



UPPSALA
UNIVERSITET

SKRIFTLIG RAPPORT
Läkarprogrammet, självständigt arbete (30 hp)

INCIDENS AV BLINDHET VID ÖPPENVINKELGLAUKOM

Av: Christoffer Carlsson

Handledare: Curt Ekström

Datum: 2021-12-12

Titel: INCIDENS AV BLINDHET VID ÖPPENVINKELGLAUKOM**Av: Christoffer Carlsson****Innehållsförteckning**

Populärvetenskaplig sammanfattning	3
Abstract	5
Bakgrund	6
Prevalens.....	6
Patofysiologi och karaktäristika.....	6
Riskfaktorer	7
Öppenvinkelglaukom och blindhet	7
Målsättning	8
Material och metoder	9
Studiepopulation	9
Datasamling	11
Den basala undersökningen	11
Uppkomst av blindhet.....	12
Statistiska metoder	12
Tid	12
Beräkning av incidenser	12
Beräkning av risker	13
Resultat.....	14
Uppföljningstid och fall.....	14
Kumulativ incidens	14
Incidenstal och risk	15
Diskussion	17
Jämförelse med tidigare studier	17
Riskfaktorer	19
Styrkor och svagheter.....	20
Slutsats.....	21
Författarens tack	22
Referenser.....	23

Populärvetenskaplig sammanfattning

Bakgrund

Glaukom är en samlande benämning för sjukdomar i synnerven med ofta förhöjt ögontryck, bortfall av nervtrådar i synnerven, förändringar av synnervsinträdet i ögat och inskränkning av synfältet. Öppenvinkelglaukom svarar för omkring $\frac{3}{4}$ av alla glaukom. Den typen av glaukom kännetecknas av att kammavinkeln är öppen.

Innan fyrtio års ålder är det ovanligt med öppenvinkelglaukom, men sjukdomen ökar exponentiellt med stigande ålder. Vanligtvis insjuknar man efter 60 års ålder. Omkring 3% av alla i åldern 40 år och äldre i världen har glaukom. I Europa är det något ovanligare och runt 2,5% bär på sjukdomen. Sjukdomens skador är irreversibla och kan utan behandling leda till blindhet. Det är den näst vanligaste orsaken till blindhet i världen efter katarakt, och den vanligaste orsaken för irreversibel blindhet. Närmare sex miljoner beräknas ha utvecklat bilateral blindhet på grund av öppenvinkelglaukom i världen. Endast ett fåtal studier har gjorts för att utforska incidensen, alltså risken att bli blind vid öppenvinkelglaukom. Både metoden för hur dessa studier har gjorts samt resultaten skiljer sig mycket åt.

Metod

Totalt 354 patienter med nydiagnostiserat öppenvinkelglaukom inkluderades från fyra tidigare glaukomstudier gjorda under 1979–2006 i de två nordliga kommunerna i Uppsala län.

Glaukomjournaler, medicinska journaler och synfältsundersökningar granskades för att upptäcka alla patienter som utvecklade bilateral blindhet från diagnostillfället fram till slutet av denna studie, 31 augusti 2021. Incidensen, det vill säga hur många som blev blinda, beräknades för studieperioden samt för de första 20 åren efter glaukomdiagnos. En analys av potentiella riskfaktorer som kan vara associerade med blindhet av öppenvinkelglaukom gjordes också.

Resultat

Totalt hittades 33 fall av bilateral blindhet orsakad av öppenvinkelglaukom bland studiekohortens 354 personer vilket motsvarar en incidens på 9,3%. Under de 20 första åren efter diagnos konstaterades 29 fall av bilateral blindhet där öppenvinkelglaukom var orsaken till blindheten, vilket motsvarar 8,2%. Hög ålder och manligt kön visades öka risken för uppkomst av blindhet

Slutsats

Knappt en av tio (9,3 %) patienter med nydiagnostiserat öppenvinkelglaukom förlorade synen på båda ögonen med öppenvinkelglaukom som orsak. Hög ålder och manligt kön sågs som riskfaktorer.

Abstract

Purpose: To study the incidence of bilateral blindness in patients with newly diagnosed open-angle glaucoma (OAG).

Methods: A total of 354 patients with newly diagnosed open-angle glaucoma, previously participating in four studies in the two northern rural districts of Uppsala County between 1979 and 2006, were included in the study. Glaucoma case records, medical records and visual fields were reviewed to detect all patients who developed bilateral blindness from the day of glaucoma diagnoses to the end of the study in August 31, 2021. Incidence rates and cumulative incidences were calculated. To assess potential risk factors for glaucoma blindness, standardized morbidity ratios (SMR), were estimated.

Results: Thirty-three cases of blindness caused by OAG were detected, corresponding to a cumulative incidence of 9.3% with a 95% confidence interval (CI) of 6.3–12.4%. During the first 20 years, 29 cases of glaucoma blindness were found (cumulative incidence 8.2%; 95% CI 5.3–11.0%). The incidence rate of blindness caused by OAG was 8.6 cases per 1000 person years (95% CI 5.6–11.5 per 1000 person years). Glaucoma blindness was associated with age ≥ 75 years (SMR 2.24; 95% CI 1.12–4.98) and male gender (SMR 2.41; 95% CI 1.17–4.98).

Conclusion: Less than one out of ten (9.3%) patients with newly diagnosed OAG developed blindness in both eyes caused by the disease. Old age and male gender increased the risk.

Bakgrund

Glaukom är en samlade benämning för sjukdomar i synnerven med ofta förhöjt ögontryck, bortfall av axoner, förändringar av synnervsinträdet i ögat och inskränkning av synfältet. Åtminstone ett öga är drabbat och har både strukturella och funktionella skador, det vill säga skador på den optiska disken samt synfältsbortfall, och skadorna är sådana att de indikerar död av ett stort antal retinala ganglionceller i inre retina och förlust av dess axoner i den optiska nerven. (Quigley 2011). Öppenvinkelglaukom (Open-angle glaucoma, OAG) svarar för omkring $\frac{3}{4}$ av alla glaukom. (Quigley and Broman 2006) Den typen av glaukom kännetecknas av att kammarvinkeln är öppen (Jonas et al 2017).

