

# Oogcomplicaties tengevolge van therapie met chloroquine en hydroxychloroquine\*

DOOR DR J. K. PAMEIJER EN DR W. P. M. A. LAMERS, OOGARTSEN

Uit de oogheelkundige literatuur is bekend, dat langdurig gebruik van chinine (ook eenmalig gebruik van een hoge dosis) constrictie van de netvliesarteriën kan geven, gevolgd door atrofie van de nervus opticus en soms een pigmentdegeneratie van het netvlies (Dekking 1949). Dit gaat gepaard met een visus vermindering en een concentrische beperking van het gezichtsveld.

Het later door de chemische industrie ontwikkelde optochine, geïntroduceerd door Morgenroth en Levy (1911) en gebruikt als therapeuticum bij pneumonie, bleek zich precies eender te gedragen; ook hier vaatconstrictie — perifere gezichtsveldbeperking — opticus atrofie en eveneens een pigmentdegeneratie van de retina (Löhlein 1951).

In de tweede wereldoorlog ontstond al spoedig een grote behoefte aan anti-malaria middelen en omdat chinine en optochinine bovengenoemde bezwaren vertoonden, werd chloroquine ontwikkeld, behorende tot de 4-aminochinoline groep. Chloroquine komt behalve onder zijn eigen naam ook voor onder de handelsnamen van Resochine - Aralen - Nivaquine B. en Avlocor. Hydroxychloroquine, dat later werd ontwikkeld, komt onder de naam van Plaquenil in de farmaceutische handel voor. Vastgesteld werd, dat chloroquine andere anti-malaria middelen in werking overtreft; er zouden bovendien weinig bijwerkingen zijn.

Behalve als anti-malaria middel werd chloroquine ook toegepast bij extra intestinale amoebeninfecties (bijvoorbeeld van de lever); het middel is wat in de Amerikaanse literatuur genoemd wordt „amoebicidal”. In 1951 beschreef Page goede werking bij reumatoïde arthritis: het middel is dus „anti-arthritic”. Pillsbury beschreef in 1954 goede werking bij chronische discoïde lupus erythematoses en huidafwijkingen die door zonnestraling worden geactiveerd; het middel is „anti-actinic”.

Het dermatologische en anti-reumatoïde gebruik van chloroquine is sterk toegenomen; daarbij is de dosering veel hoger geworden dan oorspronkelijk als anti-malaria middel was aangegeven. Aanvankelijk was de dosering 100 mg per dag, maar doseringen van 1000 mg en zelfs 1500 mg per dag komen thans voor. Hoe langer hoe meer blijkt nu dat er

oogafwijkingen optreden door het langdurig gebruik of te hoge dosering van chloroquine. Deze afwijkingen zijn:

1 *Stoornissen van de accommodatie*, namelijk afneming van de accommodatie. Beëindigt men de chloroquine therapie, dan is de accommodatie spoedig weer normaal. Dit proces is dus reversibel. Men geve het middel daarom liever niet aan motorrijders, chauffeurs, vliegers, enzovoort.

2 *Keratopathieën* in de vorm van „depotvorming” in de cornea. In de oppervlakkige cornealagen slaat chloroquine (of een ontledingsproduct daarvan) neer in de vorm van witte tot gele puntjes. Vaak gebeurt dit in de vorm van een wervel of waaijer, waarvan de punt naar beneden is gericht en zich ongeveer bevindt op de grenslijn tussen het middelste en onderste derde deel van de cornea. De neerslagen komen ook als lijnen of vertakte lijnen voor (gelijkend op de tot nu toe nog niet geheel verklaarde Hudson-Stahl'se lijn), eveneens ter hoogte van genoemde grenslijn.

