



Υδροξυλωροκίνη σε ασθενείς με ΣΕΛ: Τι αλλάζει στη δοσολογία και τον τρόπο παρακολούθησής της;

Γεώργιος Μπερτσιάς

Ρευματολογία, Κλινική Ανοσολογία και Αλλεργιολογία

Ιατρική Σχολή Π.Κ. και ΠΑ.Γ.Ν.Η.



Καλαμάτα, 31/05/2019

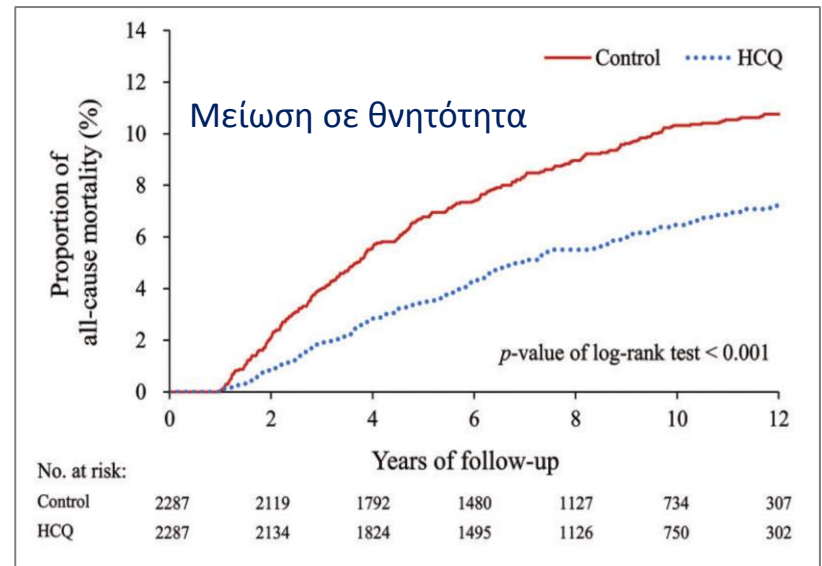
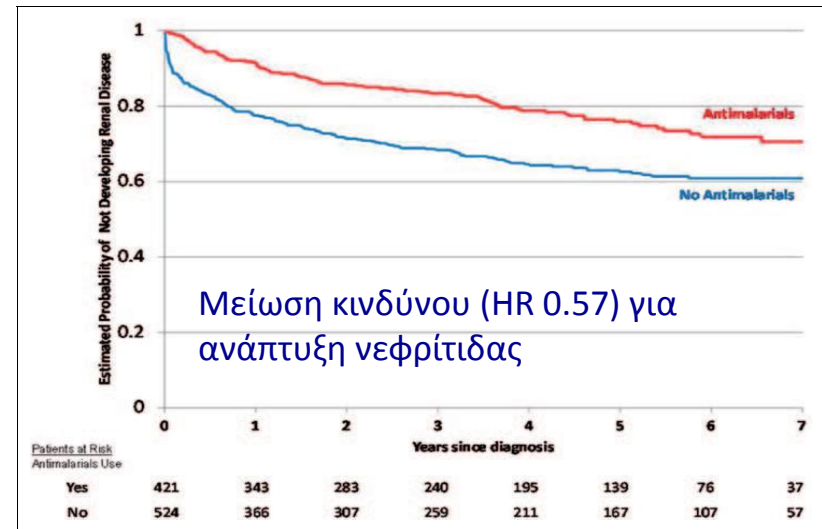


Ευρύ φάσμα ενδείξεων της υδροξυχλωροκίνης (HCQ)

