



Coronavirus (COVID-19)

Analyse van
geneesmiddeleninteracties met
chloroquine en hydroxychloroquine
(14/04/20)

Analyse van geneesmiddeleninteracties met chloroquine en hydroxychloroquine

COVID-19-patiënten behandeld met chloroquine (CQ) of hydroxychloroquine (HQ) hebben vaak comorbiditeiten en zijn meestal gepolymediceerd. Om een maximale werkzaamheid en veiligheid van gelijktijdige behandelingen te garanderen, werd in dit artikel de in de literatuur beschikbare informatie over recent gepubliceerde interacties geanalyseerd. Deze lijst is niet exhaustief en enkel de in België beschikbare medicijnen werden opgenomen (volgens het BCFI).⁽¹⁾

1. Interacties met geneesmiddelen die het QT interval verlengen

De strijd om COVID-19 snel wereldwijd te kunnen behandelen heeft geleid tot het "off-label" herbestemmen van geneesmiddelen zoals hydroxychloroquine en lopinavir/ritonavir die mogelijk kunnen leiden tot ongewenste verlenging van het QT-interval met risico op Torsade de pointes (TdP) en ventriculaire aritmie, met in uitzonderlijke gevallen plotselinge hartdood als gevolg.^(2,3)

Hoewel de collectieve veiligheidsgegevens van CQ en HCQ, die door de jaren heen zijn verzameld, relatief gunstig zijn, moet men toch bijzonder aandachtig zijn bij patiënten met risicofactoren en/of wanneer gelijktijdig behandeld wordt met andere QT-verlengende middelen. De cardiotoxische effecten van deze geneesmiddelen kunnen elkaar op additieve wijze versterken.^(4,5,6) Bovendien worden zowel CQ als HCQ gemetaboliseerd door CYP3A4 en CYP2D6, waardoor remmers van deze CYP-enzymen de plasmaspiegels van (H)CQ, en zo ook het risico op TdP, kunnen verhogen.^(4,6) Deze farmacodynamische interacties zijn integraal opgenomen in de interactiedatabank van DelphiCare⁽⁵⁾.

Risicofactoren voor QT-verlenging/Torsade de Pointes ^(2,6)
--

<u>Wijzigbare risicofactoren</u>

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Elektrolytstoornissen (bij diarree, braken, gebruik diuretica). <ul style="list-style-type: none"> ▫ Hypokaliëmie (< 3,4 mmol/L) ▫ Hypomagnesiëmie (< 1,7 mg/dL) ▫ Hypocalciëmie (< 4,65 mg/dL) • Gelijktijdig gebruik van andere medicatie met risico op QT-verlenging/TdP. |
|--|

<u>Onwijzigbare risicofactoren</u>

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Hoge leeftijd (> 65 jaar). • Vrouwelijk geslacht. • Hoge dosering. • Hartziekten in de voorgeschiedenis (bv. hartinsufficiëntie, hartspierhypertrofie, coronair hartlijden). • Bradycardie (< 50 bpm). • Hypothyreoïdie. • Acute cerebrovasculaire aandoeningen (subarachnoïdale bloedingen, beroerte). • Congenitaal lang QT-syndroom. |
|--|

De *University of Liverpool* stelde een overzicht beschikbaar met plausibele interacties tussen de beschikbare geneesmiddelen ter behandeling van COVID-19 en andere geneesmiddelen. De onderbouwing ervan is veelal theoretisch en/of gebaseerd op in vitro data. ^(6,7)

Op basis van laatstgenoemde bron hebben we onderstaande alfabetische lijst opgesteld waarin de geneesmiddelen werden opgenomen die mogelijk interageren met (H)CQ en het risico op QT-verlenging en TdP verhogen. Combinatie met de antiaritmica amiodaron en flecaïnide worden duidelijk als contra-indicatie beschouwd (vetgedrukt in tabel). Voor de andere stoffen in de tabel wordt er een interactie verwacht (één of beide geneesmiddelen veroorzaken QT-verlenging). Grondige monitoring van het ECG en een dosisaanpassing zijn in dit geval aangewezen. ^(3,6,7)

