



Anders H. Vestergaard
Øjenafdelingerne
Odense og Aarhus
Universitetshospital



Jesper Ø. Hjortdal
Øjenafdelingen,
Aarhus
Universitetshospital

Osmolaritetsmåling af tårevæsken med Tearlab

Tørre øjne er en hyppigt forekommende tilstand, og med alderen ses ofte tiltagende symptomer. Tårefilmen og graden af tørre øjne kan evalueres på mange forskellige måder og med forskellige teknikker, som dog ikke altid korrelerer med hinanden og patientens symptomer. Måling af tårefilmens osmolaritet er tidligere blevet foreslået som "guld standard" til diagnosticering af tørre øjne. TearlabTM osmolaritets-system er et lille in vitro instrument til brug i diagnostikken af tørre øjne. Ved opsamling af 50 nL tårevæske fra den laterale tåremenisk, kan Tearlab hurtigt og enkelt måle tårevæskens osmolaritet – noget, som tidligere var laboratorietechnisk krævende.

Tørre øjne, xerofthalmi eller keratoconjunctivitis sicca, er en hyppigt forekommende tilstand. Ændringer i sammensætningen af tårevæskens lipid-, vand- og slimkomponent kan medføre skade på øjets overflade, f.eks. ved for lille tåreproduktion (Sjögrens syndrom, A-vitamin-mangel, sygdom i tårekirtlen, bivirkninger til lægemidler, m.m.) og/eller for stor fordampning (blefaritis, lagofthalmus, dårligt indeklima, m.m.). Da tåreproduktionen desuden aftager gradvist med alderen, kan

dette også være en medvirkende årsag til, at mere end ¼ af befolkningen over 50 år har symptomer på tørre øjne, om end langt de fleste kun er generet i let grad. Svære tilfælde med kompromitteret visus til følge ses dog ikke helt sjældent. Symptomerne er tørhedsfornemmelse (stikken, brænden, svien), fremmedlegemefornemmelse, rødme, kløe, øjentræthed og synsforstyrrelser. Forskellige diagnostiske tests kan anvendes til at evaluere typen og graden af tørre øjne, samt den underliggende patofysiolo-

giske årsag. Blandt de mest anvendte er Schirmers test (tåreproduktionen), tårefilmens break-up time = BUT (tårefilmens stabilitet) og Rose-Bengal eller Lissamin grøn farvning (skade på epitelcellerne). Symptombaserede spørgeskemaer er også hyppigt anvendt til diagnosticering og monitorering af graden af tørre øjne. Lav grad af sensitivitet og specificitet, samt manglende korrelation med patientens symptomer har dog ofte været et problem ved disse tests – måske pga. sygdommens heterogene natur.



A: Tearlab osmolaritets system, to penne og lade-/analysestation. B: Håndholdt pen med påmonteret test chip. C: Display på lade-/analysestation. D Udførelse af måling; patienten kigger op. E og F: skematisk tegning af prøvetagning af tåremenisken på laterale nedre øjenlåg. Billederne er gengivet med tilladelse fra BOL Pharma.

Inden for de senere år er der tilkommet flere nye interessante diagnostiske undersøgelsesmetoder af tårefilmen, heriblandt non-invasiv BUT med en placido-disk baseret Keratograf samt tåremeniskenes højde målt med anterior segment OCT fotografering. En af de mest interessante og omtalte nye metoder er Tearlab osmolaritetsmåling.

