

Chloroquine en hydroxychloroquine

Inhoud

Algemeen.....	1
Preparaten	1
Synoniemen.....	1
Toxische dosis	1
Farmacokinetiek/Toxicokinetiek	2
Klinisch beeld.....	3
Differentiaaldiagnose.....	3
Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling.....	4
Overige diagnostiek.....	4
Therapie.....	4
Auteurs	6
Literatuur.....	6
Bijlagen	6
Revisie	6

Algemeen

Chloroquine en hydroxychloroquine zijn 4-aminochinolinederivaten en hebben een vergelijkbare molecuulstructuur, waarbij aan hydroxychloroquine een hydroxyethylgroep is toegevoegd om de toxiciteit te reduceren (1). Hydroxychloroquine en chloroquine zijn geregistreerd voor de behandeling van reumatoïde artritis, lupus erythematoses en malaria (tevens profylaxe). Hydroxychloroquine wordt daarnaast toegepast bij Q-koorts en chloroquine bij de behandeling van leveramoebiasis (2-5). Tijdens het begin van de COVID-19 pandemie zijn beide middelen experimenteel gebruikt voor de behandeling van matig tot ernstige COVID-19 infecties. Deze behandeling is inmiddels verlaten i.v.m. gebrek aan effectiviteit en zelfs oversterfte (6).

Preparaten

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

Synoniemen

Plaquenil ®A-CQ 100 chloroquine

Toxische dosis

Chloroquine

Toxische effecten bij volwassenen zijn te verwachten bij chloroquine doseringen van 20mg/kg of hoger (7).

Inname van meer dan 5 gram en serum chloroquine concentraties van >8 mg/L zijn geassocieerd met een fatale afloop (8, 9).

Hydroxychloroquine

Voor hydroxychloroquine zijn levensbedreigende toxische effecten gezien bij volwassenen na inname van 8 – 22 gram (9, 10).

Farmacokinetiek/Toxicokinetiek

Chloroquine

Absorptie

Na orale toediening van chloroquine wordt ca. 80% van de dosis geabsorbeerd. Maximale plasmaconcentraties worden 2-6 uur na toediening bereikt (2).

Verdelingsvolume

De kinetiek van chloroquine wordt beschreven met twee-en drie-compartimenten modellen met een distributie fase die vele malen korter is dan de terminale eliminatiefase. Vooral de distributiefase is relevant voor de toxiciteit van de chloroquine (11). Het verdelingsvolume is 115-800 L/kg (5). afhankelijk van het gebruikte model en de gevoeligheid van de analysemethode (11).

Eiwitbinding

De plasma eiwitbinding van chloroquine bedraagt ongeveer 50% (2, 11).

Eliminatie

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 (2, 11)

Halfwaardetijd

De halfwaardetijd in de distributiefase bedraagt ca. 6 uur; de halfwaardetijd in de eliminatiefase bedraagt ca. 2 weken (2, 11).

Hydroxychloroquine

Absorptie

Hydroxychloroquine wordt snel geabsorbeerd en heeft een biologische beschikbaarheid van 79%. Maximale plasmaconcentraties worden bereikt 3-4 uur na toediening (3).

Verdelingsvolume

Het schijnbare verdelingsvolume van hydroxychloroquine bedraagt, analoog aan chloroquine, afhankelijk van het model en de analysemethode 78-630 L/kg (11), afhankelijk van het gebruikte model en de gevoeligheid van de analysemethode.

Eiwitbinding

De plasma eiwitbinding van hydroxychloroquine is ongeveer 50% (3).

Eliminatie

Hydroxychloroquine wordt gedeeltelijk in de lever gemetaboliseerd tot actieve geëthyleerde metabolieten en eliminatie vindt voornamelijk plaats via de nieren (20-25% onveranderd), maar ook via de gal (3, 11, 12).

Halfwaardetijd

De halfwaardetijd bedraagt ca. 32 (plasma) en 50 dagen (bloed) (11).

Klinisch beeld

Klinisch beeld bij een acute intoxicatie

Chloroquine en hydroxychloroquine overdosis hebben een vergelijkbaar klinisch beeld. Vanwege de snelle resorptie kunnen symptomen al binnen 30 minuten na inname optreden (13).

Een milde tot matige (hydroxy)chloroquine intoxicatie kan zorgen voor gastro-intestinale effecten (misselijkheid, braken, buikpijn), hoofdpijn, visusstoornissen (wazig zien en diplopie) en neuromusculaire prikkelbaarheid.

