

Observaties en opmerkingen over het Rapid Review stuk van het NHG over het gebruik van HCQ bij COVID-19 in de eerste lijn.

Twee wetenschappelijke medewerkers van het NHG hebben literatuur over de inzet van HCQ, HCQ en Azitromycine(AZ) , en HCQ , AZ en zink (Z) bij COVID-19 patiënten samengevat en beoordeeld.

Na het bestuderen van de Rapid Review vallen mij een enkele zaken op.

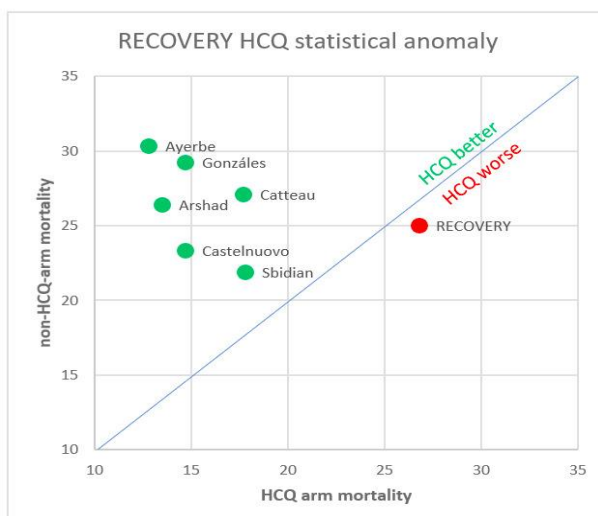
Ik zal ze hieronder per hoofdstuk bespreken.

Opmerkingen bij het hoofdstuk HCQ mono-therapie.

Uw zoektocht naar wetenschappelijke publicaties over HCQ monotherapie heeft 76 studies opgeleverd. Daarvan heeft U uiteindelijk 2 studies geselecteerd en bestudeerd. De studies over patiënten opgenomen in het ziekenhuis heeft U niet meegenomen omdat U vond dat dat een ander soort patiënten zijn dan die in de huisartsenpraktijk komen. Maar is het niet zo in Nederland dat deze patiënten eerst door de huisarts gezien moeten worden voordat ze ingestuurd worden? De patiënt die zich presenteert op de SEH is vaak een uur eerder door de huisarts gezien en ingestuurd. De door U gebruikte zoekstrategie is net alsof het effect van antibiotica in het ziekenhuis niet mag worden meegenomen naar de inzet van antibiotica in de huisartsenpraktijk.

Ik denk dus dat deze patiënten exact dezelfde zijn en dat de studie resultaten van vroeg ingezette HCQ monotherapie in het ziekenhuis gewoon meegenomen moeten worden in de inventarisatie naar bewijs of HCQ werkt. Indien je die studies meeneemt zie je dat bij 18.000 mensen met HCQ monotherapie de mortaliteit afneemt met ongeveer 25 % bij een lage dosering. Een hoge dosering zorgt voor een toegenomen mortaliteit.

Author	Location	# patients	Mortality, %		Relative Risk, %	HCQ Dosing
			HCQ	non HCQ		
Sbidian	Paris	4,415	17.8	21.9	-18.7	Low
Catteau	Belgium	8,075	17.7	27.1	-34.7	Low
Castelnuovo	Italy	3,451	14.7	23.3	-36.9	Low
Arshad	USA	2,541	13.5	26.4	-48.9	Low
González	Spain	9,644	14.7	29.2	-49.7	Low
Ayerbe	Spain	2,075	12.8	30.3	-57.8	Low
RECOVERY	UK	4,716	26.8	25.0	+7.2	High



Bij HCQ monotherapie haalt U een studie aan van Skipper. Dit onderzoek is een internetonderzoek waar mensen vragen lijsten konden invullen. Van slechts 58 % van de patienten was een positieve test bekend. De mensen met een positieve test of een verhaal wat leek op een COVID-19 infectie kregen medicijnen per post opgestuurd zoals beschreven in het studieprotocol. Het duurde soms 70 tot 120 uur voordat de deelnemers aan de studie de medicijnen konden innemen. Dat is nu niet echt een vroege behandeling met HCQ. Daarnaast was bij 42 % van de patienten de test niet positief.

