

# Hüdroksüklorokviinretinopaatia

Katrin Sõnajalg<sup>1</sup>, Kalev Nõupuu<sup>2</sup>, Reili Rebane<sup>1</sup>

Hüdroksüklorokviin on tõhus ja laialt kasutatav ravim süsteemsete autoimmuunsete haiguste ravis. Võrreldes teiste ravimitega on hüdroksüklorokviinil vähem süsteemseid kõrvaltoimeid, olles seetõttu sobilik pikaajaliseks suukaudseks kasutamiseks, et säilitada haiguste remissiooni. Pikaajalisel suures annuses tarvitamisel ilmneb aga ravimi toksiline toime silma võrkkestale ehk reetinale, mis võib nägemist püsivalt kahjustada.

Artiklis on tehtud ülevaade hüdroksüklorokviinist tingitud reetinamuutustest ja peamistest kahjustuse riskiteguritest. Lähtudes viimastest ravijuhenditest ja uuringutest, on ühtlasi antud soovitused pikaajaliste hüdroksüklorokviini tarvitajate regulaarse jälgimise kohta. Järgides patsientide sõeluurimise ja ravimi tarvitamise tänapäevaseid soovitusi, on võimalik hüdroksüklorokviinist tingitud reetinakahjustust ennetada. Seega on hüdroksüklorokviini tarvitavate patsientide jälgimise eesmärk võimaldada ravimi ohutut järjepidevat tarvitamist, vältides samal ajal nägemist kahjustavat toksilist toimet reetinale.

Klorokviin töötati välja 1939. aastal ning oli algul kasutusel malaariavastase ravimina. 1960ndatel tuli klorokviini edasiarendusena turule hüdroksüklorokviin (1) (HKK, kaubanduslik nimi Plaquenil) ning leiti, et võrreldes oma eelkäiaga on tegemist tõhusama ja vähem toksilise ravimiga (2). Tänapäeval on hüdroksüklorokviin laialdaselt kasutatav ja tõhus ravim süsteemsete autoimmuunsete haiguste ravis. Näiteks on hüdroksüklorokviin olulisel kohal süsteemse erütematoosse luupuse ning reumatoidartriidi ravis (3). Võrreldes teiste süsteemsete ravimitega on hüdroksüklorokviinil soodsam süsteemsete kõrvaltoimete profiil (2, 3), mistõttu sobib see ravim just pikaajaliseks suukaudseks kasutamiseks, et säilitada haiguste remissiooni.

Eestis on viimastel aastatel püsinud hüdroksüklorokviini tarvitavate patsientide arv küllaltki stabiilne. Haigekassa andmetel tarvitas aastatel 2016–2018 hüdroksüklorokviini keskmiselt 3750 inimest. Üldjoontes on tegemist turvalise ravimiga, mille näidustused on järjest laienenud ning mille tarvitajate hulk on seetõttu samuti kasvuteel (2). Samas ei tohi tähelepanuta jätta klorokviini ja hüdroksüklorokviini kahjulikku toimet silma võrkkestale ehk reetinale. Reetina kahjustust on võimalik ennetada ja minimeerida, järgides ravimi tarvitamise ja patsientide jälgimise nüüdisaegseid soovitusi.

## PATSIENTIDE JÄLGIMISE OLULISUS

Seoses hüdroksüklorokviini kasutuse laiendamisega on oodata ka hüdroksüklorokviinist tingitud reetinakahjustuse ehk retinopaatia levimuse suurenemist. Ravimi toksilist mõju reetinale ning sellest tingitud nägemist kahjustavat efekti on täheldatud eeskätt patsientidel, kes tarvitavad hüdroksüklorokviini pikka aega ja suures annuses (4). Sõeluurimine toksilise toime suhtes reetinale on kriitilise tähtsusega, kuna tekkiv reetinakahjustus on taaspöördumatu (3). Patsientide süstemaatilise jälgimisega ei ole alati võimalik täielikult vältida reetina kahjustuse teket, küll aga on tänapäevaste sõelmeetoditega ravimi reetinatoksilisust tuvastatav väga varases järgus – enne kaebuste tekkimist ja oftalmoloogilise leiu väljakujunemist. Klassikaline härjasilma (ingl *bull's-eye*) ehk kollatähni muutust, mille korral reetina kahjustus on juba kaugele arenenud, peaks olema tänapäeval võimalik ära hoida. Sõeluurimise eesmärk on võimaldada patsientidel jätkata turvaliselt neile vajalikku ravi hüdroksüklorokviiniga, vältides samal ajal nägemist kahjustavat reetinatoksilisust (3).

## REETINATOKSILISUSE KLIINILINE VÄLJENDUS

Klorokviini ja hüdroksüklorokviini kahjuliku toime täpne olemus ei ole teada. Kahjustuse primaarseks väljenduskohaks

Eesti Arst 2019;  
98(8):447–454

Saabunud toimetusse:  
04.06.2019  
Avaldamiseks vastu võetud:  
18.06.2019  
Avaldatud internetis:  
27.09.2019

<sup>1</sup> Ida-Tallinna Keskhaigla  
silma kliinik,  
<sup>2</sup> TÜ Kliinikumi silma kliinik

Kirjavahetaja autor:  
Katrin Sõnajalg  
katrin.sonajalg@itk.ee

Võtmesõnad:  
hüdroksüklorokviin, Plaquenil,  
klorokviin, retinopaatia,  
makulopaatia

on fotoretseptorite kiht maakuli tsentraalse osa ehk *fovea* ümber (nn parafoveaalne ala). Sellele järgnevad välise tuumade kihi degeneratsioon ning sekundaarselt reetina pigmentepiteeli (RPE) muutused. Kahjustuse varastes faasides enamikul patsientidel nägemiskaebusi ei ole, vähesed kaebavad vaatevälja defekte lugemisel (3).

