



## **Gebruik van chloroquine en hydroxychloroquine bij (kwetsbare) ouderen**

### Inleiding

In de Nederlandse situatie is de SWAB (Stichting Werkgroep Antibioticabeleid) richtlijn leidend in de behandeling van COVID-19.<sup>1</sup> In de eerste versie van de richtlijn kwam (hydroxy)chloroquine in aanmerking voor experimentele behandeling van COVID-19. Ondanks dat er nog nauwelijks data beschikbaar zijn over effectiviteit en veiligheid bij COVID-19, werd het middel buiten trialverband toegepast in Nederland. Ook bij ouderen diende de keuze om wel of niet te starten met (hydroxy)chloroquine zich aan in de praktijk, aangezien een groot deel van de COVID-19 patiënten in het ziekenhuis ouder is dan 70 (58%)<sup>2</sup>. Deze leidraad is tot stand gekomen omdat er behoefte was aan het delen van beschikbare informatie, ervaring en inzichten ten aanzien van het gebruik van (hydroxy)chloroquine bij ouderen. De leidraad vat de beschikbare literatuur bij ouderen en overwegingen vanuit de farmacologische eigenschappen en geringe praktijkervaring samen.

De leidraad richt zich alleen op ouderen (>70 jaar) met COVID-19 binnen studieverband, omdat (hydroxy)chloroquine niet meer als behandeloptie genoemd wordt in de meest actuele SWAB COVID-19 richtlijn<sup>1</sup>.

### Literatuur over effectiviteit bij COVID-19

Chloroquine en hydroxychloroquine hebben in vitro activiteit tegen SARS-CoV-2 en kunnen in de standaarddosering waarschijnlijk antivirale activiteit bereiken. Op het moment van schrijven van dit standpunt zijn er echter geen klinische studies beschikbaar waaruit klinische effectiviteit van (hydroxy)chloroquine bij behandeling van COVID-19 blijkt. Er zijn geen studies over de effectiviteit van (hydroxy)chloroquine bij COVID-19 bij ouderen. Informatie over beschikbare studies is te vinden in het document 'Studieresultaten Medicamenteuze behandeling COVID-19' op de website van de Federatie Medisch Specialisten<sup>3</sup>.

### Literatuur over veiligheid:

Er is een Braziliaanse studie (pre-print, geen peer-review)<sup>4</sup> die veiligheid van chloroquine bij COVID-19 onderzocht. Het betreft een gerandomiseerde dubbelblinde clinical trial (N=81), die hoge dosis chloroquine gedurende 10 dagen (totale dosis 12 gram = 2dd360 mg base = dichtbij Nederlandse dosering van 2dd300mg) met lage dosis gedurende 5 dagen (totale dosis 2.7 gram) vergeleek. Er waren 5 patiënten >75 jaar geïncludeerd, die allen in de hoge dosis groep zaten. Er was geen verschil in hematologische of nefrologische toxiciteit tussen de groepen. QTc verlenging en ventriculaire tachycardie traden vaker op in de hoge dosis groep, maar dit was niet significant. Totale mortaliteit op dag 13 was 27% (22 patiënten), in de hoge dosisgroep was



de mortaliteit 39% en de lage dosisgroep 15%. De mortaliteit in de hoge dosis chloroquine groep was significant hoger dan de mortaliteit in andere onderzoeken zonder behandeling met chloroquine. Deze behandelarm van de studie is daarom voortijdig gestopt. 2 van de 22 overleden patiënten waren ouder dan 75 jaar. Verdere follow-up volgt nog.

Er is een snelle review gedaan over bijwerkingen van (hydroxy)chloroquine bij ouderen bij andere indicaties dan COVID-19, gericht op de uitkomsten mortaliteit, cardiale events, gastro-intestinale symptomen, psychische symptomen en hypoglykemie (bijlage 1). Dit resulteerde in 4 bruikbare artikelen. Er zijn 3 gerandomiseerde gecontroleerde studies die hydroxychloroquine bij ouderen hebben onderzocht (N totaal = 554). De studies zijn uitgevoerd met lagere doseringen en langere behandelduur (dosis 200-400 mg per dag, duur 11-18 maanden) dan de dosis en duur bij COVID-19 die werd geadviseerd in de oude SWAB richtlijn. De studies rapporteren geen significant verhoogde mortaliteit, toename van cardiale events of gastro-intestinale symptomen bij oudere patiënten die met hydroxychloroquine werden behandeld in vergelijking met placebo. Psychische symptomen en hypoglykemie werden niet gerapporteerd, QTc-tijd werd niet systematisch gecontroleerd. De studies hebben alle drie een lage bewijsgraad vanwege de kleine aantallen patiënten. Verder was er één observationele studie die de incidentie van psychose en angst onderzocht bij gebruik van chloroquine, waarbij ouderen geïnccludeerd werden. In een nested case control cohortstudie<sup>5</sup> op basis van huisartsgegevens werd de incidentie van psychose en angst bij personen die chloroquine kregen als malariaprofylaxe (N=47) vergeleken met patiënten die geen malariaprofylaxe kregen (N=537), precieze dosering en duur onbekend. Er was geen verschil in incidentie per 1000 persoonsjaren van psychose of angst tussen beide groepen (10.6 vs. 9.8). Subanalyse van patiënten > 70 jaar (N=16) toonde een verhoogde incidentie per 1000 persoonsjaren van psychose en angst (34, N=5) in vergelijking met patiënten zonder chloroquine (6, N=11). Patiënten aantallen waren echter zeer klein en bewijsgraad daardoor zeer laag.

