

Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision)

AAO Statement

Michael F. Marmor, MD; Ulrich Kellner, MD; Timothy Y.Y. Lai, MD; Ronald B. Melles, MD; William F. Mieler, MD;
American Academy of Ophthalmology

Dr. Jurja Rosandic



American Academy of Ophthalmology Statement

Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision)

*Michael F. Marmor, MD,¹ Ulrich Kellner, MD,² Timothy Y.Y. Lai, MD, FRCOphth,³ Ronald B. Melles, MD,⁴
William F. Mieler, MD,⁵ for the American Academy of Ophthalmology*

Hydroxychloroquin und Chloroquin in der Ophthalmologie

- Die **retinale Toxizität** von Hydroxychloroquin und Chloroquin ist seit Jahren **bekannt**
- **Anwendungsgebiete von HCQ:** SLE, rheumatoide Arthritis, dermatologische Erkrankungen, Malaria, COVID-19
- Es ist wichtig die Prävalenz und die Risikofaktoren der toxischen Retinopathie zu kennen
- **Frühe Erkennung** der Retinopathie **beugt** die Entwicklung einer „**Bull´s-eye Maculopathy**“ **vor**

Hydroxychloroquin - und Chloroquinretinopathie

- HCQ und CQ **binden** sich an das **Melanin des RPE**
- Es kommt **zur Schädigung im Bereich der äußeren Netzhaut** (Photorezeptoren, RPE)
- **Parafoveoläre** Lokalisation (Europa) und **extramakuläre** Lokalisation (Asien)
- Im **Spätstadium** kommt es zur Ausbildung einer bilateralen „**bull`s-eye maculopathy**“ (heute selten)
- Chloroquin, eher seltener HCQ, kann auch eine **Cornea verticillata** hervorrufen

Das Risiko für die Toxizität

- Das Risiko für die Toxizität ist abhängig von der **Tagesdosis und der Dauer der Anwendung**
- Bei empfohlener Dosierung, ist das **Risiko der Toxizität in den nächsten 5 Jahren unter 1%**, in den nächsten 10 Jahren unter 2%, **aber nach 20 Jahren steigt das Risiko auf bis zu 20%**
- Aber, auch nach 20 Jahren, ist die Wahrscheinlichkeit von einem Jahr auf das andere eine toxische Retinopathie zu entwickeln, nur bei 4%
- Das Risiko ist **deutlich höher bei Dosierungen über der empfohlenen Tagesdosis (> 5mg/kg)**

Dosierung von Hydroxychloroquin

- Die Empfohlene **Tagesdosis von HCQ liegt bei $< 5\text{mg/kg}$ Körpergewicht** (reales KG!)
- In seltenen Fällen, z.B einer lebensbedrohlichen Situation, sind auch höhere Dosierungen möglich
- Bei Beachtung der empfohlenen Tagesdosis wird das **Risiko einer Retinopathie minimiert**, und dadurch wird die Langzeitanwendung von HCQ bei den meisten Patienten möglich
- Früher war die Empfehlung, die Dosierung am Idealgewicht anzupassen (CAVE: Gefahr der Überdosierung)

Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy

Dosierung von Chloroquin

- Bei Chloroquin gibt es **keine vergleichbaren demographischen Daten** bezüglich der Anwendung und Toxizität
- Es ist eine Annahme, daß ca. **3.0 mg Chloroquin den 6.5 mg Hydroxychloroquin** entsprechen
- Empfohlene **Tagesdosis von HCQ < 5.0 mg/kg** entspricht einer **Tagesdosis von CQ 2.3 mg/kg**
- Einige Berichte sagen, daß **Chloroquin toxischer sei als Hydroxychloroquin** (Artefakt wegen Tablettengröße?)

Risikofaktoren für die Toxizität

Table 1. Major Risk Factors for Toxic Retinopathy

Daily dosage	
HCQ	>5.0 mg/kg real weight
CQ	>2.3 mg/kg real weight
Duration of use	>5 Yrs, assuming no other risk factors
Renal disease	Subnormal glomerular filtration rate
Concomitant drugs	Tamoxifen use
Macular disease	May affect screening and susceptibility to HCQ/CQ

CQ = chloroquine; HCQ = hydroxychloroquine.

Risikofaktor Tagesdosis und Dauer der Anwendung

- Der **wichtigste Risikofaktor** von allen ist das **Überschreiten der empfohlenen Tagesdosis** (bei HCQ > 5mg/kg)
- Beim Überschreiten der Tagesdosis steigt das Risiko einer Retinopathie signifikant
- Bei **hohen Dosierungen** (von bis zu 20 mg/kg/Tag) liegt **die Inzidenz einer Retinopathie bei 25%-40%**, und diese zeigt sich nach 1-2 Jahren
- **Dauer der Therapie** ist auch ein **sehr wichtiger Risikofaktor**: auch bei empfohlener Tagesdosis steigt mit der Dauer der Therapie das Risiko einer Retinopathie (> 5 Jahre Risiko erhöht)

Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy

Risikofaktor Tagesdosis und Dauer der Anwendung

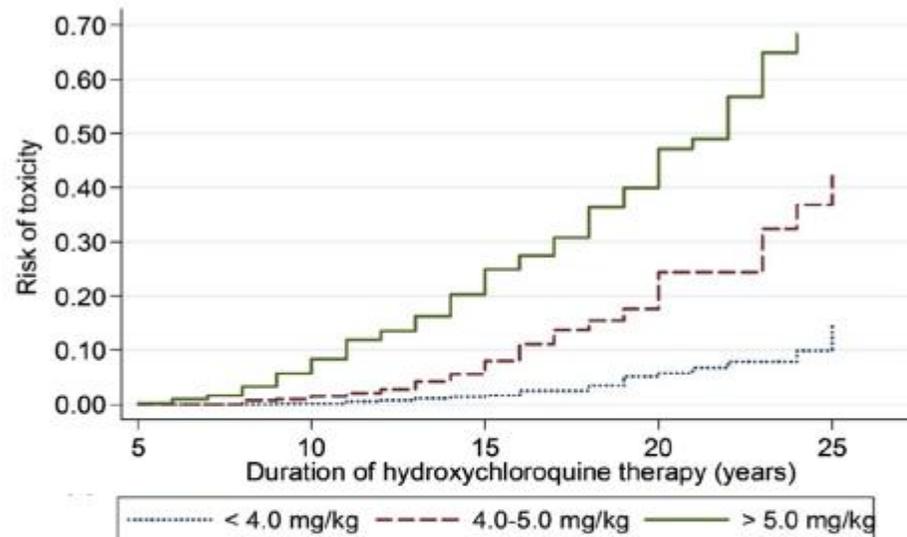


Figure 4. Kaplan–Meier curves showing the cumulative risk of retinopathy over time, with different levels of hydroxychloroquine (HCQ) use. When use is between 4.0 and 5.0 mg/kg, the risk is very low within the first 5 to 10 years, but it increases markedly thereafter. Reprinted with permission from Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:1453–60.²

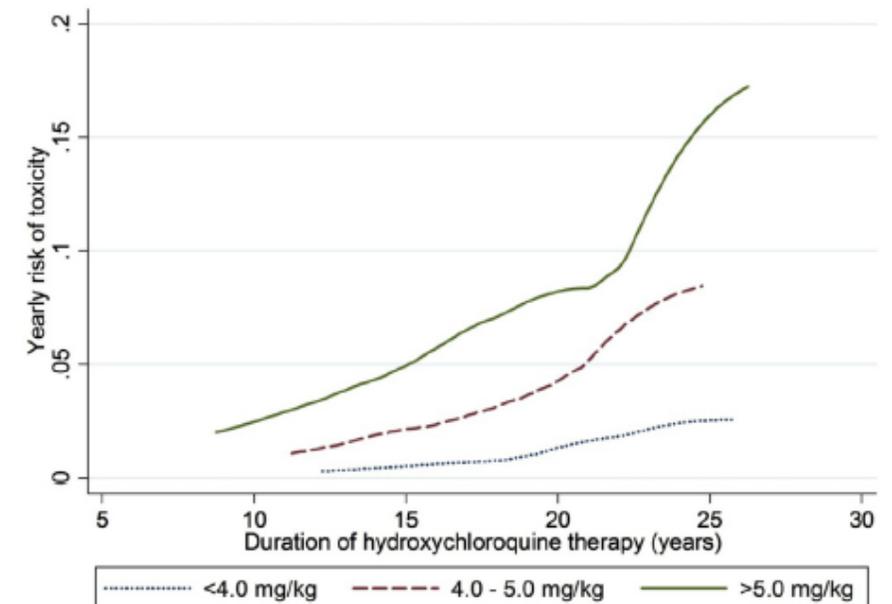


Figure 5. Incremental annual risk of toxicity for a patient at different levels of hydroxychloroquine (HCQ) use who is found to be free of retinopathy at a given point in time. The annual risk is low within the first 10 years of use, but increases with longer durations of therapy. Reprinted with permission from Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:1453–60.²

