

Standpunt
Overig: (Hydroxy)chloroquine en retinopathiescreening
november 2018

OVERIG: (HYDROXY)CHLOROQUINE EN RETINOPATHIESCREENING

Inleiding: Naar aanleiding van een brief d.d. maart 2015 van Prof. Dr. M.T. Nurmohamed en Dr. H.G. Raterman, heeft het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie het initiatief genomen om het standpunt '(hydroxy)chloroquine en retinopathiescreening' te laten ontwikkelen. Het standpunt heeft tot doel het reduceren van het risico op retinopathie tijdens (hydroxy)chloroquine behandeling en is bestemd voor zowel reumatologen als oogartsen om op identieke wijze screening te laten plaatsvinden. Het standpunt is opgesteld door Dr. H.G. Raterman, Prof. Dr. M.T. Nurmohamed, Dr. W.H. Bos en Dr. I.C. van Eijk, reumatologen. De inhoud van de richtlijn is afgestemd met Prof. Dr. S. Tan, Dr. F.D. Verbraak, oogartsen, en is aangeboden aan de richtlijncommissie van het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG). Op 20-10-2017 werd namens de voorzitter subcommissie richtlijnen NOG, collega B.A.E. van der Pol, oogarts, goedkeuring verleend aan deze richtlijn. Hierna is het standpunt nogmaals beoordeeld door de commissie van kwaliteit van de NVR. Op de najaarsdagen is het standpunt plenair besproken, waarna het opnieuw aangeboden is ter beoordeling aan de commissie kwaliteit van de NVR. Tijdens de algemene ledenvergadering op 25-1-2019 is het standpunt geautoriseerd door de leden van de NVR, waarna het standpunt ook ter autorisatie zal worden voorgelegd aan het NOG.

Achtergrond: In de behandeling van reumatische systeemziekten als systemische lupus erythematosus (SLE) en in mindere mate ook reumatoïde artritis (RA) speelt (hydroxy)chloroquine ((H)CQ) een belangrijke rol. In algemene zin zijn er weinig systemische bijwerkingen te verwachten van (H)CQ, echter een zeldzame bijwerking is irreversibele toxische (H)CQ-retinopathie, welke in het verleden geschat werd op 0,5 – 2,0% bij langdurige (H)CQ-gebruikers.(1-3) Recent zijn er meer geavanceerdere diagnostische tools tot de beschikking gekomen waardoor blijkt dat subklinische (H)CQ retinopathie wel tot 7,5% voorkomt na 5 jaar (H)CQ gebruik.(4) De pathogenese is niet geheel duidelijk, maar het concept is dat (H)CQ bindt aan het melanine op de fotoreceptoren van het retina pigment epitheel, waardoor er een permanente depigmentatie optreedt met, in theorie, visusklachten tot gevolg. Om dit te voorkomen is inventarisatie van risicofactoren en follow up middels een gestandaardiseerd protocol van essentieel belang. Mocht er sprake zijn van (H)CQ-retinopathie moet (H)CQ gestaakt worden om progressie van visusverlies te voorkomen.

Risicofactoren (H)CQ-retinopathie: Recent onderzoek heeft aangetoond dat er risicofactoren zijn om een betere risico-inventarisatie te maken voor (H)CQ-retinopathie. Risicofactoren voor (H)CQ-retinopathie waar een duidelijk klinische relevantie aan verbonden kan worden zijn: (4;5)