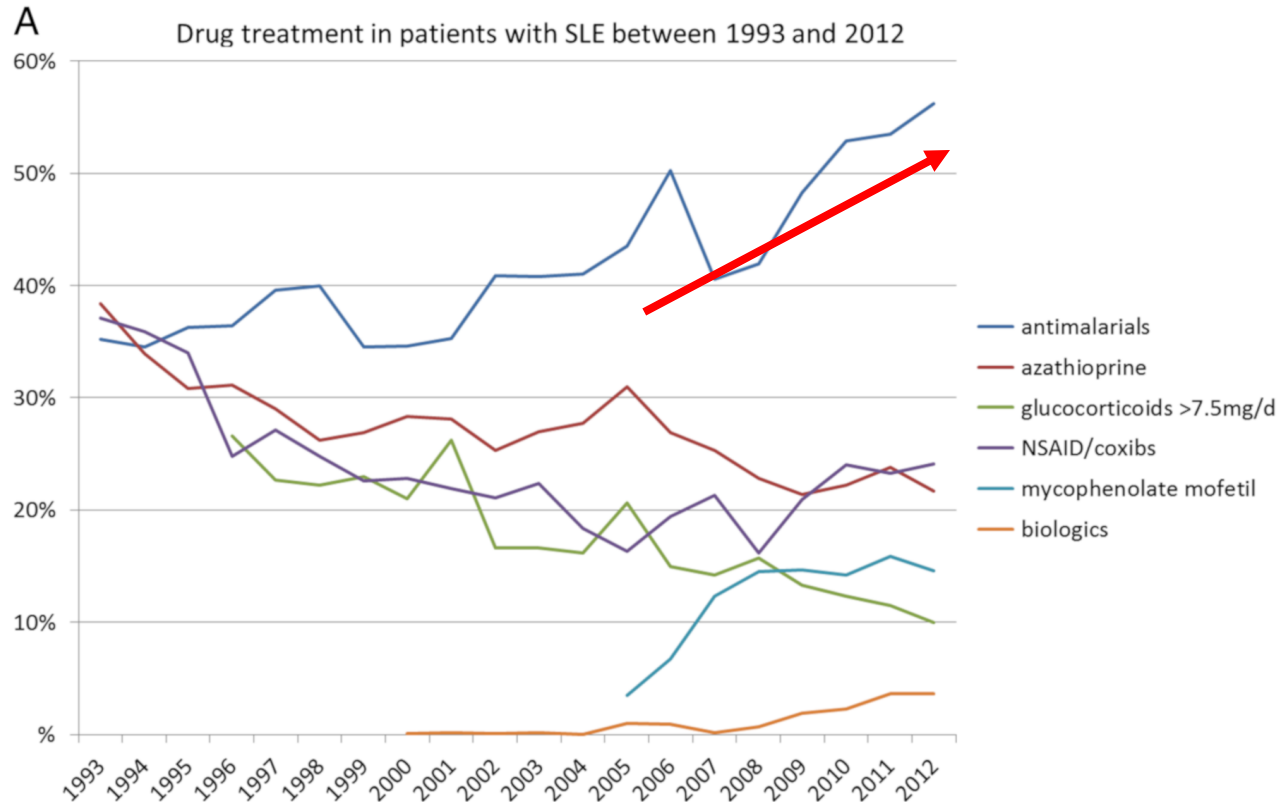
- ΣΕΛ
- Δερματικός λύκος (CLE)
- Αδιαφοροποίητη νόσος συνδετικού ιστού
- Πρωτοπαθές ΑΦΣ
- Δερματομυοσίτιδα
- Φλεγμονώδης αρθρίτιδα (ήπια ΡΑ)

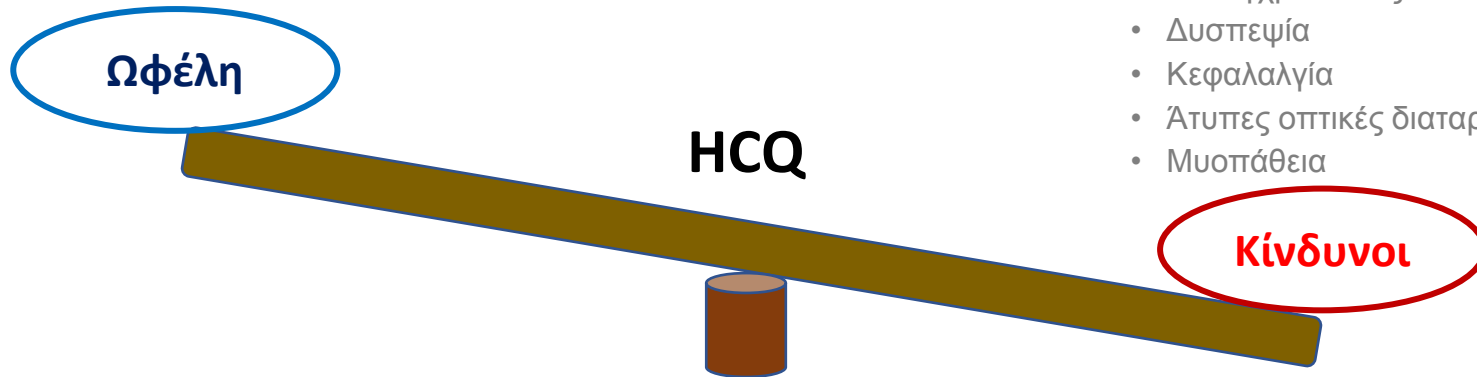
Πολλαπλές ωφέλιμες δράσεις της HCQ στο ΣΕΛ

