

Fotoscreening for diabetisk retinopati

Jakob Grauslund^{1,2}

STATUSARTIKEL

1) Øjenafdeling E,
Odense Universitets-
hospital

2) Forskningsenheden
for Oftalmologi, Klinisk
Institut, Syddansk
Universitet

Ugeskr Læger
2017;179:V02170170

Diabetes mellitus har nået epidemiske proportioner, og det estimeres, at der alene i Danmark er over 300.000 patienter med lidelsen [1]. Diabetisk retinopati (DR) er både den hyppigste [2] og en af de mest frygtede komplikationer. Især ved type 1-diabetes er tilstanden nærmest universel hos patienter med lang sygdomsværelse, idet op til 97% er ramt efter 25 år [2, 3]. Foruden diabetestype er sygdomsværelse den væsentligste nonmodificerbare risikofaktor for DR [4]. Af modificerbare risikofaktorer er det væsentligst at kende glykæmisk dysregulering [5, 6], men hypertension er især ved type 2-diabetes også af betydning [7].

WHO anbefalede i 1968 screening af tilstande, som opfyldte en række kriterier, hvoraf de væsentligste er, at: 1) Sygdommen skal være et sundhedsmæssigt problem, 2) der skal være en behandling, 3) diagnostik og behandling skal være mulig, 4) der skal være et latent stadie af sygdommen, 5) der skal findes en acceptabel test, 6) der skal være enighed om, hvem der skal behandles, og 7) det skal være samfundsmæssigt rentabelt [8]. DR opfylder alle disse betingelser, og det er veldokumenteret, at øjenscreening omkostningseffektivt nedsætter risikoen for blindhed som følge af diabetes [9].

KLASSIFIKATION OG BEHANDLING

DR er en progredierende iskæmisk lidelse, som overordnet klassificeres efter, om der forefindes retinale karny-dannelser (proliferativ DR (PDR)) (Figur 1). Desuden kan patienten have diabetisk makulært ødem (DMØ), der kan være til stede ved både nonproliferativ DR (NPDR) og PDR. De tidligste stadier af NPDR karakteriseres ved mikroneurismes og små retinale blødninger.

Hvis tilstanden progredierer, kan der opstå bløde ekssudater (*cotton wool spots*) eller veneforandringer. Ved svær NPDR ses der oftest talrige retinale blødninger, venøse sammentrækninger (*venous beading*) og/eller intraretinale mikrovaskulære abnormiteter (IRMA). Ved PDR dannes der nye skrøbelige retinale kar på interfasen mellem nethinde og glaslegeme, hvilket oftest nødvendiggør panretinal laserbehandling, som halverer risikoen for svært synstab [10]. DMØ opstår som følge af nedbrydning af den indre blod-retina-barriere, hvilket medfører interstiel væskeophobning og associeret synstab. På retinale fundusfotos detekteres tilstanden oftest ved makulære blødninger og/eller hårde ekssudater (Figur 1), og man kan ved noninvasiv tværsnitsskanning af netzhinden (optisk koherenstomografi) kvantificere ødemet og tage stilling til eventuel central laserbehandling [11], intravitreale injektioner med angiostatiske lægemidler [12] eller steroidimplantater [13].

FOTOSCREENING FOR DIABETISK RETINOPATI

Modsat den gængse opfattelse er formålet med øjenscreeningen ikke at detektere DR per se, men derimod at diagnosticere patienter med synstruende DR, som man hermed har mulighed for at behandle, inden der opstår et irreversibelt synstab. Synstruende DR kan skyldes både PDR og DMØ, som kan forekomme alene eller sammen. I screeningsøjemed er det især væsentligt at diagnosticere patienter med PDR, som – modsat DMØ – oftest forekommer uden et subjektivt synstab. Retinale karproliferationer er således ikke symptomgivende, men medfører ubehandlet en stor risiko for glaslegemeblødning eller traktionsbetegnet nethindeløsning [10], og det er især disse patienter, som har glæde af øjenscreening.