Indien zich tekenen van hartritmestoornissen voordoen tijdens de behandeling met (hydroxy)chloroquine, dient de behandeling steeds te worden gestopt en moet een ECG worden gemaakt. ^(3,8)



Coronavirus (COVID-19)

Analyse van geneesmiddeleninteracties met chloroquine en hydroxychloroquine (14/04/20)

<u>Gelijktijdige behandeling</u>	<u>Opmerkingen</u>
Amiodaron	+ Potentieel verhoogde blootstelling aan amiodaron
Amitriptyline	+ Potentieel verhoogde blootstelling aan amitriptyline
Atazanavir	+ Potentieel verhoogde blootstelling aan (H)CQ
Azithromycine	
Bedaquiline	
Citalopram	
Clarithromycine	
Clomipramine	
Clozapine	
Disopyramide	
Domperidon	
Erythromycin	
Escitalopram	
Flecainide	+ Potentieel verhoogde blootstelling aan flecaïnide
Fluconazol	Deze stof werd niet opgenomen in de tabel van Liverpool. Volgens CredibleMeds behoort fluconazol echter bij de groep stoffen met een gekend risico op Tdp. (3,9)
Granisetron	
Haloperidol	
Hydroxyzine	
Imipramine	
Interferon bèta-1a	
Ivabradine	
Kinidine	
Levofloxacin	
Levomepromazine	+ Potentieel verhoogde blootstelling aan levomepromazine
Lithium	
Lopinavir/ritonavir	+ Potentieel verhoogde blootstelling aan (H)CQ
Maprotiline	+ Potentieel verhoogde blootstelling aan maprotiline
Methadon	
Metoprolol	
Moxifloxacin	
Nebivolol	
Nortriptyline	+ Potentieel verhoogde blootstelling aan nortriptyline
Ondansetron	

Delphi APB ● Redactedatum : april 2020 – Update : 14/04/2020

Downloaden : <https://www.apb.be>



Coronavirus (COVID-19)

Analyse van geneesmiddeleninteracties met chloroquine en hydroxychloroquine (14/04/20)

<u>Gelijktijdige behandeling</u>	<u>Opmerkingen</u>
Ofloxacin	
Pimozide	
Propafenon	
Propofol	
Propranolol	
Quetiapine	
Ribavirin	
Risperidone	+ Potentieel verhoogde blootstelling aan risperidon
Salmeterol	
Sevofluraan	
Sulpiride	
Telithromycin	
Tizanidine	
Tiapride	
Tocilizumab	
Trazodon	
Zuclopentixol	+ Potentieel verhoogde blootstelling aan zuclopentixol

