

3. Chloroquinretinopathie

Die Basistherapie bestimmter Autoimmunerkrankungen, z.B. rheumatoide Arthritis, Lupus erythematoses, wird häufig mit Chloroquin bzw. Hydroxychloroquin durchgeführt.

Chloroquin und Hydroxychloroquin können dosisabhängig eine toxische Retinopathie verursachen.

Das klinische Bild der Chloroquinretinopathie wurde erstmalig 1957 von Cambiaggi beschrieben [10]. Er berichtete von einem an Lupus erythematoses erkrankten Patienten mit einer ungewöhnlichen Makulaveränderung, die er jedoch zunächst nicht mit der Chloroquineinnahme in Verbindung brachte. Die Korrelation zwischen Chloroquineinnahme und induzierter Retinopathie wurde erstmalig 1959 von Hobbs beschrieben [11].

Der klassische Verlauf der Chloroquinretinopathie wurde nachfolgend oft übereinstimmend dargestellt. Das klinische Bild zu Beginn der Chloroquinretinopathie wird bestimmt durch Farbsehstörungen, parazentrale Gesichtsfeldausfälle, Visusminderungen und leichte Veränderungen des retinalen Pigmentepithels im Bereich der Makula. Im fortgeschrittenen Stadium können sich die Makulaveränderungen bis zum klinischen Bild der Schießscheibenmakulopathie („Bull’s eye“-Makulopathie) entwickeln. Im irreversiblen Endstadium zeigen sich auch periphere Netzhautveränderungen.

Der Mechanismus der Chloroquin- bzw. Hydroxychloroquinretinopathie ist noch nicht geklärt.

Histopathologische Untersuchungen beim Tier zeigten bereits innerhalb einer Woche nach Chloroqingabe membranartige Einlagerungen in den Ganglienzellen, in den Amakrinen Zellen sowie in den Bipolar- und Horizontalzellen [1,6,7,12].

Die membranartigen Einlagerungen weisen meist eine lamellenartige, spiralenförmige Struktur auf. Die Entstehung der membranartigen Einlagerungen ist noch nicht eindeutig geklärt. Abraham and Hendy vermuten eine lysosomale Herkunft [13], die Arbeitsgruppe von Rosenthal nimmt einen Ursprung vom endoplasmatischen Retikulum an [6].

Im weiteren Verlauf erscheinen die membranartigen Einlagerungen auch in den Photorezeptoren und führen hier zur Degeneration der Stäbchen und Zapfen.

Auffällig ist, daß die membranösen Einlagerungen in den Photorezeptoren zur Degeneration der Rezeptorzellen führen, während sie in den Ganglienzellen und in den Zellen der inneren Körnerschicht auch in größeren Mengen nicht zur Zelldegeneration führen [12].

Im weit fortgeschrittenen Verlauf kommt es zur Zerstörung und Atrophie des retinalen Pigmentepithels.

Es wird diskutiert, daß die membranösen Einlagerungen durch die Hemmung der lysosomalen Phospholipase in den retinalen Ganglienzellen [25] oder der Proteinbiosynthese in den Photorezeptoren bzw. im retinalen Pigmentepithel entstehen [26, 27].

Bei den histologischen Untersuchungen der Retina bei Tier und Mensch waren die schwersten pathologischen Veränderungen vor allem parafoveal lokalisiert. In allen Stadien der Chloroquinretinopathie zeigt sich ein typisches Muster: ausgeprägte pathologische Veränderungen parafoveal, während Fovea und Peripherie weniger betroffen sind.

Chloroquin und Hydroxychloroquin können dosisabhängig bei einer Langzeiteinnahme zur Schädigung der Netzhautfunktion führen. Während Frühveränderungen noch reversibel sein können, ist ein Fortschreiten der Erkrankung nach Absetzen des Medikaments beobachtet worden [14].

Chloroquin bindet an Melanin und kann dadurch noch Jahre nach Beendigung der Therapie im Serum und im Urin nachgewiesen werden [15]. Chloroquin und Hydroxychloroquin binden auch an das Melanin des retinalen Pigmentepithels. Dies führt zur Konzentration der Substanzen und trägt möglicherweise zur Verlängerung ihres toxischen Effektes bei [16].

Zur Vermeidung einer toxischen Retinopathie gibt es Empfehlungen, dass eine tägliche Dosis von 4 mg/kg/Tag Chloroquin und 6,5 mg/kg/Tag Hydroxychloroquin nicht überschritten werden sollte [17, 54]. Eine kumulative Gesamtdosis für Chloroquin von 300 g und für Hydroxychloroquin von 1330g wird als kritisch angesehen[54]. Hydroxychloroquin ist wesentlich weniger toxisch als Chloroquin. Hydroxychloroquinretinopathien sind jedoch auch beobachtet worden.

Die Häufigkeit einer Retinopathie liegt bei Hydroxychloroquineinnahme zwischen 0,5-3,5% [18, 19] und bei Chloroquineinnahme zwischen 10-25% [20].

Es wurde auch über toxische Retinopathien nach kurzer Medikamenteneinnahme berichtet [21-23], während Fälle bekannt sind, bei denen auch nach langer hoher Dosierung keine toxische Retinopathie auftrat [24].

Patienten mit längerer Chloroquin- bzw. Hydroxychloroquintherapie sollten halbjährlich bis jährlich ophthalmologisch untersucht werden, um die Nebenwirkung der toxischen Retinopathie, die in schweren Fällen zur Erblindung führen kann, zu vermeiden. Die regelmäßige Untersuchung des Visus, des Farbensehens, des Gesichtsfeldes sowie die Durchführung der Fundusspiegelung, der Fluoreszenzangiographie, der Elektroretinographie und –okulographie werden zur Zeit in der Literatur vorgeschlagen, wobei umstritten ist, welche Methode zur Früherkennung einer beginnenden Chloroquinretinopathie am besten geeignet ist. Eine Kombination aus Fundusspiegelung, Visus- und Farbsinnprüfung sowie Gesichtsfelderhebung wird derzeit am häufigsten empfohlen [2-4]. Vergleichende Studien zu den verschiedenen Screeningverfahren fehlen bisher.