- Στοχεύει στην **παθοφυσιολογία της νόσου** (π.χ. αναστέλλει τους υποδοχείς TLR-7/9)
- Δράσεις σε **δέρμα-αρθρώσεις** (βελτίωση φωτοευαισθησίας, CLE, αρθραλγιών/αρθρίτιδας)
- **Συμπληρωματικά με την ανοσοκατασταλτική θεραπεία** → αυξημένα ποσοστά ύφεσης νεφρίτιδας
- **Πρόληψη υποτροπών της νόσου**
- **Πρόληψη ανάπτυξης (πρώιμης) βλάβης οργάνων**
- Θετικές επιδράσεις σε **γλυκαιμία και λιπιδαιμικό προφίλ**
- **Αντι-αιμοπεταλιακές/-θρομβωτικές δράσεις**



Αυξητική τάση στη χρήσης της HCQ (ΣΕΛ)





• Αμφιβληστροειδοπάθεια

- Εξάνθημα – κνησμός
- Μελάγχρωστικές αλλοιώσεις
- Δυσπεψία
- Κεφαλαλγία
- Άτυπες οπτικές διαταραχές
- Μυοπάθεια

Συνιστώμενη ημερήσια δόση: $\leq 6.5 \text{ mg/kg IBW}$

- *Σχετίζονται οι ωφέλιμες δράσεις με τη δοσολογία της υδροξυχλωροκίνης;*
- *Πόσο συχνή είναι η αμφιβληστροειδοτοξικότητα, ποια η σχέση με τη δοσολογία και ποιος ο ρόλος των νεότερων οφθαλμολογικών τεχνικών;*
- *Ποια είναι η πρόγνωση της αμφιβληστροειδοπάθειας;*
- *Συστάσεις για την κλινική πράξη*

Οι «ανοσορρυθμιστικές» δράσεις εμφανίζονται σε εύρος δόσεων 200–400 mg/ημέρα

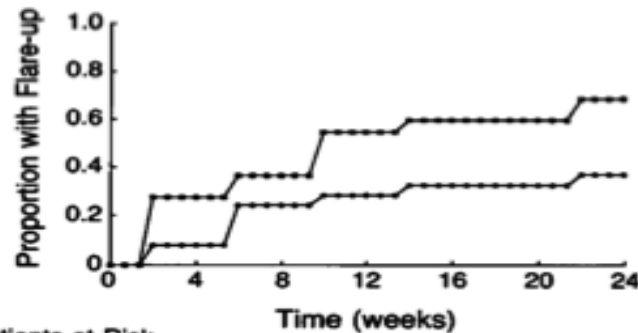
150

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

Jan. 17, 1991

A RANDOMIZED STUDY OF THE EFFECT OF WITHDRAWING HYDROXYCHLOROQUINE SULFATE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