Het **Lareb** registreert gemelde bijwerkingen van chloroquine en hydroxychloroquine. Op deze website wordt het aantal meldingen weergegeven voor chloroquine onderverdeeld naar leeftijd. Van de 77 meldingen was 16,9% van de meldingen afkomstig van mensen boven de 60 jaar. Voor hydroxychloroquine worden 34% van de meldingen (n=536) gedaan door patiënten boven de 60 jaar. Bijwerkingen betreffen o.a: Klachten aan: ademhalingsstelsel en borstkas (18), Bloed- en lymfestelsel (9), Bloedvaten (13), Huid- en onderhuid (191), maag-darmstelsel (137), Toedieningsplaats en lichaam algemeen (171), Psychisch (44), Oor en evenwichtsorgaan (30).

**Eudravigilance** is het informatiesysteem voor het beheer van gegevens afkomstig uit veiligheidsrapportages die door het Europees Geneesmiddelenbureau zijn gecreëerd met meldingen over bijwerkingen voor geneesmiddelen die zijn toegelaten in de EU. Van de totaal



293 veiligheid meldingen voor (hydroxy)chloroquine was de gemiddelde leeftijd 62 jaar en was 68,6 % bij mannen. Er zijn 26 casus met een fatale uitkomst waarvan 84% bij mannen. 73 casus betroffen gecombineerd gebruik van hydroxychloroquine en azitromycine.

#### Farmacokinetiek en dynamiek bij ouderen

Er zijn geen gegevens over de farmacokinetiek bij ouderen. Onderstaande berust op beredenering volgens farmacologische principes.

Ouderen hebben afname van de nierfunctie waardoor eliminatie is vertraagd. Gezien het grote verdelingsvolume van (hydroxy)chloroquine lijkt de invloed van afgenomen nierfunctie op de plasmaspiegels en daarmee op het eventuele ontstaan van bijwerkingen minder relevant en is er dus op voorhand geen reden om de oplaaddosis aan te passen. Dat hydroxychloroquine voor een minder groot deel renaal geklaard wordt geeft dan ook geen duidelijk voordeel boven chloroquine.

(Hydroxy)chloroquine is een lipofiel middel met zeer hoge weefselaffiniteit, dat vooral in organen opslaat (concentraties 300-500x zo hoog als in plasma), concentraties in vetweefsel zijn niet bekend. Lipofiele middelen kunnen bij ouderen accumuleren door relatieve toename van lichaamsvet<sup>6</sup>, zodat de eliminatiehalfwaardetijd verlengd wordt. Gezien de korte behandelduur van (hydroxy)chloroquine bij COVID-19 is dit effect waarschijnlijk klein.

#### *Interacties:*

Er zijn veel interacties bekend tussen (hydroxy)chloroquine en andere middelen. Interacties op farmacodynamisch niveau betreffen vooral het verhoogde risico op QTc verlenging in combinatie met andere QTc verlengende medicatie. Op farmacokinetisch niveau remt (hydroxy)chloroquine CYP2D6 en P-glycoproteïne. Interacties binnen het cytochroom-P450 enzymstelsel of als gevolg van remming van het P-glycoproteïne kunnen spiegels van comedicatie of (hydroxy)chloroquine verhogen of verlagen. Informatie over interacties is beschikbaar via de KNMP kennisbank<sup>7</sup>. Bij ouderen met comorbiditeit en hiermee samengaande polyfarmacie moet men extra alert zijn op deze interacties.

#### Overwegingen bij ouderen

##### *Ondervoeding en gastro-intestinale bijwerkingen:*

Kwetsbare ouderen hebben een hoger risico op ondervoeding bij ziekenhuisopname dan niet kwetsbare ouderen<sup>8</sup>. Dit risico op ondervoeding wordt groter door de gastro-intestinale klachten bij COVID-19 (anorexie, diarree<sup>9</sup>) en de gastro-intestinale bijwerkingen van (hydroxy)chloroquine. Er is geen bewijs dat gastro-intestinale bijwerkingen vaker optreden bij



ouderen. Indien gastro-intestinale bijwerkingen optreden of de gastro-intestinale klachten verergeren, moet overwogen worden om de totale dosis te verdelen over 3 momenten (3dd200mg i.p.v. 2dd300mg), metoclopramide (als QTc tijd dat toelaat) of granisetron toe te voegen of de behandeling met chloroquine te staken. Inname met voedsel kan de gastro-intestinale bijwerkingen beperken<sup>10,11</sup>.

