

Aus dem
CharitéCentrum für Audiologie / Phoniatrie, Augen- und HNO-Heilkunde
Klinik für Augenheilkunde
Direktorin: Frau Prof. Dr. Antonia Jousen

Habilitationsschrift

Chloroquin-Makulopathie: Risikofaktoren und Früherkennung

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Augenheilkunde

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Richard Bergholz

Eingereicht: November 2017

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter/in: Prof. Dr. Hermann Krastel
2. Gutachter/in: Prof. Dr. Michael Bach

Inhalt

Abkürzungen	4
Einleitung.....	5
Choloroquin, Hydroxychloroquin	5
Okuläre Nebenwirkungen von (Hydroxy-)Chloroquin	5
Leitlinien für die augenärztlichen Vorsorgeuntersuchungen	7
Offene Fragen.....	8
Eigene Arbeiten	10
Publikation 1: Risikofaktoren für die Entstehung einer (Hydroxy-)Chloroquin-Makulopathie.....	10
Publikation 2: Screeninganamnese und sehkraftbezogene Lebensqualität von Patientinnen mit Chloroquin-Makulopathie	18
Publikation 3: Einfluss der Chloroquin-Einnahme auf das multifokale Elektroretinogramm bei Patientinnen mit und ohne Makulopathie	27
Publikation 4: Darstellung und Analyse des multifokalen Elektroretinogramms mit der Programmiersprache R.....	38
Publikation 5: Normale oder untypische Fundusautofluoreszenzaufnahme bei der frühen Chloroquin-Makulopathie	47
Publikation 6: Synonyme Varianten im ABCA4-Gen sind protektiv für die Chloroquin-Makulopathie	54
Liste der Publikationen.....	64
Diskussion.....	65
Risikofaktoren f.d. Entstehung eines toxischen Netzhautschadens.	65
Phäno- und genotypische Parallelen zwischen Chloroquin-Makulopathie, Morbus Stargardt und altersbedingter Makuladegeneration.....	68
Bedeutung der eigenen Untersuchungen für die augenärztlichen Vorsorgeuntersuchungen	71
Zukunftsaussichten.....	75
Zusammenfassung.....	77
Literaturverzeichnis	79
Danksagung	93
Erklärung	94

Abkürzungen

AAO: American Academy of Ophthalmology

ABCA4: ATP-binding cassette (sub-family A [ABC1], member 4)

ATR: All-trans-Retinal

AMD: Altersbedingte Makuladegeneration

A2E: N-Retinyln-Retinylidene-Ethanolamin

BVA: Berufsverband der Augenärzte

DOG: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft

FAF: Fundusautofluoreszenz-Aufnahme

GPS[+]: Fine granular pattern with peripheral punctate spots

mfERG: Multifokales Elektroretinogramm

NRPE: N-Retinyln-Phosphatidyl-Ethanolamin

OCT: Optische Kohärenztomographie

RPE: Retinales Pigmentepithel

TLR: Toll-ähnlicher Rezeptor (toll-like receptor)

Einleitung

Die (Hydroxy-)Chloroquin-Makulopathie ist eine seltene, schwerwiegende und zudem iatrogene Erkrankung. Da sie in der Regel asymptomatisch beginnt, sind ophthalmologische Vorsorgeuntersuchungen erforderlich. Die fortgeschrittenen Stadien können das Sehvermögen dramatisch und irreversibel beeinträchtigen. Aufgrund der methodenübergreifend dezenten Befunde im Frühstadium droht beim Screening Gefahr von zwei Seiten: Die unberechtigte Beendigung einer wirksamen, gut verträglichen Therapie einerseits und das Übersehen einer irreversiblen Netzhautschädigung andererseits. Die Fortschritte im Bereich der retinalen Bildgebung haben die Diagnostik vereinfacht, die Erkrankung aber nicht zum Verschwinden gebracht. Ungeklärt bleiben neben den genauen Gründen für neue Krankheitsfälle auch die interindividuell sehr variable Suszeptibilität. Vor diesem Hintergrund wurden die hier zusammengefassten Untersuchungen durchgeführt.

Chloroquin, Hydroxychloroquin

Chloroquin (Handelsname Resochin®) ist eine synthetisch hergestellte Verbindung, die mit dem natürlichen Chinin der Chinarindenbäume verwandt ist.^{1,2} Hydroxychloroquin (Handelsname Quensyl®) unterscheidet sich vom Chloroquin durch eine zusätzliche Hydroxygruppe. Beide Wirkstoffe wurden ursprünglich zur Malariaprophylaxe und -behandlung eingesetzt, später hat sich das Anwendungsgebiet erweitert.^{3,4} Derzeit werden die Medikamente am häufigsten in der Behandlung von Autoimmunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis und Lupus erythematodes eingesetzt.⁵⁻⁷ Die immunmodulatorische Wirkung liegt in verschiedenen Mechanismen begründet: Sie alkalisieren die Lysosomen und hemmen dadurch die Phagozytose und Proteolyse. Außerdem beeinflussen sie die Antigenpräsentation, Zytokinproduktion und den Signalweg der Toll-ähnlichen Rezeptoren (toll-like receptor, TLR).⁸⁻¹⁴

Okuläre Nebenwirkungen von (Hydroxy-)Chloroquin

Prinzipiell sind beide Medikamente gut verträglich, Hydroxychloroquin gilt aber als nebenwirkungsärmer und wird daher häufiger eingesetzt als Chloroquin.^{15,16} Die toxische

Makulopathie als seltene aber potentiell schwerwiegende Nebenwirkung kann durch beide Medikamente ausgelöst werden.

Die Erstbeschreibung der Chloroquin-Makulopathie erfolgte durch Cambiaggi im Jahr 1957.¹⁷ Weil sich die ophthalmologischen Befunde nach Absetzen des Medikamentes nicht besserten vermutete der Autor, dass sie durch den zugrundeliegenden systemischen Lupus erythematoses verursacht worden seien. Hier wird bereits die Irreversibilität als wesentliches Merkmal der fortgeschrittenen toxischen Makulopathie deutlich. Den direkten Zusammenhang mit der Medikamenteneinnahme entdeckten Hobbs et al. im Jahr 1959.¹⁸

Das klinische Bild der voll ausgeprägten Makulopathie ist gekennzeichnet durch bilaterale (peri-)zentrale Gesichtsfeldausfälle, Visusminderung und Pigmentunregelmäßigkeiten der Makula im Sinne einer „Schießscheibenmakulopathie“. Zwar ist das Erscheinungsbild typisch, es gibt aber Ähnlichkeiten zu anderen Makulaerkrankungen, insbesondere dem Morbus Stargardt und der altersbedingten Makuladegeneration (AMD).¹⁹⁻²¹

Der genaue pathogenetische Mechanismus der retinalen Toxizität ist unklar.²² Wesentlicher Faktor scheint aber die Bindung des Wirkstoffes an das Melanin der retinalen Pigmentepithelzellen zu sein.^{23,24} Die lange Verweildauer in dieser Bindung soll auch die Fälle voranschreitender Schädigung trotz Absetzen des Medikamentes erklären. Eine andere Theorie besagt, dass diese Progredienz durch einen allmählichen Zelluntergang bedingt ist, der sich auch nach vollständiger Elimination des Wirkstoffs fortsetzt.²⁴

Die Mehrzahl der klinischen Untersuchungen mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) und Elektrophysiologie sprechen für eine primäre Schädigung der äußeren Netzhautschichten.²⁵⁻²⁷ Pasadhika et al. konnten aber eine messbare Verdünnung der inneren Netzhautschichten bei Langzeitanwendern nachweisen, noch bevor eine Makulopathie im eigentlichen Sinne entstanden war.²⁸ Rosenthal et al. beobachteten in einer tierexperimentellen Untersuchung vorrangig Effekte auf die retinalen Ganglienzellen.²⁹

Das Erkrankungsrisiko ist unter Chloroquin größer als unter Hydroxychloroquin.^{30,31} Die Angaben zur Morbidität variieren stark, was auf die Abhängigkeit von Risikofaktoren, diagnostische Schwierigkeiten und technologische Fortschritte v.a. im Bereich der retinalen Bildgebung zurückzuführen ist.³² Außerdem basieren die Daten mit einer Ausnahme auf retrospektiven Untersuchungen.³³ In einer jüngeren Untersuchung an einem großen Kollektiv

mit einer Einnahmedauer von mehr als 5 Jahren wird die Prävalenz der Hydroxychloroquin-Makulopathie auf 7,5% geschätzt.³⁴ Für die Chloroquin-Makulopathie wurden Prävalenzen zwischen 0.01 und 40% berechnet.³⁵⁻³⁹

Abgesehen von den retinalen Nebenwirkungen kann (Hydroxy-)Chloroquin am Auge auch eine sogenannte Cornea verticillata verursachen.⁴⁰ Hierbei handelt es sich um wirbelförmige Medikamenteneinlagerungen im Epithel und vorderen Stroma der Hornhaut. Diese bedingen nur in seltenen Fällen eine Visusminderung, häufiger berichten PatientInnen von Photophobie oder einer Wahrnehmung von Halos um Lichtquellen.⁴¹ Die Inzidenz kornealer Einlagerungen ist wie die der Makulopathie medikamenten- und dosisabhängig.^{42,43} Unter Chloroquin-Einnahme sollen diese häufiger auftreten als unter Hydroxychloroquin, bis zu 90% der PatientInnen betreffen und bereits wenige Wochen nach Therapiebeginn spaltlampenmikroskopisch erkennbar sein.⁴¹ Ein Zusammenhang zwischen Cornea verticillata und retinaler Toxizität besteht vermutlich nicht.⁴⁴

Leitlinien für die augenärztlichen Vorsorgeuntersuchungen

Für die augenärztlichen Voruntersuchungen bei (Hydroxy-)Chloroquin-Einnahme existieren in Deutschland Leitlinien des Berufsverbandes der Augenärzte (BVA) bzw. der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG).⁴⁵ Diese stammen allerdings aus dem Jahr 2001 und sind nicht sehr ausführlich. Gefordert wird hier eine erste augenärztliche Untersuchung ein Jahr nach Therapiebeginn und nachfolgend in 3-monatlichen Abständen. Neben der Anamneseerhebung, Sehschärfenbestimmung, Spaltlampenuntersuchung des Vorderabschnittes und einer Funduskopie sollen auch eine „zentrale Perimetrie“ erfolgen, eine Untersuchung des Farbensehens sowie ein Elektoretinogramm und Elektrookulogramm. Dem Alter der Leitlinien sowie fehlender späterer Überarbeitungen ist geschuldet, dass hier weder das multifokale ERG (mfERG) noch das OCT oder die Fundusautofluoreszenzaufnahme (FAF) Erwähnung finden.

Die American Academy of Ophthalmology (AAO) hingegen publiziert regelmäßig aktualisierte Leitlinien, zuletzt im Jahr 2016.^{24,46,47} Erklärtes Ziel des Screenings ist die Detektion einer Makulopathie, noch bevor sich funduskopisch erkennbare Netzhautveränderungen bzw. eine dauerhafte Schädigung des retinalen Pigmentepithels (RPE) einstellen. Vor Therapiebeginn soll eine Basisuntersuchung bestehend aus Sehschärfenprüfung und Funduskopie in Mydriasis

erfolgen. Ab dem 6. Jahr nach Therapiebeginn werden dann jährliche Untersuchungen empfohlen, in denen zusätzlich eine 10°-Computerperimetrie (statische Perimetrie) und ein OCT durchgeführt werden sollen. Als sinnvolle Zusatzuntersuchungen gelten das mfERG sowie die FAF.

Es ist bekannt, dass der Phänotyp der Erkrankung sich in Abhängigkeit von der ethnischen Abstammung der PatientInnen unterscheiden kann.⁴⁸ So zeigt sich bei PatientInnen asiatischer Herkunft initial häufig keine (peri-)zentrale, sondern eine periphere Netzhautschädigung. Anstelle einer 10°-Computerperimetrie solle bei diesen PatientInnen daher eine 30°-Computerperimetrie durchgeführt werden. Die bildgebenden Modalitäten (OCT und FAF) sollen entsprechend mit einem Weitwinkelobjektiv aufgenommen werden.

In den Leitlinien aus dem Jahr 2002 wurde der Beginn der Screeninguntersuchungen noch vom Risikoprofil des Patienten/ der Patientin abhängig gemacht.⁴⁷ Sofern ein oder mehrere Risikofaktoren vorlagen sollten jährliche augenärztliche Untersuchungen ab Therapiebeginn erfolgen. Nur für PatientInnen ohne Risikofaktoren galt die Empfehlung, erst ab dem 6. Jahr mit den Screeninguntersuchungen zu beginnen. In den aktuellen Leitlinien wird weiterhin auf die Bedeutsamkeit der Risikofaktoren hingewiesen: Als Hauptrisikofaktoren werden eine hohe Tagesdosis, lange Einnahmedauer, eine vorbestehende Nierenerkrankung und zeitgleiche Tamoxifen-Einnahme genannt. Als Nebenrisikofaktoren gelten hohes Alter, eine vorbestehende Lebererkrankung sowie genetische Faktoren (ABCA4-Gen und Cytochrom p450). Dennoch wird der Untersuchungsbeginn nicht mehr eindeutig am Risikoprofil festgemacht.²⁴

Offene Fragen

Trotz zahlreicher Studien zur Epidemiologie und Pathogenese der (Hydroxy-)Chloroquin-Makulopathie blieben wesentliche Fragen bislang ungeklärt. Diese Fragen wurden zum Anlass für die hier zusammengefassten wissenschaftlichen Arbeiten genommen.

1. Weshalb entwickeln einige PatientInnen eine toxische Makulopathie, während andere PatientInnen von der Erkrankung verschont bleiben?
2. Weshalb kommt es überhaupt zu neuen, z.T. schweren Erkrankungsfällen, wo doch zumindest in den USA klare Empfehlungen zum augenärztlichen Screening existieren?

