

Overview Chloroquine

Chloroquine is een oud middel geregistreerd voor de behandeling en profylaxe van malaria [1]. In de loop der tijd heeft het middel ook andere behandelindicaties gekregen. Op dit moment is chloroquine geregistreerd voor de volgende doeleinden:

- Profylaxe en behandeling van alle vormen van malaria.
 - * Behandeling van Plasmodium vivax en P. ovale moet steeds worden afgesloten met een behandeling met primaquine ten einde de extraerythrocytaire fase van de plasmodiumcyclus te elimineren.
 - * Chloroquine-resistente Plasmodium falciparum komt in vele streken voor, wat de bruikbaarheid van chloroquine in deze gebieden beperkt.
 - * Bij het voorschrijven van malariamiddelen dient men rekening te houden met de door de Hoofdinspectie van de volksgezondheid in overeenstemming met de WHO-uitgevaardigde richtlijnen.
- Reumatoïde arthritis (en juveniele reumatoïde arthritis), die niet op een zes maanden durende behandeling met een prostaglandinesynthetaseremmer hebben gereageerd.
- Lupus Erythematoses (LE).
- Leveramoebiasis in combinatie met een contactamoebicide middel in gevallen die onvoldoende reageren op een algemeen amoebicide middel (metronidazol, tinidazol) of bij patiënten bij wie zulke middelen gecontra-indiceerd zijn.

De dosering verschilt per behandelindicatie.

Behandeling malaria: oraal (als difosfaat): volwassenen bij een acute aanval 600 mg in 1 dosis, na 6 uur gevolgd door 300 mg, vervolgens 300 mg 1x per dag gedurende 2 dagen, zo nodig 4 dagen, vervolgens overgaan op profylactische dosering

Malariaprofylaxe: oraal (als difosfaat): volwassenen en kinderen zwaarder dan 45 kg volgens het LCR 300 mg op de eerste en op de tweede dag, vervolgens 1x per week, te beginnen op de dag van aankomst in het malariagebied, tot ten minste 4 weken na vertrek uit het malariagebied

Reumatoïde artritis oraal (als difosfaat): volwassenen aanvankelijk 150-300 mg per dag gedurende 7-10 dagen, onderhoudsdosering 100-200 mg per dag, max. 4 mg/kg lich.gewicht per dag.

Lupus Erythematoses oraal (als difosfaat): volwassenen aanvankelijk 300-600 mg per dag gedurende 8-15 dagen, gevolgd door 200-300 mg per dag gedurende 2-3 weken, onderhoudsdosering 100-200 mg per dag.

Leveramoebiasis oraal (als difosfaat): volwassenen aanvankelijk 300 mg 2x per dag gedurende 2 dagen, gevolgd door 300 mg 1x per dag gedurende 2-3 weken.]

Chloroquine wordt nu ook ingezet bij de behandeling van Covid-19 (SARS-CoV-2), maar de klinische en wetenschappelijke onderbouwing hiervoor is nog beperkt. Het vermoeden van de effectiviteit is met name gebaseerd op antivirale activiteit in vitro-studies [2]. Voor de behandeling van COVID-19 wordt de volgende dosering geadviseerd: oplaaddosis 600 mg; na 12 uur 300 mg; dag 2 t/m 5 2x daags 300 mg (advies SWAB) [2].

Chloroquine is een oud middel en het veiligheidsprofiel is bekend voor de indicaties en in de populaties waarin het middel gebruikt is. Verlenging van de QTc-tijd is een bekend risico bij het gebruik van chloroquine, met name bij patiënten met bekende hartstoornissen, zoals hartfalen, ritmestoornissen, niet-gereguleerde hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie en bij patiënten, die gelijktijdig andere geneesmiddelen gebruiken die de QT-tijd kunnen verlengen. Andere risico's voor het gebruik van chloroquine zijn: overgevoeligheid voor (hydroxy)chloroquine, netvlies- of gezichtsveldveranderingen (behalve bij behandeling van malaria), epilepsie en myasthenia gravis [1]].

Vanwege (mogelijke) verergering is voorzichtigheid geboden bij psoriasis. Ook is voorzichtigheid geboden bij G6PD-deficiëntie omdat hierbij acute hemolyse kan optreden, overgevoeligheid voor kinine, en vanwege mogelijke verergering bij ernstige maagdarfstoornissen, ernstige neurologische aandoeningen, ernstige bloedbeeldafwijkingen en ernstige leverfunctiestoornis. Het LCR contra-indiceert profylactisch gebruik wanneer korter dan 1 jaar geleden een epileptische aanval heeft plaatsgevonden.

