple therapie is niet onderzocht in gerandomiseerde klinische trials bij niet-gehospitaliseerde patiënten. De enige beschikbare observationele studie heeft een zeer hoog risico op bias.

### *Van bewijs naar aanbeveling*

- Voor- en nadelen

We zijn onzeker over het effect van HCQ/AZT/zink triple therapie op het aantal ziekenhuisopnames of overlijden ten gevolge van COVID-19. De behandeling kent bijwerkingen, waarvan sommigen potentieel ernstig (zie *Veiligheid en bijwerkingen*). Combinatiegebruik verhoogt waarschijnlijk de kans op cardiale bijwerkingen.

- Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs is zeer laag, vanwege het ernstige risico op bias en onnauwkeurigheid.

- Waarden en voorkeuren

Wij zijn onzeker over hoe patiënten de voor- en nadelen van behandeling met HCQ-combinatiebehandeling afwegen. Wij verwachten dat de afweging per patiënt kan verschillen door onder andere variatie in ernst van de ervaren klachten, comorbiditeit, mening over de bijwerkingen en persoonlijke voorkeuren op basis van de maatschappelijke beeldvorming.

- Kosten

De kosten van HCQ- triple therapie zijn laag. De combinatiebehandeling HCQ/AZT kost circa € 13,50 tot 17,00. Zink is zonder recept verkrijgbaar en kost circa € 2,00 tot 3,50 per week.

- Aanvaardbaarheid

Het betreft kortdurende orale behandeling van een week, waarbij wij weinig problemen verwachten met de aanvaardbaarheid.

- Haalbaarheid

HCQ en AZT zijn geregistreerde geneesmiddelen. De tijd die het de behandelaar kost om de behandeling te starten is kort. Zink is een vrij verkrijgbaar supplement.

### *Aanbeveling 3*

We bevelen HCQ-triple therapie met AZT en zink niet aan, wegens gebrek aan bewijs voor de effectiviteit. Bovendien neemt de kans op potentieel ernstige bijwerkingen toe bij gecombineerd gebruik van HCQ en AZT.



## Veiligheid en bijwerkingen

### Achtergrond

Hydroxychloroquine is al langere tijd geregistreerd voor onder andere malaria, systemische lupus erythematodes (SLE) en reumatische aandoeningen. Verder wordt het off-label gebruikt bij de behandeling van chronische Q-koorts in combinatie met doxycycline. Hydroxychloroquine kan het QTc-interval verlengen. In combinatie met andere middelen (waaronder AZT) is het risico op ernstige hartritmestoornissen, zoals torsade de pointes, verhoogd. Ook is er een risico op retinopathie.

### Contra-indicaties

Er bestaat een (relatieve) contra-indicatie voor het gebruik van HCQ bij patiënten met, onder andere de volgende aandoeningen (in de familie):

[[https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h00853\\_smpc.pdf](https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h00853_smpc.pdf)]

- myasthenia gravis
- maculopathie
- verlengde QT-tijd
- ischemische hartziekten
- aritmie in de anamnese
- comediatie met een verhoogde kans op QT-verlenging

### Bijwerkingen van HCQ

#### COVID-19-onderzoeken

De effecten en de mogelijke bijwerkingen bij de behandeling van COVID-19 zijn nog grotendeels onbekend. Er zijn enkele beschrijvende reviews verschenen [Naskuk 2020, Oren 2020]. Tevens zijn er enige gegevens over de veiligheid van hydroxychloroquine uit effectiviteitsonderzoek bij patiënten die hydroxychloroquine kregen voor bestrijding of voorkomen van COVID-19-infectie beschikbaar, maar deze zijn nagenoeg uitsluitend verricht bij gehospitaliseerde patiënten [Cavalcanti 2020, Mercurio 2020].

Er is 1 onderzoek verricht naar de veiligheid van HCQ voor COVID-19 bij patiënten in de eerste lijn [Lofgren 2020]. Hierin zijn 3 RCT's opgenomen met in totaal 2795 patiënten (gemiddelde leeftijd 40 jaar, 60% zonder chronische comorbiditeit). In alle studies werd behandeld met dezelfde dosering (oplaaddosis 800 mg, 600 mg 6-8 uur later, 600 mg gedurende dag 2-5). Naast de eerder beschreven bijwerkingen die hier ook optraden, werden 2 patiënten (1 placebo, 1 HCQ) met atriale aritmie opgenomen. Er waren geen fatale events.

In de voor de PICO's geïnccludeerde onderzoeken kwamen de volgende bijwerkingen voor [Esper 2020, Lofgren 2020, Million 2020, Mitja 2020, Skipper 2020]:

- gastro-intestinaal (diarree, misselijk, maagklachten)
- neurologisch (hoofdpijn, slaperigheid of juist slapeloosheid, metaal smaak)
- huid en oog (voorbijgaand wazig zicht)

De mate van optreden verschilt aanzienlijk tussen de studies. In de 2 RCT's traden in 72% (121/169) en 43% (92/212) bijwerkingen op bij HCQ-gebruik [Mitja 2020, Skipper 2020]. In de observationele studies lag dit percentage beduidend lager (0% en 2.4%) [Million 2020, Esper 2020].