De deelnemergroep bestond uit jonge mensen die meestal snel zelf beter worden van een COVID-19 infectie. Behandeling met HCQ maakt dan niet veel uit. De website c19study.com heeft aanvullende informatie gevraagd alvorens een oordeel te vellen over deze studie. Zij bestempelen deze studie dan ook als onbeslist op dit moment.

Opmerkelijk dat U deze studie, die uit veel meta analyses wordt geschrapt vanwege het ontbreken van positieve COVID -19 testen, uitkiest om monotherapie met HCQ te bespreken.

Hieronder staan 2 studies over HCQ monotherapie die onlangs zijn verschenen en niet worden besproken door U.

Onlangs werden onderzoeks resultaten gepubliceerd van onze zuiderburen. Catteau heeft in een publicatie beschreven wat het effect is van vroege en late behandeling met HCQ in het ziekenhuis is. Van 8075 patienten bleek dat de HCQ groep ongeveer 30 % lagere mortaliteit had tegenover de controle groep.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920303423>

Een studie van Andrew laat zien dat een behandeling van HCQ in een poliklinische setting van 1274 patienten zorgt voor een afname van 27 % van opname in het ziekenhuis vergeleken met de controle groep.

Samenvattend kun je zeggen dat de aangehaalde studie van Skipper een onjuiste keuze is.

Bij het meenemen van studies van opgenomen patienten die vroeg zijn behandeld met HCQ is er een afname van mortaliteit van tussen de 22 en 30 procent.

Opmerkingen bij het hoofdstuk over HCQ/AZ duo-therapie.

Bij de zoektocht naar het effect van HCQ en AZ zijn 2 studies geselecteerd te weten de studie van Esper en die van Guérin. Klinische studies zijn wederom niet meegenomen.

Bij de aangehaalde studie van Esper worden statistisch significante resultaten door U niet benoemd. Er was een reductie van 80 % in het aantal ziekenhuisopnames tov de controle groep.

De gemiddelde leeftijd van de deelnemers is boven de 60 jaar en het betreft hier dus risico patienten.

De reden dat U de resultaten niet heeft benoemd komt omdat er volgens U een groot gevaar op bias is om verschillende redenen.

De studie van Guérin die wordt aangehaald laat een statistisch significant verschil zien van duur van het ziektebeeld bij HCQ en AZ gebruikers t.o.v. de controlegroep. Ook hier benoemt U deze uitkomst niet terwijl de HCQ en AZ gebruikers een veel kortere ziekte periode hebben dan de controle groep.

Ook hier spreekt U van een zeer grote kans op bias en worden de uitkomsten daarom niet serieus genomen.

U concludeert: "wij zijn onzeker over de behandeling met HCQ bij niet gehospitaliseerde patienten"

Indien klinische studies worden meegenomen waarbij een vroeg behandeling is gestart met HCQ en AZ dan zie je positieve resultaten van deze behandeling.

De studie van d' Arminio Monforte bijvoorbeeld, een randomised controlled trial in het ziekenhuis in Milaan laat zien dat de behandeling met HCQ en AZ 66 % vermindering geeft op mortaliteit. Zij verdeelden 539 patienten tussen HCQ en AZ , alleen HCQ en de standaard behandeling . Van de HCQ groep ging 27 % dood, van de HCQ /AZ groep overleed 23 % en van de controle groep overleed 51%.

[https://www.ijdonline.com/article/S1201-9712\(20\)30600-7/pdf](https://www.ijdonline.com/article/S1201-9712(20)30600-7/pdf)

Na controle van mogelijke storende factoren bleek dat de mortaliteitsreductie bij de behandeling van HCQ /AZ 66 % was.

