

## Hydroxychloroquin oder Chloroquin bei COVID-19: eine umstrittene Studie

a -- 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. Lancet. 2020; May 22. [Epub ahead of print] [\[LINK\]](#)

Zusammenfassung: Natalie Marty

Hydroxychloroquin oder Chloroquin werden vielfach bei COVID-19-Kranken eingesetzt, obwohl es noch keine klare Evidenz für ihren Nutzen gibt und ihr Sicherheitsprofil bei dieser Indikation noch nicht bekannt ist. In der hier vorgestellten Analyse wurden Daten aus Publikationen, Preprints und Websites von Organisationen wie der WHO zusammengetragen; Informationen über 96'032 Personen aus sechs Kontinenten konnten so ausgewertet werden. Verglichen wurden vier Behandlungsgruppen: Chloroquin allein, Chloroquin mit einem Makrolid-Antibiotikum, Hydroxychloroquin allein sowie Hydroxychloroquin mit einem Makrolid. Die Kontrollgruppe bestand aus Personen, die keine dieser Therapien erhalten hatten. In insgesamt 14'888 Fällen waren die untersuchten Medikamente verabreicht worden. Um den Effekt von Störfaktoren zu minimieren, wurde die «propensity score matching analysis»-Methode verwendet. Nach Korrektur für zahlreiche Faktoren wie Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Vorerkrankungen und Schweregrad der Erkrankung zu Behandlungsbeginn fand man für alle vier Interventionen gegenüber der Kontrollgruppe ein erhöhtes Risiko für Todesfälle während des Spitalaufenthalts: die Hazard Ratio lag je nach Medikament oder Medikamentenkombination zwischen 1,3 und 1,4. Alle vier Behandlungsformen erhöhten zudem das Risiko von neu auftretenden ventrikulären Arrhythmien (Hazard Ratio zwischen 2,4 und 5,1). Die Studienverantwortlichen betonen, dass diese Resultate sehr vorsichtig interpretiert werden müssen, da aufgrund des Studiendesigns Störfaktoren (Confounder) nicht ausgeschlossen werden können. Auf eine Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen Arzneimitteltherapie und Überleben könne deshalb nicht geschlossen werden. Die beunruhigenden Resultate ihrer Analyse würden aber darauf hinweisen, dass diese Medikamente nicht ausserhalb von klinischen Studien verwendet werden sollten und dass randomisierte Studien zu dieser Fragestellung dringend benötigt würden. *Die vorliegende Publikation hat, nicht überraschend, eine grosse Kontroverse ausgelöst. Die WHO hat beschlossen, den Hydroxychloroquin-Arm in ihrem laufenden «Solidarity Trial» zu pausieren. In der Presse wurden jedoch sofort Stimmen laut, welche die Methodik und die Datenqualität der Studie kritisierten. Die der Studie zugrundeliegenden Daten sind aber nur der Firma Surgisphere zugänglich, deren CEO einer der Autoren der Lancet-Studie ist. Experten aus der ganzen Welt haben einen sehr lesenswerten offenen Brief an die Autoren und an den Herausgeber des «Lancet» publiziert und ernste Bedenken geäussert [1]. Heute wurde nun im «Lancet» eine «Expression of concern» der Redaktion publiziert. Darin wird auf die wissenschaftliche Kritik und auf eine bereits in Auftrag gegebene unabhängige Prüfung der Herkunft und Validität der Daten hingewiesen [2].*

Viele Empfehlungen, z.B. die von internationalen Choosing-Wisely-Experten erstellte Liste zur COVID-19-Pandemie [3], hielten bereits fest, dass für diese Erkrankung experimentelle Therapien nur im Rahmen von bewilligten klinischen Studien verschrieben werden sollten. Zumindest daran ändert die kontroverse Publikation im Lancet vorerst nichts.

### Update 4. Juni 2020:

Der Artikel wurde von drei der vier Autoren heute zurückgezogen, nachdem eine von ihnen in Auftrag gegebene unabhängige Beurteilung der Surgisphere-Datenbasis nicht möglich gewesen war. [4]

1. 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 COVID19: a multinational registry analysis and to Richard Horton (editor of The Lancet): Concerns regarding the statistical analysis and data integrity. [https://statmodeling.stat.columbia.edu/wp-content/uploads/2020/05/Open-Letter-the-statistical-analysis-and-data-integrity-of-Mehra-et-al\\_Final-1.pdf](https://statmodeling.stat.columbia.edu/wp-content/uploads/2020/05/Open-Letter-the-statistical-analysis-and-data-integrity-of-Mehra-et-al_Final-1.pdf)
2. The Lancet editors. Expression of concern: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. [https://www.thelancet.com/journals/lancpub/article/PIIS0140-6736\(20\)31290-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancpub/article/PIIS0140-6736(20)31290-3/fulltext)
3. smarter medicine: eine von internationalen Choosing-Wisely-Experten erstellte Empfehlungs-Liste zur COVID-19 Pandemie. <https://www.smartermedicine.ch/de/top-5-listen/smarter-medicine-empfehlungen-covid-19.html>
4. Retraction: "Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis" and Statement from The Lancet: <https://www.thelancet.com/lancet/article/S0140673620313246>