Deze cornea-neerslagen — in ons land voor het eerst in maart 1961 in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde beschreven door mevrouw Muntendam-Everhuis, assistente van de Dermatologische Kliniek te Amsterdam en Dr S. de Vries, oogarts te Amsterdam — zijn eveneens reversibel en verdwijnen meestal binnen twee tot elf maanden na het beëindigen van de chloroquine-therapie. Toch zijn zij ook na anderhalf jaar nog wel aanwezig.

De keratopathieën geven geringe klachten: wazig zien, halo-vorming om lichten. De visus is objectief of niet of in geringe mate verminderd (bijvoorbeeld tot  $\frac{3}{4}$  of  $\frac{1}{2}$ ).

3 *Retinopathieën*. In oktober 1959 werden in Engeland door Hobbs en medewerkers voor het eerst drie patiënten beschreven die chloroquine gebruikten en een dubbelzijdige netvlies-degeneratie kregen (macula-degeneratie), gepaard met sterk gestoorde visus. In ons land werden in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (augustus 1962) door collega L. A. M. A. Jansen (destijds assistent van de oogheelkundige Universiteitskliniek te Nijmegen) twee gevallen beschreven van irreversibele macula-beschadiging na gebruik van chloroquine-preparaten. Deze patiënten vertoonden ook nauwe netvliesarteriën. Bij het staken van de chloroquine-therapie

\* Dit artikel werd geschreven op verzoek van de Algemene Nederlandse Vereniging ter Voorkoming van Blindheid, naar aanleiding van voordrachten, gehouden op 18 mei 1963 voor The Herberden Society en de Nederlandse Vereniging van Reumatologen (J.K.P.) en voor het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (W.P.M.A.L.).

bleek dit proces niet reversibel te zijn. Er kwam geen verbetering van de visus. Latere onderzoekers (Denner en Somers, Am. Journ. of Ophthalm. september 1962) namen waar, dat de visus na beëindiging van de chloroquine-therapie nóg slechter en dat een waargenomen gezichtsvelddefect nog groter werd. Zo zagen zij een hoefijzervormig scotoom rondom de blinde vlek na het beëindigen van de chloroquine-therapie toenemen tot een cirkelvormig scotoom.

Op de 96e vergadering van het Oostelijk Oogheelkundig Gezelschap op 17 november 1962 in Deventer, heeft één van ons (J. K. P.) een 31-jarige leraar gedemonstreerd, die vanaf september 1958 op advies van een internist en een dermatoloog dagelijks 300 mg nivaquine heeft gebruikt wegens een huidaandoening (lupus erythematodes). Tevoren (in 1955) en tijdens de therapie (1960) is hij door een oogarts elders nagezien voor controle van zijn bril. De visus was toen beiderzijds 1 en de fundus oculi vertoonde geen afwijkingen. In september 1961 ging patiënt minder goed zien en bezocht een oogarts. Deze vond een wat verminderde visus ( $1\frac{1}{2}$ ) en een twijfelachtig ring-scotoom op circa  $4^\circ$  van het fixeerpunt. Aan de nivaquine-therapie, als oorzaak van de afwijkingen, werd niet gedacht en deze werd voortgezet. In Januari 1962 was de visus gedaald tot 10 procent, er bestond een duidelijke macula-degeneratie en thans werd de chloroquine-therapie beëindigd. In juli 1962 was de visus verder gedaald tot 7 procent, waardoor lezen onmogelijk was en de leraar zijn werk niet meer kon doen.

Beiderzijds bestond een uitgebreide en hoogst ernstige degeneratie van de retina-achterpool. Optische revalidatie bleek mogelijk door patiënt mono-

culair op 5 cm afstand te laten lezen met een optisch hulpmiddel (Keeler bifocal spectacle magnifier), zodat na enkele weken oefenen met dit hulpmiddel patiënt zijn werk kon hervatten.

