

## Učestalost retinopatije u bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih klorokinom

Zlatko Balog i Tanja Jukić-Lešina

Klinička bolnica Osijek

Stručni rad

UDK 616.72-002.77

Prispjelo: 25. kolovoza 1999.

Kloroquine phosphate, 4-aminokiselinski preparat važan je u liječenju bolesnika s reumatoidnim artritisom. Njegova je primjena limitirana toksičnošću za oči.

Autori su tretirali 24 bolesnika kroz 8 do 96 mjeseci (ukupna medikacija je 643 mjeseca, ili 26,8 mjeseci po jednom bolesniku) sa klorokinom od 250 mg na dan.

Svakih 4,5 do 5,5 mjeseci izvršen je oftalmološki pregled. Samo u jedne bolesnice prekinuto je liječenje klorokinom zbog obostrane retinopatije.

Permanetne kontrole su neophodne, a oftalmoskopski nalaz retinopatije zahtijeva prekid liječenja s klorokinom.

**Ključne riječi:** klorokin, reumatoidni artritis, retinopatija

Kora kinina se upotrebljava stoljećima u svrhu liječenja, kao antipiretičko i antiaritmičko sredstvo (19).

Upotreba antimalarika u reumatologiji započela je u oboljelih od sistemskog eritemskog lupusa, a šezdesetih godina ovog stoljeća u bolesnika s reumatoidnim artritisom (19, 24). Kontrolirane "long term" studije pokazale su da antimalarici zauzimaju mjesto u farmakoterapiji obje bolesti (1, 2, 5, 8, 9, 18, 19, 20). U USA se izrazita prednost daje hidroksiklorokinom, a u Europi se češće upotrebljava klorokin. Upotreba oba 4-aminokinolinska preparata je limitirana toksičnošću za oči (12, 24). U literaturi se nalaze podaci da je toksičnost hidroksiklorokina manja nego kod-klorokina, jer je učestalost retinopatije manja (3, 7, 24).

Incidencija klorokinske retinopatije nije sa sigurnošću utvrđena, te u izvještajima različitih autora kreće se od 1% do 15% (24). Postoji opća suglasnost da učestalost retinopatije ovisi o dozi lijeka: više o dnevnoj nego kumulativnoj (16, 19, 21, 24).

Direktna je povezanost između učestalosti nuspojava i koncentracije lijeka u serumu: oko 80% osoba liječenih klorokinom razvije značajne komplikacije ako koncentracija lijeka u serumu pređe 800 mikro g/L. Lijek se u malim količinama taloži u kostima, tetivama, masnom tkivu, mozgu i slično. Najdramatičnija akumulacija je u očnim tkivima koja sadrže melanin; šarenici, žilnici i pigmentnom epitelu mrežnice, čak 40 do 80 puta više nego u jetri (4, 24).

Najranije očne lezije, uzrokovane 4-aminokinolinskim preparatima, pojavljuju se u makularnom području retine u vidu edema i granulacija, a potom kao bilateralne simetrične pigmentne degeneracije mrežnice. Klasična slika se sastoji od centralne makularne hiperpigmentacije okružene jasnim prstenom depigmentacije i okolnim vanjskim pigmentnim rubom ("bull - eye") (24). Poslije makulopatije nastaju promjene u ostalim dijelovima fundusa: suženja arteriola, segmentne konstrikcije, tijekom cirkulacije, dekolracija optičkog diska s posljedičnom redukcijom perifernog i centralnog vida. Bernstein je opisao ranu "premakulopatiju" s finim pigmentnim točkicama, u makuli i s gubitkom njenog fovealnog refleksa (3, 4). Ako se na vrijeme liječenje prekine, ona je asimptomatska i uvijek reverzibilna. Klorokin se uzima u pojedinačnoj dozi od 250 mg na dan (5, 24), isključivo prije spavanja, a hidroksiklorokin u dozi od 2 puta 250 mg na dan. Osim retinopatije, mogu se razviti mučnina i druge nuspo-

jave, kao što su: kožni osip, proljev, ototoksičnost, hemolitička anemija, trombocitopenija ili neuromiopatija (24).

