

Retinopatia wywołana chlorochiną lub hydroksychlorochiną

Retinopathy caused by chloroquine or hydroxychloroquine

Izabela Skrzypiec, Joanna Wierzbowska

Klinika Okulistyki CSK MON WIM w Warszawie; kierownik: płk prof. dr hab. n. med. Marek Rękas

Streszczenie. Leki przeciwmalaryczne (chlorochina i hydroksychlorochina) od dawna stosowane w profilaktyce malarii, są również użyteczne w leczeniu chorób autoimmunologicznych, m.in. toczenia rumieniowatego układuowego i reumatoidalnego zapalenia stawów. Ostatnie badania wykazały, że leki te wykazują działanie przeciwnowotworowe, przeciwcukrzycowe i przeciwretrowirusowe. Mają stosunkowo niewiele działań niepożądanych; większość z nich jest łagodna i odwracalna. Najpoważniejszym powikłaniem leczenia jest nieodwracalna obustronna retinopatia typu bawolego oka, która staje się objawowa dopiero w zaawansowanym stadium, prowadząc do ciężkiego uszkodzenia widzenia. Rosnąca liczba pacjentów stosujących chlorochinę i jej pochodną w leczeniu długoterminowym sprawia, że konieczne jest zwiększenie świadomości pacjentów oraz lekarzy różnych specjalności (okulistów, reumatologów, dermatologów, diabetologów, onkologów) na temat konieczności przeprowadzania badań przesiewowych w kierunku retinopatii od początku przyjmowania leków. Celem opracowania jest przedstawienie charakterystycznych objawów okulistycznych toksyczności, czynników ryzyka oraz aktualnych zaleceń dotyczących monitorowania pacjentów, którzy stosują leki przeciwmalaryczne.

Słowa kluczowe: retinopatia typu bawole oko, leki przeciwmalaryczne (LPM), chlorochina (CQ), hydroksychlorochina (HCQ)

Abstract. Antimalarial drugs (chloroquine and hydroxychloroquine) used to prevent malaria for a long time, are also useful in the treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and other autoimmune disorders. Recent studies have shown that these drugs have anticancer, antidiabetic and antiretroviral effects. They have relatively few adverse events, most of which is mild and reversible. The most serious complication of treatment is irreversible, bilateral bull's-eye retinopathy which becomes symptomatic only at the advanced stage and leads to permanent loss of vision. The growing number of patients who use chloroquine and its derivative in a long-term therapy makes it necessary to educate patients and physicians (ophthalmologists, rheumatologists, dermatologists, diabetologists, oncologists) on the need for screening for retinopathy from the start of taking medicines. The aim of this review is to present the characteristic symptoms of ocular toxicity, risk factors and current recommendations for monitoring patients who use antimalarial drugs.

Key words: antimalarial drugs, bull's eye retinopathy, chloroquine, hydroxychloroquine

Nadesłano: 22.08.2018. Przyjęto do druku: 10.12.2018

Nie zgłoszono sprzeczności interesów.

Lek. Wojsk., 2019; 97 (1): 65–70

Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji

ppor. lek. Izabela Skrzypiec

Klinika Okulistyki CSK MON WIM

ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa

e-mail: idabrowska@wim.mil.pl

Wstęp

Leki przeciwmalaryczne (LPM), takie jak chlorochina (*chloroquine* – CQ) i hydroksychlorochina (*hydroxychloroquine* – HCQ), oprócz podstawowego zastosowania w profilaktyce i leczeniu malarii, są szeroko wykorzystywane z wielu innych wskazań terapeutycznych w chorobach reumatologicznych (toczeń rumieniowaty układuowy, reumatoidalne zapalenie stawów), infekcyjnych (HIV, gorączka Q), neurologicznych (neurosarkoidoza), a także innych chorób immunologicznych. Podkreśla się ich korzystne działanie przeciwzapalne, przeciwzakrzepowe,