De oogartsen, aanwezig op de vergadering te Deventer, toonden zich verontrust, omdat verscheidene hunner deze chloroquine-retinopathieën de laatste maanden in hun praktijk hadden waargenomen. Daarom werd besloten een enquête te houden onder de ongeveer tweehonderd oogartsen in ons land. Deze enquête werd gehouden in overleg met het bestuur van het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap. Medio januari 1963 bleek dat in ons land 34 chloroquine-retinopathieën waren waargenomen. Deze waren alle veroorzaakt door chloroquine en niet door hydroxychloroquine (Plaquenil).

Er moet echter op worden gewezen, dat het gebruik van hydroxychloroquine geringer is dan van chloroquine. Aangenomen kan worden dat van de in ons land naar schatting tienduizend patiënten die een chloroquine-therapie ondergaan, 90 procent chloroquine en 10 procent hydroxychloroquine krijgt.

Om een indruk te krijgen van de werkelijke frequentie van het voorkomen van retinopathieën tengevolge van chloroquine-gebruik heeft een van ons (W. P. M. A. L.) een aantal willekeurige patiënten onderzocht. Deze patiënten kwamen allen uit één internistenpraktijk en gebruikten allen Nivaquine in meerdere of mindere mate. In één maand werden tien patiënten onderzocht, die in een tabel zijn ondergebracht (tabel 1).

Allen werden volledig oogheelkundig onderzocht, waarbij tevens een electro-retinogram (E.R.G.) werd gemaakt en perifere en centrale gezichtsvelden werden opgenomen (zie tabel 1). De patiënten zijn ge-

Tabel 1 Resultaten van het volledig oogheelkundig onderzoek van tien willekeurig gekozen patiënten, gerangschikt naar de duur van de Nivaquine-therapie

no.	geslacht leeftijd	diagnose	dosering (mg)	duur (jaar-mnd.)	visus	electro- retinogram	BJERRUM ringscotoom	concentrische gezichtsveld- beperking
1	54	chronische reumatoïde arthritis	200	2	$12/10$ $12/10$	+	—	—
2	♀ 47	chronische reumatoïde arthritis	300	2 ; 9	$7/10$ $7/10$	+	+	+
3	59	chronische reumatoïde arthritis	200	2 ; 9	$12/10$ $12/10$	+	—	+
4	60	chronische reumatoïde arthritis	300	2 ; 3	$12/10$ $12/10$	+	±	+
5	♀ 34	chronische reumatoïde arthritis	100	1 ; 4	$12/10$ $12/10$	—	—	—
6	♀ 29	chronische reumatoïde arthritis	300	1 ; 3	$8/10$ $10/10$	+	+	+
7	♀ 48	L.E.D.	300	1 ; 3	$12/10$ $12/10$	+	—	—
8	♀ 55	chronische reumatoïde arthritis	200	1 ; 2	$8/10$ $8/10$	—	—	±
9	♀ 56	chronische reumatoïde arthritis	300	8	$12/10$ $12/10$	+	—	—
10	♀ 33	L.E.D.	300	6	$12/10$ $12/10$	—	—	—

rangschikt naar de duur van de therapie. Het blijkt dat er slechts twee patiënten waren, die geen afwijkingen vertoonden. Bij acht patiënten was dit wel het geval, in de vorm van afwijkingen van het electro-retinogram of van het gezichtsveld. Deze acht patiënten hadden allen een goede visus.

Uit dit geringe aantal onderzochte patiënten mogen natuurlijk geen statistische conclusies worden getrokken, maar wij zijn er toch van overtuigd, dat er een zeer groot aantal retinopathieën of beginnende retinopathieën zouden worden ontdekt, indien alle patiënten die Nivaquine gebruikten, systematisch werden onderzocht. Ter demonstratie van de ernst van de aandoening volgt hier de beschrijving van twee patiënten, waarvan de een als voorbeeld moge dienen voor het sluipende begin, de ander voor het fatale eindstadium.

