

Epub ahead of print

Hydroxychloroquin und COVID-19

Liakoni E, Hammann F, Haschke M

Article de revue • doi:10.4414/fms.2020.08564

Peer-reviewed article | accepted 17.06.2020

Date de publication: 24.06.2020

Wenn gute Daten fehlen

Hydroxychloroquin und COVID-19

PD Dr. med. Evangelia Liakoni*, PD Dr. med. Dr. phil. II Felix Hammann*, Prof. Dr. med. Manuel Haschke

Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsklinik für Allgemeine Innere Medizin, Inselspital, Universitätsspital Bern, Universität Bern

*Beide Autoren haben zu gleichen Teilen zum Artikel beigetragen.

Hydroxychloroquin (HCQ) wird seit Jahrzehnten gegen Malaria sowie bei rheumatologischen und dermatologischen Erkrankungen eingesetzt. Obwohl HCQ bereits während vergangener Coronavirus-Epidemien als Behandlung diskutiert wurde und seit diesem Jahr für die Therapie von «Coronavirus Disease 2019» (COVID-19) «off-label» verwendet wird, sind bis jetzt weder Wirksamkeit noch Sicherheit bei COVID-19 belegt.

Einleitung

Das Chloroquin-Derivat HCQ ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der 4-Aminochinoline, der in der Schweiz als HCQ-Sulfat unter dem Handelsnamen Plaquenil® oder als Generikum zur Malariaprophylaxe/-therapie und zur Behandlung von chronischer Polyarthrit, Lupus erythematodes und Photodermatosen zugelassen ist [1]. Das Therapieschema ist abhängig von der Indikation: Bei Polyarthrit, Lupus und Photodermatosen wird bei Erwachsenen in der Regel initial zwei- bis dreimal täglich eine 200-mg-Tablette (400–600 mg pro Tag) mit den Mahlzeiten und ausreichend Flüssigkeit eingenommen. Bei Malariatherapie

wird mit einer Ladedosis von 800 mg gestartet, gefolgt von 400 mg nach 6–8, 24 und 48 Stunden, um möglichst rasch wirksame Konzentrationen zu erreichen [1].

Obwohl die Substanz bereits seit Jahrzehnten im Rahmen der oben genannten Indikationen eingesetzt wird, kam HCQ in den letzten Monaten aufgrund des Off-Label-Einsatzes (wobei die Anwendung ausserhalb der zugelassenen Indikationen erfolgt und die Verantwortung bei der/dem behandelnden Ärztin/Arzt liegt) bei Patienten mit COVID-19 wieder vermehrt in den Fokus der Aufmerksamkeit. In vergangenen Coronavirus-Epidemien («severe acute respiratory syndrome corona virus» [SARS-CoV]) 2002–2004 und «Middle East respiratory syndrome corona virus» (MERS-CoV)) sowie kürzlich beim noch anhaltenden Ebola-Outbreak wurde HCQ bereits geprüft, wenn auch mit geringem Erfolg [2]. Die Argumentation für diese experimentelle Verwendung basiert hauptsächlich auf In-vitro- [3, 4] und limitierten klinischen Daten (z.B. [5]). Es ist jedoch noch unbekannt, ob HCQ einen günstigen Effekt bei der Behandlung von COVID-19 haben könnte; ebenfalls unklar ist die optimale Dosierung in dieser Indikation. Faktoren, die rationale Aussagen diesbezüglich erschweren, sind unter anderem die fehlende Evidenz aus methodisch soliden klinischen Studien und die zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse der vorhandenen Studien, die unterschiedliche Dosierungsschemata verwenden, zahlreiche Limitationen aufweisen und aufgrund der aktuellen Ausnahmesituation zum Teil ohne eine vorherige Überprüfung durch einen Peer-Review-Prozess online publiziert werden.

Im vorliegenden Artikel werden die wichtigsten pharmakologischen Eigenschaften von HCQ im Zusammenhang mit Dosierungsprinzipien präsentiert, um die Auswahl der Dosis in den ersten Studien, die HCQ für die Therapie von Covid-19 untersuchten, zu beurteilen. Weiterhin wird diskutiert, wie die toxischen Effekte zu gewichten sind und ob die therapieprägenden Studien immer aus zuverlässigen Quellen stammen.