#### Bijwerkingen van HCQ bij geregistreeerde indicaties

Gezien het huidige gebrek aan onderzoeken bij COVID-19 baseren we ons deels op bekende bijwerkingen bij gebruik van HCQ voor andere indicaties met een vergelijkbare dosering. Doorgaans

wordt in de COVID-19-studies 600-800 mg/dag voorgeschreven gedurende een week. Deze dosis komt het meest in de buurt van de dosering zoals geregistreerd voor malaria (begindosering: 800 mg, gevolgd door 400 mg na 6 tot 8 uur en daarna 400 mg op elk van de 2 volgende dagen; totaal 2 g) en lupus erythematoses (begindosering: 400 tot 600 mg/dag zo nodig gedurende enige weken; onderhoudsdosering: 200 tot 400 mg/dag). Waarschijnlijk komt het bijwerkingsprofiel bij de behandeling van COVID-19 hiermee overeen.

Recent is een publicatie van het Nederlands bijwerkingencentrum Lareb verschenen over de 1071 Nederlandse meldingen van adverse events met betrekking tot HCQ, gemeld in de periode 1988-2020 [Lareb 2020]. Deze betreffen voornamelijk vrouwelijke patiënten (75%); het merendeel van de patiënten was < 60 jaar (66%) en het merendeel gebruikte HCQ voor reumatische klachten.

De meldingen bij het Lareb betroffen voornamelijk patiënten die HCQ bij reumatische klachten gebruiken. Bij de meldingen over reuma was er bij 6,7% (47 meldingen) sprake van een ernstige bijwerking. Bij LE waren er meer ernstige bijwerkingen: 36,2% (21 meldingen). Er waren geen meldingen bij malaria.

De meest gemelde bijwerkingen zijn gastro-intestinale klachten (16,2%) en huidreacties (19,7%). Verder worden oogklachten, neurologische of psychische klachten regelmatig gemeld. Cardiale problemen (palpataties, cardiomyopathie, ritmestoornis, AV-blok, hartstilstand, ecg-afwijking, zoals QTc-verlenging en afwijking van het QRS-complex) worden minder frequent gemeld (2,6%). De meeste ernstige bijwerkingen bij Lareb betreffen levensbedreigende huidreacties en psychische klachten, naast ernstige cardiale, neurologische en respiratoire klachten [Lareb 2020]. Ongeveer 20% van de gemelde ernstige bijwerkingen ontstond binnen een week en bijna 50% binnen een maand, bijna 20% had een latentietijd van > 1 jaar. De ernstige huidreacties ontstaan vaak in de eerste week van gebruik en de oogafwijkingen na maanden tot een jaar.

### **Additioneel risico op cardiale complicaties bij combinatiebehandeling**

Het risico op dosisgerelateerde bijwerkingen is waarschijnlijk groter indien HCQ gecombineerd wordt met andere middelen die ook een verhoogde kans op een verlengde QT-tijd geven, zoals AZT. Hoe groot dit additionele effect is bij niet-gehospitaliseerde patiënten is voorsnog onduidelijk. Er zijn aanwijzingen voor de aanwezigheid van dit additionele effect bij gehospitaliseerde COVID-19-patiënten met mild tot matig ernstige klachten [Cavalcanti 2020]. Dit gold met name voor patiënten met onderliggend cardiaal lijden [Naksuk 2020].

## **Conclusies**

- Er is beperkte informatie beschikbaar over de veiligheid van HCQ-(combinatie)behandeling bij niet-gehospitaliseerde COVID-19-patiënten door het ontbreken van afdoende gegevens.
- De meest gemelde bijwerkingen zijn gastro-intestinale klachten en huidreacties, zowel in de beschikbare COVID-19-eerstelijnsstudies als bij het gebruik bij andere indicaties.
- Cardiale bijwerkingen komen minder vaak voor. De kans hierop is echter groter bij het gelijktijdig gebruik van HCQ en AZT. Deze conclusies zijn in lijn met de resultaten zoals bekend uit de tweedelijnsonderzoeken en [-richtlijnen](#).

## Referenties

Ahmad I, et al. Doxycycline and Hydroxychloroquine as Treatment for High-Risk COVID-19 Patients: Experience from Case Series of 54 Patients in Long-Term Care Facilities. *MedRxiv* 2020.05.18.20066902. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.18.20066902>

Cavalcanti AB, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19 [published online ahead of print, 2020 Jul 23]. *N Engl J Med* 2020;10.1056/NEJMoa2019014. doi:10.1056/NEJMoa2019014

Esper RB, et al. Empirical treatment with hydroxychloroquine and azithromycin for suspected cases of COVID-19 followed-up by telemedicine. *Preprints* 15-4- 2020. Bron: <https://pgibertie.files.wordpress.com/2020/04/2020.04.15-journal-manuscript-final.pdf>. Bekeken op 28-07-2020.

Guérin, et al. Azithromycin and Hydroxychloroquine Accelerate Recovery of Outpatients with Mild/Moderate COVID-19; *Asian J Medicine and Health. Preprints* 15-7-2020. doi:10.9734/ajmah/2020/v18i730224.

Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1303-10. doi:10.1016/j.jclinepi.2011.04.014

Kamp TJ, et al. Chloroquine or Hydroxychloroquine for COVID-19: Is Cardiotoxicity a Concern? *J Am Heart Assoc.* 2020;9(12):e016887. doi:10.1161/JAHA.120.016887  
Lareb: overview hydroxychloroquine. Lareb 2020. Bron: [https://databankws.lareb.nl/Downloads/Signals\\_2020\\_Overview%20Hydroxychloroquine.pdf](https://databankws.lareb.nl/Downloads/Signals_2020_Overview%20Hydroxychloroquine.pdf). Bekeken op 30-7-2020.

Lofgren S, et al. Safety of Hydroxychloroquine among Outpatient Clinical Trial Participants for COVID-19. *medRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.07.16.20155531.

Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, et al. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1834

Mitjà O, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial [published online ahead of print, 2020 Jul 16]. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa1009. doi:10.1093/cid/ciaa1009

Naksuk, et al. Cardiac safety of off-label COVID-19 drug therapy: a review and proposed monitoring protocol. *Europ Heart J. Acute cardiovasc care* 2020;9(3): 215-221. doi:10.1177/2048872620922784

Oren, Ohad, et al. Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine in COVID-19 and Cardiovascular Implications: Understanding Safety Discrepancies to Improve Interpretation and Design of Clinical Trials. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology* 2020;13(6): e008688. doi:10.1161/CIRCEP.120.008688

Otea, et al. A short therapeutic regimen based on hydroxychloroquine plus azithromycin for the treatment of COVID-19 in patients with non-severe disease. A strategy associated with a reduction in hospital admissions and complications. *medRxiv*. doi:10.1101/2020.06.10.20101105

Pirnay G, et al. Effet bénéfique de l'association hydroxychloroquine/azithromycine dans le traitement des patients âgés atteints de la COVID-19 : résultats d'une étude observationnelle. [Beneficial effect of the hydroxychloroquine/azithromycin combination in elderly patients with COVID-19: Results of an observational study]. *Le Pharmacien Hospitalier & Clinicien*, 11-6-2020. <https://doi.org/10.1016/j.phclin.2020.06.001>. Bekeken op 28-07-2020.

Skipper CP, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19: A Randomized Trial [published online ahead of print, 2020 Jul 16]. *Ann Intern Med* 2020;10.7326/M20-4207. doi:10.7326/M20-4207

Scholz M, et al. COVID-19 Outpatients – Early Risk-Stratified Treatment with Zinc Plus Low Dose Hydroxychloroquine and Azithromycin: A Retrospective Case Series Study; *Preprints* 2020 2020070025. doi:10.20944/preprints202007.0025.v1. Bekeken op 28-07-2020.

Tenforde MW, Billig Rose E, Lindsell CJ, et al. Characteristics of Adult Outpatients and Inpatients with COVID-19 - 11 Academic Medical Centers, United States, March-May 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:841-46. doi:10.15585/mmwr.mm6926e3.

## Bijlage 1 Totstandkoming

### Uitgangsvragen

Uitgangsvraag (PICO)		Uitkomstmaten (O)
<i>Beleid</i>		
1.	Wordt hydroxychloroquine mono- of combinatiebehandeling (I) aanbevolen bij de behandeling van patiënten met milde tot matige COVID-19-klachten in de huisartspraktijk (P)?	Resolutie van klachten Ziekenhuisopname Overlijden Bijwerkingen

