

KLINISK SAMMANFATTNING

IMI Interventioner vid debut och progression av myopi

Monica Jong, PhD BOptom

Executive Director IMI

Brien Holden Vision Institute Sydney, Visiting Fellow School of Optometry and Vision Science, University of New South Wales, Sydney, Australia.

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

INTRODUKTION

De publicerade IMI:s “white-papers” för interventioner representerar en översikt av forskningen gällande myopierelaterade interventioner, organiserade i fyra olika kategorier: **optisk, farmakologisk, beteendemässig och kirurgisk**. Beviset för behandlingseffektivitet som ingår i relevanta publicerade studier utvärderades och rekommendationer gjordes, baserat på studiernas kvalitet och bevisens styrka. En översikt över de viktigaste resultaten från denna rapport ges här.

VIKTIGA RESULTAT

Optiska interventioner

Användningen av **glasögon** för att bromsa progressionen av myopi har många fördelar över andra optiska alternativ för barn, då de är enkla att tillpassa, accepteras och tolereras ofta väl, är prisvärda för de flesta och minimalt invasiva. Intervention med hjälp av glasögon kan göras med sfäriska och skräddarsydda varianter, **enstyrkeglas (SV), bifokala och progressiva glasögon**.

Fynd från djurstudier förutsåg att underkorrigering av myopi med enstyrkeglasögon, med kvarvarande myopi för synen på avstånd, skulle bromsa utvecklingen. Sedan 2000 hittade emellertid tre slumpmässiga kliniska studier som undersökte effekten av underkorrigering (med +0,50 till +0,75 D, under 1,5 till 2,0 år) antingen ökad myopiutveckling eller ingen fördel, jämfört med progression hos fullkorrigerade glasögonbärare med enstyrkeglas. En nyligen genomförd studie på landsbygden i Kina som undersökte myopiutvecklingen hos oavsiktligt okorrigerade eller underkorrigerade barn, gav motstridiga resultat som pekade på andra troliga faktorer. Att den avsiktliga underkorrigeringen leder till beteendeförändringar, bland annat minskad grad av utomhusaktiviteter, är bland möjliga förklaringar till dessa olika studieresultat.

En nyligen genomförd studie på landsbygden i Kina som undersökte myopiutvecklingen hos oavsiktligt okorrigerad eller underkorrigerade barn, gav motstridiga resultat som pekade på andra faktorer.

Andra fynd från djurstudier ger stark evidens för att information från perifera näthinnan reglerar ögas tillväxt och utveckling av synfel. Observera att hyperopt defokus på näthinnans perifera delar påskyndar ögats tillväxt, medan det motsatta gäller för myopt defokus. Baserat på studier om relativ perifer hyperopi i myopa ögon korrigerade med enstyrkeglasögon har det spekulerats att sådana hyperopiska fel kan driva myopiprogression. Emellertid gav randomiserade kliniska prövningar av tre nya **glasdesigner** som syftade till att minska relativ perifer hyperopi generellt negativa resultat, utan att någon kliniskt signifikant minskning i myopiutveckling uppnåddes. På samma sätt hittade två nyare studier, en med en positivt asfärisk linsdesign (MyoVision-lins), hos japanska barn och

den andra, en kombination av relativt perifert myopiskt defokus och en progressiv tilläggszon för nära, ingen fördel för någon av dessa två designer.

Användningen av **bifokala glasögon** för myopikontroll har en lång historik, där den traditionella grunden för dess användning är att minska eller eliminera ackommodationen vid längre tids närarbete. Ackommodativ lag är en källa till hyperopt defokus, som är känt för att påskynda ögats tillväxt i djurstudier. Möjligheten att långvarig ciliär muskelkontraktion kan påverka ögats tillväxt, kanske genom interaktioner med den överliggande sklera, har också varit föremål för spekulation. **Progressiva glas med addition** används med en liknande grund som bifokala glasögon. Oavsett, kan det vara fördelaktigt att minska ackommodationen genom användningen av multifokala glasögon. Vidare inducerar alla multifokala glasdesigner, inklusive bifokala glasögon, en relativ myop förändring i synfelet i periferin, som näthinnan upplever. Med bara några få undantag har resultat av kliniska studier av detsamma gett tvetydiga resultat, en studie som använde sig av högt monterade bifokala glasögon med bas-in prisma gavs till en undergrupp av studiedeltagare som visade högst grad av myopikontroll. Sådana skillnader i studieresultaten pekar återigen på vikten av beteende som en viktig variabel. När det gäller progressiva glasögon antydde resultat från en studie av japanska barn att barn inte alltid använder additionen för nära håll. Således förväntas höga additioner att förbättra efterlevnaden, vilket gör att prisma lämpligt kan användas för personer med exofori på nära håll.