- **Dagelijkse dosering:** een hogere dosering per werkelijk gemeten lichaamsgewicht (Hydroxychloroquine >5,0 mg/kg & Chloroquine; >2,3 mg/kg) heeft een duidelijk verhoging van het risico aangetoond.(6;7) Dosering per kilogram lichaamsgewicht is een betere voorspeller dan cumulatieve dosering. Relevant is de dosering per werkelijk lichaamsgewicht te bekijken, omdat is aangetoond dat werkelijk lichaamsgewicht een betere voorspeller is dan ideaal lichaamsgewicht. Daarnaast kan ideaal lichaamsgewicht sneller overdosering geven bij mensen met een (te) lage BMI.
- **> 5 jaar gebruik van de medicatie:** het risico op (H)CQ-retinopathie is heel laag (< 1%) in de eerste 5 jaar van (H)CQ-gebruik zonder andere risicofactoren voor (H)CQ. Recent onderzoek laat zelfs zien dat het risico niet (heel veel) lijkt toe te nemen (jaarlijks risico < 2,0%) bij een dosering < 5 mg/kg in de eerste 10 jaar. Na 10 jaar gebruik is er wel degelijk een toegenomen risico op ontwikkelen van retinopathie, met een toename tot 20% na 20 jaar gebruik.
- **Nierfunctiestoornissen:** een medische voorgeschiedenis van nierfunctiestoornissen gedefinieerd als stadium 3, 4, of 5 nierfalen of een eGFR < 60 mL/ min per 1.73 m² geeft een duidelijk toegenomen risico (odds ratio, 2.1; 95% CI, 1.4-3.0) op ontwikkeling van (H)CQ-retinopathie. (H)CQ wordt namelijk voor het grootste gedeelte renaal geklaard. Een verminderde nierfunctie kan om deze reden leiden tot hogere medicijnspiegels in het bloed.

- **Gelijktijdig gebruik van tamoxifen:** Bij patiënten met mammacarcinoom en gelijktijdig gebruik van tamoxifen blijkt er een 5-voudig verhoogd risico te bestaan.
- **Anderszins maculo- dan wel retinopathie:** Er bestaat geen duidelijk bewijs dat hierdoor een hogere toxiciteit bestaat, maar toevoegen van een potentieel toxisch agens bovenop een al bestaande retinopathie lijkt niet aantrekkelijk. Belangrijker is het feit dat vaststelling van (H)CQ-retinopathie lastiger is indien er reeds afwijkingen bestaan, waarmee onderscheid tussen (H)CQ-retinopathie en andere maculopathie niet goed mogelijk is.

Indien één van bovenstaande risicofactoren aanwezig is spreekt men van een hoog-risicopatiënt (tabel 1).

> 5 mg/kg HCQ of > 2,3 mg/kg CQ
> 5 jaar gebruik
eGFR < 60 ml/min of stadium 3,4 of nierfalen
Tamoxifen gebruik
(Andere maculopathie dan wel retinopathie, op geleide van bevindingen bij baseline onderzoek)

Tabel 1: risicofactoren (H)CQ retinopathie

In de literatuur wordt gesproken over andere mogelijke risicofactoren (leeftijd, leverenzymstoornissen, genetische predispositie), echter hiervoor bestaat vooralsnog onvoldoende bewijs om deze klinisch relevant te beschouwen voor de dagelijkse praktijk.

Screeningsadvies:

Indien de verwachting is dat patienten langdurig hydroxychloroquine (zoals in het geval van SLE) zullen gebruiken, dienen de volgende onderzoeken plaats te vinden bij start (H)CQ, binnen een jaar na starten van de behandeling, voor een goede analyse naar (H)CQ retinopathie:

Reumatoloog:

- **Anamnese:** In de anamnese dient aandacht te zijn voor de volgende zaken:
 - is er sprake van een visusdaling (in het bijzonder: fotofobie, nachtblindheid of centrale scotomen?)
 - Duur (H)CQ-gebruik?
 - Dosering (H)CQ?
 - Gewichtsverlies?
 - Medische voorgeschiedenis van mammacarcinoom waarvoor tamoxifengebruik?
 - Medische voorgeschiedenis anderszins retinopathie?
 - Medische voorgeschiedenis of bekende eGFR < 60 ml/min of stadium 3,4 of nierfalen
- **Gewichtsbepaling:** actueel lichaamsgewicht.
- **Laboratoriumonderzoek:** Indien nog niet verricht in het kader van controle reumatoïde artritis, SLE of andere reumatische aandoening, is nierfunctiebepaling middels kreat en eGFR in ieder geval jaarlijks wenselijk.

