INTERNATIONAL MYOPIA INSTITUTE®

ZUSAMMENFASSUNG ALLER KLINISCHEN

IMI Vorbeugende Maßnahmen und Behandlung der Kurzsichtigkeitnterventions

Christine F. Wildsoet DipAppSci (Optom) BSci (Hons Pharm) PhD
Committee Chair IMI
Berkeley Myopia Research Group, School of Optometry & Vision Science Program, University of California Berkeley, Berkeley, CA, USA

EINLEITUNG

IMI veröffentlicht ihren Überblicksreport zu Interventionen von Kurzsichtigkeit, der in vier Kategorien unterteilt ist: optisch, pharmakologisch, verhaltensbezogen und chirurgisch. Die in den veröffentlichten Studien enthaltenen Nachweise zur Wirksamkeit der Behandlung wurden bewertet und Empfehlungen auf der Grundlage der Qualität der Studien und der Stärke der Nachweise ausgesprochen. Eine Übersicht über die wichtigsten Ergebnisse dieses Berichts finden Sie hier.

WICHTIGE ERGEBNISSE

Optische Eingriffe

Die Verwendung von Brillengläsern zur Verlangsamung des Fortschreitens der Kurzsichtigkeit hat gegenüber anderen optischen Optionen für Kinder viele Vorteile, da sie leicht zu montieren sind, größtenteils gut akzeptiert und toleriert werden, in den meisten Fällen erschwinglich und minimal invasiv sind. Zu den auf Brillengläsern basierenden Behandlungen gehören sowohl Standard- als auch kundenspezifische SV-Brillengläser sowie bifokale und progressive Brillengläser.

Eine kürzlich im ländlichen China durchgeführte Studie, in der die Progressionsraten bei Kindern untersucht wurden, die ungewollt unkorrigiert oder unterkorrigiert waren, lieferte jedoch widersprüchliche Ergebnisse und wies auf wahrscheinliche Störfaktoren hin.

Ergebnisse aus Tierstudien sagen voraus, dass eine Unterkorrektur der Myopie mit einer SV-Brille das Fortschreiten verlangsamen wird, wobei Kurzsichtigkeit für die Fernsicht verbleibt. Seit dem Jahr 2000 haben drei klinische Studien, in denen der Effekt einer Unterkorrektur (um +0,50 bis +0,75 D, über 1,5 bis 2,0 Jahre) untersucht wurde, entweder ein erhöhtes Fortschreiten der Kurzsichtigkeit oder keinen Nutzen im Vergleich zum Fortschreiten bei vollständig korrigierten SV-Brillenträgern festgestellt. Eine kürzlich im ländlichen China durchgeführte Studie, in der die Fortschrittsraten bei Kindern untersucht wurden, die unbeabsichtigt unkorrigiert oder unterkorrigiert waren, lieferte jedoch widersprüchliche Ergebnisse und wies auf wahrscheinliche Störfaktoren hin. Diese absichtliche Unterkorrektur führt zu Verhaltensänderungen,

©The International Myopia Institute 2019. Founded by BHVI.

einschließlich reduzierter Aktivitäten im Freien. Dies ist eine mögliche Erklärung für diese unterschiedlichen Studienergebnisse.

Andere tierexperimentelle Befunde belegen nachdrücklich, dass die periphere Netzhaut zur Regulierung des Augenwachstums und zur Entwicklung von Brechungsfehlern beiträgt. Bemerkenswerterweise beschleunigt das Auferlegen einer weitsichtige Verschiebung der Netzhautbildebene an der Netzhautperipherie das Augenwachstum, während das Umgekehrte für induzierte Kurzsichtigkeit gilt. Basierend auf Berichten über relative periphere Weitsichtigkeit in kurzsichtigen Augen, die mit einer SV-Brille korrigiert wurden, wurde spekuliert, dass solche Fehler das Fortschreiten der Kurzsichtigkeit vorantreiben können. Randomisierte klinische Studien mit drei neuartigen Brillenglasdesigns zur Verringerung der relativen peripheren Weitsichtigkeit ergaben jedoch im Allgemeinen enttäuschende Ergebnisse, und es wurde keine klinisch signifikante Abnahme des Fortschreitens der Kurzsichtigkeit erzielt. Ebenso haben zwei neuere Studien, bei denen eine positiv asphärische Linse (MyoVision-Linse) bei japanischen Kindern und die andere eine Kombination aus relativer peripherer kurzsichtiger Bildebenenverschiebung und einer progressiven Additionszone für die nahe Umgebung betraf, keine Wirkung gezeigt.

