

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V02200115

# Korrekt brug af hydroxychloroquin medfører sjældent øjenskader

Anne Trolborg<sup>1, 2</sup>, Trine Bay-Laurberg<sup>1</sup>, Kåre Clemmensen<sup>3</sup>, Jeanette Andersen<sup>4</sup> & Bent Deleuran<sup>1, 2</sup>

1) Afdeling for Led- og Bindevævssygdomme, Aarhus Universitetshospital, 2) Institut for Biomedicin, Health, Aarhus Universitet, 3) Klinik for Øjensygdomme, Aarhus Universitetshospital, 4) Lupus Europe, Essex, Storbritannien

Ugeskr Læger 2020;182:V02200115

### HOVEDBUDSKABER

Den mest frygtede bivirkning ved hydroxychloroquinbehandling er retinopati.

Ved hydroxychloroquinbehandling med < 5 mg/kg/dag er risikoen for retinopati under 1% efter ti års behandling.

Hydroxychloroquin tåles generelt godt med sjældne bivirkninger, når retningslinjer for dosis overholdes.

Hydroxychloroquin (HCQ) er et såkaldt disease modifying antirheumatic drug, der benyttes til behandling af bl.a. systemisk lupus erythematosus (SLE) og reumatoid arthritis (RA), hvor det sammen med methotrexat og sulfasalazin indgår i den såkaldte tripelterapi for RA [1]. Endvidere bruges HCQ ved andre bindevævssygdomme og dermatologiske tilstande. HCQ tåles godt, og de gavnlige effekter af stoffet opvejer langt de relativt få bivirkninger, der er forbundet med behandlingen..

Behandlingen kan i meget sjældne tilfælde medføre toksiske skader på nethinden med tab af centralsynet til følge. Dette medfører bekymringer og frygt hos patienterne og påvirker adhærens til behandlingen [2]. Risikoen er imidlertid relateret til doseringens størrelse og varighed og var større år tilbage. Patienternes kompliance/adhærens til ordineret HCQ er ikke høj. Omkring 18% af patienterne tager slet ikke medicinen, og 44% tager ikke medicinen som ordineret [2].

Vi ønsker med denne artikel at understrege best practise i brugen af HCQ på baggrund af den foreliggende litteratur. Vi vil beskrive de typiske bivirkninger, der kan forekomme ved

brugen af HCQ, samt fremhæve de gavnlige effekter af behandlingen og den relativt lave risiko for øjenskader, når retningslinjer og anbefalinger for brugen af stoffet overholdes.

## VIRKNINGSMEKANISMER

HCQ optages godt i tarmen med en biotilgængelighed på omkring 74%. Det har et stort fordelingsvolumen, da det kumuleres i erythrocytter samt lever, lunger, nyrer og øjne. Stoffet udskilles langsomt gennem nyrerne med en halveringstid på 30-50 dage.

HCQ påvirker lysosomer og tolllike receptorers (TLR) funktion [3]. HCQ er svagt basisk og ændrer endolysosomal pH og forhindrer dermed forsuring af lysosomerne [4, 5]. Når disse funktioner hæmmes, påvirkes det cellulære immunrespons, hvilket leder til adskillige downstream-effekter såsom hæmning af cytokinproduktion og B-celledifferentiering og fører til efterfølgende nedsat antistofproduktion. Man har i flere studier bekræftet HCQ's langvarige suppresserende effekt på plasmakoncentrationen af bl.a. interleukin-6 [6, 7].

Der er efterhånden overbevisende evidens for, at HCQ virker som antagonist på det TLR-medierede immunrespons. Hypoteserne er, at det foregår via enten ikkekompetitiv (pH-ændring) eller kompetitiv (strukturel binding) interaktion. Et studie har vist, at HCQ kan binde direkte til nucleinsyrer, og at den strukturelle ændring medfører en maskering af det TLR-bindende epitop på nukleinsyren [8].

Det er ikke undersøgt, hvordan HCQ inducerer skade på retina, men det formodes at ske via de samme eller lignende mekanismer som for chloroquin (CQ). Stoffet binder til melatonin i nethindepigmentepitelet og forårsager skade på de makulære stave uden for fovea. Lysosomaktivitet i nethindepigmentepitelet inhiberes og medfører reduceret fagocytose af afstødte fotoreceptorer, hvilket forårsager en ophobning af disse. Ophobningen får pigmentholdige nethindepigmentepitelceller til at migrere ind i det ydre plexiforme lag af nethinden med irreversibelt fotoreceptortab og nethindepigmentepitelatrofi til følge [9].

