

## 6. Diskussion

Bei den in dieser Studie untersuchten Patienten wurden verschiedene Screeningmethoden zur Früherkennung von retinalen Schäden bei Langzeittherapie mit Chloroquin bzw. Hydroxychloroquin analysiert. Außerdem wurde untersucht, ob das mf-ERG als Screeningmethode geeignet ist, wenn andere Untersuchungsmethoden z.B. das Farbsehen oder die Perimetrie nicht anwendbar sind bzw. keine eindeutigen Resultate zeigen.

Die multifokale lokale Blitzreizung im mf-ERG mißt die Funktion der Photorezeptoren und Bipolarzellen am hinteren Pol der Netzhaut. Im Gegensatz zum Ganzfeld-ERG, an dem die Makula nur einen geringen Anteil hat, bietet das mf-ERG die Möglichkeit, die Netzhautfunktion für verschiedene Bereiche des hinteren Pols differenziert zu beurteilen [9].

In einer Vorstudie wurde bereits gezeigt, daß bei einer Chloroquinretinopathie, trotz eines normalen Ganzfeld-ERGs, im mf-ERG schwere Funktionsstörungen im makulären Bereich erkennbar sein können [5].

Die Ergebnisse des mf-ERGs zeigen in der vorliegenden Studie vor allem Funktionsstörungen bei Ring 2 und Ring 3, also para- und perifoveal. Die nahe und mittlere Netzhautperipherie (Ring 4 und Ring 5) ist am wenigsten betroffen. Dieses pathologische Verteilungsmuster entspricht den Ergebnissen histologischer Untersuchungen beim Menschen und beim Tier. Im fortgeschrittenen Stadium der Chloroquin- bzw. Hydroxychloroquinretinopathie wird ein starker Verlust der Stäbchen und Zapfen beschrieben, während die Bipolar- und Ganglienzellen erhalten bleiben [1,6,7]. In der Fovea bleiben die Zapfen anfänglich erhalten, während es parafoveal zu einem starken Verlust kommt. Die para- und perifovealen Zapfen sind offensichtlich anfälliger gegenüber Chloroquin bzw. Hydroxychloroquin als die Zapfen in der Fovea. Histologische Untersuchungen der Netzhaut zeigten außerdem, daß die Stäbchen eher betroffen sind als die Zapfen [6]. Folglich könnte man vermuten, daß aufgrund des anfänglichen Verlustes der Stäbchen die Fovea einen geringeren Funktionsverlust als die parafoveale Netzhautregion erleidet.

Aufgrund der Stäbchen- und Zapfenverteilung würde man dann jedoch den schwersten Funktionsverlust in der nahen und mittleren Netzhautperipherie (bei ca. 20°) erwarten.

In dieser Studie wurde allerdings gezeigt, daß die Regionen der nahen und mittleren Netzhautperipherie (Ring 4 und Ring 5) am wenigsten betroffen waren. Ähnliche Ergebnisse wurden bereits in einer Vorstudie beobachtet [5].

Aus den vorliegenden Untersuchungsergebnissen läßt sich nicht eindeutig schließen, ob Amplitudenreduktionen oder Gipfelzeitverlängerungen bei der Chloroquin- bzw. Hydroxychloroquinretinopathie eher auftreten. Insgesamt wurden

Amplitudenreduktionen häufiger beobachtet als Gipfelzeitverlängerungen.

Die regionale Verteilung der pathologischen Veränderungen war für beide Parameter (Amplitudenreduktion und Gipfelzeitverlängerung) ähnlich. Amplitudenreduktionen traten am häufigsten bei Ring 2 (54,3%), Ring 3 (37,1%) und Ring 1 (32,4%) auf. Gipfelzeitverlängerungen wurden am häufigsten bei Ring 1 (32,4%), Ring 2 (28,6%) und Ring 3 (20,0%) beobachtet.