3. Wie stark sind die PatientInnen in Ihrer Lebensqualität eingeschränkt? Stehen die augenärztlichen Vorsorgeuntersuchungen hierzu im Verhältnis?
4. Beginnt die toxische Makulopathie plötzlich oder allmählich? Geht der eigentlichen Schießscheibenmakulopathie eine subklinische, aber messbare Beeinträchtigung der Makulafunktion voraus? Wann ist der frühestmögliche Zeitpunkt der Krankheitsdetektion?

Eigene Arbeiten

Publikation 1: Risikofaktoren für die Entstehung einer (Hydroxy-)Chloroquin-Makulopathie

Bergholz R, Schroeter J, Rütter K.

Evaluation of risk factors for retinal damage due to chloroquine and hydroxychloroquine.

Br J Ophthalmol. 2010 Dec;94(12):1637-42. Epub 2010 Oct 12.⁴⁹

<http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2009.174458>

In dieser Arbeit wird das Risikoprofil von (Hydroxy-)Chloroquin-PatientInnen mit und ohne Makulopathie anhand des Patientenkollektivs der Charité-Augenklinik der Jahre 2002-2008 verglichen.

Die folgenden Risikofaktoren werden von der American Academy of Ophthalmology (AAO) als relevant eingestuft:

- Lange Einnahmedauer (mehr als 5 Jahre)
- Hohe Kumulativdosis (Hydroxychloroquin 1000 g, Chloroquin 460 g)
- Hohe Tagesdosis
 - Hydroxychloroquin 400 mg/ Tag bzw. 6,5 mg/kg Idealgewicht für kleinere Menschen
 - Chloroquin 250 mg/ Tag bzw. 3.0 mg/kg Idealgewicht für kleinere Menschen
- Hohes Alter (nicht näher definiert)
- Dysfunktion der Nieren oder der Leber
- Vorbestehende Netzhaut- bzw. Makulaerkrankung.

Zudem wurden einige andere Faktoren, die in der Literatur als bedeutsam bewertet werden bei der Untersuchung beachtet und eingearbeitet.³⁵ Insgesamt wurden folgende Faktoren verglichen:

- Alter
- Grunderkrankung (Rheumatoide Arthritis, Lupus erythematodes, andere)
- Körpergewicht
- Body mass index (BMI)
- Tägliche Dosis und Gesamtdosis (auch jeweils bezogen auf Körpergewicht und Idealgewicht)
- Einnahmedauer

- Zigarettenrauchen
- Reduzierte Leberfunktion und reduzierte Nierenfunktion (jeweils definiert als mindestens einmalig erhöht gemessene Retentionsparameter bzw. Leberenzyme)
- Summe der AAO-Risikofaktoren.

Es wurden sowohl Hydroxychloroquin-, als auch Chloroquin-PatientInnen untersucht. Allerdings fanden sich im o.g. Zeitraum nur 2 erkrankte Hydroxychloroquin-Patientinnen, so dass in dieser Zusammenfassung lediglich die Chloroquin-PatientInnen berücksichtigt werden.

Signifikante Unterschiede zwischen PatientInnen mit und ohne Chloroquin-Makulopathie ergaben für das Alter, die Einnahmedauer und die Summe der AAO-Risikofaktoren (Median jeweils größer in der erkrankten Gruppe).

Erwartungsgemäße, aber nicht signifikante Unterschiede ergaben sich für die Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion, die Gesamtdosis (auch bezogen auf Körpergewicht und Idealgewicht) und die tägliche Dosis bezogen auf das Idealgewicht (Median jeweils größer in der erkrankten Gruppe).

Kein Unterschied zwischen beiden Gruppen ergab sich für die tägliche Dosis.

Nicht-erwartungsgemäße, nicht signifikante Unterschiede ergaben sich für die tägliche Dosis bezogen auf das Körpergewicht (Median der gesunden Gruppe größer) und das Zigarettenrauchen (mehr Raucher in der gesunden Gruppe).

Insbesondere die signifikant größere Summe der AAO-Risikofaktoren der erkrankten PatientInnen bestätigt die Bedeutung dieser Faktoren für die Pathogenese der (Hydroxy-)Chloroquin-Makulopathie. Da aber weder ein einzelner Risikofaktor noch deren Summe eine eindeutige Trennung beider Gruppen zuließen, stellt sich die Frage nach weiteren, bisher unbekanntem Risikofaktoren.

Bergholz R, Schroeter J, Rütger K.

Evaluation of risk factors for retinal damage due to chloroquine and hydroxychloroquine.

Br J Ophthalmol. 2010 Dec;94(12):1637-42. Epub 2010 Oct 12.

<http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2009.174458>

Bergholz R, Schroeter J, Rütger K.

Evaluation of risk factors for retinal damage due to chloroquine and hydroxychloroquine.

Br J Ophthalmol. 2010 Dec;94(12):1637-42. Epub 2010 Oct 12.

<http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2009.174458>

Bergholz R, Schroeter J, Rütger K.

Evaluation of risk factors for retinal damage due to chloroquine and hydroxychloroquine.

Br J Ophthalmol. 2010 Dec;94(12):1637-42. Epub 2010 Oct 12.

<http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2009.174458>

Bergholz R, Schroeter J, Rütger K.

Evaluation of risk factors for retinal damage due to chloroquine and hydroxychloroquine.

Br J Ophthalmol. 2010 Dec;94(12):1637-42. Epub 2010 Oct 12.

<http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2009.174458>

Bergholz R, Schroeter J, Rütger K.

Evaluation of risk factors for retinal damage due to chloroquine and hydroxychloroquine.

Br J Ophthalmol. 2010 Dec;94(12):1637-42. Epub 2010 Oct 12.

<http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2009.174458>

Bergholz R, Schroeter J, Rütger K.

Evaluation of risk factors for retinal damage due to chloroquine and hydroxychloroquine.

Br J Ophthalmol. 2010 Dec;94(12):1637-42. Epub 2010 Oct 12.

<http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2009.174458>

Publikation 2: Screeninganamnese und sehkraftbezogene Lebensqualität von Patientinnen mit Chloroquin-Makulopathie

Bergholz R, Rüther K, Tillack H, Jousen AM, Schroeter J.

Screeninganamnese und sehkraftbezogene Lebensqualität von Patienten mit Chloroquin-Makulopathie. Ophthalmologe. 2013 Jul;110(7):654-62.⁵⁰

<http://dx.doi.org/10.1007/s00347-012-2657-1>

Obwohl die retinale Nebenwirkung von (Hydroxy-)Chloroquin seit vielen Jahren bekannt ist und zumindest in den USA Leitlinien zum augenärztlichen Screening existieren kommt es immer wieder zu neuen Erkrankungsfällen toxischer Makulopathien. Es war Ziel dieser Arbeit, die Gründe zu eruieren.

10 Patientinnen mit Chloroquin-Makulopathie wurden zu den während der Medikamenteneinnahme durchgeführten augenärztlichen Untersuchungen sowie zur aktuellen sehkraftbezogenen Lebensqualität befragt.

Nur eine Patientin gab an, nicht über das Risiko von Augenschäden informiert gewesen zu sein. Bei allen Patientinnen erfolgten regelmäßige ophthalmologische Untersuchungen, diese sogar in 3- bis 6-monatlichen Abständen. Eine Visusprüfung wurde bei allen Patientinnen regelmäßig durchgeführt, nicht aber die Funduskopie in Mydriasis und die Computerperimetrie. Letztere wurde nur bei 5 Patientinnen regelmäßig vorgenommen. Es ist zu vermuten, dass dies ein wesentlicher Grund für das späte Erkennen der Erkrankung ist.

Die sehkraftbezogene Lebensqualität wurde mit dem Visual Function Questionnaire (VFQ-25) ermittelt. Die Gesamtpunktzahl (33,9 von 100) sowie die Punktzahlen der einzelnen Subskalen waren deutlich reduziert. Dies galt auch für den beispielhaften Vergleich mit der altersbedingten Makuladegeneration oder der Bothnia-Dystrophie, einer Unterform der Retinitis pigmentosa (Gesamtpunktzahl 69,5 bzw. 54 von 100).^{51,52} Diese außerordentliche Beeinträchtigung der Lebensqualität und die Irreversibilität der Chloroquin-Makulopathie verdeutlichen, wie wichtig es ist, die Erkrankung zu vermeiden bzw. frühestmöglich zu erkennen.

Bergholz R, Rüther K, Tillack H, Jousen AM, Schroeter J.
Screeninganamnese und sehkraftbezogene Lebensqualität von Patienten mit Chloroquin-
Makulopathie. Ophthalmologe. 2013 Jul;110(7):654-62.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00347-012-2657-1>

Bergholz R, Rüter K, Tillack H, Jousen AM, Schroeter J.
Screeninganamnese und sehkräftbezogene Lebensqualität von Patienten mit Chloroquin-Makulopathie. Ophthalmologie. 2013 Jul;110(7):654-62.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00347-012-2657-1>

Bergholz R, Rüter K, Tillack H, Jousen AM, Schroeter J.
Screeninganamnese und sehkraftbezogene Lebensqualität von Patienten mit Chloroquin-Makulopathie. Ophthalmologe. 2013 Jul;110(7):654-62.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00347-012-2657-1>

Bergholz R, Rüter K, Tillack H, Jousen AM, Schroeter J.
Screeninganamnese und sehkräftbezogene Lebensqualität von Patienten mit Chloroquin-
Makulopathie. Ophthalmologie. 2013 Jul;110(7):654-62.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00347-012-2657-1>

Bergholz R, Rüter K, Tillack H, Jousen AM, Schroeter J.
Screeninganamnese und sehkraftbezogene Lebensqualität von Patienten mit Chloroquin-
Makulopathie. Ophthalmologe. 2013 Jul;110(7):654-62.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00347-012-2657-1>

Bergholz R, Rütter K, Tillack H, Jousen AM, Schroeter J.
Screeninganamnese und sehkraftbezogene Lebensqualität von Patienten mit Chloroquin-
Makulopathie. Ophthalmologe. 2013 Jul;110(7):654-62.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00347-012-2657-1>

Bergholz R, Rüter K, Tillack H, Jousen AM, Schroeter J.
Screeninganamnese und sehkraftbezogene Lebensqualität von Patienten mit Chloroquin-
Makulopathie. Ophthalmologe. 2013 Jul;110(7):654-62.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00347-012-2657-1>

Bergholz R, Rüter K, Tillack H, Jousen AM, Schroeter J.
Screeninganamnese und sehkräftbezogene Lebensqualität von Patienten mit Chloroquin-Makulopathie. Ophthalmologie. 2013 Jul;110(7):654-62.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00347-012-2657-1>

Publikation 3: Einfluss der Chloroquin-Einnahme auf das multifokale Elektretinogramm bei Patientinnen mit und ohne Makulopathie

Bergholz R, Rütger K, Schroeter J, von Sonnleithner C, Salchow DJ.

Influence of chloroquine intake on the multifocal electroretinogram in patients with and without maculopathy.

*Doc Ophthalmol. 2015 Jun;130(3):211-9. Epub 2015 Jan 31.*⁵³

<http://dx.doi.org/10.1007/s10633-015-9486-x>

Verschiedene Autoren berichteten über eine messbare Beeinträchtigung der Netzhautfunktion bei PatientInnen, die Hydroxychloroquin einnehmen aber keine klinisch manifeste Makulopathie entwickelt haben.^{54,55} Ziel der vorliegenden Arbeit war die Klärung dieses Sachverhaltes anhand einer retrospektiven Querschnittsuntersuchung von Chloroquin-Patientinnen.

Aufgrund der großen Überzahl weiblicher Patientinnen in unserer Datenbank haben wir die Untersuchung auf weibliche Patientinnen und Probandinnen beschränkt. Analysiert wurden die mfERG von 2 Patientengruppen und einer Vergleichsgruppe:

- Gruppe 1 bestand aus 11 Patientinnen (22 Augen), die unter Chloroquin-Einnahme eine Makulopathie entwickelt haben.
- In Gruppe 2 wurden 9 Patientinnen (18 Augen) unter laufender Chloroquin-Therapie eingeschlossen, allerdings ohne dass diese eine Makulopathie entwickelt hätten.
- Gruppe 3 entsprach der Kontrollgruppe aus 7 augengesunden Probandinnen, die niemals Chloroquin eingenommen hatten.

Pro Patientin bzw. Probandin und Auge wurde je ein mfERG in die Untersuchung einbezogen. Bei den beiden Patientengruppen handelte es sich in der Regel um das bei Erstvorstellung abgeleitete mfERG. Die mfERG der jeweiligen Gruppe wurden für das rechte und das linke Auge separat gemittelt. Es wurden die Daten der beiden Patientengruppen jeweils mit denen der Kontrollgruppe verglichen.

Erwartungsgemäß zeigten die Makulopathie-Patientinnen (Gruppe 1) v.a. signifikant niedrigere Amplituden im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dies betraf sowohl das erste Tal (N1) als auch den ersten Gipfel (P1) der mfERG-Kurve und alle Exzentrizitäten mit Ausnahme von

Ring 5. Die Gipfelzeiten waren selbst in Gruppe 1 nur geringfügig verändert. Es betraf lediglich N1 von Ring 4 und die Summenantwort des linken Auges.

Der einzige signifikante Unterschied zwischen den Patientinnen ohne Makulopathie (Gruppe 2) und der Kontrollgruppe betraf das Ring 5/ Ring 1-Verhältnis von P1 des rechten Auges (signifikant größer in Gruppe 2).

Zusammenfassend fanden sich also bei Patientinnen, die zwar Chloroquin einnehmen aber keine Makulopathie entwickelt haben keine eindeutig pathologischen Veränderungen des mfERG. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu denen der eingangs erwähnten Untersuchungen, die im Langzeitverlauf sogar unter Einnahme von Hydroxychloroquin von Amplitudenreduktionen und Gipfelzeitverlängerungen berichteten. Unsere Daten sprechen gegen eine kontinuierliche Abnahme der Netzhautfunktion unter der Chloroquin-Therapie.

Bergholz R, Rüther K, Schroeter J, von Sonnleithner C, Salchow DJ.

