

<https://helda.helsinki.fi>

Hydroksiklorokiini - vanhalla lääkkeellä on monitahoisia vaikutuksia

Julkunen, Heikki

2021

Julkunen , H 2021 , ' Hydroksiklorokiini - vanhalla lääkkeellä on monitahoisia vaikutuksia ' ,
Duodecim , Vuosikerta. 137 , Nro 3 , Sivut 239-244 . <
<https://www.duodecimlehti.fi/xmedia/duo/duo15881.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/341085>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Heikki Julkunen

Hydroksiklorokiini – vanhalla lääkkeellä on monitahoisia vaikutuksia

Hydroksiklorokiinilla on todettu olevan immuunivastetta muuntavia ja tulehdusta estäviä, metabolisia, antitromboottisia, infektioita estäviä ja antineoplastisia vaikutuksia. Immuunivastetta muuntava teho sekä lääkkeen edulliset vaikutukset sydän- ja verisuonitauteihin ja niiden riskitekijöihin on osoitettu systeemisen lupus erythematosuksen (SLE) ja nivelreuman hoidossa. Hydroksiklorokiini vähentää SLE-potilaiden tromboottisia tapahtumia ja infektioita sekä ehkäisee pysyviä elinvaurioita ja parantaa elinajan odotetta. Vaikeammat haittavaikutukset, kuten retinopatia, neuromyopatia, kardiomyopatia ja sydämen johtumishäiriöt, ovat hyvin harvinaisia pitkäaikaiskäytössä suositelluilla annoksilla. Hydroksiklorokiinia voidaan käyttää myös primaarisen Sjögrenin oireyhtymän ja monien ihotautien hoidossa. Lääkkeen käyttö diabeteksen, sydän- ja verisuonitautien, infektioiden tai syöpien hoidossa on vielä kokeellista. Hydroksiklorokiini ei vähennä altistuneiden riskiä sairastua COVID-19-infektioon tai paranna tautiin sairastuneiden ennustetta.

Etelä-Amerikasta peräisin olevien kiinapuiden (*Cinchona*-lajit) kuoresta saatua uutetta käytettiin malarian hoitoon jo satoja vuosia sitten. Kuoren sisältämä aktiivinen aine, kiniini, eristettiin 1800-luvulla, ja myöhemmin siitä kehitettiin synteettisiä johdoksia. Lääkkeitä käytettiin laajamittaisesti malarian ehkäisyyn toisen maailmansodan aikana, jolloin niiden havaittiin parantavan niveltulehduksia ja lupuspotilaiden iho-oireita (1). Siitä lähtien malarialääkkeitä klorokiinia ja hydroksiklorokiinia on käytetty tulehduksellisten reumatautien ja monien ihotautien hoidossa.

Lääkkeet kuuluvat 4-aminokinoliinien ryhmään, ja niiden farmakologiset ominaisuudet ja vaikutusmekanismit ovat samankaltaisia. Klorokiinilla on enemmän haittavaikutuksia, ja sen myyntilupa Suomessa on päätynyt vuonna 2013 (nykyisin erityislupavalmiste). Klorokiinia voidaan rajatuissa tapauksissa määrätä Väli-Amerikkaan matkustaville potilaille malarian ehkäisyyn sekä vivax-, ovale- ja malariae-malarioiden hoitoon.

Hydroksiklorokiinin käyttö tulehduksellisten reumatautien hoidossa on tasaisesti lisääntynyt viime vuosikymmenien aikana. Lääke on tehokas SLE:n monien elinkomplikaatioiden hoidossa. Se vähentää taudin pahenemisvaiheita, estää tai hidastaa pysyvien vaurioiden syntyä ja parantaa potilaan elinajan odotetta (2,3). Nivelreuman hoidossa hydroksiklorokiinin on todettu yksinään tai yhdessä muiden reumalääkkeiden kanssa rauhoittavan aktiivista niveltulehdusta ja vähentävän sydän- ja verisuonitautisairastavuutta (3). Muita lääkkeen vakiintuneita käyttöaiheita ovat primaarinen Sjögrenin oireyhtymä, diskoidi lupus erythematosus ja valoherkkyysihottumat.