Das Risiko eine toxische Retinopathie zu entwickeln, erhöht sich mit Überschreiten der empfohlenen täglichen Höchstdosis, der Dauer der Therapie (>5 Jahre), dem Fettanteil am Körpergewicht, dem Vorhandensein von Leber- und Nierenerkrankungen, begleitenden Netzhauterkrankungen und dem Lebensalter (>60 Jahre) [16]. Die Wahrscheinlichkeit einer toxischen Retinopathie wird in der Literatur auch bei Patienten mit erhöhtem Risiko als relativ gering beschrieben [16]. Die Arbeitsgruppe von Shroyer vermutet, daß eine Mutation im ABCR (ABCA4)-Gen bei Patienten mit Chloroquin- bzw. Hydroxychloroquintherapie zu einer toxischen Retinopathie prädisponiert [38].

Im allgemeinen wird eine regelmäßige augenärztliche Überwachung zur Früherkennung retinaler Schäden empfohlen, aber es besteht zur Zeit weder eine Übereinkunft welche Screeningmethoden angewendet werden sollen [39, 40], noch wie oft sie durchgeführt werden sollen [41-43].

Für Patienten, die weniger als 6,5 mg/kg Hydroxychloroquin über einen Zeitraum von unter 10 Jahren einnehmen und eine normale Nierenfunktion aufweisen, wurde das Risiko an einer toxischen Retinopathie zu erkranken mit nahezu null bewertet [17,44]. Es sind in der Literatur aber Fälle bekannt, die zeigen, dass auch Hydroxychloroquindosierungen unter 6,5 mg/kg und innerhalb einer relativ kurzen Behandlungsperiode zu einer toxischen Retinopathie führen können [32, 34, 37, 45].

Es wurde auch über toxische Retinopathien nach kurzer Chloroquineinnahme berichtet [21, 23].

In dieser Studie wurde von keinem Patienten, der Hydroxychloroquin einnahm, die kritische kumulative Gesamtdosis von 1330g überschritten. Trotzdem gab es zwei Patienten mit pathologischen Veränderungen im mf-ERG. Ein Patient nahm Hydroxychloroquin seit 91 Monaten und ein Patient seit 28 Monaten ein.

Bei 3 Patienten mit Chloroquintherapie sowie pathologischen morphologischen und / oder funktionellen Veränderungen wurde die kritische kumulative Gesamtdosis von 300g nicht erreicht. Die Therapiedauer lag bei allen 3 Patienten deutlich unter 60 Monaten.

Zur Häufigkeit des Screenings werden in der Literatur verschiedene Angaben gemacht. Es werden halbjährliche [39] und jährliche Augenuntersuchungen empfohlen [46, 47]. Einige Autoren vertreten die Ansicht, daß Patienten, die  $\leq 6,5$  mg/kg Hydroxychloroquin für weniger als 10 Jahre erhalten, keine regelmäßige Augenuntersuchung benötigen [18, 43], während andere Autoren für diese Patienten ophthalmologische Untersuchungen ca. alle 5-6 Jahre empfehlen [48, 49, 50].

Zu den häufig empfohlenen Screeningmethoden gehören: die Ophthalmoskopie, die Visusprüfung, die Gesichtsfelduntersuchung (Amsler Test, automatische Perimetrie) und die Farbsinnprüfung [16, 37]. Von allen Screeningmethoden wird in der Literatur bisher die Gesichtsfelduntersuchung als die sensitivste Methode zur Früherkennung einer Chloroquin-/ Hydroxychloroquinretinopathie betrachtet [16, 32, 33, 47, 51].

Eine Form der Gesichtsfeldprüfung ist der Amsler-Test. Er kann vom Patienten zu Hause durchgeführt werden und ist sehr kostengünstig. Allerdings ist der Amsler-Test weniger sensitiv als die automatische Perimetrie [52].

Die Fundusspiegelung hat sich als wichtige morphologische Untersuchungsmethode erwiesen, obwohl ein normaler ophthalmologischer Befund eine toxische Retinopathie nicht ausschließt [32].

Bei der Visusprüfung ist zu beachten, daß es im Frühstadium der Chloroquin- bzw. Hydroxychloroquinretinopathie häufig nicht zu starken Visusminderungen kommt, da die Fovea anfangs kaum betroffen ist.

Bei der Wahl des Farbtests gibt es in der Literatur ebenfalls unterschiedliche Empfehlungen. Die Arbeitsgruppe von Vu empfiehlt den SPP-2 (Standard Pseudoisochromatic Plates Part 2) und den HRR-Test [53]. Bienfang und Mitarbeiter beschreiben den HRR-Test als sehr sensitiv, weisen aber auf die geringe Spezifität der Farbtests hin [32].

Optional werden zu den routinemäßig durchgeführten Untersuchungen spezielle Tests, wie die Fluoreszenzangiographie und das mf-ERG empfohlen, die beispielsweise dazu dienen sollen, bereits vorhandene Makulopathien von einer toxischen Retinopathie zu unterscheiden [16].

Das Ganzfeld-ERG und das EOG können Funktionsstörungen bei einer fortgeschrittenen Chloroquin- bzw. Hydroxychloroquinretinopathie zeigen, sind aber bei der Früherkennung der toxischen Retinopathie nicht sensitiv [16].

Der Blendtest (macular dazzle test) ist zur Früherkennung einer Chloroquin-bzw. Hydroxychloroquinretinopathie umstritten [35, 36].

In dieser Studie wurden 20 Patienten von mindestens 1 Jahr Chloroquin- bzw. Hydroxychloroquintherapie untersucht. Da diese Patienten im Rahmen der Studie nur an einer einmaligen ophthalmologischen Untersuchung teilnahmen, kann an dieser Stelle nichts über den weiteren Verlauf gesagt werden.

Subjektive Beschwerden der Patienten spielen eine wichtige Rolle. In dieser Studie gaben 10 von 20 untersuchten Patienten subjektive Beschwerden an. 9 dieser 10 Patienten hatten Veränderungen im mf-ERG, 7 dieser 9 Patienten hatten außerdem einen pathologischen Netzhautbefund. Nur ein Patient hatte weder einen pathologischen Netzhautbefund noch Veränderungen im mf-ERG.

Besonders Leseschwierigkeiten (Fehlen von Wörtern oder Buchstaben) und Photopsien werden oft beschrieben und sollten eine umgehende ophthalmologische Untersuchung nach sich ziehen [32,37].

Es besteht ein hohes Risiko für die Progression der toxischen Retinopathie, wenn retinale Funktionsstörungen nicht erkannt und Chloroquin bzw. Hydroxychloroquin vor Auftreten subjektiver Sehstörungen nicht abgesetzt wird [3, 32]. Dies unterstreicht die große Bedeutung, retinale Funktionsstörungen so früh wie möglich zu erkennen.

In dieser Studie wurden erstmalig verschiedene Screeningverfahren zur Früherkennung von retinalen Schäden bei Langzeittherapie mit Chloroquin- bzw. Hydroxychloroquin miteinander verglichen.

Dabei hat sich das mf-ERG als sensitivste Untersuchungsmethode erwiesen. So zeigten alle 7 Patienten mit einem morphologisch veränderten Netzhautbefund im mf-ERG mäßige bis ausgeprägte Abweichungen von den Normwerten.

Bei weiteren 7 Patienten, die einen morphologisch unauffälligen Netzhautbefund hatten, zeigte die Ableitung des mf-ERGs geringe bis ausgeprägte Abweichungen von den Normwerten. Nun stellt sich die Frage, ob bei Patienten mit normalem Netzhautbefund aber pathologischem mf-ERG bereits eine toxische Retinopathie vorliegt.