Influence of chloroquine intake on the multifocal electroretinogram in patients with and without maculopathy.

Doc Ophthalmol. 2015 Jun;130(3):211-9. Epub 2015 Jan 31.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10633-015-9486-x>

Bergholz R, Rütter K, Schroeter J, von Sonnleithner C, Salchow DJ.

Influence of chloroquine intake on the multifocal electroretinogram in patients with and without maculopathy.

Doc Ophthalmol. 2015 Jun;130(3):211-9. Epub 2015 Jan 31.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10633-015-9486-x>

Bergholz R, Rüther K, Schroeter J, von Sonnleithner C, Salchow DJ.

Influence of chloroquine intake on the multifocal electroretinogram in patients with and without maculopathy.

Doc Ophthalmol. 2015 Jun;130(3):211-9. Epub 2015 Jan 31.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10633-015-9486-x>

Bergholz R, Rütter K, Schroeter J, von Sonnleithner C, Salchow DJ.

Influence of chloroquine intake on the multifocal electroretinogram in patients with and without maculopathy.

Doc Ophthalmol. 2015 Jun;130(3):211-9. Epub 2015 Jan 31.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10633-015-9486-x>

Bergholz R, Rüter K, Schroeter J, von Sonnleithner C, Salchow DJ.

Influence of chloroquine intake on the multifocal electroretinogram in patients with and without maculopathy.

Doc Ophthalmol. 2015 Jun;130(3):211-9. Epub 2015 Jan 31.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10633-015-9486-x>

Bergholz R, Rütter K, Schroeter J, von Sonnleithner C, Salchow DJ.

Influence of chloroquine intake on the multifocal electroretinogram in patients with and without maculopathy.

Doc Ophthalmol. 2015 Jun;130(3):211-9. Epub 2015 Jan 31.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10633-015-9486-x>

Bergholz R, Rüther K, Schroeter J, von Sonnleithner C, Salchow DJ.

Influence of chloroquine intake on the multifocal electroretinogram in patients with and without maculopathy.

Doc Ophthalmol. 2015 Jun;130(3):211-9. Epub 2015 Jan 31.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10633-015-9486-x>

Bergholz R, Rütter K, Schroeter J, von Sonnleithner C, Salchow DJ.

Influence of chloroquine intake on the multifocal electroretinogram in patients with and without maculopathy.

Doc Ophthalmol. 2015 Jun;130(3):211-9. Epub 2015 Jan 31.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10633-015-9486-x>

Bergholz R, Rüter K, Schroeter J, von Sonnleithner C, Salchow DJ.

Influence of chloroquine intake on the multifocal electroretinogram in patients with and without maculopathy.

Doc Ophthalmol. 2015 Jun;130(3):211-9. Epub 2015 Jan 31.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10633-015-9486-x>

Publikation 4: Darstellung und Analyse des multifokalen Elektretinogramms mit der Programmiersprache R

Bergholz R, Rossel M, Dutescu RM, Vöge KP, Salchow DJ.

Facilitating the analysis of the multifocal electroretinogram using the free software environment R. Eur J Ophthalmol. 2018 Jan;28(1):87-93.⁵⁶

<http://dx.doi.org/10.5301/ejo.5001018>

Trotz der Einführung der weniger zeitaufwändigen und einfacher zu interpretierenden bildgebenden Verfahren ist das mfERG in der Netzhautdiagnostik nach wie vor hilfreich. Es erlaubt als einzige Methode eine objektive Einschätzung der Makulafunktion. In den aktuellen AAO-Leitlinien wird es als Zusatzuntersuchung in der Früherkennung der (Hydroxy-)Chloroquin-Makulopathie empfohlen.²⁴

Das mfERG liefert pro Untersuchung vergleichsweise große Datenmengen mit mannigfaltigen Darstellungsmöglichkeiten. Letztere haben wiederum maßgeblichen Einfluss auf die Einschätzung der Befunde. Gerade ältere Untersuchungsgeräte ermöglichen aber nur wenige Visualisierungsmodi und keinen direkten Vergleich mit Normwerten bzw. einer Kontrollgruppe.

Mit der Open-Source-Programmiersprache R⁵⁷ wurden 6 Programme entwickelt, die anhand der vom Untersuchungsgerät exportierten Daten bzw. manuell zusammengestellter .csv-Dateien sowohl die Analyse einzelner als auch mehrerer Untersuchungen inklusive Gruppenvergleich ermöglichen.

Die elektrophysiologisch „korrekte“ Darstellung eines mfERG zeigt Abbildung 1.

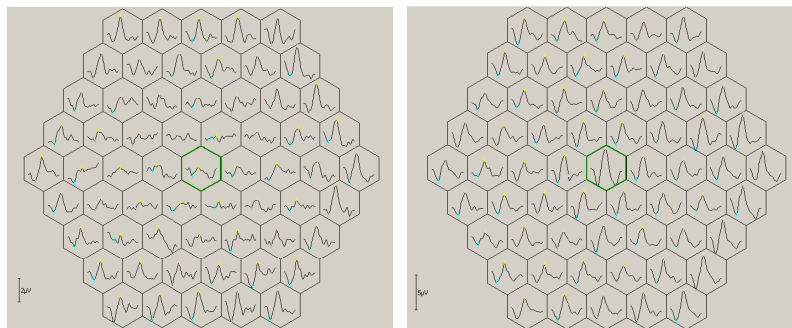


Abbildung 1: MfERG einer Patientin mit Chloroquin-Makulopathie (links) sowie einer augengesunden Probandin (rechts).

Hier wird für jedes der 61 stimulierten Hexagone der jeweilige Kurvenverlauf dargestellt. Dies ermöglicht eine gute Einschätzung der regionalen Amplituden bzw. Antwortdichten sowie des Ausmaßes der artifiziellen Überlagerung. Die Gipfelzeiten hingegen lassen sich anhand dieser Abbildung nicht ablesen und der Vergleich gegenüber Normwerten gestaltet sich schwierig.

Für den klinischen Einsatz ist insbesondere der direkte Vergleich von Patientendaten mit Normwerten sinnvoll. Die *R*-Software stellt Gruppendifferenzen der Antwortdichten und Gipfelzeiten als zwei- und dreidimensionale Graufstufenplots dar. Man orientierte sich hierbei an der Visualisierung perimetrischer Daten: Bei der Computerperimetrie wird nicht nur die Lichtunterschiedsempfindlichkeit des jeweiligen Auges berechnet und abgebildet, sondern auch die Differenz aus den Untersuchungsdaten und alterskorrigierten Normwerten. Dieser Normwertvergleich erleichtert die Detektion pathologischer Befunde.

Außerdem führt die *R*-Software für jedes der 61 Hexagone und jedes Charakteristikum (N1 und P1 Antwortdichte und Gipfelzeit) anhand eines Bonferroni-korrigierten t-Testes einen statistischen Vergleich zwischen beiden Gruppen durch. Signifikante Unterschiede werden in einem weiteren Plot dargestellt: Dunkle Hexagone markieren einen signifikant kleineren Wert in der Patientengruppe, helle Hexagone einen signifikant größeren Wert.

Die Softwareskripte erleichtern den routinemäßigen Einsatz des mfERG, insbesondere bezüglich der Diagnostik toxischer Makulopathien. Im wissenschaftlichen Einsatz lassen sich verschiedene Patientengruppen unkompliziert miteinander vergleichen.

Bergholz R, Rossel M, Dutescu RM, Vöge KP, Salchow DJ.

Facilitating the analysis of the multifocal electroretinogram using the free software environment R. Eur J Ophthalmol. 2018 Jan;28(1):87-93.

<http://dx.doi.org/10.5301/ejo.5001018>

Bergholz R, Rossel M, Dutescu RM, Vöge KP, Salchow DJ.

Facilitating the analysis of the multifocal electroretinogram using the free software environment R. Eur J Ophthalmol. 2018 Jan;28(1):87-93.

<http://dx.doi.org/10.5301/ejo.5001018>

Bergholz R, Rossel M, Dutescu RM, Vöge KP, Salchow DJ.

Facilitating the analysis of the multifocal electroretinogram using the free software environment R. Eur J Ophthalmol. 2018 Jan;28(1):87-93.

<http://dx.doi.org/10.5301/ejo.5001018>

Bergholz R, Rossel M, Dutescu RM, Vöge KP, Salchow DJ.

Facilitating the analysis of the multifocal electroretinogram using the free software environment R. Eur J Ophthalmol. 2018 Jan;28(1):87-93.

<http://dx.doi.org/10.5301/ejo.5001018>

Bergholz R, Rossel M, Dutescu RM, Vöge KP, Salchow DJ.

Facilitating the analysis of the multifocal electroretinogram using the free software environment R. Eur J Ophthalmol. 2018 Jan;28(1):87-93.

<http://dx.doi.org/10.5301/ejo.5001018>

Bergholz R, Rossel M, Dutescu RM, Vöge KP, Salchow DJ.

Facilitating the analysis of the multifocal electroretinogram using the free software environment R. Eur J Ophthalmol. 2018 Jan;28(1):87-93.

<http://dx.doi.org/10.5301/ejo.5001018>

Bergholz R, Rossel M, Dutescu RM, Vöge KP, Salchow DJ.

Facilitating the analysis of the multifocal electroretinogram using the free software environment R. Eur J Ophthalmol. 2018 Jan;28(1):87-93.

<http://dx.doi.org/10.5301/ejo.5001018>

Publikation 5: Normale oder untypische Fundusautofluoreszenzaufnahme bei der frühen Chloroquin-Makulopathie

Bergholz R, Rossel M, Schroeter J, Dutescu RM, Salchow DJ.
Fundus autofluorescence findings in early chloroquine maculopathy.
*Retin Cases Brief Rep. 2018 Spring;12(2):81-86.*⁵⁸
<http://dx.doi.org/10.1097/ICB.0000000000000454>

Die modernen, retinal-bildgebenden Verfahren haben die Diagnostik der toxischen Makulopathie deutlich vereinfacht. Pathognomonische Veränderungen im OCT als auch in der FAF wurden für die Chloroquin-Makulopathie bereits vor einigen Jahren beschrieben.⁵⁹⁻⁶¹ Die Sensitivität der einzelnen Methoden im Frühstadium der Erkrankung ist bislang aber nicht eindeutig geklärt.

Anhand der in dieser Publikation beschriebenen Patientinnen wird deutlich, dass die FAF bei der beginnenden Makulopathie einen negativen oder zumindest atypischen Befund liefern kann. Der bei der fortgeschrittenen Erkrankung erkennbare Schießscheibenaspekt der Makula zeigte sich bei diesen Patientinnen weder funduskopisch noch in der FAF. Leichte, untypische Auffälligkeiten fanden sich bei zwei Patientinnen, während die FAF bei den anderen zwei Patientinnen völlig regelrecht ausfiel.

Im OCT hingegen sind bei allen Patientinnen dezente Veränderungen der äußeren Netzhautschichten erkennbar. Das OCT ist im Frühstadium der Makulopathie somit vermutlich sensitiver als die FAF.

Insgesamt wird aber deutlich, dass nur die Kombination verschiedener Untersuchungsmethoden die Früherkennung der toxischen Makulopathie gewährleisten kann. Die Basisuntersuchung mit Sehschärfenprüfung und Computerperimetrie ist dabei unerlässlich. Eine unauffällige FAF alleine schließt das Vorliegen einer Makulopathie nicht mit hinreichender Sicherheit aus.

Bergholz R, Rossel M, Schroeter J, Dutescu RM, Salchow DJ.
Fundus autofluorescence findings in early chloroquine maculopathy.
Retin Cases Brief Rep. 2018 Spring;12(2):81-86.
<http://dx.doi.org/10.1097/ICB.0000000000000454>

Bergholz R, Rossel M, Schroeter J, Dutescu RM, Salchow DJ.
Fundus autofluorescence findings in early chloroquine maculopathy.
Retin Cases Brief Rep. 2018 Spring;12(2):81-86.
<http://dx.doi.org/10.1097/ICB.0000000000000454>

Bergholz R, Rossel M, Schroeter J, Dutescu RM, Salchow DJ.
Fundus autofluorescence findings in early chloroquine maculopathy.
Retin Cases Brief Rep. 2018 Spring;12(2):81-86.
<http://dx.doi.org/10.1097/ICB.0000000000000454>

Bergholz R, Rossel M, Schroeter J, Dutescu RM, Salchow DJ.
Fundus autofluorescence findings in early chloroquine maculopathy.
Retin Cases Brief Rep. 2018 Spring;12(2):81-86.
<http://dx.doi.org/10.1097/ICB.0000000000000454>

Bergholz R, Rossel M, Schroeter J, Dutescu RM, Salchow DJ.
Fundus autofluorescence findings in early chloroquine maculopathy.
Retin Cases Brief Rep. 2018 Spring;12(2):81-86.
<http://dx.doi.org/10.1097/ICB.0000000000000454>

Bergholz R, Rossel M, Schroeter J, Dutescu RM, Salchow DJ.
Fundus autofluorescence findings in early chloroquine maculopathy.
Retin Cases Brief Rep. 2018 Spring;12(2):81-86.
<http://dx.doi.org/10.1097/ICB.0000000000000454>

Publikation 6: Synonyme Varianten im ABCA4-Gen sind protektiv für die Chloroquin-Makulopathie

Grassmann F, Bergholz R*, Mändl J, Jägle H, Ruether K, Weber BH. *equal contribution
Common synonymous variants in ABCA4 are protective for chloroquine induced maculopathy (toxic maculopathy).*

BMC Ophthalmol. 2015 Mar 6;15:18.⁶²

<http://dx.doi.org/10.1186/s12886-015-0008-0>

Der Vergleich der Risikofaktoren zwischen Chloroquin-PatientInnen mit und ohne Makulopathie (Publikation 1) erbrachte zwar signifikante Gruppenunterschiede, andererseits ergab sich weder für einen einzelnen Risikofaktor noch für die Summe der Risikofaktoren gemäß AAO eine eindeutige Abgrenzung zwischen Erkrankten und Gesunden.⁴⁹ Dies lässt vermuten, dass neben den konstitutionellen Faktoren (Körpergröße, Gewicht etc.) und Umweltfaktoren (Dosisparameter) weitere, z.B. genetische Determinanten eine Rolle in der Entstehung der toxischen Makulopathie spielen.