### Zoekstrategie

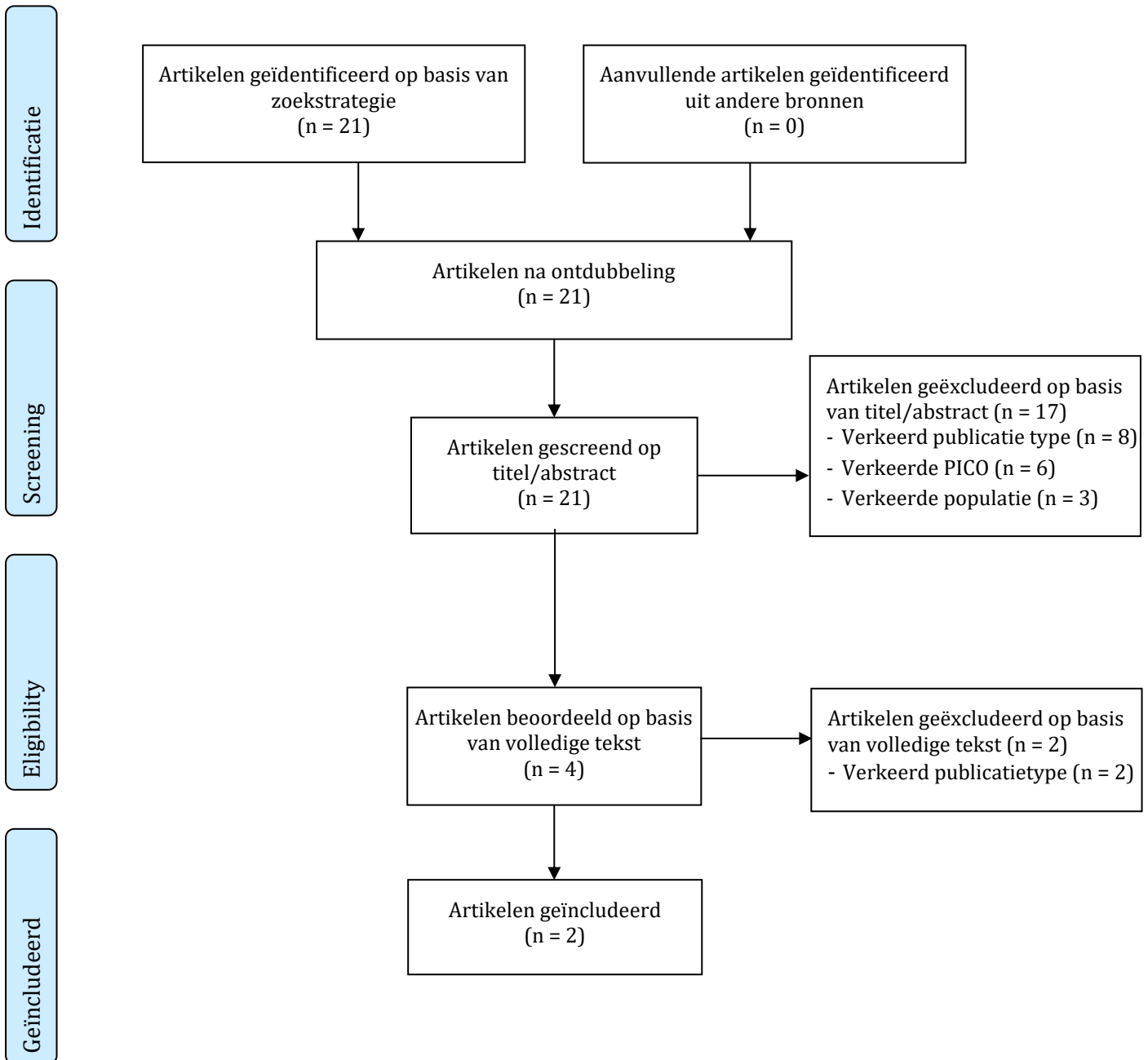
<b>Uitgangsvraag</b>	Wordt hydroxychloroquine (HCQ), HCQ met azitromycine (HCQ + AZT), en/of HCQ + AZT met zink (HCQ/AZT/Z) (I) aanbevolen bij de behandeling van milde/matige patiënten met COVID-19 in de huisartspraktijk (P)?
<b>Zoekdatum</b>	22-07-2020
<b>Database searched</b>	PUBMED, EMBASE, Pre-prints via: google scholar, bioRxiv (biorxiv.org), Preprints (preprints.org), EuropePMC (europepmc.org), Medrxiv (medrxiv.org)
<b>Zoektermen (PUBMED)</b>	<p>("COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "COVID-19 drug treatment"[supplementary concept] OR ("Coronavirus"[mh] OR "Coronavirus Infections"[Mh:NoExp] OR pneumonia virus*[tiab] OR cov[tiab] OR covid[tiab]) AND (outbreak[tiab] OR wuhan[tiab] OR novel[tiab] OR 19[tiab] OR 2019[tiab] OR epidem*[all] OR epidemy[all] OR epidemic*[tiab] OR pandem*[all] OR new[tiab])) OR coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR covid19[tiab] OR sars-cov-2[tiab] OR sars2[tiab] OR ncov-2019[tiab] OR coronavirus-2[tiab] OR syndrome-cov-2[tiab] OR severe acute respiratory syndrome cov*[tiab] OR cov2[tiab]) AND ("2019/12"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez])</p> <p>AND ("General Practice"[mh] OR "Comprehensive Health Care"[Mesh:noexp] OR "Primary Health Care"[mh] OR "Physicians, Primary Care"[mh] OR "Physicians, Family"[mh] OR "Outpatients"[mh] OR "Outpatient Clinics, Hospital"[mh] OR "Ambulatory Care"[mh] OR primary-healthcare[tiab] OR primary-care[tiab] OR primary-health-care[tiab] OR family-medicine[tiab] OR general-practi*[tiab] OR family-doctor*[tiab] OR family-physician*[tiab] OR family-practi*[tiab] OR GPs[tiab] OR primary-care[ad] OR outpatient*[tiab] OR out-patient*[tiab] OR ambulatory[tiab] OR nonhospital*[tiab] OR non-hospital*[tiab] OR mild-disease[tiab] OR mild-corona*[tiab] OR mild-covid*[tiab] OR mild-symptom*[tiab] OR mild-to-moderate[tiab] OR presymptom*[tiab] OR pre-symptom*[tiab] OR early-disease[tiab] OR early-treatment*[tiab] OR early-therap*[tiab] OR early-administration[tiab] OR (early[ti] AND (treatment*[ti] OR therap*[ti] OR administrat*[ti])) OR mild[ti])</p> <p>AND ("Hydroxychloroquine"[mh] OR hydroxychloro*[tiab] OR hydroxy-chloro*[tiab] OR HCQ[tiab] OR oxychloroquine[tiab] OR chloroquin*[tiab] OR candidate-drug*[ti] OR antimalaria*[ti] OR anti-malaria*[ti]) NOT ("child"[mesh] NOT "adult"[mesh])</p>