THE CANADIAN HYDROXYCHLOROQUINE STUDY GROUP*

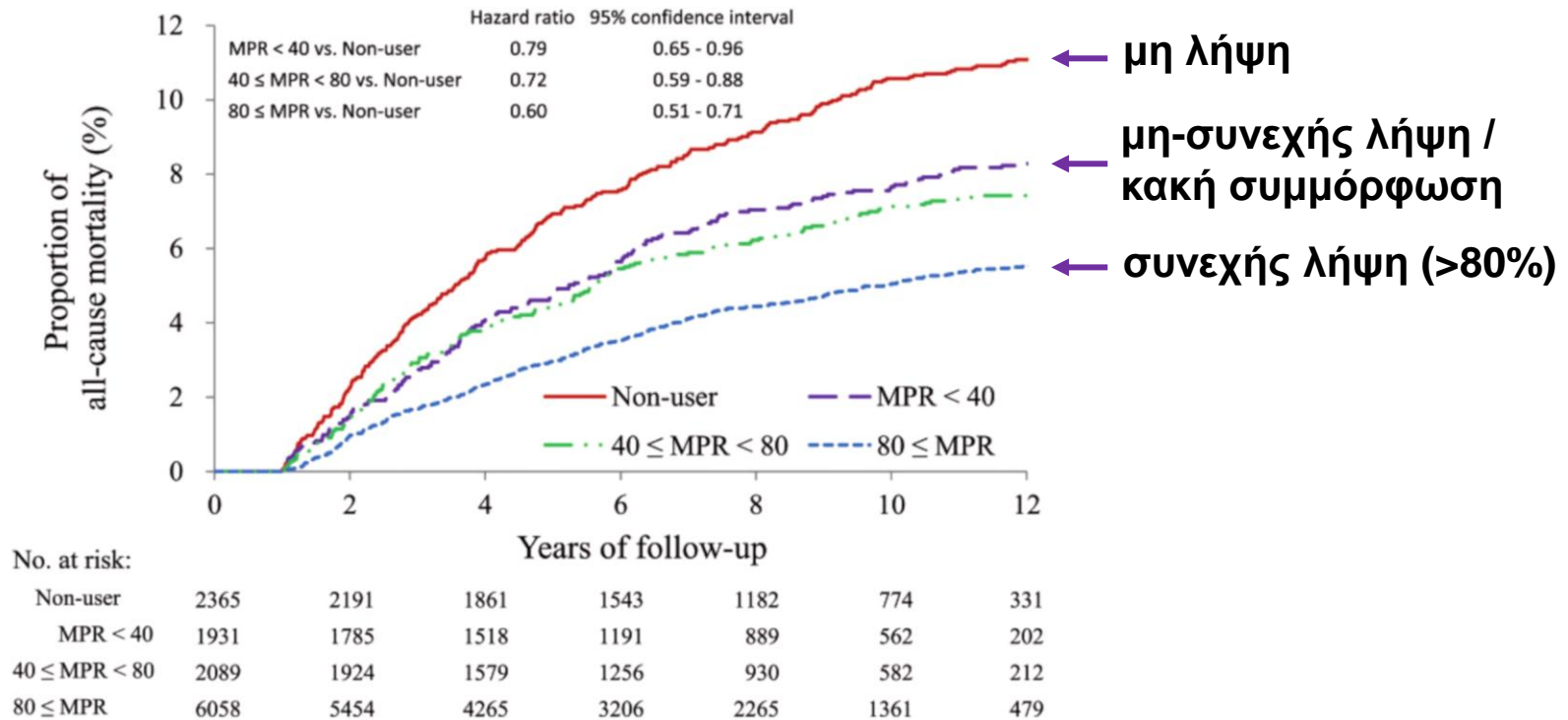


Number of Patients at Risk

Hydroxychloroquine	25	23	18	17	16	16	15
Placebo	22	16	14	10	9	9	6

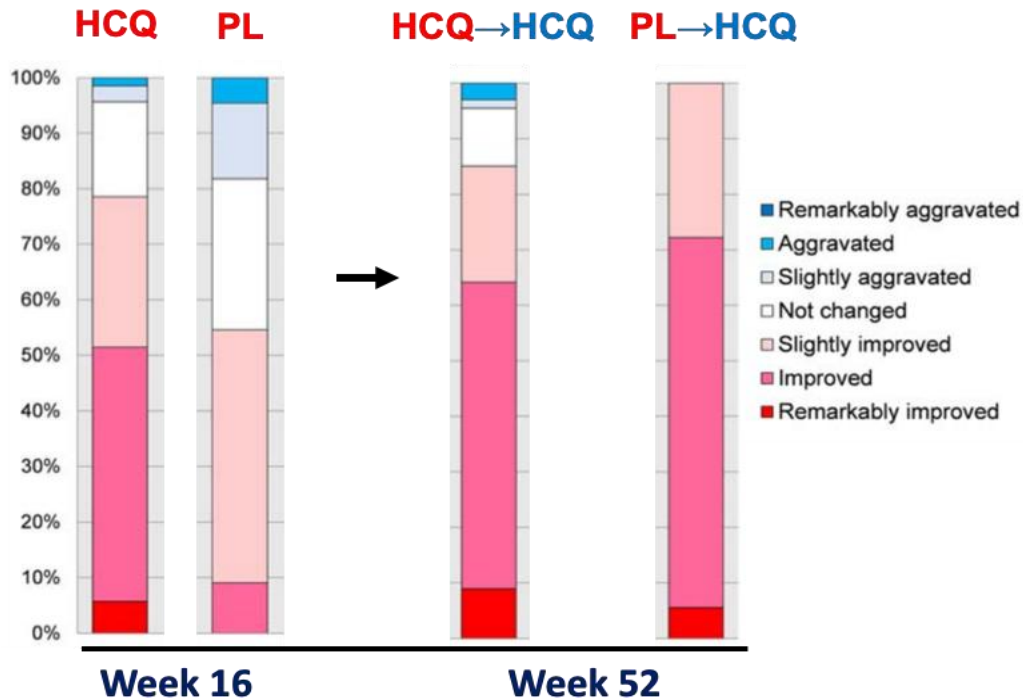
- Οι ασθενείς συνέχιζαν να λαμβάνουν τη «συνήθη» δόση τους (200 mg, 200/400 mg, 400 mg/ημέρα)
- Τα αποτελέσματα δεν αναλύθηκαν με βάση τη δοσολογία του HCQ
- Ομοίως, τα επιδημιολογικά δεδομένα για τις ωφέλιμες δράσεις του HCQ αφορούν στη «συνήθη» χρήση (ναι/όχι) του φαρμάκου
- Η δόση των 200 mg/ημέρα, πιθανώς δραστική ως προς την πρόληψη υποτροπών

