

GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactie-adres: Postbus 5811, 2280 HV Rijswijk (ZH), telefoon 070-949505 toestel 218
Abonnementen: Postbus 439, 2260 AK Leidschendam, telefoon 070-209260 toestel 2319/2348

Jaargang 17, nr 10

27 juli 1983

GENEESMIDDELEN EN HET OOG (5)*

OOGAFWIJKINGEN DOOR CHLOROQUINE EN DERIVATEN

Chloroquine en derivaten** zijn farmaca ter profylaxe van malaria. Verder vinden ze, wanneer andere middelen onvoldoende resultaten geven, toepassing bij de behandeling van reumatoïde arthritis en van lupus erythematoses (Gebu 9 (1975) nr 6).

In de jaren vijftig werd bekend dat deze geneesmiddelen, behalve pigmentveranderingen van de huid en gastro-intestinale verschijnselen, ook ernstige en soms onherstelbare schade aan het oog kunnen veroorzaken.

In dit artikel volgt een bespreking van de bijwerkingen van chloroquinepreparaten op het oog. Verder worden enkele adviezen gegeven om irreversibele beschadiging zoveel mogelijk te voorkómen.

DE OOGAFWIJKINGEN

Netvliesafwijkingen

De ernstigste afwijkingen zijn die van het netvlies. Deze ontstaan geleidelijk, worden pas in een laat stadium door de patiënt opgemerkt en zijn dan irreversibel.

De bijzonderheden hiervan worden verderop in dit artikel in afzonderlijke hoofdstukjes besproken.

Overige oogafwijkingen

Chloroquinepreparaten kunnen bovendien aanleiding geven tot een aantal andere, minder ernstige en veelal reversibele oogafwijkingen.

In de eerste plaats kunnen zij oorzaak zijn van *afwijkingen van het hoornvlies*. Deze bestaan aanvankelijk uit fijne puntvormige troebelingen in het epitheel, die later overgaan in een 'krachtlijnen'- of wervelstructuur (cornea verticillata) en die voornamelijk zijn gelokaliseerd in de lidspleet.¹ In een later stadium ontstaat, door verdergaande stapeling van de stof, een geelbruine subepitheliale lijnvormige troebeling. Deze kan jarenlang blijven bestaan maar kan, ook bij voortzetting van de therapie, zonder restverschijnselen verdwijnen. De subjectieve symptomen tengevolge van deze hoornvliesafwijkingen variëren en treden meestal binnen één jaar na de aanvang van de therapie op. Daarbij klaagt de patiënt over 'mistig' (wazig) zien en over de waarneming - vooral 's avonds - van (gekleurde) halo's om lichtbronnen, verder over dubbelzien, fotofobie (lichtschuwheid) en soms ook over een verminderde gezichtsscherpte.

De frequentie waarin deze keratopathie vóórkomt is afhankelijk van de toegepaste doses en van de behandelingsduur. Bij een onderzoek, in 1966 uitgevoerd, werden bij 45 (d.w.z. 90%) van de 50 patiënten die gedurende één tot drie jaar 250 mg chloroquinedifosfaat (Resochin®) per dag hadden gebruikt corneatroebelingen waargenomen.² Veelal worden deze patiënten onder-

** Chloroquinedifosfaat (Chloroquine FNA, Resochin®);
Chloroquinesulfaat (Nivaquine®);
Hydroxychloroquinesulfaat (Plaquenil®)

zocht bij klachten of worden de beschreven veranderingen bij toeval ontdekt.

Ook worden *lenstroebeligen* gemeld, evenals het vóórkomen van *accommodatie-spasmen* (in het begin van de behandeling). Verder worden soms *klachten* geuit over 'lichtflitsen' en 'flikkeringen' voor de ogen, zonder dat hiervoor een objectieve oorzaak kan worden gevonden.

Ook deze subjectieve symptomen verdwijnen geleidelijk, zelfs bij voortzetting van de therapie.

Voor al deze overige oogafwijkingen (met uitzondering dus van de netvliesafwijkingen) geldt dat de behandeling met chloroquine niet noodzakelijkerwijs behoeft te worden gestaakt; dit is alleen te overwegen wanneer deze afwijkingen als hinderlijk worden ervaren.

HET ONTSTAAN VAN DE NETVLIESAFWIJKINGEN

De netvliesafwijkingen zijn gelokaliseerd in het pigmentblad van de retina. In het beginstadium kunnen ze atypisch zijn, bijvoorbeeld een irregulaire foveareflex of pigmentalteraties in en rondom de macula. De typische netvliesafwijkingen zijn gekenmerkt door ringvormige pigmentaties en depigmentaties rondom de fovea, waardoor het karakteristieke 'bull's eye' aspect ontstaat. Deze iatrogene afwijking komt meestal in beide ogen in gelijke mate voor en ontwikkelt zich door stapeling van het geneesmiddel in het pigmentepitheel. Deze veranderingen in het netvlies ontstaan geleidelijk en worden pas in een laat stadium door de patiënt opgemerkt. Verraderlijk is ook dat, door het cumulatieve effect van deze preparaten eenmaal opgetreden veranderingen zich ook na staken van de behandeling nog kunnen uitbreiden.