I studiet Early Treatment of Diabetic Retinopathy (ETDRS) etablerede man syvfelts-30 graders-stereofoto på dilaterede øjne som guldstandard i graderingen af DR, og man udviklede til formålet ETDRS-skalaen, hvormed den eksakte grad af DR kan bestemmes [14]. Denne skala indeholder imidlertid 15 separate trin, hvorfra flere indeholder en række underkategorier. Den kliniske anvendelighed er således begrænset, og man har derfor valideret flere alternative skalaer, hvorfra International Clinical Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema Disease Severity Scale [15] er den mest kendte og oftest anvendte i Danmark. DR klassificeres på denne skala i trinene 0-4, hvor der ved grad 0 ikke er

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Diabetisk retinopati er den hyppigste komplikation i forbindelse med diabetes, og øjenscreening er indiceret for at detektere synstruende retinopati, således at rettidig behandling kan nedsætte risikoen for varigt synstab.
- ▶ Ved brug af individualiserede screeningsintervaller kan unødvendige screeningsundersøgelser undgås. Fire ud af fem danske patienter har på

- et givent tidspunkt ikke diabetisk retinopati, og især denne gruppe kan med fordel oftest følges med forlængede intervaller.
- ▶ En stor andel af danske patienter med diabetes følges fortsat ikke med diabetisk øjenscreening. Det er vitalt, at de diabetesansvarlige læger henviser disse patienter til øjenscreening, så synstab og blindhed kan forhindres.

DR, hvorimod patienter med grad 4 har PDR og bør henvises til behandling. Ved grad 1 ses der retinale mikroaneurismer, og grad 2 dækker spektret mellem grad 1 og grad 3 (f.eks. retinale blødninger og *cotton wool spots*). Patienter med grad 3 er især interessante, da de har svær NPDR, med en risiko på 45% for at det udvikles til PDR i løbet af et år (til sammenligning er risikoen 9% ved grad 2) [16]. Grad 3 er defineret ud fra 4:2:1-reglen (mindst 20 retinale blødninger i fire kvadranter eller *venous beading* i to kvadranter eller IRMA i et kvadrant), og disse patienter bør selvsagt følges tæt.

Man har også modificeret kravet til antallet af nethindefotos, og de fleste vælger at tage to fotos á 45 grader, som dækker den centrale del af nethinden omkring synsnerven og macula. Denne metode har vist sig at være acceptabel i forhold til ETDRS syvfeltsfotos, om end man i et sammenlignende studie påviste, at der ved begge metoder var en lille risiko for at overse PDR [17]. Man har tidligere i et vist omfang screenet ved almindelig oftalmoskopি, men de nationale retningslinjer tilsliger, at screeningen skal foretages med øjenbaggrundsfotografering, som er en metode, hvor man med meget større sikkerhed kan bestemme tilstedeværelsen og graden af DR [18].

DANSKE FORHOLD

Man har i Danmark valgt at påbegynde screening allerede ved konstatering af type 2-diabetes, da DR ofte kan have udviklet sig i løbet af en potentielt udiagnosticeret sygdomsperiode. Hos børn med type 1-diabetes er synstruende DR sjælden i de første år, og screening kan således udskydes, til der er gået fem år. Der kan dog være gode didaktiske grunde til at påbegynde screening tidligere, idet det formentlig vil give patienterne en bedre sygdomsforståelse.

I Danmark foretages diabetisk øjenscreening primært hos de praktiserende øjenlæger eller i screeningsklinikker på udvalgte sygehusafdelinger. Der er indbetrætningspligt til den nationale database DiaBase [19], og af den seneste rapport fremgår det, at der i perioden fra 1. marts 2015 til 28. februar 2016 blev screenet 100.393 patienter med diabetes [20]. Det er kun en tredjedel af den estimerede danske diabetespopulation. Af de screenede patienter blev 77,0% set i speciallæge-praksis og resten i sygehusambulatorier. Samlet set havde 79,5% af patienterne ikke DR, og dette antal var markant højere i speciallægepraksisserne end i sygehusambulatorierne (86,9% vs. 54,4%). Tilsvarende fandt man også flere patienter med PDR i sygehusregi end hos speciallægerne (8,2% vs. 2,0%), hvilket bedst forklares med, at det især er patienter med type 1-diabetes og kompliceret type 2-diabetes, som følges i diabetesambulatorierne, hvorimod patienter med ukompliceret type 2-diabetes oftest er tilknyttet praktiserende læger og lokale øjenlæger.

 FIGUR 1



Nethindefoto af højre øje hos en patient, som havde både proliferativ diabetisk retinopati og diabetisk makulært ødem. Der ses retinale karproliferationer på synsnerven, og i maculaområdet ses ansamlinger af hårde ekssudater. Desuden er der spredte blødninger og veneforandringer især øverst i billedet. Sluttelig ses retinale laser-spør temporal for maculaområdet.