przeciwcukrzycowe, korzystny wpływ na gospodarkę lipidową, podtrzymanie remisji w chorobach reumatologicznych, a nawet zmniejszenie ryzyka zgonu [1,2]. Trwają badania nad zastosowaniem LPM w chorobach nowotworowych [3]. CQ i HCQ są lekami o wysokim profilu bezpieczeństwa i z powodzeniem mogą być stosowane u kobiet w ciąży, a także w okresie karmienia piersią [1,2]. Mają stosunkowo niewiele działań niepożądanych, z których większość jest łagodna i odwracalna. Najpoważniejszym efektem ubocznym jest retinopatia toksyczna typu bawole oko, ponieważ nie ma sposobów jej leczenia, a jej przebieg do chwili rozpoznania ciężkiego

uszkodzenia może pozostać przez wiele lat niezauważony. CQ jest bardziej toksyczna niż HCQ ze względu na obecność w tej ostatniej grupy hydroksylowej, która ogranicza możliwość przechodzenia cząsteczki na poziomie bariery krew-siatkówka. Do niedawna w Polsce stosowana była przede wszystkim CQ, ponieważ HCQ do 2015 r. dostępna była jedynie w ramach importu docelowego [4].

Wprowadzenie nowoczesnych technik diagnostyki siatkówki sprawiło, że uszkodzenia toksyczne rozpoznawane są wcześniej, już na etapie zmian subklinicznych, a częstość ich występowania jest większa niż dotychczas sądzono. Szacuje się, że wykrywalna retinopatia hydroksychlorochinowa może dotyczyć około 7,5% pacjentów przyjmujących lek przez ponad 5 lat, zwiększając się do 20–50% po 20 latach terapii. Retinopatia chlorochinowa zaczyna się wcześniej i ryzyko jej wystąpienia wynosi od 10 do nawet 26,6% [5,6]. Toksyczność LPM zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki, czasu terapii, jednoczesowego stosowania tamoksyfenu oraz współistnienia dysfunkcji nerek. Dlatego niezwykle istotne jest objęcie badaniami przesiewowymi w kierunku retinopatii toksycznej wszystkich chorych przyjmujących na stałe preparaty chinolonowe. Poniżej przedstawiono najnowsze rekomendacje dotyczące badań przesiewowych w kierunku retinopatii wywołanej CQ lub HCQ, objawy toksyczności leków oraz zidentyfikowane czynniki ryzyka. Nadrzędnym celem jest zmniejszenie ryzyka utraty wzroku związanego z niezdiagnozowaną retinopatią CQ/HCQ poprzez wykrycie jej na etapie wczesnych pewnych przedklinicznych objawów toksyczności poprzez stosowanie spójnych, aktualnie zalecanych badań przesiewowych u wszystkich pacjentów przyjmujących LPM w leczeniu długoterminowym.

Omówienie

Retinopatia chlorochinowa była opisywana w literaturze już w latach 60. ubiegłego wieku [7]. Choć jej obraz kliniczny i objawy są dobrze znane, mechanizm toksyczności CQ i HCQ nie został jeszcze w pełni wyjaśniony. Uważa się, że leki te działają melanotropowo, tzn. gromadzą się w bogatym w melanię nabłonku barwnikowym siatkówki (*retinal pigment epithelium* – RPE) i naczyńcówce, co może się przyczynić do ich przedłużonego toksycznego działania. Proces zwyrodnieniowy dotyczy początkowo komórek zewnętrznych warstw siatkówki, a następnie warstwy fotoreceptorów i RPE, bez zmian w warstwach wewnętrznych siatkówki [8].