Risikofaktor Nierenerkrankung

- Das Hydroxychloroquin, als auch das Chloroquin, werden mehrheitlich **über die Niere ausgeschieden**
- Bei Erkrankungen der Niere (GFR erniedrigt), **steigt** die Blutkonzentration von HCQ und CQ und damit die **Toxizität**
- Bei **Nierenenerkrankungen** muß die Dosierung und Screeninghäufigkeit angepaßt werden
- **CAVE: SLE**

Risikofaktor Tamoxifen

- In einer sehr großen Studie zeigte sich, daß eine **gleichzeitige Anwendung von Tamoxifen**, das Toxizitätsrisiko um das 5fache erhöht
- Unklare Ursache für diesen Zusammenhang (verstärken sich HCQ und Tamoxifen in ihrer toxischen Wirkung auf der Netzhaut?)
- Bei Patienten, die Tamoxifen einnehmen müssen, muß die **Dosis vorsichtig angepasst werden**

Risikofaktor retinale und makuläre Erkrankungen

- Die Patienten mit einer vorliegenden Netzhauterkrankung, **können ein erhöhtes Risiko für Toxizität** zeigen (**aber:** es gibt keine spezifischen Daten dazu)
- Es **scheint sinnvoll**, bei schon vorliegender Makula- und Netzhauterkrankung, auf **HCQ-Therapie zu verzichten**
- Ein lokalisierter Verlußt der Photorezeptoren ist eine **Kontraindikation**, vereinzelte Drusen stellen keine Kontraindikation dar

Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy

Niedrige Risikofaktoren

- Alter
- Lebererkrankungen
- Genetische Faktoren

Die Bedeutung des Screening für Hydroxychloroquin und Chloroquin Retinopathie

- **HCQ- und CQ-Retinopathie sind nicht reversibel** und auch nach dem Absetzen der Therapie kann zur Progression der Zellschädigung kommen
- **Frühe Erkennung** der Retinopathie (vor der RPE Schädigung) ist sehr **wichtig**
- Bei **später Diagnose**, kann die Retinopathie über Jahre voranschreiten, und auch zur **Visusverlust führen**
- Das Screening soll auch eine langandauernde HCQ-Therapie möglich machen

Screening für Hydroxychloroquin und Chloroquin Retinopathie

Table 2. Screening Frequency

Baseline Screening

Fundus examination within first year of use

Add visual fields and SD OCT if maculopathy is present

Annual Screening

Begin after 5 yrs of use

Sooner in the presence of major risk factors

SD OCT = spectral-domain optical coherence tomography.

Screening für Hydroxychloroquin und Chloroquin Retinopathie

- **Baseline Untersuchung**: innerhalb des ersten Jahres der HCQ-Behandlung
- Fundusuntersuchung mit **Ausschluß** vorliegender makulärer Erkrankungen
- **Perimetrie und SD-OCT** können stattfinden, müssen aber nicht (außer bei sichtbaren Läsionen, Glaukom)
- Aufklärung über die maximal empfohlene Tagesdosis und die Bedeutung der augenärztlichen Untersuchungen

Screening für Hydroxychloroquin und Chloroquin Retinopathie

- **Jährliches Screening**: beim Vorliegen einer empfohlene **Tagesdosis (< 5mg/kg)** und **Fehlen von Risikofaktoren**, empfiehlt es sich, das jährliche Screening erst 5 Jahre nach dem Therapiebeginn anzufangen
- Jährliche Untersuchungen sind ausreichend, da sich die **Toxizität langsam entwickelt**
- Beim Vorliegen von **Risikofaktoren und einer erhöhten Dosierung**, sind **Screenings öfter** durchzuführen
- Anamnese ist sehr wichtig (Dosierungsänderung, Änderungen des KG, Nierenerkrankung, Tamoxifen)

