

Kardiale Sicherheit von Hydroxychloroquin: Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) zur Häufung von ventrikulären Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit COVID-19 und Antimalariamitteln

Fiehn C und Krüger K.
für die Kommission Pharmakotherapie der DGRh

Baden-Baden/München 27.5.2020

Das Medikament Hydroxychloroquin (HCQ) gehört zu der Gruppe der Antimalariamittel und wird seit vielen Jahrzehnten in der Behandlung rheumatischer Erkrankungen, u.a dem systemischen Lupus erythematodes (SLE) und der rheumatoiden Arthritis (RA), eingesetzt. **Insbesondere in der Therapie des SLE hat es einen überragenden Stellenwert.** Es reduziert nicht nur das Risiko für Entzündungsschübe und Organschädigungen, auch kardiovaskuläre Ereignisse im Rahmen der rheumatischen Erkrankungen werden unter der Therapie mit HCQ seltener beobachtet. Die Mechanismen dafür sind noch nicht ausreichend verstanden. Der kardioprotektive Effekt von HCQ ist aber so stark, dass durch eine Behandlung mit HCQ die Sterblichkeit des SLE messbar sinkt.

Die empfohlene Dosis von HCQ liegt bei maximal 5mg/kg Körpergewicht und es wird als Langzeittherapie i.d.R. über viele Jahre gegeben. **In dieser Dosis ist HCQ bei den rheumatischen Erkrankungen ein sehr gut untersuchtes, sicheres und gut verträgliches Medikament.** Insbesondere werden kardiale Nebenwirkungen nur sehr selten beobachtet, schwerwiegende Nebenwirkungen am Herzen sind bei Einhaltung der Therapieempfehlungen (4) eine Rarität.

Im Rahmen der Pandemie mit SARS-CoV-2 wurden Antimalariamittel weltweit innerhalb und außerhalb von Studien **bei Patienten mit COVID-19 eingesetzt.** Gründe dafür waren eine unter Laborbedingungen in hohen Konzentrationen nachweisbare antivirale Wirkung von HCQ gegen SARS-CoV-2 sowie anekdotische Fallberichte. Die Ergebnisse von qualitativ hochwertigen klinischen Studien lagen bisher nicht vor.

Eine multinationale Registeranalyse von insgesamt 14.888 mit Antimalariamitteln behandelten Covid-19-Patienten überwiegend aus den USA ergab nun Hinweise darauf, dass diese Substanzen **das Risiko für Herzrhythmusstörungen (sog. ventrikuläre Arrhythmien) und die Gesamtsterblichkeit bei Patienten mit COVID-19 erhöhen** können(1). Diese Beobachtung hat zur Verunsicherung von Patienten mit rheumatischen Erkrankungen unter Therapie mit Antimalariamitteln geführt. Allerdings wurden die Antimalariamittel in dieser Studie in einer höheren Dosis verabreicht, als sie bei SLE und bei RA verwendet wird, außerdem in einem Teil der Fälle in Kombination mit Makrolid-Antibiotika, wovon auch in der Fachinformation abgeraten wird. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Anwendung überwiegend akut schwerkrank. Ein Nutzen der Therapie bezüglich der Infektion konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen weitere kleinere Studien (2,3).

Die DGRh hat erst vor wenigen Monaten eine umfangreiche, auf einer systematischen Literatursuche und Expertenkonsens basierende Empfehlung zum Sicherheitsmanagement der Therapie mit Antimalariamitteln in der Rheumatologie veröffentlicht (4). In dieser wurde auch die kardiale Sicherheit dieser Medikamente untersucht. In der Literatur werden zwar

Rhythmusstörungen als mögliche unerwünschte Wirkungen der Antimalariamittel am Herz bei rheumatischen Erkrankungen beschrieben, die Häufigkeit ist jedoch nicht bekannt und wird als **seltene Komplikation** angesehen. In einer 2018 erschienenen systematischen Übersicht wurden weltweit insgesamt 127 Fälle mit mutmaßlichen kardialen Nebenwirkungen von Antimalariamitteln beschrieben, welche im Mittel nach 7 Jahren Therapie auftraten (5). Querschnittsuntersuchungen bei Patienten mit SLE unter HCQ-Therapie haben kein erhöhtes Risiko für Herzrhythmusstörungen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe gezeigt (6).