Ανάγκη για διαρκή χορήγηση του HCQ



HCQ και «αντιφλεγμονώδεις» δράσεις

Βελτίωση δερματικού λύκου (RCT)



Δοσολογία HCQ

- 200 mg/day για IBW <46 kg
- 300 mg/day για IBW 46–62 kg
- 400 mg/day για IBW >62 kg

☐ Μέσο ΒΣ (αληθές): 58 kg

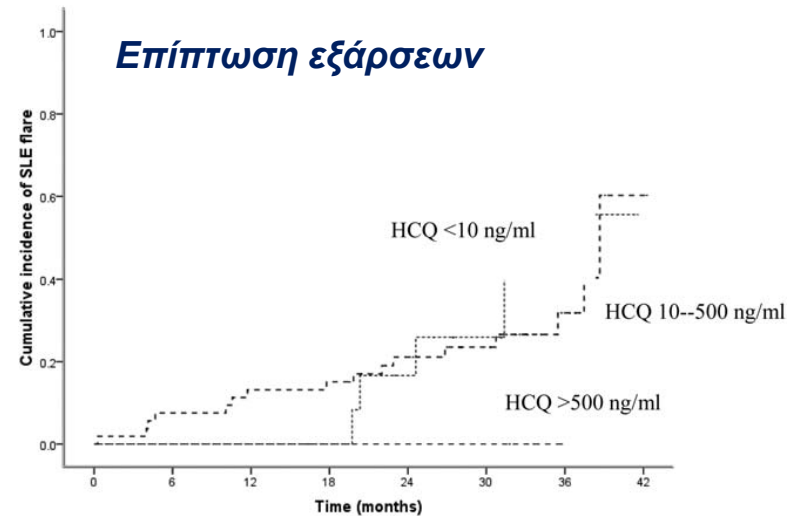
☐ Μέσο ΒΣ (ιδανικό): 53 kg

Μετρήσεις των συγκεντρώσεων φαρμάκου στο αίμα αναδεικνύουν πιθανές δόσο-εξαρτώμενες δράσεις της υδροξυχλωροκίνης

Παράγοντες βιο-διαθεσιμότητας:

- γενετικοί παράγοντες (*ABCA4*, *CYP*)
- δοσολογία & συχνότητα χορήγησης
- βάρος σώματος
- νεφρική λειτουργία (GFR <50 ml/min)
- κάπνισμα
- συγχορήγηση φαρμάκων

Αντίστροφη σχέση μεταξύ συγκεντρώσεων HCQ στο αίμα και υποτροπών (>> ενεργότητας) του ΣΕΛ



[HCQ] ng/mL	%	Μέση συνταγογραφούμενη δόση	Βιολογική δράση
<10	7–15%	3.6 mg/d	–
10–500	40–45%	4.2 mg/d	+
>500	50–60%	6.0 mg/d (≤400)	++

Πιθανά οφέλη από την τιτλοποίηση των επιπέδων HCQ?

- ✓ Καλύτερη συμμόρφωση ασθενή
- ✓ Μεγιστοποίηση θεραπευτικού οφέλους;

(πλειοψηφία των ασθενών αύξησε τη δόση από 400 σε 600 mg/ημέρα)

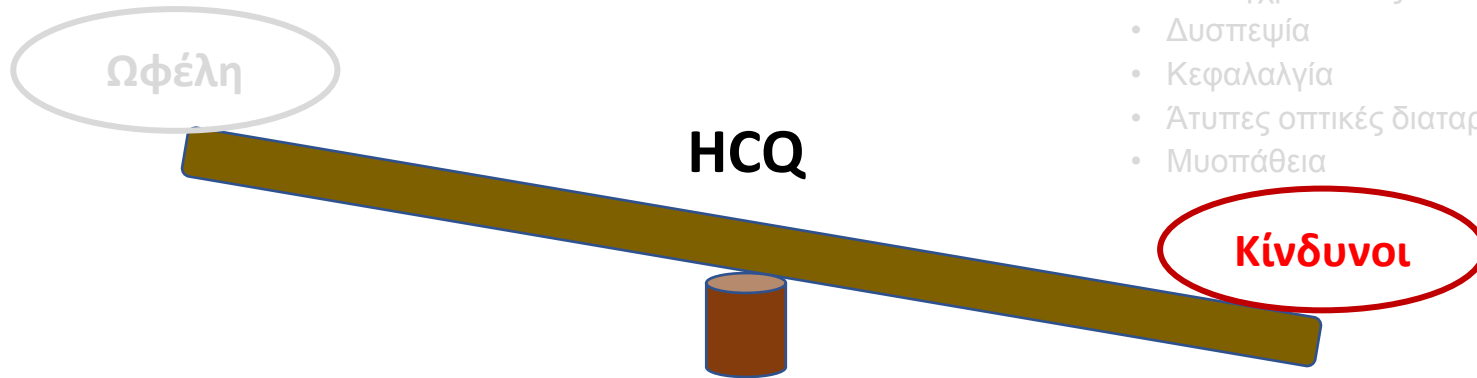
Table II. Impact of increasing blood hydroxychloroquine concentration above 750 ng/mL in refractory cutaneous lupus erythematosus (n = 32)