Prevalens

Prevalensen för OAG innan fyrtio års ålder är låg men den ökar exponentiellt med ålder (Leske 2007). Vanligtvis insjuknar man efter 60 års ålder (Mukesh et al 2002). Prevalensen i världen ligger kring 3% för personer över 40 års ålder och det är estimerat att 44,1 miljoner är sjuka i åldern 40–80 år, medan prevalensen i Europa är lägre runt 2,5% (Tham et al. 2014). I centrala Sverige har en prevalens med 5,3% hos personer mellan 65–74 år setts (Ekström och Alm 2008).

Patofysiologi och karaktäristika

Den strukturella förändring och de skador som ses vid öppenvinkelglaukom är en fördjupning och breddning av synnervsinträdet i ögat och denna exkavation beror på både förlust av ganglionceller och av deformation av vävnad som stödjer den optiska disken. (Burgoyne et al 2005) Av retinala neuron är det endast de retinala ganglionceller som påverkas och denna förlust sker snabbare i axoner som passerar genom de nedre och övre polerna av den optiska disken. Detta leder till en funktionsnedsättning av den optiska disken vilket yttrar sig som medial-perifert synfältsbortfall. (Jacobs et al 2005; Quigley et al 1981) Förlust av central synskärpa och temporalt synfält är något som vanligtvis kommer längre fram i sjukdomsförloppet. Sjukdomen är oftast bilateral men asymmetrisk där skadenivån i det bättre ögat är i genomsnitt 50% av det i det sämre. (Broman and Quigley 2008)

Riskfaktorer

Högt intraokulärt tryck är en riskfaktor, men det är inte ett kriterium för öppenvinkelglaukom då sjukdomen ofta existerar med ett tryck inom vad som anses normalt. Ett högt intraokulärt tryck ökar dock sannolikheten att utveckla sjukdomen (Boland and Quigley 2007) och ökar takten i sjukdomsprogressen (Ekström 2012). OAG är dock inte en konsekvens av högt intraokulärt tryck men det är relaterat till associerade faktorer. Även om ett ökat intraokulärt tryck ökar sannolikheten att utveckla OAG kommer många med högt tryck inte att utveckla sjukdomen. (Leske 2007). Ögontryckssänkande behandling är effektivt och rekommenderat vid glaukom oavsett om ögontrycket är högt eller normalt (Kass et al 2002).

I de nordiska länderna är, utöver ett förhöjt ögontryck, pseudoexfoliationer (PEX) i det främre ögonsegmentet en betydelsefull riskfaktor (Ekström 2012). Pseudoexfoliationer tros bidra till glaukom genom att proteinutfällningar blockerar det trabekulära utflödet och det anteriora ögonsegmenten med ökad resistens och ett förhöjt ögontryck som resultat (Naumann et al 1998). I en svensk studie sågs att pseudoexfoliationer var associerad med OAG, men endast i personer som redan var diagnostiserade med sjukdomen (Ekström och Alm 2008). Även myopi (Gröndum 2001), stigande ålder (Tham et al 2014), ärftlighet (Leske et al 2008) och hornhinnans tjocklek (Gordon et al. 2002) är kända riskfaktorer för glaukom.

Öppenvinkelglaukom och blindhet

Sjukdomens skador är irreversibla och kan utan lämplig behandling leda till blindhet (Weinreb and Khaw 2004). Dock är det endast en mindre andel som utvecklar bilateral blindhet även utan behandling (Broman och Quigley 2008). På grund av den höga prevalensen är glaukom dock den näst största orsaken till blindhet i världen efter katarakt (Resnikoff et al 2004), och den vanligaste orsaken för irreversibel blindhet (Tham et al 2014). Närmare sex miljoner personer estimeras ha utvecklat bilateral blindhet från öppenvinkelglaukom i världen, vilket uppskattats genom prevalensmodeller som baseras på data från olika världsdelar (Quigley and Broman 2006). Ett högt ögontryck vid diagnos har setts vara associerat med ökad risk att utveckla blindhet vid sjukdomen. (Kwon et al. 2001; Kooner et al. 2008)

Det finns bara två tidigare studier över risken för blindhet hos en nordeuropeisk befolkning med OAG (Peters et al. 2013; Forsman et al. 2007), en från Finland och den andra från södra Sverige. För övrigt har få studier över huvud taget gjorts. Resultaten skiljer sig en del mellan studierna och så gör de även i metodval. Några är registerbaserade Hattenhauer et al 1998; Malihi et al 2014;

Chen 2003), medan andra har utgått från avlidna personer med glaukomdiagnos (Forsman et al 2007; Peters et al 2013). Se tabell 1.

Målsättning

Studien målsättning är att skatta incidensen av blindhet till följd av OAG i en populationsbaserad kohort av individer med nyupptäckt glaukomdiagnos.

Hypotes: Den skattade kumulativa incidensen för denna studie är lika den som skattats i studien från södra Sverige.

Tabell 1. Incidensen av bilateral blindhet vid öppenvinkelglaukom i olika studier.

Studie	Referens	Ålder	Incidens	Tid
Ekenäs, Finland	Forsman et al. 2007	Alla	6% ¹	20 år
Olmsted, Minnesota	Hattenhauer et al. 1998	≥40 år	22% ²	20 år
Malmö, Sverige	Peters et al. 2013	Alla	13,5% ¹	20 år
		Alla	42,7% ²	20 år
Olmsted, Minnesota	Malihi et al. 2014	≥40	4,3% ²	20 år
Washington, USA	Chen 2003	Alla	6,4% ²	15 år

