



## Chloroquine en hydroxychloroquine

### Algemeen

Chloroquine en hydroxychloroquine zijn 4-aminochinolinederivaten en hebben een gelijkende molecuulstructuur. Aan chloroquine werd een hydroxyethylgroep toegevoegd om de toxiciteit te reduceren. Chloroquine lijkt in dierstudies 2-3 keer meer toxisch dan hydroxychloroquine. [1]  
Hydroxychloroquine en chloroquine worden toegepast bij de behandeling van reumatoïde artritis en lupus erythematoses. Daarnaast worden deze middelen ook toegepast bij malaria profylaxe en chloroquine ook voor de behandeling van malaria. Hydroxychloroquine wordt eveneens toegepast bij Q-koorts. [2]  
Als profylactische toepassing hebben deze middelen een bloedschizonticide werking, waardoor de asexuele erythrocytaire vormen van Plasmodium worden gedood.  
Het werkingsmechanisme bij malaria is niet bekend. Mogelijk berust het op de vorming van een eiwitcomplex dat toxisch is voor de celmembranen van de malariaparasiet.  
Het werkingsmechanisme voor hydroxychloroquine bij reumatoïde artritis is ook niet bekend. [3]  
Beide stoffen worden ook gebruikt als euthanaticum bij tentamen suïcidii.

### Preparaten

Chloroquine: A-CQ 100 chloroquine tablet, bevat 167 mg chloroquine difosfaat (100 mg base)  
Hydroxychloroquine: Plaquenil, hydroxychloroquinesulfaat tablet, bevat 200 mg hydroxychloroquine sulfaat (154,8 mg base)

### Toxische dosis

#### Chloroquine

Toxische effecten bij volwassenen zijn te verwachten bij chloroquine doseringen van 20mg/kg of hoger. [4] De volgende criteria zijn geassocieerd met een fatale afloop;

- inname van meer dan 5 gram
- chloroquinespiegel >8000 µg/l
- een systolische bloeddruk < 80 mmHg
- QRS-complex  $\geq$  120 ms
- ventriculaire ritmestoornissen [5]

#### Hydroxychloroquine

Voor hydroxychloroquine zijn levensbedreigende toxische effecten (dysritmieën, hypotensie en coma) gezien bij volwassenen na inname van 8 - 22 gram. [6]

### Kinetiek

#### Absorptie

##### Chloroquine

Na orale toediening van chloroquine wordt ca. 80% van de dosis geabsorbeerd. Maximale plasmaconcentraties worden bereikt 1,5-3 uur na toediening.

##### Hydroxychloroquine

Hydroxychloroquine wordt snel geabsorbeerd en heeft een biologische beschikbaarheid van 74%. Maximale plasmaconcentraties worden bereikt 2-4,5 uur na toediening. [7]

#### Verdelingsvolume

##### Chloroquine

De kinetiek van chloroquine wordt beschreven met twee-compartimenten en drie compartimenten modellen met een distributie fase die vele malen sneller is dan de terminale eliminatiefase. Vooral de distributiefase is relevant voor de toxiciteit van de chloroquine [7]. De verdelingsvolumina van beide



middelen zijn groot. Het schijnbare verdelingsvolume van chloroquine is 200 - 800 L/kg; afhankelijk van het gebruikte model en de gevoeligheid van de analysemethode. [7] Chloroquine verdeelt zich over het gehele lichaam, waarbij concentraties in organen 300-500x zo hoog zijn als in plasma. [8]

#### Hydroxychloroquine

Het schijnbare verdelingsvolume van hydroxychloroquine bedraagt, analoog aan chloroquine afhankelijk van het model en de analysemethode 78-630 L/kg. [7]

#### *Eiwitbinding*

##### Chloroquine

De plasma eiwitbinding van chloroquine is 50-65%. [7]

##### Hydroxychloroquine

De plasma eiwitbinding van hydroxychloroquine is 37-64%. [7]