1 Patiënt X, oud 60 jaar, gebruikte voor zijn chronische reumatoïde arthritis sinds twee jaar en drie maanden 300 mg Nivaquine per dag. Op verzoek van zijn internist bezocht patiënt onze polikliniek. Bij onderzoek bedroeg de visus rechts en links 12/10. Patiënt had verder geen subjectieve klachten. Bij verder onderzoek bleek het perifere gezichtsveld — opgenomen met de gebruikelijke isopters — behalve een lichte concentrische beperking geen afwijkingen te vertonen. Op het centrale gezichtsveld echter bestond een ringvormig scotom van enkele graden.

2 De volgende patiënte, mevrouw Y, oud 59 jaar, heeft sinds acht jaar wisselende dosering Nivaquine gebruikt, variërend van 300-500 mg per dag. Bij onderzoek bedroeg de visus rechts 2/60, links 3/60. Het perifere, maar vooral het centrale gezichtsveld vertoont zeer ernstige defecten. In fundo eveneens een uitgebreide macula-degeneratie met ook perifeer zeer ernstige beschadiging van de retina.

In januari 1963 rapporteerden Okun en medewerkers dat zij in de wereldliteratuur achttien gevallen van chloroquine-retinopathieën hadden geregistreerd, waaraan zij acht eigen gevallen toevoegden, totaal dus zesentwintig. Gezien echter het resultaat van de enquête onder de Nederlandse oogartsen, waarbij in een maand vierendertig gevallen werden opgegeven, en vooral gezien het feit dat uit een groep van tien willekeurige patiënten acht gevallen van oogafwijkingen te voorschijn komen, is de conclusie gewettigd, dat er zeer zeker veel meer gevallen voorkomen dan tot nu toe beschreven zijn.

De vraag is nu: „Hoe kunnen wij oogcomplicaties bij de chloroquine-therapie tot een minimum beperken?”

1 Van groot belang is dat, indien een langdurige chloroquine-therapie nodig wordt gevonden, de patiënt vooraf door een oogarts wordt onderzocht. Deze zal cornea, retina, gezichtsvelden, gezichtsscherpte, enzovoort moeten registreren. Een van ons (J. K. P.) kreeg voor onderzoek door de reumatoloog een dame toegezonden, die twee jaar chloroquine kreeg, maar vijf jaar tevoren al een macula-degeneratie vertoonde.

2 Chloroquine niet te hoog doseren. Na een beginperiode van zes tot acht weken liever niet meer

dan 250 mg chloroquine of 600 mg hydroxychloroquine (Plaquenil) dagelijks geven. Bij een hoge begindosis (bijvoorbeeld 1000 mg chloroquine per dag) ontstaan frequent toxische verschijnselen (duizeligheid, diarree, misselijkheid, nervositeit). Hydroxychloroquine 1000 mg per dag geeft minder directe toxische symptomen. In de literatuur vindt men vermeld dat een retinopathie kan optreden één jaar na een dagelijkse dosis van 250 mg chloroquine (welke dosering goed is). Hetzelfde wordt beschreven na vijf maanden dagelijkse behandeling met 500 mg hydroxychloroquine (hetgeen te hoog is gedoseerd). Toch mag men uit deze enkele observaties niet concluderen dat hydroxychloroquine bij langdurige therapie een veiliger middel is dan chloroquine; daarvoor zullen méér waarnemingen nodig zijn.

In 1963 is het aantal retinopathieën tengevolge van chloroquine in ons land tot boven de zestig gestegen. Hierbij is geen enkel geval, waarbij hydroxychloroquine (Plaquenil) werd gebruikt. Ook al neemt men aan dat er tien keer meer chloroquine dan Plaquenil wordt voorgeschreven, dan wijst dit feit er op dat het waarschijnlijk wordt dat Plaquenil een veiliger middel is dan chloroquinepreparaten.