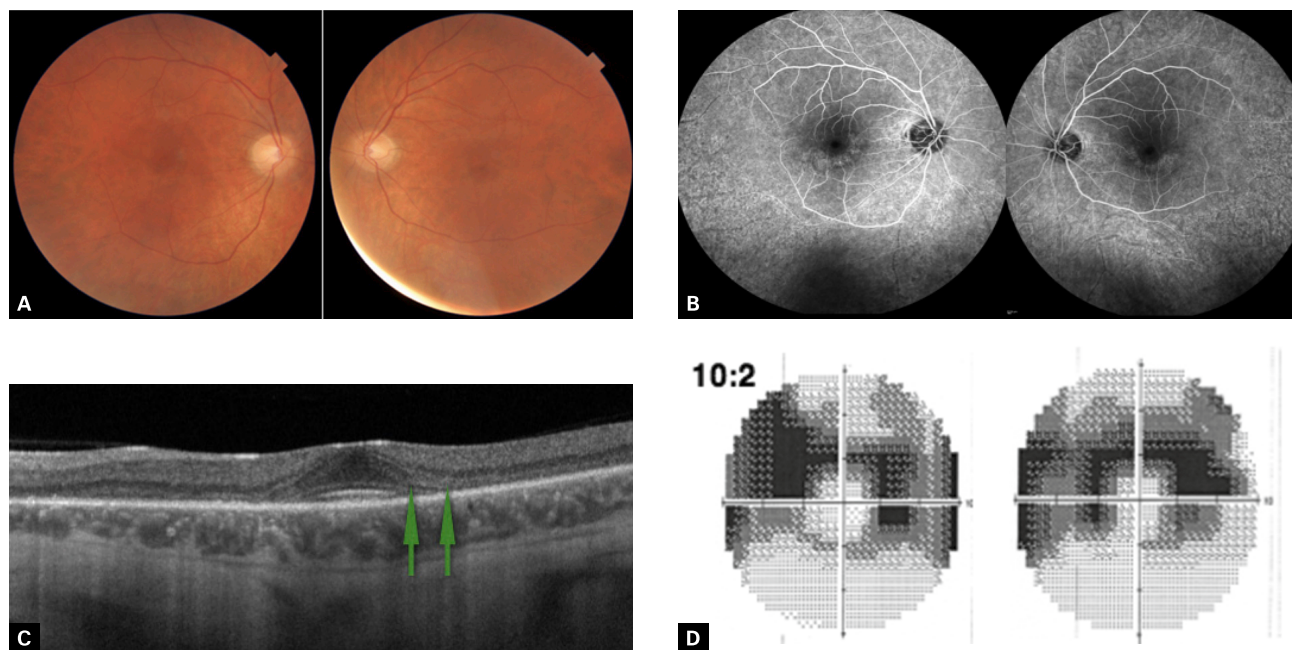
Cechą charakterystyczną toksyczności CQ i HCQ jest obustronny obraz retinopatii typu bawole oko, którą można podzielić na 3 stadia. W stadium początkowym (przedklinicznym) zaburzenia widoczne są jedynie w badaniach uzupełniających, a ostrość wzroku jest zwykle

prawidłowa lub mogą pojawić się subtelne mroczki paracentralne. W późniejszym stadium (klinicznym) pacjenci mogą rozwinąć typowy obraz retinopatii „bawolego oka”, w którym charakterystyczna jest obustronna atrofia RPE w obszarze okołodołkowym (*parafovea*), z zaoszczędzeniem struktur w centrum plamki, któremu może towarzyszyć paracentralny mroczek, a ostrość wzroku może być prawidłowa lub obniżona (ryc. 1.). W zaawansowanym końcowym stadium dochodzi do rozległej atrofii RPE, która prowadzi do utraty widzenia centralnego, utraty obwodowego pola widzenia i pogorszenia widzenia zmierzchowego. Ostatnie badania pokazały, że u pacjentów pochodzenia azjatyckiego początkowe uszkodzenia rozwijają się w bardziej peryferyjnym obszarze siatkówki [7]. Innymi rzadkimi objawami toksyczności, pojawiającymi się zazwyczaj na początku leczenia, są: keratopatia wirowata (ustępuje w trakcie terapii lub po jej zakończeniu), torbielowaty obrzęk plamki, przejściowe zaburzenia akomodacji i przyspieszony rozwój zaćmy [5,8,9].

W różnicowaniu makulopatii „bawole oko” należy wymienić: retinopatię wywołaną przez leki z grupy chlorochiny, kifazaminy, chorobę Stargarda i dno żółtoplamiste, postać zanikową AMD, dystrofię plamki (czopkowo-pręcikową, czopkową) oraz centralną siateczkową dystrofię naczyńcówki [5]. Retinopatia chlorochinowa może się rozwijać nawet po zaprzestaniu przyjmowania leku, jednak progresja i ryzyko pogorszenia ostrości wzroku są największe w trakcie terapii [10]. Dlatego zaleca się systematyczne badanie przesiewowe pacjentów przyjmujących CQ i HCQ, aby wykryć zmiany okulistyczne w stadium przedklinicznym i uniknąć ich progresji w kierunku nieodwracalnych uszkodzeń objawowych siatkówki.

