

Behandling med 4-aminokinoliner vid covid-19 kan ge allvarliga biverkningar

Hydroxiklorokin (Plaquenil) och klorokin (klorokinfosfat) är läkemedel tillhörande gruppen 4-aminokinoliner som fått mycket uppmärksamhet under rådande coronaviruspandemi. Rapporter från exempelvis Kina och Frankrike uppger att dessa läkemedel har effekt på virusreplikation av sars-cov-2 in vitro [1] samt in vivo [2, 3]. I dessa studier föreslås behandlingskurser med 400–600 mg hydroxiklorokin/dag i 5–10 dygn [2, 3]. Fler och större randomiserade studier med adekvata studieprotokoll krävs innan några slutsatser kan dras om effekt och säkerhet vid behandling av covid-19. FDA (Food and Drug Administration), EMA (Europeiska läkemedelsmyndigheten) och Läkemedelsverket rekommenderar behandling med hydroxiklorokin eller klorokin mot covid-19 enbart inom ramen för kliniska prövningar. Denna restriktiva hållning baseras delvis på de kända risker som behandling med 4-aminokinoliner kan medföra.

Markus Svensson, underläkare, geriatriska kliniken, Skånes universitetssjukhus
 ● markussvensson95@gmail.com

»Fler och större randomiserade studier med adekvata studieprotokoll krävs innan några slutsatser kan dras om effekt och säkerhet vid behandling av covid-19.«

HUVUDBUDSKAP

- 4-aminokinoliner har föreslagits som terapikandidater vid covid-19.
- En del patienter drabbas av allvarliga biverkningar vid behandling med 4-aminokinoliner, såsom QTc-förlängning, hypoglykemi och allvarliga hudreaktioner.
- 4-aminokinoliner bör endast användas enligt godkända indikationer eller inom ramen för kliniska prövningar.

Syftet med denna artikel är att beskriva de allvarliga biverkningar som kan uppstå till följd av en kort tids behandling med hydroxiklorokin eller klorokin. En känd långtidsbiverkning är exempelvis retinopati, som uppkommer till följd av vävnadsackumulering i melanininnehållande celler.

Indikationer

Såväl hydroxiklorokin som klorokin används som så kallade DMARD (disease-modifying antireumatic drugs) vid reumatoid artrit, systemisk lupus erythematosus, diskoid lupus erythematosus, polymorf ljuseksem samt juvenil idiopatisk artrit. Dosering varierar beroende på indikation och sjukdomsfas, men ligger vanligen kring 200–600 mg/dag för hydroxiklorokin respektive 160–750 mg/dag för klorokin. Klorokin har även indikation som profylaktisk och kurativ behandling vid malaria.

Kontraindikationer

Viktiga kontraindikationer för behandling med 4-aminokinoliner innefattar befintlig retinopati, synfältsdefekter, porfyri, överkänslighet mot 4-aminokinoliner, epilepsi (klorokin), hörselnervskador (hydroxiklorokin) och psoriasis.

Farmakokinetik

Hydroxiklorokin och klorokin absorberas väl vid peroral administrering. Halveringstiden i blodet är mycket lång, cirka 30–50 dygn. Bindningsgraden till proteiner i plasma är relativt låg, kring 40 procent. 4-aminokinoliner ackumuleras i vissa vävnader, däribland retina, muskler och erythrocyter. Eliminationen sker huvudsakligen via njurarna (~50 procent). Mellan 20 och 50 procent utsöndras i oförändrad form, resterande utsöndras i form av diverse de-etylerade metaboliter [4].

Skillnader mellan hydroxiklorokin och klorokin

Hydroxiklorokin och klorokin är kemiskt närbesläktade substanser. Som namnet antyder har dock hydroxiklorokin en extra hydroxylgrupp i sin molekylära struktur. Hydroxiklorokin anses ha lägre toxicitet än klorokin [5, 6], även om detta på senare tid har ifrågasatts [7]. Framför allt gäller frågan om hydroxiklorokin verkligen har lägre retinal toxicitet än klorokin. Det finns tyvärr inga väl genomförda jämförande studier gjorda i närtid [7]. I dag finns större erfarenhet av förskrivning av hydroxiklorokin än klorokin i Sverige. Av total förskrivning av 4-aminokinoliner står klorokin för knappt 5 procent [8]. Riktlinjer för kontroll avseende retinopati vid långtidsbruk av 4-aminokinoliner är i huvudsak baserade på studier av hydroxiklorokin [9]. Rekommenderad dosering för att undvika retinopati är också baserad på studier av hydroxiklorokin [10].

Således talar tillgänglig kunskap (eller snarare bristen på kunskap) för att hydroxiklorokin fortsatt kommer att användas i första hand vid långtidsbehandling med 4-aminokinoliner.