#### *Delier, psychose en angst:*

Uit de weinige ervaring met het ziektebeeld tot nu toe lijkt een hoge incidentie van delier (79%<sup>9</sup>) en angst bij kwetsbare ouderen. Dit zou een uiting van ernstige ziekte, hyperinflammatie en onderliggende kwetsbaarheid (zoals reeds bekende cognitieve stoornissen) kunnen zijn, maar het onderscheid met een mogelijke bijwerking van (hydroxy)chloroquine is bij later optreden of verergeren van een delier, niet goed te maken. In de resultaten van trials met hydroxychloroquine bij ouderen wordt geen delier, psychose of angst gerapporteerd (bijlage 1), ook niet bij patiënten met de ziekte van Alzheimer<sup>12</sup>, maar deze studies hebben een lage bewijsgraad en de doseringen zijn lager dan de dosering die werd toegediend bij COVID-19. Multimorbiditeit en frailty zijn niet gerapporteerd.

Het reeds bestaan van een delier bij opname is geen harde contra-indicatie om (hydroxy)chloroquine voor te schrijven binnen studieverband, maar terughoudendheid is gezien de gevoeligheid van kwetsbare ouderen voor (centrale) bijwerkingen gepast. Als een delier tijdens de behandeling optreedt, moet (hydroxy)chloroquine laagdrempelig gestaakt worden. Indien er noodzaak is tot medicamenteuze behandeling van een delier, kan met antipsychotica behandeld worden conform het 'stroomschema medicamenteuze behandeling van delier bij gelijktijdige behandeling met COVID-19 medicatie'<sup>13</sup>. Indien interactie met (hydroxy)chloroquine de optimale behandeling voor het delier belemmert, moet sterk overwogen worden (hydroxy)chloroquine te staken. Echter door de lange eliminatie halfwaardetijd is de kans op het optreden van QTc verlenging bij behandeling met antipsychotica ook na stoppen van (hydroxy)chloroquine verhoogd.

#### *Cardiale events:*

Er is geen bewijs dat het risico op cardiale events en QTc verlenging bij gebruik van (hydroxy)chloroquine groter is bij ouderen dan bij jongere volwassenen. De huidige richtlijnen over het starten/staken bij cardiale comorbiditeit en/of QTc verlenging en het maken van een ECG tijdens de behandeling gelden dus ook voor ouderen. Er dient rekening gehouden te worden met andere QTc verlengende medicatie, die door ouderen met multimorbiditeit gebruikt kunnen worden. Gebruik van QTc verlengende comedicatie met urgentie tot continueren (bv. antidepressiva) kan een reden zijn om niet te starten met (hydroxy)chloroquine.



### *Mortaliteit:*

Er is geen duidelijk bewijs voor een hogere mortaliteit bij ouderen tijdens het gebruik van (hydroxy)chloroquine. Maar ook hier geldt dat de kwetsbare ouderen niet in de trials zijn meegenomen en bewijsgraad laag is.

### **Conclusie**

Gezien het ontbreken van effectiviteits- en veiligheidsstudies is voorschrijven van (hydroxy)chloroquine niet aan te bevelen voor de behandeling van COVID-19 bij (kwetsbare) ouderen.

### **Aanbevelingen**

Gebruik (hydroxy)chloroquine bij COVID-19 patiënten alleen in onderzoeksverband en in lijn met de SWAB-behandelrichtlijn.<sup>1</sup> Wanneer (hydroxy)chloroquine aan ouderen wordt voorgeschreven dient het volgende in overweging te worden genomen:

- De farmacokinetiek en -dynamiek van (hydroxy)chloroquine, de beschikbare literatuur en praktijkervaring tot nu toe geven geen aanleiding om het advies van SWAB<sup>1</sup> wat betreft indicatie, dosis of duur aan te passen voor (kwetsbare) ouderen. Er is geen voorkeur voor één van beide middelen.
- Gezien het ontbreken van veiligheidsstudies bij (kwetsbare) ouderen wordt het meten van voor ouderen relevante veiligheidsuitkomsten aanbevolen (o.a. delier).
- Staken van behandeling moet sterk overwogen worden wanneer na start van (hydroxy)chloroquine gastro-intestinale klachten, een delier of QTc verlenging optreedt.
- Interacties met comedicaatie van patiënt moeten beoordeeld worden, bij voorkeur aan de hand van interactie informatie in de KNMP kennisbank. Indien interactie met (hydroxy)chloroquine de optimale behandeling van andere aandoeningen (b.v. antipsychotica bij een delier) belemmert, moet sterk overwogen worden (hydroxy)chloroquine te staken of niet te starten.