Najnowsze zalecenia odnośnie do badań przesiewowych w kierunku retinopatii wywołanej długotrwałym przyjmowaniem LPM zostały zaktualizowane ze względu na nowe dane dotyczące toksyczności leków, czynników ryzyka oraz efektywności narzędzi służących do badań przesiewowych [5,11]. Po uważnym przeglądzie literatury w poniższym opracowaniu zebrano najważniejsze informacje dotyczące postępowania w profilaktyce powikłań ocznych przy stosowaniu CQ i HCQ na podstawie rekomendacji Amerykańskiej Akademii Okulistyki (American Academy of Ophthalmology – AAO) z 2016 r. oraz rekomendacji wydanych przez The Royal College of Ophthalmologists z 2018 r. (RCOphth).

Powyższe zalecenia podtrzymują stanowisko, że ryzyko toksycznego uszkodzenia siatkówki przez LPM zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki i czasu trwania leczenia. Ważną zmianą jest rezygnacja z obliczania dawki leku na podstawie idealnej, beztłuszczowej masy ciała, na rzecz rzeczywistej wagi pacjenta, co było w poprzednich zaleceniach AAO z 2011 r. [10] Przyjmuje się, że retinopatia chlorochinowa przebiega w podobny sposób



Rycina 1. Zaawansowana retinopatia chlorochinowa u 30-letniej pacjentki przyjmującej z powodu toczenia rumieniowatego układowego chlorochinę w dawce 8,2 mg/kg mc./d przez 5 lat. Vou=20/20. Zdjęcie dna oka (A) przedstawia łagodny, paracentralny obszar depigmentacji RPE wokół dołeczka oraz pasmowate przegrupowania barwnika na obwodzie. Naczynia są zwężone. Zmiany na dnie oka mogą być trudno dostrzegalne dla niewprawionego lekarza, lecz łatwo zauważalne w badaniu angiografii fluoresceinowej (B) jako obszar okołodołkowej hiperfluorescencji, najbardziej zaznaczonej od dołu plamki. Badanie SD-OCT (C) przedstawia znaczną utratę w zewnętrznej warstwie jądrazstej oraz uszkodzenie nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE) w obszarze pozadołczkowym (strzałki). Błona nasiątkówkowa. Obraz uszkodzenia toksycznego CQ i HCQ w badaniu OCT opisywany jest jako obraz latającego kosmicznego spodka (*flying saucer*) [13]. Pole widzenia statyczne 10:2 obu oczu w skali szarości (D) przedstawia mroczek okrężny z zachowaniem widzenia centralnego i w kwadrantach dolnych. Materiał Kliniki Okulistyki CSK MON.

Figure 1. Advanced chloroquine retinopathy of a 30-year-old female who had taken chloroquine in a dose of 8,2 mg/kg per day for systemic lupus erythematosus for 5 years. Vou = 20/20. The fundus photo (A) shows a mild, paracentral RPE depigmentation area around the fovea, and streaky peripheral depigmentation. The retinal vessels are narrow. Retinal changes may be difficult to see for an inexperienced physician, but are easy to notice in the fluorescein angiography (B) as a ring of parafoveal hyperfluorescence, the most marked below the macula. The SD-OCT (C) shows generalized thinning of outer retinal segments and retinal pigment epithelium (RPE) damage in the extrafoveal area (arrows). Epiretinal membrane formation is noted. The picture of toxic CQ and HCQ in the OCT is described as an image of the “flying saucer” [13]. The 10:2 gray scale visual field of both eyes shows (D) an annular scotoma with saving central and inferior quadrant vision. From materials of Ophthalmology Department of the Military Institute of Medicine.

jak retinopatia hydroksychlorochinowa, zatem niższe wytyczne mają zastosowanie przy obu rodzajach terapii.