Klassikaliseks hiliseks väljenduseks oftalmoskoopial on kahepoolne härjasilma makulopaatia, mille korral on näha parafoveaalsel kahjustunud RPE depigmenteeritud ringi, mille keskmes on säilinud funktsioneeriv *fovea* saareke (3). Kuna *fovea* piirkond säilib pikalt ka haiguse kaugelearenenud järgus, kujunevad sümptomid samuti välja hilises faasis. Ravimi jätkuva ekspositsiooni korral kujuneb laiaulatuslik RPE kahjustus, mis haarab ka *fovea*'t ning perifeerset reetinat. Sellistel juhtudel halveneb patsiendi nägemisteravus taaspöördumatult, aheneb vaateväli ning kujuneb hämaras nägemise häire (2, 3). Tüsistusena võivad tekkida ka tsüstiline maakuli turse ja epimakulaarne membraan (2). Reetina toksilisusest sõltumatult esineb hüdroksüklorokviini tarvitavatel patsientidel ka värtnakujulist ravimi ladestumist sarvkestal (ingl *cornea verticillata*, *vortex keratopathy*), mis mõjutab nägemist harva ning võib taastuda pärast ravimi manustamise lõpetamist (2, 3).

Mõnedel patsientidel on täheldatud hüdroksüklorokviinretinopaatia progresseerumist aastaid pärast ravimi ärajätmist (2, 3). Kahjustuse progresseerumise põhjuseks peetakse reetina rakkude metabolismi kahjustust, mis on tekkinud ravimi toimel ja viib rakkude töö dekompanseerumiseni ka pärast ravimi otsese toime lõppemist (3, 5, 10). Kahjustuse süvenemise ulatus sõltub allasetsevate, juba eelnevalt tekkinud muutuste raskusastmest. Peamiseks kahjustuse progresseerumist ennustavaks teguriks peetakse RPE kahjustuse olemasolu (5). Varases staadiumis muutuste korral, mil RPE ei ole veel kahjustatud, on leiu süvenemine pigem tagasihoidlik ning tsentraalne nägemine ei pruugi halveneda (6). Ühe uuringu alusel süvenesid reetina muutused kerge (koldeline fotoretseptorite kahjustus) ja keskmise raskusega (ringjas fotoretseptorite õhenemine või skotoom vaateväljas) retinopaatia korral kuni 9 aasta jooksul ravimi lõpetamise järel (5). Raske retinopaatia korral, mil kahjustunud on ka RPE, esines leiu süvenemist kuni 20 aastat

pärast ravimi manustamise lõpetamist (5). Seega võib väljendunud RPE kahjustuse ja härjasilma makulopaatia korral ka ravimi lõpetamise järel kujuneda progresseeruv *fovea* õhenemine ning oluline nägemisteravuse halvenemine (3). Loomuuringutes on näidatud ravimi kuhjumist silma kudedes, mistõttu on pakutud kahjustuse süvenemise põhjuseks ka ravimi kuhjumist RPEs. Üheks mõjuteguriks võib olla ka hüdroksüklorokviini pikk poolestusaeg, mistõttu püsib ravim patsiendi organismis pärast manustamise lõpetamist mitmeid kuid (2, 3).

## HÜDROKSÜKLOROKVIINI TOKSILISUSE RISKITEGURID

Mitte kõigil patsientidel ei kujune välja hüdroksüklorokviinretinopaatiat. Reetina kahjustuse tekkimisel on oma roll nii patsiendipoolsetel kui ka ravimi tarvitamisega seotud teguritel (vt tabel 1). Uuringutega on näidatud, et kõige enam sõltub toksilisus reetinale ravimi päevasest annusest tegeliku kehakaalu kohta ning ravimi kasutamise kestusest (4). Retinopaatia kujunemine hüdroksüklorokviini pikaajalistel tarvitajatel ei ole harv nähtus. Uuringud on näidanud retinopaatia tekke riski olulist kasvu patsientidel, kes on tarvitanud ravimit 5 või rohkem aastat (4). Ravimi kasutamisel üle 5 aasta on reetinatoksilisuse üldine prevalentus 7,5% (3, 4), mis ulatub koguni 20–50%-ni ravimi kasutamisel üle 20 aasta (4). Reetinatoksilisuse riski aitab maandada ravimi annus, mis peaks jääma alla 5 mg/kg päevas (klorokviini puhul alla 2,3 mg/kg päevas). Soovitusliku päevase annuse korral on reetinatoksilisuse risk esimese 5 kasutusaasta jooksul alla 1% ja 10 aasta jooksul alla 2%. Samas ei ole väga pikaajalise tarvitamise korral tuvastatud täielikult turvalist ravimiannust (3).