Oogarts:

- **Anamnese:** In de anamnese dient aandacht te zijn voor de volgende zaken:
 - is er sprake van een visusdaling (in het bijzonder: fotofobie, nachtblindheid of centrale scotomen?)
 - Duur (H)CQ-gebruik?
 - Dosering (H)CQ?
 - Gewichtsverlies?
 - Medische voorgeschiedenis van mammacarcinoom waarvoor tamoxifengebruik?
 - Medische voorgeschiedenis anderszins retinopathie?
 - Medische voorgeschiedenis of bekende eGFR < 60 ml/min of stadium 3,4 of nierfalen

- **Oogheelkundig onderzoek:** hierbij dient de combinatie plaats te vinden van subjectief functioneel onderzoek en objectief structureel onderzoek:
 - **Gezichtsveldonderzoek:** Gezichtsveldonderzoek volgens Humphrey Field Analyzer:
 - i. 10-2 voor non-Aziatische patiënten
 - ii. 30-2 voor Aziatische patiënten (de ratio hiervoor is dat bij Aziatische patiënten de retinopathie zich meer perifeer manifesteert, zodat een 10-2 veld dit zou missen, cave: met een 30-2 zijn er maar 4 centrale test punten)
 - **Spectral Domain Optical CT**

Vervolg screeningsadvies:

- De reumatoloog houdt jaarlijks bij of zich in loop van de behandeling risico factoren ontwikkelen. Hierbij dient aandacht te zijn voor de punten hierboven genoemd onder screeningsadvies.

Op basis van de huidige stand van zaken wordt dan de volgende screeningsfrequentie geadviseerd:

- Indien bij de eerste screening geen risicofactoren aanwezig zijn betreft het een laag risicopatiënt en is vervolg screening door de oogarts pas na 5 jaar noodzakelijk.
- Bij een laagrisico patiënt die 5 jaar (H)CQ heeft gebruikt zonder andere risicofactoren is het te overwegen tweejaarlijks screening te verrichten in plaats van jaarlijks.
- Bij een laagrisico patiënt zonder andere risicofactoren dient na 10 jaar (H)CQ gebruik jaarlijks screening verricht te worden, aangezien na 10 jaar een duidelijke toename in incidentie (H)CQ retinopathie is beschreven.
- Indien zich na screening wel risicofactoren ontwikkelen, betreft het een hoog-risico patiënt en is jaarlijkse screening noodzakelijk

Advies na oogheelkundige screening

- Indien sprake is van sterke aanwijzingen voor het ontstaan van toxische retinopathie is er een sterk advies om (H)CQ te staken. De toxische retinopathie is namelijk blijvend en er bestaat geen behandeling voor.
- Indien bij oogheelkundig onderzoek twijfel is, dient het onderzoek herhaald te worden op kortere termijn en eventueel uitgebreid te worden met andere methoden, zoals mfERG en FAF (Fundus Auto-Fluorescentie).

Literatuur:

- (1) Wolfe F, Marmor MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010 Jun;62(6):775-84.
- (2) Levy GD, Munz SJ, Paschal J, Cohen HB, Pince KJ, Peterson T. Incidence of hydroxychloroquine retinopathy in 1,207 patients in a large multicenter outpatient practice. *Arthritis Rheum* 1997 Aug;40(8):1482-6.
- (3) Mavrikakis I, Sfikakis PP, Mavrikakis E, Rougas K, Nikolaou A, Kostopoulos C, et al. The incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine: a reappraisal. *Ophthalmology* 2003 Jul;110(7):1321-6.
- (4) Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol* 2014 Dec;132(12):1453-60.
- (5) Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology* 2016 Jun;123(6):1386-94.

- (6) Leung LS, Neal JW, Wakelee HA, Sequist LV, Marmor MF. Rapid Onset of Retinal Toxicity From High-Dose Hydroxychloroquine Given for Cancer Therapy. *Am J Ophthalmol* 2015 Oct;160(4):799-805.
- (7) Navajas EV, Krema H, Hammoudi DS, Lipton JH, Simpson ER, Boyd S, et al. Retinal toxicity of high-dose hydroxychloroquine in patients with chronic graft-versus-host disease. *Can J Ophthalmol* 2015 Dec;50(6):442-50.