Pharmakologische Eigenschaften von Hydroxychloroquin und Implikationen für eine rationale Dosierung

HCQ wird nach oraler Einnahme schnell resorbiert, die Bioverfügbarkeit beträgt durchschnittlich zirka 70%. Im Plasma sind 4-Aminochinoline etwa zur Hälfte an Plasmaproteine gebunden; ausserdem binden sie stark an grosse Moleküle wie zum Beispiel Melanin und akkumulieren in vielen Geweben und Organen. Diese ausgeprägte Gewebeverteilung ist der Grund für das sehr hohe scheinbare Verteilungsvolumen der Substanz (153–1650 l [6, 7]). Die Bildung von desethylierten Metaboliten erfolgt in der Leber [6]. Distribution/Elimination folgen einem Zweikompartment-Modell mit einer terminalen Halbwertszeit von bis zu >20 Tagen [1, 7].

Aus pharmakologischer Sicht ist bei Überlegungen zur Dosisauswahl zwischen der initialen respektive Ladedosis und der Erhaltungsdosis zu unterscheiden. Im Gegensatz zur Erhaltungsdosis, die von der Clearance der Substanz abhängig ist ($\text{Erhaltungsdosis} = \text{Zielkonzentration im Steady State} \times \text{Clearance}$), ist für die Ladedosis das Verteilungsvolumen bedeutsam ($\text{Ladedosis} = \text{Zielkonzentration} \times \text{Verteilungsvolumen}$). Da Steady-State-Konzentrationen bei mehrfacher Applikation erst nach fünf Halbwertszeiten erreicht werden, wenn es zu einem Gleichgewicht zwischen Akkumulation und Elimination kommt, verwendet man bei Medikamenten mit langer Halbwertszeit wie zum Beispiel Digoxin oder Amiodaron eine Ladedosis, wenn ein schneller Effekt erwünscht oder nötig ist. Im Fall von HCQ mit seiner langen Halbwertszeit braucht es im akuten Setting ebenfalls eine Ladedosis, wenn rasch hohe Konzentrationen erreicht werden sollen, wie dies bei der Malariatherapie mit HCQ im Vergleich zu weniger dringlichen Indikationen gemacht wird. Neben den Konzentrationen im Plasma sind auch die Gewebekonzentrationen (beispielsweise in der Lunge) von Bedeutung. Wie die mehrkompartimentelle Pharmakokinetik von HCQ zeigt, gibt es eine Verteilung in tiefe Kompartimente, was physiologisch der

Verteilung und Akkumulation in peripheren Geweben aufgrund der guten Gewebegängigkeit von HCQ entspricht. Der Stoff flutet hier langsam an und ab, sodass in den Geweben über längere Zeit höhere Mengen vorliegen, auch wenn im Plasma nur noch geringe Konzentrationen nachweisbar sind (Abb. 1). Höhere Mengen bedeuten auch höhere Konzentrationen. Um diese zu berechnen, müsste man das Verteilungsvolumen von HCQ im Lungengewebe kennen. Da dieses aufgrund des experimentellen Aufwands bisher nicht bestimmt wurde, bleibt letztlich unklar, welche Konzentrationen in der Lunge vorherrschen. Dieser wichtige Punkt ist bei der Interpretation von In-vitro-Resultaten zu beachten. Auch wenn die im Labor bestimmten wirksamen Konzentrationen in vivo toxischen Plasmakonzentrationen entsprächen, könnten die Gewebekonzentrationen aufgrund geringerer Verteilungsvolumina ausreichend sein. Ein aktuelles Beispiel hierfür ist der mögliche Einsatz von Ivermectin im Management von COVID-19-Patienten [8].