Toksilisuse riski mõjutavad ka kaasuvad haigused. Oluline on patsiendi neerufunkt-

**Tabel 1.** Hüdroksüklorokviinretinopaatia riskitegurid (3)

1. Ravimi annus
  - Hüdroksüklorokviin: üle 5 mg/kg päevas
  - Klorokviin: üle 2,3 mg/kg päevas
2. Pikaajaline, rohkem kui 5 aastat kestnud hüdroksüklorokviini kasutamine
3. Kaasuv neeruhaigus
4. Samaaegne tamoksifeeni kasutamine
5. Kaasuv reetina- või maakulahaigus

sioon, kuna klorokviin ja hüdroksüklorokviin erituvad neerude kaudu. Neeruhaigusega patsientidel võib ravimi kontsentratsioon veres olla oluliselt suurem ning toksilisuse risk reetinale seetõttu suurem (3, 7). Ühe uuringu alusel on 50% glomerulaarfiltratsiooni vähenemise korral patsiendi hüdroksüklorokviinretinopaatia risk kaks korda suurem (4). Seega tuleb ravimi annust ning patsiendi jälgimise sagedust kohaldada patsiendi neerufunktsioonile (3, 7).

Samaaegne tamoksifeeni tarvitamine suurendab reetinatoksilisuse riski viis korda (4). Tamoksifeen on rinnavähi ravim ja ennetuses kasutatav ravim (3, 7). Samal ajal võib tamoksifeen olla reetina suhtes toksiline ning arvatakse, et kahe ravimi vahel esineb negatiivne sünergiline mõju reetina metabolismile. Tamoksifeeni ja hüdroksüklorokviini samal ajal tarvitavad patsiendid vajavad hoolikat jälgimist ning hüdroksüklorokviini annuse kohaldamist (3).

Kaasuv reetina- või maakulihaigus võib samuti suurendada hüdroksüklorokviini toksilisuse riski, kuid tõendus põhised andmed selle kinnitamiseks puuduvad. Samas tuleb arvestada maakuli kaasuva haigusega ravimi sõeltestide tõlgendamisel, mil esmased tagasihoidlikud muutused ei pruugi kaasuva haiguse tõttu olla leitavad (2, 3). Kaasuvast reetinahaigusest tingitud tsentraalsete fotoretseptorite väljendunud kahjustust peetakse hüdroksüklorokviinravi alustamise ja jätkamise vastunäidustuseks. Isoleeritud drusid hea fotoretseptorite funktsiooni korral ravi vastunäidustuseks ei ole (3).

Vähem olulise riskitegurina on välja toodud patsiendi kõrgemat vanust, mil koed on vastuvõtlikumad ravimi toksilisele toimele. Samuti tuleb mõningate allikate alusel arvesse võtta patsiendi maksahaigust ning geneetilist tausta, kuid nende tegurite roll ei ole täpsemalt teada (2, 3).

## SÕELTESTIMISE SOOVITUSED

### Esmaskriining

Planeerides patsiendile pikaajalist ravi hüdroksüklorokviiniga, oleks soovitatav enne ravi alustamist või võimalikult varakult esimese raviaasta jooksul suunata patsient oftalmoloogi või spetsialiseerunud silmaõe vastuvõtule silmade seisundi selgitamiseks ning riskitegurite hindamiseks (vt

tabel 1 ja 2). Oluline on välistada kaasuv maakulihaigus, mis võib potentsiaalselt suurendada retinopaatia riski ning muuta maakuli hindamise keerulisemaks (3). Muutuste ilmnemisel silmapõhjas tuleks leidu täpsustada maakulite optilise koherentse tomograafia (OKT) ülevõtte ning vaateväljauuringuga (VV) (3).

### Põhiskriining

Iga-aastast silmapõhjate skriiningut on soovitatav alustada 5 aastat pärast hüdroksüklorokviinravi alustamist (vt tabel 2). Kui kaasneb reetinatoksilisuse riski suurendavaid tegureid, tuleks süstemaatilist jälgimist alustada varem (3). Piisab silmapõhjate kontrollist kord aastas, kuna reetina kahjustus kujuneb aeglaselt (8). Oluline on jälgida hüdroksüklorokviini annust ning korrata selle kalkulatsioone patsiendi tegeliku kehakaalu muutustest lähtudes, samuti tuleks jälgida patsiendi riskitegurite profiili (3). Varem kasutatud patsiendi ideaalkaalu arvesse võttes võis tekkida olukordi, kus väiksema kehamassiga patsiendid said soovituslikust suuremaid raviannuseid, mistõttu ei peaks viimaste soovitusete alusel ideaalkaalu annuse arvutamisel enam kasutama (4, 7). Pikka aega hüdroksüklorokviini tarvitavate patsientide soovituslik raviannus on alla 5 mg/kg päevas (4). See raviannus peaks tagama reetinatoksilisuse minimaalse riski enamikul pikaajalistel ravimi kasutajatel. Soovituslike igal aastal tehtavate uuringute hulka kuuluvad maakuli OKT-ülevõtte, vaateväljauuring ja võimaluse korral ka *fundus*'e autofluorestsents- (FAF) ülevõtte (2, 3).

**Tabel 2.** Soovitused hüdroksüklorokviinretinopaatia sõeltestimiseks (3)

1. Ravimi soovituslik annus
  - Hüdroksüklorokviin: vähem kui 5 mg/kg päevas
  - Klorokviin: vähem kui 2,3 mg/kg päevas
2. Annuse kalkuleerimine patsiendi tegeliku kehakaalu alusel
3. Esmaskriining 1. aasta jooksul ravi alustamisest:
  - Fundoskoopia
  - Vajaduse korral OKT, vaateväljauuring (kui fundoskoopial maakuli muutused)
4. Põhiskriining kord aastas alates 5. aastast pärast ravi alustamist
5. Põhiskriiningu uuringud: OKT, vaateväljauuring 10-2 režiimis, võimaluse korral ka FAF-uuring
6. mfERG näidustus – muutused vaateväljauuringul, kuid struktuuriuuringud korras (OKT, FAF-uuring)