Immuunivastetta muuntavien ja tulehdusta estävien vaikutusten lisäksi hydroksiklorokiinilla on havaittu ensisijaisesti kokeellisissa tutkimuksissa olevan metabolisia, antitromboottisia, infektioita estäviä ja antineoplastisia vaikutuksia (4,5). Hydroksiklorokiinin monitahoiset vaikutukset ovat herättäneet kiinnostusta lääkkeen käyttöön diabeteksen, sydän- ja

TAULUKKO 1. Hydroksiklorokiinin annostus, farmakokinetiikkaa, lääkeaine yhteisvaikutukset ja vasta-aiheet.

Annostus	4–6 mg/kg/vrk, aikuiselle 200–400 mg/vrk GFR 30–60 ml/min – annosvähennys 50 % Varovaisuutta noudatettava edenneen munuaisten vajaatoiminnan (GFR < 30 ml/min) ja maksan vajaatoiminnan yhteydessä
Farmakokinetiikkaa	Imeytyy nopeasti, biologinen hyötyosuus 80 %, puoliintumisaika 40–60 vrk, eliminoituu maksan ja munuaisten kautta
Lääkeaine yhteisvaikutukset	Vältä yhteiskäyttöä QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa Voi tehostaa diabeteslääkkeiden vaikutusta ja aiheuttaa hypoglykemiaa
Vasta-aiheet	Retinopatia, vaikea munuaisten vajaatoiminta, tunnettu yliherkkyys lääkkeelle, pitkä QT-aika (QTc > 470 ms), porfyriat ja psoriaasi

GFR = glomerulusten suodatusnopeus; QTc = korjattu QT-aika

verisuonitautien sekä infektioiden ja syöpien hoidossa (6).

Käyttö ja haittavaikutukset

Hydroksiklorokiinin käyttöön liittyviä suosituksia ja farmakologiaa on esitetty **TAULUKKOSSA 1** ja haittavaikutuksia **TAULUKKOSSA 2**. Silmiin kohdistuva hyvänlaatuinen ja palautuva haittavaikutus on lääkkeen kertyminen sarveiskalvolle, minkä oireita voivat olla akkommodaatiohäiriö ja näön sumeneminen. Pelätynmpi haitta

on retinopatia, joka voi aluksi olla oireeton ja johon voi myöhemmin liittyä värinäön heikentyminen, näkökenttäpuutoksia ja näön sumenemista. Retinopatian riskitekijöitä ovat hydroksiklorokiinin pitkäaikainen, yli viisi vuotta kestävä käyttö, suuret annokset (> 5 mg/kg/vrk) ja munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus, GFR < 50 ml/min).

Silmälääkärin tutkimus on suositeltava noin viiden vuoden kuluttua lääkityksen aloittamisesta ja sen jälkeen muutaman vuoden välein. Yli 65-vuotiaiden silmät olisi iän myötä tulevien muutosten kirjaamiseksi syytä tarkistaa lääkitystä aloitettaessa. Retinopatiariski on kuitenkin erittäin pieni, jos päiväannokset ovat pitkäaikaiskäytössä aiempia suosituksia pienempiä (200 mg/vrk) (7). Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä hydroksiklorokiiniannos voidaan sovittaa pitoisuusmääritysten avulla. Lääkkeen teho tulee esiin 3–6 kk:n kuluessa.

Hydroksiklorokiini on yliannoksena erityisen vaarallinen lääke. Pienten lasten osalta kuolemaan johtava myrkytys on mahdollinen jo yhden gramman ja aikuisilla 3–4 gramman annoksilla. Akuutin yliannoksen oireita ovat päänsärky, huimaus, tajunnan häiriöt, kouristukset ja vatsaoireet. Hengenvaaralliset rytmihäiriöt voivat kehittyä nopeasti ja kestää useita vuorokausia.

Yliannos hoidetaan nopealla lääkehiilen antamisella sekä maha- ja suolihuuhtelulla. Adrenaliini vähentää sydäntoksisuutta, ja sydämen tahdistukseen on syytä varautua, mutta muuten hoito on oireenmukaista. Rikoskirjallisuudessa on raportoitu malarialääkkeillä tehtyjä myrkytysmurhia (8).

TAULUKKO 2. Hydroksiklorokiinin haittavaikutukset.

