

## Interacties (hydroxy)chloroquine in G-Standaard per 1 mei 2020

Het GIC heeft 2 interacties uitgewerkt. Bij de eerste is (hydroxy)chloroquine slachtoffer.

Bij de tweede interactie is (hydroxy)chloroquine dader.

Een periode na staken is toegekend, gezien de lange halfwaardetijd voor beide geneesmiddelen: 28 dagen bij chloroquine en 100 dagen bij hydroxychloroquine.

Deze interacties zijn vermeld op <http://www.covid19-druginteractions.org>. (hierna genoemd 'Liverpool') en niet beoordeeld door de KNMP Werkgroep Interacties. De onderbouwing is veelal theoretisch en/of gebaseerd op in vitro data.

### Opgenomen geneesmiddelen

'Liverpool' kent 4 kleuren

- rood (vermijd)
- oranje (monitor, pas aan)
- geel (waarschijnlijk klein effect, monitoring nodig niet verwacht)
- groen (niets)

Alleen geneesmiddelen die rood of oranje zijn gekenmerkt in de 'Liverpool' lijst zijn opgenomen.

## 14702: (hydroxy)chloroquine + inductoren/atazanavir/antacida

Zie <http://www.covid19-druginteractions.org>. (hierna genoemd 'Liverpool') voor de interacties van (hydroxy)chloroquine met andere geneesmiddelen.

Zie ook <https://www.ntvg.nl/artikelen/geneesmiddelen-bij-covid-19>

Deze interacties zijn niet beoordeeld door de Werkgroep Interacties. De onderbouwing is veelal theoretisch en/of gebaseerd op in vitro studies.

### Advies

- Inductoren:
  1. vermijd de combinatie ('Liverpool'-advies); dit zal niet altijd mogelijk zijn.  
De spiegel van (hydroxy)chloroquine kan dalen door inductoren.  
Na staken van de inductor kan de spiegel van (hydroxy)chloroquine geleidelijk stijgen, dit kan enkele weken duren.
- Atazanavir:
  1. monitoren, en maak een ECG om het QTc-interval te controleren ('Liverpool'-advies)  
De spiegel van (hydroxy)chloroquine kan stijgen door atazanavir, met als mogelijk gevolg QTc-verlenging.  
Na staken van atazanavir kan de spiegel van (hydroxy)chloroquine dalen.
- Antacida:
  1. vervang het antacidum door een protonpompremmer (NTvG-advies)
  2. OF houdt een inname-interval aan: (hydroxy)chloroquine ten minste 2 uur VOOR of 4 uur NA het antacidum.  
Antacida verminderen de absorptie van (hydroxy)chloroquine bij gelijktijdige inname.  
NB. Dit is het standaard inname-advies in de G-Standaard bij antacida.  
Echter de adviezen verschillen per bron, zo noemt 'Liverpool' chloroquine ten minste 2 uur voor of 2 uur na het antacidum, en 4 uur bij hydroxychloroquine.  
De productinformatie van chloroquine noemt 4 uur, die van hydroxychloroquine noemt niets.

### Achtergrondinformatie

(hydroxy)Chloroquine is substraat voor CYP-enzymen (2C8, 2D6 en 3A4).

Inductoren induceren CYP-enzymen.

Atazanavir remt CYP-enzymen.

Antacida: mechanisme niet helemaal duidelijk.

Inductoren: carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, hypericum, primidon, rifabutine, rifampicine, oxcarbazepine, rufinamide, griseofulvine.

### Overige opmerkingen

- Deze interacties zijn niet beoordeeld door de Werkgroep Interacties, maar gebaseerd op 'Liverpool' (<http://www.covid19-druginteractions.org>).
- Gekoppelde stoffen: 'Liverpool' kent 4 kleuren: rood (vermijd) - oranje (monitor, pas aan) – geel (waarschijnlijk klein effect, monitoring nodig niet verwacht) - groen (niets).  
Alleen gekoppeld zijn de stoffen die rood of oranje zijn gemarkeerd.  
Dit betekent onder andere dat veel remmers niet zijn gekoppeld aan de interactie omdat deze

geel gemarkeerd zijn (zoals itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol).

De remmers claritromycine en erytromycine lopen via de QTc-interacties.

- Een aantal interacties van/met Hydroxychloroquine/Chloroquine zit al in het bestand:
  - 9210: Digoxine + Hydroxychloroquine/Chloroquine
  - 1996: Ritonavir + Let op middelen
  - 3778: Lopinavir + Let op middelen
  - QTc-verlengers
    - 13676: Hoog+Hoog/middelhoog QT-verlengend potentieel
    - 13684: Middelhoog + Middelhoog QT-verlengend potentieel
    - 13714: Hoog/Middelhoog + Laag QT-verlengend potentieel

#### Literatuur

1. Liverpool Drug Interactions Group. Interactions with experimental COVID-19 therapies. <http://www.covid19-druginteractions.org> Charts updated 20 march 2020.
2. Lenkens M ea. Geneesmiddelen bij COVID-19. Ned Tijdsch Geneesk 2020;164:D4995 <https://www.ntvg.nl/artikelen/geneesmiddelen-bij-covid-19>.
3. Stichting Werkgroep Antibioticabeleid <https://swab.nl/covid-19>.
4. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/covid-19>
5. SPC A-CQ Chloroquine, Plaquenil.