Patienterne bør som minimum have foretaget øjenscreening hvert andet år [18], men der er ofte tradition for at foretage årlige øjenscreeninger, selv hos patienter uden DR. Et svensk arbejde har dog vist, at det hos glykæmisk velregulerede patienter, der har type 2-diabetes uden DR, er sikkert at forlænge screeningsintervalerne. Man har således fundet, at der ud af 1.322 patienter med disse karakteristika ikke var en eneste patient, som i løbet af en treårig periode fik svær NPDR eller PDR, og blot en enkelt patient fik behandlingskrævende DME [21]. I et dansk arbejde har man i tråd med dette påvist, at man ved individualiserede screeningsintervaler i stedet for årlig screening kan spare 59% af alle screeningsbesøg [22]. Dette kræver dog, at man har adgang til oplysninger om type og varighed af sygdommen, niveauet af glykeret hæmoglobin, blodtryk samt graden af DR. Disse oplysninger findes oftere i hospitalsbaserede øjenscreeningsklinikker end i privatklinikker, og det er oftest her, der anvendes individualiserede screeningsintervaler. Patienter med specielle risikofaktorer – især graviditet, glykæmisk dysregulation, svær hypertension, hastig progression og nyligt intensiveret blodglukosekontrol – bør følges tættere end vanligt. Der har især været fokus på patienter med pludselig opstramning af blodsukkerkontrol, idet disse patienter har en dobbelt så stor risiko for DR-progression (*early worsening*) i månederne efter en sådan intervention [23]. En god dialog mellem den behandelende læge og den screenende øjenlæge kan være med til at reducere risikoen for en sådan forværring.

PERSPEKTIVER

Der er for nylig påvist en 25-års risiko for blindhed på 9,5% blandt danske patienter med type 1-diabetes [24], men det må forventes, at denne risiko er fal-

dende. Det kan især tilskrives en større opmærksomhed og bedre mulighed for at fastholde en stram glykæmisk kontrol. Ligeledes har øjenscreening givet mulighed for at diagnosticer og behandle synstruende DR, inden et irreversibelt synstab opstår.

Den voksende diabetespopulation stiller stigende krav til øjenscreeningsklinikkerne. For at imødekomme dette er der stort fokus på at etablere teknologiske løsninger, som kan aflaste den humane fortolkning af net-hindefotos.

Længst fremme er automatisk screening, som især er velegnet til at foretage en initial vurdering, som kan adskille den store gruppe af patienter uden DR fra den mindre andel, som har brug for en ekstra grundig vurdering [25-27]. Disse systemer har oftest en sensitivitet på > 90% [25, 28, 29] og kan reducere den humane arbejdsbyrde med op til 60% [28]. Til gengæld er specifiteten kun op til 67% [28, 29], og der er således en betydelig andel falsk positive resultater. Endvidere er det fortsat en udfordring at udvikle programmer, som kan detektere nøjagtige grader af DR. Blandt de nyeste initiativer på området er *deep learning*-screening ved hjælp af kunstig intelligens med mønsterenkendelse. De indledende resultater på dette område synes at være ganske lovende, og det har været muligt at øge specifiteten til 98,5% [30].

UDFORDRINGER

Den primære udfordring består for nuværende i, at en stor andel af patienterne ikke er tilknyttet et øjenscreeningsforløb. Det er essentielt, at diabetesdiagnoscerende læger henviser patienterne til et screeningsforløb, og ligeledes er det vigtigt efterfølgende at fastholde patienterne i et sådant program. Det er her vigtigt at være opmærksom på, at især de praktiserende øjenlæger ikke har de samme muligheder for at genindkalde udeblivende patienter, som man har på hospita-lernes øjenklinikker. Da mange patienter i sagens natur ikke oplever synstab i screeningsfasen, er det vigtigt – også for de diabetesbehandlende læger – at italesætte behovet for kontinuerlig tilknytning i et øjenscreeningsforløb og netop gøre patienterne opmærksomme på, at rationalet med øjenscreening er at detektere synstruende komplikationer, inden disse manifesterer sig i regelret synstab.

KONKLUSION

Øjenscreening er et omkostningseffektivt initiativ, som ned sætter risikoen for synstab og blindhed i den fortsat voksende diabetespopulation. En stor gruppe patienter er desværre fortsat ikke dækket, og det er essentielt, at dette fremover adresseres – såvel i almen praksis som i diabetologisk og oftalmologisk regi.