Een studie van Arshad naar vroege HCQ/AZ therapie laat ook een reductie zien van de mortaliteit van 75%. Patienten werden onderverdeeld in HCQ, HCQ/AZ, en AZ alleen en standaard behandeling. 2541 patienten werden zo verdeeld en de resultaten zijn als volgt ; 13 % stierf in de HCQ groep, 20% in de HCQ/AZ groep, 22 % in de AZ groep en 26,4 % in de controle groep. Dat levert een significante vermindering van de mortaliteit van 64 % voor HCQ en 71 % voor HCQ/AZ.

<https://www.henryford.com/news/2020/07/hydro-treatment-study>

Dat zijn ongeveer dezelfde resultaten als de studie van d 'Armino Monforte.

Lagier onderzocht retrospectief bij 3737 patienten de kans om te overlijden aan COVID-19. Zij vergeleek mensen die HCQ/AZ kregen t.o.v. andere behandelingen . Er was een 59% verschil in mortaliteit bij de HCQ/AZ groep.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1477893920302817#>

Deze uitslagen zijn allemaal positief over HCQ /AZ gebruik bij COVID-19 patienten. De gouden standaard, nl. het dubbel blinde gerandomiseerde gecontroleerde onderzoek, is nog niet verricht maar na het lezen van deze uitkomsten kun je toch met meer zekerheid zeggen dat de combinatie HCQ/AZ werkt.

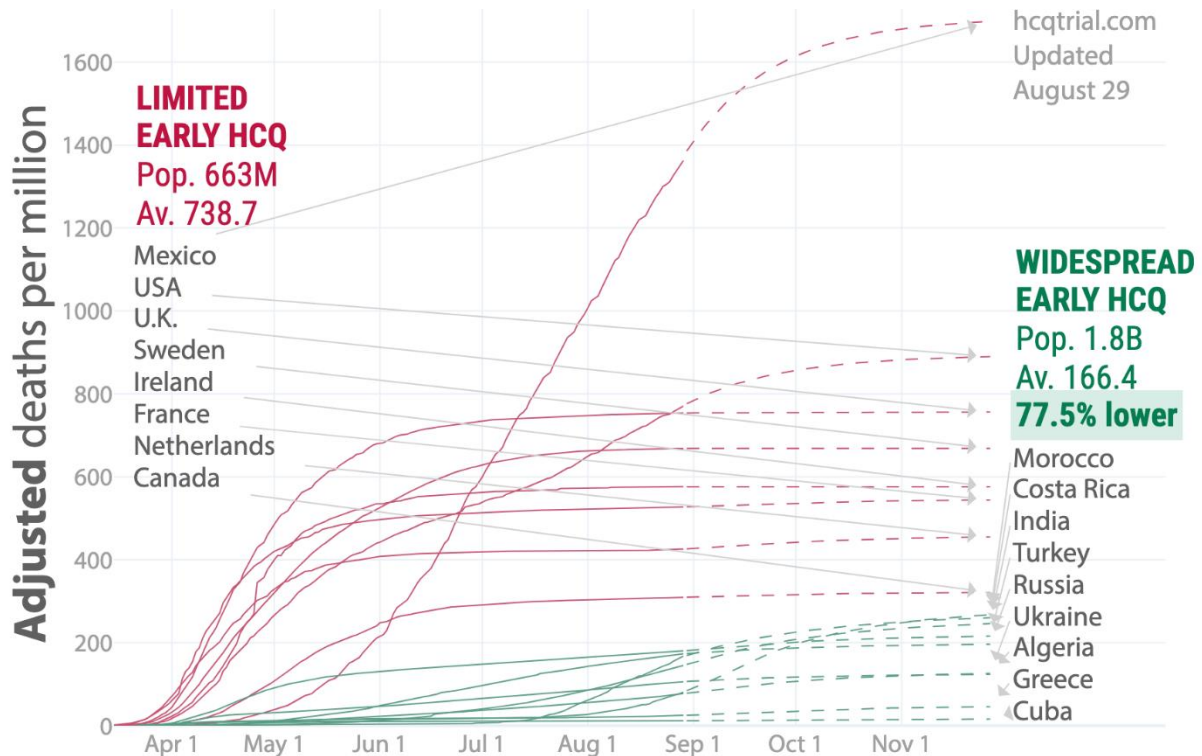
Opmerkingen bij het hoofdstuk HCQ/AZ en Z triple-therapie.