När det gäller **kontaktlinser** är litteraturen som undersöker effekterna av myopiutveckling vid vanliga konventionella sfäriska kontaktlinser begränsad, även om betydande designberoende skillnader i effekterna på den perifera (off-axel) refraktionen har rapporterats, där till och med en ökning i relativ hyperopi ses hos några. Två nyligen genomförda studier med stabila linser bekräftade att deras användning inte påverkar den axiella tillväxten negativt, samtidigt som den dementerar en gammal tro att sådana linser bromsar utvecklingen av närsynthet. Istället tillskrivs uppenbar myopi-kontroll till inducerad tillplattning av hornhinnan. Studier av mjuka multifokala kontaktlinser, i de flesta fall utvärderat via off-label-användning av linser utformade för presbyoper, har gett mycket lovande resultat. För åtta studier som publicerades under perioden 2011–2016 fanns en 38,0 % bromsande effekt av närsyntheten och 37,9 % inbromsning av den axiella förlängningen, baserat på viktade medelvärden. Skillnader i studiernas mätprotokoll och de okulära profilerna hos individerna i studien återspeglas i studiernas utfall, indexerade av refraktionsvärden kontra axiellängdstillväxt. Således rapporterar vissa studier en större avmattning i progressionen gällande refraktionen än av axiellängden, medan andra studier visade det motsatta och för en tredje grupp, matchades ungefär förändringar i refraktionen och axiellängden. Exempelvis verkar designer med koncentriska ringar ge en större bromsande effekt på axiellängden än motsvarande progressiva designer (44,4 jämfört med 31,6 %), men deras effekter på refraktionen var likartade (36,3 mot 36,4 %). När det gäller behandlingseffektivitet måste effekter på axiellängden alltid ges större vikt.

Skillnader i studiedesign och den optiska profilen hos individer återspeglas i studiernas utfall, indexerade av refraktionsvärden kontra axiellängdstillväxten.

Ortokeratologi (OK) involverar omformning (tillplattning) av hornhinnan för att minska det centrala refraktiva myopa synfelet. Det ursprungliga målet med OK var att eliminera behovet av optiska korrigeringar dagtid och utveckling av en omvänd geometri med en stabillins-design har revolutionerat OK genom att tillåta tillräcklig omformning av hornhinnan att uppnås över natten. OK har också visat sig vara mycket effektivt för att bromsa axiellängdstillväxten hos myoper. Eftersom utflattningen av hornhinnan med OK i stor utsträckning är begränsad till den centrala delen av hornhinnan, resulterar det också i relativa myopa förändringar för det perifera synfelet, i överensstämmelse med en förklaring till dess myopi-kontrollerande effekt, även om en roll för förändringar i högre ordningens aberrationer inte kan uteslutas. Att den relativa behandlingseffekten kan minska med tiden har föreslagits, även om tolkning av longitudinella data blandas ihop med ett antal faktorer, inklusive den väl dokumenterade åldersrelaterade inbromsningen av myopiutvecklingen. Att avsluta OK-behandlingen tidigt kan leda till en rebound av progressionen av axiellängden har föreslagits, av resultat från några få studier på barn, även om liknande trender inte är tydliga i resultat för universitetsstudenter med progredierande myopi. Återigen rekommenderas en viss försiktighet vid tolkning av dessa skillnader, eftersom de korrektionsalternativ som används för att korrigera myopi sannolikt kommer att påverka beteendet avsevärt, särskilt hos barn.