Yleiset (5–15 %)
Ruokahaluttomuus, pahoinvointi, vatsakipu, ripuli
Ärtyneisyys, mielialan vaihtelu, päänsärky, huimaus, väsymys
Näön sumeneminen, akkommodaatiohäiriöt (sarveiskalvokertymät)
Lievät ihottumat, kutina, psoriaasi, ihon pigmentoituminen
Harvinaiset (< 1–2 %)
Verimuutokset: leukopenia, neutropenia, agranulosytoosi, aplastinen anemia, trombosytopenia
Ahdistus, masennus, sekavuus, psykoottiset oireet
Retinopatia (oireeton), värinäön häiriö, näön hämärtyminen, näkökenttäpuutokset
Kardiomyopatia (kongestiivinen, restriktiivinen), johtumishäiriöt, kääntyvien kärkien takykardia
Neuromyopatia: sensomotoriset oireet, lihasheikkous
Vaikeat ihottumat: Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, angioedeema
Maksan toimintahäiriöt, hepatiitti
Hypoglykemia

Immuunivasteen muuntaminen

Hydroksiklorokiini on SLE:n hoidon peruslääke. Sitä on tavanomaisesti käytetty iho- ja niveloireiden sekä keuhkopussitulehduksen hoidossa, mutta se tehoaa myös immunologiseen trombosytopeniaan (9). SLE-nefriitin hoidossa lääkkeen on todettu hidastavan munuaisvaurion etenemistä ja myöhentävän dialyysihoidon tarvetta (10,11). Membranoottisen glomerulonefriitin hoidossa hydroksiklorokiini yhdessä mykofenolaattimofetiilin kanssa paransi ennustetta pelkkään mykofenolaattimofetiiliin verrattuna (12).

Laajoissa SLE-potilaiden seurantatutkimuksissa hydroksiklorokiinin on havaittu vähentävän pysyviä elinvaurioita ja pidentävän elosaoloaika (2,13,14). Varhaisvaiheen oireiden hoito näyttää myös lykkäävän systeemisen taudin kehittymistä (15). Seurantatutkimuksien lisäksi hydroksiklorokiinin teho on osoitettu kontrolloidussa tutkimuksessa. Potilaiden, jotka satunnaistettiin lopettamaan lääkkeen käyttö, riski saada taudin pahenemisvaihe (mukaan lukien vaikea) oli 2,5-kertainen verrattuna niihin, jotka jatkoivat lääkkeen käyttöä (16).

Hydroksiklorokiini muuntaa immuunivastetta monilla eri mekanismeilla, jotka tunnetaan osin puutteellisesti. Lääke on heikko emäs, joka kertyy solunsisäisiin happamiin soluelimiin kuten endosomeihin ja lysosomeihin, suurentaa niiden pH-lukua ja muuttaa niiden toimintoja (5). Solutasolla hydroksiklorokiini estää B- ja T-solujen aktivoitumista, NADPH-oksidaasien (Nox) signalointia ja Tollin kaltaisten reseptoreiden aktivoitumista endosomien pinnalla, mikä vähentää antigeenin esittelyä. Lääke muuttaa myös T-solujen alaluokkien tasapainoa ja vähentää kalsiumin vapautumista solulimakalvostosta. Nämä monitahoiset vaikutukset vähentävät tulehdusta lisäävien sytokiinin muodostumista ja vapautumista.

Nivelreuman hoidossa hydroksiklorokiinin teho on osoitettu useissa satunnaistetuissa ja kontrolloiduissa tutkimuksissa (3). Ainoana lääkkeenä käytettäessä sillä voidaan saavuttaa riittävä vaste palindromisen reuman ja lievän nivelreuman hoidossa. Hydroksiklorokiini on osa aktiivisen nivelreuman hoidossa käytettä-

vää yhdistelmälääkitystä, jossa muut lääkkeet ovat metotreksaatti, sulfasalatsiini ja prednisoni. Yksilääkehoitona hydroksiklorokiini on heikkotehoisempi kuin muut tavanomaiset reumalääkkeet, mutta yhdistelmän osana se on parantanut hoitovastetta (17).

Primaarisen Sjögrenin oireyhtymän nivel- ja lihasoireiden hoidossa hydroksiklorokiinia pidetään ensisijaisena lääkkeenä (18). Sen teho sicca-oireisiin tai yleisoireisiin, esimerkiksi väsymykseen, on kuitenkin vähäinen. Muiden tulehduksellisten reumatautien yhteydessä lääkettä on käytetty lähinnä iho- ja niveloireiden hoidossa.