Bij de studie van Scholz et al is een statistisch significante ($p < 0,001$) afname van ziekenhuis opnames van 84 % en een niet significante ($p < 0,16$) afname van mortaliteit gevonden. Ook hier spreekt u over bias tov de controle groep. Ik vraag me dan af wat voor een storende factoren een verschil van 84 % kan verklaren?

Opmerkingen over andere bevindingen van het gebruik van HCQ

Wat ook niet is meegenomen is de vergelijking van sterftecijfers door COVID-19 in landen waar HCQ niet wordt gebruikt zoals Nederland met landen waar HCQ wel vroeg wordt ingezet zowel in de eerste lijn als in het ziekenhuis. Een overzicht vindt U hier: www.hcqtrial.com.

Er is een 77,5 % vermindering van de kans om dood te gaan aan COVID-19 in de landen waar HCQ vroeg wordt gebruikt. Zie afbeelding hieronder. Deze informatie wordt in het geheel door U niet genoemd.

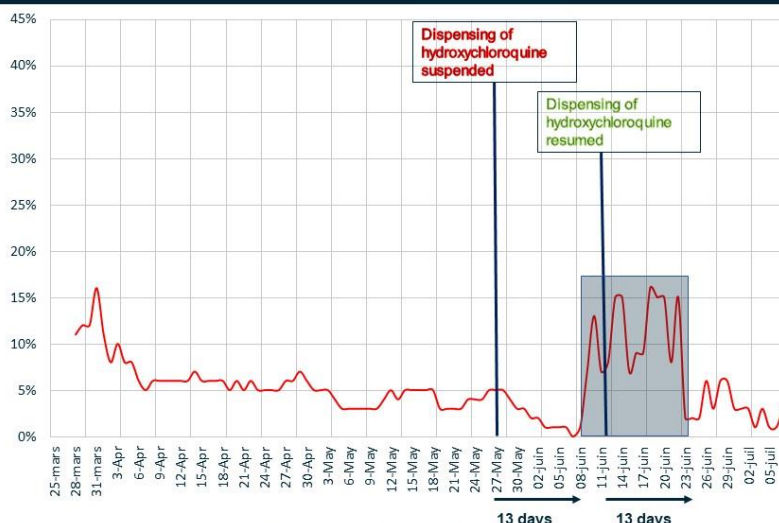


Dit zijn dan weliswaar geen studies maar de gegevens die verzameld zijn door de diverse instanties laten toch een duidelijk verschil zien tussen de landen die HCQ wel gebruiken en niet gebruiken.

Zwitserland.

In Zwitserland wordt vroegbehandeling met HCQ toegepast. Toen de WHO iedereen adviseerde om ermee te stoppen heeft Zwitserland dit ook gedaan. Dit leidde tot een stijging van de sterfte aan COVID-19. Toen daarna weer werd begonnen met HCQ behandeling daalde de sterfte weer naar het oude niveau. Hieronder kunt U het in een plaatje zien wat er gebeurde. Dit is ook een bewijs dat de inzet van HCQ bij COVID-19 patienten zorgt voor een lagere sterfte aan COVID-19.

Index New dead / New Cases Resolved (nrCFR)* - Switzerland



Source : Johns Hopkins U. data https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19/tree/master/csse_covid_19_data
*index nrCFR : new dead divided by new cases resolved over the period, 7 day moving average.

Comments :

- Dispensing of hydroxychloroquine suspended on May 27th
- Dispensing of HCQ resumed on June 11th

Two observations

- An increase of the index on June 9th; 13 days after the dispensing of hydroxychloroquine was suspended
- A decrease of the index on June 23rd, 12 days after the dispensing hydroxychloroquine resumed

— FranceSoir

Samenvattend vind ik het zeer verwonderlijk dat de studies van gehospitaliseerde patiënten niet zijn meegenomen en ook niet de wereldwijde informatie van landen die HCQ gebruiken. Wat u wel gebruikt is een enorm slechte studie die door elke meta analyse wordt genegeerd. Dat geeft een eenzijdig en onvolledig beeld. Niet verwonderlijk dat u op basis van dit beeld tot de conclusie komt dat U onzeker bent over het nut van HCQ in de eerste lijn.