Die Verwendung von **Bifokalbrillen zur Kurzsichtigkeitskontrolle** hat eine lange Geschichte. Der traditionelle Grund für ihre Verwendung ist die Verringerung oder Beseitigung von Akkommodationsverzögerungen bei längerer Arbeit in der Nähe. Akkommodationsverzögerungen sind eine Ursache für hyperope Verschiebungen der Netzhautbildebene die bekanntermaßen das Augenwachstum in Tierstudien beschleunigt. Die Möglichkeit, dass eine anhaltende Kontraktion der Ziliarmuskulatur das Augenwachstum nachteilig beeinflusst, möglicherweise durch Wechselwirkungen mit der darüber liegenden Sklera, war ebenfalls Gegenstand von Spekulationen. Gleitsichtgläser werden mit einer ähnlichen Begründung wie Bifokalbrillen verwendet. In beiden Fällen könnte es von Vorteil sein, die Unterakkommodation durch die Verschreibung einer multifokalen Brille zu verringern. Darüber hinaus führen alle multifokalen Linsendesigns, einschließlich der Bifokallinsen, zu einem kurzsichtigen Verschiebungen der Bildebene der oberen Netzhaut. Mit nur wenigen Ausnahmen haben die Ergebnisse klinischer Studien zu mehrdeutigen Ergebnissen geführt. Bei einer Studie mit signifikant positive Ergebnissen wurden höher zentrierte Bifokalbrillen mit Basis-Innen-Prisma in einer Untergruppe von Probanden verwendet.

Solche Unterschiede in den Studienergebnissen weisen erneut auf die Bedeutung des Verhaltens als einflussnehmende Variable hin. Bei multifokalen Brillen deuten die Ergebnisse einer Studie mit japanischen Kindern darauf hin, dass Kinder die Zusatzzone nicht immer für Nahsicht verwenden. Daher wird erwartet, dass hohe Additionen die Einhaltung der Studienbedingungen verbessern, ebenso wie geeignete Prismen für Personen mit Nah-Exophorie.

In Bezug auf **Kontaktlinsen** ist die Literatur, die die Auswirkungen herkömmlicher weicher SV-Kontaktlinsen auf das Fortschreiten der Kurzsichtigkeit abdeckt, begrenzt, obwohl es signifikante designabhängige Unterschiede gibt, die sich auf periphere (außeraxiale) Brechungsfehler bezieht und einen relativen Anstieg peripherer Hyperopie bedeuten. Zwei kürzlich durchgeführte Versuche mit formstabilen SV-Linsen haben bestätigt, dass ihre Verwendung die axiale Dehnung nicht nachteilig beeinflusst, und gleichzeitig die alte Annahme aufgehoben, dass solche Linsen das Fortschreiten der Myopie verlangsamen. Stattdessen wurde eine offensichtliche Kurzsichtigkeitsverlangsamung auf eine induzierte Abflachung der Hornhaut zurückgeführt. Versuche mit multifokalen weichen Kontaktlinsen, die in den meisten Fällen die Off-Label-Verwendung von presbyopischen Korrekturen darstellen, haben vielversprechendere Ergebnisse erbracht. Für 8 Studien, die im Zeitraum 2011-2016 veröffentlicht wurden, wurde eine 38,0% ige Verlangsamung der Kurzsichtigkeitszunahme und eine 37,9% ige Verlangsamung der axialen Dehnung festgestellt, basierend auf den nach Stichprobengröße gewichteten Durchschnittswerten. Die Verwendung von unterschiedliche Messmethoden zur Bestimmung von Refraktionsfehlern und der Augenlänge in einzelnen Studien, spiegelt sich in den Unterschieden der Messergebnisse wieder.

©The International Myopia Institute 2019. Founded by BHVI.

So berichten einige Studien über eine stärkere Verlangsamung des Fortschreitens der Myopie als der axialen Dehnung, während das Umgekehrte für einige andere zutraf und für andere Änderungen des Fortschreitens der Myopie in etwa mit Änderungen der axialen Dehnung übereinstimmten. Beispielsweise scheinen Kontaktlinsen mit konzentrischen Ringkonstruktionen eine bessere Kontrolle über die Achsenlängenzunahme zu bieten als Kontaktlinsen mit einem progressiven Design(44,4 vs. 31,6%), doch waren ihre Auswirkungen auf das Fortschreiten der Myopie ähnlich (36,3 vs. 36,4%). In Bezug auf die Wirksamkeit der Behandlung müssen die Auswirkungen auf die axiale Länge des Auges immer stärker berücksichtigt werden.