Dzienna dawka HCQ o stosunkowo małym ryzyku toksyczności została ustalona na $\leq 5,0$ mg/kg rzeczywistej masy ciała. Nie ma aktualnych danych dotyczących CQ, jednak w literaturze podano, że 5 mg/kg HCQ odpowiada 2,3 mg/kg CQ. W oparciu o powyższe, zalecaną dzienną dawkę CQ ustalono na $\leq 2,3$ mg/kg rzeczywistej masy ciała [5]. Nie zidentyfikowano minimalnej dawki, która jest całkowicie bezpieczna i nie wymaga monitorowania pacjentów pod kątem wystąpienia retinopatii.

Ponieważ HCQ jest dostępna w tabletkach 200 mg, a CQ w tabletkach 250 mg, wyzwaniem może się wydawać przepisywanie dawek idealnie dostosowanych do masy ciała pacjenta. Jednak stężenie tych leków we krwi stabilizuje się w ciągu kilku tygodni, tak że zmienne dawkowanie może zostać uśrednione w czasie poprzez podział tabletki lub eliminację tabletki w niektóre

dni tygodnia. Przy przestrzeganiu zalecanych dawek ryzyko toksyczności w trakcie leczenia HCQ trwającego <5 lat wynosi $<1\%$, <10 lat – $<2\%$, natomiast potem ryzyko rozwoju makulopatii znacząco się zwiększa i po 20 latach wynosi $>20\%$ [5].

Do najważniejszych czynników ryzyka wystąpienia retinopatii należą:

- dzienna dawka: HCQ $>5,0$ mg/kg mc., dzienna dawka: CQ $>2,3$ mg/kg mc.,
- czas stosowania >5 lat, przy braku innych czynników ryzyka,
- choroby nerek ze zmniejszonym GFR (*glomerular filtration rate*) – lek eliminowany jest przez nerki,
- stosowanie tamoksyfenu (ryzyko zwiększa się 5-krotnie),
- wcześniej istniejące choroby siatkówki i plamki utrudniające interpretację badań [5,10,11].

Co więcej, należy wspomnieć, że CQ jest znacznie słabiej przebadana pod kątem toksyczności, ponieważ jest rzadziej stosowana (5% pacjentów poddawanych leczeniu PM); przypuszcza się, że toksyczność CQ jest większa ze względu na nieobecność grupy hydroksylowej, która zmniejsza przechodzenie przez barierę krew-siatkówka [12]. Większe ryzyko toksyczności siatkówki u pacjentów przyjmujących CQ sugeruje, że fakt ten powinien być traktowany jako istotny czynnik ryzyka, kwalifikujący pacjentów do corocznego badania przesiewowego od początku planowanej długoterminowej terapii CQ lub w miarę możliwości zamiana terapii na HCQ [11].

Zalecenia RCOphth z 2018 r. proponują, by każdy pacjent rozpoczynający długoterminową terapię CQ/HCQ został poinformowany przez lekarza przepisującego leczenie o potencjalnych działaniach niepożądanych, w tym toksycznym działaniu HCQ/CQ na siatkówkę oka, oraz konieczności przeprowadzania systematycznych okulistycznych badań przesiewowych w celu wczesnego wykrycia objawów toksyczności. Wstępne badanie okulistyczne powinno zostać przeprowadzone w pierwszym roku terapii (najlepiej w ciągu pierwszych 6 miesięcy). Badanie podstawowe powinno obejmować ocenę czynników ryzyka, badanie dna oka, kolorową fotografię dna oka i optyczną koherentną tomografię w domenie spektralnej (*spectral domain optical coherence tomography* – SD OCT). Jeśli u pacjenta stwierdzono jakiegokolwiek nieprawidłowości na dnie oka (zmiany w plamce, jaskra itp.), które mogłyby wpłynąć na interpretację wyników badań przesiewowych, zalecane jest dodatkowo wykonanie zautomatyzowanego komputerowego badania pola widzenia (PW) 10-2 w strategii SITA. Coroczne badanie przesiewowe należy przeprowadzać po 5 latach od włączenia leczenia HCQ u pacjentów, u których nie stwierdza się dużych czynników ryzyka, a badanie podstawowe nie wykazało nieprawidłowości. W przypadku występowania poważnych czynników ryzyka (niewydolność nerek z GFR <60 ml/min/1,73 m², stosowanie tamoksyfenu, stosowanie dużych dawek HCQ >5,0 mg/kg mc. lub przyjmowanie CQ ponad 12 mies.) badania przesiewowe powinny być przeprowadzane co roku od początku terapii. Zasadne wydaje się jednak objęcie pacjentów wcześniejszą kontrolą okulistyczną (co 12–18 mies. w ciągu pierwszych 5 lat), ze względu na częstą manifestację oczną chorób tkanki łącznej, możliwość pojawienia się nieodnotowanych wcześniej czynników ryzyka rozwoju retinopatii, a także zwiększenie świadomości i przyzwyczajenie pacjentów oraz lekarzy praktykujących do regularnych badań przesiewowych pod kątem retinopatii.