Variables, median (range)	Baseline	After HCQ dose increase	P value
CLASI score	8 (2-30)	1.5 (0-30)	<.001



Μία τυχαιοποιημένη μελέτη δεν έδειξε όφελος της τιτλοποίησης δόσης HCQ (βάσει επιπέδων φαρμάκου) ως προς την πρόληψη υποτροπών ΣΕΛ

(Costedoat-Chalumeau N, et al. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 1786–92)



• Αμφιβληστροειδοπάθεια

- Εξάνθημα – κνησμός
- Μεγάγχρωστικές αλλοιώσεις
- Δυσσπεψία
- Κεφαλαλγία
- Άτυπες οπτικές διαταραχές
- Μυοπάθεια

Νεότερες οφθαλμολογικές εξετάσεις έχουν αναθεωρήσει τη συχνότητα εμφάνισης αμφιβληστροειδοτοξικότητας από το HCQ

	1981 – 2014
Οφθαλμολογικός έλεγχος	Βυθοσκόπηση, οπτική οξύτητα, πλέγμα Amsler, χρωματική αντίληψη
Συχνότητα τοξικότητας	0.8 – 1.9% (μετά 6-10 έτη)

Νεότερες οφθαλμολογικές εξετάσεις έχουν αναθεωρήσει τη συχνότητα εμφάνισης αμφιβληστροειδοτοξικότητας από το HCQ

	1981 – 2014	2014 – 2018
Οφθαλμολογικός έλεγχος	Βυθοσκόπηση, οπτική οξύτητα, πλέγμα Amsler, χρωματική αντίληψη	SD-OCT, εξέταση οπτικών πεδίων
Συχνότητα τοξικότητας	0.8 – 1.9% (μετά 6-10 έτη)	5.2 – 13.8% (μετά 5-10 έτη)

Νεότερες οφθαλμολογικές εξετάσεις

	Διαθεσιμότητα	Κόστος	Χρησιμότητα
Εξέταση οπτικών πεδίων (Automated visual field assessment)	+++	+	<ul style="list-style-type: none"> Υψηλή ευαισθησία (86%, >SD-OCT) και σε αρχικά στάδια Επηρεάζεται από τον ασθενή
SD-OCT (Spectral-domain optical coherence tomography)	++	+	<ul style="list-style-type: none"> Υψηλή ειδικότητα, καλή ευαισθησία (80%) Αντικειμενική εκτίμηση
Πολυεστιακό ηλεκτρο-αμφιβληστροειδογράφημα (Multifocal electroretinography)	+	+++	<ul style="list-style-type: none"> Πολύ υψηλή ευαισθησία αλλά και αρκετά ψευδώς θετικά ή αμφίβολης κλινικής σημασίας αποτελέσματα Μπορεί να επιβεβαιώσει αμφίβολα αποτελέσματα υπόλοιπων μεθόδων
Αυτοφθορισμός βυθμού (Fundus auto-fluorescence)	+	+	<ul style="list-style-type: none"> Ανίχνευση προχωρημένων αλλοιώσεων Αντικειμενική εξέταση

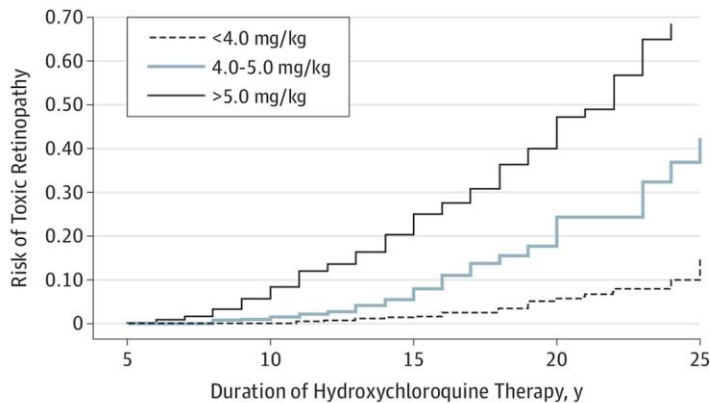
Νεότερες οφθαλμολογικές εξετάσεις

	<i>Retinal changes</i>	<i>Reversibility</i>	<i>Patient symptoms</i>	<i>Clinical findings</i>
Early ('pre-maculopathy')	Pigmentary stippling in the macula	Possibly	None (preserved central vision)	Loss of the red reflex (foveal reflex) on fundoscopy. Snellen's visual field test would at this stage be normal, but formal visual field testing (Humphrey's 10:2) may be abnormal. Formal retinal imaging with SD-OCT and FAF can detect these changes (and are hence recommended for screening).
Moderate	Annular RPE depigmentation around the fovea	Unlikely	Possibly mild or patchy visual field loss or difficulties to focus	Peri-foveal visual field defect on visual field testing (Humphrey 10:2). Formal retinal imaging with SD-OCT and FAF can detect these changes and are hence recommended for screening.
Severe	RPE atrophy	No	Loss of central vision (i.e. ability to read)	'Bulls-eye' maculopathy visible on fundoscopy, SD-OCT and FAF.

FAF: fundus auto-fluorescence; HCQ: hydroxychloroquine; RPE: retinal pigment epithelium; SD-OCT: spectral domain optical coherence tomography.

Οφθαλμοτοξικότητα από την υδροξυχλωροκίνη (Νεότερες οφθαλμολογικές τεχνικές)

A Cumulative risk at 3 use levels

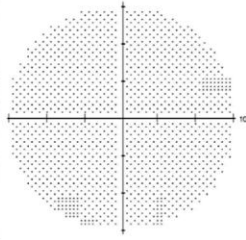
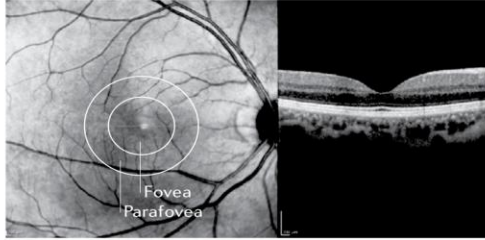


No. at risk	5	10	15	20	25
<4.0 mg/kg	1196	766	387	136	34
4.0-5.0 mg/kg	632	386	190	61	12
>5.0 mg/kg	533	310	139	41	6

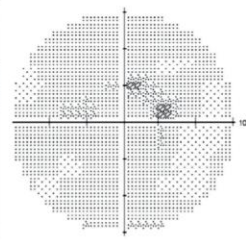
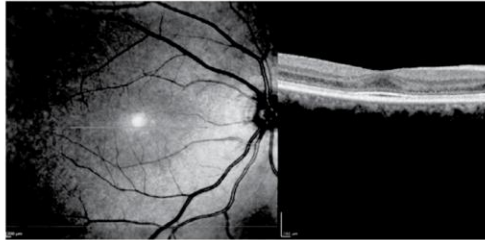
- ✓ **2,361 ασθενείς (ΗΠΑ)**
- ✓ Υψηλό ποσοστό με ΡΑ
- ✓ **Μέση διάρκεια θεραπείας 12-15 έτη**
- ✓ Εκτίμηση «πραγματικής» λήψης του ΗCQ από στοιχεία εκτέλεσης συνταγών
- ✓ **Δόση >5 mg/kg πραγματικού βάρους προβλέπει καλύτερα τον κίνδυνο (σε σχέση με IBW)**
- ✓ **Συχνότητα: 7.5%**. Ελάχιστος ο κίνδυνος πριν τα 5 έτη

Τι έχουμε μάθει σχετικά με την οφθαλμοτοξικότητα από HCQ

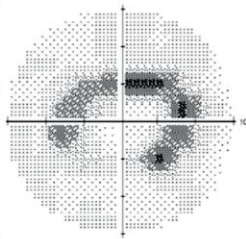
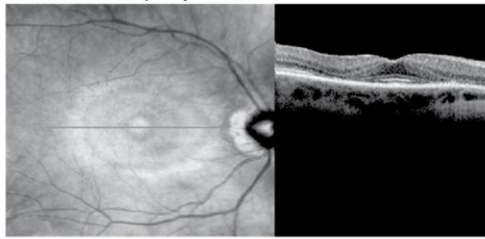
Healthy individual