Bei der **Orthokeratologie (OK)** wird die Hornhaut umgeformt (abgeflacht), um myope Brechungsfehler zu reduzieren. Das ursprüngliche Ziel von OK bestand darin, die Notwendigkeit von optischen Korrekturen am Tag zu beseitigen, und die Entwicklung formstabiler, gasdurchlässiger Linsen mit umgekehrter Geometrie hat die OK revolutioniert, weil eine ausreichende Umformung der Hornhaut über Nacht erreicht werden konnte. OK hat sich auch als sehr effektiv bei der Verlangsamung der axialen Veränderung der Achsenlänge des Auges bei Kurzsichtigen erwiesen. Da die Abflachung der Hornhaut mit OK weitgehend auf die zentrale Hornhaut beschränkt ist, führt dies auch zu relativen myopischen Verschiebungen der peripheren Refraktion, was mit einer möglichen Erklärung für den Myopie-Kontrolleffekt übereinstimmt, obwohl eine Rolle für veränderte Aberrationen höherer Ordnung nicht ausgeschlossen werden kann. Es wurde vermutet, dass die relative Wirksamkeit der Behandlung mit der Zeit abnimmt, obwohl die Interpretation von Längsschnittdaten durch eine Reihe von Faktoren verfälscht wird, einschließlich der gut dokumentierten altersbedingten Verlangsamung des Fortschreitens der Kurzsichtigkeit. Dass ein vorzeitiger Abbruch der OK-Behandlung zu einer Beschleunigung des Achsenlängenwachstums des Augesführen könnte, wird auch durch die Ergebnisse einiger Studien an Kindern nahegelegt, obwohl ähnliche Trends bei Universitätsstudenten mit beginnender progressiver Myopie im Erwachsenenalter nicht erkennbar sind. Auch hier sollte Achtsamkeit bei der Interpretation der Ergebnisse gelten, da die zur Korrektur der Kurzsichtigkeit verwendeten optischen Geräte das Verhalten wahrscheinlich erheblich beeinflussen, insbesondere bei Kindern.

Pharmakologische Kontrolle

Von den Arzneimitteln, die zur Kontrolle des Fortschreitens der Kurzsichtigkeit getestet wurden, dominierte Atropin sowohl in klinische Studien als auch in der klinischen Praxis, in denen es heute weit verbreitet ist. Atropin ist ein nicht selektiver irreversibler Antimuskarin-Antagonist, was sich in der verlängerten Mydriasis und Cycloplegie widerspiegelt, die durch einen Tropfen des 1% -igen, topischen Atropins hervorgerufen wird. In Bezug auf die Augengesundheit hat es eine lange Tradition als zykloplegisches Mittel zur Bewertung von Brechungsfehlern bei sehr kleinen Kindern und zur Hinderung des bevorzugten Auges bei der Amblyopietherapie. Gelegentlich wird es auch als Bestandteil der Therapie bei entzündlichen Erkrankungen der Aderhaut eingesetzt.

Im Bezug auf die Bewertung der Wirksamkeit von Atropin als Kurzsichtigkeitsbehandlungmittel spiegeln möglicherweise Änderungen der axialen Länge die Behandlungseffekte genauer wider als Daten zu Brechungsfehlern, da diese frei von der störenden Wirkung von Zykloplegie sind. Selbst bei niedrigen Atropinkonzentrationen kann seine chronische Anwendung im Laufe der Zeit zu einer signifikanten intraokularen Akkumulation und damit zu einer Zykloplegie führen. Daher ist es nicht verwunderlich, dass Daten zu Brechungsfehlern in der Regel eine bessere Kontrolle nahelegen als Daten zu äquivalenten axialen Längen. Daher wurde die Wirksamkeit der niedrigsten Konzentration von 0,01%, die in der ATOM-Serie klinischer Studien aus Singapur enthalten ist, kürzlich durch Ergebnisse einer kurzen (12-monatigen) Dosierungsstudie aus Hongkong in Frage gestellt. Nichtsdestotrotz wurden hohe Konzentrationen, z. B. 1%, wie sie in sehr frühen Studien verwendet wurden, mit größeren Nebenwirkungen und Reboundeffekten nach Beendigung der längeren Behandlung in Verbindung gebracht. Die Daten der klinischen Studie weisen auch auf individuelle Unterschiede in der Reaktionsfähigkeit und Änderungen der Wirksamkeit der Behandlung im Laufe der Zeit hin. Während es kaum Zweifel an der Wirksamkeit von Atropin als Behandlungsmöglichkeit zur Reduktion der Progression der Kurzsichtigkeit gibt, müssen viele Fragen im Zusammenhang mit optimalen Dosierungsschemata noch geklärt werden.