Siden 1950'erne er der blevet forsket i hyperosmolaritet af tårefilmen som patogen komponent i udviklingen af tørre øjne, og i midt 90'erne blev måling af tårefilmens osmolaritet foreslået som "guld-

standard" til diagnosticering af tørre øjne. I 00'erne blev øget osmolaritet inkluderet i definitionen på "dry eye disease (DED)" af et internationalt panel. Den nutidige tilgang til DED er, at det er en multifaktoriel sygdom, hvor bl.a. øget tårefilmsosmolaritet kan medføre og forværre inflammation af den okulære overflade og i værste fald føre til korneal og konjunktival epitelskade. Måling af tårefilmens osmolaritet har dog hidtil været teknisk vanskelig, bl.a. at frembringe en tilstrækkelig stor mængde tårevæske til analyse uden at påvirke tårefilmens sammensæt-

ning (pga. opsamlingsmetodernes tendens til at stimulere "reflex tearing"), samt efterfølgende at undgå fordampning ved håndtering af de opsamlede prøver. Øjeblikkelig elektrisk impedansmåling (elektrisk modstand) frem for målinger baseret på en solvents kolligative egenskaber (f.eks. frysepunktssænkning af en opløsning), er blevet beskrevet som en måde hvorpå en del af disse tekniske udfordringer kan omgås.

"Tearlab Osmolarity System" er aktuelt det eneste kommercielt tilgængelige produkt, som kan måle tårevæskens osmolaritet baseret på

elektrisk impedans, og kom på markedet for ca. fire år siden. Apparatet er CE-mærket og FDA-godkendt. Det beskrives af producenten som "Lab-on-a-chip", dvs. det er et kombineret opsamlings og analytisk system.

Praktisk udførelse (figur 1): Patienten informeres om proceduren, og éngangs måle-chippen (kaldet et test-kort) monteres på den håndholdte pen. Patienten kigger op, evt. med hovedet tildet lidt til den side, målingen foretages. Tårevæsken opsamles (50 nanoliter) fra den laterale tåremenisk til test-kortet, uden at der udøves træk på øjenlåget. Proceduren er smertefri for patienten. Pennen placeres i lade- og analysestationen, hvorefter resultatet kan aflæses på skærmen efter få sekunder. Tearlabs måleområde går fra 275 til 400 mOsm/l (lineært). Hvis lavere eller højere osmolaritet, så angives "Below/above range". Apparatet bruger elektrisk spænding tilført tårevæsken til at måle impedansen, og specifikke kalibreringskurver til at beregne osmolariteten i mOsm/l ($1 \text{ mol NaCl (aq)} \sim 2 \text{ osmol (Na}^+ \text{ (aq)} + \text{Cl}^- \text{ (aq))}$). Apparatet bør jævnligt kalibreres (dagligt, ifølge producenten), og til dette medfølger to kontrol-test-kort. Disse påmonteres den håndholdte pen. Resultatet kan aflæses efter få sekunder og bør ikke variere mere end $\pm 3 \text{ mOsm/l}$ fra referenceværdien. Desuden kan der tilkøbes kontrolopløsninger med normal eller høj osmolaritet, som producenten anbefaler, at man bruger som supplerende sikring af, at apparatet er velfungerende og kalibreret, når man tager en ny pakke af test-kort i brug. Ligeledes anbefales det, at man venter ti minutter efter

spaltelampeundersøgelse og to timer efter brug af øjendråber/make-up-fjernelse, før man foretager en osmolaritetsmåling. Det frarådes desuden at måle på øjnene efter gråd, invasive diagnostiske tests som f.eks. BUT med fluorescein, og hvis patienten har make-up på øjenlåget. Apparatet, test-kort og kontrolopløsninger skal opbevares ved stuetemperatur.