Chloroquine wordt snel geabsorbeerd in het lichaam. Het wordt in de lever omgezet in de actieve metaboliet. Het wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden. Chloroquine kent een halfwaardetijd van 2 weken.

Vraagstelling:

Hoewel chloroquine een oud middel is, zijn de effecten en de mogelijke bijwerkingen van dit middel bij de behandeling van COVID-19 onbekend.

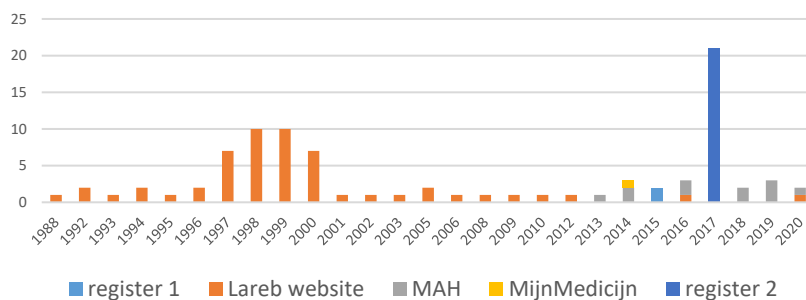
- Welke adverse event (AE) zijn er bij Bijwerkingencentrum Lareb gemeld op chloroquine voor de oorspronkelijk toepassingen waarvoor de middelen geregistreerd zijn?
- Verschillende de gerapporteerde AEs per behandelindicatie?
- Kan op basis van de verschillen in de gerapporteerde AEs per behandelindicatie (en doseringsschema) een inschatting gemaakt worden van de te verwachte risico's bij de behandeling van COVID-19?

Resultaten

Om na te gaan wat de mogelijke risico's zijn bij van chloroquine bij de behandeling van COVID-19 werd een onderzoek gedaan op de database naar de eerder gerapporteerde bijwerkingen op dit middel bij oorspronkelijke behandelindicaties.

In de Lareb database waren op 25 maart 2020 90 meldingen op chloroquine opgenomen. Van deze meldingen zijn 51 meldingen gemeld op Nivaquine® (56,7%), 3 meldingen op A-CQ chloroquine® (3,3%) en in 36 meldingen ontbreekt de merknaam (40,0%).

De meldingen werden gedaan in de periode 1988-2020. De meeste meldingen dateren uit de periode 1997-2000 en 2017 (zie figuur 1). De meldingen in 2015 en 2017 zijn meldingen doorgemeld uit registers van reumapatiënten.



Figuur 1 Jaar van ontvangst van de melding en bron. MijnMedicijn meldingen zijn spontane meldingen ontvangen via de website van deze organisatie.

Van de 90 meldingen hebben 60 meldingen (67,0%) betrekking op een vrouw. Van de 60 meldingen hebben 30 meldingen (50,0%) betrekking op malariaprofylaxe. Bij mannen hebben 14 van de 30 meldingen (46,7%) betrekking op malariaprofylaxe.

Van de 90 meldingen hebben 60 meldingen (66,7%) betrekking op een patiënt in de leeftijdsgroep 21 t/m 59 jaar en 15 meldingen (16,7%) op een patiënt boven de 60 jaar. Van deze 15 meldingen zijn er 2 man.

Van de 91 meldingen voldoen 15 meldingen aan de CIOMS-criteria voor seriousness (16,5%).

Tabel 1 Meest gerapporteerde AE (meer dan 3x) bij gebruik van chloroquine

Pt	Non-serious	Serious	Totaal
Drug ineffective	14		14
Headache	3	3	6
Alopecia	5		5
Rash	5		5
Therapeutic response unexpected	2	2	4
Abdominal discomfort	3		3
Disturbance in attention	3		3
Fatigue	2	1	3
Psychotic disorder		3	3
Urticaria	3		3
Visual impairment	3		3

Een melding kan meerdere AEs bevatten. In totaal bevatten deze 90 meldingen 153 AEs. Van deze AEs zijn er 49 (32,0%) als serious gemeld. In de tabel vindt u een overzicht van AEs, die 3x of meer zijn gerapporteerd. In bijlage 1 is een overzicht van alle gerapporteerde AEs per System Organ Class (SOC).