Aufgrund phänotypischer Ähnlichkeiten zwischen M. Stargardt, altersbedingter Makuladegeneration und der (Hydroxy-)Chloroquin-Makulopathie lag es nahe, sowohl das ABCA4-Gen zu untersuchen als auch Gene, die das Erkrankungsrisiko für die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) beeinflussen (C3_rs2230199, ARMS2_rs10490924, CFB_rs438999, CFB_rs4151669, CFH_rs1061170, CFH_rs800292, CFH_rs6677604, APOE_rs7412, APOE_rs429358, PLA2G12A_rs2285714).

Eingeschlossen wurden 24 PatientInnen mit einer Chloroquin-Makulopathie und 13 PatientInnen, die zwar über lange Jahre Chloroquin eingenommen hatten, hierunter aber keine Makulopathie entwickelt haben.

Für die genannten AMD-relevanten Varianten ergab sich kein Einfluss auf das Erkrankungsrisiko einer toxischen Makulopathie. Hingegen zeigten drei synonyme Varianten des ABCA4-Gens einen protektiven Effekt: c.5682G>C, c.5814A>G und c.5844A>G. Einschränkend muss erwähnt werden, dass sich die beiden letztgenannten Varianten in enger Lagebeziehung befinden. Wegen des damit einhergehenden Kopplungsungleichgewichtes ist es möglich, dass nur eine dieser Varianten schützenden Einfluss besitzt.

Zwar haben synonyme Varianten („stille Mutationen“) keine Auswirkung auf die Aminosäuresequenz des Proteins, dennoch können sie die Raumstruktur der mRNA

verändern. Dies wiederum kann z.B. die Translation verzögern und auf diesem Wege den Phänotyp mitbestimmen.⁶³

Die routinemäßige molekulargenetische Diagnostik des ABCA4-Gens vor Beginn einer (Hydroxy-)Chloroquin-Therapie wäre wünschenswert, ist aber aufgrund der Kosten derzeit noch nicht durchzusetzen.

Grassmann F*, **Bergholz R***, Mändl J, Jägle H, Ruether K, Weber BH. **equal contribution*
Common synonymous variants in ABCA4 are protective for chloroquine induced maculopathy (toxic
maculopathy).
BMC Ophthalmol. 2015 Mar 6;15:18.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12886-015-0008-0>

Grassmann F*, **Bergholz R***, Mändl J, Jäggle H, Ruether K, Weber BH. *equal contribution
Common synonymous variants in ABCA4 are protective for chloroquine induced maculopathy (toxic
maculopathy).

BMC Ophthalmol. 2015 Mar 6;15:18.

<http://dx.doi.org/10.1186/s12886-015-0008-0>

Grassmann F*, **Bergholz R***, Mändl J, Jägle H, Ruether K, Weber BH. *equal contribution
Common synonymous variants in ABCA4 are protective for chloroquine induced maculopathy (toxic
maculopathy).
BMC Ophthalmol. 2015 Mar 6;15:18.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12886-015-0008-0>

Grassmann F*, **Bergholz R***, Mändl J, Jägle H, Ruether K, Weber BH. *equal contribution
Common synonymous variants in ABCA4 are protective for chloroquine induced maculopathy (toxic
maculopathy).

BMC Ophthalmol. 2015 Mar 6;15:18.

<http://dx.doi.org/10.1186/s12886-015-0008-0>

Grassmann F*, **Bergholz R***, Mändl J, Jägle H, Ruether K, Weber BH. *equal contribution
Common synonymous variants in ABCA4 are protective for chloroquine induced maculopathy (toxic
maculopathy).
BMC Ophthalmol. 2015 Mar 6;15:18.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12886-015-0008-0>

Grassmann F*, **Bergholz R***, Mändl J, Jägle H, Ruether K, Weber BH. *equal contribution
Common synonymous variants in ABCA4 are protective for chloroquine induced maculopathy (toxic
maculopathy).
BMC Ophthalmol. 2015 Mar 6;15:18.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12886-015-0008-0>

Grassmann F*, **Bergholz R***, Mändl J, Jägle H, Ruether K, Weber BH. **equal contribution*
Common synonymous variants in ABCA4 are protective for chloroquine induced maculopathy (toxic
maculopathy).
BMC Ophthalmol. 2015 Mar 6;15:18.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12886-015-0008-0>

Liste der Publikationen

1. Bergholz R, Schroeter J, Rütter K: Evaluation of risk factors for retinal damage due to chloroquine and hydroxychloroquine. *British Journal of Ophthalmology*. 2010 Dec;94(12):1637-42. Epub 2010 Oct 12. <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2009.174458>
2. Bergholz R, Rütter K, Tillack H, Jousen AM, Schroeter J: Screeninganamnese und sehkraftbezogene Lebensqualität von Patienten mit Chloroquin-Makulopathie. *Der Ophthalmologe*. 2013 Jul;110(7):654-62. <http://dx.doi.org/10.1007/s00347-012-2657-1>
3. Bergholz R, Rütter K, Schroeter J, von Sonnleithner C, Salchow DJ: Influence of chloroquine intake on the multifocal electroretinogram in patients with and without maculopathy. *Documenta Ophthalmologica*. 2015 Jun;130(3):211-9. Epub 2015 Jan 31. <http://dx.doi.org/10.1007/s10633-015-9486-x>
4. Bergholz R, Rossel M, Dutescu RM, Vöge KP, Salchow DJ: Facilitating the analysis of the multifocal electroretinogram using the free software environment R. *European Journal of Ophthalmology*. 2018 Jan;28(1):87-93. <http://dx.doi.org/10.5301/ejo.5001018>
5. Bergholz R, Rossel M, Schroeter J, Dutescu RM, Salchow DJ: Fundus autofluorescence findings in early chloroquine maculopathy. *Retinal Cases and Brief Reports*. 2018 Spring;12(2):81-86. <http://dx.doi.org/10.1097/ICB.0000000000000454>
6. Grassmann F*, Bergholz R*, Mändl J, Jägle H, Ruether K, Weber BH: Common synonymous variants in ABCA4 are protective for chloroquine induced maculopathy (toxic maculopathy). *BioMed Central Ophthalmology*. 2015 Mar 6;15:18. **equal contribution*. <http://dx.doi.org/10.1186/s12886-015-0008-0>

Diskussion

Obwohl Hydroxychloroquin insgesamt häufiger verschrieben wird ist uns im klinischen Alltag die entsprechende Makulopathie seltener begegnet als die durch Chloroquin verursachte. Aufgrund dessen haben wir die Mehrzahl der Untersuchungen auf PatientInnen mit Chloroquin-Makulopathie beschränkt. Der Phänotyp der durch die beiden Medikamente verursachten Erkrankungen unterscheidet sich nicht, es ist daher anzunehmen, dass auch der Schädigungsmechanismus der gleiche ist. Die Schlussfolgerungen aus unseren Untersuchungen am Chloroquin sollten somit im Wesentlichen auch für das weiter verbreitete Hydroxychloroquin gelten.

Risikofaktoren f.d. Entstehung eines toxischen Netzhautschadens.

Die Bedeutung einzelner prädisponierender Risikofaktoren wird in zahlreichen Publikationen zur Pathogenese der (Hydroxy-)Chloroquin-Makulopathie unterschiedlich bewertet.³⁵ Die klinische Relevanz des Risikoprofils hat sich spätestens seit Erscheinen der letzten beiden Fassungen der AAO-Leitlinien aber relativiert: In diesen werden nur noch atrophe Makulaveränderungen als absolute ophthalmologische Kontraindikationen für die (Hydroxy-)Chloroquin-Einnahme formuliert. Der Beginn der augenärztlichen Untersuchungen wird nicht mehr direkt vom Risikoprofil abhängig gemacht.^{24,46} Zur Klärung der Pathogenese der Erkrankung bleibt die Bewertung der Risikofaktoren aber essentiell.

In dem unsererseits untersuchten Kollektiv waren das PatientInnenalter und die Dauer der Einnahme die wesentlichen Risikofaktoren (Publikation 1).⁴⁹ Erstmals konnte unsererseits aber auch die Existenz protektiver Faktoren nachgewiesen werden: Die in Publikation 6 zusammengefassten molekulargenetischen Untersuchungen belegen, dass die ABCA4-Varianten c.5682G > C, c.5814A > G und c.5844A > G vor der Erkrankung schützen.

In der im Jahr 2014 von Melles et al. veröffentlichten Studie beschränkte man die Untersuchung der Risikofaktoren auf die Hydroxychloroquin-Makulopathie.³⁴ Bei größerer Fallzahl als in unserer Untersuchung wurden die tägliche Dosis, die Einnahmedauer, eine begleitende Nierenerkrankung, simultane Tamoxifen-Einnahme und niedriges Körpergewicht als relevante Risikofaktoren eingestuft. Die Tagesdosis solle sich entgegen früherer Annahmen

am tatsächlichen und nicht am idealen Körpergewicht orientieren. Die frühere Empfehlung, die Dosierung am Idealgewicht auszurichten basierte auf der Annahme, dass sich (Hydroxy-)Chloroquin vorrangig im fettfreien Körpergewebe verteilt.⁶⁴⁻⁶⁶ McChesney et al.⁶⁶ haben die organspezifische Verteilung beider Medikamente tierexperimentell untersucht und dabei folgende aufsteigende Ordnung festgestellt: Knochen, Fettgewebe und Gehirn < Muskel < Auge < Herz < Niere < Leber < Lunge < Milz < Nebenniere. Laut Francès et al. korreliert der Blutspiegel von Hydroxychloroquin aber mit dem tatsächlichen und nicht mit dem idealen Körpergewicht.⁶⁷ Unsere Ergebnisse sprechen eher für eine Relevanz des Idealgewichtes: Die Tagesdosis zeigte zwischen Erkrankten und Gesunden einen größeren Unterschied, wenn sie auf das Idealgewicht statt auf das Körpergewicht bezogen wurde. Eine signifikante Differenz ergab sich aber für keines der beiden Verhältnisse.

Eine genaue Anpassung der Tagesdosis an Körper- oder Idealgewicht ist aufgrund der nur in einer Dosierung verfügbaren Tabletten nicht ohne weiteres möglich (200 mg für Hydroxychloroquin [200 mg Hydroxychloroquinsulfat bzw. 155 mg Hydroxychloroquin-Base] und 250 mg für Chloroquin [250 mg Chloroquinphosphat bzw. 155 mg Chloroquin]). Einige Autoren weisen aber darauf hin, dass in Anbetracht des langsamen Metabolismus beider Medikamente dieses Problem durch die intermittierende Einnahme (z.B. eine Tablette an jedem 2. Tag) gelöst werden kann.^{32,68,69}

Melles et al.³⁴ haben eine neue unbedenkliche Tagesdosis berechnet: 5,0 mg Hydroxychloroquin bzw. 2,3 mg Chloroquin pro kg tatsächliches Körpergewicht. Als sichere tägliche Dosis galten zuvor 6,5 mg/ kg Körpergewicht Hydroxychloroquin bzw. 3 mg/ kg Körpergewicht. Diese bisherige Schwellendosis war insbesondere auf die Studie von Mackenzie et al. zurückzuführen, in der bei insgesamt 900 PatientInnen mit einer Tagesdosis unterhalb den oben genannten Schwellenwerten keine Erkrankungsfälle beobachtet worden waren.^{23,70}

Für die geringere retinale Toxizität von Hydroxychloroquin gegenüber Chloroquin gibt es keine eindeutige Erklärung.³⁰ Es wird aber angenommen, dass die Hydroxygruppe die Passage der Blut-Retina-Schranke erschwert.^{23,71} Kellner et al. bezweifeln, dass Chloroquin generell toxischer ist als Hydroxychloroquin. Die größere Inzidenz der Chloroquin-Makulopathie sei vielmehr durch die relativ höhere Dosierung in der einzelnen Chloroquin-Tablette bedingt.⁶⁹

Ein anderes Medikament, das zu einer Makulaschädigung führen kann, ist der Östrogenrezeptormodulator Tamoxifen.⁷²⁻⁷⁴ Die Tamoxifen-Retinopathie ist gekennzeichnet durch intraretinale kristalline Ablagerungen, Strukturveränderungen der inneren und äußeren Netzhautschichten sowie zystische Makulaveränderungen. Erstmals wird durch Melles et al. eine simultane Tamoxifen-Einnahme als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer Hydroxychloroquin-Makulopathie benannt.³⁴ Interessanterweise komme es unter dieser Doppeltherapie nicht zu einem Mischbild beider Erkrankungen, sondern zum typischen Erscheinungsbild einer Schießscheibenmakulopathie.

Vorbestehende Nieren- oder Lebererkrankungen, die mit einer reduzierten Exkretionsfunktion einhergehen, gelten als unabhängige Risikofaktoren. So werden unter diesen Umständen höhere Wirkstoffspiegel im Blut erreicht mit entsprechend größerer Toxizität.^{34,75,76} Wir konnten keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Häufigkeit vorbestehender Nieren- oder Lebererkrankungen zwischen gesunden und erkrankten Patientinnen nachweisen. Allerdings wurden diese Faktoren binär skaliert (Erkrankung vorliegend vs. nicht vorliegend), das genaue Ausmaß einer Organdysfunktion wurde nicht gemessen (z.B. Kreatininwert, glomeruläre Filtrationsrate, Transaminasen). Selbst die punktuelle Bestimmung entsprechender Laborparameter könnte die genaue Bedeutung dieser Risikofaktoren aber nicht endgültig klären. Letztlich müssten die Organfunktionen nicht nur einmalig, sondern prospektiv und wiederholt über den gesamten Zeitraum der Medikamenteneinnahme bestimmt werden, was in der Praxis kaum möglich ist.