Verband met de dosering

Het is bekend dat het al dan niet ontstaan van irreversibele netvliesafwijkingen afhankelijk is van de dosering en de gebruiksduur van chloroquine.³ Zo werden in het verleden bij de malariaprofylaxe met doseringen overeenkomend met 100 mg chloroquine twee- à driemaal per week nooit netvliesafwijkingen waargenomen. Daarentegen werden ze aanvankelijk zeer frequent gezien

bij de behandeling van reumatoïde arthritis en lupus erythematodes, waarbij eenzelfde dosering twee- à driemaal per etmaal werd toegepast. Dergelijke hoge doseringen worden bij deze ziekten nu nauwelijks meer gebruikt, ten hoogste gedurende de eerste één à twee maanden van de behandeling, terwijl aan de andere kant bij de malariaprofylaxe een dosering van 100 mg chloroquinebase per etmaal gebruikelijk is geworden. In dit verband kan worden vermeld dat bij patiënten met chloroquinemedicatie steeds minder netvliesafwijkingen worden gezien.⁴

Andere factoren bij het ontstaan van netvliesafwijkingen

Behalve de dosering kunnen ook individuele factoren een rol spelen bij het al dan niet optreden van de afwijkingen van het netvlies. In de literatuur worden onder meer genoemd: leeftijd, gewicht, ras of reeds bestaande oogafwijkingen.⁵ Er is echter te weinig zekerheid om hierover een uitspraak te kunnen doen.

Ook is het niet duidelijk of patiënten bij wie door chloroquine huidpigmentaties zijn ontstaan meer kans hebben op oogafwijkingen.

Tenslotte is geen verband aangetoond tussen het ontstaan van de onschuldige reversibele hoornvliesafwijkingen en de ernstige irreversibele beschadiging van het netvlies tengevolge van het gebruik van chloroquinepreparaten.^{2 3}

WANNEER OOGHEELKUNDIGE CONTROLE?

Sinds ruim 15 jaar vindt oogheelkundige controle plaats van patiënten die met chloroquinepreparaten worden behandeld.

Een probleem is dat bij het gebruikelijke oogheelkundige onderzoek beginnende, nog reversibele netvliesveranderingen niet worden ontdekt. Hiervoor zijn aanvullende onderzoeken noodzakelijk, die in een oogheelkundige praktijk niet altijd uitvoerbaar zijn. Wel is het met het gebruikelijke oogheelkundige onderzoek mogelijk om reeds ontstane, irreversibele afwijkingen op te sporen, waardoor uitbreiding daarvan kan worden beperkt, althans wanneer de behandeling dan wordt gestaakt.

De vraag doet zich voor of oogheelkundig onderzoek ook gewenst is voordat

met de chloroquinetherapie wordt begonnen.

Wat de situatie in Nederland betreft verdient dit zeker aanbeveling. Hiermee voorkomt men dat reeds te voren bestaande afwijkingen ten onrechte aan chloroquine worden toegeschreven.

PREVENTIEVE MAATREGELEN

Van groot belang is uiteraard de vraag of, en zo ja op welke wijze, het ontstaan van netvliesafwijkingen zoveel mogelijk kan worden voorkómen. Deze vraag houdt in dat men moet nagaan in welke doses deze middelen zonder schadelijke gevolgen kunnen worden toegepast.

Uit onderzoeken is gebleken dat een dagelijkse dosering van minder dan 100 mg chloroquinebase, gerekend over een jaar, geen netvliesafwijkingen veroorzaakt. Deze hoeveelheid komt ongeveer overeen met één tablet Resochin® gedurende vijf dagen per week respectievelijk één tablet Nivaquine® op alle dagen van de week. Dit zou evenmin het geval zijn wanneer, gerekend over een jaar, per etmaal minder dan 300 mg hydroxychloroquinebase (dat in chemische structuur, en daarmee waarschijnlijk ook in eigenschappen van chloroquinebase verschilt) wordt ingenomen. Deze hoeveelheid komt overeen met twee tabletten Plaquenil® per etmaal.^{7 8 9 10}

Indien men zich tot doseringen lager dan de bovengenoemde beperkt, dan worden patiënten op oogheelkundig gebied niet in gevaar gebracht en behoeven zij derhalve ook niet te worden gecontroleerd. Bij hogere doseringen bestaat, mede afhankelijk van de individuele gevoeligheid, wel kans op netvliesbeschadiging, zodat hierbij oogheelkundige controle is geïndiceerd.