#### *Eliminatie*

##### Chloroquine

Chloroquine wordt in de lever gemetaboliseerd tot het actieve desethylchloroquine. Van de toegediende dosis wordt ongeveer 50 - 60% door de nieren uitgescheiden, waarvan ca. 70% als chloroquine en ca. 23% als desethylchloroquine. [7, 9]

##### Hydroxychloroquine

Hydroxychloroquine wordt gedeeltelijk in de lever gemetaboliseerd tot actieve ge-ethyleerde metaboliëten en eliminatie vindt voornamelijk plaats via de nieren (16-25% onveranderd), maar ook via de gal. [7, 9]

#### *Halfwaardetijd*

##### Chloroquine

Chloroquine: de halfwaardetijd in de distributiefase bedraagt ca. 6 uur; de halfwaardetijd in de eliminatiefase bedraagt 6-50 dagen. [7]

##### Hydroxychloroquine

Hydroxychloroquine: de halfwaardetijd bedraagt ca. 32-50 dagen. [7]

#### **Klinisch beeld bij een acute intoxicatie**

Het klinisch beeld van een hydroxychloroquine overdosis is gelijk aan dat van chloroquine overdosis. Vanwege de snelle resorptie kunnen symptomen als misselijkheid, braken, duizeligheid en slaperigheid al binnen 30 minuten na inname optreden. [10]

Een matige tot ernstige (hydroxy)chloroquine intoxicatie gaat vaak gepaard met verschijnselen zoals ademhalingsdepressie, convulsies, milde tot ernstige hypokaliaemie (vaak al binnen enkele uren na inname), t.g.v. verstoring van transport mechanismen (refractaire) hypotensie en cardiotoxiciteit; QRS verbreding, QT-verlenging, ST-depressie en ventriculaire extrasystolen, tachycardie, fibrilleren en Torsade des pointes.

Deze cardiotoxiciteit kan verklaard worden door het membraanstabilerend effect van de middelen, zoals gezien wordt bij klasse 1a-antiarritmica. Hierdoor treedt vermindering op van de myocardprikkelbaarheid, vertraging van de geleiding door het hart en verlenging van de refractaire periode. Daarnaast hebben chloroquine en hydroxychloroquine een negatief inotroop effect en treedt perifere vasodilatatie op.

Bij 30-85% van de intoxicaties ontstaat hypokaliaemie. De ernst van de hypokaliaemie is gecorreleerd met de mate van de intoxicatie. [11].

#### **Klinisch beeld bij een chronische intoxicatie**

Het klinisch beeld van een chronische (hydroxy)chloroquine intoxicatie kan verschijnselen geven zoals duizeligheid, malaise, gebrek aan eetlust, hoofdpijn, retinopathie, atrioventriculaire geleidingsafwijkingen en beenmergdepressie. [2, 6]



### Differentiaaldiagnose

Intoxicatie met andere 4-aminochinolinederivaten (o.a. niet in Nederland in de handel zijnde antimalariamiddelen als amodiaquine, mefloquine, piperazine, ferroquine etc.) klasse IA anti-aritmica (disopyramide, kinidine, procainamide), tricyclische antidepressiva, digoxine, fenothiazines, theofylline of carbamazepine. [12]

### Serum-/plasma-/spiegelbepaling

#### Chloroquine

Benodigd voor het bepalen van de chloroquineconcentratie:

Materiaal	:	0,5 ml serum
Methode	:	LC-MS
Therapeutische waarden	:	20-300 µg/l
Toxische waarden	:	groter dan 500 µg/l

#### Hydroxychloroquine

Benodigd voor het bepalen van de hydroxychloroquineconcentratie:

Materiaal	:	0,5 ml serum
Methode	:	LC-MS
Therapeutische waarden	:	250-1200 µg/l (afh. van indicatie)
Toxische waarden	:	groter dan 2500 µg/l

### Overige diagnostiek

Serum elektrolyten, glucose, creatinine, bloedgas en pH.