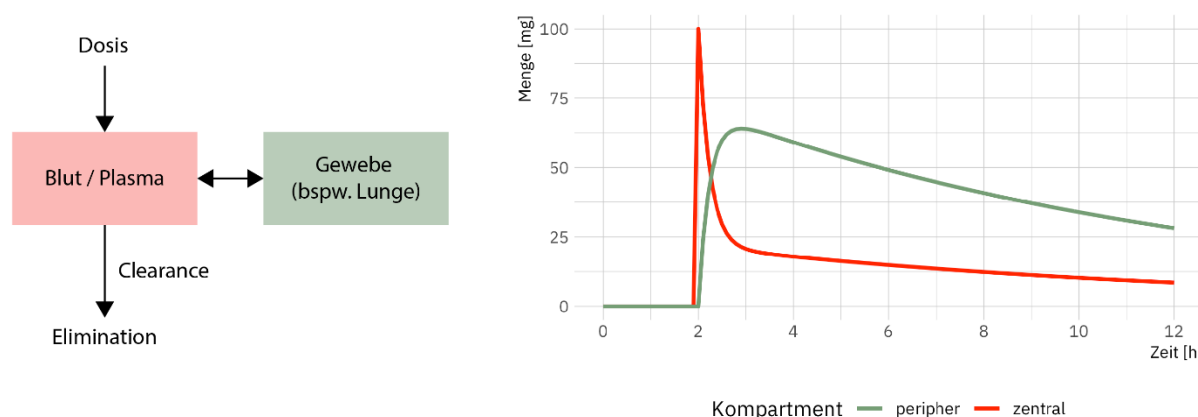


Abbildung 1: Pharmakokinetik eines hypothetischen Medikaments mit Umverteilung aus dem Blutkreislauf (rote Kurve) in ein peripheres («tiefes») Gewebekompartiment (grüne Kurve). Obwohl die im Blut messbare Stoffmenge schnell abfällt, hält sie sich im Gewebe (beispielsweise der Lunge) länger.

Ähnlich wie bei der Malariatherapie ist auch im Fall einer Verwendung zur Therapie von COVID-19 ein schneller Effekt erwünscht (schnelle Wirksamkeit bei hohem Mortalitätsrisiko) und damit eine Ladedosis sinnvoll (Abb. 2). Dieses Vorgehen wird auch von physiologisch basierten pharmakokinetischen (PBPK) Modellen gestützt.

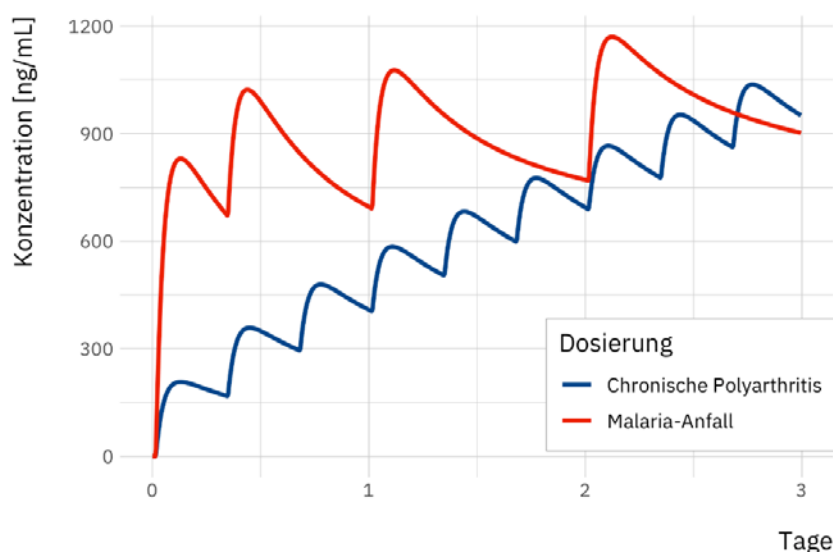


Abbildung 2: Simulierte Plasmakonzentrationskurven der empfohlenen Dosierungen von Hydroxychloroquin (z.B. Plaquenil®) [1] bei chronischer Polyarthrit (200 mg 8-stündlich; blaue Kurve) und Akuttherapie der Malaria (800 mg Ladedosis und nach 8 Stunden Beginn mit 400 mg täglich; rote Kurve). Die Simulationen wurden mit dem Modell von Lim et al. [6] durchgeführt.

