Ögonkontroller vid behandling med klorokinpreparat

Rekommendation från Svensk Reumatologisk Förening 2026.
Arbetsgrupp: Karin Bengtsson, Francesca Faustini*, Meliha C.Kapetanovic, Theodoros Lappas, Linda Mark, Johanna Sundbaum *huvudansvarig för denna rekommendation

Rekommendationen är framtagen i samarbete med Sveriges Ögonläkarförening (Urban Amrén, S:t Eriks Ögonsjukhus, Stockholm).

Introduktion
Antimalaria är överlag väl tolererade läkemedel men vissa ovanliga biverkningar av relevans kan förekomma, framförallt hos äldre patienter eller patienter med pre-existerande organsvikt (ex. lever och njurar). Bland dessa biverkningar finns ögontoxicitet som är ämnet av denna rekommendation, men även ototoxicitet och kardiotoxicitet, vilket är kända men mindre systematiskt studerade i litteratur. De senaste 10 åren har nya studier av klorokinrelaterad retinopati och nya och känsligare undersökningsmetoder för att diagnostisera retinala skador tillkommit. Långtidsbehandling med klorokinpreparat har också fått en alltmer framträdande plats särskilt hos patienter med SLE.
SRFs rekommendation för 2026 är i huvuddrag oförändrad jämfört med 2025, dock är klorokinfosfat avregistrerad i Sverige sedan februari 2025 därför denna rekommendation ska riktas framförallt till användningen av hydroxiklorokin.

Sammanfattande rekommendation

Vid behandling med hydroxiklorokin (Plaquenil®) rekommenderas regelbunden ögonkontroll för tidig upptäckt av klorokinrelaterad retinopati. Risk för klorokinrelaterad retinopati föreligger framför allt vid dos hydroxiklorokin > 5 mg/kg/d (översatt till dos klorokinfosfat >2,3 mg/kg/dag), hög kumulerad dos alternativt lång behandlingstid (oftast motsvarande minst ca 6-10 års behandling).

1. Vid insättning av hydroxiklorokin
Utgångsstatus hos ögonläkare bör göras **inom 1 år från behandlingsstart**.
Remiss till ögonläkare skrivs lämpligen när man fattar beslut om fortsatt sannolik långtidsterapi.
Vid känd sjukdom eller åldersförändringar i gula fläcken (makulopati) rekommenderas remiss till ögonläkare direkt vid terapistart.
Man kan överväga att avstå utgångsstatus hos yngre (< 40 år), ögonfriska patienter på grund av låg sannolikhet för avvikelser vid undersökning av denna patientgrupp. Istället skrivs remiss för första ögonbedömning efter ca 5 års behandling (enligt punkt 2).
Visus eller färgseendeprövning behöver inte utföras hos reumatolog.

2. Efter ca 5 års behandling och därefter med ca 1 års intervall
Remiss till ögonläkare skickas för uppföljning enligt ögonläkarnas vårdprogram för screening av klorokinrelaterad retinopati.

Hög dos (hydroxiklorokin >5.0 mg/kg/dygn) eller insättning av läkemedel som är kända för att accelerera utvecklingen av klorokinrelaterad retinopati (ex tamoxifen) kan vara skäl för tidigare screening
Patienter med tidigare känd makulopati bör undersökas årligen från och med behandlingsstarten av antimalaria preparat.
Screeningen ska fortgå så länge behandlingen fortsätter.
Reumatologen bör ha ansvaret för att skriva remiss, eftersom behandlingen kan avbrytas och patienten då kan komma att kallas i onödan om ansvaret för kallelse ligger på ögonenhet. Givetvis avgörs lämpligaste rutin lokalt.
Patienter som redan följs hos ögonläkare fortsätter med detta. Vederbörande informeras om läkemedelsförändring.

3. Övrigt
Fråga patienten om synförsämring i samband med uppföljning/återbesök. Hänvisa i första hand till optiker vid synförsämring. Optikern remitterar till ögonläkare om det föreligger en synnedsättning som inte beror på refraktionsfel.

Sträva efter lägsta fungerande underhållsdos av klorokinpreparat. Som riktmärke anges genomsnittsdos hydroxiklorokin ≤5 mg/kg/dag (beräknat på ”riktig” vikt/ej idealvikt). Viktigaste faktorn för uppkomst av klorokinretinopati förefaller vara hög kumulerad klorokindos.

