

DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTvG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTvG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

Chloroquine als mogelijke behandeling van COVID-19

Jeroen Coumou en Peter J. de Vries

Sinds de uitbraak van COVID-19 wordt chloroquine als potentiële therapie genoemd. In de recent verschenen LCI-richtlijn van het RIVM staan medicamenteuze behandelopties waarin chloroquine bij patiënten met een matig of ernstig ziektebeloop als off-label-therapie wordt genoemd, naast remdesivir en lopinavir/ritonavir. Chloroquine is een veilig, goedkoop en bekend middel, en er is geen alternatief beschikbaar. Bij de dosis en de behandelduur die de Chinese autoriteiten en het RIVM adviseren zijn nog wel wat kanttekeningen te plaatsen.

Chloroquine (CQ) is een oud geneesmiddel, dat ontdekt werd in 1934 en vanaf 1944 toegepast wordt als geneesmiddel tegen malaria.¹ CQ en het verwante hydroxychloroquine (HCQ) zijn 4-aminoquinolines, en zijn beschikbaar als racemische mengsels: CQ (met een moleculaire massa ('molecular weight'; MW) van 319 g/mol) als difosfaat (MW: 515 g/mol) en HCQ (MW: 336 g/mol) als sulfaat (MW: 433 g/mol). Het zijn zwakke basen, die in ongeprotoneerde vorm vrij over celmembranen diffunderen. Hun werkingsmechanisme wordt grotendeels verklaard door de concentratie van de geprotoneerde vorm in zure celorganellen zoals endosomen en vesikels van het Golgi-apparaat. De aanwezigheid van de basen verhoogt de pH in die organellen en remt daardoor verschillende functies.

Het antivirale effect ontstaat waarschijnlijk omdat CQ en HCQ de pH-afhankelijke processen remmen die door endosomen worden gemedieerd, waaronder de opname van virussen en de posttranslationale veranderingen van proteïnes of glycoproteïnes die nodig zijn voor de opbouw van de virusenvelop.² Ook zou CQ de, door de virusinfectie geïnduceerde, autofagie remmen. Coronavirussen dringen de cel binnen door met het SARS-spike-envelop-glycoproteïne te binden aan onder andere de ACE2-receptor.³ In 2004 toonden onderzoekers in Leuven aan dat toediening van CQ zowel vóór als na infectie, de replicatie van het SARS-coronavirus (SARS-CoV) in vitro kan remmen.⁴ In 2005 werd dit bevestigd en werd tevens aangetoond dat CQ in vitro de terminale glycosilering van de ACE2-receptor vermindert.⁵ Hierdoor vermindert de affiniteit voor het spike-glycoproteïne, wat wellicht een deel van het antivirale effect van CQ verklaart. In de preklinische onderzoeken wordt weinig onderscheid gemaakt tussen CQ en HCQ. Er is geen reden om aan te nemen dat het werkingsmechanisme van de 2 middelen veel verschilt. Wel kunnen dosis-effectrelaties iets anders liggen.

Hernieuwde interesse

Sinds de SARS-epidemie, werd in vitro ook de antivirale activiteit van CQ tegen verschillende coronavirussen (MERS-CoV, HCoV-229E en HCoV-OC43) aangetoond, maar veel meer onderzoek met CQ werd niet meer gepubliceerd. Sinds de uitbraak van COVID-19 in Wuhan in december 2019 echter, ontstond opnieuw interesse in CQ en HCQ. In vitro bleken CQ en remdesivir, een nucleoside-analoog, effectief tegen SARS-CoV-2.⁶ De EC50- en EC90-waarden van CQ, de concentraties waarmee 50 respectievelijk 90% van de virusreplicatie worden geremd, zijn 1,13 en 6,90 µM. De EC50 ligt in de buurt van de maximale CQ-plasmaconcentratie die bij mensen wordt bereikt na een enkele dosis van 600 mg.⁷

Er lopen momenteel enkele Chinese trials met CQ en HCQ tegen COVID-19 in verschillende dosering van 100-500 mg 2dd met een behandelduur van maximaal 10 dagen (www.chictr.org.cn). Daarnaast lopen er ook trials met remdesivir en lopinavir/ritonavir, een hiv-proteaseremmer. Overigens spreken de Chinese autoriteiten in de Chinese studieprotocollen en publicaties over chloroquinefosfaat en niet over het in Nederland gebruikelijke chloroquinebase (omrekenfactor 500 mg difosfaat is ongeveer 300 mg base). Voor zover wij begrijpen zijn de eerste resultaten van de CQ-onderzoeken hoopvol.⁸ Op een briefing door autoriteiten op 17 februari 2020 werd namelijk bekend gemaakt dat voorlopige analyses laten zien dat CQ effectiever zou zijn dan de behandeling in de controlegroepen. Het aantal onderzochte patiënten en de uitkomstenmaten zijn ons nog niet duidelijk. De uitkomsten hebben ertoe geleid dat CQ in China wordt aanbevolen in de meest recente nationale richtlijn voor COVID-19,⁸ waarbij het laatste advies een dosering is van 500 mg 2dd gedurende 7 dagen. Autoriteiten van de provincie Guangdong publiceerden daarnaast op 20 februari 2020 een doseringsadvies van CQ van 500 mg 2dd gedurende 10 dagen.⁹

Recent is de LCI-richtlijn 'COVID-19' verschenen met medicamenteuze behandelopties waarin CQ als eerste keus wordt genoemd bij patiënten met matige of ernstige ziekte.¹⁰ Als tweede keuze wordt lopinavir/ritonavir geadviseerd. Voor patiënten die zeer ernstig ziek zijn, adviseert de richtlijn een combinatie van CQ en remdesivir.

Langer en hoger doseren?