Podstawowym badaniem przesiewowym zalecanym przez AAO jest badanie pola widzenia Humphreya (z użyciem białego bodźca) 10-2 w strategii SITA (dedykowane do wykrywania uszkodzeń plamkowych), a następnie poszerzenie źrenic i obrazowanie plamki za pomocą SD OCT, które łącznie zapewniają zadawalającą czułość

i swoistość w wykrywaniu retinopatii. Według RCOphth zaleca się również, jako badanie podstawowe, wykonanie szerokokątnego badania autofluorescencji dna oka (*fundus autofluorescence* – FAF), ponieważ jest możliwe do wykonania na tym samym aparacie, co SD OCT plamki, i pozwala zidentyfikować początkowe, również pozaplamkowe, uszkodzenia toksyczne siatkówki.

Typowe zmiany w PW odpowiadające uszkodzeniom w obszarze okołodołkowym stwierdzane są jako obszary o obniżonej czułości siatkówki w zakresie centralnym od 2 do 6°, który w zaawansowanym uszkodzeniu układa się w kompletny lub niekompletny klasyczny mroczek okrężny z zachowaniem widzenia centralnego. Badania wykazały, że początkowe subtelne i niespecyficzne uszkodzenia najczęściej zlokalizowane są w górnonosowych kwadrantach PW (odpowiadające uszkodzeniom w dolnoskroniowej części plamki). U Azjatów oraz osób ze zmianami strukturalnymi pozaplamkowymi zaleca się PW 30-2, aby zobrazować bardziej peryferyjnie uszkodzenia siatkówki [7].

Zmiany toksyczne wykrywane za pomocą SD OCT zlokalizowane są w obszarze okołodołkowym początkowo w dolnych i dolnoskroniowych kwadrantach. Zmiany morfologiczne, które mogą być wykryte za pomocą SD OCT, obejmują kolejno: ścieńczenie/uszkodzenie warstwy jądrazastej zewnętrznej i strefy elipsoidalnej fotoreceptorów (*elipsoid zone* – EZ), utratę strefy interdigitacji (warstwa segmentów zewnętrznych fotoreceptorów), uszkodzenie warstwy RPE i gromadzenie się druzów oraz zwiększenie współczynnika odbicia naczyńkowego w następstwie utraty RPE.

W retinopatii CQ/HCQ badaniem FAF można rozpoznać hiperfluorescencję okołodołkową (świadczące o wczesnym uszkodzeniu fotoreceptorów) oraz hipofluorescencję (jako dowód późnego uszkodzenia RPE).

Pacjenci z zaburzeniami w badaniu FAF, ale bez odchyleń w PW 10-2, powinni w innym dniu mieć poszerzoną diagnostykę o PW 30-2. Utrzymujące się, charakterystyczne dla retinopatii HCQ/CQ zmiany w PW, ale bez wykazania uszkodzeń strukturalnych w SD – OCT lub FAF, powinno być zweryfikowane dodatkowo badaniem wieloogniskowej elektroretinografii siatkówki (*multifocal electroretinography* – mfERG).

Wytyczne nie zalecają stosowania jako badań przesiewowych: samej biomikroskopii, dokumentacji fotograficznej dna oka, OCT w domenie czasowej, angiografii fluoresceinowej, pełnopolowego ERG, siatki Amslera oraz badania widzenia barwnego i elektrookulogramu [5]. Uważa się, że powyższe testy mają niewystarczającą wrażliwość na wykrycie toksyczności LPM na etapie zmian przedklinicznych. Badania te mogą być natomiast przydatne w celu potwierdzenia rozpoznania.

Dalsze postępowanie z pacjentem zależne jest od wyników zalecanych badań przesiewowych [11]. Brak toksycznego działania CQ i HCQ na tkanki oka stwierdzany

Tabela 1. Podsumowanie wytycznych dotyczących badań przesiewowych w kierunku retinopatii CQ/HCQ
Table 1. Summary of recommendations on screening for CQ/HCQ retinopathy

zalecane dawkowanie

HCQ $\leq 5,0$ mg/kg mc.

CQ $\leq 2,3$ mg/kg mc.

uśrednienie dawki w czasie: podział tabletki, eliminacja tabletki w niektóre dni tygodnia

najważniejsze czynniki ryzyka

dzienna dawka:

HCQ $> 5,0$ mg/kg mc.

CQ $> 2,3$ mg/kg mc.

czas stosowania: > 5 lat (HCQ) > 1 roku (CQ)

choroby nerek: \downarrow GFR

choroby siatkówki i plamki

stosowanie tamoksyfenu

wczesne objawy

SD – OCT przydołkowe ścięczenie zewnętrznych warstw siatkówki,

późniejsze uszkodzenie RPE

VFT 10-2 ubytki paracentralne

\uparrow lub \downarrow sygnału autofluorescencji

późne objawy

\downarrow ostrości wzroku, mroczek okrężny

makulopatia typu „bawole oko”

wstępne badanie okulistyczne w pierwszym roku przyjmowania leku

ocena czynników ryzyka, edukacja pacjenta,

badanie dna oka, kolorowa fotografia dna oka, SD – OCT

w przypadku nieprawidłowości w plamce – dodatkowo VFT 10–2

badanie kontrolne co 12 miesięcy

konieczne > 5 lat stosowania HCQ i > 1 roku stosowania CQ

częściej, jeśli obecne duże czynniki ryzyka

zalecane badania przesiewowe

badania podstawowe:

VFT 10-2

SD – OCT

FAF

badania uzupełniające:

mfERG

VFT 30-2

CQ/HCQ (*chloroquine/hydroksychloroquine*) – chlorochina/hydroksychlorochina, GFR (*glomerular filtration rate*) – wskaźnik filtracji kłębuszkowej, SD-OCT (*spectral domain optical coherence tomography*) – optyczna koherentna tomografia w domenie spektralnej, RPE (*retinal pigment epithelium*) – nabłonek barwnikowy siatkówki, VFT (*visual field test*) – automatyczna progowa perymetria statyczna w strategii SITA przy użyciu białego bodźca, FAF (*fundus autofluorescence*) – badania autofluorescencji dna oka, mfERG (*multifocal electroretinography*) – wieloogniskowa elektroretinografia siatkówki

jest wtedy, gdy nie wykryto żadnych nieprawidłowości w badaniach przesiewowych (PW 10-2, SD OCT, FAF), a przyjmowanie leków może być kontynuowane z zaleceniem corocznego przesiewowego badania okulistycznego. Prawdopodobną toksyczność stwierdza się w przypadku nieprawidłowego wyniku jednego testu przesiewowego. W takiej sytuacji zaleca się powtórzenie badania PW 10-2 (jeśli wykazywało nieprawidłowości) oraz poszerzenie diagnostyki o badanie PW 30-2 i badanie mfERG. Leczenie CQ/HCQ powinno być kontynuowane do czasu ostatecznego potwierdzenia/wykluczenia retinopatii. Wyraźną toksyczność CQ i HCQ oraz rozpoznanie retinopatii ustala się wtedy, gdy nieprawidłowy wynik badań przesiewowych obejmuje 2 testy (jeden test subiektywny i jeden test obiektywny). Leczenie preparatami CQ/HCQ powinno wówczas zostać przerwane przez lekarza prowadzącego leczenie choroby podstawowej.

Celem screeningu w kierunku retinopatii nie jest odstawienie wartościowego leku przy wykryciu jakichkolwiek nieprawidłowości, ale ostateczne rozpoznanie objawów toksyczności czułymi narzędziami diagnostycznymi na odpowiednio wczesnym etapie (przed utratą RPE), aby zapobiec utracie ostrości wzroku. Lekarze okuliści oprócz przeprowadzania regularnych badań kontrolnych powinni również informować zarówno pacjentów, jak i lekarzy innych specjalności o działaniach niepożądanych,

bezpiecznym dawkowaniu oraz odpowiednim monitorowaniu leczenia wspomnianymi preparatami.