Basierend auf den pharmakologischen Eigenschaften, klinischen Studien für andere Indikationen und In-vitro-Daten bezüglich der antiviralen Aktivität gegen SARS-CoV-2 können diese eingesetzt werden, um schwer messbare Konzentrationen wie zum Beispiel in der Lunge abzuschätzen. Aufgrund solcher Annahmen empfiehlt ein PBPK-Modell von Yao et al. [3] eine Aufsättigungsdosis von 2×400 mg am ersten Tag, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 2×200 mg pro Tag für vier Tage, um früh hohe Konzentrationen in relevanten Zielorganen zu erreichen. Eine vor Kurzem publizierte Studie [9], die verschiedene HCQ-Dosierungen für COVID-19 anhand von In-vitro- und In-vivo-Daten einer der neuen klinischen COVID-19-Studien [5] mit einem populations-pharmakokinetischen Modell untersuchte, ergab, dass bei einer Dosierung von 800 mg pro Tag (entweder als einmalige Aufsättigungsdosis oder verteilt auf zwei Gaben von 400 mg) wirksame Konzentrationen zu erwarten wären. Gemäss diesem Modell wären höhere Dosierungen assoziiert mit besserer Wirksamkeit, aber auch mit einer signifikanten Wahrscheinlichkeit einer Verlängerung der QTc-Zeit (bekannte dosisabhängige und potentiell lebensgefährliche unerwünschte Wirkung von HCQ [1]). Im Gegensatz dazu wäre bei Dosierungen von 200 mg zwei- oder dreimal pro Tag nur moderate Wirksamkeit zu erwarten [9]. Limitationen der Studie sind unter anderem die theoretischen Annahmen bei manchen Berechnungen wie zum Beispiel der mittleren effektiven Konzentration (EC_{50}) von In-vitro-Experimenten und Daten zur viralen Replikation, die vom «severe acute respiratory syndrome coronavirus 1» (SARS-CoV-1) übernommen wurden. Weiter stammen die populations-pharmakokinetischen Parameter für das HCQ-Modell nicht von COVID-19-Patienten, sondern von gesunden Probanden und Malariapatienten. Nichtsdestotrotz stützen diese Daten die pharmakokinetischen Überlegungen zur Dosisauswahl, die für die Gabe einer ausreichend hohen Ladedosis zu Therapiebeginn sprechen. Zudem mag ein asymptomatischer Patient mit positivem COVID-19-Nachweis aus der allgemeinen Bevölkerung eher einem gesunden Individuum als einem Malariapatienten entsprechen. Obwohl im Rahmen von Studien zu anderen Indikationen Dosierungen bis zu 1200 mg pro Tag ausser gastrointestinalen unerwünschten Wirkungen gut vertragen wurden [10], ist vor allem bei vorliegenden Risikofaktoren wie zum Beispiel der Kombination mit anderen Medikamenten, die die QTc-Zeit verlängern (additive Wirkung), auf eine Verlängerung der QTc-Zeit zu achten. Eine elektrokardiographische Kontrolle vor Beginn und nach der Aufsättigungsphase nach zirka zwei Tagen ist deswegen empfohlen. Für Frauen sind 480 ms als oberer Grenzwert akzeptabel, für Männer 470 ms [11]. Ab einer QTc ≥ 500 ms oder einer Zunahme der QTc-Zeit um 60 ms gegenüber dem Ausgangswert sollte die Therapie reevaluiert beziehungsweise sollten nicht essentielle QTc-verlängernde Medikamente wie etwa das antiemetische Domperidon abgesetzt und der Patient / die Patientin mittels Elektrokardiographie oder Telemetrie überwacht werden [11, 12]. Auch Makrolidantibiotika wie Azithromycin (ACM, in der COVID-19-Therapie als Komedikation zu HCQ diskutiert) sind QTc-verlängernd und bei einer Erkrankung, bei der kardiovaskulär Vorbelastete als Risikopatienten gelten, nur mit vitaler Indikationsstellung einzusetzen. Auf die dosisabhängige QTc-Zeit-Verlängerung mit Risiko für Herzrhythmusstörungen unter HCQ wird auch in einer kürzlichen Kommunikation der Swissmedic in Zusammenarbeit mit den Herstellern verstärkt hingewiesen [13].

Daten von klinischen COVID-19-Studien (Auswahl)

Eine der ersten Studien, die Hoffnung auf einen möglichen klinischen Benefit bei COVID-19-Patienten durch HCQ weckte, war eine offene, nicht randomisierte Studie mit 36 Patienten [5]. Sie zeigte eine Abnahme der Viruslast am sechsten Tag unter dreimal täglicher Anwendung von 200 mg HCQ über zehn Tage verglichen zu supportiver Therapie, mit ausgeprägteren Effekten bei Kombination von HCQ mit ACM