## KLINISKE EFFEKTER AF HYDROXYCHLOROQUIN

Ved SLE anbefales HCQ som grundstenen i behandlingen [10]. Igennem mere end 50 år har indikationen for behandlingen været den observerede gunstige effekt på ledsmerter, hudaffektion og træthed [11], men i de seneste 10-15 år er den empirisk effekt af HCQ blevet understøttet af betragtelig videnskabelig evidens for behandlingens mange kliniske effekter. Behandlingen forbedrer patienternes overlevelse [12, 13], medfører reduktion i sygdomsaktivitet [14], mindsker nyreskader [12] og reducerer risikoen for alvorlige komorbiditeter, herunder tromboembolisk sygdom og graviditetskomplikationer [15, 16]. HCQ har vist sig at nedsætte både antallet og sværhedsgraden af flares ved SLE [17, 18] og er associeret med lavere risiko for infektioner [13, 19]. HCQ er også associeret med mindsket insulinresistens og dyslipidæmi hos både patienter med RA og patienter med SLE [20, 21].

HCQ er således en central behandling, der har været med til at sænke dødeligheden for disse patienter.

Den foreliggende evidens for en karbeskyttende og antiinflammatorisk effekt af HCQ ved inflammatoriske sygdomme har ledt til, at nye anvendelsesmuligheder undersøges inden for bl.a. hjertesygdomme, diabetes og cancer [22]. På trods af, at vi befinder os i den biologiske behandlings æra, vil HCQ sandsynligvis på grund af de meget få bivirkninger, de lave omkostninger og den eklatante effekt forblive en del af behandlingen ved reumatologiske og potentielt adskillige andre sygdomme.

## BIVIRKNINGER AF HYDROXYCHLOROKIN

Almindelige bivirkninger (1-10%) af HCQ er bl.a. hovedpine, svimmelhed, ringen for ørerne, kvalme, opkastning, hudkløe, hududslæt, mavesmerter og appetitløshed. Disse forsvinder eller mindskes ofte efter kort tids behandling. Den mest alvorlige langtidsbivirkning af HCQ og CQ er skader på øjets nethinde. HCQ har modsat CQ en hydroxylgruppe (jævnfør navnet), der reducerer HCQ's evne til at krydse blod-nethinde-barrieren og derfor medfører lavere nethindetoksicitet. I Danmark bruges kun HCQ, og udfordringerne med nethindeskader ses langt sjældnere end i de lande, hvor man fortsat benytter CQ [23].

## Hydroxychloroquinretinopati

Forekomsten af HCQ-retinopati i klinisk praksis blev længe beskrevet som meget lav eller ikkeeksisterende blandt flere tusinde patienter [13, 24]. Et review af seks studier, hvor man i alt inkluderede 2.043 patienter, der havde taget HCQ i mere end ti år viste, at kun to patienter, svarende til 0,1%, blev diagnosticeret med sikker påvirkning af nethinden, og seks patienter (0,3%) blev diagnosticeret med sandsynlig HCQ-associeret retinopati [13]. En metaanalyse af studier publiceret i perioden 1960-2005 om udvikling af retinopati under behandling med HCQ viste, at bare 12 ud af 4.415 patienter udviklede retinopati [25].

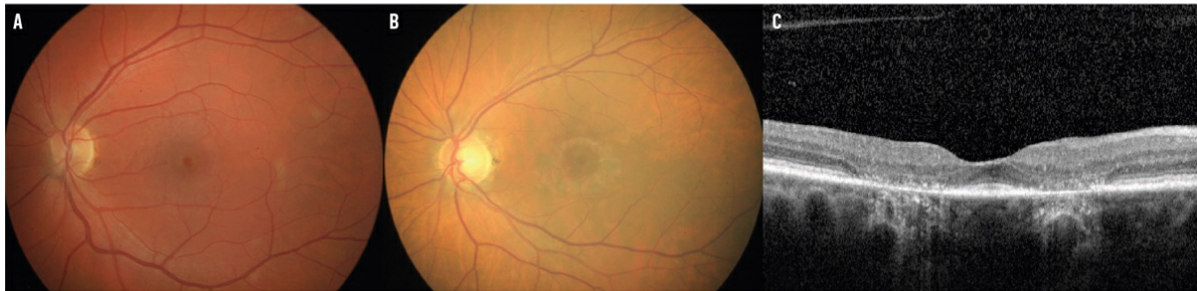
Udviklingen af nye oftalmologiske undersøgelsesmetoder har dog ændret denne opfattelse. Metoder som computerstyret perimetri og optisk kohærenstomografi (OCT) har muliggjort tidligere detektering af skader som følge af brugen af HCQ. De nye metoder har vist, at flere patienter, end man før troede, får skader på nethinden efter længere tids brug af HCQ, særligt hvis den gives i høje doser (> 6,5 mg/kg) [26]. Dette har medført ændringer i både anbefalingerne for dosering og kontrol af patienter, der får behandlingen [10, 23], fordi man med de nye metoder har kunnet konstatere, at patienter, der får den lavere dosis, slet ikke udvikler de retinale skader, der ses ved højere doseringer eller lang kumulativ behandling.