¹ Kumulativ incidens

² Kumulativ risk enligt Kaplan–Meier

Material och metoder

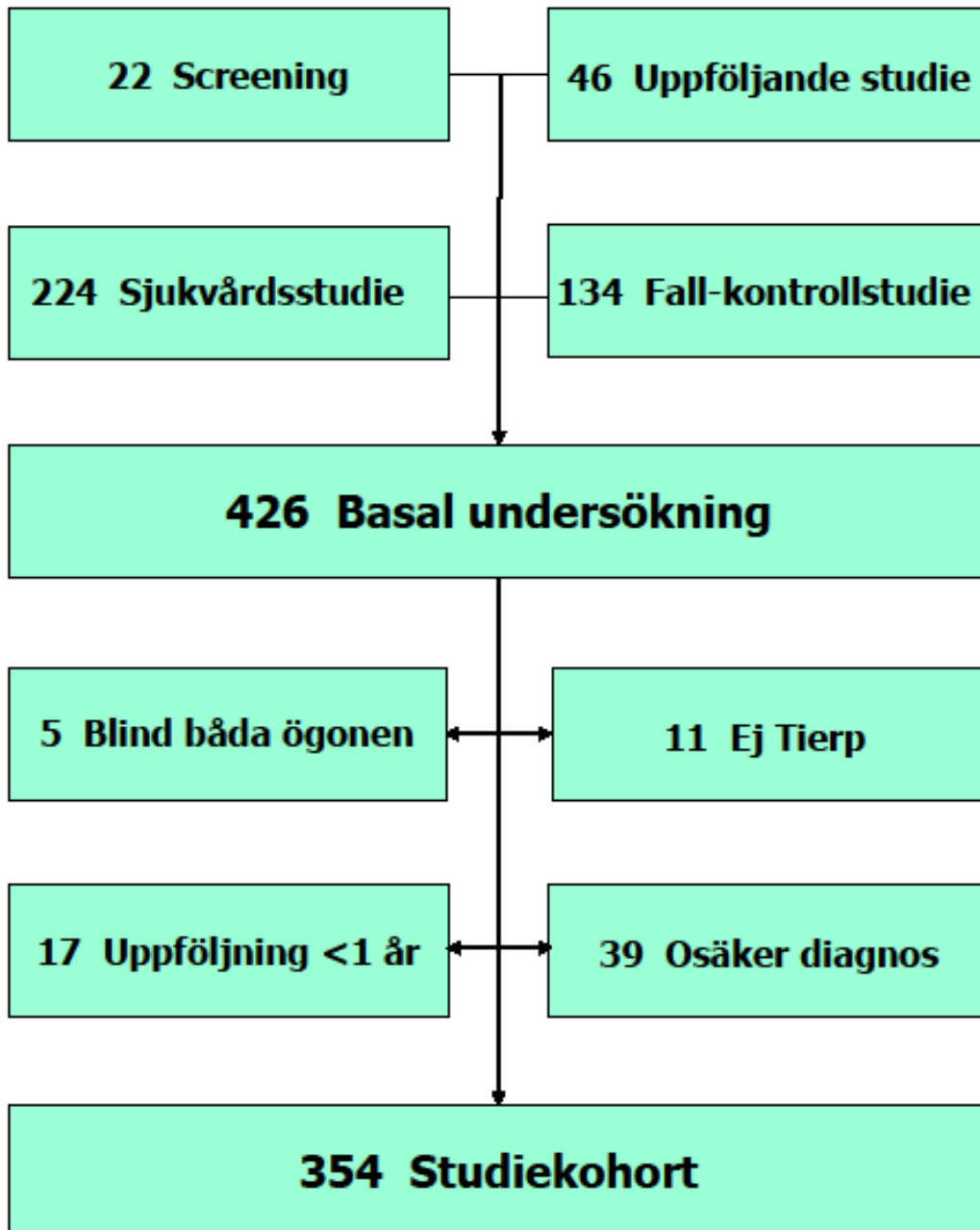
Studiepopulation

Den studerade kohorten består av personer med nyupptäckt glaukom från Älvkarleby kommun och Tierps kommun i norduppland. De inkluderade personerna kommer från fyra olika studier som utfördes under perioden 1979–2006. Endast personer med öppenvinkelglaukom är berörda, aktuella trångvinkelglaukom eller sekundärglaukom i något öga berörs ej. Merparten kommer från en studie över nyupptäckta glaukom i sjukvården under perioden 1979–1985 (ej publicerad). En andra grupp medverkande kommer från en fall-kontroll studie genomförd 1988–2003 (ej publicerad). Den tredje studien som ligger till grund för denna studies kohort är en befolkningsundersökning med screening för glaukom mellan 1984–1986 (Ekström 1996). Även en uppföljningsstudie för befolkningsundersökningen har tagits med som genomfördes mellan 1988–2006 (Ekström 2012).

En reproducerbar synfältsdefekt typisk för glaukom krävdes för att klassificeras som glaukomdiagnos och därmed inkluderas studien. Utöver dessa inkluderas även de med mycket sannolik glaukomdiagnos. Fall där exempelvis synfältsdefekten är osäker men den samlade bilden av glaukomskadad papill, exkavation och grad av ögontryck ger mycket sannolik diagnos. Kriterierna för mycket sannolik glaukomdiagnos var att antingen ha en glaukomskadad synnervspapill med randstående exkavation och minst två ögontryck ≥ 30 mmHg; eller en glaukomskadad synnervspapill med ej randstående exkavation och minst två ögontryck ≥ 35 mmHg; eller tät katarakt utan insyn och ögontryck ≥ 40 mmHg. Dessa kriterier användes kliniskt vid ögonmottagningen i Tierp.

Utöver de personer som inte uppfyller kriterierna för glaukom enligt ovan så utesluts de som redan vid start är blinda i båda ögonen. Även de som aldrig har undersökts i Tierp exkluderas från studien, dock finns inget krav på att diagnosen skall vara satt första gången i Tierp men att de åtminstone någon gång varit på undersökning på ögonkliniken. Även de med kortare uppföljningstid än ett år exkluderas. Inga ålderskrav finns i studien, men i Befolkningsundersökningen var personer i åldern mellan 65–74 och i fall-kontrollstudien var åldersspannet 55–84 år.

Totalt omfattar studien 426 personer, efter exkluderingar 354 personer (se figur 1). Kohortens sammansättning efter ålder och kön beskrivs i tabell 2.



Figur 1. Flödesschema över kohortens sammansättning

Tabell 2. Kohortens sammansättning efter ålder och kön.

Åldersgrupp	Antal personer (<i>n</i> = 354)		Personår (<i>n</i> = 3,851)	
	Kvinnor (%)	Män (%)	Kvinnor (%)	Män (%)
45 – 64 år	23 (12)	17 (11)	482 (22)	377 (23)
65–74 år	74 (38)	74 (47)	921 (42)	876 (53)
75–84 år	88 (45)	61 (39)	743 (34)	375 (23)
≥85 år	11 (6)	6 (4)	58 (3)	19 (1)
Totalt	196 (100)	158 (100)	2,204 (100)	1,647 (100)

Medelålder: 74,2 år (standarddeviation: 7,1 år).

Datasamling

Den basala undersökningen

Datum för den basala undersökningen definieras i studien som när diagnosen öppenvinkelglaukom fastställdes kliniskt för första gången eller när studiens krav för glaukomdiagnos uppfylldes.

Uppgifter om ögonstatus, hälsotillstånd och riskfaktorer vid den basala undersökningen har hämtats från protokollen för respektive studie som ligger till grund för denna studies kohort.

För dessa studier gjordes initialt en intervju med medverkande individer för att inhämta information om hälsohistoria, aktuell medicinering, ögonanamnes och ärftlighet för glaukom.

Även journalhandlingar utnyttjades. En klinisk undersökning gjordes med testning av synskärpa och refraktion, ögontrycksmätning, undersökning av ögats främre segment med spaltlampa, undersökning av synnervspapillen och kammarvinkel. (Ekström 1996) Synfälten undersöktes med manuell Goldmannperimetri och automatisk perimetri (Competer, Humphreyperimeter).

Uppkomst av blindhet

Information om synskärpan vid det sista besöket, granskning av synfälten med avseende på uppkomst av uttalade synfältsbortfall, samt orsak till eventuell blindhet har hämtats från glaukomjournaler och medicinska journaler. Glaukomjournalerna upprättades i Tierp vid ögonmottagningen mellan åren 1978–2007. Dessa innehöll uppgifter om synskärpa, ögontryck, synnervsinträdet, synfälten och riskfaktorer.

WHO:s definition av blindhet har använts i studien. Med blindhet avses att synskärpan understiger 0,05 på det bästa ögat eller att synfältet har en diameter på högst 20° omkring fixationscentrum. (WHO 2015) De synfält som har bedömts är i de flesta fall manuella Goldmannperimetrier, men även automatiska perimetrier utförda med Competern eller Humphreyperimetern har granskats.

Statistiska metoder

Tid

Tiden beräknas från den basala undersökningen till slutdatum. Den basala undersökningen är som tidigare angivits när diagnosen öppenvinkelglaukom fastställdes kliniskt eller när studiens krav för glaukomdiagnos uppfylldes

Slutdatum i studien är uppkomst av blindhet av alla orsaker. För individer som inte utvecklade blindhet utgjorde utflyttning från Uppsala län eller dödsfall liksom bristande medverkan vid synundersökning en slutpunkt i studien. Även personer som uteblev eller som övergick till den privata ögonsjukvården räknades till att ha uppnått slutpunkt. I dessa fall var datum för den sista undersökningen med bedömbart resultat studiens slutdatum.

Om varken uppkomst av blindhet eller övrig händelse som kunde föranleda till slutpunkt inträffade var 2021-08-31 undersökningens slutdatum.

Beräkning av incidenser

Incidenstal beräknas genom att antalet fall med glaukomblindhet divideras med den totala risktiden, det vill säga den sammanlagda tid som individerna i studien är under risk att bli bilateralt blinda på grund av öppenvinkelglaukom.

Även kumulativa incidenser beräknas, och det som andelen individer i studiekohorten som insjuknar i glaukombindhet under studiens observationstid. Även den 20åriga kumulativa incidensen beräknas, det vill säga andelen individer som får glaukombindhet under de 20 första åren efter glaukomdiagnos.

Separata incidenstal för män och kvinnor samt för olika åldersgrupper tas fram.

Beräkning av risker

Standardiserade relativa risker (SMR, standardiserad morbiditetsrisk) beräknas för att belysa effekten av ålder och eventuella skillnader med avseende på kön, samt sambandet mellan blindhet och de potentiella riskfaktorerna rökning, behandling för högt blodtryck, och ischemisk hjärtsjukdom.

Konfidensintervall (KI) på 95% användes vid beräkning av incidenstal, kumulativa incidenser samt SMR

Etikillstånd

Studien är godkänd av Regionala etikprövningsnämnden 2018-06-08 (Dnr 2012/428/1).

Resultat

Uppföljningstid och fall

Medianuppföljningstiden för personer i kohorten uppgick till 9,345 år och spännvidden för uppföljningstiden var 1–35 år. Av de 354 personer med öppenvinkelglaukom i något öga som ingick i kohorten förlorade 61 av dem synen på båda ögonen av någon anledning. I 33 av dessa fall av bilateral blindhet var öppenvinkelglaukom orsaken. Övriga orsaker till blindhet var 11 fall av makuladegeneration, 6 fall av katarakt, och 2 av annan orsak. I 9 fall var det olika orsaker till blindhet i höger och vänster öga. I samtliga av dessa 9 fall var öppenvinkelglaukom orsaken till blindhet i ett av ögonen.

Kumulativ incidens

33 fall av bilateral blindhet orsakad av öppenvinkelglaukom bland studiekohortens 354 personer motsvarar en kumulativ incidens på 9,3% med 95% konfidensintervall (KI) på 6,3–12,4%. Under de 20 första åren konstaterades 29 fall av bilateral blindhet där öppenvinkelglaukom var orsaken till blindheten. Detta motsvarar en kumulativ incidens på 8,2% (95% KI 5,3 – 11,0%) för de första 20 åren efter glaukomdiagnos.

Tabell 3. Incidensen av blindhet till följd av öppenvinkelglaukom per 1000 personår efter ålder och kön.

	Kvinnor	Män	Samtliga
Åldersgrupp	Incidens (95% KI)	Incidens (95% KI)	Incidens (95% KI)
<75 år	5,0 (2,0–10,3)	8,0 (3,8–14,7)	6,4 (3,7–10,2)
≥75 år	6,2 (2,0–14,6)	28,0 (14,0–50,0)	13,4 (7,7–21,8)
Totalt	5,4 (2,8–9,5)	12,8 (7,3–18,2)	8,6 (5,6–11,5)

Differensen män – kvinnor: 8,8 (95% KI –2,2 – 19,8) per 1000 personår. ¹

KI = Konfidensintervall.

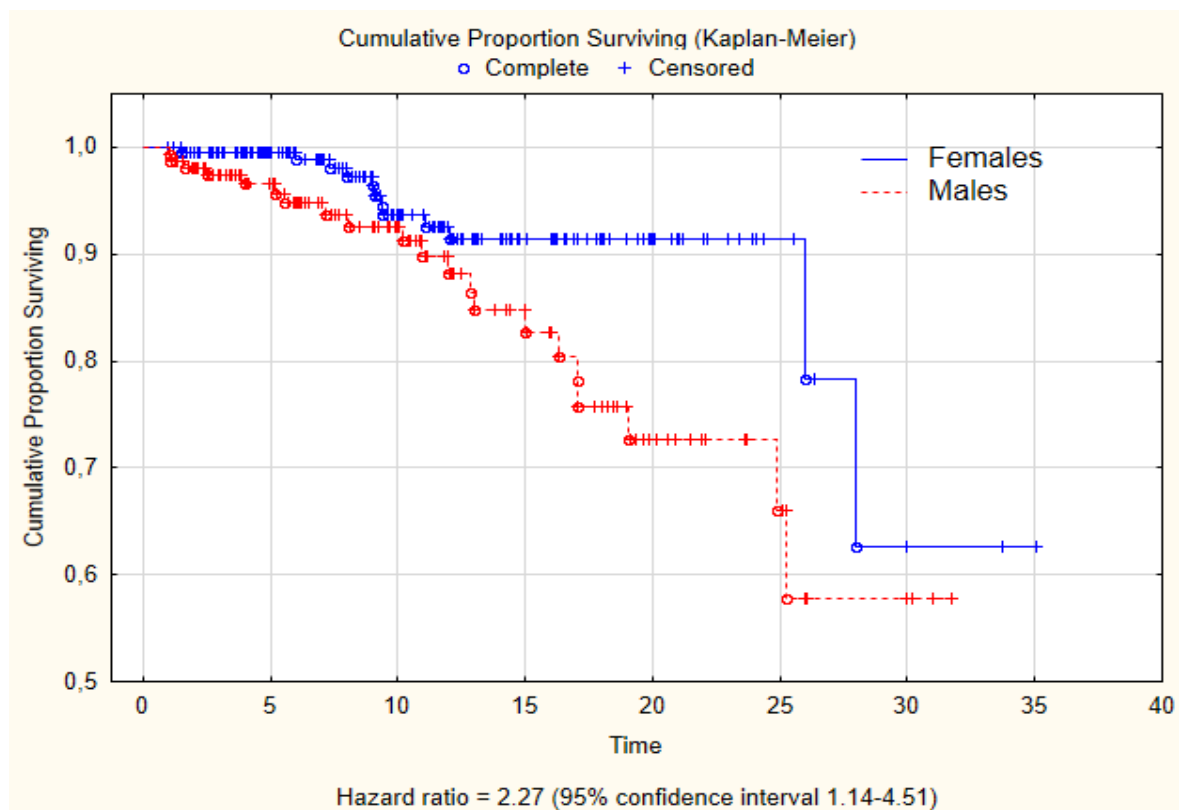
¹ Standardiserat efter antalet personår

Incidenstal och risk

Incidenstalet för blindhet till följd av öppenvinkelglaukom uppgick till 8,6 fall per 1000 personår (95% KI 5,6 – 11,5 per 1000 personår). De separata incidenstalen för ålder och kön visade att glaukombindhet var vanligare hos män än hos kvinnor, oavsett om ålder är 75 år och över eller under 75 år. En ålder på 75år eller över ger även högre incidenstal än för de under 75 år, oavsett kön. (Tabell 3)

Överlevnadskurvor enligt Kaplan-Meier visar även den att glaukombindheten är vanligare bland män, samt att blindheten ökar ju längre tid man bär på glaukomdiagnosen. (figur 2)

Resultatet från beräkningen av den standardiserade relativa risken visade att hög ålder, manligt kön och möjligen ischemisk hjärtsjukdom ökade risken för uppkomst av blindhet (SMR 2,24; 2,41; 2,09)(95% KI 1,12–4,50; 1,17–4,98; 0,99–4,40). Däremot fanns inte något samband med behandling mot högt blodtryck eller rökning. (Tabell 4)



Figur 2. Kaplan-Meier överlevnadskurvor

Tabell 4. Samband mellan potentiella riskfaktorer och blindhet till följd av öppenvinkelglaukom, korrigerat för kön.

Basala karaktäristika		Antal fall	
		(<i>n</i> = 33)	SMR (95% KI)
Ålder ≥ 75 år	Nej	17	1,00
	Ja	16	2,24 (1,12–4,50)
Manligt kön ¹	Nej	12	1,00
	Ja	21	2,41 (1,17–4,98)
Rökare	Nej	28	1,00
	Ja	5	1,30 (0,49–3,42)
Behandling mot högt blodtryck	Nej	25	1,00
	Ja	8	0,81 (0,36–1,81)
Ischemisk hjärtsjukdom	Nej	23	1,00
	Ja	10	2,09 (0,99–4,40)

KI = konfidensintervall; SMR = standardisad morbiditetskvot.

¹ Standardiserat för ålder.

Diskussion

Syftet med denna studie var att undersöka hur hög incidensen är för bilateral blindhet för patienter med nyupptäckt öppenvinkelglaukom i Älvkarleby och Tierps kommun. Denna studie är kanske den längsta uppföljande studien av sitt slag. Patienterna diagnostiserades med öppenvinkelglaukom mellan åren 1979 och 2006, och några av individerna har följts upp i över 30 år. Endast tre individer fanns kvar vid studiens slutdatum 31 augusti 2021 utan att ha uppnått någon slutpunkt.