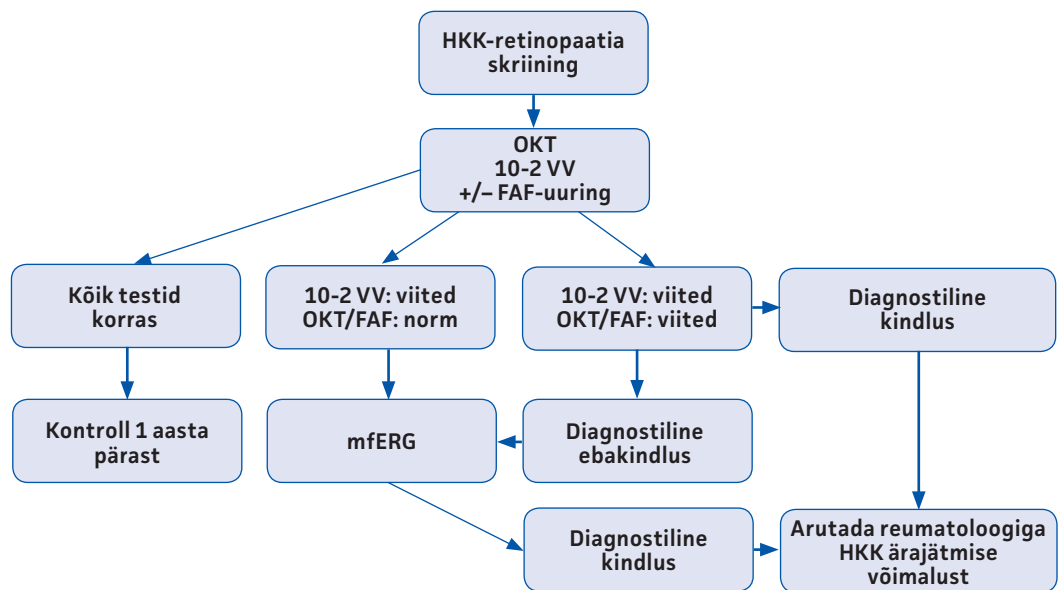
OKT – optiline koherentne tomograafia; FAF – *fundus*'e autofluorestsents; mfERG – multifokaalne elektroretinogramm

**Struktuuriuuringud.** Viimaste soovitude alusel tuleks skriinimisel eelistada objektiivseid uuringuid (OKT, FAF-uuring) (3). Peamine objektiivne struktuuriuuring on uuema põlvkonna ehk *spectral-domain*'i (ingl) OKT (SD-OKT), mida on soovitatav teha regulaarselt. Tüüpiliseks muutuseks OKT-l on fokaalne õhenemine ja kahjustus välise reetina parafoveaalses alas (2, 3), haarates fotoretseptorite kihti, välist tuumade kihti, ellipsoidtsooni ning RPEd (9). Varane kahjustus on esmalt leitav ellipsoidtsoonis, kus tekivad lokaalsed katkemised, sellele järgneb õhenemine välises tuumade kihis ning viimaks ka RPE kahjustus (10, 11). Reetina sisemistes kihtides retinopaatia varases faasis muutusi enamasti ei esine (8). Optiline koherentne tomograafia on võrreldes vaateväljauuringuga väiksema tundlikkusega, kuid on objektiivne ning kinnitab tüüpilise kahjustumustri ilmne misel retinopaatia leidu (3).

**Funktsiooniuringutest** on soovituslik teha vaateväljauuring ning hinnata tuleks tsentraalset vaatevälja 10-2 režiimis. Vaateväljauuringu puuduseks on subjektiivsus ning eri visiitidel võivad uuringu tulemused olla erinevad (3). Samas peetakse 10-2 vaatevälja oluliseks, kuna uuring võib välja tuua kergeid skotoome, millele vastavat sktruktuurikahjustust veel OKT-uuring

guga kuvada ei õnnestu (2). Tüüpilised hüdroksüklorokviinretinopaatia muutused on paramakulaarsed skotoomid. Sageli on esmaseks varaseks muutuseks paramakulaarse alateporealse reetina kahjustus ning sellele vastav ülanasaalne vaatevälja defekt (2, 3). Korduvalt vaateväljauuringul esile tulevaid skotoome tsentraalse 2-8 kraadi sees võib pidada spetsiifiliseks leiuks (12, 13). Muutuste esinemisel vaateväljauuringul tuleks enne retinopaatia diagnoosimist täpsustada leiu spetsiifilisust vähemalt ühe objektiivse uuringuga (OKT, FAF-ülesvõte, mfERG) (2, 3).

**Lisauuringud.** FAF-ülesvõte on lisavõimalus varajaste struktuurimuutuste kuvamiseks ning võimaluse korral on soovitatav seda regulaarselt iga-aastase sõeluuringu käigus teha. Uuringus kasutatakse sinist valgust, et tuua esile autofluorestsentsete omadustega lipofustiini RPEs (2). Autofluorestsents suureneb lipofustiini kuhjumise korral, mis on omakorda tingitud metabolismi häirumisest, fotoretseptorite kahjustusest ning suurenenud fagotsütoosist selles piirkonnas (14). Varaseks muutuseks on peritsentraalne hüperfluorestsentne ring, mis kahjustuse süvenedes laieneb. Need muutused võivad eelneeda õhenemisele OKT-uuringul (10, 15). Hiliseks väljendunud muutuseks on parafoveaalne tume hüpo-



HKK – hüdroksüklorokviin; VV – vaateväljauuring; OKT – optiline koherentne tomograafia; FAF – *fundus*'e autofluorestsents; mfERG – multifokaalne elektroretinogramm

**Joonis 1.** Soovituslik hüdroksüklorokviinretinopaatia sõeluuringu algoritm alates 5. aastast pärast ravi alustamist (2).

fluorestsentsne ala, mis on tingitud RPE atroofiast (16).