Die DGRh geht daher davon aus, dass die bei COVID-19 beobachteten mutmaßlichen kardialen Nebenwirkungen von Antimalariamitteln mit dem spezifischen Einsatz dieser Substanzen bei der SARS-CoV-2 verursachten Infektion zu tun hat.

Dies ist u.a. deswegen plausibel da COVID-19 zu schwerer Mitbeteiligung des Herzes führen kann (7). Dies könnte ein bedeutender Kofaktor für eine medikamenten-induzierte Rhythmusstörung sein. Zur Behandlung von COVID-19 wurden verschiedentlich Dosen von über 5mg/kg HCQ gegeben oder empfohlen. Dies kann aber, genauso wie eine u.U. eingeschränkte Nierenfunktion, zu einer Erhöhung des Risikos für unerwünschte Wirkungen führen. Die Nierenfunktion wurde in der Registerstudie nicht erfasst (1). Schließlich bekam die Mehrzahl der Patienten gemeinsam mit dem Antimalariamittel ein Antibiotikum aus der Gruppe der Makrolide. Diese Substanzen können das Risiko für Herzrhythmusstörungen zusätzlich erhöhen.

Zusammenfassung:

1) Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie der Meinung, dass eine im Rahmen der Behandlung von COVID-19 aufgefallene erhöhte Rate an Herzrhythmusstörungen und Sterblichkeit unter der Behandlung mit Antimalariamitteln keine negativen Rückschlüsse auf die Sicherheit dieser Substanzen bei rheumatischen Erkrankungen zulässt. Die dabei beobachteten unerwünschten Ereignisse sind auf spezifische Gegebenheiten des Einsatzes bei COVID-19, wie z.B. andere verwendete Dosierung, Kombination mit Antibiotika und ein anderes, akut schwerkrankes Patientengut zurückzuführen.

2) Patienten mit rheumatischen Erkrankungen wie SLE und RA sollten ohne ärztliche Rücksprache die Therapie mit Antimalariamitteln keinesfalls absetzen.

3) Dies gilt nach dem derzeitigen Stand der Erkenntnis auch im Falle einer COVID-19-Erkrankung.

4) Die maximale Dosis von 5mg/kg Körpergewicht des Antimalariamittels HCQ und die in der Fachinformation beschriebenen Warnhinweise und Kontraindikationen müssen beachtet werden. Dazu gehört auch die Kombination mit Makrolid-Antibiotika, aber auch z.B. das Vorliegen des sehr seltenen Glucose-6-Phosphat Dehydrogenase (G6PD) -Mangels.

5) Es ist der Vollständigkeit halber anzufügen, dass Antimalariamittel bei SARS-CoV-2 nach gegenwärtigem Wissensstand entgegen der ursprünglichen Annahme wahrscheinlich keinen nennenswerten schützenden Effekt besitzen.

Literatur:

1. 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. *The Lancet*, Published online May 22, 2020
2. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2020; Apr 1; 3(4): e208857.
3. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. medRxiv preprint 2020; doi.org/10.1101/2020.04.16.20065920.t
4. Fiehn C, Ness T, Weseloh C, Specker C, Hadjiski D, Detert J, Krüger K. Kommission Pharmakotherapie der DGRh. Sicherheitsmanagement der Therapie mit Antimalariamitteln in der Rheumatologie. Interdisziplinäre Empfehlungen auf der Basis einer systematischen Literaturrecherche. *Z. Rheumatol.* 2019 79(2), 186-194
5. Chatrel C, Roubille F, Vernhet H et al. (2018) Cardiac Complications Attributed to Chloroquine and Hydroxychloroquine: A Systematic Review of the Literature. *Drug Saf* 41: 919 – 931.
6. Costedoat-Chalumeau N, Hulot, J-S, Amoura, Z et al. (2007) Heart conduction disorders related to antimalarials toxicity: an analysis of electrocardiograms in 85 patients treated with hydroxychloroquine for connective tissue diseases. *Rheumatology (Oxford)* 46: 808–810.
7. Bonow RO, Fonarow GC, O’Gara PT, Yancy CW. Association of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with myocardial injury and mortality. *JAMA Cardiol* 2020; published online March 27. DOI:10.1001/jamacardio.2020.1105.