Ähnlich schwierig ist der Einfluss des Rauchverhaltens einzuschätzen. Epidemiologische Studien zur AMD würden vermuten lassen, dass Zigarettenkonsum in der Gruppe der PatientInnen mit Makulopathie häufiger ist als in der gesunden Gruppe.⁷⁷⁻⁷⁹ Entgegen dieser Erwartung gaben aber mehr gesunde als kranke PatientInnen an, (Ex-)Raucher zu sein. Die Berechnung der Packungsjahre zum Zeitpunkt der Erkrankung wäre eine sinnvolle Zusatzinformation und könnte evtl. ein genaueres Bild zeichnen.

Da vorbestehende Netzhauterkrankungen eine eindeutige Gruppenzuordnung erschwert hätten, wurden entsprechende PatientInnen nicht in unsere Untersuchung eingeschlossen. Folglich können wir keine Aussage zur Bedeutung dieses Faktors treffen. Vermutlich aus dem gleichen Grunde gibt es in der gesamten medizinischen Literatur keine validen diesbezüglichen

Untersuchungen. Dass z.B. eine AMD das Risiko, an einer toxischen Makulopathie zu erkranken erhöhen könnte ist also rein hypothetisch.

Eine vorbestehende Makula- oder Netzhauterkrankung gilt aber aus anderen Gründen als Gegenanzeige einer (Hydroxy-)Chloroquin-Einnahme: So wird die Früherkennung einer toxischen Makulopathie durch bereits bestehende morphologische/ bildgebende Veränderungen erschwert.⁶⁹ Eine leichtgradige, nicht-exsudative altersbedingte Makulopathie ist keine absolute Kontraindikation, darüberhinausgehende Veränderungen hingegen schon.

Insgesamt ermöglichen OCT, FAF und mfERG eine bessere Abgrenzung der (Hydroxy-)Chloroquin-Makulopathie gegenüber andersartigen Makulaveränderungen wie z.B. der AMD. Eine Drusenmakulopathie ist im OCT unverwechselbar. Anders verhält es sich bei der geographischen Atrophie, da hier selbst die retinale Bildgebung und das multifokale ERG keine eindeutige Unterscheidung zulassen. In den aktuellen AAO-Leitlinien wird ein „signifikanter Verlust zentraler Photorezeptoren“ als Kontraindikation für (Hydroxy-)Chloroquin genannt.²⁴ Zusammenfassend sprechen atrophe und exsudative Makulaveränderungen sowie vorbestehende erbliche Netzhauterkrankungen wie eine Makuladystrophie gegen den Einsatz der beiden Medikamente.

Auch wenn das Risikoprofil laut AAO-Leitlinien keinen zwingenden Einfluss mehr auf das augenärztliche Screening hat, sollten die beeinflussbaren Risikofaktoren (Tagesdosis und Körpergewicht) sowie die Körpergröße (zur Berechnung des Idealgewichtes) weiterhin durch den Augenarzt/ die Augenärztin dokumentiert werden. Wenn die Tagesdosis oberhalb der aktuellen Schwellenwerte liegt kann dann ein entsprechender Hinweis an den/ die Rheumatologen/-in gegeben werden.

Phäno- und genotypische Parallelen zwischen Chloroquin-Makulopathie, Morbus Stargardt und altersbedingter Makuladegeneration

Trotz der charakteristischen Morphologie der (Hydroxy-)Chloroquin-Makulopathie bestehen gewisse Ähnlichkeiten mit anderen Netzhautkrankungen wie dem M. Stargardt und der nicht-exsudativen AMD. Bei all diesen Krankheiten dominieren atrophe Makulaveränderungen. Bei der AMD ähnelt vor allem der anhand der FAF differenzierbare, sogenannte GPS[+]-Subtyp („fine granular pattern with peripheral punctate spots“) dem Morbus Stargardt. Bei beiden

Entitäten finden sich in der FAF fleckförmige gelbliche bzw. hyperfluoreszente Netzhautalterationen, die die Atrophieareale umgeben.⁸⁰⁻⁸⁴ Die morphologischen und retinalbildgebenden Übereinstimmungen von M. Stargardt und GPS[+] sind so groß, dass eine sichere klinische Differenzierung dieser Erkrankungen nicht möglich ist.⁸⁵ Die toxische Makulopathie zeigt ebenso hyperfluoreszente Areale in der FAF, die allerdings bandförmig direkt an der Grenzlinie zwischen atrophen Arealen und (zumindest bildgebend) gesunder Netzhaut lokalisiert sind.

Für den retinalen, insbesondere den makulären Stoffwechsel ist das ABCA4-Protein (ATP-binding cassette [ABC] transporter protein) von zentraler Bedeutung. Dieses wird ausschließlich in den Photorezeptoren exprimiert und transportiert die Produkte der Phototransduktionskaskade N-Retinyl-Phosphatidyl-Ethanolamin (NRPE) und all-trans-Retinal (ATR) aus dem Lumen der Diskmembranen der Außensegmente in das Zytoplasma.⁸⁶ Der Funktionsausfall des Proteins führt zu einer Anhäufung von N-Retinyl-N-Retinylidene Ethanolamin (A2E) und schließlich von Lipofuszin, welches das RPE schädigt und den Untergang von Photorezeptoren bewirkt.⁸⁷

Das ABCA4-Protein wird vom ABCA4-Gen kodiert, dessen Mutationen verschiedenartige Erkrankungen verursachen können: Die Makuladystrophie Morbus Stargardt, Zapfen-Stäbchen- aber auch Stäbchen-Zapfen-Dystrophien.⁸⁸⁻⁹⁰ Auch bestimmte Formen der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) werden durch das ABCA4-Gen beeinflusst.^{91,92} Fritsche et al. konnten zeigen, dass der GPS[+]-Subtyp mit monoallelischen Varianten des ABCA4-Gens assoziiert ist während andere AMD-Risikoallele (CFH, ARMS2 und C3) bei diesen PatientInnen nicht häufiger sind als bei gesunden Kontrollprobanden.⁸⁵

Wir konnten nachweisen, dass drei synonyme Varianten im ABCA4-Gen vor einer Chloroquin-Makulopathie schützen (Publikation 6).⁶² Der Effekt dieser Varianten blieb selbst dann bestehen, wenn Umwelt- und konstitutionelle Faktoren sowie der Einfluss von Genen, die das Erkrankungsrisiko für die AMD erhöhen, kontrolliert wurden.

Synonyme Varianten verändern zwar nicht die Aminosäuresequenz eines Proteins, sie beeinflussen das Genprodukt aber über andere Mechanismen: Die Basenabfolge bestimmt die Sekundärstruktur der mRNA, von dieser wiederum hängt nicht nur die Geschwindigkeit der Translation, sondern auch der Abbau der RNA ab.⁹³ Möglicherweise wirken die unsererseits nachgewiesenen protektiven Varianten einem vorzeitigen RNA-Abbau entgegen und erhöhen

dadurch die Proteinkonzentration. Außerdem liegen unterschiedliche Codons nicht immer in gleicher Konzentration vor, so dass synonyme mRNA-Sequenzen unterschiedlich schnell translatiert werden und dadurch sowohl die Konformation als auch die Verfügbarkeit des Proteins bestimmt wird.⁹⁴ Auch kann das Splicing durch Entstehung neuer kryptischer Spleiß-Stellen oder Veränderung regulatorischer Sequenzen (Exonic Splicing Enhancer und Silencer) beeinträchtigt werden.⁹⁵ Am Beispiel des Morbus Crohn konnten Brest et al. nachweisen, dass synonyme Varianten die Bindung von microRNAs an die mRNA und damit die Genexpression beeinflussen.⁹⁶

In der Ophthalmologie wurde als möglicher phänotypischer Ausdruck dieser Vorgänge über eine mit dem mfERG messbare Einschränkung der Makulafunktion sowie z.T. sogar morphologische/ bildgebende retinale Auffälligkeiten bei klinisch augengesunden Probanden mit lediglich heterozygoten ABCA4-Varianten berichtet.⁸⁶ Es wird vermutet, dass es sich bei diesen Veränderungen um frühe Anzeichen der altersbedingten Makuladegeneration handelt.

Maugeri et al. postulieren einen Zusammenhang zwischen den einzelnen ABCA4-Varianten, der Transporteraktivität des Proteins und der jeweiligen Krankheitsausprägung.⁹⁷ Die schwerwiegendste Erkrankung, die Stäbchen-Zapfen-Dystrophie, werde demnach durch zwei Nullmutationen verursacht, die Zapfen-Stäbchen-Dystrophie durch die Kombination einer Nullmutation sowie einer Mutation von moderater Auswirkung auf Proteinebene. Der M. Stargardt werde durch die heterozygote Kombination einer Nullmutation sowie einer Mutation mit leichter Auswirkung auf Proteinebene oder durch zwei Mutationen von moderatem Schweregrad ausgelöst.

Vermutlich bewirken die in Publikation 6 beschriebenen protektiven synonymen ABCA4-Varianten eine höhere Konzentration bzw. Transporteraktivität des Proteins mit der Konsequenz, dass sich eine Makulopathie unter der Einnahme von Chloroquin später oder gar nicht entwickelt.

Shroyer et al. hatten bereits im Jahr 2001 das ABCA4-Gen bei 8 PatientInnen mit (Hydroxy-)Chloroquin-Makulopathie untersucht und im Gegensatz zu uns die Existenz prädisponierender Varianten postuliert.⁹⁸ Bei zwei Patienten konnten sie Missense-Mutationen nachweisen, die einen M. Stargardt verursachen: Eine heterozygote Mutation bei Patient #3 bzw. zwei heterozygote und eine homozygote Mutation bei Patient #7. Der homozygote Status lässt vermuten, dass zumindest Patient #7 nicht an einer Chloroquin-

Makulopathie, sondern tatsächlich an einem M. Stargardt litt. Problematisch an dieser Untersuchung ist außerdem, dass als Kontrollgruppe 80 augengesunde PatientInnen dienten, die niemals (Hydroxy-)Chloroquin eingenommen hatten. Der Einfluss der Medikamenteneinnahme als wesentlicher Faktor konnte also nicht kontrolliert werden.

Die unsererseits als protektiv eingeschätzten Varianten (c.5682G>C, c.5814A>G und c.5844A>G) waren bei den von Shroyer et al. untersuchten Makulopathie-PatientInnen zwar häufiger als bei unseren erkrankten PatientInnen, aber insgesamt deutlich seltener als bei unseren Kontrollen. Daher stehen die Ergebnisse der beiden Untersuchungen nicht in völligem Widerspruch zueinander.

Obwohl unsere Studie an einem größeren Kollektiv durchgeführt wurde als die genannte Untersuchung von Shroyer et al. ist auch unsere Patientenzahl zur endgültigen Beantwortung einiger spezieller Aspekte zu klein. Es ließ sich z.B. nicht endgültig klären, ob wirklich jede einzelne der beiden dicht beieinanderliegenden synonymen Varianten c.5814A>G und c.5844A>G protektive Bedeutung hat oder ob dies im Rahmen eines Kopplungsungleichgewichtes nur auf eine Variante zutrifft. Es bleibt zu hoffen, dass die vom US-amerikanischen National Eye Institute geplante Studie (NCT01145196), in der das ABCA4-Gen bei PatientInnen mit Hydroxychloroquin-Makulopathie untersucht werden soll, auf eine größeres Kollektiv zurückgreifen und die verbliebenen Fragen klären kann.

Auch die Molekulargenetik der Cytochrome und ihr Einfluss auf den Medikamentenstoffwechsel könnte für die Toxizität von (Hydroxy-)Chloroquin von Bedeutung sein.^{99,100} So haben Lee et al. nachgewiesen, dass die Konzentration des aktiven Metaboliten N-Desethyl-Hydroxychloroquin vom Genotyp des Cytochroms CYP2D6 abhängt.¹⁰¹

Bedeutung der eigenen Untersuchungen für die augenärztlichen Vorsorgeuntersuchungen

Vor allem in Anbetracht der im Frühstadium häufig bestehenden Symptomarmut ist die Notwendigkeit regelmäßiger augenärztlicher Untersuchungen unter einer laufenden (Hydroxy-)Chloroquin-Therapie mittlerweile unbestritten. In der Vergangenheit aber wurde von einigen Autoren der Sinn eines Screenings aufgrund niedriger Kosteneffektivität angezweifelt.^{102,103} May et al. postulieren, dass bei Hydroxychloroquin-PatientInnen, die eine

Tagesdosis unter 6,5 mg/ kg Körpergewicht einnehmen und keine der bekannten Risikofaktoren aufweisen ein Screening gar nicht erforderlich sei.

Bezogen auf Hydroxychloroquin und die AAO-Leitlinien von 2011 halten McClellan et al. die Kosteneffektivität für akzeptabel.^{46,104} Diese ließe sich noch steigern, wenn nur eine objektive Untersuchungsmodalität (z.B. OCT) eingesetzt würde. FAF- und OCT-Untersuchung seien zusammengenommen etwa so teuer wie eine mfERG-Untersuchung, zudem sei letztere schwieriger in der Durchführung und der Interpretation. Außerdem wird ein späterer Beginn der Untersuchungen ab dem 7. Jahr nach Therapiebeginn diskutiert. Da die durchschnittliche Einnahmedauer von Hydroxychloroquin bei 6 Jahren liege, würde das Screening somit bei einem Großteil der PatientInnen völlig entfallen. Gerechtfertigt sei dies durch die von Wolfe et al. berechnete Inzidenz von 0.33% bei 7-jähriger Einnahmedauer. Laut AAO-Leitlinien von 2011 ist ein Screening erst ab einer Inzidenz von etwa 1% sinnvoll.¹⁰⁵

Auf der anderen Seite gibt es Autoren, die für alle PatientInnen den Beginn der Vorsorgeuntersuchung unmittelbar mit Aufnahme der medikamentösen Therapie empfehlen, was im klinischen Alltag ohnehin häufig praktiziert wird.^{32,106,107} Das Risiko sei andernfalls zu hoch, dass die PatientInnen auch nach Ablauf der Frist niemals den Augenarzt aufsuchen würden. Außerdem könne der Augenarzt/ die Augenärztin solchermaßen von Beginn an jährliche Neubewertungen des Risikoprofils vornehmen.