Osim u mrežnici, ovaj lijek se može deponirati i u epitelu rožnice, što se može prepoznati s procijepnom lampom. Ti depoziti nestaju prestankom upotrebe lijeka ili smanjenjem doze lijeka. Postoje različite šeme liječenja bolesnika s reumatoidnim artritisom. Upotrebljava se večernja doza od 250 mg klorokina, sve do poboljšanja kliničkog nalaza. Poslije se smanjuje na 125 mg dnevno, ili se uzima svaki drugi dan po 250 mg.

Cilj rada je odrediti učestalost očnih promjena uzrokovanih kontinuiranom uporabom klorokina u dnevnoj dozi od 250 mg u bolesnika s reumatoidnim artritisom.

### BOLESNICI I METODE RADA

Kriteriji za izbor: u ispitivanje su ušli svi bolesnici s "klasičnom slikom i definiranim" reumatoidnim artritisom po kriterijima Američkog reumatskog udruženja (15), koji su liječeni klorokinom duže od 6 mjeseci. Analizirana je medicinska dokumentacija od 1989. god., a od 1996. god. vršena je prospektivna studija.

Isključenja: iz ispitivanja isključeni su svi oni koji su lijek koristili diskontinuirano ili, pak, nisu dolazili na kontrole oftalmologu.

Karakteristike grupe: u osnovnu skupinu ulaze svi bolesnici koji se zbog reumatoidnog artritisa liječe u reumatološkoj ambulanti. Definitivnu skupinu čine 24 bolesnika (19 ž. i 5 m.), koji uzimaju lijek samo 8 mjeseci (1 bolesnik), 12 mjeseci (3 bolesnika), 2 godine (9 bolesnika), te 3 godine (11 bolesnika). Liječeni su s 250 mg klorokina u večernjoj dozi, a od V. mjeseca 1997. koristili su 250 mg lijeka svaki drugi dan oni bolesnici koji su pokazali poboljšanje kliničke slike.

Metode praćenja: svakih 4,5 do 5,5 mjeseci učinjen je oftalmološki pregled, na kojem je ispitivana prisutnost subjektivnih i objektivnih smetnji u centralnom i perifernom vidu: biomikroskopija prednjeg i oftalmoskopija stražnjeg očnog segmenta, te pregled vidnog polja. Praćeni su i drugi parametri: sedimentacija i broj eritrocita, trombocita, leukocita, uz diferenciranje bijele krvne slike, razina hemoglobina u serumu, snaga stiska šake, ocjena funkcionalnog kapaciteta i drugi parametri aktivnosti reumatoidnog artritisa.

## REZULTATI

Tablica 1. pokazuje da su ukupno liječena 24 bolesnika (19 ž. i 5 m.) u dobi od 28 do 65 godina. Najveći broj osoba liječen je u životnoj dobi od 45. do 55. god. starosti.

Tablica 2. prikazuje dužinu uzimanja klorokina u bolesnika s reumatoidnim artritisom. Ukupna medikacija traje 643 mjeseca ili 26,8 po jednom bolesniku, a samo 1 bolesnik je tretiran manje od godinu dana (8 mjeseci).

Tablica 3. pokazuje da je liječenje klorokinom prekinuto u 5 (20%) bolesnika zbog izostanka efekta, a u 2 (8.3%) bolesnika zbog pojave remisije, u 2 (8.2%) bolesnika došlo je do hiperpigmentacije kože lica. Kod jedne od njih došlo je do obilne deskvamacije kože lica, najprije pri izlaganju suncu, a potom i bez toga. U jedne je bolesnice (4.1%, s 61 god. starosti) poslije 2,5 godine (25. do 36. mjeseci) uzimanja lijeka nastupila obostrana početna makulopatija s edemima i pigmentacijom u makularnom području mrežnica. U jedne je bolesnice, stare 56 godina, poslije 26 mjeseci korištenja klorokina, registriran tranzitorni gubitak izoptere I<sub>1</sub> u vidnom polju. Nakon prekida terapije od samo mjesec dana popravlja se periferna izoptera. Dakle, liječenje je prekinuto u samo 7 bolesnika (29,17%) od 24 ispitanika, ne računajući bolesnike s remisijom (2) i one s izostankom osnovnog efekta (5). Na početnu klorokinску retinopatiju otpada samo jedna bolesnica (4,1%) među ispitivanim bolesnicima.