[5]. Die Studie hatte nebst der aus pharmakologischen Überlegungen ungeeigneten Dosierung grosse methodische Schwächen und wurde im Verlauf zu Recht stark kritisiert (z.B. [14–17]). So wurden sechs der im Behandlungsarm eingeschlossenen Patienten von der Analyse ausgenommen, unter anderem da sie intensivmedizinische Betreuung benötigten (n=3), die Behandlung abbrachen (n=2) oder verstarben (n=1). Die Zuteilung zu den Behandlungen erfolgte nicht durch Randomisierung. Die Kontrollgruppe bestand aus Patienten, die nicht den Einschlusskriterien entsprachen beziehungsweise keinen Informed Consent gegeben hatten – ein aus ethischer Sicht inakzeptables Verfahren, das ausserdem die Generalisierbarkeit der Studienergebnisse infrage stellt. Hinzu kommen weitere Diskrepanzen wie Unterschiede bei Baseline und arbiträrer Einsatz quantitativer respektive qualitativer Testverfahren. Der Peer-Review-Prozess war ausgesprochen kurz: Einen Tag nach Eingabe war der Artikel, zu dessen Koautoren auch der Editor-in-Chief des publizierenden Journals gehört, bereits akzeptiert. Diese Unregelmässigkeiten haben dazu geführt, dass der Verlag nun prüft, ob der wissenschaftliche Inhalt den Ansprüchen des Hauses und der «International Society of Antimicrobial Chemotherapy» (ISAC) genügt [18]. Es ist erwähnenswert, dass das Manuskript zunächst als Preprint auf der öffentlichen Plattform MedRxiv.org erschien. Diese Seite versucht, dem eher trägen Peer-Review-Prozess durch eine informelle Möglichkeit zur Publikation vorläufiger Ergebnisse in der Biomedizin zu begegnen. Dies ist eine begrüssenswerte Ergänzung zum wissenschaftlichen Diskurs, kann, darf und soll aber den Peer-Review-Prozess nicht ersetzen. Obwohl jeweils deutlich gekennzeichnet wird, dass es sich um Artikel ohne Peer-Review handelte, wurde HCQ +/- ACM schnell vom breiten Publikum als valide Therapie bei COVID-19 gesehen. Dies führte neben einer Knappheit an HCQ und Unterversorgung von Patienten mit chronischen rheumatologischen Leiden auch zu einem hohen Druck auf behandelnde Kollegen, dieses Therapieschema einzusetzen [19, 20]. Obwohl dasselbe Studienteam im Verlauf eine grössere Studie bei vorwiegend oligosymptomatischen Patienten ebenfalls mit positiven Resultaten publizierte [21], litt auch das zweite Projekt unter methodischen Limitationen, wie zum Beispiel dem Fehlen einer Kontrollgruppe [15]. Erstaunlicherweise berichteten die Autoren von einer 98%igen Heilungsrate (negatives Kulturresultat nach fünf Tagen), was ohne Kontrollgruppe kaum sinnvoll interpretiert werden kann. Weiter wurden Daten zu unerwünschten kardialen Wirkungen nicht gezeigt, was gewisse Zweifel aufkommen lässt. Darüber hinaus fand eine andere kleine Beobachtungsstudie von Frankreich keinen Nutzen unter HCQ (ebenfalls 600 mg pro Tag) + ACM bei Patienten mit schwerer COVID-19-Infektion [22] und in einer randomisierten Pilotstudie aus China mit 30 COVID-19-Patienten zeigte sich kein Unterschied bezüglich viraler Clearance unter HCQ 400 mg täglich für fünf Tage und ohne Behandlung [23], obwohl die Gabe anderer Antiviralia in beiden Gruppen als möglicher Störfaktor erwähnt werden sollte. In einer zweiten randomisierten Studie aus China (n=62) [24] kam es gemäss einer Vorveröffentlichung zu einer etwas schnelleren klinischen Erholung (Normalisierung Körpertemperatur und Husten, bei Studienbeginn aber nur bei der Hälfte bis zwei Drittel der Patienten vorliegend) unter HCQ 400 mg täglich für fünf Tage verglichen zu Placebo.

Obwohl die sehr schnellen Entwicklungen in diesem Bereich mit zum Teil täglich neu publizierten Studien eine vollständige und jeweils aktuelle Übersicht erschweren, wurde bereits ein Versuch einer Metaanalyse zu diesem Thema unternommen [25]. Die Metaanalyse von HCQ versus Kontrollgruppe oder konventionelle Therapie beinhaltete drei von den bereits erwähnten Studien [5, 23, 24] und kann deren bereits diskutierte Limitationen nicht kompensieren. Sie fand signifikant weniger Fälle von radiologischer Progression unter HCQ, aber keine signifikanten Unterschiede bezüglich klinischer Verschlechterung/Tod (kombinierter Endpunkt) oder Viruselimination. Die Datenlage wurde insgesamt aber als ungenügend für definitive Schlussfolgerungen beurteilt.

Neuere Beobachtungsstudien mit grösseren Populationen, die zwar nicht das Evidenzniveau randomisierter kontrollierter Studien erreichen, aber dennoch helfen würden, mögliche Effekte rascher abzuschätzen, konnten bis jetzt keinen (wesentlichen) Effekt für HCQ belegen. So konnte in einer

Beobachtungsstudie kein Unterschied bezüglich Verlegung auf die Intensivstation und Überlebensrate zwischen der HCQ-Gruppe (n=84, 600 mg täglich) und der Kontrollgruppe (n=89) gezeigt werden [26]. Eine weitere Beobachtungsstudie mit Daten von mehr als 1300 COVID-19-Patienten fand keine Hinweise auf Unterschiede zwischen HCQ (n= 811, empfohlenes Dosierungsschema 2× 600 mg am ersten Tag mit 400 mg täglich für vier Tage danach) und Kontrollgruppe bezüglich Tod oder Intubation nach Berücksichtigung von weiteren Einflussfaktoren wie zum Beispiel Alter und Schweregrad der Krankheit [27]. Daten von Beobachtungsstudien mit Lupus-erythematoses-Patienten unter HCQ als Basistherapie sprechen auch nicht für eine protektive Wirkung gegen COVID-19 in dieser Population [28].