Farmakologisk kontroll

Av de läkemedel som har studerats för kontroll av myopiutvecklingen har **atropin** som appliceras topikalt dominerat både kliniska prövningar och klinisk praxis, där den nu används allmänt, mestadels används off-label. Atropin är en icke-sektiv irreversibel antimuskarin antagonist, vilket återspeglas i en långvarig mydriasis och cykloplegisk effekt, inducerad av en droppe 1% atropin topikalt. I förhållande till annan ögonvård har den en lång historia av användning, för cykloplegi vid utvärdering av synfel hos mycket små barn och vid amblyopi-terapi för det icke-amblyopa ögat och används också ibland som del i behandling av inflammatoriska tillstånd i uvea.

När det gäller utvärdering av effektiviteten hos atropin som myopi-kontrollerande behandling återspeglar förändringar i axiallängd mer exakt behandlingseffekter än refraktiva data, eftersom de är fria från effekten av cykloplegi. Även med låga koncentrationer av atropin kan dess kroniska användning leda till betydande intraokulär ackumulering och därmed cykloplegi över tid och det är därför inte förvånande att refraktiva data typiskt antyder bättre kontroll än ekvivalenta axiallängdsdata. Effekten av den lägsta koncentrationen (0,01 %) som ingår i ATOM-serien av kliniska studier från Singapore har alltså nyligen utmanats av resultat från en kort (12 månaders) dosstudie från Hong Kong. Icke desto mindre har höga koncentrationer, t ex 1% som användes i mycket tidiga studier, kopplats till större biverkningar och rebound-effekter (bakslag, där progressionen ökar i mycket högre grad än normalt) efter avslutad behandling. De kliniska prövningsdata pekar också på individuella skillnader i respons och förändringar i behandlingseffektivitet över tid. Medan det råder liten tvekan om effektiviteten av atropin vid myopi, kvarstår många frågor relaterade till optimala doseringsregimer.

Höga koncentrationer, t ex 1 % som användes i mycket tidiga studier, kopplats till större biverkningar och rebound efter avslutad behandling.

Andra farmakologiska medel som utvärderats vid klinisk prövning för myopi-kontroll inkluderar oralt intag av **7-metylxantin (7-MX)**, en adenosinantagonist. Användningen är begränsad till Danmark, platsen för den enda kliniska studien av 7-MX och där den nu är godkänd för användning som apotekskomponerade tabletter, med ersättning från den danska nationella sjukförsäkringen för patienter upp till 18 år. Även om det verkar relativt ineffektivt jämfört med andra behandlingsalternativ för myopikontroll, är 7-MX såväl som koffein, varav 7-MX är en metabolisk biprodukt, mål för pågående relaterade studier på apor.

Rekommendationer för användning av okulära hypotensionsläkemedel för myopikontroll förekommer i ett antal tidiga publikationer, varvid den underliggande förutsättningen är att sänka IOP skulle minska spänningen på ögonväggen och på så sätt bromsa ögats tillväxt. I detta sammanhang finns flera rapporter om positiva behandlingsresultat för epinefrin, labetalol, en kombination av pilocarpin och timolol och timolol för sig självt, även om resultat från en stor randomiserad klinisk studie där timolol (en icke-sektiv beta-adrenerg antagonist) 0,25 % gavs två gånger dagligen, inte visade sig vara effektiv. Emellertid har nyligen positiva fynd i två oberoende djurstudier, där latanoprost, en prostaglandinanalogue, och brimonidin, en alfa₂-adrenerg agonist, förnyat intresset för denna strategi för myopi-kontroll, med en potentiell profylaktisk bieffekt, eftersom myopi är kopplat till en ökad risk för glaukom.