De meest gerapporteerde AE is therapie falen (16x). Van deze 16 meldingen betrof het 14x therapie falen bij reumatoïde artritis / artritis psoriatica (register 2 –meldingen) en 2x bij malariabehandeling. De overige AEs worden incidenteel gerapporteerd. Veel gerapporteerde AEs vallen in de SOC huidreacties (19,6%).

Er zijn 6 meldingen van cardiale problemen en of ECG-afwijkingen. In totaal vallen 7 AEs onder de SOC cardiale problemen (arrhythmia, cardiac arrest, cardiac failure, myocarditis, pulseless electrical activity) en 2 cardiale AEs vallen onder de SOC Investigations: ECG-afwijkingen (QRS/QT-afwijkingen).

Van 90 AEs (58,8%) is de latentietijd bekend. Van AEs met bekende latentietijd ontstond de AE 53x (58,9%) binnen 30 dagen Therapie falen is de meest gerapporteerde AE met een langere latentietijd dan 30 dagen.

Analyse per behandelindicatie

Omdat de dosis en het doseringsschema per behandelindicatie verschilt, zijn de gerapporteerde AEs per behandelindicatie geanalyseerd. In de tabel 2 vindt u een overzicht van de meldingen per behandelindicatie.

Tabel 2 Gerapporteerde behandelindicatie

malariaprofylaxe	44
malaria	2
reumatoïde artritis en andere gewrichtsklachten	23
LE/DLE/SLE	8
suïcide en suïcide poging*	3
onbekend	10
Totaal	90

* door de melder aangegeven, dat chloroquine werd gebruikt voor zelfdoding of poging

Malaria behandeling

Er zijn 2 meldingen waarbij chloroquine werd gegeven ter behandeling van malaria plasmodium falciparum. De meldingen hebben betrekking op 2 mannen van onbekende leeftijd. De ene melding betreft een melding van therapie falen in combinatie met trombocytopenie, hoofdpijn, spierpijn, verhoogd CRP en koorts. De andere melding betreft een melding van trombocytopenie in combinatie met hoofdpijn.

Malariaprofylaxe

Er zijn 44 meldingen met bijwerkingen bij gebruik van chloroquine als malariaprofylaxe (30 vrouwen en 14 mannen). Van de 44 meldingen voldoen 7 meldingen aan de CIOMS-criteria voor seriousness (15,9%).

Eén melding kan meerdere adverse events (AE) bevatten. In totaal bevatten deze 44 meldingen 63 AE. De meeste AE worden incidenteel gemeld. In bijlage 2 vindt u een overzicht van alle gemelde AEs per SOC. Van de 63 gemelde AE betreft het 21x een huidreactie (33%).

Van 45 AE is de latentietijd bekend. De meeste AE ontstaan binnen een week (26x), waaronder huidreacties (3x), maagdarmlachten (5x) en psychische klachten (5x).

Behandeling reumatoïde artritis / gewrichtsklachten

24 patiënten werden behandeld met chloroquine in verband met reumatoïde artritis (20x), psoriatic artritis (1x), polyartritis (2x) en gewrichtsklachten (1x). De meldingen werden ontvangen in de periode 2016-2020. Van de 24 meldingen voldoet 1 melding aan de CIOMS-criteria voor seriousness. Het betreft een melding van psychotic disorder.

Eén melding kan meerdere AEs bevatten. In totaal bevatten deze 24 meldingen 24 AEs. In bijlage 3 vindt u een overzicht van het aantal gemelde AEs per SOC. De meest gerapporteerde AE is therapie falen (14x). Alle meldingen van therapiefalen zijn afkomstig uit een register gebaseerd op de redenen om te stoppen met chloroquinebehandeling. De overige AEs worden incidenteel gemeld

Van de 24 gemelde AEs is 22x de latentietijd bekend. Bij 18 van de 22 meldingen verschenen de AEs \geq 30dagen.

LE/SLE/DLE behandeling

Acht patiënten werden met chloroquine behandeld voor LE (4x), DLE(2x) en SLE (2x). De 8 meldingen werden ontvangen in de periode 2006-2019. Het betreft 6 vrouwen in de leeftijd van 21 tot 55 jaar en 1 man van 54 jaar. Van 1 vrouw is de leeftijd onbekend.