Een matige tot ernstige (hydroxy)chloroquine intoxicatie kan bovendien binnen één tot enkele uren (veelal binnen 12 uur) resulteren in levensbedreigende complicaties zoals ritmestoornissen, ademdepressie en coma.

Symptomen per orgaansysteem:

- Cardiovasculair: hypotensie en syncope, QRS-verbreding en QT-verlenging, AV-blok, ventriculaire aritmieën en torsades des pointes
- Respiratoir: longoedeem en ademhalingsdepressie
- Neurologisch: verwardheid, delirium, insulpen, ataxie en coma
- Visus en gehoor: diplopie, visusverlies (veelal reversibel; zeer hoge doseringen kunnen echter ook resulteren in retinopathie en irreversibele blindheid), tinnitus, vestibulaire dysfunctie
- Gastro-intestinaal: misselijkheid, braken, diarree, leverfunctiestoornissen
- Musculoskeletaal: myopathie en spierzwakte (proximaal>distaal)
- Hematologisch: trombocytopenie, agranulocytose, hemolyse (bij G6PD deficiëntie), DIS (gedissemineerde intravasculaire stolling)
- Overig: hypoglykemie en hypokaliëmie (waarbij de ernst van de hypokaliëmie is gecorreleerd met de mate van intoxicatie (14))

De aritmieën kunnen worden verklaard door het membraan stabiliserend effect van chloroquine en hydroxychloroquine, zoals gezien wordt bij klasse 1a-antiaritmica. Hierdoor treedt vermindering op van de myocardprikkelbaarheid, vertraging van de prikkelgeleiding en verlenging van de refractaire periode. Daarnaast hebben chloroquine en hydroxychloroquine een negatief inotropisch effect en treedt perifere vasodilatatie op (15).

Klinisch beeld bij een chronische intoxicatie

Het klinisch beeld van een chronische (hydroxy)chloroquine intoxicatie kan verschijnselen geven zoals duizeligheid, malaise, gebrek aan eetlust, extrapiramidale verschijnselen, retinopathie, cardiomyopathie, cardiale geleidingsstoornissen en spierzwakte (9, 15, 16).

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 (17).

Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

Chloroquine

Benodigd voor het bepalen van de chloroquineconcentratie:

Afnamemoment:	Niet binnen 4-6 uur na inname
Materiaal:	0,5 ml serum
Methode:	LC-MS
Therapeutische waarden:	3-640 µg/l
Toxische waarden:	groter dan 500-1000 µg/l

Hydroxychloroquine

Benodigd voor het bepalen van de hydroxychloroquineconcentratie:

Afnamemoment:	Niet binnen 4-6 uur na inname
Materiaal:	0,5 ml serum
Methode:	LC-MS
Therapeutische waarden:	100-200 µg/l (afh. van indicatie)
Toxische waarden:	groter dan 2500 µg/l

Overige diagnostiek

Electrocardiogram

Laboratoriumonderzoek: bloedbeeld, elektrolyten, glucose, kreatinine, ALAT, gamma-GT en bloedgas

Therapie

Absorptievermindering

Maagspoelen kan worden overwogen bij levensbedreigende intoxicaties binnen 1 uur na inname (15). Ook resorptievermindering door toepassing van actieve kool en een laxans lijkt zinvol als de (hydroxy)chloroquine-intoxicatie wordt gepresenteerd binnen 1 uur na inname (zie tabel 1) (18-20). Bij patiënten met (een verhoogd risico op) bewustzijnsverlies dienen maagspoeling en resorptievermindering met actieve kool pas plaats te vinden na intubatie.

Eliminatieversnelling

Door o.a. het grote verdelingsvolume, de hoge mate van eiwitbinding en de lange halfwaardetijd zijn hemodialyse en hemoperfusie niet zinvol bij chloroquine en hydroxychloroquine intoxicaties (10).

Symptoombestrijding

De behandeling van (hydroxychloroquine)intoxicaties is symptomatisch.

Cardiotoxiciteit en hypotensie

- Bij ernstige (hydroxychloroquine)intoxicaties wordt behandeling met hoge doseringen diazepam geadviseerd i.v.m. een potentieel gunstig effect op aritmieën en circulatoire collaps (zie tabel 1). Bij toepassing van dergelijke doseringen diazepam dient de patiënt geïntubeerd te zijn [6, 15].
- Hypotensie: intraveneuze vloeistofoediening en adrenaline (geeft vasoconstrictie en reduceert de intraventriculaire geleidingstijd, zie tabel 1 (21))
- Aritmieën: natriumbicarbonaat (zie tabel 1). Titreer op geleide van de plasma pH (doel pH is 7,45-7,55) én op geleide van het ECG en de vitale kenmerken. [6] Wees beducht op een mogelijke verergering van de hypokaliëmie. In het geval van Torsades des Pointes is magnesiumsulfaat het middel van eerste keus (zie tabel 1). Vermijd klasse 1A, 1C en III antiaritmica.