Miljöpåverkan och utomhusvistelse

Resultat från en serie väl genomförda studier pekar på vikten av tid spenderad utomhus, som verkar ge skydd mot utvecklingen av myopi, med något svagare bevis som kopplar samman ökad tid utomhus med långsam progression av myopi. Den underliggande mekanismen för denna utomhuseffekt är inte säkerställd. Att den ökade intensiteten av synligt ljus utomhus kan vara en bidragande faktor stöds av data från djurstudier som involverar deprivations-inducerad form av myopi, vilket hämmas av exponering för starkt ljus, men resultat från studier som involverar linsinducerad myopi är mindre övertygande. Även om en studie från Kina rapporterade en minskning av myopi ett år efter att ha höjt ljusnivåerna i skolklassrummen från cirka 100 till 500 lux, bör det noteras att den högre ljusnivån ligger långt under den som vanligtvis användes i relaterade djurstudier. Emellertid är den initiala ljusnivån (100 lux) också relativt låg enligt moderna standarder, i överensstämmelse med uppfattningen att svagt ljus är myopigen. Medan en annan studie rapporterade om sambandet mellan fluorescerande skrivbordsljus och närsynthet kontrollerade inte socioekonomisk status. Hittills har det inte gjorts några relaterade studier om påverkan, om någon, av nyare ljuskällor, till exempel ljusdioder (LED). Bortsett från den potentiella påverkan av skillnader i de typer av aktiviteter som utförs i inomhus- och utomhusmiljöer, är också skillnader i näthinnans bildprofiler (rumslig, temporär och defokus) potentiellt relevanta för den skyddande effekten av exponering utomhus.

Studier som pekar på en skyddande roll för exponering utomhus har också väckt intresse för den möjliga kopplingen mellan **D-vitaminbrist** och myopi, eftersom syntes av D-vitamin i huden, vilket i hög grad bidrar till serumnivåer, katalyseras av ultraviolett strålning och därmed är beroende av exponeringen av solljus. Nuvarande data tenderar emellertid att argumentera mot ett orsakssamband mellan D-vitamin brist och myopi; istället representerar D-vitaminhalten mer sannolikt ett surrogat för exponering utomhus.

Kirurgiska ingrepp

Förfaranden för stabilisering av sklera, genom att förhindra eller bromsa ytterligare axial töjning i mycket myopa ögon syftar till att minska eller eliminera associerade patologier som drabbar näthinna och korioidala komplikationer. Interventioner ingår i tre huvudkategorier: externa näthinneoperationer ("scleral buckling"), sklerala injektionsbaserade behandlingar och cross-linking av skleralkollagen. Endast de första av dessa alternativ har använts i klinisk praxis, med de andra två i stort sett anses som experimentella. När det gäller det förstnämnda har operationer mestadels varit begränsade till instabila, mycket myopa ögon i vilka donerad skleral vävnad implanterats för att förstärka den bakre polen. Hittills har tolv relaterade studier publicerats, främst med retrospektiva fall- eller fallkontrollserier, med generellt positiva resultat, även om många publikationer saknar viktiga kirurgiska detaljer.

Hittills har tolv relaterade studier publicerats, främst med retrospektiva fall- eller fallkontrollserier, med generellt positiva resultat, även om många publikationer saknar viktiga kirurgiska detaljer.

KONKLUSION

Det finns för närvarande flera vägar att gå för intervention i alla kategorier, med en ökande mängd alternativ i varje kategori. Men för närvarande finns det inget "en storlek passar alla" behandling för att förhindra uppkomsten eller bromsa utvecklingen av myopi och de flesta alternativen kommer inte att uppnå 100 % effektivitet, åtminstone inte under en längre period. Ytterligare forskning är avgörande för att förstå underliggande mekanismer, och de faktorer som bidrar till sådan variation, och är också grundläggande för att utveckla evidensbaserade rekommendationer för behandlingar och kombinationer av dessa. Utvecklingen kan hittills är av tilltagande karaktär och det finns därför både utrymme och behov av forskning om fler nya metoder för myopikontroll.

Referens: 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.

Tack till

En lista över IMI-kommittémedlemmarna för rapporten "IMI Interventioner vid debut och progression av myopi", samt white papers finns på <https://www.myopiainstitute.org/imi-white-papers.html>. Tack till Dr Maria Markoulli för hennes professionella hjälp i denna sammanfattning. Publikations- och översättningskostnaderna för den kliniska sammanfattningen stöds av donationer från Brien Holden Vision Institute, Carl Zeiss Vision, Coopervision, Essilor, Alcon och Vision Impact Institute.

Korrespondens

Brien Holden Vision Institute Ltd
Level 4, North Wing, Rupert Myers Building, Gate 14 Barker Street,
University of New South Wales, UNSW NSW 2052
m.jong@bhvi.org
+612 9385 7516