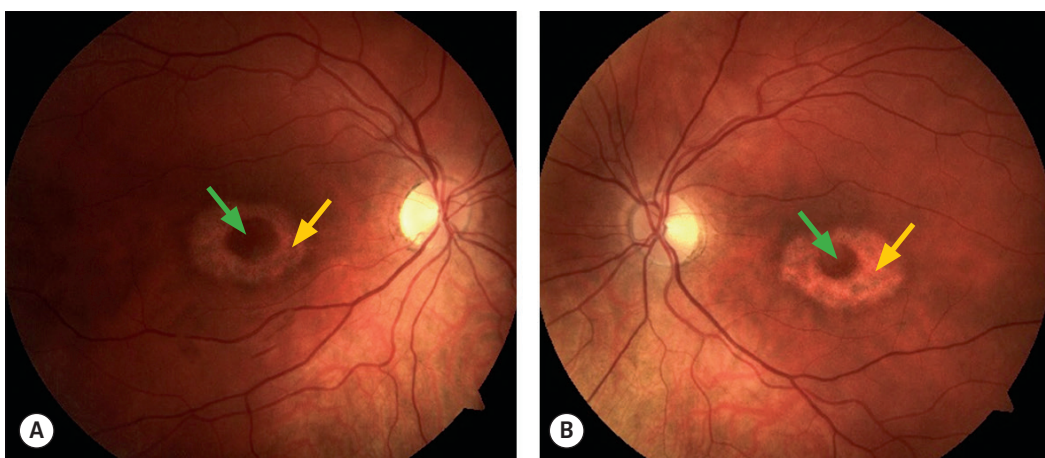
Täiendava objektiivse funktsiooni-uuringuna võib teha multifokaalset elektroretinogrammi (mfERG), millega saab dokumenteerida varaseid retinopaatia muutusi, mida teiste sõeltestidega (OKT, VV, FAF-ülesvõte) veel kuvada ei õnnestu (17), ning kinnitada kahtlustatud vaateväljadefekte (18). Uuring kaardistab topograafiliselt reetina vastuseid stiimulile ning kahjustuse korral toob välja lokaalselt reetina tundlikkuse vähenemise (2, 3). Reetina tundlikkuse vähenemine stiimuli suhtes ilmneb enamasti esmalt parafoveaalses osas, laienedes sealt tsentraalsele ning andes lõpuks generaliseerunud funktsionaalsuse vähenemise (15). Kuna elektrofüsioloogilised uuringud siiski enamikule kohe kättesaadavad ei ole, oleks mfERG näidustatud eelkõige vaatevälja muutustega patsientidel, kellel ei ole struktuuriuuringutel (OKT, FAF-uuring) vastavat kahjustust esile tulnud (vt joonis 1) (2).

Oluline on välja tuua, et üksnes oftalmoskoopilisest uuringust ei piisa hüdroksüklorokviinravi saavate patsientide jälgimiseks, sest varased muutused ei ole oftalmoskoopiliselt tuvastatavad. Samuti ei ole soovitatav kasutada vanema generatsiooni ehk *time-domain*'i (ingl) OKT-uuringut (TD-OKT), mille resolutsioon varaste muutuste tuvastamiseks ei ole piisav. *Full-field-ERG* (ingl), Amsleri test, värvinägemise testid, fluorestsiiangiograafia ning *fundus'*e fotod ei ole piisava tundlikkuse ja spetsiifilisusega reti-

nopaatiale iseloomulike varaste muutuste tuvastamiseks ega sobi seetõttu patsiendi regulaarseks sõeltestimiseks (3).

## RETINOPAATIAGA PATSIENDI KÄSITLUS

Kui uuringutel (OKT, VV, FAF-ülesvõte, mfERG) ilmnevad hüdroksüklorokviinretinopaatiale spetsiifilised muutused, on soovitatav retinopaatia progresseerumise vältimiseks ravi hüdroksüklorokviiniga võimaluse korral katkestada (vt joonis 1) (2, 3, 15). Sellistel juhtudel tuleks koostöös patsiendi süsteemset ravi koordineeriva arstiga arutada alternatiivsete süsteemse ravi võimaluste üle (3). Kui esinevad muutused üksnes mfERG-l ning süsteemse ravi osas patsiendile sobilikud alternatiivid puuduvad, võib esialgu ravi hüdroksüklorokviiniga jätkata, kuid vajalik on hoolikas oftalmoloogiline jälgimine (15). Sellistel juhtudel kindlad jälgimissoovitused puuduvad. Seega jääb oftalmoloogi otsustada, kui sageli konkreetset patsienti oleks vaja jälgida, võttes sealjuures arvesse tekkinud muutuste raskust, patsiendi riskitegureid ja ravimi annust. Oluline on toonitada, et sõeltestimise eesmärk ei ole hüdroksüklorokviinravi piirata, vaid võimaldada ravimi ohutut järjepidevat tarvitamist (3). Juba väljakujunenud struktuurimuutused jäävad ravimi manustamise lõpetamise järel püsima, kuid võrkkesta funktsiooni osas (nägemisteravus, vaateväli ja mfERG vastused) on võimalik osaliselt taastumine (20, 21).