Klinische Untersuchungen beim Screening

Table 3. Clinical Examination Techniques

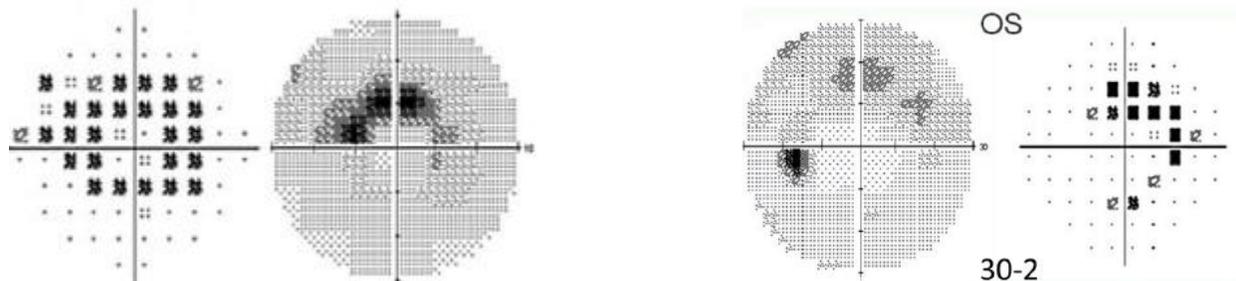
Recommended Screening Tests
Primary tests: ideally do both
Automated visual fields (appropriate to race)
SD OCT
Other objective tests (as needed or available):
mfERG
FAF
Newer tests of possible value in future
Microperimetry
Adaptive optics retinal imaging
Not Recommended for Screening
Fundus examination
Time-domain OCT
Fluorescein angiography
Full-field ERG
Amsler grid
Color testing
EOG

EOG = electro-oculogram; ERG = electroretinogram; FAF = fundus autofluorescence; mfERG = multifocal electroretinogram; SD OCT = spectral-domain optical coherence tomography.

Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy

Empfohlen Untersuchungen beim Screening

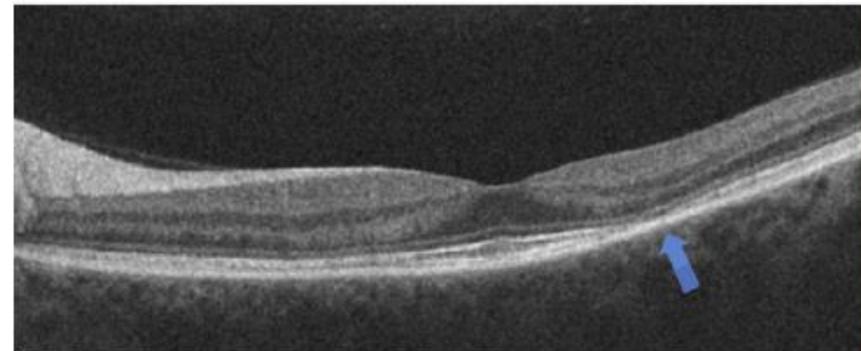
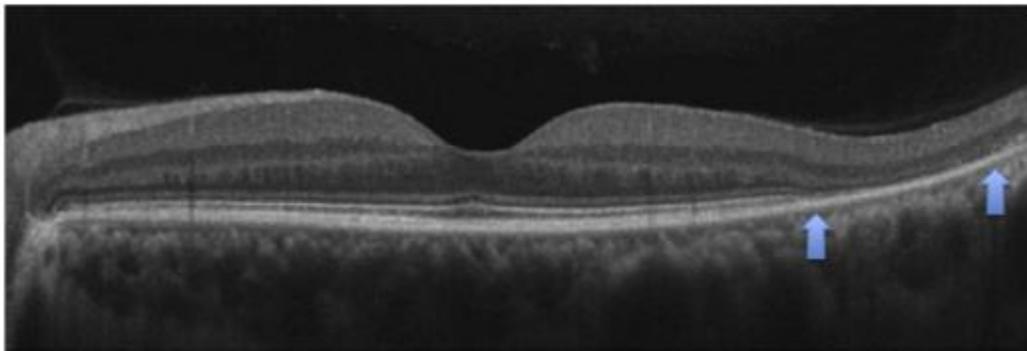
- **Automatisierte Perimetrie**: hohe Sensitivität, aber subjektiv und hohe Variabilität
- **10-2 Perimetrie**: zeigt sehr hohe Auflösung in der Makula und ist hervorragend bei bei parafovealen Läsionen (non-Asian)
- **24-2 oder 30-2 Perimetrie**: sinnvoll bei extramakulären Läsionen (Asian patients)
- Am häufigsten sieht man **frühe retinale Veränderungen inferotemporal**, mit GF-Ausfall superonasal



Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy

Empfohlene Untersuchungen beim Screening

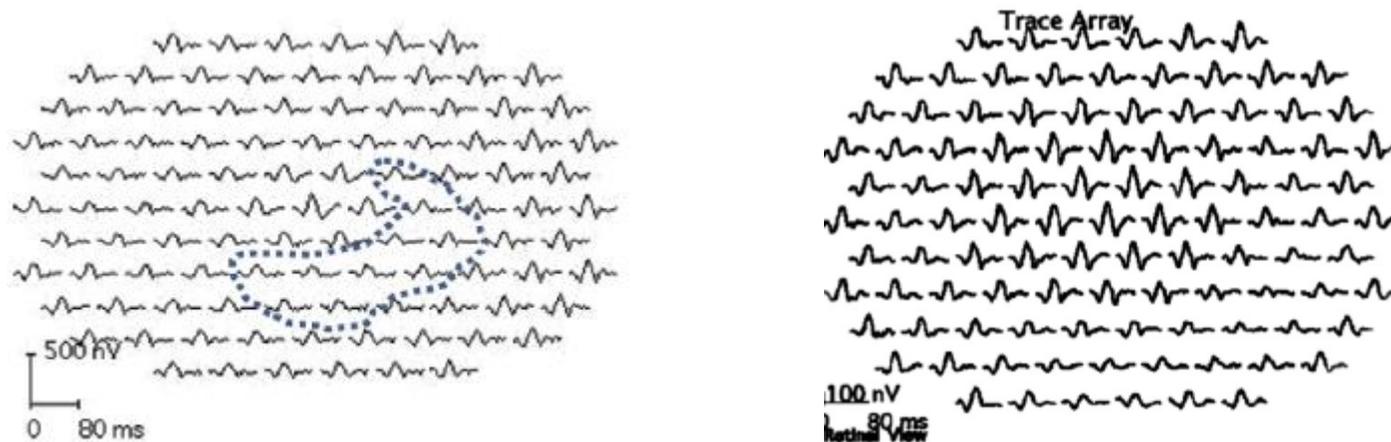
- **SD-OCT**: objektiv, sehr spezifisch
- Bei toxischer Retinopathie, zeigt sich im SD-OCT eine lokale Ausdünnung der Photorezeptorenschicht (parafoveal, extramakulär)
- **Lokalisierter Verlußt der Photorezeptoren** ist ein starkes Zeichen für die Toxizität



Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy

Zusätzliche objektive Untersuchungen beim Screening

- **mfERG**: objektiv, Sensitivität ähnlich wie bei der Perimetrie
- Bei der frühzeitigen Retinopathie zeigt sich im mfERG eine **paramafoveoläre oder extramakuläre Depression**



Untersuchungen die beim Screening nicht empfohlen sind

- Fundusuntersuchung: sichtbare Veränderungen am Fundus treten relativ spät (kein Screening-Tool)
- Time-Domain OCT: die Auflösung ist nicht gut genug, um frühzeitige Veränderungen zu sehen
- Fluorescein-Angiographie: man sieht RPE-Veränderungen (fortgeschrittene Veränderungen)
- Ganzfeld-ERG: Veränderungen erst im späten Stadien der toxischen Retinopathie
- Farbsehen-Test: sind nicht spezifisch

Take - Home Message

- Die **empfohlene Tagesdosis** bei **HCQ** ist **< 5mg/kg Körpergewicht** und bei **CQ** **< 2.3 mg/kg Körpergewicht**
- Das **Toxizitätsrisiko** ist **abhängig von der Dosierung und der Dauer der Therapieanwendung**
- **Wichtigste Risikofaktoren:** hohe Tagesdosis und jahrelange Therapiedauer
- **Screening:** Baseline **Untersuchung im ersten Jahr** zum Ausschluß vorliegender Makulopathie; **ab dem 5. Therapiejahr** mit dem **jährlichen Screening** anfangen
- **Screening-Tests:** immer automatisierte **Perimetrie und SD-OCT**; ergänzend mfERG und FAF
modernes Screening muß die **Retinopathie erkennen bevor diese im Fundus sichtbar wird**
- **Retinopathie ist irreversibel**, daher ist eine Früherkennung sehr wichtig

Vorgehen an der Uniklinik Ulm

- **Baseline Untersuchung** innerhalb der **ersten 12 Monate** nach dem Therapiebeginn mit HCQ/CQ
- **Baseline Untersuchung beinhaltet:**
 - Ausführliche **Anamnese** (Tagesdosis, Zeitpunkt Beginn der Therapie, Körpergewicht, Nierenerkrankung, Einnahme von Tamoxifen)
 - **Fundusophthalmoskopie** zum Ausschluß vorliegender Pathologien im Bereich der Makula und der Netzhaut
 - Durchführung **automatisierter Perimetrie** (10-2 und 30-2 Perimetrie), **SD-OCT** und **FAF**
 - Ergänzung mit mf-ERG möglich
- **Ab dem 5. Therapiejahr** fangen wir mit den **jährlichen Screeninguntersuchungen** an (beim Vorliegen von Risikofaktoren, v.a. erhöhter Tagesdosis, auch früher und öfter!)