3 Patiënten onder chloroquine-therapie moeten elke drie maanden door een oogarts worden gecontroleerd. Hierbij dient aandacht geschonken te worden aan:

a *Cornea*. Hoewel „depotvorming in de cornea” door Hobbe in 1958 al na drie weken werd waargenomen, gebeurt dit meestal later; zodra depotvorming in de cornea wordt waargenomen, dient onvoorwaardelijk de chloroquine-therapie te worden beëindigd. Deze depotvorming is immers een teken dat het oog met chloroquine wordt geïnfiltrerd. Men kan dit in de cornea zien, maar niet in de retina. Zodra de chloroquine depots in de cornea zijn verdwenen, zou men voorzichtig de therapie kunnen hervatten.

b *Gezichtsvelden*. Bepaling hiervan is zeer belangrijk. Behalve perifere gezichtsveldbeperking wordt herhaaldelijk een paracentraal scotom gevonden met goede gezichtsscherpte en een rest van het centrale deel van het gezichtsveld dat slechts 1° of 2° groot is.

c *Gezichtsscherpte en observatie van de fundus oculi*. Zodra er vermindering optreedt van de gezichtsscherpte, stoornis in het kleurenzien, enig teken van constrictie van de netvliesarteriën of pigmentverschuivingen in de retina (hetzij perifeer, hetzij centraal) moet de chloroquine-therapie direct worden beëindigd. Van belang is dat cornea- en retina-afwijkingen kunnen samengaan, maar dat zij ook afzonderlijk kunnen optreden.

d Van groot belang is ook het *electrofysiologisch onderzoek* van het oog, namelijk de bepaling van het electroretinogram (E.R.G.) en electro-oculogram (E.O.G.). Arden en Fojas hebben duidelijk aangetoond dat beide afwijkingen kunnen voorkomen bij

patiënten die chloroquine krijgen, terwijl gezichtscherpte, fundus oculi en gezichtsvelden nog normaal zijn. Deze electrofysiologische onderzoeken kunnen echter alleen in universiteitsklinieken geschieden en het is onmogelijk de circa tienduizend patiënten in ons land, die chloroquine krijgen, daar te laten onderzoeken. — Toch zou dit de fraaiste oplossing zijn van het probleem.

Voor het ogenblik is het echter noodzakelijk dat een nauwe samenwerking ontstaat tussen huisartsen, reumatologen en dermatologen enerzijds en oogartsen anderzijds om het goede effect van chloroquine en hydroxychloroquine bij huidziekten en reumatoïde arthritis te behouden, maar te voorkomen dat visuele invaliditeit ontstaat door irreversibele retinopathieën. Een nauwkeurig oogheelkundig onderzoek vóór de chloroquine-therapie en daarna elke drie maanden is daarbij een vereiste.

De chloroquine-therapie dient onmiddellijk te worden beëindigd, zodra er veranderingen optreden in de cornea, fundus oculi of gezichtsvelden.

*Samenvatting.* Door langdurig gebruik van chloroquine en hydroxychloroquine (Plaquenil) kunnen oogafwijkingen ontstaan, namelijk a neerslagen in de cornea (deze zijn reversibel en niet ernstig); b retinopathieën (deze zijn ernstig en niet reversibel).

Wanneer langdurige therapie met chloroquine en hydroxychloroquine noodzakelijk wordt geacht, verdient het aanbeveling de patiënt voor de behandeling oogheelkundig na te zien en dit elke drie maanden te herhalen. Zodra neerslagen in de cornea ontstaan of visusstoornissen, gezichtsvelddefecten, fundusafwijkingen, afwijkingen van elektroretinogram of elektrooculogram, dient men de therapie met chloroquine of hydroxychloroquine te beëindigen.

*Ocular complications resulting from chloroquine and hydroxychloroquine medications. Summary.* Protracted medication with chloroquine or hydroxychloroquine (Plaquenil) can give rise to ocular changes such as: a) intracorneal deposits (mild and reversible), and b) retinopathies (severe and irreversible).