**Foto 1.** Patsiendi parema (a) ja vasaku (b) silmapõhja pildid, millel visualiseeritav klassikaline härjasilma makulopaatia. Tegemist on hiliste kaugelearenenud muutustega: parafoveaalsel kahjustunud reetina pigmentepiteeli depigmenteeritud ring (kollane nool), mille keskmes on säilinud funktsioneeriv *fovea* saareke (roheline nool).



Praegu nägemist osaliselt parandavat ravi hüdroksüklorokviinretinopaatiaga patsientidele pakkuda ei ole. Käsitluse keskmis on kahjustuse tuvastamine varases järgus ning edasise kahjustuse vältimine (2, 3). Kaasuva maakulihaigusega patsientidele on kirjanduses antud soovitusi vähendada päikesekiirguse ekspositsiooni ja tarvitada silmapõhjavitamiine kui kollatähni protektante (luteiin + zeaksantiin). Nimetatud soovitude tõendus põhjus ei ole seni uuringutega kinnitatud (3).

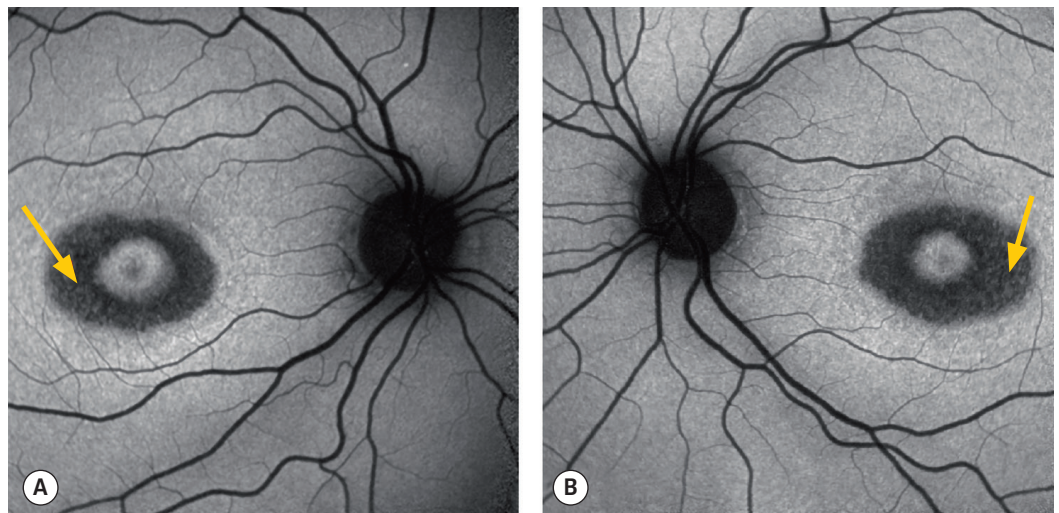
## HAIGUSJUHU KIRJELDUS

32aastase naispatsiendi põhihaiguseks oli süsteemne erütematoosne luupus ja antifosfolipiidsündroom. Põhihaiguse tõttu oli patsient saanud 8 aastat hüdroksüklorokviinravi annuses 400 mg päevas ehk 6,7

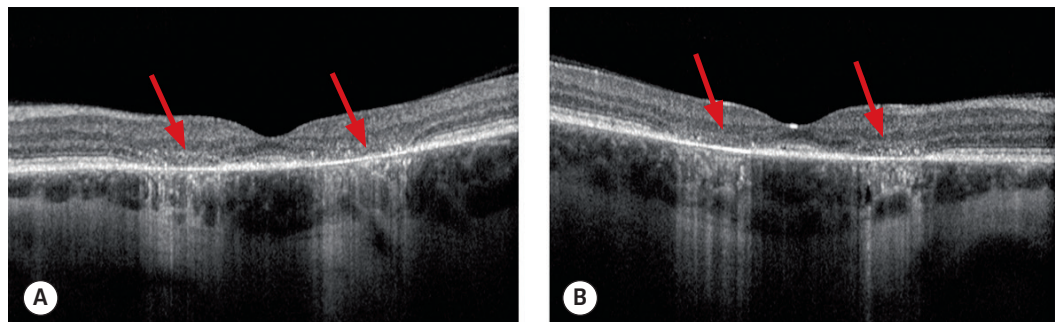
mg/kg päevas (patsiendi kehakaal umbes 60 kg). Härjasilma makulopaatia (vt foto 1–4) diagnoosimise järel ravi hüdroksüklorokviiniga lõpetati. Parim korrigeeritud nägemisteravus paremas silmas oli Snelleni tabeli järgi 0,8 ja vasakus silmas 0,7.

## KOKKUVÕTE

Ravimi õige annustamise ja patsientide õige jälgimise korral võib hüdroksüklorokviini pidada turvaliseks ravimiks, millel on paljude haiguste ravis oluline koht (2, 7). Hüdroksüklorokviini tarvitajate hulk on suureneva trendiga, mistõttu võib oodata ka retinopaatia levimuse suurenemist. Retinopaatia oftalmoskoopiline leid ning sümptomaatika kujuneb välja retinopaatia hilisfaasis, mistõttu on oluline patsiente regulaarselt tänapäevaste kuvamis- ja



**Foto 2.** Silmapõhjade autofluorestsentsülevõtted (a – parem silm; b – vasak silm). Hilise muutusena on nähtav parafoveaalne reetina pigmentepiteeli atroofiast tingitud tume hüpofluorestsentne ala (kollane nool).



