

# Allvarliga skador vid överdos av klorokin

Skriv ut minsta möjliga förpackning och informera om riskerna

**Giftinformationscentralen har registrerat en ökning av antalet allvarliga och svårbehandlade klorokinförgiftningar, och uppmanar till återhållsamhet med tablettmängden vid förskrivning. Indikationerna för klorokin är främst profylax och behandling av malaria samt behandling av reumatoid artrit. Överblivet klorokin finns i många hem, vilket ökar risken för förgiftningstillbud. Hjärttoxicitet är huvudrisken vid akut överdos. Allvarliga symptom, som kan komma snabbt, är maligna hjärtarytmier, hjärtsvikt, koma, kramper och andningsdepression. Några tragiska fall har fått dödlig utgång.**

Data kring de fall som beskrivs nedan är hämtade från Giftinformationscentralens (GIC) telefonförfrågningar och epikriskopior. De utgör ett urval av de senaste årens fall med klorokinförgiftning.

## Fall 1

En 21-årig kvinna intog i all hast 10 gram klorokinfosfat (40 tabletter) efter ett gräl med pojkvännen. Tabletterna hade blivit över efter att ha använts som malariaprofylax under en utlandsresa

## Författare

### MARK PERSONNE

överläkare, Giftinformationscentralen

### LARS ROMBO

docent, överläkare, basenheten för infektions-, lung- och hudsjukdomar i Eskilstuna

### HÅKAN SANDLER

överläkare, Rättsmedicinska institutionen, Uppsala universitet

### THOMAS WEGENER

docent, ansvarig för förnyat godkännande på biverkningsenheten, Läkemedelsverket, Uppsala.

året innan. Taxi tillkallades omedelbart av pojkvännen. Kvinnan var vaken och opåverkad vid ankomsten till sjukhuset. Där frågade hon personalen »jag har väl inte gjort något dumt?» och berättade sedan att hon tittat efter att det inte fanns någon varningstriangel på burken innan hon svalde tabletterna. Plötsligt kollapsade hon i akutrummet. EKG visade varierande maligna ventrikulära arytmier samt perioder med asystoli. Hjärt-lungräddning startades omedelbart och pågick i två timmar innan viss stabilisering uppnåddes med hjälp av kardiopropa farmaka. Hon lades i respirator och överfördes till intensivvårdsavdelningen, där fortsatt behandling med kardiopropa farmaka var nödvändig. Förnyad grav cirkulatorisk instabilitet uppkom tio timmar senare. Recidiverande ventrikeltakykardier av ordinarie utseende, omväxlande med torsade de pointes, sågs på EKG. Trots massiva terapiinsatser, inkluderande akut transvenös pacemaker, gick patienten ad mortem 15 timmar efter tablettintaget.

## Fall 2

En 12-årig flicka intog på impuls i suicidsyfte okänd mängd, troligen cirka 10 gram, klorokinfosfat (kvarbliven malariaprofylax). Hon inkom vaken och opåverkad till sjukhus inom en timme. I samband med koltillförsel på akutmottagningen började hon krampa och fick andnings- och cirkulationsstillestånd. EKG uppvisade asystoli, omväxlande med långsamt ventrikelflimmer. Hjärt-lungräddning startades omedelbart och fortgick i 3 timmar och 45 minuter. Under de första 2 timmarna svarade hjärtat med olika former av egen aktivitet, som av och till gav både mätbart blodtryck och palpabel puls. Sista timmen såg man inget svar, varken på elektrisk stimulans eller farmakologisk behandling, varför åtgärderna avslutades.

## Fall 3

En 15-årig flicka intog 40–45 tabletter klorokinfosfat à 250 mg efter att ha besökt två klasskamrater som vårdades på sjukhus för tablettintoxikationer. Hon ankom vaken och opåverkad till

sjukhus cirka 50 minuter efter tablettintaget. På akuten gavs omedelbart medicinskt kol varefter hon överfördes till intensivvårdsavdelningen där hon sövdes och ventrikelsköldes med utbyte av mat och misstänkta tablettrester. Hon behandlades därefter i respirator och med infusion av bensodiazepiner, adrenalin och dopamin under cirka ett dygn. Initialt visade EKG breddökade QRS-komplex, varför en snabbinfusion av kristalloider med 80 mmol extra natrium sattes. Komplexen normaliserades gradvis inom två timmar. Hon utvecklade tendens till hypokalemi, som försiktigt korrigerades. 4–5 timmar efter tablettintaget uppkom en kortvarig ventrikulär arytm som gick över innan behandling hann sättas in. Efter detta okomplicerade förlopp, extubering gjordes efter ett och ett halvt dygn kunde flickan skrivas ut efter sju dagars sjukhusvård.