## RASPRAVA

Reumatoidni artritis je nesumnjivo najvažnija bolest u reumatologiji, kako zbog učestalosti nepoznate etiologije, nepredvidiva tijeka i dvojbi u liječenju, tako i zbog medicinsko - socijalnih posljedica. Danas je prihvaćen stav da 4-aminokinolinski preparati smanjuju aktivnost bolesti u 30% bolesnika, iako neke studije prikazuju pozitivne efekte i u 63% slučajeva (2). Neki autori navode da su ovi lijekovi nešto slabiji od soli zlata, ali je podnosivost bitno bolja, a nuspojave manje (11, 24). Retinopatija je ovisna o dozi lijeka koji se upotrebljava (16, 19). Veće koncentracije lijeka u plazmi nisu u korelaciji s boljim terapijskim efektom, ali postoji suglasnost da veće koncentracije u serumu predstavljaju izvor većeg broja i težih oblika nuspojava (23, 24).

Klorokin izaziva češće retinopatiju od hidroksiklorokina (3, 7). U naših 24 bolesnika provedeno je liječenje s 250 mg klorokina najmanje kroz 8 mjeseci (1 bolesnik), odnosno 94 mjeseca (1 bolesnik), a u 26,79 mjeseci prosječno po bolesniku (ukupno 643 mjeseca liječenja), nije zapažena ni jedna pojava progresivne ili teške forme retinopatije. U jedne je bolesnice između dvije oftalmološke kontrole nastupila makulopatija, pa je liječenje prekinuto. Kod druge je bolesnice, poslije iste medikacije (2,5 god), nađen reverzibilni gubitak izoptere I<sub>1</sub> koja se poslije prekida terapije od 30 dana ponovno oporavila, kao i percepcija centralnog vida. Nije zabilježen niti jedan slučaj krvnih diskrazija, niti drugih nuspojava na oku i koži. U 2 bolesnice nastupila je puna remisija, u 5 bolesnika nastao je recidiv, pa je liječenje prekinuto. Zadovoljavajući efekt klorokin je pokazao u 9 (37.5%) bolesnika, uključujući i 2 bolesnice s remisijom. Najbolji klinički efekt liječenja bolesnica s remisijom, pokazala je bolesnica kojoj je privremeno obustavljen klorokin zbog lošijeg vidnog polja. Kod nje je 4 tjedna poslije prekida liječenja ponovljena slika bolesti.

Po navodima Huskinsona retinopatija se javlja u oko 10% bolesnika, koji se barem 1 godinu liječe klorokinom u dozi od

**TABLICA 1.**

Dob i spol bolesnika s reumatoidnim artritisom pred početak liječenja klorokinom

**TABLE 1.**

Age and sex of the patients with rheumatoid arthritis before chloroquine therapy

Dob / Age (years)	Žene / Female	Muškarci / Male	Ukupno / Total
20-29	-	1	1
30-39	1	2	3
40-49	4	1	5
50-59	8	1	9
60-69	6	-	6
Ukupno / Total	19	5	24

**TABLICA 2.**

Dužina trajanja liječenja i ukupan broj oftalmoloških pregleda u bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih klorokinom

**TABLE 2.**

Duration of treatment and total number of ophthalmological examinations in patients with rheumatoid arthritis treated with chloroquine

Dužina liječenja u mjesecima / Duration of treatment (months)	Broj bolesnika / Number of patients	Broj oftalmoloških pregleda / Number of ophthalmological examinations
-12	4	7
13-24	9	27
25-36	6	31
37-48	2	16
49-60	2	21
61-72	1	14
Ukupno / Total	24	116

250 mg dnevno (12). O incidenciji klorokinске retinopatije različito se izvještava, od 1% do 15% (10, 17, 21, 24).