Hypokaliëmie

Wees in de vroege fase terughoudend met de correctie van hypokaliëmie. 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 hyperkaliëmie geven. Bij een ernstige hypokaliëmie (<2.0 mmol/L), langdurig aanhoudende (>8 uur) hypokaliëmie of bij aritmieën kan voorzichtig (80-160 mmol/24 uur) worden gesuppleerd onder frequente kaliumcontroles [6, 11].

Hypoglykemie

Geef bij een ernstige hypoglykemie 10g glucose intraveneus als langzame i.v. bolus (verwachte stijging 2 mmol/L per 10g glucose) en controleer glucose <10 minuten. Zo nodig herhalen. (15).

Acidose

(Hydroxy)chloroquine intoxicaties kunnen een lactatacidose veroorzaken. Deze is o.a. secundair aan convulsies en hypotensie bij cardiotoxiciteit. Behandeling eerst de mogelijke onderliggende oorzaak. Bij een ernstige acidose (pH <7,0) en onvoldoende effect van deze oorzakelijke behandeling kan natriumbicarbonaat worden toegediend om de metabole acidose te corrigeren. Streef daarbij naar een bicarbonaat van 15 mmol/L en waak voor een verdieping van een eventuele hypokaliëmie (22).

Convulsies

Convulsies kunnen met diazepam worden bestreden. Bij aanhoudende convulsies kan propofol gegeven worden. Vermijd bij voorkeur barbituraten i.v.m. de vasodilatatoire en negatief inotrope effecten (8).

Overige therapie- intraveneuze lipidenemulsie

Er zijn een aantal case-reports beschreven waarbij intraveneuze lipidenemulsie met succes is toegepast bij (hydroxy)chloroquine intoxicatie (23-26). Bij een ernstige (hydroxy)chloroquine intoxicatie kan intraveneuze lipidenemulsie overwogen worden ter preventie of ter behandeling van cardiovasculaire complicaties. (zie tabel 1). (25)(24)

Tabel 1. Doseerschema geneesmiddelen

Geneesmiddel	Leeftijd (in jaren)	Dosering	Bijzonderheden
Actieve kool (Carbomix)	≥12 4-11 < 4	50 g (1 flacon) 25 g (½ flacon) 12,5 g (¼ flacon)	
Adrenaline	> 1 maand	0,25 µg/kg/min, verhogen met stappen van 0,25 µg/kg/min totdat een adequate bloeddruk is bereikt	
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.
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]
Magnesiumsulfaat	>1 maand	15-30 mg (= 1.5-3 mg magnesium) per kg lichaamsgewicht in 3 min, zo nodig herhalen, gevolgd door onderhoudsdosering 3-20 mg (= 0.3-2 mg magnesium) per kg lichaamsgewicht per uur als continue infusie	Toediening onder ritmemonitoring
	>18	1-2 g (= 99-198 mg magnesium) in 5-20 min, gevolgd door onderhoudsbehandeling 3-20 mg (= 0.3-2 mg magnesium) per minuut	
Natriumbicarbonaat	> 18	HCO ₃ ⁻ , 1-2 mmol/kg lichaamsgewicht → 50 ml NaHCO ₃ 8,4% (HCO ₃ ⁻ 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: hypokaliëmie t.g.v. toediening natriumbicarbonaat

Auteurs

Dr. L. Van de Wijer, internist klinisch-farmacoloog i. o.
Prof. Dr. C. Kramers, internist-klinisch farmacoloog

Literatuur

Bijlagen

Tekst invoegen

Revisie

Tekst invoegen

1. Jordan P, Brookes JG, Nikolic G, Le Couteur DG. Hydroxychloroquine overdose: Toxicokinetics and management. *J Toxicol-Clin Toxic.* 1999;37(7):861-4.
2. Voriconazol. [cited 22 December 2023]. In: KNMP Kennisbank [Internet]. Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, [cited 22 December 2023]. Available from: https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S2828.html.
3. Hydroxychloroquine. [cited 22 December 2023]. In: Kennisbank [Internet]. KNMP, [cited 22 December 2023]. Available from: https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S1278.html.