**Foto 3.** Parema (a) ja vasaku (b) silma maakuli optilise koherentse tomograafia ülevõtted: fokaalne õhenemine välise reetina parafoveaalses regioonis. Väljendunud kahjustus ja atrofia haarab nii ellipsoidsooni, fotoretseptorite kihti, välist tuumade kihti ning reetina pigmentepiteeli.

funktsiooniuringutega varaste muutuste suhtes sõeltestida. Hüdroksüklorokviinravi määrava raviarsti ülesanne on patsienti teavitada retinopaatia tekkeriskist ja jälgimise vajalikkusest ning suunata patsient vastavalt eeltoodud soovitudele oftalmoloogi või spetsialiseerunud silmaõe vastuvõtule (2). Eestis puudub praegu ühtne juhend hüdroksüklorokviinravi saavate patsientide jälgimise kohta.

**TÄNUAVALDUS**

Täname koostöö eest artikli valmimisel dr Mari Levinit ja dr Kristel Pulgest Ida-Tallinna Keskhaigla silmakliinikust.

**VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON**

Artikli autoritel ei esine majanduslike huvide konflikti.

**SUMMARY**

**Hydroxychloroquine retinopathy**

**Katrin Sõnajalg<sup>1</sup>, Kalev Nõupuu<sup>2</sup>, Reili Rebane<sup>1</sup>**

Hydroxychloroquine (HCO) is a commonly used medication in the management of systemic autoimmune diseases (3). HCO is a very effective drug and has a good safety profile compared to other systemic medications (2, 3). Despite that one has to keep in mind the possible toxic effects on the retina, the innermost layer of the eye,

which can lead to serious visual function damage. Studies have shown that HCO toxicity towards retina is highly dependent on the daily dose and the duration of the therapy (4). Recent guidelines and studies highlight the most important risk factors for developing HCO induced retinal damage and give instructions for regular screening of long-term users to prevent retinal changes and visual dysfunction. It is recommended to keep daily dosage <5,0 mg/kg real weight (4). Annual screening is indicated after five years of therapy (4) and should include the following tests: SD-OCT, central visual field testing and FAF where possible (2, 3). If there are specific and repeatable changes in the screening tests, it is recommended to stop treatment with HCO and search for other treatment possibilities (2, 3, 15).

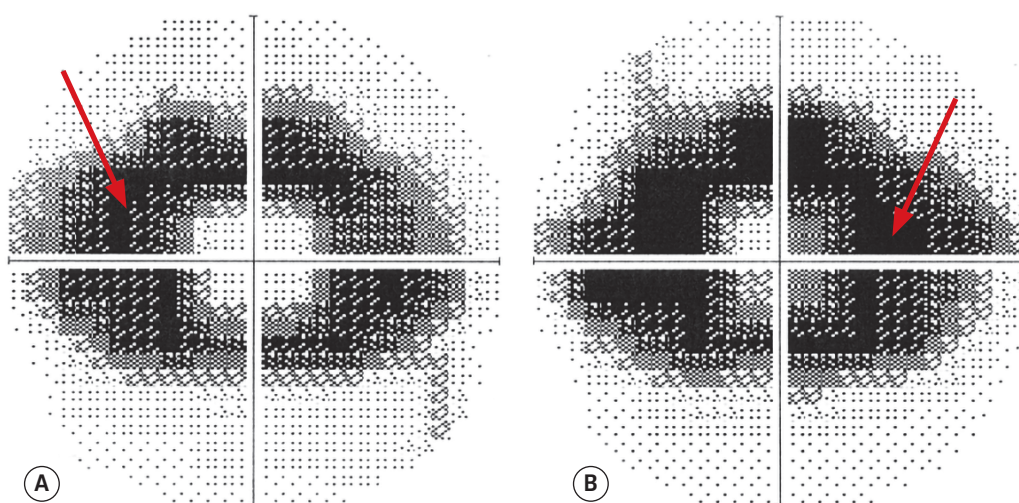
**KIRJANDUS / REFERENCES**

1. Gabourel JD. Effects of hydroxychloroquine on the growth of mammalian cells in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 1963;141:122-30.
2. Yusuf IH, Sharma S, Luqmani R, Downes SM. Hydroxychloroquine retinopathy. *Eye (Lond)* 2017;31:828-45.
3. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Melles RB, Mieler WF. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology* 2016;123:1386-94.
4. Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:1453-60.
5. Pham B, Marmor M. Sequential changes in hydroxychloroquine retinopathy up to 20 years after stopping the drug: Implications for Mild Versus Severe Toxicity. *Retina* 2019;39:492-501.
6. Marmor MF, Hu J. Effect of disease stage on progression of hydroxychloroquine retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:1105-12.

<sup>1</sup> Eye Clinic, East Tallinn Central Hospital, Tallinn, Estonia,  
<sup>2</sup> Eye Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

**Correspondence to:**  
Katrin Sõnajalg  
katrin.sonajalg@itk.ee

**Keywords:**  
hydroxychloroquine, Plaquenil, chloroquine, retinopathy, maculopathy



**Foto 4.** Vaateväljauuring (a – parem silm ja b – vasak silm) 10-2 režiimis toob esile paratsentraalse vaatevälja väljendunud kao, mis on vastavuses nii optilise koherentse tomograafia kui ka ka fundus’ e autofluorestsentsuuringul esineva reetina struktuurse kahjustusega.