Helaas schets U een verkeerd beeld voor onze collega's en ik vind dit vallen onder misleiding.

Ik had van U een meer weloverwogen studie verwacht maar het lijkt erop dat U met name die studies heeft geselecteerd die een negatieve uitslag hebben. Van de studies met een positief resultaat beoordeelt U de kwaliteit van bewijs als zeer laag onder het mom van bias.

Mijns inziens leveren studies over vroege behandeling in het ziekenhuis, de gegevens van hcqtrial.com en het verschil in sterfte aan COVID-19 in Zwitserland toen ze 3 weken geen HCQ gebruikten genoeg bewijs om een positief behandel advies te geven over hCQ in de eerste lijn.

Met betrekking tot de bijwerkingen kan het volgende gezegd worden. De bijwerkingen zijn mild en voorbijgaand van aard. Ten hoogste 1 op de 6 krijgt wat last van diarree of misselijkheid. Er wordt veel gesproken over QTc tijd verlenging maar dit vindt slechts plaats bij 1 % van de mensen en leidt niet tot sterfte. In 50 jaar gebruik van vele miljoenen HCQ voorschriften zijn slechts 20 mensen overleden aan dit geneesmiddel en het betrof hier altijd een overdosis.

In de bijlage staat vermeld dat er nog een aantal lopende onderzoeken is en dat het NHG advies aangepast wordt mochten die studies hiertoe aanleiding geven. Mijns inziens is dat bewijs er al lang.

Natuurlijk willen we allemaal de gouden standaard, het dubbel blinde gerandomiseerde onderzoek.

Maar tot nu toe is dit nog niet gebeurd. Tot die tijd moeten we het ander bewijs doen wat ruimschoots aanwezig is.

Er wordt ook gesproken over de juridische status van het NHG document. Daarin wordt vermeld dat zorgverleners op basis van professionele autonomie zo nodig kunnen afwijken van de richtlijn. Dit staat ook zo in de geneesmiddelenwet omschreven. Dit moet wel besproken worden met de patient en de apotheker. Dan kan er nooit strafvervolgning volgen omdat offlabel voorschrijven mag volgens de geneesmiddelen wet. In zo een geval staat de wet boven de richtlijnen.

Dit blijkt ook uit een radio interview wat het NHG hoofd van de afdeling Richtlijnontwikkeling & Wetenschap Jako Burgers gaf op Radio1. De interviewer Jurgen van den Berg vroeg tijdens dat interview onder meer of de overheid het middel zou moeten verbieden. Op die vraag gaf Jako Burgers een heel interessant antwoord: "Nee zover hoeft je niet te gaan, dat kan ook eigenlijk niet. Het middel is beschikbaar en kan door elke arts worden voorgeschreven, ook op andere indicaties. Het middel is geregistreerd ... voor systeemziektes waarbij de immuunrespons in de war is geraakt Dat artsen dan dit toch gaan proberen bij COVID-19, laten we maar zeggen, je kunt het beter niet doen, maar het kan nog wel." Dit is een duidelijk andere boodschap dan de IGJ heeft afgegeven over off-label gebruik van HCQ.

<https://www.nporadio1.nl/nos-radio-1-journaal/onderwerpen/63976-2020-08-28-hydroxychloroquine-niet-effectief-voor-behandeling-corona>

Samenvattend maakt in mijn mening het NHG hier een belangrijke vergissing om zoveel bewijs dat bestaat niet mee te nemen in hun inventarisatie van het onderzoek naar het effect van HCQ in de eerste lijn. U legt een te grote nadruk op bijwerkingen die nauwelijks voorkomen.

In de huidige vorm vind ik dat het NHG advies misleidend en ik verzoek U daarom om het advies te reviseren en daarbij het overige relevante bewijs mee te nemen.

Rob Elens

Huisarts te Meijel