4. Hydroxychloroquine. 22 February 2024. In: Farmacotherapeutisch Kompas [Internet]. Zorginstituut Nederland. Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/h/hydroxychloroquine>.
5. Chloroquine. 22 February 2024. In: Farmacotherapeutisch Kompas [Internet]. Zorginstituut Nederland. Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/chloroquine#eigenschappen>.
6. Axfors C, Schmitt AM, Janiaud P, van't Hooft J, Abd-Elsalam S, Abdo EF, et al. Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials. *Nat Commun*. 2021;12(1).
7. Jaeger A, Sauder P, Kopferschmitt J, Flesch F. Clinical-Features and Management of Poisoning Due to Antimalarial-Drugs. *Med Toxicol Adv Drug*. 1987;2(4):242-73.
8. Clemessy JL, Taboulet P, Hoffman JR, Hantson P, Barriot P, Bismuth C, Baud FJ. Treatment of acute chloroquine poisoning: A 5-year experience. *Crit Care Med*. 1996;24(7):1189-95.
9. Chloroquine and related drugs [Internet]. IBM Watson Health.
10. Berling I, King JD, Shepherd G, Hoffman RS, Alhatali B, Lavergne V, et al. Extracorporeal Treatment for Chloroquine, Hydroxychloroquine, and Quinine Poisoning: Systematic Review and Recommendations from the EXTRIP Workgroup. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(10):2475-89.
11. al. DRCE. *Medical Toxicology*. 3rd ed: Lippincot Williams & Wilkins; 2004.
12. Lim HS, Im JS, Cho JY, Bae KS, Klein TA, Yeom JS, et al. Pharmacokinetics of Hydroxychloroquine and Its Clinical Implications in Chemoprophylaxis against Malaria Caused by. *Antimicrob Agents Ch*. 2009;53(4):1468-75.
13. Olgers TJ, Tulleken, J.E., Monteban-Kooistra, W.E., . Ernstige intoxicatie met hydroxychloroquine met hemodynamische instabiliteit: casuïstische ondersteuning voor behandeling met diazepam. *Ntvg*. 2008;152:509-12.
14. Clemessy JL, Favier C, Borron SW, Hantson PE, Vicaut E, Baud FJ. Hypokalemia Related to Acute Chloroquine Ingestion. *Lancet*. 1995;346(8979):877-80.
15. Della Porta A, Bornstein K, Coye A, Montrieff T, Long B, Parris MA. Acute chloroquine and hydroxychloroquine toxicity: A review for emergency clinicians. *Am J Emerg Med*. 2020;38(10):2209-17.
16. Doyno C, Sobieraj DM, Baker WL. Toxicity of chloroquine and hydroxychloroquine following therapeutic use or overdose. *Clin Toxicol (Phila)*. 2021;59(1):12-23.
17. al VPe. *Emergency Toxicology*. 2nd ed: Lippincot-Raven; 1998.
18. Neuvonen PJ, Kivisto KT, Laine K, Pyykko K. Prevention of Chloroquine Absorption by Activated-Charcoal. *Hum Exp Toxicol*. 1992;11(2):117-20.
19. Wilkinson R, Mahatane J, Wade P, Pasvol G. Chloroquine Poisoning. *Brit Med J*. 1993;307(6902):504-.
20. Kivisto KT, Neuvonen PJ. Activated charcoal for chloroquine poisoning. *BMJ*. 1993;307(6911):1068.
21. Mégarbane B, Bloch V, Hirt D, Debray M, Résière D, Deye N, Baud FJ. Blood concentrations are better predictors of chloroquine poisoning severity than plasma concentrations: a prospective study with modeling of the concentration/effect relationships. *Clin Toxicol*. 2010;48(9):904-15.
22. Centrum NVI. Natriumbicarbonaat toedienen bij intoxicaties. Available from: <https://www.vergiftigen.info/>.
23. McBeth PB, Missirlis PI, Brar H, Dhingra V. Novel Therapies for Myocardial Irritability following Extreme Hydroxychloroquine Toxicity. *Case Rep Emerg Med*. 2015;2015:692948.
24. ten Broeke R, Mestrom E, Woo L, Kreeftenberg H. Early treatment with intravenous lipid emulsion in a potentially lethal hydroxychloroquine intoxication. *Neth J Med*. 2016;74(5):210-4.
25. Haesendonck R, De Winter S, Verelst S, Sabbe MB. Intravenous lipid emulsion for intentional Chloroquine poisoning. *Clin Toxicol*. 2012;50(3):223-.
26. Murphy LR, Maskell KF, Kmiecik KJ, Shaffer BM. Intravenous Lipid Emulsion Use for Severe Hydroxychloroquine Toxicity. *Am J Ther*. 2018;25(2):e273-e5.