©The International Myopia Institute 2019. Founded by BHVI.

Andere pharmakologische Wirkstoffe, die einer klinischen Studie zur Kurzsichtigkeitsbehandlung getestet wurden, umfassen orales 7-Methylxanthin (7-MX), einen Adenosin-Antagonisten. Die Anwendung ist auf Dänemark beschränkt, dem Ort, an dem die einzige klinische Studie mit 7-MX durchgeführt wurde, und das jetzt für die Verwendung als Apothekenpflichtiges Medikament zugelassen ist. Die Erstattung erfolgt durch die dänische Krankenversicherung für Patienten bis zum Alter von 18 Jahren. Während es im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen für die Kurzsichtigkeitsbehandlung als relativ unwirksam erscheint, sind 7-MX und Koffein, von denen 7-MX ein Stoffwechselnebenprodukt ist, Ziele laufender Studien an Affen.

Empfehlungen für die Verwendung von augenblutdrucksenkenden Arzneimitteln zur Myopiekontrolle erscheinen in einer Reihe früher Veröffentlichungen, wobei die zugrundeliegende Prämisse darin besteht, dass eine Senkung des Augeninnendrucks die Spannung an der Augenwand verringern und so die axiale Ausdehnung des Auges verlangsamen würde. In diesem Zusammenhang gibt es Berichte über positive Behandlungsergebnisse für Epinephrin, Labetolol (eine Kombination aus Pilocarpin und Timolol) und Timolol allein. Jedoch waren die Ergebnisse einer großen klinischen, randomisierten Studie mit der zweimal täglichen Gabe von topischem 0,25% Timolol, einem nicht-selektiven beta-adrenergen Antagonisten, enttäuschend. Jüngste positive Ergebnisse aus zwei unabhängigen Tierstudien mit Latanoprost, einem Prostaglandin-Analogon, und Brimonidin, einem Alpha2-Adrenalin-Agonisten, haben jedoch das Interesse an diesem Ansatz zur Kurzsichtigkeitsbekämpfung mit potenziellem prophylaktischen Nutzen wieder verstärkt, da Kurzsichtigkeit mit einem erhöhten Glaukom Risiko verbunden ist.

Umwelteinflüsse und die Rolle der Zeit im Freien

Die Ergebnisse einer Reihe einflussreicher Studien weisen auf die Bedeutung der Zeit im Freien hin, die einen Schutz gegen die Entstehung von Kurzsichtigkeit zu bieten scheint, wobei etwas schwächere Belege dafürsprechen, dass eine längere Zeit im Freien mit einem verlangsamten Fortschreiten der Kurzsichtigkeit verbunden ist. Der zugrundeliegende Mechanismus für diesen Im-Freien-Effekt bleibt ungelöst. Dass die erhöhte Intensität des sichtbaren Lichts im Freien einen Beitrag dazu leisten kann, wird durch Daten aus Tierstudien gestützt, bei denen es um durch Tageslichtentzug hervorgerufene Myopie geht, die durch helle Lichtexposition gehemmt wird, jedoch die Ergebnisse aus Studien mit durch Linsen hervorgerufenen Kurzsichtigkeit sind weniger überzeugend. Während in einer Studie aus China ein Jahr nach dem Anheben des Lichtniveaus in Schulklassenräumen, von etwa 100 auf 500 Lux, eine Verringerung der Kurzsichtigkeit berichtet wurde, sollte beachtet werden, dass das höhere Lichtniveau deutlich unter dem liegt, das normalerweise in Tierstudien verwendet wird. Die anfängliche Beleuchtungsstärke (100 Lux) ist jedoch auch im Vergleich zu modernen Standards vergleichsweise niedrig, was mit der Vorstellung übereinstimmt, dass schwaches Licht Kurzsichtigkeit fördert. Während eine andere Studie einen Zusammenhang zwischen der Verwendung fluoreszierender Schreibtischleuchten und Kurzsichtigkeit berichtete, wurde in dieser Studie der mögliche Einfluss von sozioökonomischen Status nicht mitberücksichtigt. Bisher liegen keine einschlägigen Studien zu etwaigen Einflüssen neuerer Lichtquellen wie Leuchtdioden (LED) vor. Neben den potenziellen Auswirkungen von Unterschieden bei den Arten von Aktivitäten in Innen- und Außenbereichen haben auch Unterschiede bei den Netzhautprofilbildern (räumlich, zeitlich und bildverschiebend) eine potenzielle Relevanz für die Schutzwirkung des Draußenseins.