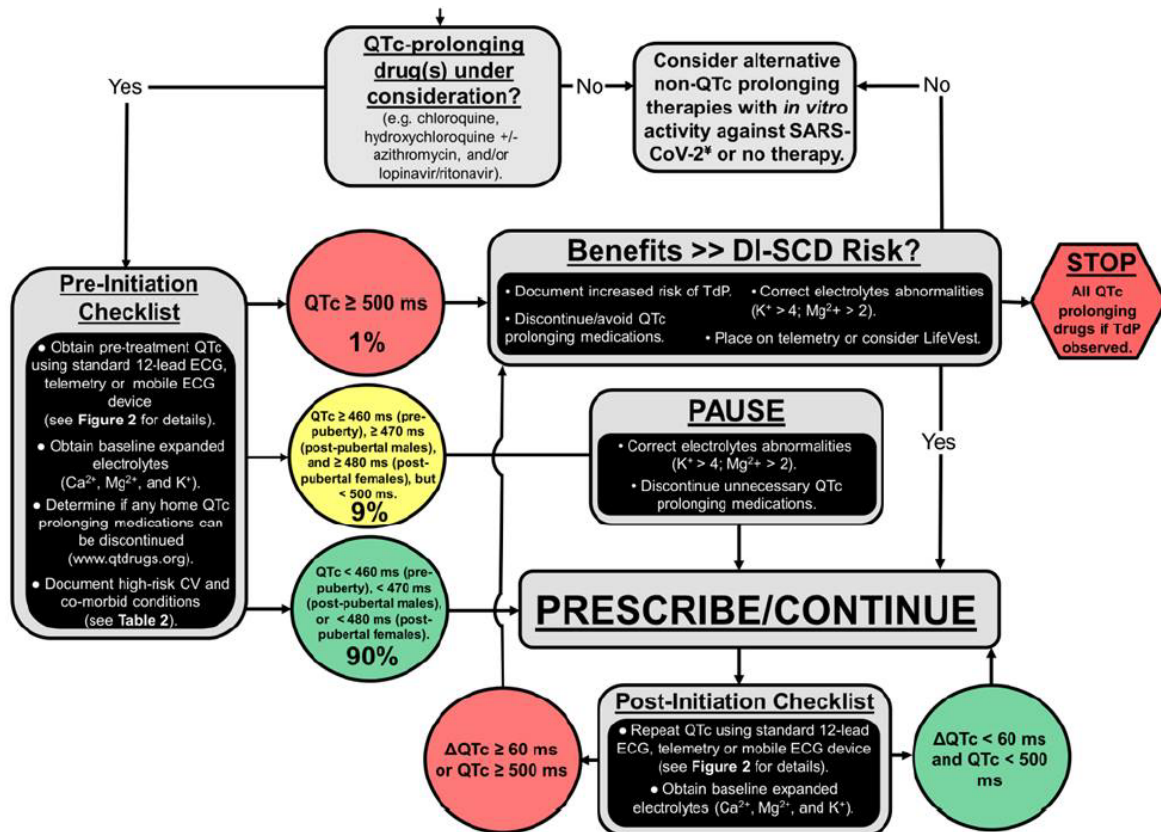
Men moet bovendien aandachtig zijn bij gecombineerd gebruik van COVID-19 therapieën.

(H)CQ + atazanavir	Interactie verwacht: één of beide geneesmiddelen veroorzaken mogelijk QT-verlenging. Grondige ECG-monitoring en een dosisaanpassing zijn aangewezen.	Potentieel verhoogde blootstelling aan (H)CQ
(H)CQ + lopinavir/ritonavir		Potentieel verhoogde blootstelling aan (H)CQ
(H)CQ + azithromycine		

Deze lijst is echter niet gelimiteerd. Het blijft steeds aangeraden de beschikbare CredibleMeds-lijsten te raadplegen om het risico op TdP te screenen en te beoordelen, voordat een nieuw QT-verlengend geneesmiddel wordt toegediend.

CredibleMeds ⁽³⁾ beveelt bovendien aan om bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met risico op QT-verlenging, het protocol te volgen dat werd opgesteld door de *Mayo Clinic* ⁽²⁾ (zie onderstaande stroomtabel). Deze tabel geeft suggesties voor het beheer van QT-risico in specifieke klinische situaties en bekijkt of de reeds bestaande behandelingen van de patiënten

(die mogelijk ook een risico op QT-verlenging met zich meebrengen) kunnen verdergezet worden of niet.



Approach to mitigating the risk of DI-TdP/DI-SCD in COVID-19 patients treated following a hypothetical treatment algorithm with “off label” hydroxychloroquine. *MayoClinic, 2020.*

DI-SCD: drug-induced sudden cardiac death.

DI-TdP: drug-induced torsades de pointes.

QTc: heart rate-corrected QT interval

2. Farmacokinetische interacties

Interacties met CYP-inhibitoren of inductoren

(Hydroxy)chloroquine wordt gemetaboliseerd (dealkylering) door verschillende CYP-enzymen, maar hoofdzakelijk door CYP3A4, CYP2D6 en CYP2C8^(10,11). Bijgevolg kan aangenomen

worden dat geneesmiddelen die deze isovormen inhiberen of induceren de plasmaconcentraties van (hydroxy)chloroquine respectievelijk kunnen verhogen of verlagen.