354 personer med öppenvinkelglaukom ingick i kohorten och av dem förlorade 61 personer synen på båda ögonen av någon anledning. I 33 av dessa fall av bilateral blindhet var öppenvinkelglaukom orsaken till blindheten i båda ögonen. Övriga orsaker till blindhet var främst maculadegeneration, och katarakt. Detta stämmer överens med tidigare studier över vilka de vanligaste sjukdomarna som orsakar blindhet i Europa är; alltså glaukom, åldersrelaterad maculadegeneration och katarakt (Klaver et al 1998). Åldersrelaterad maculadegeneration, AMD, är progressiv degeneration av gula fläcken som uppstår av ansamling av metabola restprodukter i retina (van Lookeren et al 2014). Katarakt är den vanligaste orsaken till reversibel blindhet. Den orsakas av grumling av ögats lins, och även denna sjukdom har högre prevalens med högre ålder (Prokofyeva et al 2013).

Våra resultat visar att den kumulativa incidensen är 9,3% efter sista läkarbesök, och 8,2% efter 20 års uppföljning. Jämfört med de tidigare studier som gjorts för beräkning av incidens i olika populationer, som visas i Tabell 1, är vårt resultat både lägre än vissa men också högre än andra. Där den lägsta kumulativa incidensen efter 20 år är 4,3%. Det högsta värdet, en kumulativ risk efter 20 år, är 42,7%. Resultaten i de olika studierna är tämligen varierande.

Jämförelse med tidigare studier

Resultatet från Malmö (Peters et al. 2013) visade en kumulativ risk på 42,7% efter 20 år när den beräknades med Kaplan-Meier. Vid beräkning av kumulativ incidensen efter 20 år var dock värdet lägre, 13,5%. Det senare värdet argumenterar de är mer rättvisande då det räknats fram med en metod som tar hänsyn till konkurrerande risker (competing risk method). En annan nordisk studie med liknande upplägg som den i Malmö där patienter följts upp retrospektivt efter dödsfall är den från Ekenäs, Finland (Forsman et al 2007). Den studien visade en kumulativ incidens för bilateral glaukombindhet på 6% efter sista läkarbesök. Detta kan jämföras med vårt resultat på 9,3%. I

Malmö kunde man se att 11,3% hade bilateral blindhet med glaukom som orsak i båda ögonen vid sista läkarbesök och 16,4% utan krav på att glaukom var orsak till blindhet i båda ögonen utan endast ett.

Den skånska och den finska studien har utgått från avlidna personer med glaukomdiagnos för att sedan retrospektiv följt dessa från dess att de fick glaukomdiagnos fram till dödsfall. I denna typ av upplägg kan det finnas risk för bias då levande patienter med glaukomdiagnos inte inkluderas. I vår studie har i stället endast nyupptäckta glaukom inkluderats som sedan följts över tid.

En annan skillnad som kan ha påverkat vårt resultat jämfört med studien från Malmö är att vår studie är relativt liten då endast 33 av 354 personer utvecklade blindhet. Detta medför en viss osäkerhet i skattningen. Vad gäller Malmöstudien så skiljer sig också metod för beräkning av incidens. De har använt sig av Kaplan-Meier och Competing Risk Method i sin skattning, där skillnader i utfall mot vår studies resultat är svårt att spekulera i. I deras definition av bilateral blindhet behöver inte glaukom vara orsak till blindhet i båda ögonen utan endast i ett, tillskillnad från vår studie där orsaken måste vara glaukom i båda ögonen. Detta förklarar sannolikt mycket av deras högre värden på incidens. Vad gäller den finska studien så har även patienter med behandlad okulär hypertension räknats med i beräkningar av incidens vilket kan förklara deras lägre värde.

I vår studie ingår även personer med glaukom som har upptäckts via screening i befolkningsundersökningen i Tierp och uppföljningen av denna. Det är känt att patienter som upptäcks i den typen av studier har en mer godartad form av glaukom än de som söker i sjukvården, då de i sjukvården oftare har högt ögontryck, större synfältsskada och bilateral sjukdom (Grödrum et al. 2002). Detta påverkar sammansättningen av kohorten och blir annorlunda. Denna sammansättning med sannolikt fler godartade glaukopatienter påverkar säkert risken att utveckla blindhet till det lägre.

I Olmsted, Minnesota (Hattenhauer et al 1998) gjordes en registerstudie för patienter som diagnostiserats med glaukom mellan 1965–1980. Den kumulativa incidensen efter 20 för denna studie var 22% när man använde patienter med diagnosen ”klassiskt glaukom”. Resultatet när diagnosen ”klassiskt glaukom+ behandlad okulär hypertension” användes blev istället 9%. När samma typ av studie gjordes för patienter diagnostiserade mellan 1981–2000, även det i Olmsted, blev resultatet endast 4,3% (Malihi et al 2014), då också med definitionen ”klassiskt glaukom+ behandlad okulär hypertension”. Detta visar på skillnad i kumulativ incidens beroende på inklusionskriterier samt under vilken tidsperiod individer blev diagnostiserade. Den liberala definitionen med behandlad okulär hypertension inkluderat i diagnosen ger sannolikt lägre

incidensvärden för dessa studier jämfört med vår studies definition. Samtidigt kan det vara så att de som diagnostiserades 1965–1980 i Olmsted rimligtvis har större incidenser på grund av förbättringar inom glaukomvård som skett efter denna period. Med andra ord följde vår studie personer som diagnostiserades mellan 1979 och 2006 vilket mer liknar den senare studien från Olmsted. Dock har vi inte en lika inkluderande definition av glaukomdiagnos vilket gör jämförelsen svårare men rimligtvis bör vår definition ge ett högre värde än den i Olmsted från 2014.

En annan amerikansk studie, från Washington (Chen 2003), följde patienter diagnostiserade med glaukom efter 1975 och visade en kumulativ incidens efter 15 år på 6,4%. Uppföljningstiden här var endast 15 år vilket gör det svårt att jämföra helt rättvist med kumulativa incidens efter 20 år men resultatet kan tänkas rimligen ligga i linje med vårt på 8,3%, då en kortare uppföljningsperiod ger en lägre incidens i och med sjukdomens progressiva natur.