Die Ergebnisse unserer PatientInnenbefragung (Publikation 2) belegen die drastische Auswirkung der Chloroquin-Makulopathie auf die Lebensqualität der PatientInnen, was die die Notwendigkeit augenärztlicher Vorsorgeuntersuchungen unterstreicht.⁵⁰ Zu bedenken ist, dass PatientInnen mit toxischen Netzhautschäden in der Regel auch unter einer rheumatologischen Grunderkrankung leiden, mit entsprechenden zusätzlichen Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens.^{108,109} Der unsererseits verwendete Fragebogen VFQ-25 wurde zur gezielten Messung der Sehkraft-bezogenen Lebensqualität entwickelt.¹¹⁰ Zwar wird auch das Allgemeinbefinden in der Subskala „Allgemeine Gesundheit“ abgefragt, diese geht aber nicht in die Gesamtpunktzahl mit ein. Die sehr niedrige Punktzahl in dieser Subskala verdeutlicht, dass die allumfängliche Lebensqualität – sofern messbar - noch unter der unsererseits gemessenen Sehkraft-bezogenen Lebensqualität liegen dürfte.

Der Nachweis protektiver ABCA4-Varianten lässt die molekulargenetische Diagnostik vor Beginn einer (Hydroxy-)Chloroquin-Therapie sinnvoll erscheinen. Ein hohes kombiniertes

genetisches und nicht-genetisches Risikoprofil sollte Anlass geben, die Therapie zu überdenken. Der Routineeinsatz der Molekulargenetik ist mangels Erstattung durch die Krankenkassen bislang nicht möglich.

Trotz des Nachweises einer genetischen Komponente bleiben die augenärztlichen Kontrolluntersuchungen aber unersetzlich in der Diagnostik des toxischen Netzhautschadens. Bei allem technologischen Fortschritt ist die Computerperimetrie nach wie vor von zentraler Bedeutung. Sie ist im Gegensatz zur retinalen Bildgebung oder zum mfERG in jeder augenärztlichen Praxis verfügbar. Ihr Nachteil liegt in der Kombination aus psychophysischer Methodik und relativ langer Untersuchungsdauer: Es wird die volle Aufmerksamkeit des/ der Patient/-in über mehrere Minuten vorausgesetzt, was nur unter guter Anleitung des Personals verwertbare Ergebnisse liefert. Aus unserer Erfahrung sind falsch-positive Befunde häufiger als falsch-negative. Dennoch müssen jegliche Auffälligkeiten in der Perimetrie, insbesondere (peri-)zentral lokalisierte Skotome ernst genommen werden und Anlass zur retinal-bildgebenden oder elektrophysiologischen Diagnostik geben.

Wir konnten nachweisen, dass Patientinnen, die Chloroquin eingenommen haben aber keine Zeichen einer Makulopathie aufweisen, keine relevanten Veränderungen des mfERG zeigen (Publikation 3).⁵³ Dies spricht für einen klar abgrenzbaren Beginn der Erkrankung und gegen einen allmählichen Prozess im Sinne einer kontinuierlichen Funktionsminderung durch das Medikament. Ein gegenüber der Altersnorm reduziertes, reproduzierbar pathologisches mfERG muss daher als sicheres Zeichen einer Makulopathie betrachtet werden, selbst wenn die retinale Bildgebung keine eindeutigen Auffälligkeiten zeigt. Die seltene Kombination aus typischem Gesichtsfeldausfall aber regelrechten Funduskopie-, FAF- und OCT-Befunden wurde von Marmor et al. bei 11 PatientInnen beschrieben.¹¹¹ Bei diesen PatientInnen wurde kein mfERG abgeleitet, es wäre aber zu erwarten, dass es pathologisch ausfallen würde.

Die Untersuchung von PatientInnen mit einer beginnenden Chloroquin-Makulopathie (Publikation 5) zeigt, dass die FAF im Frühstadium der Erkrankung dem OCT und dem mfERG unterlegen ist. Die FAF lieferte hier im Wesentlichen regelrechte Befunde, was die generelle Notwendigkeit dieser Modalität in Frage stellt. Beim Vollbild der Makulopathie ist die FAF eindeutig und eindrucksvoll verändert, was dann keinen Zweifel an der Diagnose lässt und auch das OCT entbehrlich erscheinen lässt. Die FAF eignet sich insbesondere für Verlaufsuntersuchungen bei bereits eingetretener Makulopathie, wobei sich nach Absetzen

des Medikamentes aus einem Krankheitsprogress aber keine weiteren klinisch relevanten Konsequenzen ableiten lassen.

Unsere Publikation 5 verdeutlicht zudem, dass auch das OCT sehr genau untersucht werden muss, da die Veränderungen der äußeren Netzhautschichten im Frühstadium ebenfalls subtil sind. Natürlich müssen alle erhobenen Befunde berücksichtigt werden. Sensitivität und Spezifität der einzelnen Methoden ergänzen sich, außerdem variieren die Befunde der Methoden zwischen den einzelnen PatientInnen.¹¹¹

Die PatientInnenbefragung zu den durchgeführten augenärztlichen Untersuchungen (Publikation 2) belegt, dass die fortdauernde Existenz toxischer Netzhautschäden auch auf eine Fehlinterpretation pathologischer Befunde zurückzuführen ist.^{107,112} Nur bei einer von 10 Patientinnen wurde eine toxische Makulopathie vor Beschwerdebeginn diagnostiziert.⁵⁰ Allerdings wurden diese Daten vor der breiten Einführung hochauflösender OCT-Verfahren bzw. der FAF erhoben. Es ist zu erwarten, dass der routinemäßige Einsatz retinal-bildgebender Verfahren die Prävalenz schwerwiegender toxischer Netzhautschäden senkt. Entsprechende Daten, die diese Hoffnung stützen, liegen allerdings noch nicht vor.

Die Seltenheit der (Hydroxy-)Chloroquin-Makulopathie ist einerseits erfreulich, andererseits ein wesentlicher Grund für den Fortbestand der Erkrankung. So ist den meisten AugenärztInnen vermutlich nie eine toxische Makulopathie begegnet.¹¹³ Eine diesbezügliche kontinuierliche medizinische Fortbildung ist daher wichtig. Es wäre zudem sinnvoll, die ärztliche Entscheidungsfindung durch eine automatisierte Auswertung bildgebender Befunde zu unterstützen: So könnte im OCT die Integrität der äußeren Netzhautschichten, insbesondere der ellipsoiden Zone bestimmt werden. In dieser Hinsicht vorbildlich sind Scheimpflug-Kameras, die nicht nur eine grafische Oberflächendarstellung der Hornhaut liefern, sondern anhand der Messwerte auch die Keratokonus-Wahrscheinlichkeit berechnen. Im Bereich der Dermatologie wurde vor kurzem eine auf künstlichen neuronalen Netzen basierende Software entwickelt, die Hautläsionen unterschiedlicher Dignität ähnlich gut differenzieren kann wie ein Konsortium erfahrener Hautärzte.¹¹⁴

Für das mfERG ist mit dem in Publikation 4 vorgestelltem Computerprogramm bereits eine semiautomatisierte Auswertung möglich. Die Software berücksichtigt dabei alle aufgezeichneten Daten und liefert anschauliche Darstellungen in zwei und drei Dimensionen. Gerade an älteren mfERG-Geräten ist häufig nur ein Vergleich der Mittelwerte der einzelnen

Exzentrizitäten mit entsprechenden Normwerten möglich während die vergleichsweise hohe räumliche Auflösung der 61 oder 103 Hexagone ungenutzt bleibt. Dem Zeitgeist folgend bedeutet die unsererseits präsentierte Software auch mehr Nachhaltigkeit. Selbst wenn keine kommerziellen Updates mehr verfügbar sind ermöglicht sie in gewissen Grenzen eine Weiterverwendung älterer Hard- und Software.

Ungeachtet allen medizinischen und informationstechnologischen Fortschrittes ist natürlich nach wie vor die Fürsorgepflicht und Expertise des Augenarztes/ der Augenärztin selber gefordert. Computergestützte Befundanalysen ersetzen nicht deren korrekte Bewertung und Einordnung. Um Fehldiagnosen zu vermeiden müssen daher gerade seltene und diagnostisch schwierige Erkrankungen wie die (Hydroxy-)Chloroquin-Makulopathie immer wieder ins Bewusstsein gerückt werden.

Zukunftsansichten

Einige Untersuchungen konnten einen positiven Effekt der Kombination von (Hydroxy-)Chloroquin mit etablierten Chemotherapeutika bzw. einer Strahlentherapie auf verschiedene bösartige Erkrankungen zeigen.¹¹⁵⁻¹¹⁸ Diese Indikationserweiterung und die Tatsache, dass hierbei in der Regel höhere Dosen ordiniert werden als bei rheumatischen Erkrankungen, verleihen den in der vorliegenden Arbeit präsentierten Ergebnissen zusätzliche Relevanz. Leung et al. berichten von 2 Patientinnen, die unter der hohen täglichen Dosis von 1000 mg Hydroxychloroquin bereits nach 11 bzw. 17 Monaten eine Makulopathie entwickelt haben.¹¹⁹

In Deutschland werden OCT und FAF in der Regel als Individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) abgerechnet, was bedeutet, dass die die Kosten dieser Untersuchungen nicht durch die Krankenkasse getragen werden, sondern durch die PatientInnen selber übernommen werden müssen. Es ist zu hoffen, dass sich dies in naher Zukunft ändert, da insbesondere die Untersuchung der Patientinnen im Frühstadium (Publikation 5) die Unerlässlichkeit des OCT verdeutlicht.

Es eröffnen sich Perspektiven für weitere wissenschaftliche Projekte: Der Nachweis ursächlicher biallelischer ABCA4-Mutationen beim M. Stargardt sowie begünstigender bzw. protektiver monoallelischer ABCA4-Mutationen beim GPS[+]-Subtyp der AMD bzw. der ([Hydroxy-]Chloroquin-Makulopathie) wurde bereits zum Anlass genommen, den Phänotyp

dieser drei Makulaerkrankungen noch genauer zu vergleichen. In Arbeit befinden sich neben einer rein qualitativen Analyse auch quantitative Untersuchungen des mfERG und der FAF.

In Entwicklung ist zudem eine Software zur halbautomatisierten Kombination struktureller und funktioneller Untersuchungsdaten, insbesondere von Computerperimetrie und mfERG sowie FAF und OCT. Vergleichbare Bestrebungen gab es bereits zur Korrelation von OCT- und mikroperimetrischen Daten (erhoben mit dem Scanning Laser Ophthalmoscope) bei PatientInnen mit erblichen Netzhauterkrankungen.^{120,121} Ziel ist, die Defizite der einen Methode durch die Stärken der anderen auszugleichen: Computerperimetrie und mfERG ermöglichen eine direkte funktionelle Einschätzung, haben aber eine niedrige Ortsauflösung. Auffälligkeiten in der Perimetrie sind zudem häufig mitarbeits- bzw. konzentrationsbedingt. Das mfERG als elektrophysiologische Methode ist sehr artefaktanfällig, die retinale Bildgebung als rein morphologische Methode ist hingegen relativ unempfindlich gegenüber Artefakten und hat eine hohe Ortsauflösung. Kohärente Befunde verschiedener Methoden an korrespondierenden Netzhautorten könnten die diagnostische Aussagekraft verbessern und die Einschätzung fokaler Auffälligkeiten erleichtern.

Anhand molekulargenetischer Cytochrom-Analysen des bereits bezüglich der ABCA4-Varianten untersuchten Patientenkollektivs sollte zu klären sein, ob Unterschiede im Metabolismus eine weitere Ursache für die variable Vulnerabilität bezüglich toxischer Netzhautschäden sind.

Zusammenfassung

Die (Hydroxy-)Chloroquin-Makulopathie ist eine seltene Erkrankung und ihre Diagnose im Frühstadium schwierig. Im fortgeschrittenen Stadium ist sie irreversibel und kann trotz Absetzen des Medikamentes zu einem progredienten visuellen Funktionsverlust führen. Diese Kombination macht die augenärztliche Vorsorge zu einer besonderen Herausforderung.

Patientinnen mit Chloroquin-Makulopathie wurden sowohl hinsichtlich ihrer sehkraftbezogenen Lebensqualität als auch bezüglich des Umfangs der Früherkennungsuntersuchungen befragt. Auch im Vergleich zu PatientInnen mit andersartigen Netzhauterkrankungen zeigte sich die Lebensqualität der Chloroquin-Patientinnen hochgradig eingeschränkt. Zudem wurde nur die Hälfte der Patientinnen mit allen empfohlenen Screening-Methoden untersucht. Das erklärte Ziel der Vorsorge, die Diagnose der Erkrankung vor Symptombeginn, blieb die Ausnahme. Sowohl die Vernachlässigung relevanter Untersuchungsmethoden als auch die Fehlinterpretation pathologischer Befunde trägt zum Entstehen der Krankheit bei.

Der Stellenwert einzelner Risikofaktoren wurde durch den Vergleich gesunder und erkrankter Chloroquin-PatientInnen untersucht. Die erkrankten PatientInnen waren signifikant älter und länger exponiert als die gesunden, die beiden Gruppen ließen sich aber nicht eindeutig voneinander trennen. Dies war der Anlass für molekulargenetische Untersuchungen von Genen, die Makulaerkrankungen ähnlichen Phänotyps verursachen (altersbedingte Makuladegeneration und Morbus Stargardt). Drei synonyme Varianten des ABCA4-Genes zeigten selbst nach Korrektur der Umweltfaktoren einen protektiven Effekt bezüglich der Entstehung einer toxischen Makulopathie. Es existiert also eine genetische Komponente der Erkrankung.