<b>Uitgangsvraag 2</b>	Wat zijn de bijwerkingen van hydroxychloroquine (HCQ), HCQ met azitromycine (HCQ + AZT) en/of HCQ + AZT met zink (HCQ/AZT/Z) bij de behandeling van milde/matige patiënten met COVID-19 in de huisartspraktijk?
Zoekdatum	22-07-2020
Database searched	PUBMED, EMBASE, Pre-prints via: google scholar, bioRxiv (biorxiv.org), Preprints (preprints.org), EuropePMC (europepmc.org), Medrxiv (medrxiv.org)
Zoektermen (PUBMED)	<p>("COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "COVID-19 drug treatment"[Supplementary concept] OR ("Coronavirus"[mh] OR "Coronavirus Infections"[Mh:NoExp] OR pneumonia virus*[tiab] OR cov[tiab] OR covid[tiab]) AND (outbreak[tiab] OR wuhan[tiab] OR novel[tiab] OR 19[tiab] OR 2019[tiab] OR epidem*[all] OR epidemic[all] OR epidemic*[tiab] OR pandem*[all] OR new[tiab])) OR coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR covid19[tiab] OR sars-cov-2[tiab] OR sars2[tiab] OR ncov-2019[tiab] OR coronavirus-2[tiab] OR syndrome-cov-2[tiab] OR severe acute respiratory syndrome cov*[tiab] OR cov2[tiab]) AND ("2019/12"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez])</p> <p>AND ("General Practice"[mh] OR "Comprehensive Health Care"[Mesh:noexp] OR "Primary Health Care"[mh] OR "Physicians, Primary Care"[mh] OR "Physicians, Family"[mh] OR "Outpatients"[mh] OR "Outpatient Clinics, Hospital"[mh] OR "Ambulatory Care"[mh] OR primary-healthcare[tiab] OR primary-care[tiab] OR primary-health-care[tiab] OR family-medicine[tiab] OR general-practi*[tiab] OR family-doctor*[tiab] OR family-physician*[tiab] OR family-practi*[tiab] OR GPs[tiab] OR primary-care[ad] OR outpatient*[tiab] OR out-patient*[tiab] OR ambulatory[tiab] OR nonhospital*[tiab] OR non-hospital*[tiab] OR mild-disease[tiab] OR mild-corona*[tiab] OR mild-covid*[tiab] OR mild-symptom*[tiab] OR mild-to-moderate[tiab] OR presymptom*[tiab] OR pre-symptom*[tiab] OR early-disease[tiab] OR early-treatment*[tiab] OR early-therap*[tiab] OR early-administration[tiab] OR (early[ti] AND (treatment*[ti] OR therap*[ti] OR administrat*[ti])) OR mild[ti])</p> <p>AND ("Hydroxychloroquine"[mh] OR hydroxychloro*[tiab] OR hydroxychloro*[tiab] OR HCQ[tiab] OR oxychloroquine[tiab] OR chloroquin*[tiab] OR candidate-drug*[ti] OR antimalaria*[ti] OR anti-malaria*[ti]) NOT ("child"[mesh] NOT "adult"[mesh])</p> <p>AND ("safety"[mj] OR "complications"[Subheading] OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mj] OR "Toxicological Phenomena"[Mj] OR complication*[tiab] OR "adverse effects"[Subheading] OR adverse-effect*[tiab] OR side-effect*[tiab] OR toxicity[tiab] OR adverse-drug-reaction*[tiab] OR toxic[tiab] OR cytotoxic*[tiab] OR adverse-event*[tiab] OR safety[ti] OR harm*[ti] OR harms[tiab] OR risk[ti] OR risks[ti] OR negative-effect*[tiab])</p>

### PRISMA stroomdiagram per zoekvraag

Uitgangsvraag 1: wordt hydroxychloroquine mono- of combinatiebehandeling (I) aanbevolen bij de behandeling van patiënten met milde tot matige COVID-19-klachten in de huisartspraktijk (P)?