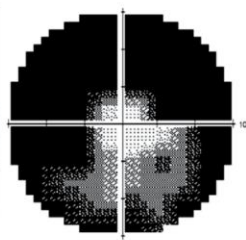
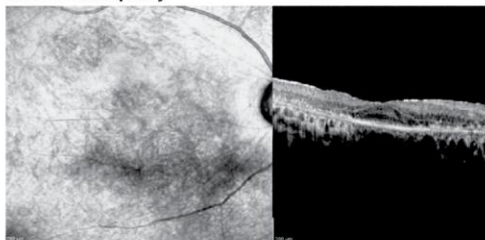
Mild retinopathy



Moderate retinopathy



Severe retinopathy



- **Σπάνια πριν τα 5 έτη χρήσης.** Κυρίως μετά τα 10 με 20 έτη χρήσης
- **Σπάνια σε δόσεις <5 mg/kg ΒΣ.** Συσχέτιση με αθροιστική δόση >1500 g
- **Δόσεις «φόρτισης»** (ιδίως >800-1000 mg/ημ) **για >3 μήνες** συνοδεύονται με **αυξημένο κίνδυνο** και άλλες παρενέργειες
- Το ύψος σώματος και τα συγχωρηγούμενα φάρμακα **δεν είναι καθοριστικοί παράγοντες**
- Ασαφής η κλινική σημασία προϋπάρχουσας αμφιβληστροειδοπάθειας στην εξέλιξη/πρόγνωση
- **Μείζονες παράγοντες κινδύνου:** αυξημένη ηλικία, νεφρική ανεπάρκεια, χορήγηση tamoxifen
- **Πρόγνωση:** ασαφής (οι μετρίου βαθμού βλάβες μπορεί να επιδεινωθούν ακόμα και 3 έτη μετά τη διακοπή του HCQ)

Συστάσεις (EULAR 2019) για δοσολογία του HCQ και παρακολούθηση οφθαλμοτοξικότητας

2. Treatment of SLE

2.1 HCQ

2.1.1 HCQ is recommended for all patients with SLE (1b/A), unless contraindicated, at a dose not exceeding 5 mg/kg/real BW (3b/C). 9.65 (1.11)

2.1.2 In the absence of risk factors for retinal toxicity, ophthalmological screening (by visual fields examination and/or spectral domain-optical coherence tomography) should be performed at baseline, after 5 years, and yearly thereafter (2b/B). 9.75 (0.70)

Οφθαλμολογικός έλεγχος

- ✓ Spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT)
- ✓ Visual field examination (εξέταση οπτικών πεδίων)

	Παράγοντες κινδύνου	
	✓	✗
Αρχικός έλεγχος	Εντός 1 ^{ου} έτους	
Περιοδικός επανέλεγχος	Ετησίως	Στα 5 έτη, κατόπιν ετησίως

Σημεία για την κλινική πράξη

- Για την πλειοψηφία των ασθενών (πλην λιποβαρών), η αρχική δόση HCQ είναι τα 400 mg/ημέρα
- Στο στάδιο συντήρησης, ιδίως σε μη-σοβαρή/απειλητική νόσο, η δόση να προσαρμόζεται πιο αυστηρά προς στα 5 mg/kg (200 mg ή 300 mg/ημέρα)
- Δυνατότητα αύξησης στα 400 mg/ημέρα σε περιόδους έξαρσης
- Καθώς η αμφιβληστροειδοτοξικότητα είναι σπάνια πριν τα 5 έτη, να ελέγχεται ως προς την εγκυρότητα τυχόν πόρισμα που αναφέρει «πιθανή τοξικότητα από υδροξυχλωροκίνη»
- Επί ήπιων ευρημάτων ή σε «πιθανή» τοξικότητα, να γίνεται επιβεβαίωση με πρόσθετη (νεότερης γενιάς) εξέταση, και ιδανικά, εκτίμηση από έμπειρο οφθαλμίατρο. Έως τότε, να μην διακόπτεται η θεραπεία!
- Καθησυχασμός του ασθενή. Η εξέλιξη είναι βραδεία (= περιθώριο για επανέλεγχο σε 6 μήνες)

Αντί συμπερασμάτων

- Χρειάζονται περισσότερα δεδομένα σχετικά με την φαρμακοκινητική και τις ασφαλείς θεραπευτικές δόσεις του HCQ
- Καλύτερη οριοθέτηση των πληθυσμών ασθενών που έχουν πολύ αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη αμφιβληστροειδοπάθειας (π.χ. γενετικοί δείκτες)
- Επίσης, χρειάζονται μακροχρόνια δεδομένα παρακολούθησης της εξέλιξης/πρόγνωσης και κλινικής σημασίας της αμφιβληστροειδοπάθειας
- Σημαντικό επίσης να εξασφαλιστεί η κατά το δυνατό αντικειμενική και επαναλήψιμη εκτίμηση των αποτελεσμάτων των νεότερων οφθαλμιατρικών μεθόδων