RISKER VID BEHANDLING

Osäkerhet kring frekvens av allvarliga biverkningar

Hydroxiklorokin och klorokin är läkemedel som tolereras väl av de flesta patienter. Kunskap kring toxicitet och allvarliga biverkningar kommer huvud-

sakligen från retrospektiva studier och fallrapporter [11]. De randomiserade kontrollerade prövningar som finns är små och har ett snävt urval av deltagare, där patienter med exempelvis hög ålder och komorbiditeter ofta exkluderats [11]. Dessa faktorer gör det svårt att veta exakt frekvens av allvarliga biverkningar vid användning av hydroxiklorokin och klorokin i klinisk vardag.

QTc-förlängning

Klorokin och hydroxiklorokin påverkar myokardcellernas repolarisation och förlänger QTc-intervallet (c för »corrected«). Detta ökar risken för potentiellt letala kammararytmier, såsom torsade de pointes. Förlängningen av QTc-intervallet är dosberoende och uppkommer i regel redan kort tid (~4 timmar) efter första dosen [12]. Vid dosering med 600 mg klorokin förlängs QTc i genomsnitt med 6–16 ms [12, 13]. Vid dosering med 1 200 mg klorokin förlängs QTc i genomsnitt med 28 ms [12]. Det måste poängteras att variationen mellan patienter är stor. Hos en studiedeltagare förlängdes QTc med hela 54 ms även vid den lägre dosen (600 mg) [12]. QTc-förlängning vid behandling av barn är likartad den hos vuxna [14].

Det är viktigt att beakta patientens samlade riskfaktorer för QTc-förlängning och torsade de pointes vid

»Klorokin och hydroxiklorokin påverkar myokardcellernas repolarisation och förlänger QTc-intervallet.«

behandling med klorokin eller hydroxiklorokin. Betydande riskfaktorer innefattar hög ålder, hjärtsjukdom, vissa elektrolytrubbningar och samtidig behandling med flera läkemedel som ger QTc-förlängning (Tabell 1) [15, 16]. Flertalet av dessa faktorer är även riskfaktorer för att drabbas av allvarlig covid-19-infektion [17].

I en fransk icke-randomiserad studie rapporteras att hydroxiklorokin i kombination med azitromycin har effekt mot covid-19 [3]. Både hydroxiklorokin och azitromycin kan förlänga QTc [18]. I en preliminär icke referentgranskad rapport uppges tämligen oroväckande QTc-förlängningar vid kombinationsbehandling med hydroxiklorokin och azitromycin mot covid-19 [19]. QTc ökade med >40 ms hos 30 procent av patienterna. Hos 11 procent av patienterna ökade QTc till >500 ms, nivåer som påtagligt ökar risken för torsade de pointes. Liknande QTc-förlängningar för kombinationen klorokin och azitromycin sågs i en randomiserad studie från Brasilien, vilket ledde till att studien fick avbrytas i förtid [20]. Således bör mycket stor försiktighet tillämpas avseende denna behandlingskombination innan mer robusta studier om eventuell effekt och säkerhet vid covid-19-infektion har genomförts och kritiskt granskats.

Hypoglykemi

Hydroxiklorokin och klorokin kan ge upphov till allvarlig hypoglykemi [21–24]. Detta kan drabba patienter med eller utan diabetes. Hypoglykemin kan debutera

TABELL 1. Riskfaktorer för QTc-förlängning och torsade de pointes [15, 16].

Riskfaktor	Exempel
● Hjärtsjukdom	Vänsterkammahypertrofi Hjärtsvikt Tidigare hjärtinfarkt Bradyarytmi
● Elektrolytrubbning	Hypokalemi Hypomagnesemi Hypokalcemi
● Läkemedel	Antibiotika (azitromycin, erytromycin, klindamycin, levofloxacin) Antiarytmika (amiodaron, sotalol) Antidepressiva (citalopram, escitalopram) Aminokinoliner (hydroxiklorokin, klorokin)
● Ärftligt långt QT-syndrom	
● Hög ålder	>65 år
● Kvinnligt kön	

när som helst under behandlingen: det finns rapporter om allvarlig hypoglykemi redan efter första dosen [21] samt efter upp till 16 års behandling [24]. Mekanismen för hypoglykemin tros vara ökad frisättning av insulin från pankreatiska betaceller samt minskad nedbrytning av insulin, vilket sammantaget ger upphov till en hyperinsulinemisk hypoglykemi [25]. Vid allvarlig hypoglykemi bör behandlingen med 4-aminokinoliner omedelbart upphöra och glukos tillföras.