Riskfaktorer

Risker för att utveckla öppenvinkelglaukom har studerats mycket innan. I vår studie har vi sett närmare på riskfaktor för att utveckla blindhet vid redan konstaterad glaukomdiagnos. Vi såg att risken för blindhet vid öppenvinkelglaukom ökade vid stigande ålder, vilket även har setts från bland annat studierna från Olmsted (Malihi et al 2014; Hattenhauer et al. 1998; Oliver et al. 2002). Andra studier har inte sett detta (Chen 2003; Forsman et al. 2007; Kooner et al. 2008). Vi fann även i vår studie att kön är en signifikant riskfaktor, då män löper större risk än kvinnor att utveckla blindhet. Andra studier har även undersökt detta men där sågs, tillskillnad mot vår studie, ingen signifikant skillnad mellan könen. (Malihi et al 2014; Hattenhauer et al 1998; Peters et al. 2014)

Vi fann ingen signifikans för att rökning, behandling för högt blodtryck eller ischemisk hjärtsjukdom skulle vara riskfaktorer. Dock så hade ischemisk hjärtsjukdom ett SMR på 2,09, och var på gränsen till signifikant med ett 95% konfidensintervall på 0,99–4,40. Det är svårt att säga något säkert om dessa riskfaktorer på grund av det låga antalet exponerade fall. Dock föranleder resultatet för ischemisk hjärtsjukdom intresse att vidare undersöka om det har någon effekt vid en större studie med fler individer med glaukomblindhet.

Styrkor och svagheter

En styrka med denna studie är att underlaget för kohorten är geografiskt välavgränsat till Norduppland och att de personer som ingått i kohorten har följts under lång tid, upp mot över 30 år i några fall. Patienter har följts upp dels genom journaler från ögonmottagning på vårdcentral, dels från länets universitetssjukhus. Detta ger en helhetsbild av patienterna då det fångar upp dels vanliga rutinkontroller, dels svårare händelser som krävt sjukhusvård.

Alla patienter har även haft samma ögonläkare som har gjort den initiala undersökningen som ligger till grund för öppenvinkelglaukomdiagnosen, vilket garanterar att alla patienter fått samma typ av undersökning och samma förutsättningar för likvärdig diagnostisering.

De flesta som blev blinda har fångats upp. Stor del av patienterna var av hög ålder; av de återbud som fanns gavs de ofta kort före dödsbud.

Att undersöka vilka riskfaktorer som kan ha effekt på blindhet vid öppenvinkelglaukom har inte gjorts mycket innan. Här har denna studie belyst att manligt kön ökar risken samt konfirmerat tidigare studier att ålder är en riskfaktor. Studien har även visat att ischemisk sjukdom potentiellt kan vara en riskfaktor men att en utvidgad studie krävs.

Att studien är utformad som en kohortstudie har säkerställt att endast patienter med nyupptäckt glaukom har följts upp. Dock har patienter som har screenats för glaukom även tagits med i kohorten, detta medför att sammansättningen förändras då patienter med potentiellt mer godartat glaukom kom med. En kohort med endast patienter som sökt för besvär på sjukhus skulle sannolikt ge annan incidens. Att kohorten består av personer från fyra olika tidigare studier samt att grupperna från de olika studierna har olika åldersspann skulle kunna utgöra en selektionsbias. Två av studierna som ligger till grund för denna studies kohort är opublicerade, detta minskar reproducerbarheten

Kohorten bestod av 354 personer och andel bilateralt glaukomblinda blev litet med 33 fall. Detta gör att studien tappar statistisk styrka, och skapar en viss osäkerhet i skattningar. Framför allt blir det svårt att säga något om de övriga riskfaktorerna vi undersökte som var ickesignifikanta.

Slutsats

Knappt en på tio (9,3%) av personer med nyupptäckt öppenvinkelglaukom förlorade synen på båda ögonen med öppenvinkelglaukom som orsak. Hög ålder och manligt kön sågs som riskfaktorer.

Jämfört med studien gjord i södra Sverige och den finska var incidensen som skattats i denna studie lägre än den från södra Sverige men högre än den finska. Detta kan troligen förklaras av de skillnader som finns i metod för beräkning av incidens mellan studierna, men även hur öppenvinkelglaukom eller bilateral glaukombindhet definieras.

Författarens tack

Stort tack till handledare Curt Ekström för ovärderlig vägledning och stöd.

Referenser

Boland MV, Quigley HA. Risk factors and open-angle glaucoma: classification and application. *J Glaucoma*. 2007 Jun-Jul;16(4):406-18. doi: 10.1097/IJG.0b013e31806540a1. PMID: 17571004.

Broman AT, Quigley HA, West SK, Katz J, Munoz B, Bandeen-Roche K, Tielsch JM, Friedman DS, Crowston J, Taylor HR, Varma R, Leske MC, Bengtsson B, Heijl A, He M, Foster PJ. Estimating the rate of progressive visual field damage in those with open-angle glaucoma, from cross-sectional data. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Jan;49(1):66-76. doi: 10.1167/iovs.07-0866. PMID: 18172076; PMCID: PMC2246309.

Burgoyne CF, Downs JC, Bellezza AJ, Suh JK, Hart RT. The optic nerve head as a biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Prog Retin Eye Res*. 2005 Jan;24(1):39-73. doi: 10.1016/j.preteyeres.2004.06.001. PMID: 15555526.

Chen PP. Blindness in patients with treated open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2003 Apr;110(4):726-33. doi: 10.1016/S0161-6420(02)01974-7. PMID: 12689894.

Ekström C, Alm A. Pseudoexfoliation as a risk factor for prevalent open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2008 Nov;86(7):741-6. doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.01248.x. Epub 2008 Jun 19. PMID: 18616615.

Ekström C. Prevalence of open-angle glaucoma in central Sweden. The Tierp Glaucoma Survey. *Acta Ophthalmol Scand*. 1996 Apr;74(2):107-12. doi: 10.1111/j.1600-0420.1996.tb00052.x. PMID: 8739672.

Ekström C. Risk factors for incident open-angle glaucoma: a population-based 20-year follow-up study. *Acta Ophthalmol*. 2012 Jun;90(4):316-21. doi: 10.1111/j.1755-3768.2010.01943.x. Epub 2010 Jul 9. PMID: 20626719.

Forsman E, Kivelä T, Vesti E. Lifetime visual disability in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2007 May;16(3):313-9. doi: 10.1097/IJG.0b013e318033500f. PMID: 17438426.

Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK 2nd, Wilson MR, Kass MA. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002 Jun;120(6):714-20; discussion 829-30. doi: 10.1001/archopht.120.6.714. PMID: 12049575.

Grørdum K, Heijl A, Bengtsson B. A comparison of glaucoma patients identified through mass screening and in routine clinical practice. *Acta Ophthalmol Scand*. 2002 Dec;80(6):627-31. doi: 10.1034/j.1600-0420.2002.800613.x. PMID: 12485284

Grørdum K, Heijl A, Bengtsson B. Refractive error and glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001 Dec;79(6):560-6. doi: 10.1034/j.1600-0420.2001.790603.x. PMID: 11782219.

Hattenhauer MG, Johnson DH, Ing HH, Herman DC, Hodge DO, Yawn BP, Butterfield LC, Gray DT. The probability of blindness from open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 1998 Nov;105(11):2099-104. doi: 10.1016/S0161-6420(98)91133-2. PMID: 9818612.

Jakobs TC, Libby RT, Ben Y, John SW, Masland RH. Retinal ganglion cell degeneration is topological but not cell type specific in DBA/2J mice. *J Cell Biol*. 2005 Oct 24;171(2):313-25. doi: 10.1083/jcb.200506099. PMID: 16247030; PMCID: PMC2171185.

Jonas JB, Aung T, Bourne RR, Bron AM, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma. *Lancet*. 2017 Nov 11;390(10108):2183-2193. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31469-1. Epub 2017 May 31. PMID: 28577860.

Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK 2nd, Wilson MR, Gordon MO. 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 Jun;120(6):701-13; discussion 829-30. doi: 10.1001/archopht.120.6.701. PMID: 12049574.

Klaver CC, Wolfs RC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. Age-specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population: the Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol*. 1998 May;116(5):653-8. doi: 10.1001/archopht.116.5.653. PMID: 9596502

Kooner KS, AlBdoor M, Cho BJ, Adams-Huet B. Risk factors for progression to blindness in high tension primary open angle glaucoma: Comparison of blind and nonblind subjects. *Clin Ophthalmol*. 2008 Dec;2(4):757-62. doi: 10.2147/opth.s3139. PMID: 19668427; PMCID: PMC2699782.

Kwon YH, Kim CS, Zimmerman MB, Alward WL, Hayreh SS. Rate of visual field loss and long-term visual outcome in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2001 Jul;132(1):47-56. doi: 10.1016/s0002-9394(01)00912-6. PMID: 11438053.

Leske MC. Open-angle glaucoma -- an epidemiologic overview. *Ophthalmic Epidemiol*. 2007 Jul-Aug;14(4):166-72. doi: 10.1080/09286580701501931. PMID: 17896292.

Leske MC, Wu SY, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B; BESs Study Group. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2008 Jan;115(1):85-93. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.03.017. Epub 2007 Jul 16. PMID: 17629563.

van Lookeren Campagne M, LeCouter J, Yaspan BL, Ye W. Mechanisms of age-related macular degeneration and therapeutic opportunities. *J Pathol*. 2014 Jan;232(2):151-64. doi: 10.1002/path.4266. PMID: 24105633.

Malihi M, Moura Filho ER, Hodge DO, Sit AJ. Long-term trends in glaucoma-related blindness in Olmsted County, Minnesota. *Ophthalmology*. 2014 Jan;121(1):134-141. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.09.003. Epub 2013 Oct 25. PMID: 24823760; PMCID: PMC4038428.

Mukesh BN, McCarty CA, Rait JL, Taylor HR. Five-year incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. *Ophthalmology*. 2002 Jun;109(6):1047-51. doi: 10.1016/s0161-6420(02)01040-0. PMID: 12045042.

Naumann GO, Schlötzer-Schrehardt U, Kuchle M. Pseudoexfoliation syndrome for the comprehensive ophthalmologist. Intraocular and systemic manifestations. *Ophthalmology*. 1998 Jun;105(6):951-68. doi: 10.1016/S0161-6420(98)96020-1. PMID: 9627642.

Oliver JE, Hattenhauer MG, Herman D, Hodge DO, Kennedy R, Fang-Yen M, Johnson DH. Blindness and glaucoma: a comparison of patients progressing to blindness from glaucoma with patients maintaining vision. *Am J Ophthalmol*. 2002 Jun;133(6):764-72. doi: 10.1016/s0002-9394(02)01403-4. PMID: 12036667.

Peters D, Bengtsson B, Heijl A. Lifetime risk of blindness in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2013 Oct;156(4):724-30. doi: 10.1016/j.ajo.2013.05.027. Epub 2013 Aug 7. PMID: 23932216.

Peters D, Bengtsson B, Heijl A. Factors associated with lifetime risk of open-angle glaucoma blindness. *Acta Ophthalmol*. 2014 Aug;92(5):421-5. doi: 10.1111/aos.12203. Epub 2013 Jul 10. PMID: 23837818.

Prokofyeva E, Wegener A, Zrenner E. Cataract prevalence and prevention in Europe: a literature review. *Acta Ophthalmol*. 2013 Aug;91(5):395-405. doi: 10.1111/j.1755-3768.2012.02444.x. Epub 2012 Jun 20. PMID: 22715900.

Quigley HA. Glaucoma. *Lancet*. 2011 Apr 16;377(9774):1367-77. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61423-7. Epub 2011 Mar 30. PMID: 21453963.

Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006 Mar;90(3):262-7. doi: 10.1136/bjo.2005.081224. PMID: 16488940; PMCID: PMC1856963.

Quigley HA, Addicks EM. Regional differences in the structure of the lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. *Arch Ophthalmol*. 1981 Jan;99(1):137-43. doi: 10.1001/archopht.1981.03930010139020. PMID: 7458737.

Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, Mariotti SP. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ*. 2004 Nov;82(11):844-51. Epub 2004 Dec 14. PMID: 15640920; PMCID: PMC2623053.

Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014 Nov;121(11):2081-90. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013. Epub 2014 Jun 26. PMID: 24974815.

Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA*. 2014 May 14;311(18):1901-11. doi: 10.1001/jama.2014.3192. PMID: 24825645; PMCID: PMC4523637.

World Health Organization (WHO). *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision (ICD-10)*. 5th ed. Geneva; 2015: 401–404.