CYP-inhibitoren				
Bronnen	Type CYP-inhibitor	Geneesmiddelen	Effect	Maatregelen
Delphicare ⁽⁵⁾ Stockley ⁽¹²⁾ Micromedex ⁽¹³⁾	CYP2D6 en CYP3A4 inhibitoren	cimetidine (niet meer op de Belgische markt)	Verminderde afbraak van (H)CLQ en verhoogde plasmaconcentraties	Opletten voor een versterkte werking en een verhoogd risico op bijwerkingen van (H)CLQ. Eventueel overschakelen op een andere maagzuurremmer bv. ranitidine
UpToDate ⁽¹⁴⁾	Matige CYP2D6 inhibitoren	abiraterone, clobazam, peginterferon- α -2b	Verminderde afbraak van (H)CLQ en verhoogde plasmaconcentraties	Een alternatieve therapie overwegen
UpToDate ⁽¹⁴⁾ SKP Plaquenil ⁽⁸⁾	Sterke CYP2D6 inhibitoren	bupropion, cinacalcet, fluoxetine, mirabegron, paroxetine, propafenon, ritonavir, terbinafine	Verminderde afbraak van (H)CLQ en verhoogde plasmaconcentraties	Een alternatieve therapie overwegen
UpToDate ⁽¹⁴⁾	Matige CYP3A4 inhibitoren	aprepitant, fosaprepitant, netupitant, palbociclib, stiripentol	Verminderde afbraak van (H)CLQ en verhoogde plasmaconcentraties	Opvolgen van de patiënt
⁽¹⁵⁾	Sterke CYP3A4 inhibitoren	clarithromycine, diltiazem, erythromycine,	Verminderde afbraak van (H)CLQ en	Opvolgen van de patiënt

Coronavirus (COVID-19)

Analyse van geneesmiddeleninteracties met chloroquine en hydroxychloroquine (14/04/20)

		itraconazol, ketoconazol, ritonavir	verhoogde plasmaconcentraties	
(15)	CYP2C8 inhibitoren	Clopidogrel	Verminderde afbraak van (H)CLQ en verhoogde plasmaconcentraties	Opvolgen van de patiënt

CYP-inductoren				
Bronnen	Type CYP- inductor	Geneesmiddelen	Effect	Maatregelen
University of Liverpool ⁽⁷⁾ UpToDate ⁽¹⁴⁾ BCFI ⁽¹⁾	Sterke CYP3A4 inductoren	Carbamazepine, dabrafenib, enzalutamide, fenobarbital, fenytoïne, hypericum, mitotaan, primidon, rifampicine, sarilumab, siltuximab, tocilizumab	Verhoogde afbraak van (H)CLQ en verminderde plasmaconcentraties	Opletten voor een verminderde werking
University of Liverpool ⁽⁷⁾	Matige CYP3A4 inductoren	Atazanavir, rufinamide, oxcarbazepine	Verhoogde afbraak van (H)CLQ en verminderde plasmaconcentraties	Mogelijk verminderde werking

Conclusie: De bovenstaande interacties werden beschreven in de productkenmerken van Plaquenil® en in de interactiedatabank van UpToDate. In andere bronnen, zoals Stockley en de University of Liverpool werden deze interacties helemaal niet of slechts zeer beperkt beschreven. Vermoedelijk omdat ze gebaseerd zijn op in vitro bevindingen of op theoretische beschouwingen. Van de hierboven vermelde interacties is waarschijnlijk enkel de interactie met cimetidine, dat niet meer op de markt is in België, klinisch relevant.

Interacties met CYP-substraten

In een beperkt aantal studies ^(16,17) werd aangetoond dat CQ de activiteit van CYP2D6 in geringe mate kan remmen, waardoor interacties met CYP2D6 substraten zoals bv. metoprolol⁽¹²⁾ kunnen optreden. Dit kan leiden tot een matige verhoging van de plasmaconcentratie van deze geneesmiddelen.

Conclusie: Het optreden van klinisch relevante interacties werd tot hertoe nog niet bevestigd en er is dan ook geen onmiddellijke actie vereist. Dit sluit uiteraard niet uit dat bij bepaalde gevoelige personen (bv. CYP2D6 trage metaboliseerders of in combinatie met andere CYP2D6 inhibitoren) versterkte effecten van CYP2D6 substraten zoals metoprolol kunnen gezien worden. Het is dan ook aan te raden deze geneesmiddelen met de nodige voorzichtigheid te combineren. Er dient daarentegen wel opgemerkt te worden dat zowel metoprolol als (H)CQ het QT-interval kunnen verlengen.