Die Herausforderung einer adäquaten Nutzen-Risiko-Abwägung wird neben den Limitationen der verschiedenen Studien auch dadurch erschwert, dass sich manche initial als «wegweisend» angesehene Studien im Verlauf als stark fehlerhaft erwiesen. So hat zum Beispiel eine Publikation mit Daten von angeblich über 90 000 hospitalisierten COVID-19-Patienten eine erhöhte Mortalität unter HCQ gezeigt [29], was unter anderem zum Pausieren der HCQ-Studienarme in randomisierten kontrollierten Studien, wie beispielsweise der «Solidarity»-Studie der Weltgesundheitsorganisation (WHO), und zu Änderung der Empfehlungen bezüglich Off-Label-Gabe von HCQ in einigen Spitälern geführt hat. Nach starker Kritik hinsichtlich Methodik und Datenintegrität (z.B. [30]) wurde die Publikation vom Journal zurückgezogen und die Gabe von HCQ im Rahmen von Studien wieder freigegeben. Am 5. Juni 2020 teilten die Principal Investigators der «Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY (RECOVERY)»-Trials (n=11 000) mit, den HCQ-Arm ihrer Studie vorzeitig zu beenden [31]. Es habe sich kein günstiger Einfluss auf die Mortalität nachweisen lassen. Am 17. Juni wurde auch der HCQ-Arm der «Solidarity»-Studie der WHO offiziell gestoppt [32].

Solche besorgniserregenden Vorfälle unterstreichen nicht nur die Wichtigkeit einer korrekten Datenerhebung und Analyse, sondern auch ihrer wissenschaftlichen Beurteilung und Überprüfung. Dies insbesondere in turbulenten Zeiten mit erheblichem Druck, eine wirksame Therapie gegen COVID-19 zu finden, wo vorschnelle, nicht evidenzbasierte Entscheidungen weitreichende Konsequenzen haben können.

Ausblick

Diese Daten heben vor allem die Wichtigkeit von methodisch soliden, gut geplanten, prospektiven, randomisierten, plazebokontrollierten klinischen Studien hervor, da nur so Nutzen und Risiken von neuen respektive experimentellen Therapien erhoben und bewertet werden können. Ausserdem unterstreicht es die Bedeutung des Peer-Review-Prozesses. Inwiefern die Abläufe im Kontext einer globalen Pandemie angepasst werden dürfen und müssen, wird uns noch längere Zeit beschäftigen. Der Austausch über Plattformen wie Twitter oder MedRxiv.org wird an Bedeutung gewinnen, muss aber mit der gewohnten wissenschaftlichen Disziplin bewertet werden, gerade wenn wir täglich neue, teils widersprüchliche Erkenntnisse zu Therapien einer höchst dynamischen Pandemie erhalten. Der US-libanesische Autor Nassim Nicholas Taleb hat dies in Bezug auf die ebenfalls schnelllebigsten Börsennachrichten dereinst wie folgt zusammengefasst: «To be completely cured of newspapers, spend a year reading the previous week's newspapers.» [33].

Neue Studien, wie zum Beispiel die im März 2020 begonnene internationale «Solidarity»-Studie der WHO, die verschiedene Medikamente (u.a. auch HCQ in einer Dosierung mit zweimaliger Ladedosis von 800 mg, gefolgt von 400 mg zweimal täglich für zehn Tage) zur Bekämpfung von COVID-19 kontrolliert untersucht, werden hoffentlich bald zuverlässigere Daten liefern können. Eine weitere wichtige Frage, die jedoch noch offenbleibt, ist die Auswahl der richtigen Dosierung der getesteten Substanzen sowie gegebenenfalls die Therapieüberwachung mittels Konzentrationsmessungen (therapeutisches Drug Monitoring), um den bestmöglichen Therapieerfolg zu erzielen. Obwohl es bis jetzt in den meisten Studien anders erfolgt ist,