Allvarliga hudreaktioner

Hydroxiklorokin och klorokin kan i sällsynta fall orsaka mycket allvarliga hudreaktioner, ibland med dödlig utgång [26, 27]. Exempel på allvarliga hudreaktioner är Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys och DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms). Dessa tillstånd uppkommer i regel 1–4 veckor efter behandlingsstart [26–28]. Hydroxiklorokin och klorokin kan även provocera fram utbrott av psoriasis och ska ej användas vid förekomst av känd psoriasis.

Psykiska tillstånd

Flertalet psykiska symtom och störningar kan uppkomma till följd av behandling med 4-aminokinoliner. Allvarliga tillstånd, såsom konfusion, psykos och suicidalt beteende, är tämligen sällsynt men finns beskrivna i litteraturen [29–32]. Mekanismen för dessa effekter är oklar. Såväl patienter med känd psykisk sjukdom som tidigare friska kan drabbas. Debuten för allvarliga psykiska biverkningar varierar kraftigt: en del insjuknar redan efter något dygns behandling [31], medan andra insjuknar först efter flera års behandling [30]. Allvarliga psykiska biverkningar kan drabba patienter i alla åldrar [31, 32].

Överdoser

Både hydroxiklorokin och klorokin har betydande toxicitet vid överdosering. Effekterna liknar dem som kan ses vid intoxication med andra membranstabiliserande läkemedel (exempelvis tricykliska antidepressiva): maligna EKG-förändringar (breddökade

QRS-komplex), QTc-förlängning, torsade de pointes, kramper, medvetandesänkning och andningsdepression [33]. Grav hypokalemi, hypoglykemi och metabol acidosis är också vanligt förekommande vid svår intoxikation [33]. Misstanke om förgiftning med 4-aminokinoliner bör föranleda skyndsamt konsultation med Giftinformationscentralen.

Långtidsbiverkningar

Vid korttidsbehandling, exempelvis mot malaria, är risken för retinopati i det närmaste obefintlig. Det är långtidsbehandling med 4-aminokinoliner som ger risk för retinopati. En stor studie från 2014 visade att retinopati är vanligare vid långtidsbehandling än vad som tidigare varit känt [10]. 7,5 procent av studiedeltagarna uppvissade tecken på retinopati efter minst 5 års behandling. Risken att utveckla retinopati är tydligt korrelerad till kumulativ dos av läkemedlet [10].

Precis som för retinopati är risken för myopati och neuropatier försumbar vid korttidsbehandling med 4-aminokinoliner och diskuteras därför inte närmare i denna artikel.

KONKLUSION

4-aminokinoliner är läkemedel som hos en del patienter kan medföra allvarliga biverkningar. QTc-förlängning, hypoglykemi, svåra hudreaktioner och psykiska biverkningar kan uppkomma kort tid efter behandlingsstart. I kontexten av coronapandemin är i synnerhet QTc-förlängning särskilt bekymmersam, då riskfaktorer för allvarlig covid-19-infektion i mångt och mycket överlappar de riskfaktorer som finns beskrivna för allvarlig QTc-förlängning och torsade de pointes.»



Läs mer!

Fullständig referenslista och engelsk sammanfattning på Läkartidningen.se

ning, hypoglykemi, svåra hudreaktioner och psykiska biverkningar kan uppkomma kort tid efter behandlingsstart. I kontexten av coronapandemin är i synnerhet QTc-förlängning särskilt bekymmersam, då riskfaktorer för allvarlig covid-19-infektion i mångt och mycket överlappar de riskfaktorer som finns beskrivna för allvarlig QTc-förlängning och torsade de pointes. Hydroxiklorokin och klorokin bör endast användas enligt godkända indikationer eller inom ramen för kliniska prövningar. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2020;117:F3UD

