

Dialyse hemodialyse: chloroquine

6507

HD = hemodialyse

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Akintonwa A ea. Hemodialysis clearance of chloroquine in uremic patients. Ther Drug Monit 1986;8:285-7.	1	Dialyseklaring 14,5% van totale lichaamsklaring chloroquine bij 4 patiënten die oraal 600 mg chloroquine kregen en 6 uur HD ondergingen.	Auteurs: dialyseklaring moet totale klaring met minstens 30% laten toenemen voor effectieve bestrijding intoxicatie. Die blijft daar ruim onder. Daarom is ook geen dosisaanpassing nodig bij dialyse.

Overig	Opmerkingen
SPC Chloroquine 31 juli 2014.	Eliminatieversnellende behandelingen als hemodialyse zijn niet van waarde gebleken bij de behandeling van chloroquinevergiftiging.

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.

	Wijziging kinetiek	Effect dialyse	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Nee	Ja	24 januari 2017

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.