Celem niniejszego artykułu jest zaktualizowanie rekomendacji dotyczących monitorowania leczenia preparatami CQ/HCQ, które – jak pokazują badania – wciąż są słabo znane w praktyce klinicznej. Shulman i wsp. wykazali, że wśród 128 lekarzy (60 reumatologów i 68 okulistów) tylko odpowiednio 5% i 15% jest świadomych zalecanych badań okulistycznych do oceny wyjściowej i kontrolnej, ponadto aż 96% lekarzy uczestniczących w badaniu nie znało czynników ryzyka retinopatii, które należy brać pod uwagę podczas nadzoru leczenia [13].

Podsumowanie

HCQ i CQ są podstawowymi lekami stosowanymi w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego. Mają wysoki profil bezpieczeństwa, jednak mogą prowadzić do ciężkiego powikłania, jakim jest retinopatia bawole oko. Zaktualizowane zalecenia AAO oraz RCOphth – często mało znane w praktyce okulistów i reumatologów – kładą nacisk zarówno na dostosowanie dawki leku do rzeczywistej masy ciała pacjenta oraz konieczność weryfikacji dawki, jak i niezbędny coroczny monitoring okulistyczny z wykorzystaniem odpowiednich narzędzi. Retinopatia bawole oko ma charakter nieodwracalny i nie ma sposobów jej leczenia. Rozpoznanie jej we wczesnym stadium

(przed uszkodzeniem RPE) stanowi podstawę zapobiegania pogorszeniu lub utracie centralnego widzenia. Przydatnym podsumowaniem dla tych wytycznych dla HCQ jest zasada 5 × 5, według której najlepiej utrzymać dawkę <5 mg/kg mc./dzień i rozpocząć coroczne badania przesiewowe po 5 latach terapii.

Piśmiennictwo

1. 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: 653–671
2. Ponticelli C, Moroni G. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE). *Expert Opin Drug Safety*, 2016; 16 (3): 411–419
3. Pascolo S. Time to use a dose of chloroquine as an adjuvant to anti-cancer chemotherapies. *Eur J Pharmacol*, 2016; 771: 139–144
4. www.gov.pl/zdrowie/komunikat-w-sprawie-dostepnosci-produktu-leczniczego-plaquenil-hydroxychloroquine-200-mg-x-30-tabletek1
5. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, et al. American Academy of Ophthalmology. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxy-chloroquine retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*, 2016; 123: 1386–1394
6. Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol*, 2014; 132: 1453–1460
7. Hobbs HE, Sorsby A, Freedman A. Retinopathy following chloroquine therapy. *Lancet*, 1959; 2 (7101): 478–480
8. Giocanti-Aurégan A, Couturier A, Girmens JF, et al. Variability of chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy among various ethnicities. *Vision Handicaps task force rétime*, 2018; 3: 5–78
9. Tehrani R, Ostrowski RA, Hariman R, et al. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Semin Ophthalmol*, 2009; 23 (3): 201–209
10. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, et al. American Academy of Ophthalmology. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology*, 2011; 118 (2): 415–422
11. Yusuf IH, Foot B, Galloway J, et al. Royal College of Ophthalmologists Guideline Development Group – hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy: recommendations on screening. www.rcophth.ac.uk/standards-publications-research/clinical-guidelines/ (dostęp: 3.03.2018)
12. Ingster-Moati I, Crochet M, Manchon E, et al. Analysis of 925 patients on long-term hydroxychloroquine or chloroquine treatment: results of ophthalmological screening. *J Fr Ophtalmol*, 2004; 27: 367–373
13. Shulman S, Wollman J, Brikman S, et al. Implementation of recommendations for the screening of hydroxychloroquine retinopathy: poor adherence of rheumatologists and ophthalmologists. *Lupus*, 2017; 26: 277–281
14. Ascaso FJ, Rodríguez NA, San Miguel R, et al. The “flying saucer” sign on spectral domain optical coherence tomography in chloroquine retinopathy. *Arthritis Rheum*, 2013; 65: 2322