De gekozen oplaaddosering voor CQ is zoals bij een malaria-aanval: op dag 1 een oplaaddosis van 600 mg en een tweede dosis van 300 mg. Daarna wordt 300 mg 2dd gedurende 5 dagen beschreven. Zowel de Chinese autoriteiten als het LCI adviseren een langere behandelduur dan de gebruikelijke totale duur van 3 dagen bij malaria. Alhoewel dit waarschijnlijk tot weinig toxiciteit zal leiden, kan bij kwetsbare patiënten met een ernstig ziektebeloop korter behandelen een overweging zijn om cardiale toxiciteit te vermijden.

CQ en HCQ worden namelijk voor het grootste deel in de lever (CYP-gemedieerd) omgezet tot desethylmetabolieten. Een kleiner deel wordt onveranderd renaal geklaard. De eliminatie is traag en plasmaconcentraties blijven waarschijnlijk gedurende enkele weken hoog genoeg voor een antiviraal effect als de oplaaddosis adequaat is. Bij de behandeling van malaria wordt een totale CQ-oplaaddosis van 25 mg/kg geadviseerd, verspreid over 3 of 4 doses in 48 uur. Op basis van farmacokinetische argumenten lijkt de oplaaddosis van 25 mg/kg ook voor COVID-19 genoeg te zijn. Zowel het RIVM als de Chinese autoriteiten adviseren echter een hogere totale dosis: respectievelijk 55 mg/kg (base) en 70-116 mg/kg (difosfaat of base).

De belangrijkste bijwerkingen op korte termijn zijn gastro-intestinale klachten en een verlenging van de cardiale geleidingstijden die afhankelijk is van de plasmaconcentratie. Bij patiënten met een donkere huid kan jeuk ontstaan door binding aan melanine. Daarnaast zijn onder meer andere huidreacties, hypoglykemie en psychische klachten gemeld. Verder zijn er interacties bekend van CQ met, met name, CYP-remmers en QT-tijd-verlengende medicatie.

Conclusie

Er is nog te weinig bewijs gepubliceerd om een behandeladvies met chloroquine als evidencebased behandeling van COVID-19 over te nemen. De gerapporteerde mortaliteit van COVID-19 van circa 1,4% kan echter niet worden genegeerd. In overeenstemming met de LCI-richtlijn menen wij dat CQ off-label kan worden gebruikt bij patiënten met matige of ernstige COVID-19 als er geen contra-indicaties zijn; uiteraard gebeurt dit in overleg met de patiënt. Dit standpunt is gebaseerd op (a) de eerste voorzichtige positieve signalen uit China; (b) de behoefte aan een mogelijk effectieve antivirale interventie bij een kans op overlijden; (c) het feit dat CQ een goedkoop, veilig en beschikbaar middel is en (d) een beschikbaar alternatief ontbreekt.

Wel plaatsen wij de kanttekening dat er te weinig bewijs is om CQ langer dan 48 uur te doseren of hoger dan de oplaaddosis van 25 mg/kg. Idealiter worden op korte termijn stappen gezet naar een landelijk gecoördineerd klinisch onderzoek.

Tot slot kan een antivirale behandeling de virusverspreiding ('viral shedding') tijdens en na herstel van milde COVID-19 bekorten en zo de virustransmissie beperken. Als klinische trials effectiviteit van CQ aantonen, kan CQ in de behandeling van COVID-19 de maatschappelijke effecten van de epidemie wellicht verzachten.

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D4936
- Tergooi Ziekenhuis, afd. Interne Geneeskunde, Hilversum: dr. J. Coumou, aios interne geneeskunde en dr. P.J. de vries, internist-infectioloog.

Contact: J. Coumou (jcoumou@tergooi.nl)

- Belangenconflict en financiële ondersteuning: er zijn mogelijke belangen gemeld bij dit artikel. ICMJE-formulieren met de belangenverklaring van de auteurs zijn online beschikbaar bij dit artikel.
- Aanvaard op 10 maart 2020
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2020;164:D4936

Literatuur

1. Coatney GR. Pitfalls in a discovery: the chronicle of chloroquine. *Am J Trop Med Hyg.* 1963;12:121-8. [Medline](#)
2. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis.* 2003;3:722-7. [doi:10.1016/S1473-3099\(03\)00806-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(03)00806-5). [Medline](#)
3. Yang Z-Y, Huang Y, Ganesh L, et al. pH-dependent entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus is mediated by the spike glycoprotein and enhanced by dendritic cell transfer through DC-SIGN. *J Virol.* 2004;78:5642-50. [doi:10.1128/JVI.78.11.5642-5650.2004](https://doi.org/10.1128/JVI.78.11.5642-5650.2004). [Medline](#)
4. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, van Ranst M. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;323:264-8. [doi:10.1016/j.bbrc.2004.08.085](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.08.085). [Medline](#)

5. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. 2005;2:69. [Medline](#)
6. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*. 2020;3:269-71 [Medline](#)
7. Vries PJ, Oosterhuis B, Boxtel CJ. Single-dose pharmacokinetics of chloroquine and its main metabolite in healthy volunteers. *Drug Investig*. 1994;8:143-9. [doi:10.1007/BF03259430](#).
8. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 19 februari 2020 (epub). [Medline](#)
9. Guangdong Provincial Science and Technology Department and Guangdong Provincial Health and Health Commission's multicenter collaboration group on chloroquine phosphate for novel coronavirus pneumonia. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Chin J Tuberc Respir Dis*. 2020;43:E019. [Medline](#)
10. Vollaard A, Ellerbroek P, Gieling E, de Boer M, Snijder E, van Dissel J. [LCI-richtlijn COVID-19](#). Bilthoven: RIVM; 2020.