## Fall 4

En 24-årig tvåbarnsmamma med ångestproblematik intog en okänd mängd klorokinfosfat medan hennes pojkvän befann sig i fastighetens tvättstuga. Klorokinet hade blivit kvar efter en utlandstjänstgöring som pojkvännen haft. När han återkom efter en stund hade kvinnan tal- och andningssvårigheter, men nickade jakande på frågan om hon tagit tabletter. Kort därefter blev hon blå om läpparna, och ambulans tillkallades. När den anlände konstaterades andnings- och cirkulationsstillestånd. Hjärt-lungräddning påbörjades med viss respons initialt, men trots fortsatta återupplivningsåtgärder under transporten samt under ytterligare en timme och tre kvart efter ankomst till sjukhus gick patientens liv inte att radda.

## Rättsmedicinska data

Perioden 1992–1998 har analysrats i databasen »Rätts-Base», där samtliga i landet utförda rättsmedicinska toxikologiska undersökningar finns samlade. Materialet utgörs av totalt cirka 30 000 ärenden. 91 prov innehållande klorokin påträffades under den undersökta sjuårsperioden. Av dessa var tio fall bland-

intoxikationer, där klorokin bedömdes vara en bidragande dödsorsak. I nio fall orsakades dödsfallet av enbart klorokin. Någon signifikant ålders- eller könsavvikelse jämfört med den vanliga fördelningen vid läkemedelsförgiftningar kunde inte påvisas.

### Behandling

Omhändertagandet av patienter med svåra klorokinförgiftningar har speciella särdrag. Snabb tillförsel av medicinskt kol och tidig ventrikelsköljning är viktiga åtgärder. Vid stor dos (6,5 gram klorokinfosfat eller mer till vuxna) läggs patienten i respirator profylaktiskt och tillförs infusion av adrenalin, samt diazepam i hög dos (2 mg/kg under 30 minuter (sic !), och där efter en lika stor dos som infusion under 24 timmar), ett förfarande som visat sig öka överlevnaden [1–5]. Den regelmässigt uppträdande hypokalemi korrigeras inte fullt ut [6, 7] och antiarytmika undviks. Vid breddökade QRS-komplex ges natriumbikarbonat i snabbinfusion för att alkalisera blodet och tillföra natriumjoner. I övrigt baseras terapin på symptomatisk behandling, dialys är inte av värde.

### Klorokins plats i malariaterapin

Klorokin har länge varit världens mest använda preparat för malaria-profylax, och är det fortfarande för behandling av diagnostiserad malaria. Redan i början av 1960-talet uppmärksammades resistensutveckling i Sydamerika och Sydostasien, och idag är preparatet helt effektivt som malariaprofylax bara i Mellanamerika. Ändå rekommenderas resenärer ofta att använda klorokinprofylax, eftersom ett eventuellt insjuknande sker långsammare vilket ger patienten tid att söka sjukvård.

### Det mest toxiska läkemedlet

Klorokinfosfat är, enligt Giftinformationscentralens förmenande, det mest toxiska läkemedel som finns på den svenska marknaden. Överdoser är ofta utomordentligt allvarliga och svårbehandlade redan efter intag av 4–5 tabletter hos småbarn och 20–25 tabletter hos vuxna. Symtomutvecklingen, med framför allt hjärtpåverkan, kan bli så uttalad att patientens liv inte står att rädda trots tidigt insatta intensivvårdsresurser, något som är mycket sällsynt vid övriga läkemedelsintoxikationer. Risken för bestående hypoxiska hjärnskador är uppenbar även om patienten överlever den akuta fasen.

Det ökande resandet till malaria-regioner i världen har medfört att överbliven malariaprofylax allt oftare förva-

ras i hemmen. Klorokinfosfat är ett billigt läkemedel, som ofta skrivs ut i burkar med 100 tabletter, trots att bara en mindre del av tabletterna kommer att användas. Kunskapen om substansens toxicitet är enligt vår erfarenhet låg bland både förbrukare och sjukvårdspersonal.