- Shaw J. Plaque guidelines point out new risks, new presentation. AAO EyeNet Magazine June 2017 <https://www.aao.org/eyenet/article/plaque-guidelines-point-out-new-risks>.
- de Sistiernes L, Hu J, Rubin DL, Marmor MF. Analysis of inner and outer retinal thickness in patients using hydroxychloroquine prior to development of retinopathy. JAMA Ophthalmol 2016;134:511–19.
- Rodriguez-Padilla JA, Hedges TR 3rd, Monson B, et al. High-speed ultra-high-resolution optical coherence tomography findings in hydroxychloroquine retinopathy. Arch Ophthalmol 2007;125:775–80.
- Marmor MF. Comparison of screening procedures in hydroxychloroquine toxicity. Arch Ophthalmol 2012;130:461–9.
- Kellner S, Weinitz S, Kellner U. Spectral domain optical coherence tomography detects early stages of chloroquine retinopathy similar to multifocal electroretinography, fundus autofluorescence and near-infrared autofluorescence. Br J Ophthalmol 2009;93:1444–7.
- Browning DJ, Lee C. Scotoma analysis of 10-2 visual field testing with a white target in screening for hydroxychloroquine retinopathy. Clin Ophthalmol 2015;9:943–52.
- Browning DJ, Lee C. Scotoma analysis of 10-2 visual field testing with a red target in screening for hydroxychloroquine retinopathy. Clin Ophthalmol 2015;9:1499–509.
- Kennedy CJ, Rakoczy PE, Constable IJ. Lipofuscin of the retinal pigment epithelium: a review. Eye 1995;9:763–71.
- Kellner U, Renner AB, Tillack H. Fundus Autofluorescence and mfERG for Early Detection of Retinal Alterations in Patients Using Chloroquine/Hydroxychloroquine. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006;47:3531–8.
- Holz FG, Bellmann C, Staudt S, Schütt F, Völcker HE. Fundus autofluorescence and development of geographic atrophy in age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001;42:1051–6.
- Tsang AC, Ahmadi Pirshahid S, Virgili G, Gottlieb CC, Hamilton J, Coupland SG. Hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy: a systematic review evaluating the multifocal electroretinogram as a screening test. Ophthalmology 2015;122:1239–51.
- Lai TY, Ngai JW, Chan WM, Lam DS. Visual field and multifocal electroretinography and their correlations in patients on hydroxychloroquine therapy. Doc Ophthalmol 2006;112:177–87.
- Cukras C, Huynh N, Vitale S, Wong WT, Ferris FL 3rd, Sieving PA. Subjective and objective screening tests for hydroxychloroquine toxicity. Ophthalmology 2015;122:356–66.
- Moschos MM, Nitoda E, Chatziralli IP, Gatziofias Z, Koutsandrea C, Kitsos G. Assessment of hydroxychloroquine maculopathy after cessation of treatment: an optical coherence tomography and multifocal electroretinography study. Drug Des Devel Ther 2015;9:2993–9.
- Turgut B, Turkuoglu P, Serdar Koca S, Aydemir O. Detection of the regression on hydroxychloroquine retinopathy in optical coherence tomography. Clin Rheumatol 2009;28:607–9.

## Soole mikroobioom võib mõjutada ka vananemisprotsessi

Viimaste aastate uuringud on kinnitanud, et muutused soole mikroobioomis mõjutavad kogu organismi metaboolset neuroendokriinset ja immunoloogilist tasakaalu. Samuti on soole mikroobioom oluline tegur mitmesuguste haiguslike protsesside – rasvumine, 2. tüüpi diabeet, kardiovaskulaarsed haigused, vähk jt – patogeneesis.

Hispaania ja Prantsusmaa teadlaste koostöös valminud uurimus näitas, et soole mikroobioom mõjutab ka vananemise kiirust. Uuriti eksperimentaalselt esilekutsutud enneaegse vananemise sündroomiga (progeeria) hiirte

soole mikroobioomi ning neil leiti roojast enam *Proteobacteria* ja *Cyanobacteria* perekonda kuuluvaid ja vähem *Verrucomicrobia* perekonna mikroobe. Analoogne rooja düsbioos leiti ka progeeriast sündroomide hulka kuuluva Hutchinsoni-Gilfordi sündroomiga inimestel. Pikaajaliste (90aastased ja vanemad) isikute roojas olid aga ülekaalus *Verrucomicrobia* mikroobid. Veelgi enam – pärast metsikute hiirte rooja mikroobide ülekannet progeeriaga hiirtele vähenesid neil enneaegsele vananemisele iseloomulikud ilmingud ning need vähenesid veelgi enam katsealustel progeeriaga hiirtele, kellele kanti üle *Verrucomicrobia* perekonda kuuluvaid *Akkermansia muciniphila* mikroobe. Ilmnes ka, et *Verrucomicrobia* mikroobide

ülekande järel suurenes katseloomade sooles sekundaarsete sapphapete kogus. Maksast soolde erituvad sapphapped metaboliseeruvad sooles leiduvate mikroobide poolt sekundaarseteks sapphapeteks ning osalevad lipiidide ja glükoosi metabolismis.

Autorite hinnangul kinnitab uurimus soole mikroobioomi ja vananemisprotsesside seost. Võimalik, et edasiste uuringute tulemuste alusel saab tulevikus soole mikroobioomi sobivalt mõjutades ennetada või pidurdada vananemisega seotud haiguslike ilmingute kujunemist.

## REFEREERITUD

Bárcena C, Valdés-Mas R, Mayoral P, et al. Healthspan and lifespan extension by fecal microbiota transplantation into progeroid mice. Nat Med 2019;25:1234–42.

## LÜHIDALT