Interacties met P-glycoproteïne substraten

Daarnaast is (H)CQ een inhibitor van P-gp en remt hierdoor de efflux van andere substraten van dit transportproteïne. De plasmaconcentratie van P-gp substraten zoals ciclosporine en digoxine kunnen op deze manier worden verhoogd, zoals beschreven in een aantal gevalstudies ⁽¹⁸⁾.

Bronnen	Type substraat	Geneesmiddelen	Effect	Maatregelen
Stockley ⁽¹²⁾ , University of Liverpool ⁽⁷⁾	Substraat van P- glycoproteïne	Ciclosporine, tacrolimus, sirolimus	Verhoging van de plasmaconcentratie van deze substraten en mogelijk renale toxiciteit van ciclosporine	Nauwgezet opvolgen van de patiënt en eventueel stopzetten van (H)CLQ
Stockley ⁽¹²⁾ , Nederlands tijdschrift voor geneeskunde ⁽⁶⁾	Substraat van P- glycoproteïne	Digoxine, dabigatran, edoxaban (in mindere mate ook apixaban, rivaroxaban)	Verhoging van de plasmaconcentratie mogelijk	Opvolgen van de patiënt

Conclusie: Van de hierboven beschreven interacties is de interactie met ciclosporine het best beschreven, maar mogelijk worden ook concentraties van andere immunosuppressiva zoals sirolimus, tacrolimus verhoogd. Een nauwkeurige opvolging van de patiënt is dan ook

Delphi APB ● Redactedatum : april 2020 – Update : 14/04/2020

Downloaden : <https://www.apb.be>

noodzakelijk. Bovendien dient het voortzetten van een immunosuppressivum bij een ernstige infectie altijd te worden afgewogen tegen de nadelen. ⁽¹⁰⁾

3. Interacties met andere geneesmiddelen

In verscheidene publicaties werden bijkomende geneesmiddeleninteracties met CQ en HCQ beschreven. Deze werden in onderstaande tabel opgenomen en per bron weergegeven, samen met de maatregelen die genomen kunnen worden om de risico's bij de patiënt te beperken.

3.1 Antidiabetica

Bronnen	Geneesmiddelen (klasse)	Effect	Maatregelen
Stockley ⁽¹²⁾	Bv. insuline, glibenclamide, rosiglitazon, pioglitazon	Beperkte verlaging van de bloedsuikerspiegel	Bloedsuikerspiegel controleren
UpToDate ⁽¹⁴⁾	Antidiabetica	Risico op een versterkt hypoglykisch effect	Opvolgen van de patiënt De bloedsuikerspiegel controleren
BCFI, Goed om te weten ⁽¹⁹⁻²⁰⁾	Insuline, glitazonen, gliflozinen, hypoglykemiërende sulfamiden	Risico op hypoglykemie	Opvolgen van de patiënt ⁽¹⁹⁾ Bij ernstig zieke COVID-19 patiënten met diabetes: antidiabetica vervangen door intermitterende insuline ⁽²⁰⁾
SKP Plaquenil® ⁽⁸⁾	Insuline, antidiabetica	Risico op een versterkt hypoglykisch effect	De dosis van insuline of het antidiabeticum eventueel verlagen
Nederlands tijdschrift voor geneeskunde ⁽⁶⁾	Glitazonen, gliflozinen, hypoglykemiërende sulfamiden	Risico op hypoglykemie	Bij ernstig zieke COVID-19 patiënten met diabetes: antidiabetica vervangen door intermitterende insuline

Conclusie: Er is niet veel gekend over het risico op interacties tussen CQ/HCQ en de antidiabetica. Deze interacties worden niet beschreven in de DelphiCare databank⁽⁵⁾ en de University of Liverpool⁽⁷⁾ vermeldt eveneens geen significant effect. Andere bronnen daarentegen, raden aan om bij gelijktijdige behandeling de patiënt op te volgen, de bloedsuikerspiegels te controleren en eventueel de dosis van insuline en de orale antidiabetica te reduceren. Om het risico op hypoglykemie bij ernstig zieke patiënten te verminderen, kan overwogen worden de antidiabetica te vervangen worden door intermitterende insuline.