Van deze 8 meldingen voldoen 2 meldingen aan de CIOMS-criteria voor seriousness. In beide meldingen betreft het retinopathie. In de ene melding verscheen de retinopathie in combinatie met therapeutic response unexpected (visus-daling) 11 jaar na start van Nivaquine® en 1 jaar na vervanging van Nivaquine® door AC-Q. In deze melding is het onduidelijk of de melder de retinopathie toeschrijft aan de lange behandelduur met chloroquine of aan de substitutie. In de andere melding is de latentietijd van de retinopathie onbekend.

Een melding kan meerdere AEs bevatten. In totaal bevatten deze 8 meldingen 17 AEs. In bijlage 4 vindt u een overzicht van het aantal gemelde AEs per SOC. Van de 17 gemelde AEs betreft het 9x oogproblemen o.a. retinopathie (4x) en maculopathie (2x). De andere AEs zijn incidenteel gemeld. Zestien van de 17 AE ontstonden na 4 maanden of langer.

Conclusies

Tot 25 maart 2020 heeft Lareb 90 meldingen van bijwerkingen bij gebruik van chloroquine ontvangen. Chloroquine is oorspronkelijk een antimalaria middel, dat zowel gebruikt wordt voor de behandeling van malaria en als malariaprofylaxe. In de loop der tijd heeft het middel ook andere behandelindicaties gekregen met name in de behandeling van reumatoïde artritis, lupus erythematodes en leveramoebiasis. De dosis verschilt per behandelindicatie. Aangenomen bij de analyse is dat de voorgeschreven dosering overeenkomt met de aanbevolen dosering per behandelindicatie.

Van de 90 meldingen voldoen 15 meldingen aan de CIOMS-criteria voor seriousness.

Veel AE zijn incidenteel gemeld. De meeste AE vallen onder SOC huidreacties. Cardiale problemen, met name QTc verlenging is een bekend risico bij chloroquinebehandeling. Het aantal gemelde cardiale problemen in de Lareb database is beperkt (7x).

Analyse per behandelindicatie laat zien dat de gerapporteerde bijwerkingen per behandelindicatie verschillen. Bij langdurige behandeling zoals bij reumatoïde artritis / gewrichtsklachten en bij LE/SLE/DLE zijn er met name oogproblemen gemeld. Bij malariaprofylaxe ontstaan regelmatig AE binnen een week, waaronder huidreacties (3x), maagdarmklachten (5x) en psychische klachten (5x).

Het behandeladvies voor COVID-19 is een kortdurende hoge dosis, hoger dan het behandeladvies van de geregistreerde indicaties. Het behandeladvies van malaria en het opstartschema van LE-behandeling komen in de buurt van COVID-19 behandeling. Het aantal meldingen van patiënten met deze behandelindicatie is beperkt (8x LE-behandeling en 2x malariabehandeling). De leeftijd van de 8 LE-patiënten ligt onder de 55 jaar en het zijn voornamelijk vrouwelijke patiënten. De gerapporteerde AEs bij LE-behandeling zijn voornamelijk late visusproblemen, zoals retinopathie en maculopathie. Bij COVID-19 patiënten zal het vaker mannen, en oudere patiënten betreffen waarbij chloroquinebehandeling wordt ingezet. Het risico op dosis gerelateerde bijwerkingen, waaronder QT-verlenging, is in deze groep wellicht hoger. Het monitoren van bijwerkingen van chloroquine bij COVID-19 patiënten is daarom van groot belang.

References

1. https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h106659_smpc.pdf
2. https://swab.nl/nl/covid-19#to_6

Bijlage 1 Gemelde AEs op Pt-niveau per SOC (alle meldingen)