Undersøgelsesmetoderne computerstyret perimetri og OCT anbefales nu til den

rutinemæssige kontrol af patienter, der er i HCQ-behandling, og metoderne kan hjælpe med at opdage nethindetoksicitet, før centralsynet påvirkes. Seponering af behandlingen med HCQ i disse tidlige stadier kan reducere eller forhindre udvikling af permanente øjenskader [27].

Det kliniske billede af HCQ-øjenskade er karakteristisk beskrevet som den klassiske bilaterale »bull's eye«-makulopati (**Figur 1**). Betegnelsen henviser til en ringformet perifoveal depigmentering af nethinden med et normalt udseende retinarelief centralt i ringen. Dette lærebogsmønster burde ikke længere ses, da man med de anbefalede undersøgelsesmetoder kan detektere HCQ-skaderne, længe før de bliver synlige som morfologiske forandringer i nethinden.

**FIGUR 1** / A. Normalt øje. B. Alvorlig retinopati med en fremtrædende »bull's eye«-makulær læsion. C. Optisk kohærenstomografi af »bull's eye«-makulær læsion.



Både OCT og computerstyret perimetri har prognostiske egenskaber. Ud fra begge modaliteter kan man inddele den retinale påvirkning af HCQ. Progression i skade er således afhængig af sværhedsgraden af den initiale skade. Let skade set på OCT har ikke tendens til at udvikle sig efter seponering, hvorimod svær skade vil progrediere også efter stop af indtag af HCQ. Computerstyret perimetri kan alene benyttes til vurdering af, hvilken sværhedsgrad af skade der er, men viser ikke signifikante ændringer over tid, uanset den initiale sværhedsgrad [28].

Risikofaktorer for udvikling af øjenskader er illustreret i **Tabel 1**. Da HCQ udskilles gennem nyrerne, anbefales et forsigtighedsprincip ved påvirket nyrefunktion med estimeret glomerulær filtrationsrate  $< 60$  ml/min, også selvom der ikke er videnskabelige undersøgelser til at understøtte specifikke rekommandationer. Det er velbeskrevet, at der er racemæssige forskelle i HCQ's påvirkning af retina, og særligt den asiatiske befolkning får forandringer, der adskiller sig fra andres og ofte først ses, når der er sket signifikant skade [29]. Derfor må der ofte foretages hyppigere øjenkontroller hos asiater.

**TABEL 1 /** Risikofaktorer for hydroxychloroquinretinopati [25].

Faktor	Beskrivelse
Daglig dosis HCQ	> 5 mg/kg
Varighed af behandling	> 5 år
Nyresygdom	Subnormal GFR: < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
Samtidig brug af anden medicin	Tamoxifen
Makulær sygdom	Påvirker tolkning af screening og muligvis også følsomhed for HCQ
Asiatisk afstamning	-

GFR = glomerulær filtrationsrate; HCQ = hydroxychloroquin.

Den vigtigste risikofaktor for udvikling af HCQ-retinopati er en høj daglig dosis baseret på kropsvægt [26]. Doseringer > 5 mg/kg/dag øger risikoen for retinopati dramatisk, og risikoen er over 20% efter 20 års behandling. Hvis man holder sig til doseringer < 5 mg/kg/dag (dvs. en dosering under 350 mg/dag for en person på 70 kg), er den årlige kumulative risiko for en patient uden retinopati under 1% i de første ti år af behandlingen og øges til kun ca. 4% efter 20 års behandling [23].

Der er således god evidens for den relativt lave bivirkningsprofil for HCQ, når behandlingsdosis justeres efter vægt, og anbefalede kontrolundersøgelser overholdes, så eventuelle skader på nethinden opdages, før de påvirker patientens synsstyrke.