Hydroksiklorokiini sitoutuu vahvasti melaniinia sisältäviin kudoksiin, minkä arvioidaan selittävän sen tehon ihotautien hoidossa. Diskoidin lupus erythematosuksen ja valoherkkyyshäiriöiden lisäksi lääkettä on käytetty monien muidenkin ihotautien hoidossa.

Metaboliset ja kardiovaskulaariset vaikutukset

Hydroksiklorokiinin edulliset metaboliset ja kardiovaskulaariset vaikutukset on osoitettu ensisijaisesti reumaattisten sairauksien hoidossa. Lääkkeen vaikutus lipidiprofiiliin on tunnettu jo parin vuosikymmenen ajan. Nivelreuman ja SLE:n osalta sekä havainnoivat että kontrolloidut tutkimukset ovat osoittaneet hydroksiklorokiinin pienentävän merkittävästi kokonaiskolesteroli- ja LDL-kolesterolipitoisuutta (19,20). Pääasiallisena vaikutusmekanismina on LDL-reseptorin vaikutuksen tehostuminen.

Malarialääkkeet vähentävät riskiä sairastua diabetekseen ja parantavat diabeteksen hoitotasapainoa. Laajassa nivelreumapotilaiden seurantatutkimuksessa hydroksiklorokiinia käyttävien potilaiden riski sairastua diabetekseen oli merkittävästi pienempi kuin potilaiden, jotka eivät koskaan olleet lääkettä käyttäneet, ja riski oli sitä pienempi, mitä pitempään käyttö oli jatkunut (21). Lääkkeen on todettu parantavan nivelreumaa ja SLE:tä sairastavien potilaiden diabeteksen hoitotasapainoa (22). Sama vaikutus on havaittu myös potilailla, joilla ei ole reumaattista sairautta.

Ydinasiat

- ▶ Hydroksiklorokiini on tehokas immuunivastetta muuntava lääke SLE:n hoidossa ja hyvä nivelreuman lisälääke.
- ▶ Lääke vähentää SLE-potilaiden trombotisia tapahtumia, ehkäisee pysyviä elinvaurioita ja parantaa elinajan odotetta.
- ▶ Hydroksiklorokiinin on kokeellisissa tutkimuksissa todettu vaikuttavan edullisesti diabeteksen, sydän- ja verisuonitautien, infektioiden ja pahanlaatuisten tautien hoidossa.
- ▶ Vakavat haitat ovat harvinaisia käytettäessä reumatautien hoitoon suositeltuja annoksia.
- ▶ Lääkkeen käytölle COVID-19-infektion ehkäisyssä tai hoidossa ei ole perusteita.

Tuoreessa systemoidussa katsauksessa tarkasteltiin diabetespotilaista tehtyjen tutkimusten tuloksia (viisi havainnoivaa, neljä kohortti- ja kuusi satunnaistettua kontrolloitua tutkimusta). Valtaosassa näistä tutkimuksista havaittiin merkitsevä paraneminen glykosyloituneen hemoglobiinin (HbA_{1c}) pitoisuuksissa ja verenglukoosin paastoarvoissa hydroksiklorokiinihoidon aikana (23). Lääkkeen mahdollisia vaikutusmekanismeja ovat insuliininerityksen lisääntyminen ja insuliiniresistenssin väheneminen (23,24).

Malerialäkkeet vähentävät sydän- ja verisuonitautiriskiä tulehduksellisten reumatautien yhteydessä. Laajassa takautuvassa nivelreumapotilaiden seurantatutkimuksessa hydroksiklorokiinin käyttäjien riski sairastua sydän- ja verisuonitautien komplikaatioihin oli 72 % pienempi kuin niiden, jotka eivät lääkettä käyttäneet (25). Samansuuntaisia tuloksia on raportoitu myös SLE-potilaista (26).

Antitromboottinen teho SLE:n hoidossa

Hydroksiklorokiinin on todettu vähentävän sekä fosfolipidivasta-ainepositiivisten että -negatiivisten SLE-potilaiden laskimo- ja valtimo-

tukosriskiä (14,27). Laajassa lähes 2 000 SLE-potilaan seurantatutkimuksessa hydroksiklorokiinia käyttäneiden potilaiden suhteellinen riski sairastua tromboosiin oli merkitsevästi pienempi kuin muiden potilaiden (28). Lääkkeen teho on osoitettu myös primaarisen fosfolipidivasta-aineoireyhtymän hoidossa (29).

Hydroksiklorokiinin antitromboottisen vaikutuksen mekanismit ovat todennäköisesti moninaiset. Sen on osoitettu muun muassa vähentävän trombosyyttien kasautumista, pienentävän fosfolipidivasta-ainepitoisuuksia ja estävän fosfolipidivasta-ainekompleksien muodostumista fosfolipidien pinnalle (3).

Hydroksiklorokiini ja infektiot

Malerialäkkeillä on loisiin kohdistuvan tehon lisäksi todettu olevan antiviraalisia, antibakteerisia ja antimykoottisia vaikutuksia (4). Niiden on todettu vähentävän infektioriskiä tulehduksellisten reumatautien yhteydessä. Yli 200 SLE-nefriittipotilaan seurantatutkimuksessa infektiota todettiin 11 %:lla potilaista, jotka olivat käyttäneet malerialäkkeitä (56 potilasta) ja 29 %:lla potilaista, jotka eivät niitä olleet käyttäneet (150 potilasta). Kuolleisuus lääkeliikityksessä (1/56) oli seurannan aikana myös merkitsevästi pienempi kuin vertailuryhmässä (19/150) (11).

Malerialäkkeiden antiviraaliset in vitro -vaikutukset on tunnettu jo vuosikymmenien ajan. Kliinistä tehoa moniin virustauteihin (muun muassa influenssa, mononukleoosi, dengue) ei kuitenkaan ole voitu osoittaa (30). Hydroksiklorokiinin on havaittu estävän myös koronaviruksen replikaatiota kohdesoluissa (31). Lääkkeen antiviraalisen tehon arvioidaan liittyvän solunsisäisten soluelinten pH:n muutokseen (alkalisoituminen), mikä ehkäisisi sekä virusten pääsyä kohdesoluihin että niiden lisääntymistä.

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole voitu osoittaa, että hydroksiklorokiini vähentäisi altistuneiden riskiä saada koronavirustartunta tai parantaisi tautiin sairastuneiden ennustetta (32,33). WHO:n Solidarity-tutkimuksessa yksikään koronälääke ei osoittautunut merkitsevän tehokkaaksi (hydroksiklorokiini, lopinaviiri, beetainterferoni 1a ja remdesiviiri).

Hydroksiklorokiinista näytti olevan enemmän haittaa kuin hyötyä, ja lääke suljettiin pois tutkimuksesta jo varhaisvaiheessa.

Antineoplastiset vaikutukset

Malarialääkkeillä on havaittu olevan antineoplastisia in vitro -vaikutuksia sekä hematologisiin että kiinteisiin syöpiin (1). Samansuuntaisia tuloksia on raportoitu myös in vivo. Laajamittainen malariaprofylaksi vähensi afrikkalaisen Burkittin lymfooman ilmaantuvuutta, ja tavanomaiseen hoitoon lisätty klorokiini paransi glioblastoma multiforme -potilaiden ennustetta lumekontrolloidussa tutkimuksessa (34,35).

Käynnissä on lukuisia tutkimuksia, joissa malarialääkkeitä on käytetty hematologisten ja kiinteiden pahanlaatuisten tautien hoidossa kemoterapian tai sädehoidon lisänä (4). Lääkkeiden antineoplastisia vaikutusmekanismeja ovat kasvainsolujen apoptoosin kiihtyminen ja autofagian vähentyminen, immuunivasteen kiihtyminen syöpäsoluja kohtaan ja kemoterapian sekä sädehoidon vaikutusten tehostuminen kasvainten verenkierto-olosuhteiden paranemisen myötä.

Hydroksiklorokiini ja raskaus

Hydroksiklorokiini ei lisää sikiön epämuodostumariskiä, ja sitä voidaan turvallisesti käyttää koko raskauden ajan. Lääkkeen on raportoitu vähentävän SLE-potilaiden taudin pahenemisvaiheita ja ehkäisevän pre-eklampsiaa raskauden aikana (36). Laajassa meta-analyysissä raskauden aikana käytetty hydroksiklorokiini ei kuitenkaan vähentänyt ennenaikaisia synnytyksiä tai sikiön pienipainoisuutta (37). Vaikean muuhun lääkitykseen vastaamattoman obstetrisen fosfolipidivasta-aineoireyhtymän hoidoksi voidaan harkita hydroksiklorokiinia (38).