Beslut om utsättande av terapi p.g.a. ögonbiverkan ska alltid tas i samråd mellan reumatolog och ögonläkare. I vissa fall kan behandling fortgå med tät uppföljning av ögonstatus.

4. Undersökning hos ögonläkare
Sker enligt ögonläkarföreningens vårdprogram (swedeye.org).
För närvarande rekommenderas utgångsstatus med visusprövning med bästa korrektion och undersökning av ögonbotten alternativt ögonbottenfotografering. Vid makulopati vid utgångsstatus kompletteras med Humphrey-synfält 10-2 och spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) över makula. Vid den årliga screeningen rekommenderas visusprövning, Humphrey-synfält 10-2 samt SD-OCT över makula.

Innehåll

Bakgrund
Det har varit känt sen länge att antimalaria kan ge upphov till irreversibla retinala skador med utvecklande av paracentrala och centrala skotom och bull’s eye retinopati (i ögonbotten ses en ring av depigmentering omgiven av en ring med lätt ökad pigmentering liknande ett tjuröga) (Tehrani 2008, Nogueira 2009). Bull’s eye uppkommer sent i förloppet då oftast stora irreversibla skador redan har uppstått. Det finns ingen behandling för redan uppkommen retinopati. Förändringarna är inte patognomona för klorokinrelaterad skada.

Den kliniska bilden varierar. Patienten kan vara symtomfri trots avancerade förändringar. Ett första symtom kan vara lässvårigheter (luckor i text på grund av paracentrala skotom) eller lätt nedsättning av synskärpa. Påverkan på färgseende förekommer men är ett osäkert tecken med låg sensitivitet och specificitet för klorokinskada. Färgseendet kan vara normalt även vid fynd av bull’s eye (Missner 2012). Fall av blindhet vid fullt utvecklad bilateral bull’s eye retinopati finns rapporterade (Silman 1997, Jover 2012).

Utsättning av klorokinbehandling gör oftast att förloppet avstannar, men progress är beskriven även efter terapistopp (Michaelides 2011). Risken för progress trots utsatt terapi förefaller kopplad till graden av retinopati. I en studie sågs ingen säker progress efter utsättning av hydroxiklorokin hos patienter med tidig/mild retinopati under upp till 9 års uppföljning, men däremot hos alla med uttalade förändringar (Pham 2019).

Risk och riskfaktorer

Exponerings tid och dos är de mest kända riskfaktorer för ögontoxicitet
I en stor studie av klorokinrelaterad retinopati hos ca 4000 hydroxiklorokinbehandlade patienter (RA och SLE) identifierades 10 fall av definitiv retinopati (skotom och/eller ögonbottenförändringar) (Wolfe 2010). Prevalensen av definitiv toxicitet beräknades till 6.5 (95% konfidensintervall 3.1-9.3) per 1000 behandlade patienter och incidensen till 1.1 (95% konfidensintervall 0.5-1.6) per 1000 patientår. Nio av de 10 fallen diagnostiserades efter en behandlingstid på ca 10 år eller längre. Detta innebär att retinopatiförekomsten ökat till ca 1% efter ca 10 års behandling, 2% efter ca 15 år och 3% efter ca 20 års behandling. Den enda identifierade riskfaktorn för klorokinskada i denna studie var lång behandlingstid.

I en senare studie där retinal toxicitet definierades med hjälp av nyare och känsligare undersökningsmetoder (synfältstestning med Humphrey perimeter eller undersökning med spectral-domain optical coherence tomography) var förekomsten retinopati 7.5% hos 2361 patienter som behandlats med hydroxiklorokin under minst 5 år (Melles 2014). Risken var högst för de med högsta dosering (>5.0 mg/kg) och för de med längst behandlingstid (>10 år). Vid en dos <5 mg/kg/dag var förekomsten <1 % under de första 5 åren efter terapistart, <2% under de första 10 åren, men hade ökat till ca 20% efter 20 års behandling.

Andra riskfaktorer av relevans

Andra angivna riskfaktorer för klorokinskada har varit hög ålder (ofta definierat som >60 år), njur- eller leverinsufficiens, högre dygnsdos klorokinfosfat än 3 mg/kg idealvikt och 6.5 mg/kg idealvikt för hydroxiklorokin, kraftig övervikt/fetma samt tidigare retina- eller makulasjukdom (Tehrani 2008). Vissa av dessa faktorer grundar sig på teoretiska överväganden, men har inte formellt framkommit som riskfaktorer i studier. Vid njur- och leverinsufficiens kan teoretiskt utsöndringen av läkemedlet försvåras och risken för toxicitet öka. Antimalaria fördelas/ackumuleras inte i fettväv varför en dygnsdos beräknad på kroppsvikt kan ge en högre läkemedelsexponering hos patienter med fetma. I amerikanska ögonläkarföreningens senaste rekommendationer från 2016 betonar man att senare studier visar på en tydligare koppling mellan risk för klorokinretinopati och ”riktig” vikt än för beräknad idealvikt. Ålder har utfallit som riskfaktor i några studier, men inte i andra och har angetts som riskfaktor beroende på en ökad förekomst av retina/makulaproblem av annan orsak med ökande ålder. Även genetiska faktorer kan påverka risken för att utveckla klorokinrelaterad retinopati (Grassmann 2015).
En nyligen publicerad studie (Jorge 2024) har visat en högre risk för utveckling av retinopati kopplad till ålder vid insättning av hydroxiklorokin (>45 år), kvinnligt kön, kronisk njursvikt stadium 3 och högre (GFR <60ml/min, justerat HR 1.95) samt behandling med tamoxifen (justerat HR 3.43). Vidare sågs att en hydroxiklorokindos >6mg/kg hade en kumulativ incidens på 14% för utveckling av retinopati efter 15 års behandling och i jämförelse med ≤ 5 mg/kg en justerad HR 5.30.

I en studie av patienter med SLE (varav 23 av 537 hydroxiklorokinbehandlade patienter diagnostiserats med retinopati) noterades ett samband mellan högre hydroxiklorokinvärden i

blod och risk för senare retinopati (Petri 2020), medan en annan SLE studie (23 patienter med retinopati och 547 kontroller utan retinopati) inte fann någon koppling mellan retinopati och hydroxiklorokinnivåer i blod (Lenfant 2020). Koncentrationen av hydroxiklorokin i helblod går att mäta vid Klinisk farmakologi, Karolinska sjukhuset.
Det har inte formellt visats att patienter med retina- eller makulasjukdom är känsligare för antimalaria, men en klorokinskada kan vara svårare att upptäcka och patienterna sämre ställda i händelse av att de utvecklar även en klorokinrelaterad retinopati.
Sammantaget har de mest konsistenta fynden varit en koppling mellan risk för klorokinrelaterad retinopati och dos hydroxiklorokin> 5 mg/kg/d, hög kumulerad klorokindos alternativt lång behandlingstid (oftast motsvarande minst ca 6-10 års behandling), även om enstaka rapporterade fall diagnostiserats efter lägre dos eller kortare behandlingstid.

Det har angetts att hydroxiklorokin är mindre ögontoxiskt än klorokinfosfat (numera avregistrerad). Formella jämförande studier saknas. Som grund för denna uppfattning finns bland annat en litteraturgenomgång där man funnit totalt 18 rapporterade fall med synpåverkan hos patienter som tagit hydroxiklorokin (Rynes 1993), medan en annan studie påvisat 35 patienter med retinopati hos klorokinfosfatbehandlade på ett center under en 6-årsperiod (Easterbrook 1987). I en annan studie bedömdes 7 av 110 patienter som behandlats med hydroxiklorokin och/eller klorokinfosfat ha utvecklat klorokinrelaterad retinopati, varav 6 behandlats med enbart klorokinfosfat. Ingen av de 66 som behandlats med enbart hydroxiklorokin uppvisade retinopati (Finbloom 1985). Den begränsade information som finns talar sammantaget för att hydroxiklorokin kan vara förenat med lägre risk för retinal toxicitet än klorokinfosfat. Som en teoretisk förklaring har angetts att transporten över blod-retinabarriären kan skilja sig mellan preparaten.

Nya undersökningstekniker som multifokal elektroretinografi (mfERG), fundus autofluorescence (FAF) och spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) används nu i ökande omfattning och innebär möjligheter för tidig detektion av retinal påverkan.

Utvalda referenser

Anderson C, Blaha GR, Marx JL. Humphrey visual field findings in hydroxychloroquine toxicity. Eye (Lond) 2011;25:1535-45.