Das multifokale Elektroretinogramm wird in den aktuellen Leitlinien der American Academy of Ophthalmology als Zusatzuntersuchung beim Screening auf toxische Makulaschäden empfohlen. Die Interpretation der Befunde ist bedingt durch die Komplexität und das Volumen der Daten allerdings schwieriger als z.B. bei der Perimetrie oder der retinalen Bildgebung. Um dies für wissenschaftliche Fragestellungen aber vor allem für den klinischen Alltag zu erleichtern wurde ein Computerprogramm entwickelt, das einen Vergleich mit Normwerten

oder zwischen verschiedenen Patientengruppen unter anderem anhand von Differenzplots und t-Test-Plots ermöglicht.

Zur Klärung des zeitlichen Verlaufs des toxischen Netzhautschadens wurden zusätzlich zu den PatientInnen mit dem Vollbild einer Chloroquin-Makulopathie zwei weitere Patientengruppen untersucht: 1. PatientInnen, die zwar Chloroquin einnehmen aber hierunter symptomlos sind bzw. keine klinischen Zeichen einer Makulopathie aufweisen; 2. PatientInnen mit einer Makulopathie im Frühstadium. Bei den asymptomatischen PatientInnen ergaben sich im multifokalen ERG allenfalls dezente Auffälligkeiten im Vergleich zu einer augengesunden Kontrollgruppe ohne Einnahme von Chloroquin. Dies belegt, dass der Makulopathie keine kontinuierliche Verschlechterung der Makulafunktion vorausgeht.

PatientInnen mit einer Makulopathie im Frühstadium zeigten sowohl in der Perimetrie als auch dem OCT und dem multifokalen Elektroretinogramm eindeutig pathologische Befunde. Die Fundusautofluoreszenzaufnahme hingegen war regelrecht oder zumindest nicht auf typische Art im Sinne einer Schießscheibenmakulopathie verändert. Diese Methode eignet sich somit nicht zur Früherkennung.

Die Zukunft des Screenings auf toxische Netzhautschäden liegt aus unserer Sicht in der automatisierten Auswertung kombinierter struktureller (optische Kohärenztomographie, Fundusautofluoreszenzaufnahme) und funktioneller (Perimetrie, multifokales Elektroretinogramm) Daten. Die genetische Risikoprofilierung vor Beginn einer (Hydroxy-)Chloroquin-Behandlung wäre wünschenswert. Die Kosteneffizienz ist derzeit noch nicht gegeben, was sich durch den Fortschritt im Bereich der Molekulargenetik aber in näherer Zukunft ändern könnte.

Literaturverzeichnis

1. Pascolo S (2016) Time to use a dose of Chloroquine as an adjuvant to anti-cancer chemotherapies. *Eur.J.Pharmacol.* 771:139-44.
2. Schlitzer M (2007) Malaria chemotherapeutics part I: History of antimalarial drug development, currently used therapeutics, and drugs in clinical development. *ChemMedChem.* 2:944-86.
3. Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P, Shoenfeld Y (2012) Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. *Clin.Rev.Allergy Immunol.* 42:145-53.
4. Thu AM, Phyto AP, Landier J, Parker DM, Nosten FH (2017) Combating multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria. *FEBS J.* 284:2569-78.
5. Clark P, Casas E, Tugwell P, Medina C, Gheno C, Tenorio G et al (1993) Hydroxychloroquine compared with placebo in rheumatoid arthritis. A randomized controlled trial. *Ann.Intern.Med.* 119:1067-71.
6. Molad Y, Gorshtein A, Wysenbeek AJ, Guedj D, Majadla R, Weinberger A et al (2002) Protective effect of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus. Prospective long-term study of an Israeli cohort. *Lupus ;* 11:356-61.
7. SCULL E (1962) Chloroquine and hydroxychloroquine therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 5:30-6.
8. Jiang LW, Maher VM, McCormick JJ, Schindler M (1990) Alkalinization of the lysosomes is correlated with ras transformation of murine and human fibroblasts. *J.Biol.Chem.* 265:4775-7.

9. Ohkuma S, Poole B (1978) Fluorescence probe measurement of the intralysosomal pH in living cells and the perturbation of pH by various agents. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* ; 75:3327-31.
10. Sundelin SP, Terman A (2002) Different effects of chloroquine and hydroxychloroquine on lysosomal function in cultured retinal pigment epithelial cells. *APMIS* ; 110:481-9.
11. Lee SJ, Silverman E, Bargman JM (2011) The role of antimalarial agents in the treatment of SLE and lupus nephritis. *Nat.Rev.Nephrol.* 7:718-29.
12. Rainsford KD, Parke AL, Clifford-Rashotte M, Kean WF (2015) Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Inflammopharmacology.* 23:231-69.
13. Clancy RM, Markham AJ, Buyon JP (2016) Endosomal Toll-like receptors in clinically overt and silent autoimmunity. *Immunol.Rev.* 269:76-84.
14. Kuznik A, Bencina M, Svajger U, Jeras M, Rozman B, Jerala R (2011) Mechanism of endosomal TLR inhibition by antimalarial drugs and imidazoquinolines. *J.Immunol.* 186:4794-804.
15. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C et al (2008) EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann.Rheum.Dis.* 67:195-205.
16. Al-Bari MA (2015) Chloroquine analogues in drug discovery: new directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases. *J.Antimicrob.Chemother.* 70:1608-21.
17. CAMBIAGGI A (1957) Unusual ocular lesions in a case of systemic lupus erythematosus. *AMA.Arch.Ophthalmol.* 57:451-3.

18. HOBBS HE, SORSBY A, FREEDMAN A (1959) Retinopathy following chloroquine therapy. *Lancet* ; 2:478-80.
19. Noupuu K, Lee W, Zernant J, Greenstein VC, Tsang S, Allikmets R (2016) Recessive Stargardt disease phenocopying hydroxychloroquine retinopathy. *Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol.* 254:865-72.
20. Tanna P, Strauss RW, Fujinami K, Michaelides M (2016) Stargardt disease: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options. *Br.J.Ophthalmol.*
21. Holz FG, Steinberg JS, Gobel A, Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S (2015) Fundus autofluorescence imaging in dry AMD: 2014 Jules Gonin lecture of the Retina Research Foundation. *Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol.* 253:7-16.
22. Tehrani R, Ostrowski RA, Hariman R, Jay WM (2008) Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Semin.Ophthalmol.* 23:201-9.
23. Ding HJ, Denniston AK, Rao VK, Gordon C (2016) Hydroxychloroquine-related retinal toxicity. *Rheumatology.(Oxford)* ; 55:957-67.
24. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF (2016) Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology* ; 123:1386-94.
25. Rodriguez-Padilla JA, Hedges TR, III, Monson B, Srinivasan V, Wojtkowski M, Reichel E et al (2007) High-speed ultra-high-resolution optical coherence tomography findings in hydroxychloroquine retinopathy. *Arch.Ophthalmol.* 125:775-80.
26. Chen E, Brown DM, Benz MS, Fish RH, Wong TP, Kim RY et al (2010) Spectral domain optical coherence tomography as an effective screening test for hydroxychloroquine retinopathy (the "flying saucer" sign). *Clin.Ophthalmol.* 4:1151-8.

27. Kellner U, Kraus H, Foerster MH (2000) Multifocal ERG in chloroquine retinopathy: regional variance of retinal dysfunction. *Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol.* 238:94-7.
28. Pasadhika S, Fishman GA, Choi D, Shahidi M (2010) Selective thinning of the perifoveal inner retina as an early sign of hydroxychloroquine retinal toxicity. *Eye (Lond)* ; 24:756-62.
29. Rosenthal AR, Kolb H, Bergsma D, Huxsoll D, Hopkins JL (1978) Chloroquine retinopathy in the rhesus monkey. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 17:1158-75.
30. Rynes RI (1997) Antimalarial drugs in the treatment of rheumatological diseases. *Br.J.Rheumatol.* 36:799-805.
31. SCHERBEL AL, HARRISON JW, ATDJIAN M (1958) Further observations on the use of 4-aminoquinoline compounds in patients with rheumatoid arthritis or related diseases. *Cleve.Clin.Q.* 25:95-111.
32. Browning DJ (2016) The Prevalence of Hydroxychloroquine Retinopathy and Toxic Dosing, and the Role of the Ophthalmologist in Reducing Both. *Am.J.Ophthalmol.* 166:ix-xi.
33. Mavrikakis I, Sfikakis PP, Mavrikakis E, Rougas K, Nikolaou A, Kostopoulos C et al (2003) The incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine: a reappraisal. *Ophthalmology* ; 110:1321-6.
34. Melles RB, Marmor MF (2014) The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol.* 132:1453-60.
35. Pluta JP, Ruther K (2009) [Retinal damage by (hydroxy)chloroquine intake: published evidence for an efficient ophthalmological follow-up]. *Klin.Monbl.Augenheilkd.* 226:891-6.

36. Shinjo SK, Maia OO, Jr., Tizziani VA, Morita C, Kochen JA, Takahashi WY et al (2007) Chloroquine-induced bull's eye maculopathy in rheumatoid arthritis: related to disease duration? *Clin.Rheumatol.* 26:1248-53.
37. Cox NH, Paterson WD (1994) Ocular toxicity of antimalarials in dermatology: a survey of current practice. *Br.J.Dermatol.* 131:878-82.
38. Bernstein HN (1983) Ophthalmologic considerations and testing in patients receiving long-term antimalarial therapy. *Am.J.Med.* 75:25-34.
39. Finbloom DS, Silver K, Newsome DA, Gunkel R (1985) Comparison of hydroxychloroquine and chloroquine use and the development of retinal toxicity. *J.Rheumatol.* 12:692-4.
40. Dosso A, Rungger-Brandle E (2007) In vivo confocal microscopy in hydroxychloroquine-induced keratopathy. *Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol.* 245:318-20.
41. Yam JC, Kwok AK (2006) Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Hong.Kong.Med.J.* 12:294-304.
42. Grierson DJ (1997) Hydroxychloroquine and visual screening in a rheumatology outpatient clinic. *Ann.Rheum.Dis.* 56:188-90.
43. Shearer RV, Dubois EL (1967) Ocular changes induced by long-term hydroxychloroquine (plaquenil) therapy. *Am.J.Ophthalmol.* 64:245-52.
44. Costedoat-Chalumeau N, Dunogue B, Leroux G, Morel N, Jallouli M, Le G, V et al (2015) A Critical Review of the Effects of Hydroxychloroquine and Chloroquine on the Eye. *Clin.Rev.Allergy Immunol.* 49:317-26.
45. Berufsverband der Augenärzte and Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. Leitlinie Nr. 18: Systemische Medikamente mit Nebenwirkungen am Auge. <http://augeninfo.de/leit/leit18.htm> . 23-12-2001.

Ref Type: Electronic Citation

46. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF (2011) Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* ; 118:415-22.
47. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, Farjo AA, Mieler WF (2002) Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* ; 109:1377-82.
48. Melles RB, Marmor MF (2015) Pericentral retinopathy and racial differences in hydroxychloroquine toxicity. *Ophthalmology* ; 122:110-6.
49. Bergholz R, Schroeter J, Ruther K (2010) Evaluation of risk factors for retinal damage due to chloroquine and hydroxychloroquine. *Br.J.Ophthalmol.* 94:1637-42.
50. Bergholz R, Ruther K, Tillack H, Jousseaume AM, Schroeter J (2013) [Ophthalmologic screening history and vision-targeted health status of patients suffering from chloroquine maculopathy]. *Ophthalmologie* ; 110:654-62.
51. Revicki DA, Rentz AM, Harnam N, Thomas VS, Lanzetta P (2010) Reliability and validity of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 in patients with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 51:712-7.
52. Burstedt MS, Monestam E (2010) Self-reported quality of life in patients with retinitis pigmentosa and maculopathy of Bothnia type. *Clin.Ophthalmol.* 4:147-54.
53. Bergholz R, Ruther K, Schroeter J, von SC, Salchow DJ (2015) Influence of chloroquine intake on the multifocal electroretinogram in patients with and without maculopathy. *Doc.Ophthalmol.* 130:211-9.

54. Lai TY, Chan WM, Li H, Lai RY, Lam DS (2005) Multifocal electroretinographic changes in patients receiving hydroxychloroquine therapy. *Am.J.Ophthalmol.* 140:794-807.
55. Maturi RK, Yu M, Weleber RG (2004) Multifocal electroretinographic evaluation of long-term hydroxychloroquine users. *Arch.Ophthalmol.* 122:973-81.
56. Bergholz R, Rossel M, Dutescu RM, Voge KP, Salchow DJ (2017) Facilitating the analysis of the multifocal electroretinogram using the free software environment R. *Eur.J.Ophthalmol.* 0.
57. R Development Core Team. R Development Core Team. R: a language and environment for statistical computing. Version 3.2.5. 14-4-2016.
- Ref Type: Computer Program
58. Bergholz R, Rossel M, Schroeter J, Dutescu RM, Salchow DJ (2016) FUNDUS AUTOFLUORESCENCE FINDINGS IN EARLY CHLOROQUINE MACULOPATHY. *Retin.Cases.Brief.Rep.*
59. Kellner S, Weinitz S, Kellner U (2009) Spectral domain optical coherence tomography detects early stages of chloroquine retinopathy similar to multifocal electroretinography, fundus autofluorescence and near-infrared autofluorescence. *Br.J.Ophthalmol.*
60. Kellner U, Renner AB, Tillack H (2006) Fundus autofluorescence and mfERG for early detection of retinal alterations in patients using chloroquine/hydroxychloroquine. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 47:3531-8.
61. Kellner U, Kellner S, Weinitz S (2008) Chloroquine retinopathy: lipofuscin- and melanin-related fundus autofluorescence, optical coherence tomography and multifocal electroretinography. *Doc.Ophthalmol.* 116:119-27.