SUMMARY

Jakob Grauslund:

Photoscreening of diabetic retinopathy

Ugeskr Læger 2017;179:V02170170

Diabetic retinopathy (DR) is the leading cause of blindness in the working-age population. Screening for DR is indicated to identify patients with sight-threatening DR (proliferative diabetic retinopathy and diabetic macular oedema) in order to prevent loss of vision. In Denmark, screening is performed by the private-practicing ophthalmologists or in hospital settings. Annual screening intervals are often the standard of care, but longer intervals are preferable for well-controlled patients with no or minimal DR. Automatic screening has the potential to reduce the human burden of grading.

KORRESPONDANCE: Jakob Grauslund. E-mail: jakob.grauslund@rsyd.dk

ANTAGET: 3. maj 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternen ICMJE-formular er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Green A, Sortso C, Jensen PB et al. Incidence, morbidity, mortality, and prevalence of diabetes in Denmark, 2000-2011: results from the Diabetes Impact Study 2013. *Clin Epidemiol* 2015;7:421-30.
- Grauslund J, Green A, Sjolie AK. Prevalence and 25 year incidence of proliferative retinopathy among Danish type 1 diabetic patients. *Diabetologia* 2009;52:1829-35.
- Klein R, Klein BE, Moss SE et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:520-6.
- Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35:556-64.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Eng J Med* 1993;329:977-86.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
- Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. *World Health Organization*, 1968.
- Liew G, Michaelides M, Bunce C. A comparison of the causes of blindness certifications in England and Wales in working age adults (16-64 years), 1999-2000 with 2009-2010. *BMJ Open* 2014;4:e004015.
- The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. *Am J Ophthalmol* 1976;81:383-96.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-806.
- Wells JA, Glassman AR, Ayala AR et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2016;123:1351-9.
- Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Jr. et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121:1904-14.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. *Ophthalmology* 1991;98:823-33.
- Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110:1677-82.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 1991;98:766-85.
- Aldington SJ, Kohner EM, Meuer S et al. Methodology for retinal photography and assessment of diabetic retinopathy: the EURODIAB IDDM complications study. *Diabetologia* 1995;38:437-44.
- Dansk Oftalmologisk Selskab: Kliniske retningslinier for diabetisk øjen-sygdom – retningslinier for screening, forebyggelse og behandling. www.dansk-oftalmologisk-selskab.dk/arkiver/486 (28. feb 2017).

19. Andersen N, Hjortdal JO, Schielke KC et al. The Danish Registry of Diabetic Retinopathy. *Clin Epidemiol* 2016;8:613-9.
20. Dansk Diabetes Database National årsrapport 2015/2016. https://www.sundhed.dk/content/cms/87/4687_diabetes-2016.pdf (28. feb 2017).
21. Agardh E, Tabatab-Khani P. Adopting 3-year screening intervals for sight-threatening retinal vascular lesions in type 2 diabetic subjects without retinopathy. *Diabetes Care* 2011;34:1318-9.
22. Aspelund T, Thornorisdottir O, Olafsdottir E et al. Individual risk assessment and information technology to optimise screening frequency for diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2011;54:2525-32.
23. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 1998;116:874-86.
24. Grauslund J, Green A, Sjolie AK. Blindness in a 25-year follow-up of a population-based cohort of Danish type 1 diabetic patients. *Ophthalmology* 2009;116:2170-4.
25. Larsen N, Godt J, Grunkin M et al. Automated detection of diabetic retinopathy in a fundus photographic screening population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:767-71.
26. Ribeiro L, Oliveira CM, Neves C et al. Screening for diabetic retinopathy in the central region of Portugal. *Ophthalmologica* 2015;233:96-103.
27. Fleming AD, Goatman KA, Philip S et al. Automated grading for diabetic retinopathy: a large-scale audit using arbitration by clinical experts. *Br J Ophthalmol* 2010;94:1606-10.
28. Philip S, Fleming AD, Goatman KA et al. The efficacy of automated »disease/no disease« grading for diabetic retinopathy in a systematic screening programme. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1512-7.
29. Soto-Pedre E, Navea A, Millan S et al. Evaluation of automated image analysis software for the detection of diabetic retinopathy to reduce the ophthalmologists' workload. *Acta Ophthalmol* 2015;93:e52-e56.
30. Gulshan V, Peng L, Coram M et al. Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs. *JAMA* 2016;316:2402-10.