Neke studije otkrivaju da nije bilo značajnih pojava retinopatije ni nakon dužeg uzimanja klorokina, ako se očni nalazi kompariraju s bolesnicima od iste bolesti, ali koji nisu uzimali lijek (24). U retrospektivnoj studiji Adamsa i suradnika, retinopatiju su dobila 2 od 108 bolesnika, koji su uzimali hidroksiklorin 6 - 24 mjeseca (1). Ta je retinopatija bila reverzibilna. Međutim, drugi autori navode da je retinopatija češća i ireverzibilna prilikom upotrebe klorokina. Problem interpretacije u literaturi najbolje ilustrira nalaz Scherbela: u grupi bolesnika s reumatoidnim artritisom, koji su pod klorokinom (189) ili pod hidroksiklorinom (124), ustanovljeno je više promjena na retini, među kojima su bila 2 slučaja pigmentne degeneracije u makuli (0.5%). I to je ocijenjeno kao da je makulopatija uvjetovana upotrebom lijeka. Međutim, grupi od 333 bolesnika s reumatoidnim artritisom, koji nisu nikada primali antimalarika, nađena su 3 (0.9%) bolesnika s obostranom pigmentnom degeneracijom makule. Ta se degeneracija ni po čemu nije razlikovala od ranije opisane degeneracije zbog korištenja antimalarika.

Mnogi autori nalaze u 10% bolesnika kornealne depozite tijekom liječenja klorokinom. Međutim, u našem ispitivanom materijalu ne nalazimo kornealne depozite, niti druge nuspojave, osim samo u 1 bolesnice (4.1%) neprogresivnu retinopatiju.

**TABLICA 3.**

Razlozi prekida liječenja klorokinom u bolesnika s reumatoidnim artritisom

**TABLE 3.**

The reasons for chloroquine withdrawal in patients with rheumatoid arthritis

Dužina liječenja u mjesecima / Duration of treatment (months)	Bez efekata / No effect	Remisija / Remission	Kožne promjene / Skin changes	Retinopatija / Retinopathy	Gubitak I. izopt. / Loss of the first isoptere
-12	2	-	-	-	-
13-24	2	1	1	-	-
25-36	-	1	-	1	1
37-48	1	-	-	-	-
49-60	-	-	-	-	-
61-72	-	-	-	-	-
Ukupno / Total	5	2	1	1	1

### ZAKLJUČAK

1. Redovitim oftalmološkom kontrolom u tijeku liječenja klorokinom bolesnika s reumatskim artritisom, problem retinopatije može se svesti na zanemarivu razinu. Kontrole treba obaviti svakih 4,5 do 5,5 mjeseci.
2. Prije započinjanja liječenja klorokinom treba učiniti oftalmološki pregled, da se promjene na rožnici ili mrežnici oka ne pripišu kasnijim toksičkim efektima liječenja klorokinom.