CONCLUSIE EN AANBEVELINGEN

Chloroquinepreparaten kunnen aanleiding geven tot een aantal oogafwijkingen. De ernstigste is de irreversibele beschadiging van het netvlies. Het optreden ervan is, behalve van een aantal individuele factoren die niet precies bekend zijn, afhankelijk van de dosering die over een langdurige periode wordt toegepast. In het bovenstaande worden doseringsrichtlijnen gegeven waarbij beschadiging van het netvlies kan worden voorkómen. Worden hogere doseringen gebruikt dan is oogheelkundig onderzoek geïndiceerd. Bij netvliesafwijkingen door gebruik van chloroquinepreparaten dient de medicatie, in overleg met de behandelende arts, te worden gestaakt. Bij andere oogafwijkingen dan netvliesbeschadiging behoeft de behandeling met chloroquine niet noodzakelijkerwijs te worden beëindigd.

OVERZICHT VAN DE CHLOROQUINEPREPARATEN EN DE DOSERING OVER EEN JAAR MET SLECHTS KLEINE KANS OP NETVLIESBESCHADIGING

<i>merknaam</i>	<i>stofnaam</i>	<i>hoeveelheid base mg/tablet</i>	<i>aantal tabl./week</i>
Nivaquine®	chloroquinesulfaat	100	1 tabl. gedurende alle dagen/week
Resochin® Chloroquine FNA	chloroquinedifosfaat	150	1 tabl. gedurende 5 dagen/week
Plaquenil®	hydroxychloroquine-sulfaat	150	2 tabl. gedurende alle dagen/week

Gebu©3 '83

Literatuur

1. Henkes, H.E. & B.C.P. Polak in: De Nederlandse Bibliotheek der Geneeskunde. Oogafwijkingen ten gevolge van geneesmiddelengebruik, 2e druk Stafleu's Wetenschappelijke Uitgeversmaatschappij, Alphen a/d Rijn/Brussel 1983.
2. Butler, I. in: Proefschrift. Oogafwijkingen ten gevolge van het gebruik van chloroquine en hydroxychloroquine, Utrecht 1966.
3. Bernstein, H.W. Surv. Ophthal. 12 (1967) 415-417
Chloroquine ocular toxicity.
4. Graniewski-Wijnands, H.S. et al. in: Ophthalmological examination of patients taking chloroquine, 173rd meeting of the Netherlands Ophthalmological Society, Dr W. Junk, Publishers B.V., The Hague 1979.
5. Mackenzie, A.H. Arthritis Rheum. 13 (1970) 280-291
An appraisal of chloroquine.
6. Lith van, G.H.M. et al. Bibl. Ophthal. 85 (1976) 1
'Clinical importance of the electro-oculogram with special reference to the chloroquine retinopathy'.
7. Elman, A. et al. Scand. J. Rheum. 5 (1976) 161-166
Chloroquine retinopathy in patients with rheumatoid arthritis.
8. Marks, J.S. & B.J. Power Lancet I (1979) 371-373
Is chloroquine obsolete in treatment of rheumatoid disease?
9. Rynes, R.I. et al. Arthritis Rheum. 22 (1979) 832-835
Ophthalmologie safety of long-term hydroxychloroquine treatment.
10. Mills, P.V. et al. Trans. Ophthal. Soc. U.K. 101 (1981) 109-113
Assessment of the retinal toxicity of hydroxychloroquine.

Overzichtsartikel

- Lith van, G.H.M. Ned. T. Geneesk. 124 (1980) 44-1866
Is oogheekkundige controle bij het gebruik van chloroquine (derivaten) altijd noodzakelijk?

Geneesmiddelenbulletin

Adviesraad:

Prof. Dr T. Huizinga (voorzitter), Groningen	Dr H.A. van Geuns, Leidschendam	Prof. Dr M.F. Michel, Rotterdam
P.C.M. van den Berg, Amsterdam	Prof. Dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen	Prof. Dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Prof. Dr A.J. Dunning, Amsterdam	Dr F. Kalsbeek, 's-Gravenhage	Mw Dr B.C.P. Polak, Rotterdam
S. Flikweert, Nijkerk	Prof. Dr G.J. Kloosterman, Amsterdam	Prof. Dr F. Schwarz, Utrecht
	Dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede	Dr P. Siderius, Leidschendam
	Dr J. Lubsen, Rotterdam	Prof. Dr H.K.A. Visser, Rotterdam
	Dr H. Mattie, Leiden	R.W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

Redactiecommissie: Prof. Dr T. Huizinga (voorzitter); Mw Th.J. Bouwman, Rotterdam; Prof. Dr E. van der Does, Rotterdam; Dr M.N.G. Dukes (adv. lid), Leidschendam; Dr J.P. Nater, Groningen; Dr C.A. Teijgeler (adv. lid), Leidschendam

Redactiestaf/-secretariaat: Mw H.H. Kortland-Brinkman / Mw M. Brouwer-Klopper, Mw J.J. Doorschodt-van der Steenhoven

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Uitgave: Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur