Öppenvinkelglaukom: diagnostik, uppföljning och behandling

En systematisk litteraturöversikt från SBU

ANDERS HEIJL, professor, ögonkliniken, Skånes universitetssjukhus, Malmö; ordförande i SBU:s projektgrupp
ALBERT ALM, professor emeritus, institutionen för neurovetenskap, oftalmologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala
BOEL BENGTSSON, docent, ögonkliniken, Skånes universitetssjukhus, Malmö
BERIT CALISSENDORF, docent, S:t Eriks ögonsjukhus, Stockholm
CHRISTINA LINDÉN, docent, ögonkliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå
INGEMAR ECKERLUND, fil dr, projektledare, SBU, Stockholm
eckerlund@sbu.se

Kroniskt öppenvinkelglaukom, grön starr, är en sjukdom i synnerven med långsamt tilltagande synfältsdefekter. Glaukom är en vanlig sjukdom som oftast drabbar äldre personer. Cirka 100 000 har diagnosen i Sverige i dag. Sjukdomsprevalensen ökar kraftigt med åldern. Före 50 år är glaukom ovanligt, vid 75 års ålder är prevalensen 5–7 procent [1]. Endast ungefär hälften av alla personer med glaukom är diagnostiserade, eftersom sjukdomen inte ger några tidiga symtom. En betydande minoritet av alla patienter får med tiden synhandikapp [2, 3]. Sjukdomen diagnostiseras och följs genom påvisning av skador i synnervspapill, retinalt nervfiberlager och synfält. Det finns också många som har ökad risk att utveckla glaukom, t ex personer med förhöjt ögontryck utan glaukomskador (okulär hypertension). Vissa av dessa kontrolleras och behandlas inom ögonsjukvården.

All behandling som ges i dag – läkemedel, laserbehandling och kirurgi – syftar till att sänka ögontrycket. Antalet läkemedel för trycksänkning har ökat kraftigt. Behandlingens effekter var ifrågasatta ända in på 2000-talet, men kliniska studier som har publicerats på senare år, särskilt den svenska Early manifest glaucoma trial, visar att trycksänkning fördröjer sjukdomens utveckling vid manifest glaukom [4]. Det är också visat att risken för utveckling av glaukom vid okulär hypertension minskas om ögontrycket sänks [5]. Detta i kombination med introduktionen av flera nya diagnostiska metoder har medfört en intensifierad diskussion om handläggningen av glaukom.

Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) har mot denna bakgrund gjort en utvärdering av det vetenskapliga underlaget för diagnostik, uppföljning och behandling av kroniskt öppenvinkelglaukom (grön starr) samt förhöjt ögontryck (okulär hypertension) [6].

Frågor som SBU försökt besvara

Några av de frågor som utvärderingen försökt besvara är:

- Har ögontryckssänkande behandling någon effekt på sjukdomsförloppet vad avser synfunktion och livskvalitet hos patienten?
- Har typen av trycksänkande behandling någon betydelse för resultatet?
- Kan andra behandlingar, som inte primärt syftar till att sänka ögontrycket, påverka sjukdomsförloppet gynnsamt?
- Vilken kunskap finns om de olika behandlingsmetodernas kostnadseffektivitet?
- Vilka av de i dag vanligen använda metoderna för synfältsundersökning respektive papill- och nervfiberlagerdiagnostik är effektivast för diagnostik och uppföljning av glaukom?
- Hur förhåller sig resultaten av undersökning av papilltopografi eller det retinala nervfiberlagret till resultaten av synfältsundersökning?
- Vilken kunskap finns om de olika diagnostiska metodernas kostnadseffektivitet?

Behandling

Sänkning av ögontrycket har sedan ett sekel varit den etablerade behandlingsprincipen vid öppenvinkelglaukom. Förstahandsbehandling är vanligen läkemedel i form av ögondroppar. Laserbehandling används ibland primärt men oftast i andra hand då lokal terapi inte ger eftersträvad trycksänkning. Kirurgisk behandling används då ögondroppar och laserbehandling inte ens tillsammans ger tillfredsställande trycksänkning.

Läkemedel ges som ögondroppar och verkar antingen genom att minska produktionen av kammarvatten eller genom att underlätta avflödet. Moderna ögondroppar ger oftast inga, eller bara lätta biverkningar. Laserbehandling av trabekelverket (lasertrabekuloplastik) underlättar avflödet av kammarvatten och bidrar därmed till sänkt ögontryck. Denna behandling har få risker, men effekten kan avta med tiden.

Filtrerande ögonkirurgi innebär att man gör ett täckt dräneringshål genom trabekelverket för att underlätta avflödet av kammarvätska. Sammanläkning av filtrationsblåsan eller utveckling av linsgrumlingar är vanliga komplikationer. Postoperativa infektioner är mindre vanligt förekommande men kan leda till kraftig försämring eller förlust av synen.

Alternativ till principen ögontryckssänkande behandling

SAMMANFATTAT

Sänkning av ögontrycket fördröjer synfältsförsämringen vid glaukom och minskar risken för utveckling av glaukom vid okulär hypertension.
Det är oklart om laserbehandling eller kirurgi är bättre än behandling med ögondroppar.
Modern, snabb synfältstestning har hög diagnostisk träffsäkerhet (sensitivitet och specificitet).
Diagnostik baserad på expertbedömning av papillfoton har låg till måttligt hög diagnostisk träffsäkerhet.
Moderna instrument baserade på datoriserad bildanalys har likvärdig diagnostisk träffsäkerhet.
Särskild uppmärksamhet bör ägnas åt att säkerställa att gruppen glaukompatienter inte eftersätts i sjukvården.
Behandlingen av glaukom och uppföljningen behöver individualiseras i ökad omfattning.
Synfältsundersökning bör göras mer frekvent de första åren efter diagnos.

har diskuterats flitigt och forskning pågår, i första hand kring läkemedel som skulle kunna förbättra blodflödet i ögat eller läkemedel som skulle ha en neuroprotektiv effekt på de retinala gangliecellerna och därmed förhindra celldöd oberoende av ögontrycket. Det finns emellertid i dag inget läkemedel med bevisad effekt på sjukdomsförloppet baserad på någon av dessa verkningsmekanismer.

Diagnostik och uppföljning

Patienter med glaukom har i genomsnitt högre ögontryck än friska, och risken för glaukom ökar snabbt med stigande ögontryck. Likväl har många populationsundersökningar visat att cirka hälften av alla personer med glaukom har normalt ögontryck [1]. Samtidigt är förhöjt ögontryck utan andra tecken på glaukom (okulär hypertension) mycket vanligt, till och med vanligare än glaukom. Många studier har visat att de flesta patienter med förhöjt ögontryck inte utvecklar glaukom ens efter lång tids uppföljning [7]. Därför vet vi numera att en glaukomdiagnos inte kan baseras på enbart mätning av ögontrycket (tonometri).

Glaukom ger tidigt defekter i synfältet, medan synskärpan påverkas först sent i sjukdomsförloppet. Defekterna som uppkommer i synfältet är en följd av skador i synnervspapillen och i näthinnans nervfiberlager. Patienterna uppfattar inte själva synfältsdefekterna förrän de blir mycket stora på grund av s k filling-in – en process i synkortex som gör att hjärnan i stället för att visa synfältsdefekter som positiva svarta eller tomma områden kompenserar för de saknade synintrycken, »fyller i« synfältet med »passande« bild [8].

Diagnostik och uppföljning sker genom synfältsundersökning med särskild apparatur – standard är datoriserade perimetrar. Glaukomskador kan även påvisas med hjälp av oftalmoskop eller funduslins vid den kliniska undersökningen och genom avbildning av papillen eller nervfiberlagret. Under de senaste 15 åren har det också blivit möjligt att med hjälp av datoriserad bildbehandling mäta synnervspapillens topografi eller nervfiberlagrets tjocklek. Diagnostik och uppföljning av glaukom är således i hög grad teknikberoende.

Resultat av litteraturgenomgången

Behandling. Det finns begränsat vetenskapligt stöd för att ögontryckssänkande behandling fördröjer synfältsförlusten vid manifest glaukom (evidensstyrka 3). Behandling som leder till att ögontrycket sänks med minst 20 procent minskar risken att manifest glaukom utvecklas i ögon med förhöjt tryck (evidensstyrka 3). Med nuvarande principer för evidensgradering är det inte troligt att evidensstyrkan för tryckbehandlingens effektivitet någonsin kan öka, eftersom det mot bakgrund av de senaste stora studiernas resultat knappast kan anses etiskt försvarbart att genomföra fler randomiserade studier.

De studier där man försökt jämföra effekten på sjukdomsutvecklingen av olika trycksänkande behandlingsalternativ uppvisar motsägande resultat. Det går därför inte att avgöra om kirurgi eller laserbehandling är effektivare än medicinsk trycksänkande behandling med ögondroppar.

Diagnostiska metoder: synfältsundersökning. Nya snabbare SAP-testprogram [9] (Swedish interactive thresholding algorithm, SITA, för Humphrey-perimetern) har hög sensitivitet och specificitet för att diagnostisera glaukom och förkortar testtiden avsevärt (evidensstyrka 3). Moderna studier stöder inte den tidigare vanliga uppfattningen att s k selektiv perimetri, särskilt blågul perimetri (SWAP) men också frequency doubling technique (FDT), möjliggör tidigare diagnos än vanlig datorstyrd statisk perimetri (evidensstyrka 3). Det finns avsevärt färre studier om uppföljning än om diagnostik. Det vetenskapliga underlaget är därför otillräckligt för slutsatser.

Diagnostisk metod: undersökning av synnervspapillen. Traditionell diagnostik av glaukom genom expertbedömning av papillfotografier har låg till måttligt hög diagnostisk träffsäkerhet (evidensstyrka 3). I direkta jämförelser med moderna metoder baserade på datoriserad bildanalys har emellertid den

FAKTA 1. Metodik för systematisk litteraturgenomgång

Rapporten grundas på en systematisk litteraturgenomgång. De studier som uppfyllde inklusionskriterierna kvalitetsbedömdes med hjälp av särskilda granskningsmallar.

För varje frågeställning vägdes studiernas resultat samman och evidensgraderades enligt följande:

- Starkt vetenskapligt underlag (evidensstyrka 1): stöds av minst två studier med högt bevisvärde.
- Måttligt starkt vetenskapligt underlag (evidensstyrka 2): stöds av en studie med högt bevisvärde och minst två studier av medelhögt bevisvärde.
- Begränsat vetenskapligt underlag (evidensstyrka 3): stöds av minst två studier med medelhögt bevisvärde.

Otillräckligt vetenskapligt underlag angavs när ovanstående krav inte uppfyllts. Om studierna visade motsägande resultat som inte kunde förklaras utifrån patientmaterial eller studiedesign reducerades evidensstyrkan.

FAKTA 2. Symtom och diagnostik

- Glaukom ger inga subjektiva symtom förrän i sena stadier.
- Patienterna uppfattar inte sina synfältsdefekter.
- Enbart ögontrycksmätning räcker inte för diagnos.
- I stället måste skador påvisas – med synfältsundersökning och oftalmoskopi eller avbildning av synnervspapill och/eller det retinala nervfiberlagret.

FAKTA 3. De viktigaste granskade diagnostiska metoderna

Synfältsundersökning (perimetri)

- SAP – standard automated perimetry: datorstyrd statisk perimetri med vita stimuli mot vit bakgrund, den i särklass mest använda metoden.
- SWAP – short wavelength automated perimetry, ibland kallad »blue-on-yellow perimetry« eller blågul perimetri.
- FDT – frequency doubling technique, ibland kallad frequency doubling perimetry (FDP).
- HRP – high pass resolution perimetry: en metod som varit mycket använd i Sverige, ofta benämnd ringperimetri.

Undersökning av synnervspapillen

- Foto: traditionell fotografisk teknik eller digital fotografering, stereo och mono.
- SLT – scanning laser tomography.
- OCT – optical coherence tomography.

Undersökning av retinala nervfiberlagret

- Foto: traditionell fotografisk teknik eller digital fotografering.
- SLP – scanning laser polarimetry.
- OCT – optical coherence tomography.

»Eftersom glaukomsjukdomen fortskrider långsamt och patienterna är relativt gamla finns risk att undersökning och behandling ges låg prioritet.«

diagnostiska träffsäkerheten varit likartad för sådan bedömning och olika typer av datoriserad bildanalys.

Skanninglasertomografi med Heidelberginstrumentet (HRT) har omfattande studiedokumentation. I de flesta arbeten uppnås medelhög diagnostisk träffsäkerhet.

Diagnostisk metod: undersökning av det retinala nervfiberlagret. Bedömning av det retinala nervfiberlagret (RNFL) har använts mindre än papilltopografin för att diagnostisera glaukom. Det är svårt att se det genomskinliga RNFL vid klinisk undersökning, åtminstone hos personer med enbart lätt pigmenterad ögonbotten. RNFL-fotografering har heller aldrig blivit någon utbredd klinisk metod, trots att den funnits i flera decennier. I dag görs nervfiberlagerdiagnostik i stället med OCT eller laserpolarimetri. Studier av dessa metoder har visat medelhög eller ibland låg diagnostisk förmåga.

Livskvalitet. Studier av glaukombehandling har traditionellt i hög grad koncentrerats på att mäta ögontryck och synfält. Ur patientens perspektiv är dock inverkan på livskvaliteten väl så viktig. Litteratursökningen identifierade endast ett fåtal kliniska studier där man använt »livskvalitet« som resultatmått vid behandling av glaukom. Det vetenskapliga underlaget är därför otillräckligt för att avgöra hur livskvaliteten påverkas av trycksänkande behandling.

Hälsoekonomiska aspekter. Flertalet inkluderade hälsoekonomiska studier handlar om jämförelser mellan olika trycksänkande läkemedel. De modellanalyser som dessa studier bygger på är inte alltid tydligt redovisade, vilket gör dem svårbedömda. Genomgående finns ett klart samband mellan studiernas utfall och sponsorernas intressen. Dessutom är flertalet studier behäftade med metodologiska svagheter av olika slag, bl a vad gäller tillämpade effektmått. Slutsatsen blir därför att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra vilka metoder för behandling av glaukom som är mest kostnadseffektiva.

Etiska och sociala aspekter. Eftersom glaukomsjukdomen fortskrider långsamt och patienterna är relativt gamla finns risk att undersökning och behandling ges låg prioritet. Särskild uppmärksamhet bör därför ägnas åt att säkerställa att dessa patienter får adekvat diagnostik, behandling och uppföljning av sin sjukdom. Det är också angeläget att patienter med nedsatt autonomi får sina preferenser beaktade och respekterade så långt det är möjligt, eventuellt under medverkan av ställföreträdande beslutsfattare.

Praxis. Det förekommer betydande variationer i praxis, som avspeglas i såväl läkemedelsanvändning som frekvensen av laserbehandlingar och operationer. Variationerna har inte minskat över tiden, och det finns inga tecken på att stor användning av en viss behandlingsmetod motsvaras av mindre användning av andra metoder.

En enkät som genomfördes inom ramen för projektet tyder också på att det finns stora variationer i handläggningen av samma slags patienter, även om följsamheten gentemot existerande kliniska riktlinjer i de flesta avseenden förefaller vara god. En betydande avvikelse noteras emellertid beträffande antalet utförda synfältsundersökningar och fotografier av synnerven. I gällande riktlinjer föreslås 1–2 synfältsundersökningar per år för patienter med stabilt glaukom (och fler vid icke-stabilt glaukom). Att döma av enkätsvaren utförs mindre än hälften så många. Mot bakgrund av praxiskartläggningen och slutsatserna av litteraturgenomgången ter sig följande praxisförändringar önskvärda:

- ökat antal synfältsundersökningar de första åren efter diagnos, så att patienter med snabb synförsämring snabbt kan identifieras och behandlingen förstärkas
- mer individualiserad vård, där fokus läggs på sjukdomsförloppet hos den enskilda patienten.

Vad gör vi nu?

Den systematiska litteraturgenomgången har visat på stora kunskapsluckor, och det har inte varit möjligt att besvara alla de frågor som formulerades i projektplanen. Framför allt behövs forskning inom följande angelägna områden:

- Vilken eller vilka diagnostiska metoder är effektivast när det gäller att tidigt identifiera glaukomskador respektive progress av manifesta skador?
- Är kirurgi och/eller laserbehandling effektivare än medicinsk behandling?

Glaukomsjukvården har sedan mitten av 1990-talet haft tillgång till ett kortfattat vårdprogram och ett state-of-the-art-dokument publicerat av Socialstyrelsen. Utvecklingen av kunskaperna om glaukom har varit dramatiska sedan dess, och vi står nu på en mycket fastare kunskapsgrund än tidigare, framför allt vad avser effekterna av trycksänkande behandling. Utvecklingen av diagnostiska metoder har också varit snabb. SBU-projektet har därför bidragit till att Sveriges ögonläkarförening givit SBU:s expertgrupp och Svenska glaukomklubben i uppdrag att utarbeta nya riktlinjer för glaukomsjukvården. Detta arbete är långt framskridet, och nya riktlinjer kommer snart att kunna publiceras. Expertgruppen hoppas att ny kunskap och nya riktlinjer ska kunna bidra till en framtida glaukomvård av hög kvalitet.

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

REFERENSER

1. Leske MC. Open-angle glaucoma – an epidemiologic overview. Ophthalmic Epidemiol. 2007; 14(4):166-72.
2. Hattenhauer MG, Johnson DH, Ing HH, Herman DC, Hodge DO, Yawn BP, et al. The probability of blindness from open-angle glaucoma. Ophthalmology. 1998;105 (11):2099-104.
3. Blomdahl S, Calissendorff BM, Tengroth B, Wallin O. Blindness in glaucoma patients. Acta Ophthalmol Scand. 1997;75(5):589-91.
4. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Hussein M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. Arch Ophthalmol. 2002;120 (10):1268-79.
5. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol. 2002;120(6): 701-13; discussion 829-30.
6. Öppenvinkelglaukom (grön starr) – diagnostik, uppföljning och behandling. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: SBU; 2008. SBU-rapport nr 190.
7. Lundberg L, Wettrell K, Linner E. Ocular hypertension. A prospective twenty-year follow-up study. Acta Ophthalmol (Copenh). 1987; 65(6):705-8.
8. Safran AB, Landis T. From cortical plasticity to unawareness of visual field defects. J Neuroophthalmol. 1999;19(2):84-8.
9. Bengtsson B, Olsson J, Heijl A, Rootzen H. A new generation of algorithms for computerized threshold perimetry, SITA. Acta Ophthalmol Scand. 1997;75(4): 368-75.