

Clcr = creatinineklaring

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Salako LA ea. Pharmacokinetics of chloroquine in renal insufficiency. Afr J Med Med Sci 1984;13: 177-82.	3	$t_{1/2}$ verlengd en afname excretie bij 6 patiënten met plasmacreatinine 1.6-12.7 mg/100 ml (Clcr $\approx$ 5-56 ml/min, gem. 26.6 ml/min, berekend met MDRD) in vergelijking met 12 gezonde personen na 1-malig 600 mg chloroquinebase oraal. $t_{1/2}$ (h): van 74.7 naar 191.4; $AUC_{144h-\infty}/AUC_{totaal}$ (%): van 30.4 naar 44.6. Concentratie desethylchloroquine t.o.v. die van chloroquine bij patiënten lager: na 24 uur 38.6% vs. 18.4%; na 144 uur 50.3% vs. 31.3%.	'This study shows that chloroquine is eliminated more slowly in renal patients. In such patients it would be appropriate to reduce dosage in order to prevent early onset of toxic effects.'

Overig	Opmerkingen
SPC AC-CQ chloroquine oktober 2018	voorzichtigheid is geboden bij nierinsufficiëntie Fabrikant gebeld: info is gebaseerd op uitscheiding chloroquine via nieren. Verwijzen verder naar Martindale 33e ed. waarin staat dat voor patiënten met nierfunctiestoornissen geen aanpassingen nodig zijn bij behandeling malaria, bij malaria profylaxe alleen bij ernstig nierfalen, bij langer gebruik wel aanpassing dosering nodig.
Martindale: The extra Pharmacopoeia. 34th ed., 2005: 448-52:	Although the elimination of chloroquine is prolonged in renal impairment no dosage adjustment is required in the treatment of malaria. Similarly, dosage reduction is not required for chloroquine prophylaxis except in those with severe renal impairment. Doses tend to be reduced when it is given for longer periods to patients with renal impairment. (Bronvermelding ontbreekt).

Risicogroep	
-------------	--

Opmerkingen:

- Werkgroep 7-4-2020: bij gebruik van chloroquine bij **COVID-19** het advies van SWAB volgen: bij creatinineklaring kleiner dan 10 ml/min en/of CVVH, hemodialyse of peritoneaal dialyse wordt een dosisreductie van 50% geadviseerd, vanaf dag 2 (1dd 300 mg). Zie https://swab.nl/nl/covid-19#to_10. Opmerking toevoegen over risico op hartritmestoornissen. Zie ook volgende pagina voor onderbouwing advies opgesteld door SWAB.
- Werkgroep 2005: het risico op toxiciteit is bij chloroquine vrij groot. Het lijkt gewenst op te letten bij Clcr < 30 ml/min, vooral bij langdurig gebruik. Bij ernstige indicaties kunnen hoge doseringen worden gebruikt, die ondanks de risico's toch acceptabel kunnen zijn. Een algemeen, concreet advies is dan moeilijk te geven. Er moet per patiënt een afweging worden gemaakt tussen risico op toxiciteit en beoogd effect.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	30 ml/min	25 oktober 2005

Dosering van chloroquine (CQ) bij nierinsufficiëntie en nierfunctie vervangende therapie

*Dit betreft empirisch beleid vanwege het grote verdelingsvolume van CQ.

Kernpunten:

- Chloroquine wordt voor ongeveer de helft renaal geklaard, waarbij tubulaire secretie een aanzienlijke rol speelt
- Bij een eGFR van 10-30 ml/min kan de normale dosering worden gehandhaafd
- Bij een eGFR van < 10 ml/min dient de dosering te worden gehalveerd vanaf dag 2* van de behandeling (1 x daags 300 mg)
- Bij hemodialyse en peritoneaaldialyse dient de dosering te worden gehalveerd vanaf dag 2* van de behandeling (1 x daags 300 mg)
- Voor CVVH kan geen eenduidig doseringsadvies worden gegeven. Overweeg om, conform advies bij hemodialyse en peritoneaaldialyse, vanaf dag 2* van de behandeling 1 x daags 300 mg te hanteren.