Studien, die auf eine schützende Rolle des Draußenseins hinweisen, haben auch das Interesse an einem möglichen Zusammenhang zwischen Vitamin D-Mangel und Kurzsichtigkeit geweckt, da die Synthese von Vitamin D in der Haut, das erheblich zum Serumspiegel beiträgt, durch ultraviolette Strahlung katalysiert wird und daher von der Exposition zum Sonnenlicht abhängt. Jedoch neigen gegenwärtige Daten, gegen einen Kausalzusammenhang zwischen Vitamin D-Mangel und Kurzsichtigkeit zu sprechen; Stattdessen ist der Vitamin D-Spiegel im Serum eher ein Stellvertreter für die Exposition im Freien.

Chirurgische Eingriffe

©The International Myopia Institute 2019. Founded by BHVI.

Verfahren zur Stabilisierung der Sklera durch Verhinderung oder Verlangsamung einer weiteren axialen Verlängerung bei stark kurzsichtigen Augen zielen darauf ab, die damit verbundenen pathologischen Komplikationen der Netzhaut und der Aderhaut zu verringern oder zu beseitigen. Die Interventionen lassen sich in drei Hauptkategorien einteilen: Operationen zum Knicken der Sklera, Behandlungen auf der Basis von Skleraspritzen und Vernetzung von Sklerakollagen. Nur die erste dieser Optionen wurde in der Klinik erfolgreich eingesetzt, während die beiden anderen zu diesem Zeitpunkt noch weitgehend experimentell sind. Im ersteren Fall beschränkten sich die Operationen größtenteils auf instabile, stark kurzsichtige Augen und ein Knicken der hinteren Sklera, bei dem Skleragewebe des Spenders über dem hinteren Pol implantiert wird. Bisher wurden zwölf Fachstudien veröffentlicht, die hauptsächlich retrospektive Fall- oder Fallkontrollreihen zum Gegenstand hatten und in der Regel positive Ergebnisse erzielten, obwohl in vielen Veröffentlichungen wichtige chirurgische Details fehlen.

Bisher wurden zwölf Fachstudien veröffentlicht, die hauptsächlich retrospektive Fall- oder Fallkontrollreihen zum Gegenstand hatten und in der Regel positive Ergebnisse erzielten, obwohl in vielen Veröffentlichungen wichtige chirurgische Details fehlen.

FAZIT

Derzeit gibt es in allen Kategorien mehrere Interventionsmöglichkeiten, wobei Optionen in jeder Kategorie weiter zunehmen. Gegenwärtig gibt es jedoch keine „One Size Fits All“ -Intervention zur Verhinderung oder Verlangsamung des Fortschreitens der Myopie, und die meisten Optionen erreichen zumindest über einen längeren Zeitraum keine 100% ige Wirksamkeit. Weitere Forschungen sind für das Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen und damit der Faktoren, die zu dieser Variabilität beitragen, von entscheidender Bedeutung. Sie sind auch von grundlegender Bedeutung für die Entwicklung evidenzbasierter Empfehlungen für Behandlungen und Kombinationen derselben. Die bisherigen Entwicklungen in diesem Bereich können weitgehend als schrittweise angesehen werden. Daher besteht sowohl Raum als auch Forschungsbedarf für neuere Ansätze zur Kurzsichtigkeitsbehandlung.

Reference: Wildsoet CF, Chia A, Cho P, Guggenheim JA, Polling JR, Read S, et al. IMI - Interventions Myopia Institute: Interventions for Controlling Myopia Onset and Progression Report. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2019;60(3):M106-M31.

Acknowledgment

A listing of the IMI committee members, in particular the IMI Interventions for Myopia Onset and Progression report, and the white paper itself can be found at https://www.myopiainstitute.org/imi-white-papers.html. Thank you to Dr Maria Markoulli for her professional assistance in this summary. The publication and translation costs of the clinical summary was supported by donations from the Brien Holden Vision Institute, ZEISS, EssilorLuxottica, CooperVision, Alcon and Vision Impact Institute.

Correspondence

Brien Holden Vision Institute Ltd
Level 4, North Wing, Rupert Myers Building, Gate 14 Barker Street,
University of New South Wales, UNSW NSW 2052
imi@bhvi.org

©The International Myopia Institute 2019. Founded by BHVI.