62. Grassmann F, Bergholz R, Mandl J, Jagle H, Ruether K, Weber BH (2015) Common synonymous variants in ABCA4 are protective for chloroquine induced maculopathy (toxic maculopathy). *BMC.Ophthalmol.* 15:18.
63. Kimchi-Sarfaty C, Oh JM, Kim IW, Sauna ZE, Calcagno AM, Ambudkar SV et al (2007) A "silent" polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity. *Science* ; 315:525-8.
64. McChesney EW, Conway WD, Banks WF, Jr., Rogers JE, Shekosky JM (1966) Studies of the metabolism of some compounds of the 4-amino-7-chloroquinoline series. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 151:482-93.
65. McChesney EW, Banks WF, Jr., Sullivan DJ (1965) Metabolism of chloroquine and hydroxychloroquine in albino and pigmented rats. *Toxicol.Appl.Pharmacol.* 7:627-36.
66. McChesney EW (1983) Animal toxicity and pharmacokinetics of hydroxychloroquine sulfate. *Am.J.Med.* 75:11-8.
67. Frances C, Cosnes A, Duhaut P, Zahr N, Soutou B, Ingen-Housz-Oro S et al (2012) Low blood concentration of hydroxychloroquine in patients with refractory cutaneous lupus erythematosus: a French multicenter prospective study. *Arch.Dermatol.* 148:479-84.
68. Schlote T, Kellner U (2012) [Adverse drug reactions in ophthalmology - update 2011/12]. *Klin.Monbl.Augenheilkd.* 229:273-90.
69. Schlote T, Kellner U (2016) [Adverse Drug Reactions in Ophthalmology--Update 2015/2016]. *Klin.Monbl.Augenheilkd.* 233:203-16.
70. Mackenzie AH (1983) Dose refinements in long-term therapy of rheumatoid arthritis with antimalarials. *Am.J.Med.* 75:40-5.

71. Raines MF, Bhargava SK, Rosen ES (1989) The blood-retinal barrier in chloroquine retinopathy. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 30:1726-31.
72. Pavlidis NA, Petris C, Briassoulis E, Klouvas G, Psilas C, Rempapis J et al (1992) Clear evidence that long-term, low-dose tamoxifen treatment can induce ocular toxicity. A prospective study of 63 patients. *Cancer* ; 69:2961-4.
73. Gianni L, Panzini I, Li S, Gelber RD, Collins J, Holmberg SB et al (2006) Ocular toxicity during adjuvant chemoendocrine therapy for early breast cancer: results from International Breast Cancer Study Group trials. *Cancer* ; 106:505-13.
74. Gualino V, Cohen SY, Delyfer MN, Sahel JA, Gaudric A (2005) Optical coherence tomography findings in tamoxifen retinopathy. *Am.J.Ophthalmol.* 140:757-8.
75. Lee JY, Luc S, Greenblatt DJ, Kalish R, McAlindon TE (2013) Factors associated with blood hydroxychloroquine level in lupus patients: renal function could be important. *Lupus* ; 22:541-2.
76. Chiang E, Jampol LM, Fawzi AA (2014) Retinal toxicity found in a patient with systemic lupus erythematosus prior to 5 years of treatment with hydroxychloroquine. *Rheumatology.(Oxford)* ; 53:2001.
77. Vingerling JR, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT (1996) Age-related macular degeneration and smoking. The Rotterdam Study. *Arch.Ophthalmol.* 114:1193-6.
78. Velilla S, Garcia-Medina JJ, Garcia-Layana A, Dolz-Marco R, Pons-Vazquez S, Pinazo-Duran MD et al (2013) Smoking and age-related macular degeneration: review and update. *J.Ophthalmol.* 2013:895147.
79. Klein R, Cruickshanks KJ, Nash SD, Krantz EM, Nieto FJ, Huang GH et al (2010) The prevalence of age-related macular degeneration and associated risk factors. *Arch.Ophthalmol.* 128:750-8.

80. Lois N, Halfyard AS, Bird AC, Holder GE, Fitzke FW (2004) Fundus autofluorescence in Stargardt macular dystrophy-fundus flavimaculatus. *Am.J.Ophthalmol.* 138:55-63.
81. Holz FG, Bindewald-Wittich A, Fleckenstein M, Dreyhaupt J, Scholl HP, Schmitz-Valckenberg S (2007) Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration. *Am.J.Ophthalmol.* 143:463-72.
82. Bindewald A, Schmitz-Valckenberg S, Jorzik JJ, Dolar-Szczasny J, Sieber H, Keilhauer C et al (2005) Classification of abnormal fundus autofluorescence patterns in the junctional zone of geographic atrophy in patients with age related macular degeneration. *Br.J.Ophthalmol.* 89:874-8.
83. Schmitz-Valckenberg S, Fleckenstein M, Scholl HP, Holz FG (2009) Fundus autofluorescence and progression of age-related macular degeneration. *Surv.Ophthalmol.* 54:96-117.
84. Kellner S, Kellner U, Weber BH, Fiebig B, Weinitz S, Ruether K (2009) Lipofuscin- and melanin-related fundus autofluorescence in patients with ABCA4-associated retinal dystrophies. *Am.J.Ophthalmol.* 147:895-902, 902.
85. Fritsche LG, Fleckenstein M, Fiebig BS, Schmitz-Valckenberg S, Bindewald-Wittich A, Keilhauer CN et al (2012) A subgroup of age-related macular degeneration is associated with mono-allelic sequence variants in the ABCA4 gene. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 53:2112-8.
86. Kjellstrom U (2015) Reduced macular function in ABCA4 carriers. *Mol.Vis.* 21:767-82.
87. Tsybovsky Y, Molday RS, Palczewski K (2010) The ATP-binding cassette transporter ABCA4: structural and functional properties and role in retinal disease. *Adv.Exp.Med.Biol.* 703:105-25.
88. Allikmets R, Singh N, Sun H, Shroyer NF, Hutchinson A, Chidambaram A et al (1997) A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. *Nat.Genet.* 15:236-46.

89. Cremers FP, van de Pol DJ, van DM, den Hollander AI, van Haren FJ, Knoers NV et al (1998) Autosomal recessive retinitis pigmentosa and cone-rod dystrophy caused by splice site mutations in the Stargardt's disease gene ABCR. *Hum.Mol.Genet.* 7:355-62.
90. Riveiro-Alvarez R, Lopez-Martinez MA, Zernant J, Aguirre-Lamban J, Cantalapiedra D, Avila-Fernandez A et al (2013) Outcome of ABCA4 disease-associated alleles in autosomal recessive retinal dystrophies: retrospective analysis in 420 Spanish families. *Ophthalmology* ; 120:2332-7.
91. Allikmets R, Shroyer NF, Singh N, Seddon JM, Lewis RA, Bernstein PS et al (1997) Mutation of the Stargardt disease gene (ABCR) in age-related macular degeneration. *Science* ; 277:1805-7.
92. Rivera A, White K, Stohr H, Steiner K, Hemmrich N, Grimm T et al (2000) A comprehensive survey of sequence variation in the ABCA4 (ABCR) gene in Stargardt disease and age-related macular degeneration. *Am.J.Hum.Genet.* 67:800-13.
93. Duan J, Wainwright MS, Comeron JM, Saitou N, Sanders AR, Gelernter J et al (2003) Synonymous mutations in the human dopamine receptor D2 (DRD2) affect mRNA stability and synthesis of the receptor. *Hum.Mol.Genet.* 12:205-16.
94. Chamary JV, Hurst LD (2005) Evidence for selection on synonymous mutations affecting stability of mRNA secondary structure in mammals. *Genome Biol.* 6:R75.
95. Chamary JV, Parmley JL, Hurst LD (2006) Hearing silence: non-neutral evolution at synonymous sites in mammals. *Nat.Rev.Genet.* 7:98-108.
96. Brest P, Lapaquette P, Souidi M, Lebrigand K, Cesaro A, Vouret-Craviari V et al (2011) A synonymous variant in IRGM alters a binding site for miR-196 and causes deregulation of IRGM-dependent xenophagy in Crohn's disease. *Nat.Genet.* 43:242-5.

97. Maugeri A, van Driel MA, van de Pol DJ, Klevering BJ, van Haren FJ, Tijmes N et al (1999) The 2588G-->C mutation in the ABCR gene is a mild frequent founder mutation in the Western European population and allows the classification of ABCR mutations in patients with Stargardt disease. *Am.J.Hum.Genet.* 64:1024-35.
98. Shroyer NF, Lewis RA, Lupski JR (2001) Analysis of the ABCR (ABCA4) gene in 4-aminoquinoline retinopathy: is retinal toxicity by chloroquine and hydroxychloroquine related to Stargardt disease? *Am.J.Ophthalmol.* 131:761-6.
99. Tett S, Day R, Cutler D (1996) Hydroxychloroquine relative bioavailability: within subject reproducibility. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 41:244-6.
100. Kim KA, Park JY, Lee JS, Lim S (2003) Cytochrome P450 2C8 and CYP3A4/5 are involved in chloroquine metabolism in human liver microsomes. *Arch.Pharm.Res.* 26:631-7.
101. Lee JY, Vinayagamoorthy N, Han K, Kwok SK, Ju JH, Park KS et al (2016) Association of Polymorphisms of Cytochrome P450 2D6 With Blood Hydroxychloroquine Levels in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 68:184-90.
102. Blyth C, Lane C (1998) Hydroxychloroquine retinopathy: is screening necessary? *BMJ* ; 316:716-7.
103. May K, Metcalf T, Gough A (1998) Screening for hydroxychloroquine retinopathy. Screening should be selective. *BMJ* ; 317:1388-9.
104. McClellan AJ, Chang JS, Smiddy WE (2016) AIMING FOR THE BULL'S EYE: The Cost-Utility of Screening for Hydroxychloroquine Retinopathy. *Retina* .
105. Wolfe F, Marmor MF (2010) Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.(Hoboken.)* ; 62:775-84.

106. Blomquist PH, Chundru RK (2002) Screening for hydroxychloroquine toxicity by Texas ophthalmologists. *J.Rheumatol.* 29:1665-70.
107. Browning DJ (2013) Impact of the revised american academy of ophthalmology guidelines regarding hydroxychloroquine screening on actual practice. *Am.J.Ophthalmol.* 155:418-28.
108. Krasselt M, Baerwald C (2017) Sex, Symptom Severity, and Quality of Life in Rheumatology. *Clin.Rev.Allergy Immunol.*
109. Chaigne B, Finckh A, Alpizar-Rodriguez D, Courvoisier D, Ribi C, Chizzolini C (2017) Differential impact of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis on health-related quality of life. *Qual.Life Res.* 26:1767-75.
110. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, Spritzer K, Berry S, Hays RD (2001) Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch.Ophthalmol.* 119:1050-8.
111. Marmor MF, Melles RB (2014) Disparity between visual fields and optical coherence tomography in hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* ; 121:1257-62.
112. Nika M, Blachley TS, Edwards P, Lee PP, Stein JD (2014) Regular examinations for toxic maculopathy in long-term chloroquine or hydroxychloroquine users. *JAMA Ophthalmol.* 132:1199-208.
113. Browning DJ (2002) Hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy: screening for drug toxicity. *Am.J.Ophthalmol.* 133:649-56.
114. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, Ko J, Swetter SM, Blau HM et al (2017) Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature* ; 542:115-8.
115. Zhang Y, Liao Z, Zhang LJ, Xiao HT (2015) The utility of chloroquine in cancer therapy. *Curr.Med.Res.Opin.* 31:1009-13.

116. Solomon VR, Lee H (2009) Chloroquine and its analogs: a new promise of an old drug for effective and safe cancer therapies. *Eur.J.Pharmacol.* 625:220-33.
117. Geser A, Brubaker G, Draper CC (1989) Effect of a malaria suppression program on the incidence of African Burkitt's lymphoma. *Am.J.Epidemiol.* 129:740-52.
118. Savarino A, Lucia MB, Giordano F, Cauda R (2006) Risks and benefits of chloroquine use in anticancer strategies. *Lancet Oncol.* 7:792-3.
119. Leung LS, Neal JW, Wakelee HA, Sequist LV, Marmor MF (2015) Rapid Onset of Retinal Toxicity From High-Dose Hydroxychloroquine Given for Cancer Therapy. *Am.J.Ophthalmol.* 160:799-805.
120. Charbel IP, Troeger E, Finger R, Holz FG, Wilke R, Scholl HP (2010) Structure-function correlation of the human central retina. *PLoS.One.* 5:e12864.
121. Lenassi E, Troeger E, Wilke R, Hawlina M (2012) Correlation between macular morphology and sensitivity in patients with retinitis pigmentosa and hyperautofluorescent ring. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 53:47-52.

Danksagung

Als erstes möchte ich Frau Prof. Dr. Antonia M. Jousen danken. Sie hat es mir ermöglicht, meine Projekte und diese Habilitationsarbeit in der Klinik für Augenheilkunde der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchzuführen.

Großer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Klaus W. Rütger und Herrn Dr. Jan Schroeter, die mich bereits im Studium für die Augenheilkunde begeistert haben. Die Promotion bei Herrn Prof. Rütger und das von ihm und Herrn Dr. Schroeter vermittelte Wissen bildeten den Grundstein sowohl für alle folgenden wissenschaftlichen Projekte als auch für die klinische Tätigkeit.

Der aktuellen und ehemaligen Besetzung der Neuroophthalmologie/ Elektrophysiologie, Frau Anja Brune und Frau Nadja Abbas, Frau Carola Lehrhaft und Frau Monika Bohne danke ich für ihre zum Teil langjährige Mitarbeit in der täglichen Routine. Ihre Sorgfalt, Zuverlässigkeit und Menschlichkeit garantieren das Funktionieren unserer sehr speziellen Sprechstunde!

Herrn Prof. Dr. Daniel J. Salchow, Frau Mirjam Rossel, Frau PD Dr. Ebba C. Schwarz, den Kolleginnen der Orthoptik sowie allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Augenheilkunde danke ich für Ihre Kollegialität und ihren Anteil am Gelingen dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Bernhard H.F. Weber und Herrn Dr. Felix Graßmann aus dem Zentrum für Humangenetik Regensburg danke ich für die ergiebige wissenschaftliche Zusammenarbeit, die zum Nachweis der protektiven ABCA4-Varianten geführt hat.

Meinen Eltern, Michael und Brigitte Bergholz, meinem Bruder Robert sowie allen Freundinnen und Freunden danke ich für ihre bedingungslose Unterstützung.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Berlin, den 8.11.2017

Dr. med. Richard Bergholz