### LITERATURA

1. Adams EM, Yocum DE, Bell CL. Hydroxychloroquine in the treatment of rheumatoid arthritis. *Amor J. Med* 1983;75:321-6.
2. Bekk CYN. Hydroxychloroquine sulphate in rheumatoid arthritis: long term response rate and predictive parameters. *Am J Med* 1983;75:46-51.
3. Bernstein HN, Zvaifer NJ, Rubin N, Mansour AM. Ocular deposition of chloroquine. *Invest Opth* 1963;2:384-92.
4. Bernstein H, Ginsberg J. Pathology of chloroquin retinopathy. *Arch ophth* 1969;71:238-45.
5. Dürriegl T. Liječenje reumatoidnog artritisa. U: Androjić S. i sur: Odabrana poglavlja iz reumatologije. Škola Narodnog zdravlja "A. Štampar", Med. fak. Zagreb 1978;27-40.
6. Elman A, Gullberg R, Nilsson R, Rendahl I, Wachtmeister L. Chloroquine retionapathy in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1976;5:161-6.
7. Finbloom DS, Silver K, Newsome DA, Gunkel R. Comparison of hydroxychloroquine and chloroquine use and the development of retinal toxycity. *J Rheumatol* 1985;12:622-4.
8. Freedman A, Steinberg VL. Chloroquine in rheumatoid arthritis: a double blindfold of treatment for one year. *Ann Rheum Dis* 1960;19:243-50.
9. Hamilton EBD, Scott JT. Hydroxychloroquine sulphate (Plaquenil) in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arth Rheum* 1962;5:502-12.
10. Henkind P, Rothfield NFL. Ocular abnormalities in patients treated with synthetic antimalarial drugs. *New Engl J Med* 1963;269:433-9.
11. Husain Z, Runge LA. Treatment complications of rheumatoid arthritis with gold, hydroxychloroquine, d-penicillamine and levamisole. *J Rheumatol* 1980;7:825-30.
12. Huskisson EC. Drug which apparently affect the rheumatoid disease process ("long-term specific agents"). U: Dudley F.Hart, Drug treatment of the rheumatic deseases, ADIS Press New York-Amsterdam-Tokyo-Mexico-Sydney-Auckland-Hong Kong 1987;8:44-62.
13. Kalsbeck F. Bilateral paralysis of abducent nerve as a cause of diplopia due to treatment with chloroquine. *Nederl Tijdsch v Geneesk* 1960;104:1414-5.
14. Leden IL. Antimalarial drugs - 350 years. *Scand J Rheumat* 1981;10:307-12.
15. McCarty D. Method for evaluating rheumatoid arthritis. In *Arthritis and allied condition* J. L. Hollander, D. McCarty, 8th ed, Lea & Febiger, Philadelphia 1976;419-37.
16. McKenzie AM. Dose refinement in long therapy of rheumatoid arthritis with antimalarias. *Am J Med* 1983;75:40-5.
17. Nozik AR, Weinstock FJ, Vignos PJJ. Ocular complications of Chloroquine. *Am J Ophthalmol* 1964;58:774-8.
18. Nuver - Zwart HI, Van Riel PLCM, van de Putte LBA, Gribnau FWJ. A double blind comparative study of sulphasalazine and hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: evidence of an earlier effect of sulphasalazine. *Ann Rheum Dis* 1989;48:389-95.
19. Pavelka K Jr, Pavelka K, sen., Peliškova Z, Vacha J, Trnovsky K. Hydroxychloroquine sulphate in the treatment of rheumatoid arthritis: a double blind comparison of two dose regimens. *Ann Rheum Dis* 1989;48:542-6.
20. Popert AJ, Meijers KAE, Sharp J, Bier F. Chloroquine diphosphate in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1961;20:18-35.
21. Segeber AL, MacKenzie AH, Nousek JE, Atdjian M. Ocular lesions in rheumatoid arthritis and related disorders with particular reference to retinopathy. *New Engl J Med* 1965;7:360-6.
22. Wijnands MJ, Allebes WA, Boerbooms AM, van de Putte LB, van Riel, PL. Thrombocytopenia due to aurothioglucose, sulphasalazine and hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis* 1990;49:798-800.
23. Wollheim FA, Hanson A, Laurel CB. Chloroquine treatment in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumat* 1978;7:171-6.
24. Zvaifler NJ. Antimalarials. In *Arthritis and allied Conditions*, McCarty D., Xth ed., Lea & Febiger, Philadelphia 1985;497-501.

## FREQUENCY OF RETINOPATHY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED BY CHLOROCHINE

Zlatko Balog and Tanja Jukić-Lešina  
Osijek Clinical Hospital

### ABSTRACT

Chloroquine phosphate is a 4-aminoquinoline compound widely accepted as the "second line antirheumatic drug" ("disease modifying drug", "basic drug") in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. The original enthusiasm for this compound diminished after the recognition of serious retinal damage. We treated 24 patients during 8 (1) to 96 months (total: 643 months or in average 26,79 months) with Chloroquine in 250 mg daily doses. The ophthalmological examinations were repeatedly done every 4.5 to 5.5 months. One female patient showed transient of the first isoptere after 26 months of treatment and 1 female patient after 2 and half years of treatment was found as having perimacular bilateral pigment disgrupations. Our experience is that ocular toxicity is infrequent and can be minimized by careful and permanent ophthalmological control.

**Key words:** chloroquine, retinopathy, rheumatoid arthritis