Diverse gangbare bronnen beschrijven doseringsadviezen bij nierinsufficiëntie (zie onderstaande tabel). Bij een eGFR < 10 ml/min wordt veelal geadviseerd om de dosering met 50% te verlagen. Bij een eGFR van > 10 ml/min wordt geen dosisaanpassing voorgesteld.

eGFR	30-50 ml/min	10-30 ml/min	< 10 ml/min
Renal drug handbook	100%	100%	50%
KNMP Kennisbank	100%	Geen advies, risico's afwegen	Geen advies, risico's afwegen
Micromedex	100%	100%	50%
SPC		Geen advies	Geen advies

Farmacologische overwegingen – de bijdrage van renale

klaring

CQ wordt gekenmerkt door een ontzettend groot verdelingsvolume (200-800 L/kg) en een lange halfwaardetijd (2 weken). CQ wordt in de lever gemetaboliseerd tot de actieve metaboliet desethylchloroquine en overige metabolieten via cytochroom P450 enzymen. Van een dosis wordt 50-60% met de urine uitgescheiden, waarvan ong. 70% onveranderd en ong. 23% als actieve desethylmetaboliet.

Meerdere PK studies lieten zien dat de renale klaring van CQ, met gemiddelde waarden van 316-454 ml/min (1, 2), aanzienlijk veel hoger is dan de glomerulaire filtratiesnelheid (tot ca. 120 ml/min bij goede nierfunctie). Dit duidt erop dat tubulaire secretie een belangrijke rol speelt bij de renale klaring van CQ. Actief transport via multidrug and toxin extrusion protein 1 (MATE-1) speelt hierbij mogelijk een rol (3). Gezien de grote bijdrage van tubulaire secretie is het de vraag in welke mate een eventuele achteruitgang van de MDRD/CKD-EPI representatief is voor de renale klaring van CQ.

Uiteindelijk zullen de data uit lopend onderzoek uit moeten wijzen hoe de PK er daadwerkelijk uit ziet bij patiënten met COVID-19 en in het bijzonder bij nierinsufficiëntie. Op dit moment is er echter onvoldoende onderbouwing om de dosering op voorhand te verlagen bij een eGFR van 10-30 ml/min bij deze korte behandelduur, tenzij er sprake is van toxiciteit. Het is dan ook raadzaam om dosisaanpassingen primair op geleide van toxiciteit (bijvoorbeeld ECG afwijkingen) te overwegen, waarbij nierinsufficiëntie mogelijk een bijdragende risicofactor is.

Dosering van chloroquine (CQ) bij nierfunctie vervangende therapie

Er worden uiteenlopende adviezen beschreven in de gangbare bronnen, variërend van het vermijden van gebruik tot maximaal doseren in geval van CVVH (zie onderstaande tabel). Het is bijzonder te noemen dat een bron zoals het renal drug handbook bij zowel hemodialyse als CVVH

beschrijft dat het niet verwijderd wordt middels de betreffende dialyse, maar dat bij hemodialyse de dosis gereduceerd zou moeten worden en dat bij CVVH maximaal gedoseerd zou moeten worden. Overigens werd in 1 studie wel beperkte klaring door hemodialyse, namelijk 48-70 ml/min, geobserveerd bij 4 patiënten. De auteurs concludeerden dat dit 14,5% bedroeg van de totale lichaamsklaring bij 'normale patiënten of patiënten met chronische nierinsufficiëntie die niet worden gedialyseerd' (4). Voor hemodialyse en peritoneaaldialyse kan het advies voor een dosisreductie van 50% worden aangehouden. Voor CVVH kan geen eenduidig advies worden gegeven. Pragmatisch gezien kan ervoor gekozen worden om voor alle vormen van dialyse hetzelfde beleid te hanteren.

	Hemodialyse (HDF, high flux)	CVVH	Peritoneaal dialyse
Renal drug handbook	Wordt niet gedialyseerd 50%	Wordt niet gedialyseerd 100%	Wordt niet gedialyseerd 50%
KNMP Kennisbank	Gebruik vermijden	Gebruik vermijden	Gebruik vermijden
SPC	Geen gegevens	Geen gegevens	Geen gegevens
UptoDate	50%	100%	50%

Referenties:

1. Jens Rengelshausen et al Pharmacokinetic interaction of chloroquine and methylene blue combination against malaria. Eur J Clin Pharmacol (2004) 60: 709–715
2. Lars L. Gustafsson et al. Disposition of chloroquine in man after single intravenous and oral doses Br. J. clin. Pharmac. (1983), 15, 471-479
3. Fabian Muller et al. Molecular Mechanism of Renal Tubular Secretion of the Antimalarial Drug Chloroquine ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, July 2011, p. 3091–3098
4. Akintonwa A. et al Hemodialysis clearance of chloroquine in uremic patients. Ther Drug Monit. 1986;8(3):285-7.