**Aan deze leidraad werkten mee:**

Dr. Wilma Knol (klinisch geriater en klinisch farmacoloog UMC Utrecht)

Drs. Sanne van Haren Noman (klinisch geriater UMC Utrecht)

Drs. Ralf Vingerhoets (klinisch geriater en klinisch farmacoloog Elizabeth-Tweesteden ziekenhuis Tilburg)

Drs. Anne Jacobs (klinisch geriater en klinisch farmacoloog Catharina ziekenhuis Eindhoven)

Bij het opstellen van dit document hebben de volgende personen namens hun partijen meegelezen en op enig moment input geleverd:

Dr. Frederiek van den Bos (internist ouderengeneeskunde UMC Utrecht, namens de Nederlands Internisten Vereniging (NIV, sectie ouderengeneeskunde)

Prof. dr. Kees Kramers (internist, klinisch farmacoloog en hoogleraar medicatieveiligheid Radboud UMC)

Dr. Tessa van den Beukel (internist-ouderengeneeskunde i.o. en internist-klinisch farmacoloog i.o. Amsterdam UMC)

Prof. dr. Rob van Marum (klinisch geriater, klinisch farmacoloog en hoogleraar farmacotherapie bij ouderen Amsterdam UMC, locatie VUmc)

Met dank aan het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten voor de rapid review.

Gezien de snelheid van de ontwikkelingen rondom het Corona-virus/COVID-19 en het bijbehorende (medisch inhoudelijke) beleid zal gedeelde en gepubliceerde informatie door de tijd worden ingehaald en door voortschrijdend inzicht mogelijk zijn achterhaald. Dit vraagt van iedereen eigen afwegingen en verantwoordelijkheid wat hij/zij met de informatie doet en in hoeverre deze geschikt is om te verspreiden.

---

<sup>1</sup> Medicamenteuze behandelopties bij patiënten met COVID-19 (infecties met SARS-CoV-2), <https://swab.nl/nl/covid-19>; geraadpleegd op 6-5-2020

<sup>2</sup> Murk et al; COVID-19-patiënten in het Elisabeth-Tweesteden Ziekenhuis; Ned Tijdschr Geneeskd. 2020;164:D5002

<sup>3</sup> Studieresultaten Medicamenteuze behandeling COVID-19; Federatie Medisch Specialisten via website [www.demedischspecialist.nl](http://www.demedischspecialist.nl). Op 28-4-2020 geraadpleegd via



---

[https://www.demedischspecialist.nl/sites/default/files/Studieresultaten%20Medicamenteuze%20behandeling%20COVID-19\\_1.pdf](https://www.demedischspecialist.nl/sites/default/files/Studieresultaten%20Medicamenteuze%20behandeling%20COVID-19_1.pdf)

<sup>4</sup> Borba et al; Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study); medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20056424>

<sup>5</sup> Schneider et al; Antimalarial chemoprophylaxis and the risk of neuropsychiatric disorders. *Travel medicine and infectious disease*, 2013; 11(2), 71-80.

<sup>6</sup> Drenth-van Maanen et al; Prescribing medicines to older people—How to consider the impact of ageing on human organ and body functions; *British Journal of Clinical Pharmacology* 2019; 1-10

<sup>7</sup> KNMP kennisbank informatie chloroquine en hydroxychloroquine via [www.kennisbank.knmp.nl](http://www.kennisbank.knmp.nl) geraadpleegd op 21-4-2020

<sup>8</sup> O'Shea et al; Malnutrition in hospitalized older adults: a multicenter observational study of prevalence, associations and outcomes. *J Nutr Health Aging* 2017; Vol 21, No 7

<sup>9</sup> Olde Rikkert et al; Atypisch beeld van COVID-19 bij oudere patiënten; *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2020;164:D5004

<sup>10</sup> Lareb: ACQ (chloroquine) en hydroxychloroquine via [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl) geraadpleegd op 16-4-2020

<sup>11</sup> Uptodate: Hydroxychloroquine drug information via [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) geraadpleegd op 16-4-2020

<sup>12</sup> Van Gool et al; Effect of hydroxychloroquine on progression of dementia in early Alzheimer's disease: an 18-month randomised, double-blind, placebo-controlled study; *Lancet* 2001; 358: 455–60

<sup>13</sup> Stroomschema medicamenteuze behandeling bij delier bij gelijktijdige behandeling van COVID-19 medicatie, via <https://www.nvkg.nl/professionals/nvkg/delier> geraadpleegd op 16-4-2020