3.2 Geneesmiddelen die de convulsiedrempel verlagen

Bronnen	Geneesmiddelen	Effect	Maatregelen
DelphiCare ⁽⁵⁾	Bupropion	Verhoogd risico op convulsies	Risico-batenanalyse Max. dosis van bupropion : 150 mg per dag
	Fampridine	Verhoogd risico op convulsies	Risico-batenanalyse Indien convulsies voorkomen: de behandeling onderbreken
Stockley ⁽¹²⁾	Bupropion	Verlaging van de convulsiedrempel (klinische relevantie onbekend)	Max. dosis van bupropion : 150 mg per dag
UpToDate ⁽¹⁴⁾	Mefloquine	Verhoogd risico op convulsies (+ risico op verlenging van het QT-interval)	Gelijktijdige behandeling vermijden, minstens 12u na CQ of HCQ toedienen

Conclusie: De interactie tussen CQ/HCQ en geneesmiddelen die de convulsiedrempel verlagen is slechts in beperkte mate gekend. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige behandeling met CQ/HCQ en bupropion of fampridine. Indien gecombineerd met CQ/HCQ mag bupropion de dosis van 150 mg per dag niet overschrijden. Daarnaast vermeldt UpToDate⁽¹⁴⁾ dat gelijktijdige behandeling met bupropion en CQ moet worden vermeden aangezien bupropion, een sterke CYP2D6-remmer (zie hoger in de tabel 'CYP-inhibitoren') de toxiciteit van CQ, een substraat van CYP2D6, zou kunnen verhogen; het effect op het verlagen van de convulsiedrempel wordt in deze bron niet gespecificeerd.

De SKP van Plaquenil® waarschuwt voor een verhoogd risico op convulsies bij gelijktijdige toediening met andere antimalariamiddelen die de convulsiedrempel verlagen (bv. mefloquine). Volgens UpToDate moet gelijktijdige therapie met mefloquine worden vermeden.

3.3 Antacida

Bronnen	Antacida	Effect	Maatregelen
DelphiCare ⁽⁵⁾	Bv. aluminiumfosfaat en -(hydr)oxide, natriumbicarbonaat, calciumcarbonaat, magnesiumcarbonaat, -(hydr)oxide en -trisilicaat, lanthaancarbonaat, sucralfaat	Verminderde werkzaamheid van CQ en HCQ	Een tijdsinterval van 2 tot 4 uur respecteren tussen de inname van CQ en HCQ en lanthaancarbonaat, antacida of adsorbentia.
Stockley ⁽¹²⁾	Magnesiumtrisilicaat, kaolien, calciumcarbonaat, magnesiumoxide, magnesiumhydroxide	Verminderde werkzaamheid van CQ en HCQ	Een tijdsinterval van 2 tot 4 uur respecteren tussen de inname van CQ en HCQ en antacida
UpToDate ⁽¹⁴⁾	Bv. Aluminiumhydroxide, calciumcarbonaat, magnesiumcarbonaat, -hydroxyde en -trisilicaat, natriumbicarbonaat	Vermindering van de serumconcentratie van CQ	Een tijdsinterval van 4 uur respecteren tussen de inname van CQ en antacida
University of Liverpool (7)	Antacida	Risico op een verminderde resorptie van CQ en HCQ	CQ : Het antacidum 2 u ervoor of 2 u erna innemen HCQ : Het antacidum 4u ervoor of 4u erna innemen
RCP Plaquenil® (8)	Antacida	Vermindering van de resorptie van CQ en HCQ	Een tijdsinterval van 4 uur respecteren tussen de inname van HCQ en antacida



Coronavirus (COVID-19)

Analyse van geneesmiddeleninteracties met chloroquine en hydroxychloroquine (14/04/20)

Nederlands tijdschrift voor geneeskunde (6)	Bv. Magnesiumhydroxyde, algedraat	Vermindering van de resorptie van CQ	Eventueel overschakelen op een protonpompinhibitor (geen interactie)
---	-----------------------------------	--------------------------------------	--

Conclusie : De meeste geraadpleegde publicaties raden aan om een interval van 2 tot 4 uur te respecteren tussen de inname van CQ/HCQ en antacida. Daarenboven geven verschillende bronnen (Stockley, UpToDate, Liverpool University, Nederlands tijdschrift voor geneeskunde) aan dat er geen interactie bestaat met protonpompinhibitoren, waardoor deze als alternatief kunnen worden ingezet.