Mönstret vi tycker oss se är att de allvarliga fallen ofta är unga kvinnor som intagit tabletterna impulsivt efter en hastigt uppblussande konflikt med någon närstående person. Valet av klorokinfosfat har inte styrts av medlets toxicitet – vilken man varit okunnig om – utan av att just detta preparat råkat finnas till hands. Förgiftningar med klorokin utskrivet till reumatiker är sällsynt.

Förutom ökningen av det totala antalet förfrågningar till Giftinformationscentralen gällande klorokin (60 samtal rörande 28 patienter 1998) har andelen barn <15 år ökat och utgör nu hälften av fallen. Att inga dödsfall inträffat bland småbarn förklaras troligen av att preparatet smakar illa varför antalet intagna tabletter blir litet.

När för- och nackdelar med klorokin som malariaprofylax ska sammanvägas måste vi också lägga risken för suicid i vågskålen med preparatets nackdelar. Under 1990-talet har fler svenskar avlidit på grund av kloroxinintoxikation än på grund av malaria. Även om ännu fler förmodligen skulle ha drabbats av dödlig malaria om klorokin inte använts över huvudtaget stämmer detta ändå till eftertanke. Redan idag har Sverige relativt restriktiva rekommendationer för malariaprofylax jämfört med andra länder [8]. Det kan dock finnas anledning att ytterligare diskutera behovet av klorokin i områden där risken för malaria är låg och adekvat sjukvård i regel finns tillgänglig, exempelvis i samband med resor till Sydostasien och Mellanamerika.

### Förebyggande åtgärder

För att så långt det går förhindra nya allvarliga tillbud och dödsfall bör åtgärder vidtas avseende till exempel typ och storlek av förpackningar, varningstexter samt informations-spridning till förskrivare och användare. Specifika förslag på sådana åtgärder har framförts till berörda läkemedelsföretag. De viktigaste förebyggande åtgärderna för utskrivande läkare är att välja minsta möjliga förpackning, vid förskrivningstillfället informera patienten om riskerna med överdoser samt uppmana till återlämnande av överbliven medicin.

### Referenser

1. Crouzette J, Vicaut E, Palombo S. Experimental assessment of the protective activity of diazepam on the acute toxicity of

chloroquine. *J Toxicol Clin Toxicol* 1983; 20: 271-9.

2. Riou B, Bariott P, Rimailho A, Baud F. Treatment of severe chloroquine poisoning. *N Engl J Med* 1988; 318: 1-6.
3. Bondurand A, Taboulet P, Hoffman J, Hantson P, Bariott P, Bondurand A et al. L'intoxication a la Chloroquine au C.H.U. Abidjan Afrique Medicale 1980; 179: 239-42.
4. Clemessy JL, Taboulet P, Hoffman J, Hantson P, Bariott P, Bismuth C. Treatment of acute chloroquine poisoning: A 5-year experience. *Crit Care Med* 1996; 24: 1189-95.
5. Riou B, Rimailho A, Galliot M. Protective cardiovascular effects of diazepam in experimental acute chloroquine poisoning. *Intensive Care Med* 1988; 14: 610-6.
6. Jaeger A, Sauder P, Kopferschmitt J. Clinical features and management of poisoning due to antimalarial drugs. *Medical Toxicology* 1987; 2: 242-57.
7. Clemessy JL, Favier C, Borron S. Hypocalcaemia related to acute chloroquine ingestion. *Lancet* 1995; 346: 877-80.
8. Rekommendationer för malariaprofylax. *Smittskydd* 1999; 6: 68.

### Summary

**Serious harm due to chloroquine overdose: prescribe the smallest possible amount and provide information concerning risks**

Mark Personne, Lars Rombo, Håkan Sandler, Thomas Wegener

*Läkartidningen* 1999; 96: 5086-7.

An increasing number of acute overdoses with chloroquine has been reported in Sweden - some with fatal outcome. This substance is clearly one of the most toxic pharmaceuticals on the Swedish market. Four cases are described. Travelling to the tropics has become very popular, and chloroquine is often given as a prophylactic antimalarial. This inexpensive drug is often prescribed in 100-tablet packages, and any surplus is often stored in the home. Awareness of toxicity is low among users and doctors in this country. Preventive measures are suggested.

*Correspondence:* Mark Personne, Poisons Information Centre, SE-171 76, Sweden.