wäre für HCQ, basierend auf den pharmakokinetischen Überlegungen und auch Daten von Simulationen, eine Aufsattdosis von zum Beispiel 800 mg bei Therapiebeginn zu empfehlen mit gegebenenfalls Verabreichung einer Erhaltungsdosis in den folgenden Tagen, ähnlich zu dem Schema der WHO-«Solidarity»-Studie. Ähnliche Empfehlungen werden auch von der amerikanischen «Food and Drug Administration» (FDA) [34] gegeben, wobei auch da klar darauf hingewiesen wird, dass Nutzen, optimale HCQ-Dosierung wie auch Dauer der Behandlung bei COVID-19 unbekannt sind. Diese Überlegungen sind wichtig, da neben der Gefahr von unerwünschten Wirkungen und Toxizität, die vor allem bei fehlendem Wirksamkeitsnachweis im Verlauf und nach dem Grundsatz «primum non nocere» schwierig zu vergeben wären [17], auch die Gefahr besteht, eine wirksame Therapie wegen inadäquater Dosierung zu verpassen, was ebenfalls schwerwiegende Konsequenzen im Fall einer Pandemie haben könnte.

Das Wichtigste für die Praxis

- Um die Wirkung eines Medikamentes zu beurteilen respektive Resultate von klinischen Studien korrekt einordnen zu können, sind Kenntnisse über die pharmakologischen Eigenschaften sowie die Pathophysiologie der Krankheit unerlässlich.
- Wirksamkeit und Sicherheit von Hydroxychloroquin (HCQ) bei der Behandlung von Patienten mit COVID-19 sind bis jetzt nicht belegt. Belastbare Daten dazu sollten in randomisierten kontrollierten Studien erhoben werden und Patienten bis dahin nur im Rahmen von Studien mit HCQ behandelt werden.
- Die pharmakokinetischen Eigenschaften von HCQ sprechen für eine Ladedosis, um möglichst rasch wirksame Konzentrationen zu erreichen.
- «Off-label use» erfordert eine gewissenhafte Nutzen-Risiko-Abwägung (im Fall von HCQ der Mortalitätssenkung v.a. kardial vorgeschädigter Patienten gegenüber kardiotoxischen unerwünschten Wirkungen wie QTc-Verlängerung und Arrhythmien). Gleiches gilt für «compassionate use».
- Der Peer-Review-Prozess ist den Bedürfnissen einer zeitnahen Kommunikation während einer Pandemie nicht gewachsen und muss in solchen Ausnahmesituationen beschleunigt werden; Online-Plattformen, die sehr schnell Studienresultate zugänglich machen, werden in solchen Situationen an Bedeutung gewinnen, erfordern aber eine nüchterne Beurteilung der präsentierten wissenschaftlichen Ergebnisse.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Korrespondenz:

PD Dr. med. Evangelia Liakoni
 Klinische Pharmakologie & Toxikologie
 Universitätsklinik für Allgemeine Innere Medizin
 Universitätsspital/Inselspital Bern
 CH-3010 Bern, Schweiz
 evangelia.liakoni[at]insel.ch