På baggrund af ovenstående, har man ændret anbefalingerne for kontrol af patienter, der er i behandling med HCQ (Tabel 2).

**TABEL 2 /** Anbefaling for øjenkontrol af patienter i behandling med hydroxychloroquin [25].

Fase	Anbefaling
Baseline-undersøgelse	Fundusundersøgelse med fotodokumentation inden for det 1. år af behandlingen Tilføjelse af computerstyret perimetri og OCT hvis der er retinale forandringer
Efter 5 års behandling med HCQ <sup>a</sup>	Årlig undersøgelse med fundusfotografering, computerstyret perimetri og OCT

HCQ = hydroxychloroquin; OCT = optisk kohærenstomografi.

a) Påbegyndes tidligere hvis risikofaktorer er til stede (se Tabel 1).

Et nyt studie har vist god sammenhæng mellem målinger af koncentrationen af HCQ i fuldblod og udviklingen af nethindeskader [30]. Målemetoden er relativt simpel, og det er muligt, at HCQ-koncentrationen på længere sigt vil blive en integreret del af monitoreringen

ved HCQ-behandling. Der er endnu ikke opsat standarder for målinger af HCQ-koncentration i blod, hvorfor det foreløbig ikke anbefales som en del af rutineopfølgningen ved HCQ-behandling.

## PATIENTERNES PERSPEKTIV

I den europæiske patientforening for patienter med SLE, Lupus Europe, hører man ofte fra patienter, der er bekymrede for at få synsskader af HCQ og derfor enten ikke tager den anbefalede dosis eller helt undlader at tage midlet. For at belyse emnet, har Lupus Europe gennemført en spørgeskemaundersøgelse om brugen af HCQ med over 2.000 deltagere fra hele Europa. De præliminære resultater af undersøgelsen tyder på, at patienterne generelt tager for lidt HCQ i forhold til den ordinerede dosis (de fleste ligger langt under 5 mg/kg/dag), og at grunden til dette skal findes i overvurderingen af bivirkninger. I det øjeblik patienterne oplever et symptom, der fremgår af indlægssedlen som en potentiel bivirkning, stopper de brugen af HCQ øjeblikkeligt; nogle uden at spørge deres læge til råds, og andre rådgives af lægen til at stoppe, pga. lægens manglende viden om HCQ. De endelige resultater af hele undersøgelsen vil blive fremlagt senere i 2020.

## KONKLUSION

HCQ er et præparat, der har mange fordelagtige virkninger for patienter med SLE og andre bindevævssygdomme, og når retningslinjerne følges, medfører behandling med HCQ sjældent synsskader.

Det er essentielt, at læger, der ordinerer HCQ, har viden om forekomsten og risikofaktorerne for retinopati og andre bivirkninger, så patienterne får den korrekte information og viden om deres behandling. Læger, der ordinerer præparatet, skal kende til nationale og internationale retningslinjer for brugen af stoffet, og patienterne bør kontrolleres i henhold til disse, men samtidig ikke udsættes for u hensigtsmæssigt tætte kontroller og unødvendig frygt. HCQ tåles godt, og de gavnlige effekter af stoffet opvejer langt de relativt få bivirkninger, der er forbundet med behandlingen.

**KORRESPONDANCE:** *Anne Trolborg*. E-mail: [annetrol@rm.dk](mailto:annetrol@rm.dk)

**ANTAGET:** 15. juni 2020

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 3. august 2020

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**TAKSIGELSER:** *Toke Bek*, Klinik for Øjensygdomme, Aarhus Universitetshospital, takkes for gode input i forbindelse med gennemlæsning af artikel samt udlån af billedmateriale, og Dr. *Ronald Melles*, Department of

Ophthalmology, Redwood City Medical Center, USA, takkes for udlån af billedmateriale.

LITTERATUR: Findes i artiklen på Ugeskriftet.dk

## SUMMARY

### Hydroxychloroquine treatment rarely causes eye damage when used correctly

Anne Trøldborg, Trine Bay-Laurberg, Kåre Clemmensen, Jeanette Andersen & Bent Deleuran

Ugeskr Læger 2020;182:V02200115

Hydroxychloroquine (HCQ) is used in the treatment of rheumatologic diseases including systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and other conditions. Besides reducing joint and skin inflammation, growing evidence shows other beneficial effects of HCQ, e.g. a positive effect on cardiovascular risk, pregnancy outcome, and flare reduction.

In this review, we wish to emphasise "best practice" in the use of HCQ based on the present literature, to show the typical eye damage, which may occur, and to highlight which precautions should be made, so that retinal injury does not occur.