Da alle Patienten mit Netzhautveränderungen einen eindeutigen Befund im mf-ERG aufwiesen und da das mf-ERG der sensitivste Parameter war, werten wir mäßige bis ausgeprägte Abweichungen von den Normwerten im mf-ERG als beginnende toxische Retinopathie und empfehlen die Umsetzung des Medikaments durch den behandelnden Internisten. Aufgrund der Irreversibilität der Netzhautveränderungen bei der Chloroquin- bzw. Hydroxychloroquinretinopathie, halten wir eine prospektive randomisierte Studie mit Fortführung der Therapie in einer Kontrollgruppe nicht für gerechtfertigt. Patienten, die geringe Abweichungen von den Normwerten im mf-ERG aufweisen und bei denen ein morphologisch unauffälliger Netzhautbefund vorliegt, sollten viertel- bis halbjährlich kontrolliert werden und bei subjektiven Sehbeschwerden umgehend, auch außerhalb des nächsten Termins, den Ophthalmologen aufsuchen. Eine Studie, die den Verlauf der Patienten mit frühen Funktionsstörungen im mf-ERG verfolgt und analysiert, wäre wünschenswert.

Die Fluoreszenzangiographie war in dieser Studie nicht sensitiver als das mf-ERG. Die automatische Perimetrie erwies sich in dieser Studie als wenig spezifische und sensitive Screeningmethode. Bei Patienten mit ausgeprägten morphologischen Veränderungen kam es in der Perimetrie nur zu geringen Sensitivitätsminderungen. Andererseits zeigten einige Patienten, bei denen alle anderen Untersuchungen keinen pathologischen Befund ergaben ebenfalls geringe Sensitivitätsminderungen im zentralen Gesichtsfeld.

Die Farbttests erwiesen sich in dieser Studie ebenfalls als wenig spezifisch und sensitiv. Der HRR-Test war allerdings bei allen Patienten bei denen das mf-ERG keine Abweichungen zeigte ebenfalls fehlerfrei.

Die vor Beginn der Studie aufgestellte Hypothese, daß das mf-ERG geeignet ist, retinale Schäden früher oder zeitgleich mit anderen Screeningmethoden aufzuzeigen, wurde bestätigt.

Für ein kostenoptimiertes Screeningprogramm könnte auf die Durchführung der Fluoreszenzangiographie, der automatischen Perimetrie und der Farbttests verzichtet werden. Allerdings steht das mf-ERG noch nicht flächendeckend zur Verfügung.

Auch in dieser Studie traten mit Überschreiten der kritischen kumulativen Gesamtdosis die meisten pathologischen Veränderungen bei den morphologischen Untersuchungen und im mf-ERG auf, allerdings gab es auch Patienten, die trotz Überschreiten der kritischen kumulativen Gesamtdosis geringe bzw. keine pathologischen Veränderungen zeigten.

Außerdem gab es Patienten, bei denen die kumulative Gesamtdosis unter der kritischen Grenze lag und die pathologische Veränderungen in den morphologischen Untersuchungen und / oder im mf-ERG aufwiesen.

In dieser Studie überschritten 4 der 5 über sechzigjährigen Patienten auch die kumulative Gesamtdosis an Chloroquin. Bei nur einem Patienten über 60 Jahren lag die kumulative Gesamtdosis unter der kritischen Grenze. Dieser Patient zeigte einen pathologischen Netzhautbefund und im mf-ERG ausgeprägte Abweichungen von den Normwerten. Allerdings gab es auch einen Patienten unter 60 Jahren mit ähnlichen pathologischen Veränderungen im Netzhautbefund und im mf-ERG, bei dem die kumulative Gesamtdosis ebenfalls unter der kritischen Grenze lag.

Aufgrund der in dieser Studie gewonnenen Untersuchungsergebnisse empfehlen wir ein halbjährliches bis jährliches Screening für alle Patienten, die als Dauertherapie Chloroquin oder Hydroxychloroquin einnehmen. Das Screening sollte unabhängig von der kumulativen Gesamtdosis und dem Alter erfolgen.

Patienten, die über subjektive Beschwerden klagen, z.B. Leseschwierigkeiten, Photopsien, müssen umgehend untersucht werden. Die Screeninguntersuchung sollte die Visusprüfung bei bestmöglicher Korrektur, die Ophthalmoskopie und die Ableitung des mf-ERGs beinhalten.