Hydroksiklorokiinin on todettu pienentävän synnyynnäisen sydämen eteis-kammiokatkoksen riskiä. Tämä komplikaatio liittyy äidin SS-A- ja SS-B-vasta-aineisiin, jotka kulkeutuvat raskauden toisella kolmanneksella sikiön verenkiertoon ja voivat immunologisilla mekanismeilla välittää sydänlihastulehduksen ja johtumishäiriön. Äidit ovat useimmiten oireettomia tai heillä on subkliininen tai diagnosoitu primaarinen Sjögrenin oireyhtymä.

Eteis-kammiokatkoksen riski ensimmäisen raskauden yhteydessä on 1–2 %, jos SS-A- tai SS-B-vasta-ainepitoisuus on suurentunut, ja uusiutumisriski seuraavissa raskauksissa on 16–20 %. Takautuvassa monikeskustutkimuksessa kuvattiin 257 raskautta naisilla, jotka olivat aiemmin synnyttäneet eteis-kammiokatkosta sairastaneen lapsen. Seuraavien raskauksien aikana katkos uusiutui hydroksiklorokiinia käyttäneistä naisista 7,5 %:lla (3/40) ja lääkettä käyttämättömistä 21 %:lla (46/217) (39).

Lopuksi

Malarialääkkeitä on käytetty autoimmuunitautien hoidossa yli 70 vuoden ajan. Hydroksiklorokiinin teho ja ennustetta parantava vaikutus on osoitettu erityisesti SLE:n mutta myös nivelreuman hoidossa. Kaikkien SLE-potilaiden tulisi käyttää hydroksiklorokiinia huolimatta taudin aktiivisuudesta ja vaikeudesta, ja lääkkeen edulliset vaikutukset puoltavat sen yleisempää käyttöä myös nivelreuman hoidossa.

Parinkymmenen viime vuoden aikana malarialääkkeillä on havaittu vaikuttavan edullisesti muihinkin kuin autoimmuunitauteihin. Mikä on hydroksiklorokiinin asema diabeteksen, sydän- ja verisuonitautien, infektioiden ja syöpien hoidossa? Lukuisat käynnissä olevat tutkimukset pyrkivät löytämään vastauksia näihin kysymyksiin (4). ■

HEIKKI JULKUNEN, dosentti, sisätautien ja reumatautien erikoislääkäri, ylilääkäri
HYKS, sisätaudit ja kuntoutus
Peijaksen sairaala, Vantaa

VASTUUTOIMITTAJA
Seppo Meri

SIDONNAISUUDET

Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Orion, MSD, Roche, UCB, Pfizer, Wyeth), muut sidonnaisuudet (Orion, osakeomistus)