REFERENSER

- Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269-71.
- Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *Medrxiv.* Epub 10 apr 2020. doi: 10.1101/2020.03.22.20240758.
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;105949.
- Furst DE. Pharmacokinetics of hydroxychloroquine and chloroquine during treatment of rheumatic diseases. *Lupus.* 1996;5(Suppl 1):S11-5.
- McChesney EW. Animal toxicity and pharmacokinetics of hydroxychloroquine sulfate. *Am J Med.* 1983;75(1A):11-8.
- Finbloom DS, Silver K, Newsome DA, et al. Comparison of hydroxychloroquine and chloroquine use and the development of retinal toxicity. *J Rheumatol.* 1985;12(4):692-4.
- Costedoat-Chalumeau N, Dunogué B, Leroux G, et al. A critical review of the effects of hydroxychloroquine and chloroquine on the eye. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015;49(3):317-26.
- Socialstyrelsen. Statistikdatabasen för läkemedel. 27 feb 2020 [citerat 4 apr 2020]. https://sdb.socialstyrelsen.se/uf_lak/val.aspx
- Marmor MF, Kellner U, Lai TY, et al; American Academy of Ophthalmology. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). *Ophthalmology.* 2016;123(6):1386-94.
- Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(12):1453-60.
- Ruiz-Trastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, et al. Clinical efficacy and side effects of anti-malarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):20-8.
- Mzayek F, Deng H, Mather FJ, et al. Randomized dose-ranging controlled trial of AQ-13, a candidate antimalarial, and chloroquine in healthy volunteers. *PLoS Clin Trials.* 2007;2(1):e6.
- Pukrittayakamee S, Tarning J, Jittamala P, et al. Pharmacokinetic interactions between primaquine and chloroquine. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(6):3354-9.
- Ursing J, Rombo L, Eksborg S, et al. High-dose chloroquine for uncomplicated plasmodium falciparum malaria is well tolerated and causes similar QT interval prolongation as standard-dose chloroquine in children. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(3).
- Viskin S, Justo D, Halkin A, et al. Long QT syndrome caused by noncardiac drugs. *Prog Cardiovasc Dis.* 2003;45(5):415-27.
- Tomaselli Muens-terman E, Tisdale JE. Predictive analytics for identification of patients at risk for QT interval prolongation: a systematic review. *Pharmacotherapy.* 2018;38(8):813-21.
- Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* Epub 12 mar 2020. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
- Choi Y, Lim HS, Chung D, et al. Risk evaluation of azithromycin-induced QT prolongation in real-world practice. *Biomed Res Int.* 2018;2018:1574806.
- Chorin E, Dai M, Shulman E, et al. The QT interval in patients with SARS-CoV-2 infection treated with hydroxychloroquine/azithromycin. *Medrxiv.* Epub 3 apr 2020. doi: 10.1101/2020.04.02.20047050.
- Silva Borba MG, de Almeida Val F, Sampaio VS, et al; CloroCovid-19 Team. 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.* Epub 16 apr 2020. doi: 10.1101/2020.04.07.20056424.
- Johnson A, Eck LM. Hydroxychloroquine-associated hyperinsulinemic hypoglycemia [poster P3-471]. *Endocr Rev.* 2011;32.
- Gandhe N, Nazrul C, Chua M, et al. Hypoglycemia in disguise: a rare case of symptomatic hypoglycemia caused by hydroxychloroquine [abstract]. *Society of General Internal Medicine, 34th annual meeting, Phoenix (AZ), 4-7 maj 2011.* *J Gen Intern Med.* 2011;26:5493-4.
- Goyal V, Bordia A. The hypoglycemic effect of chloroquine. *J Assoc Physicians India.* 1995;43(1):17-8.
- Narwani V, Levine AC, Cheesman KC. Hydroxychloroquine-associated hyperinsulinemic hypoglycemia after 16 years of hydroxychloroquine use [poster]. *Endocr Rev.* 2018;39.
- Powrie JK, Smith GD, Shojaei-Moradie F, et al. Mode of action of chloroquine in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Physiol.* 1991;260(6 Pt 1):E897-904.
- Murphy M, Carmichael AJ. Fatal toxic epidermal necrolysis associated with hydroxychloroquine. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26(5):457-8.
- Cameron MC, Word AP, Dominguez A. Hydroxychloroquine-induced fatal toxic epidermal necrolysis complicated by angioinvasive rhizopus. *Dermatol Online J.* 2014;20(11).
- Guillaume JC, Roujeau JC, Revuz J, et al. The culprit drugs in 87 cases of toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). *Arch Dermatol.* 1987;123(9):1166-70.
- Das P, Rai A, Chopra A, et al. Psychosis likely induced by hydroxychloroquine in a patient with chronic Q fever: a case report and clinically relevant review of pharmacology. *Psychosomatics.* 2014;55(4):409-13.
- Hsu W, Chiu N, Huang S. Hydroxychloroquine-induced acute psychosis in a systemic lupus erythematosus female. *Acta Neuropsychiatr.* 2011;23(6):318-9.
- Aneja J, Goya D, Choudhary B. Psychosis consequent to antimalarial drug use in a young child. *J Family Med Prim Care.* 2019;8(5):1781-3.
- Kwak YT, Yang Y, Park SY. Chloroquine-associated psychosis mimicking very late-onset schizophrenia: case report. *Geriatr Gerontol Int.* 2015;15(8):1096-7.
- de Olano J, Howland MA, Su MK, et al. Toxicokinetics of hydroxychloroquine following a massive overdose. *Am J Emerg Med.* 2019;37(12):2264.e5-e8.

SUMMARY

Potential harms associated with 4-aminoquinoline treatment

Hydroxychloroquine and chloroquine are currently being evaluated as treatment against COVID-19. These drugs are associated with some potential harms, including QTc-interval prolongation, hypoglycaemia, severe skin reactions and psychiatric effects. Use of hydroxychloroquine or chloroquine should be reserved to current indications or clinical trials, as recommended by several governmental medical products agencies.