Bronnen

1. [Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium. Geraadpleegd op 07/04/2020 via www.cbip.be](#)
2. [Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for COVID-19. Mayo Clinic. Gepubliceerd online 25/03/2020. Geraadpleegd op 07/04/2020 via www.mayoclinicproceedings.org](#)
3. [Credible Meds. Recommendations re: COVID-19 Treatments. Laatste geüpdatet op 25/03/2020. Geraadpleegd op 07/04/2020 via www.crediblemeds.org](#)
4. [UpToDate. Coronavirus disease 2019: Arrhythmias and conduction system diseases. Laatste geüpdatet op 03/04/2020. Geraadpleegd op 07/04/2020 via www.uptodate.com](#)
5. [Databank DelphiCare, APB, versie van 15/04/2020](#)
6. [Geneesmiddelen bij Covid-19. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. geraadpleegd op 07/04/2019 via www.ntvg.nl](#)
7. [Interactions with Experimental Covid-19 Therapies – Liverpool Drug Interactions Group \(updated 3 april 2020\), geraadpleegd op 07/04/2020 via covid19-druginteractions.org](#)
8. [Plaquenil®. Samenvatting van de productkenmerken 06/2019. Geraadpleegd op 08/04/2020 via www.fagg.be](#)
9. [BCFI. Geneesmiddelenrepertorium Inl.6.2.2.: QT-verlenging en torsades de pointes. Geraadpleegd op 07/04/2020 via www.bcfi.be](#)
10. [Interacties \(hydroxy\)chloroquine in G-Standaard per 1 mei 2020. Geraadpleegd op 08/04/2020 via www.knmp.nl](#)
11. [Browning D.J. \(2014\) Pharmacology of Chloroquine and Hydroxychloroquine. In: Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy. Springer, New York, NY.](#)
12. [Baxter K, Preston CL \(eds\), Stockley's Drug Interactions \(online\). London: Pharmaceutical Press. Geraadpleegd op 07/04/2020 via www.medicinescomplete.com](#)
13. [System Drugdex® \[Internet database\]. Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare. Updated periodically. Geraadpleegd op 07/04/2020](#)
14. [UpToDate. Lexicomp® Drug Interactions. Post, TW \(Ed\), UpToDate, Waltham, MA, 2020. Geraadpleegd op 07/04/2020 via www.uptodate.com](#)
15. [Anesthesia patient safety foundation. Summary of chloroquine and hydroxychloroquine drug-drug interactions. Geraadpleegd op 7/04/2020 via www.apsf.org](#)
16. [Somer M, Kallio J, Pesonen U, Pyykkö K, Huupponen R, Scheinin M. Influence of hydroxychloroquine on the bioavailability of oral metoprolol. Br J Clin Pharmacol. 2000 Jun; 49 \(6\):549-54](#)
17. [Simooya OO, Sijumbil G, Lennard MS, Tucker GT. Halofantrine and chloroquine inhibit CYP2D6 activity in healthy Zambians. Br J Clin Pharmacol. 1998 Mar; 45 \(3\): 315-7](#)
18. [Crowe A, Ilett KF, Karunajeewa HA, Batty KT, Davis TM. Role of P glycoprotein in absorption of novel antimalarial drugs. Antimicrob Agents Chemother. 2006 Oct; 50 \(10\): 3504-6](#)
19. [BCFI - Goed om te weten - Covid-19 \(7 april 2020\): Werkzaamheid hydroxychloroquine blijft onduidelijk. Veiligheid blijft belangrijk aandachtspunt! Geraadpleegd op 07/04/2020 via www.cbip.be](#)
20. [BCFI - Goed om te weten - Covid-19 \(7 april 2020\): Belangrijke aandachtspunten in verband met co-medicatie bij ziekenhuispatiënten behandeld met hydroxychloroquine. Geraadpleegd op 08/04/2020 via www.cbip.be](#)