KIRJALLISUUTTA

1. Ilan B-Z, Kivity S, Langevitz P, *ym.* Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2012;42:145–53.
2. Alarcon GS, McGwin G, Bertoli AM, *ym.* Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L) *Ann Rheum Dis* 2007;66:1168–72.
3. Olsen NJ, Schleich MA, Karp DR. Multifaceted effects of hydroxychloroquine in human disease. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:264–72.
4. Plantone D, Koudriavtseva T. Current and future use of chloroquine and hydroxychloroquine in infectious, immune, neoplastic, and neurological diseases: a mini-review. *Clin Drug Investig* 2018;38:653–71.
5. Nirk EL, Reggiori F, Mauthe M. Hydroxychloroquine in rheumatic autoimmune diseases and beyond. *EMBO Mol Med* 2020;12:e12476.
6. Hartman O, Kovanen P, Lehtonen J, *ym.* Hydroxychloroquine for the prevention of recurrent cardiovascular events in myocardial infarction patients: rationale and design of the OXI trial. *Eur Heart J* 2017;3:92–7.
7. Hughes GRV. Hydroxychloroquine: an update. *Lupus* 2018;27:1402–3.
8. Pöhlmann K, Kijewski H. Chloroquine as a poison in murder. Report of fatalities after criminal or suicidal chloroquine administration. *Arch Kriminol* 1990;186:85–90.
9. Arnal C, Piette JC, Leone J, *ym.* Treatment of severe immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus: 59 cases. *J Rheumatol* 2002;29:75–83.
10. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, McGwin G, *ym.* Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum* 2009;61:830–9.
11. Siso A, Ramos-Casals M, Bove A, *ym.* Previous antimalarial therapy in patients diagnosed with lupus nephritis: influence on outcomes and survival. *Lupus* 2008;17:281–8.
12. Kasitanon N, Fine DM, Haas M, *ym.* Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within 12 months among patients treated with mycophenolate mofetil therapy for membranous lupus nephritis. *Lupus* 2006;15:366–70.
13. Fessler BJ, Alarcon GS, McGwin G, *ym.* Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheum* 2005;52:1473–80.
14. Ruiz-Irastorza G, Egrubide MV, Pijoan JI, *ym.* Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006;15:577–83.
15. James JA, Kim-Howard XR, Bruner BF, *ym.* Hydroxychloroquine sulfate treatment is associated with later onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007;16:401–9.
16. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991;324:150–4.
17. Rempnault C, Combe B, Barnetche T, *ym.* Clinical and structural efficacy of hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Care Res* 2020;72:36–40.
18. Vivino FB, Carsons SE, Foulks G, *ym.* New treatment guidelines for Sjögren’s syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2016;42:531–51.
19. Rempnault C, Combe B, Barnetche T, *ym.* Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:98–103.
20. Tao C-Y, Shang J, Chen T, *ym.* Impact of antimalarial (AM) on serum lipids in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2019;98:e15030.
21. Wasko MC, Hubert HB, Kingala WB, *ym.* Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis. *J Am Med Assoc* 2007;298:187–93.
22. Penn SK, Kao AH, Schott LL, *ym.* Hydroxychloroquine and glycemia in women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2010;37:1136–42.
23. Wondafrash DZ, Desalegn TZ, Yimer EM, *ym.* Potential effect of hydroxychloroquine in diabetes mellitus: a systematic review of preclinical and clinical studies. *J Diabetes Res* 2020. DOI: 10.1155/2020/5214751.
24. Gerstein HC, Thorpe KE, Taylor DW, *ym.* The effectiveness of hydroxychloroquine in patients with type 2 diabetes mellitus who are refractory to sulfonamides – a randomized trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;55:209–19.
25. Sharma TS, Wasko MC, Tang X, *ym.* Hydroxychloroquine use is associated with decreased incident cardiovascular events in rheumatoid arthritis patients. *Am J Heart Assoc* 2016;5:e002867.
26. Liu D, Li X, Zhang Y, *ym.* Chloroquine and hydroxychloroquine are associated with reduced cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 2018;12:1685–95.
27. Jung H, Bobba R, Su J, *ym.* The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2010;62:863–8.
28. Kaiser R, Cleveland CM, Criswell LA. Risk and protective factors for thrombosis in systemic lupus erythematosus: results from a large, multiethnic cohort. *Ann Rheum Dis* 2009;68:238–41.
29. Erkan D, Yazici Y, Peterson MG, *ym.* A cross-sectional study of clinical thrombotic risk-factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* 2002;41:924–9.
30. Ferner RE, Aronson JK. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19. Use of these drugs is premature and potentially harmful. *BMJ* 2020;369. DOI: 10.1136/bmj.m1432.
31. Liu J, Chao R, Xu M, *ym.* Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* 2020;6:16.
32. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, *ym.* A randomized trial of postexposure prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:517–25.
33. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RC, *ym.* Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate covid-19. *N Engl J Med*, julkaistu verkossa 23.7.2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2019014.
34. Geser A, Brubaker G, Draper CC. Effect of a malarial suppression program on the incidence of African Burkitt’s lymphoma. *Am J Epidemiol* 1989;129:740–52.
35. Sotelo J, Briceno E, Lopez-Gonzalez MA. Adding chloroquine to conventional treatment for glioblastoma multiforme: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2006;144:337–43.
36. Seo MR, Chae J, Kim YM, *ym.* Hydroxychloroquine treatment during pregnancy in lupus patients is associated with lower risk of pre-eclampsia. *Lupus* 2019;28:722–30.
37. Vivien G, Alice B, Thomas B, *ym.* Hydroxychloroquine for the prevention of fetal growth restriction and prematurity in lupus pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2018;85:663–8.
38. Mekinian A, Lazzaroni MG, Kuzenko A, *ym.* The efficacy of hydroxychloroquine for obstetrical outcome in anti-phospholipid syndrome: data from a European multicenter retrospective study. *Autoimmun Rev* 2015;14:498–502.
39. Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, *ym.* Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SS/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation* 2012;126:76–82.