### Therapie

#### *Absorptievermindering*

Voor het beloop van een chloroquine-intoxicatie zijn geen studies verricht naar het nut van maagspoelen. Resorptievermindering door toepassing van actieve kool en een laxans lijkt zinvol als de (hydroxy)chloroquine-intoxicatie wordt gepresenteerd binnen 1 h na inname (zie tabel 1). [13, 14]

#### *Eliminatieversnelling*

Hemodialyse en hemoperfusie blijken niet effectiever te zijn dan de normale totale lichaamsklaring. Geforceerde zure diurese zou de excretie kunnen verhogen, de werkzaamheid is echter niet aangetoond. Deze methode wordt afgeraden. [7, 8]

### Symptoombestrijding

De behandeling is symptomatisch.

#### *Behandeling van cardiotoxiciteit en hypotensie*

De cardiotoxiciteit en hypotensie kunnen behandeld worden met adrenaline. Adrenaline geeft vasoconstrictie en reduceert de intraventriculaire geleidingstijd (zie tabel 1). [15, 16]

Hoge doseringen diazepam kunnen gegeven worden bij de behandeling van dysritmieën, hypotensie, QRS-verbreding en of circulatoire collaps (zie tabel 1). NB. Bij de toepassing van deze hoge doseringen diazepam dient de patiënt geïntubeerd en beademd te zijn. [6, 15]

QRS verbreding of ventriculaire tachycardie kan behandeld worden met natriumbicarbonaat (zie tabel 1). Titreer op geleide van de pH in het serum (doel pH is 7,45-7,55) én op geleide van het ECG en de vitale kenmerken. [6]



### Correctie hypokaliaemie

Correctie van hypokaliaemie dient met voorzichtigheid te worden gedaan. Vanwege de shift van kalium naar intracellulair is er geen absoluut maar een relatief tekort. Snelle correctie met hoge doseringen kan in een latere fase een rebound hyperkalinmie geven. [6, 11]

### Convulsies

Convulsies kunnen met diazepam worden bestreden. Barbituraten zijn hierbij gecontra-indiceerd i.v.m. de vasodilatatoire en negatief inotrope effecten. [5]

Bij een ernstige (hydroxy)chloroquine intoxicatie kan intraveneuze lipidenemulsie overwogen worden ter preventie of ter behandeling van cardiovasculaire complicaties. (zie tabel 1). Er zijn een aantal case-reports beschreven waarbij intraveneuze lipidenemulsie met succes is toegepast bij (hydroxy)chloroquine intoxicatie. Eén case-report beschrijft dat de patiënt binnen enkele minuten na start van de toediening hemodynamisch stabiel werd en converteerde naar sinusritme. [17]. Een ander case-report beschrijft twee casussen waarbij de Intralipid met succes preventief is toegepast; twee patiënten die in potentie een letale dosis hadden ingenomen werden behandeld met ondersteunende therapie en Intralipid. Zij herstelden zonder restverschijnselen [18]

Tabel 1. Doseerschema geneesmiddelen

Geneesmiddel	Leeftijd (in jaren)	Dosering	Bijzonderheden
Actieve kool (Carbomix)	> 12 < 12 < 4	50 g (1 flacon) 25 g (½ flacon) 12,5 g (¼ flacon)	
Natriumsulfaat	> 12 < 12	30 g 1 g per levensjaar	Concentratie drank 1 g = 10 ml
Diazepam	> 1 maand  > 18	bij convulsies: 0,15-0,25 mg/kg i.v.  bij ernstige hemodynamische instabiliteit: bolus 2 mg/kg in 30 minuten, gevolgd door 1-2 mg/kg/24 uur als continu infuus [15]	Max. 5 mg/minuut  Bij het gebruik van hoge doseringen diazepam dient de patiënt geïntubeerd en beademd te worden.
Adrenaline	> 1 maand	0,25 µg/kg/min, verhogen met stappen van 0,25 µg/kg/min totdat een adequate bloeddruk is bereikt	
Natriumbicarbonaat	> 18	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , 1-2 mmol/kg lichaamsgewicht → 50 ml  NaHCO <sub>3</sub> 8,4% (HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 1 mmol/ml) iv in 5 min.; zo nodig te herhalen (50 ml in 10 min.) afhankelijk van lichaamsgewicht en effect op arteriële pH [6]	Daarna op geleide van de arteriële pH (pH 7,45-7,55)  Cave: hypokaliaemie t.g.v. toediening natriumbicarbonaat
Intralipid	> 18	Start met een bolus van 1,5 mL/kg in 2-3 minuten, gevolgd door een continu infuus van 0,25 mL/kg/min. [6]	Maximaal 3 bolussen met tussenpozen van elk 5 minuten.  Onderhoudsdosering evt. op te hogen naar 0,5 mL/kg/min.  Maximale dosering is 10 mL/kg. [6]