Whenever long-term treatment with chloroquine or hydroxychloroquine is considered necessary, it is advisable before instituting treatment to have the patient submit to an ophthalmological examination, which should be repeated every three months. Chloroquine or hydroxychloroquine medication should be discontinued as soon as intracorneal deposits or visual disturbances, visual field defects changes in the fundus, electroretinographic or electro-oculographic changes are observed.

## VAN DE LANDELIJKE STUDIEGROEP PRAKTIJKVOERING

### *De werkkaart*

Nu de gegevens betreffende onderzoek, diagnose en therapie door de huisartsen van ongeveer 10 procent van de Nederlandse bevolking op de door de studiegroep ontworpen groene werkkaart worden vastgelegd, is het wellicht goed nog eens enkele punten onder de aandacht te brengen. Bij de studiegroep komen namelijk regelmatig vragen binnen van collegae, die bepaalde details van de werkkaart liever veranderd zouden willen zien. Ter verduidelijking enige voorbeelden van de laatste tijd: A wil graag een kleurverschil van kaarten voor mannelijke en vrouwelijke patiënten; B zou graag aan de achterzijde een ruimte hebben voor het noteren van naam en adres van de patiënt, omdat dit voordelen kan hebben; C heeft de kaarten liever tweemaal zo groot; hij wil ze vouwen en specialisten-brieven en dergelijke in de zo gevormde map bewaren; D mist ruimte om doorgemaakte partussen te noteren, enz.

Men dient goed in te zien, dat de werkkaart — evenals de zwangerschapskaart en de momenteel in studie zijnde zuigelingencontrolekaart — het resultaat is van een langdurige proefneming door een aantal huisartsen, wier opmerkingen daarna in het proefontwerp zijn verwerkt. Op deze wijze ontstaat ten slotte een kaart, die voor de grote meerderheid van degenen, die aan de proef hebben deelgenomen, aanvaardbaar is. Wanneer het N.H.G.-bestuur de kaart ten slotte heeft goedgekeurd, is de procedure ten einde.

Door de grote oplage — 300.000 exemplaren — is het mogelijk de kaart tegen lage prijs voor alle

artsen beschikbaar te stellen. Het zal duidelijk zijn dat, nu ongeveer 1.250.000 exemplaren zijn gedrukt en verspreid, een verandering onmogelijk is zonder de collegae, die de kaart al jaren gebruiken, ernstig te duperen. De meeste van de ons ter ore gekomen wensen zijn echter ook op de bestaande kaart te verwezenlijken. Vraagt ons dus vrijelijk om advies; wij zullen trachten u te helpen!

Sommige collegae willen de kaart achteraf gebruiken voor wetenschappelijk onderzoek, bijvoorbeeld betreffende een bepaald ziektebeeld. In het algemeen zal dit op grote moeilijkheden stuiten. Wanneer men echter een wetenschappelijk onderzoek — bijvoorbeeld over een bepaald syndroom — wil beginnen, zijn de Commissie Wetenschappelijk Onderzoek van het N.H.G. en de Studiegroep Praktijkvoering gaarne bereid te helpen bij de codering, welke het nagaan van de resultaten vergemakkelijkt. De coderingsrand biedt een zeer groot aantal mogelijkheden, aangepast aan de individuele behoeften. Enkele voorbeelden dienaangaande staan vermeld in het boekje „De werkkaart”, dat bij het N.H.G.-secretariaat te verkrijgen is.

Ten slotte zij speciaal de aandacht gevestigd op de uitwisselbaarheid van de werkkaart tussen elkaar opvolgende huisartsen van de patiënt. Dit sorteert natuurlijk pas honderd procent effect, wanneer geen andere documentatie-systemen dan de werkkaart zouden worden gebruikt. Het aantal huisartsen dat de N.H.G.-werkkaart gebruikt is echter reeds vrij groot en neemt wekelijks toe. De kaarten