Resultater og tolkning: Forskellige studier har vist forskellige resultater mht. "repeatability" fra under 6 mOsm/l til over 30 mOsm/l ved gentagne målinger på det samme øje. Ved måling på raske øjne uden DED er målevariationen dog beskrevet som minimal. Mht. cut-off værdi for hyperosmolaritet beskriver producenten på deres hjemmeside $>308 \text{ mOsm/l}$ som grænsen for hyperosmolaritet, og dermed tørre øjne. Cut-off er ændret fra 316 mOsm/l, som tidligere angivet, men anbefales stadig som grænsen mellem normal/let grad af DED og moderat/svær grad af DED. Dog understreges det, at resultatet altid bør kombineres med den øvrige kliniske evaluering. I syv forskellige publicerede studier er cut-off estimeret til at ligge mellem 305 og 316 mOsm/l. I de samme studier er den gennemsnitlige tårefilmsosmolaritet rapporteret til mellem 305 og 322 mOsm/l hos patienter med tørre øjne, og 296 til 308 mOsm/l hos raske kontrol øjne. Dvs. et vist overlap mellem grupperne, men dog ingen raske øjne med hyperosmolaritet $>308 \text{ mOsm/l}$. Hyperosmolaritet er i flere publikationer desuden beskrevet som den bedste enkelt-markør til at diagnosticere og skelne mellem graden af DED, den undersøgelse, der bedst korrelerer med patientens symptomer, og den

undersøgelse, der er bedst til at monitorere ændringer i tilstanden efter igangsat behandling. Ikke alle studier genfinder disse konklusioner og korrelationer, men konkluderer dog alligevel at hyperosmolaritet bidrager til progressionen af tørre øjne og kan bidrage til den kliniske evaluering ved mistanke om DED. Samtidig spekuleres der i, at den manglende korrelation mellem patientrapporterede symptomer og diverse kliniske tests, inkl. tårefilmsosmolaritet, formentlig skyldes den heterogene natur af DED med fluktuerende tårefilmsstabilitet og de multiple årsager, som kan forårsage DED.

Udover diagnosticering og behandlingsmonitorering af patienter med symptomer på tørre øjne er Tearlab osmolaritetsmålinger også blevet brugt til at optimere valg af kontaktlinser, valg af smørende øjendråber samt opspore og behandle refraktionskirurgiske patienter med subklinisk DED for operationen for at optimere det umiddelbare postoperative syn.

På Øjenafdelingen Aarhus Sygehus har Tearlab været anvendt siden primo 2011. Apparatet er fortrinsvis blevet brugt til refraktionskirurgisk og korneal forskning, men enkelte gange også i det daglige kliniske arbejde. De hidtidige erfaringer med Tearlab har været gode, om end de enkelte test-chips på ca. 80 - 90 kr. pr. styk kan være en prismæssig udfordring. Det kræver kun ganske lidt tid at lære apparatet at kende, og selve undersøgelsesproceduren er nem og hurtig at udføre uden gener for patienten. Undersøgelsesresultatet fremkommer umiddelbart efter målingen. Kalibrering med kontrol test-kort og kontrol-opløsninger har

været let og uproblematisk og ikke givet anledning til kontakt til producent eller leverandøren i de knap 2,5 år, vi har anvendt Tearlab. Ligeledes har der i denne tidsperiode heller ikke forekommet fejlmeddelelser fra apparaturet.

Da Tearlab stadig er et forholdsvis nyt diagnostisk instrument, har det endnu ikke vundet indpas i det daglige kliniske arbejde på øjenafdelingen. Konsekvensen af målingerne resulterer næppe i en markant anderledes behandling end vanligt til patienter med tørre øjne.

Den nordiske distributør oplyser, at salget af Tearlab fortrinsvis sker til optikere og optikerskole, men også til brug i forskermiljøet på enkelte øjenafdelinger og klinikker i Norden. Herudover forestiller vi os, at apparatet måske kan have en plads i primærsektoren som en del af evalueringen ved patienter med uspecifikke okulære overfladesymptomer, og forhåbentlig med hurtigere og mere sensitiv diagnostik til følge.

Forfatterne har ingen kommercielle tilhørsforhold til de i artiklen omtalte firmaer og distributører.

Litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne. ■

Praktisk:

BOL Pharma repræsenterer Tearlab i Skandinavien, og er de eneste distributører af Tearlab System og test-kort i Norden. Priser (maj 2013):
- Tearlab system: 44.000,00 kr.
- Test-chips: 3.800, 00 kr. (42 styk),
13.400,00 kr. (4 x 42 styk)

Kilde: Claus Oldenburg, BOL Pharma