#### Auteurs

Mw. W van 't Geloof, ziekenhuisapotheker i.o.  
FGA Jansman, ziekenhuisapotheker  
Dr H Kieft, internist-intensivist

#### Literatuur

1. Jordan P, Brookes JG, Nikolic G et al. Hydroxychloroquine Overdose: Toxicokinetics and Management. *Clin Toxicol*, 37(7), 861-864 (1999)
2. WINAp. Informatorium Medicamentorum 2017. Den Haag: KNMP, 2016:
3. College voor Zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch Kompas 2017.
4. Jaeger A, Sauder P, Kopferschmitt J, et al. Clinical features and management of poisoning due to antimalarial drugs. *Med Toxicol* 1987;2:242-273
5. Clemessy JL, Taboulet P, Hoffman JR, et al. Treatment of acute chloroquine poisoning: A 5-year experience. *Crit Care Med* 1996;24:1189-1195.
6. Chloroquine and related drugs. In: POISINDEX Managements [database on the Internet]. Greenwood Village, CO: Thomson Micromedex. [cited 2017 Aug 17]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>
7. Dart RC et al. *Medical Toxicology*. 3rd ed. 2004, Lippincott Williams & Wilkins p. 466-76
8. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen - Geneesmiddeleninformatiebank. A-CQ 100 tabletten - Summary of Product Characteristics. Available from: <http://www.cbg-meb.nl> [Accessed 17 Aug. 2017].
9. 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 Apr;53(4):1468-75.
10. Olgers TJ, Tulleken JE, Monteban-Kooistra WE et al. Ernstige intoxicatie met hydroxychloroquine, met hemodynamische instabiliteit: casuïstische ondersteuning voor behandeling met diazepam. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2008;152:509-12.
11. Clemessy JL, Favier C, Borron SW et al. Hypokalaemia related to acute chloroquine ingestion. *Lancet*. 1995; 346:877-80.
12. Viccellio P et al. *Emergency Toxicology*. 2<sup>nd</sup> ed. 1998, Lippincott-Raven p.593-595
13. Neuvonen PJ, Kivistö KT, Laine K et al. Prevention of chloroquine absorption by activated charcoal. *Hum Exp Toxicol*. 1992;11:117-20.
14. Wilkinson R, Mahatane J, Wade P et al. Chloroquine poisoning. *BMJ*. 1993;307:504.
15. Riou B, Barriot P, Rimalho A, Baud FJ. Treatment of severe chloroquine poisoning. *N Engl J Med* 1988;318:1-6.
16. Mébargane B, Bloch V, Hirt D, et al. Blood concentrations are better predictors of chloroquine poisoning severity than plasma concentrations: a prospective study with modelling of the concentration/effect relationships. *Clin Toxicol*. 2010;48:904-15.
17. Haesendonck R, de Winter S, Verelst S et al. Intravenous lipid emulsion for intentional Chloroquine poisoning. *Clin Toxicol*. 2012 Mar;50(3):223
18. Ten Broeke R, Mestrom E, Woo L et al. Early treatment with intravenous lipid emulsion in a potentially lethal hydroxychloroquine intoxication. *Neth J Med*. 2016 Jun;74(5):210-4.