Ding HJ, Denniston AK, Rao VK, Gordon C.Hydroxychloroquine-related retinal toxicity. Rheumatology (Oxford). 2016;55:957-67.

Easterbrook M. Dose relationships in patients with early chloroquine retinopathy. J Rheumatol 1987;14:472.

Finbloom DS, Silver K, Newsome DA, Gunkel R. Comparison of hydroxychloroquine and chloroquine use and the development of retinal toxicity. J Rheum 1985;12:692-4.

Gianfrancesco MA, et al. Hydroxychloroquine dosing in immune-mediated diseases: implications for patient safety. Rheumatol Int. 2017;37:1611-1618.

Grassmann F, et al. Common synonymous variants in ABCA4 are protective for chloroquine induced maculopathy (toxic maculopathy). BMC Ophthalmol 2015;15:18.

Iftikhar M, et al. Microperimetry as a screening test for hydroxychloroquine retinopathy: The Hard-Risk-1 Study. Retina. 2018 Sep 17. [Epub ahead of print]

Jover JA, et al. Long-term use of antimalarial drugs in rheumatic diseases. Clin Exp Rheumatol 2012;30:380-7.

Jorge AM et al. Hydroxychloroquine prescription trends and predictors for excess dosing per recent ophthalmology guidelines. Arthritis Res Ther. 2018 Jul 5;20(1):133.

Jorge A, Ung C, Young LH, Melles RB, Choi HK. Hydroxychloroquine retinopathy - implications of research advances for rheumatology care. Nat Rev Rheumatol. 2018 Nov 6. [Epub ahead of print]

Jorge AM, Melles RB, Marmor MF, Zhou B, Zhang Y, Choi HK. Risk Factors for Hydroxychloroquine Retinopathy and Its Subtypes. JAMA Netw Open. 2024 May 1;7(5):e2410677. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.10677. PMID: 38722628; PMCID: PMC11082687.

Katz SJ, Russell AS. Re-evaluation of antimalarials in treating rheumatic diseases: re-appreciation and insights into new mechanisms of action. Curr Opin Rheumatol 2011; 23:278-81. Review.

Lenfant T, et al. Risk factors for hydroxychloroquine retinopathy in systemic lupus erythematosus: a case-control study with hydroxychloroquine blood-level analysis. Rheumatology (Oxford). 2020 May 23:keaa157.

Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF; American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). Ophthalmology. 2016;123:1386-94.

Melles RB, Marmor MF. The Risk of Toxic Retinopathy in Patients on Long-term Hydroxychloroquine Therapy. JAMA Ophthalmol 2014;132:1453-60.

Michaelides M, Stover NB, Francis PJ, Weleber RG. Retinal toxicity associated with hydroxychloroquine and chloroquine: risk factors, screening, and progression despite cessation of therapy. Arch Ophthalmol 2011;129:30-9.

Missner S, Kellner U. Comparison of different screening methods for chloroquine/hydroxychloroquine retinopathy: multifocal electroretinography, color vision, perimetry, ophthalmoscopy, and fluorescein angiography. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2012;250:319-25.

Nogueira HM, Gama RD. Images in clinical medicine. Bull's-eye maculopathy.N Engl J Med 2009;360:2224.

Petri M, Elkhalifa M, Li J, Magder LS, Goldman DW. Hydroxychloroquine Blood Levels Predict Hydroxychloroquine Retinopathy. Arthritis Rheumatol. 2020 Mar;72(3):448-453.

Pham BH, Marmor MF. Sequential changes in hydroxychloroquine retinopathy up to 20 years after stopping the drug: Implications for Mild Versus Severe Toxicity. Retina. 2019 Mar;39(3):492-50.

Rynes RI, Bernstein HN. Ophtalmologic safety profile of antimalarial drugs. Lupus 1993;2(suppl.1):17-9.

Tehrani R, Ostrowski RA, Hariman R, Jay WM. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. Semin Ophthalmol 2008;23:201-9.

Wolfe F, Marmor MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Arthritis Care Res (Hoboken) 2010;62:775-84.

Yusuf IH, Foot B, Galloway J, Ardern-Jones MR, Watson SL, Yelf C, Burdon MA, Bishop PN, Lotery AJ. The Royal College of Ophthalmologists recommendations on screening for hydroxychloroquine and chloroquine users in the United Kingdom: executive summary. Eye (Lond). 2018 Jul;32(7):1168-1173.