SOC/Pt	Non-serious	Serious	Eindtotaal
blood and lymphatic system disorder	1 (1,0%)	2 (4,1%)	3 (2,0%)
Leukopenia	1		1
Thrombocytopenia		2	2
cardiac disorders	3 (2,9%)	4 (8,2%)	7 (4,6%)
Arrhythmia	1		1
Cardiac arrest	1	1	2
Cardiac failure		1	1
Myocarditis		1	1
Pulseless electrical activity	1	1	2
congenital familial and genetic disorder		1 (2,0%)	1 (0,7%)
Congenital hearing disorder		1	1
eye disorders	12 (11,5%)	3 (6,1%)	15 (9,8%)
Acquired pigmented retinopathy	1	1	2
Cornea verticillata	1		1
Corneal deposits	1		1
Eye disorder	1		1
Maculopathy	2		2
Photophobia	1		1
Retinopathy		2	2
Vision blurred	1		1
Visual field defect	1		1
Visual impairment	3		3
gastrointestinal disorders	10 (9,6%)	2 (4,1%)	12 (7,8%)
Abdominal discomfort	3		3
Aphthous ulcer	2		2
Diarrhoea	2		2
Nausea	2		2
Oropharyngeal pain		1	1
Tooth erosion	1		1
Vomiting		1	1
general disorders	23 (22,1%)	9 (18,4%)	32 (20,9%)
Asthenia	1		1
Condition aggravated		1	1
Drug eruption	1		1
Drug ineffective	14		14
Face oedema	1		1
Fatigue	2	1	3
Influenza like illness		1	1
Malaise	2		2
Pyrexia		2	2
Therapeutic response unexpected	2	2	4
Treatment failure		2	2
immune system disorders	1 (1,0%)		1 (0,7%)
Hypersensitivity	1		1
infections and infestations		2 (4,1%)	2 (1,3%)
Pathogen resistance		1	1
Plasmodium malariae infection		1	1
injury, poisoning and procedural disorders	1 (1,0%)	3 (6,1%)	4 (2,6%)
Inappropriate schedule of product administration		1	1
Intentional overdose		1	1
Overdose	1	1	2
investigation	3 (2,9%)	2 (4,1%)	5 (3,3%)
C-reactive protein increased		1	1
Electrocardiogram QRS complex	1		1
Electrocardiogram QRS complex prolonged		1	1
Electrocardiogram QT prolonged			
Hepatic enzyme abnormal	1		1
Weight increased	1		1

metabolism and nutrition disorder	1 (1,0%)	1 (2,0%)	2 (1,3%)
Hypokalaemia	1	1	2
musculoskeletal and connective tissue disorders		2 (4,1%)	2 (1,3%)
Myalgia		2	2
nervous system disorders	10 (9,6%)	6 (12,2%)	16 (10,5%)
Dizziness	1		1
Generalised tonic-clonic seizure	2		2
Head discomfort	1		1
Headache	3	3	6
Hypoxic-ischaemic encephalopathy	1		1
Loss of consciousness		1	1
Seizure	1	1	2
Toxic encephalopathy	1	1	2
psychiatric disorders	11 (10,6%)	5 (10,2%)	16 (10,5%)
Anxiety	2		2
Completed suicide		1	1
Confusional state	1		1
Depression	1		1
Disturbance in attention	3		3
Irritability	1		1
Nightmare	2		2
Psychotic disorder		3	3
Somnolence	1		1
Suicide attempt		1	1
renal and urinary disorders			
respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (1,9%)		2 (1,3%)
Dyspnoea	1		1
Pharyngitis	1		1
skin and subcutaneous tissue disorder	24 (23,1%)	6 (12,2%)	30 (19,6%)
Alopecia	5		5
Dermatitis allergic	1		1
Dermatitis bullous		1	1
Dermatitis exfoliative	1		1
Dermatitis psoriasiform	1		1
Dry skin	1		1
Guttate psoriasis		1	1
Neurodermatitis	1		1
Photosensitivity reaction	1		1
Pruritus	1		1
Psoriasis	1	1	2
Rash	5		5
Rash maculo-papular	2		2
Rash vesicular	1	1	2
Skin induration		1	1
Skin plaque		1	1
Urticaria	3		3
vascular disorder	2 (1,9%)	1 (2,0%)	3 (2,0%)
Circulatory collapse		1	1
Haemodynamic instability	1		1
Hypotension	1		1
Total	104	49	153