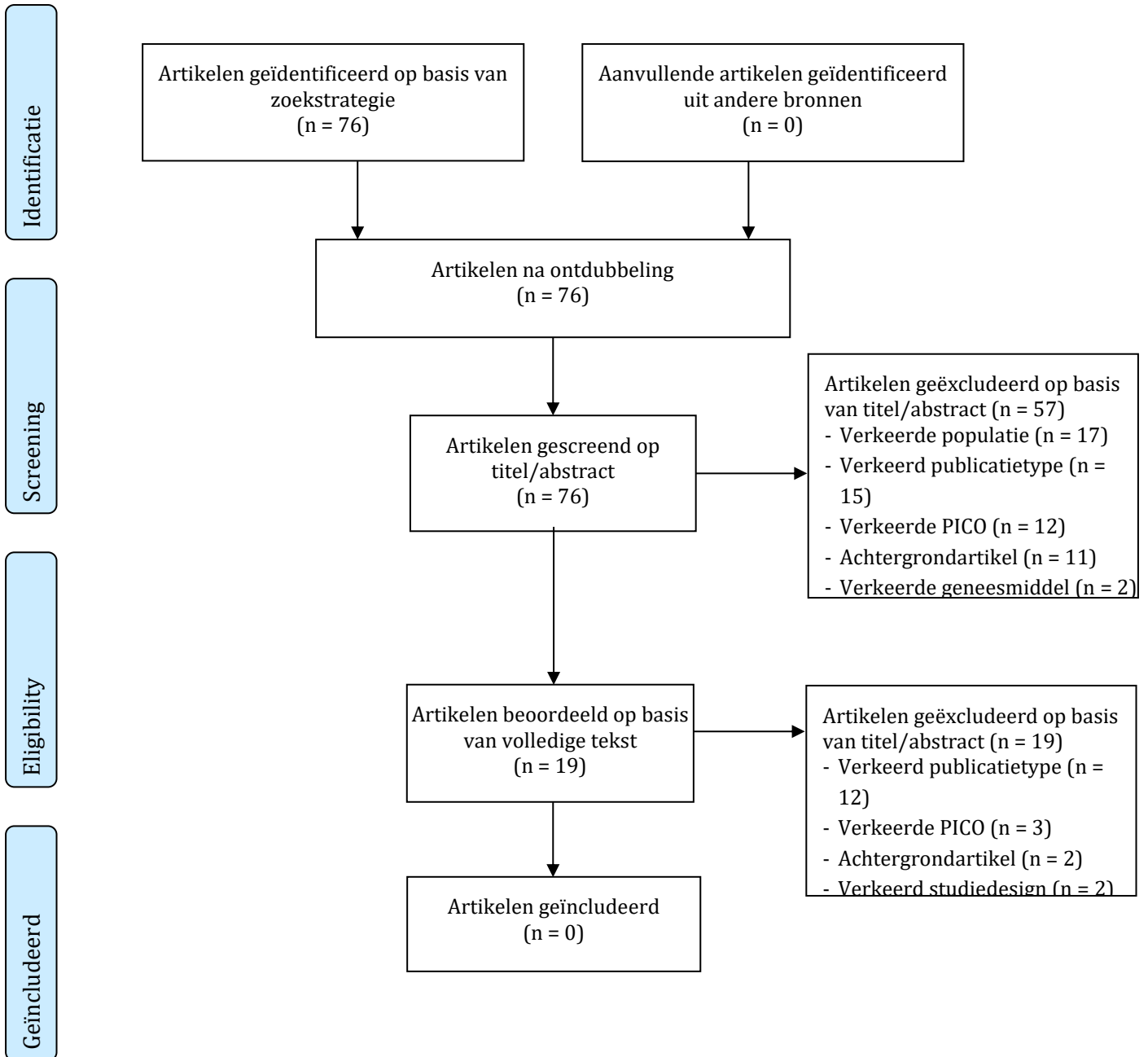
Randomized controlled trials





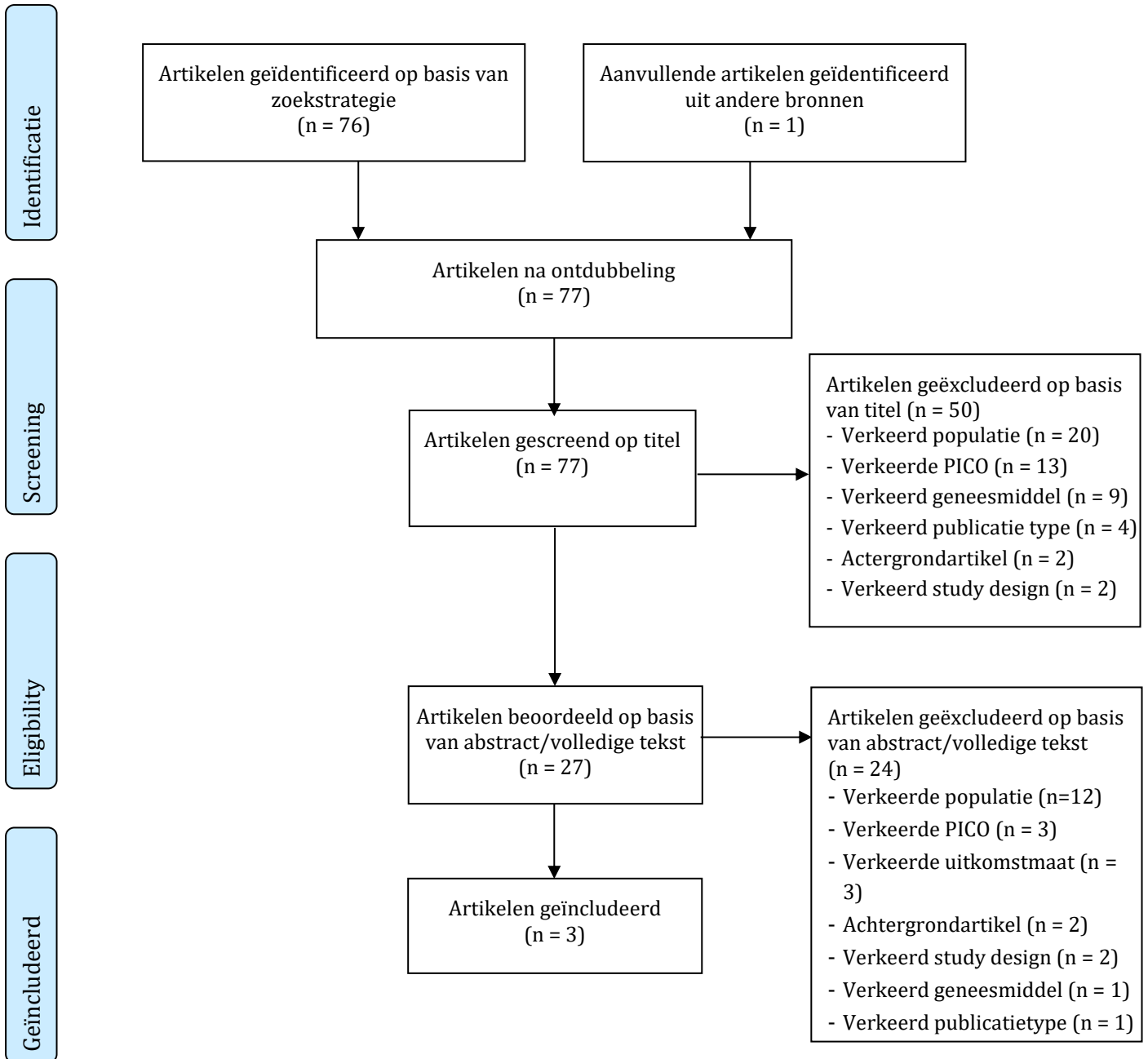
Uitgangsvraag 1: wordt hydroxychloroquine mono- of combinatiebehandeling (I) aanbevolen bij de behandeling van patiënten met milde tot matige COVID-19-klachten in de huisartspraktijk (P)?