Literatur

1. Arzneimittelinformation Schweiz, www.swissmedicinfo.ch
2. Kalil AC. Treating COVID-19-Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics [published online ahead of print, 2020 Mar 24]. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.4742. doi:10.1001/jama.2020.4742.
3. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020. doi:10.1093/cid/ciaa237.
4. Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. 2020;6:16. Published 2020 Mar 18. doi:10.1038/s41421-020-0156-0.
5. 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. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
6. Lim HS, Im JS, Cho JY, et al. Pharmacokinetics of hydroxychloroquine and its clinical implications in chemoprophylaxis against malaria caused by *Plasmodium vivax*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53(4):1468–75.
7. Carmichael SJ, Charles B, Tett SE. Population pharmacokinetics of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis. *Ther Drug Monit* 2003; 25(6):671–81.
8. Chaccour C, Hammann F, Ramón-García S, Rabinovich NR. Ivermectin and COVID-19: Keeping Rigor in Times of Urgency. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;102(6):1156–7. doi:10.4269/ajtmh.20-0271.
9. Garcia-Cremades M, Solans BP, Hughes E, et al. Optimizing hydroxychloroquine dosing for patients with COVID-19: An integrative modeling approach for effective drug repurposing. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;10.1002/cpt.1856. doi:10.1002/cpt.1856. [published online ahead of print, 2020 Apr 14].
10. Munster T, Gibbs JP, Shen D, et al. Hydroxychloroquine concentration-response relationships in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(6):1460–9. doi:10.1002/art.10307.
11. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for COVID-19 [published online ahead of print March 25, 2020]. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(6):1213–21. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.03.024>.
12. European Society of Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. Last updated on 21 April 2020, <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>.
13. Swissmedic. Marktüberwachung, DHPC – Hydroxychloroquin. <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/marktueberwachung/health-professional-communication--hpc-/dhpc-hydroxychloroquin.html>.
14. Böck H. About that Hydroxychloroquine for COVID-19 trial. In: Better Science. 23. März 2020, <https://betterscience.org/archives/11-About-that-Hydroxychloroquine-for-COVID-19-trial.html>.
15. Taccone FS, Gorham J, Vincent JL. Hydroxychloroquine in the management of critically ill patients with COVID-19: the need for an evidence base [published online ahead of print, 2020 Apr 15]. *Lancet Respir Med*. 2020;S2213-2600(20)30172-7. doi:10.1016/S2213-2600(20)30172-7.
16. Ferner RE, Aronson JK. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19. *BMJ*. 2020;369:m1432. Published 2020 Apr 8. doi:10.1136/bmj.m1432.
17. Mégarbane B. Chloroquine and hydroxychloroquine to treat COVID-19: between hope and caution. *Clin Toxicol (Phila)*. 2020;1–2. doi:10.1080/15563650.2020.1748194. [published online ahead of print, 2020 Apr 2].
18. International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC) / Elsevier. Joint ISAC and Elsevier statement on Gautret et al. paper [PMID 32205204]. <https://www.isac.world/news-and-publications/official-isac-statement>.
19. Owens B. Excitement around hydroxychloroquine for treating COVID-19 causes challenges for rheumatology. *The Lancet Rheumatology*. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30089-8](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30089-8)
20. The New York Times. Vaccine Chief Says He Was Removed After Questioning Drug Trump Promoted. <https://www.nytimes.com/2020/04/22/us/coronavirus-live-coverage.html?smid=tw-share>.

21. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study. 2020. <https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/COVID-IHU-2-1.pdf>.
22. Molina JM, Delaugerre C, Goff JL, et al. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. *Med Mal Infect.* 2020 Jun;50(4):384. doi:10.1016/j.medmal.2020.03.006. Epub 2020 Mar 30.. 2020.
23. Chen J, Lui D, Lui L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2020;49(2):215–9.
24. Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydrochloroquine in patients with COVID-19: Results of a randomized trial. Published online, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v2>.
25. Sarma P, Kaur H, Kumar H, et al. Virological and Clinical Cure in Covid-19 Patients Treated with Hydroxychloroquine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.25898. doi:10.1002/jmv.25898. [published online ahead of print, 2020 Apr 16].
26. Mahévas M, Tran VT, Roumier M, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ.* 2020;369:m1844. Published 2020 May 14. doi:10.1136/bmj.m1844.
27. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2012410. doi:10.1056/NEJMoa2012410. [published online ahead of print, 2020 May 7].
28. König MF, Kim AH, Scheetz MH, et al. Baseline use of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus does not preclude SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19. *Ann Rheum Dis.* 2020;annrheumdis-2020-217690. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217690. [published online ahead of print, 2020 May 7].
29. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis [published online ahead of print, 2020 May 22] [published correction appears in *Lancet.* 2020 May 30]. *Lancet.* 2020;S0140-6736(20)31180-6. doi:10.1016/S0140-6736(20)31180-6.
30. Open letter to MR Mehra, SS Desai, F Ruschitzka, and AN Patel, authors of “Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis”. *Lancet.* 2020 May 22: S0140-6736(20)31180-6. doi:10.1016/S0140-6736(20)31180-6. PMID: 3245107 and to Richard Horton (editor of *The Lancet*). <https://zenodo.org/record/3862789#.XtkSsyWxWEc>.
31. Statement from the Chief Investigators of the Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY (RECOVERY) Trial on hydroxychloroquine, 5 June 2020. <https://www.recoverytrial.net/files/hcq-recovery-statement-050620-final-002.pdf>.
32. World Health Organisation (WHO). Why was the use of hydroxychloroquine stopped in the Solidarity Trial? https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-hydroxychloroquine-and-covid-19?gclid=EAlalQobChMIu8CKiOiX6gIVyrTtCh3bZg8aEAAYASAAEgLjz_D_BwE. [accessed 23 June 2020].
33. Nassim N. Taleb. *The Bed of Procrustes: Philosophical and Practical Aphorisms* (2010).
34. US Food & Drug Administration (FDA). Fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of hydroxychloroquine sulfate supplied from the strategic national stockpile for treatment of COVID-19 in certain hospitalized patients. US Food & Drug Administration (FDA). Silver Spring, MD. 2020.