Bijlage 2 Gemelde AE bij malariaprofylaxe

SOC/Pt	Non-serious	Serious	Eindtotaal
blood and lymphatic system disorder			
cardiac disorders			
congenital familial and genetic disorder		1 (7,1%)	1 (1,6%)
Congenital hearing disorder		1	1
eye disorders	3 (6,1%)		3 (4,8%)
Photophobia	1		1
Visual impairment	2		2
gastrointestinal disorders	5	1 (7,1%)	6 (9,5%)
Aphthous ulcer	2		2
Diarrhoea	1		1
Nausea	2		2
Vomiting		1	1
general disorders	6 (12,2%)	2 (14,3%)	8 (12,7%)
Condition aggravated		1	1
Drug eruption	1		1
Fatigue	2		2
Influenza like illness		1	1
Malaise	1		1
Therapeutic response unexpected	2		2
immune system disorders	1 (2,0%)		1 (1,6%)
Hypersensitivity	1		1
infections and infestations			
injury, poisoning and procedural disorders			
Investigatio	1 (2,0%)		1 (1,6%)
Weight increased	1		1
metabolism and nutrition disorder			
musculoskeletal and connective tissue disorders			
nervous system disorders	7 (14,3%)	2 (14,3%)	9 (14,3%)
Dizziness	1		1
Generalised tonic-clonic seizure	2		2
Head discomfort	1		1
Headache	2		2
Loss of consciousness		1	1
Seizure	1	1	2
psychiatric disorders	9 (18,4%)	2 (14,3%)	11 (17,5%)
Anxiety	1		1
Confusional state	1		1
Depression	1		1
Disturbance in attention	3		3
Nightmare	2		2
Psychotic disorder		2	2
Somnolence	1		1
renal and urinary disorders			
respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (2,0%)		1 (1,6%)
Pharyngitis	1		1
skin and subcutaneous tissue disorder	15 (30,6%)	6 (42,9%)	21 (33,3%)
Alopecia	3		3
Dermatitis bullous		1	1
Dry skin	1		1
Guttate psoriasis		1	1
Neurodermatitis	1		1

Psoriasis	1	1	2
Rash	3		3
Rash maculo-papular	2		2
Rash vesicular	1	1	2
Skin induration		1	1
Skin plaque		1	1
Urticaria	3		3
vascular disorder	1 (2,0%)		1 (1,6%)
Hypotension	1		1
Total	49	14	63

Bijlage 3 Gemelde AEs bij de indicatie reumatoïde artritis en andere gewrichtsklachten op Pt-niveau per SOC

SOC/Pt	Non-serious	Serious	Eindtotaal
blood and lymphatic system disorder			
cardiac disorders			
congenital familial and genetic disorder			
eye disorders	2 (8,7%)		2 (8,3%)
Corneal deposits	1		1
Eye disorder	1		1
gastrointestinal disorders	3 (13,0%)		3 (12,5%)
Abdominal discomfort	3		3
general disorders	15 (65,2%)		15 (62,5%)
Drug ineffective	14		14
Malaise	1		1
immune system disorders			
infections and infestations			
injury, poisoning and procedural disorders			
investigation			
metabolism and nutrition disorder			
musculoskeletal and connective tissue disorders			
nervous system disorders			
psychiatric disorders		1 (100,0%)	1 (4,2%)
Psychotic disorder		1	1
renal and urinary disorders			
respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
skin and subcutaneous tissue disorder	3 (13,0%)		3 (12,5%)
Dermatitis allergic	1		1
Dermatitis exfoliative	1		1
Photosensitivity reaction	1		1
vascular disorder			
	23	1	24

Bijlage 4 Gemelde AEs bij de indicatie LE/SLE/DLE op Pt-niveau per SOC

SOC/Pt	Non-serious	Serious	Eindtotaal
blood and lymphatic system disorder			
cardiac disorders	1 (8,3%)		1 (5,9%)
Arrhythmia	1		1
congenital familial and genetic disorder			
eye disorders	6 (50,0%)	3 (60,0%)	9 (52,9%)
Acquired pigmented retinopathy	1	1	2
Cornea verticillata	1		1
Maculopathy	2		2
Retinopathy		2	2
Vision blurred	1		1
Visual field defect	1		1
gastrointestinal disorders	1 (8,3%)		1 (5,9%)
Tooth erosion	1		1
general disorders		2 (40,0%)	2 (11,8%)
Therapeutic response unexpected		2	2
immune system disorders			
infections and infestations			
injury, poisoning and procedural disorders			
investigation	1 (8,3%)		1 (5,9%)
Hepatic enzyme abnormal	1		1
metabolism and nutrition disorder			
musculoskeletal and connective tissue disorders			
nervous system disorders			
psychiatric disorders	1 (8,3%)		1 (5,9%)
Anxiety	1		1
renal and urinary disorders			
respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (8,3%)		1 (5,9%)
Dyspnoea	1		1
skin and subcutaneous tissue disorder	1 (8,3%)		1 (5,9%)
Alopecia	1		1
vascular disorder			
Total	12	5	17