Observationeel onderzoek



Uitgangsvraag 1: wordt hydroxychloroquine mono- of combinatiebehandeling (I) aanbevolen bij de behandeling van patiënten met milde tot matige COVID-19-klachten in de huisartspraktijk (P)?

Preprint onderzoek



## Bijlage 2. Lopende RCT's

Er volgen diverse trials bij niet-gehospitaliseerde patiënten (zie tabel 3). Voor zover deze geregistreerd zijn in [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), lijken het alleen RCT's naar HCQ-monotherapie te betreffen. Mocht hier aanleiding toe zijn, dan zullen dit overzicht en de eventuele adviezen worden aangepast.

<b>Tabel 3. Lopende RCT's naar HCQ-(combinatie)behandeling vs. zonder antivirale behandeling bij niet-gehospitaliseerde COVID-19-patiënten.<sup>1</sup></b>				
Trial nummer	Trial naam	Land	Sample size	Groepen
<b>Afgerond</b>				
NCT04358068	Evaluating the Efficacy of Hydroxychloroquine and Azithromycin to Prevent Hospitalization or Death in Persons With COVID-19	Verenigde staten	20	HCQ AZT placebo
<b>Lopende inclusie</b>				
COALITION-V (NCT04466540)	Randomized Placebo-controlled Trial of Hydroxychloroquine in Outpatient Cases With Coronavirus Disease 2019	Brazilië	1300	HCQ placebo
NCT04354428	Treatment for COVID-19 in High-Risk Adult Outpatients	Verenigde staten	630	HCQ Vitamine C AZT foliumzuur
NCT04342169	University of Utah COVID-19 Hydrochloroquine Trial	Verenigde staten	400	HCQ placebo
NCT04363827	PROTECT: A Randomized Study With Hydroxychloroquine Versus Observational Support for Prevention or Early Phase Treatment of Coronavirus Disease (COVID-19)	Italië	2300	HCQ observatie
NCT04340544	Hydroxychloroquine for the Treatment of Mild COVID-19 Disease	Duitsland	2700	HCQ placebo
NCT04329923	The PATCH Trial (Prevention And Treatment of COVID-19 With Hydroxychloroquine) (Cohort 1)	Verenigde staten	400	HCQ placebo

<sup>1</sup> Overzicht is bijgewerkt tot 27-8-2020. Kijk voor het meest recente overzicht op [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov).

### **Bijlage 3. Kennishiaten**

Tijdens het opstellen van dit document kwamen meerdere punten naar voren waarover meer onderzoek gewenst is. De meest relevante punten hieruit voor de huisartsenpraktijk zijn hieronder benoemd:

- De effectiviteit van met name HCQ combinatie en triple therapie in de eerste lijn bij patiënten met milde/matig ernstige COVID-19 is momenteel alleen onderzocht in observationele studies van lage kwaliteit. Er is behoefte aan gerandomiseerde, gecontroleerde studies met een goede methodologische opzet.
- Er zijn geen gegevens beschikbaar over eventuele verschillen in effectiviteit tussen vroege en late behandeling met HCQ in een eerstelijns populatie met milde/matig ernstige COVID-19.
- De aard, ernst en frequentie van bijwerkingen van HCQ, AZT en zink bij de indicatie COVID-19 zijn grotendeels onbekend. Zowel data van grotere cohorten gebruikers, als bijwerkingen en interacties bij speciale patiënten groepen (zoals met comorbiditeit en comedicatie) zijn gewenst.
- In deze review zijn onderzoeken naar profylaxe met HCQ, azitromycine of zink niet opgenomen, omdat dit niet de onderzoeksvraag was. Een advies hierover is in de toekomst wenselijk. Daarnaast is het mogelijk beschermende effect van de beschreven middelen voor besmetting en het beloop van COVID-19 onvoldoende onderzocht (bijvoorbeeld bij patiënten die deze middelen reeds gebruiken voor een andere indicatie).