## 14710: Dabigatran/edoxaban/immunosuppressiva/TCA + (hydroxy)chloroquine

Zie <http://www.covid19-druginteractions.org>. (hierna genoemd 'Liverpool') voor de interacties van (hydroxy)chloroquine met andere geneesmiddelen.

Zie ook <https://www.ntvg.nl/artikelen/geneesmiddelen-bij-covid-19>.

Deze interacties zijn niet beoordeeld door de Werkgroep Interacties. De onderbouwing is veelal theoretisch en/of gebaseerd op in vitro studies.

### Advies

- Dabigatran, Edoxaban: de spiegel van deze middelen kan stijgen
  1. monitoren ('Liverpool'-advies)  
Verwacht wordt dat de interactie in mindere mate geldt voor apixaban en rivaroxaban, zie ook de Achtergrondtekst.
  2. Of overweeg overstappen naar een LMWH in therapeutische dosering (NTvG 2020)
- Ciclosporine, Sirolimus, Tacrolimus: de spiegel van deze middelen kan stijgen.
  1. monitoren ('Liverpool'-advies);  
Voortzetten van een immunosuppressivum bij een ernstige infectie dient altijd te worden afgewogen tegen de nadelen (NTvG).
- Azathioprine, Adalimumab: Mogelijk treedt hematologische toxiciteit op.
  1. monitor op hematologische toxiciteit ('Liverpool'-advies)
- Tricyclische antidepressiva, Perfenazine, Risperidon: de spiegel van deze middelen kan stijgen, met als mogelijk gevolg QTc-verlenging.
  1. monitoren, maak een ECG om het QTc-interval te controleren ('Liverpool'-advies)

Na staken van (hydroxy)chloroquine kan de spiegel van deze middelen weer dalen. Dit kan enkele weken duren gezien de lange halfwaardetijden van chloroquine en hydroxychloroquine, zie ook de Achtergrondtekst.

### Achtergrondinformatie

(hydroxy)Chloroquine remt P-gp; hydroxychloroquine remt ook CYP2D6.

Dabigatran en edoxaban zijn P-gp-substraten.

Ciclosporine, sirolimus en tacrolimus zijn substraat voor CYP3A4 en P-gp.

Azathioprine, Adalimumab: mechanisme niet helemaal duidelijk.

Tricyclische antidepressiva, perfenazine en risperidon zijn CYP2D6-substraten.

### Overige opmerkingen

- Deze interacties zijn niet beoordeeld door de Werkgroep Interacties, maar gebaseerd op 'Liverpool' (<http://www.covid19-druginteractions.org>).
- Gekoppelde stoffen: 'Liverpool' kent 4 kleuren: rood (vermijd) - oranje (monitor, pas aan) - geel (waarschijnlijk klein effect, monitoring nodig niet verwacht) - groen (niets).  
Alleen gekoppeld zijn de stoffen die rood of oranje zijn gemarkeerd.  
De DOAC's apixaban en rivaroxaban zijn niet gekoppeld aan de interactie. 'Liverpool' heeft deze DOAC's geel gemarkeerd; men verwacht dat de interactie voor deze CYP3A4-substraten waarschijnlijk in mindere mate zal gelden en actie niet nodig is.

- Een aantal interacties van/met Hydroxychloroquine/Chloroquine zit al in het bestand:
  - 9210: Digoxine + Hydroxychloroquine/Chloroquine|
  - 1996: Ritonavir + Let op middelen
  - 3778: Lopinavir + Let op middelen
  - QTc-verlengers
    - 13676: Hoog+Hoog/middelhoog QT-verlengend potentieel
    - 13684: Middelhoog + Middelhoog QT-verlengend potentieel
    - 13714: Hoog/Middelhoog + Laag QT-verlengend potentieel

#### Literatuur

1. Liverpool Drug Interactions Group. Interactions with experimental COVID-19 therapies. <http://www.covid19-druginteractions.org/>. Charts updated 20 march 2020.
2. Lenkens M ea. Geneesmiddelen bij COVID-19. Ned Tijdsch Geneesk 2020;164:D4995. <https://www.ntvg.nl/artikelen/geneesmiddelen-bij-covid-19>
3. Stichting Werkgroep Antibioticabeleid. <https://swab.nl/nl/covid-19>.
4. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/covid-19>.
5. SPC A-CQ Chloroquine, Plaquenil.