## LITTERATUR

1. Danskreumatologi.dk. Reumatoid arthritis. <https://danskreumatologi.dk/nbv/sygdomme/ra/> (29. dec 2019).
2. Costedoat-Chalumeau N, Houssiau F, Izmirly P et al. A prospective international study on adherence to treatment in 305 patients with flaring SLE: assessment by drug levels and self-administered questionnaires. *Clin Pharmacol Ther* 2018;103:1074-82.
3. Wallace DJ, Gudsoorkar VS, Weisman MH et al. New insights into mechanisms of therapeutic effects of antimalarial agents in SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:522-33.
4. Fox RI. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. *Semin Arthritis Rheum* 1993;23:82-91.
5. Oikarinen A. Hydroxychloroquine induces autophagic cell death of human dermal fibroblasts: implications for treating fibrotic skin diseases. *J Invest Dermatol* 2009;129:2333-5.
6. Wallace DJ, Linker-Israeli M, Hyun S et al. The effect of hydroxychloroquine therapy on serum levels of immunoregulatory molecules in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994;21:375-6.
7. Wozniacka A, Lesiak A, Narbutt J et al. Chloroquine treatment influences proinflammatory cytokine levels in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 2006;15:268-75.
8. Kuznik A, Bencina M, Svajger U et al. Mechanism of endosomal TLR inhibition by antimalarial drugs and imidazoquinolines. *J Immunol* 2011;186:4794-804.
9. Wetterholm DH, Winter FC. Histopathology of chloroquine retinal toxicity. *Arch Ophthalmol* 1964;71:82-7.
10. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78:736-45.
11. Wallace DJ, Gudsoorkar VS, Weisman MH et al. New insights into mechanisms of therapeutic effects of antimalarial agents in SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:522-33.
12. Alarcón GS, McGwin G, Bertoli AM et al. 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.
13. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010;69:20-8.
  14. Bykerk V, Sampalis J, Esdaile JM et al. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991;324:150-4.
  15. Petri M. Use of hydroxychloroquine to prevent thrombosis in systemic lupus erythematosus and in antiphospholipid antibody-positive patients. *Curr Rheumatol Rep* 2011;13:77-80.
  16. Seo MR, Chae J, Kim YM et al. Hydroxychloroquine treatment during pregnancy in lupus patients is associated with lower risk of preeclampsia. *Lupus* 2019;28:722-30.
  17. Costedoat-Chalumeau N, Galicier L, Aumaitre O et al. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: results of a French multicentre controlled trial (PLUS Study). *Ann Rheum Dis* 2013;72:1786-92.
  18. Tsakonas E, Joseph L, Esdaile JM et al. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1998;7:80-5.
  19. Rolain JM, Colson P, Raoult D. Recycling of chloroquine and its hydroxyl analogue to face bacterial, fungal and viral infections in the 21st century. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:297-308.
  20. Rempenault C, Combe B, Barnetche T et al. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:98-103.
  21. Wasko MCM, Hubert HB, Lingala VB et al. Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA* 2007;298:187-93.
  22. Plantone D, Koudriavtseva T. Current and future use of chloroquine and hydroxychloroquine in infectious, immune, neoplastic, and neurological diseases: a mini-review. *Clin Drug Invest* 2018;38:653-71.
  23. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY et al. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). *Ophthalmology* 2016;123:1386-94.
  24. Levy GD, Munz SJ, Paschal J et al. Incidence of hydroxychloroquine retinopathy in 1,207 patients in a large multicenter outpatient practice. *Arthritis Rheum* 1997;40:1482-6.
  25. Yam JCS, Kwok AKH. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Hong Kong Med J* 2006;12:294-304.
  26. Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:1453-60.
  27. Browning DJ, Lee C. Relative sensitivity and specificity of 10-2 visual fields, multifocal electroretinography, and spectral domain optical coherence tomography in detecting hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy. *Clin Ophthalmol* 2014;8:1389-99.
  28. Marmor M, Hu J. Effect of disease stage on progression of hydroxychloroquine retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:1105-12.
  29. Melles RB, Marmor MF. Pericentral retinopathy and racial differences in hydroxychloroquine toxicity. *Ophthalmology* 2015;122:110-6.
  30. Petri M, Elkhailifa M, Li J et al. Hydroxychloroquine blood levels predict hydroxychloroquine retinopathy. *Arthritis Rheumatol Wiley* 2020;72:448-53.