## Bijlage 4. Totstandkoming

### Juridische status van richtlijnen

Richtlijnen bevatten geen wettelijke voorschriften, maar aanbevelingen die zo veel mogelijk op bewijs gebaseerd zijn. Zorgverleners kunnen aan de aanbevelingen voldoen in het streven om kwalitatief goede of 'optimale' zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen gebaseerd zijn op 'algemeen bewijs voor optimale zorg' en de inzichten van de werkgroep hierover, kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig in individuele gevallen afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, zelfs noodzakelijk. Wanneer van deze richtlijn wordt afgeweken, wordt het aanbevolen om dit beargumenteerd en gedocumenteerd, waar relevant in overleg met de patiënt, te doen.

### Afweging door de huisarts

Het persoonlijk inzicht van de huisarts is uiteraard bij alle richtlijnen een belangrijk aspect. Afweging van de relevante factoren in de concrete situatie kan beredeneerd afwijken van het hierna beschreven beleid rechtvaardigen. Dat laat onverlet dat deze standaard bedoeld is om te fungeren als maat en houvast.

### Financiering

Het Nederlands Huisartsen Genootschap heeft de totstandkoming van deze richtlijn gefinancierd.

### Zoekstrategie en selectie van literatuur

Na het vaststellen van de uitgangsvraag voerde een literatuurspecialist van het NHG een literatuursearch uit. Zie *bijlage 1* voor de zoekacties die het NHG heeft uitgevoerd. Er is in eerste instantie gezocht naar systematische reviews (SR) en (buitenlandse) richtlijnen van goede kwaliteit die konden worden gebruikt voor de beantwoording van de uitgangsvragen. Indien er voor een uitgangsvraag een geschikte SR werd gevonden, werd een update van de literatuur uitgevoerd vanaf de sluitingsdatum van de zoekactie van deze SR. Er werd door het NHG een zoekactie uitgevoerd per uitgangsvraag naar primaire onderzoeken indien er geen geschikte SR's of richtlijnen werden gevonden. De gevonden literatuur werd gescreend op basis van titel en abstract. Op basis van consensus werd de meest relevante literatuur geselecteerd en de volledige tekst van het artikel aangevraagd. De resultaten van de literatuurselectie zijn samengevat in PRISMA stroomdiagrammen, zie *bijlage 1*.

### Beoordeling en gradering van het wetenschappelijke bewijs

Het beoordelen en graderen van het bewijs heeft plaatsgevonden met de GRADE-methode. GRADE beoordeelt de zogenoemde *body of evidence*: de verzameling van alle gevonden onderzoeken die per uitkomstmaat worden beoordeeld. De onderverdeling van de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs kent vier niveaus: hoog, redelijk, laag of zeer laag. Een hoge kwaliteit wil zeggen dat het geschatte en het werkelijke effect zeer dicht bij elkaar liggen. Naarmate de kwaliteit van bewijs lager is, neemt de onzekerheid daarover toe (zie *tabel 4*). Voor de uitgangsvragen over interventies zijn, indien mogelijk, GRADE-profielen opgesteld op basis van een bestaande SR.

---

**Tabel 4 - Definitie kwaliteit van bewijs**

<b>Kwaliteit</b>	<b>Interpretatie</b>
Hoog	Het werkelijk effect ligt dicht in de buurt van de schatting van het effect.
Redelijk	Het werkelijk effect ligt waarschijnlijk dicht bij de schatting van het effect, maar er is een mogelijkheid dat het hier substantieel van afwijkt.
Laag	Het werkelijke effect kan substantieel verschillend zijn van de schatting van het effect.
Zeer laag	Het werkelijke effect wijkt waarschijnlijk substantieel af van de schatting van het effect.

Bij het beoordelen van het verschil in effectiviteit tussen interventies is gelet op het bestaan van klinisch relevante verschillen tussen interventies.

#### **Synthese van bewijs en opstellen van aanbevelingen**

De literatuur werd door JG en AK samengevat en beoordeeld; vervolgens werd een concepttekst geschreven waarop de betrokkenen, alsmede enkele praktiserende huisartsen, commentaar konden leveren. De richtlijn is afgestemd met de Leidraad medicamenteuze behandeling van COVID-19 [SWAB 2020]. De conclusies die uit de literatuur werden getrokken vormden de basis voor het opstellen van de aanbevelingen. De aanbevelingen zijn tot stand gekomen op basis van consensus.