

Forebyggelse af myopi-progression hos børn – en evidensopdatering

Flemming Møller, Vejle (udpeget af DOS)

Dorte Ancher Larsen. Øjenafdelingen. Aarhus Universitetshospital. Skejby (udpeget af DPOG)

Michael Læssøe. Øjenafdelingen. Roskilde Sygehus (udpeget af DØO)

Line Kessel. Øjenklinikken. Rigshospitalet (udpeget af DOS)

Baggrunden for behandling af myopi

Incidensen af myopi hos børn og unge er stigende globalt, og myopi er ét af 5 områder som WHO anser som en straks prioritet¹. Det forventes, at 50% af verdens befolkning er myope i 2050². I Danmark er der en høj forekomst af myopi blandt teenagere, hvor 17.9% af fynske 15-årige³ og 25% af Københavnske 16-årige⁴ er nærsynede (sfærisk ækvivalent ≤ -0.5).

Høje grader af myopi er forbundet med en risiko for synstab. I et tværsnitsstudium fra Holland baseret på næsten 16.000 personer (gennemsnitsalder 61 år) fandt man, at livstidsrisikoen for synstab til under kørekortsgrænsen (6/12) var 1.6% ved akselængde < 26 mm men 13% ved akselængde ≥ 26 mm⁵. Ligeledes var livstidsrisikoen for tab af kørekortssyn for personer, der højst er -6D på 3.8% mens den er 39% for personer der er mere end -6 D myope.

Det er derfor vigtigt at have mulighed for at begrænse udviklingen af myopi. Da myopi typisk udvikles i børne- og ungeårene, giver det mening at fokusere indsatsen i denne aldersgruppe.

Mulighederne for at forebygge myopiprogression er for nyligt gennemgået detaljeret i to systematiske reviews^{6,7}. En gennemgang af de væsentligste interventionsmuligheder følger nedenfor på dansk.

Orthokeratologi (ortho-k)-kontaktlinser

Behandlingsprincip

Ved ortho-k behandling udnyttes de formstabile kontaktlinsers specielle design kaldet "reverse geometry". Linserne, der benyttes om natten, er udformet så de medfører en affladning af den centrale del af cornea, hvorved myopien midlertidig korrigeres. Anden korrektion er ikke nødvendig i dagtiden. Den perifere del af linsen er stejlere end den centrale, hvorved linsen centrerer. I overgangen mellem disse 2 zoner brydes lyset anderledes, og det perifere de-fokus på retina ændres. Denne ændring i perifer de-fokus har vist sig at have en regulerende effekt på øjets længdevækst, uagtet at mekanismen er ukendt.

Ortho-k kan benyttes ved mild og moderat myopi (≥ -5 dioptrier sfærisk og ≤ 2.5 dioptrier cylinder).

Behandlingseffekt:

Effekten af ortho-k har været vurderet i et mini-MTV udarbejdet af AAO baseret på 13 artikler omhandlende i alt 1319 børn i alderen 7 til 18 år, hvor man fandt, at ortho-k reducerede

akselængde-tilvækst med omkring 50% over en 2-årig periode ⁸. Det svarer til en gennemsnitlig tilvækst på 0.3 mm for ortho-k behandlede børn mod 0.6 mm for børn, der benyttede briller.

Et Cochrane review⁵ fandt 2 studier egnet til vurdering af ortho-k på akselængden efter 2 års behandling. Det ene undersøgte 52 børn i alderen 8-11 år med høj myopi -5 D eller mere, hvor -4 dioptrier blev korrigeret med ortho-k, rest-myopien med briller ⁹. De fandt 0.19 mm (95% CI -0.52 til -0.12) mindre tilvækst i akselængde sammenlignet med kontrol-gruppen. Det andet studium undersøgte 102 børn i alderen 6-10 år med myopi mellem -0.5 til -4 D og fandt 0.36 mm (95% CI -0.38 til -0.16) mindre tilvækst efter 2 års behandling sammenlignet med kontrolgruppen ¹⁰. I et andet systematisk review med metaanalyse blev effekten af ortho-k opgjort til 0.19 mm mindre tilvækst (95% CI -0.21 til -0.16) i forhold til kontrolgruppen efter 1 år⁷. Dette resultat var baseret på data fra 2 RCT (113 børn) og subgruppe analyse fra 6 kohorte-studier (411 børn).

Evidensniveau:

1a (evidens fra systematisk review med meta-analyse)

Bivirkninger:

Kontaktlinsebrug er behæftet med risiko for keratitis og heraf følgende varigt synstab.

Risikoen for mikrobiel keratitis (MK) ved ortho-k brug er undersøgt i et retrospektivt studium omfattende data fra 677 børn der havde brugt ortho-k linser svarende til 1435 år ¹¹. Der blev rapporteret 2 tilfælde af MK, svarende en risiko på 13.9 per 10.000 patient-år (95% CI 1.7 til 50.4). Imidlertid er studiet fra behæftet med bias, da der var tale om selv-rapporterede data fra flere behandlingssteder, men det er det eneste studium tilgængeligt, der omhandler risiko som funktion af bæretid.

Kam et al finder i et systematisk review på 29 udvalgte artikler i alt 173 øjne med mikrobiel keratitis med en gennemsnitlig alder ved debut på 15.4 år \pm 6.2 år ¹². Positiv dyrkning (69.4%) viste hyppigst *Pseudomonas aeruginosa* og *Acanthamoeba*.

Rebound-effekt, hvor børnene "indhenter" noget af myopi-udviklingen efter endt ortho-k behandling, er undersøgt i 2 studier. Det ene studium undersøgte effekten af at afbryde behandling med ortho-k linser i 6 måneder hos 26 børn ¹³. I dette cross-over studium mellem ortho-k og hårde gas permeable kontaktlinser, fandt man en højere progressionsrate af myopi hos de børn, der startede med ortho-k. Det andet studium undersøgte effekten af at afbryde behandlingen efter 2 år og sammenligne disse børn (15 i alt) med 16 børn, der fortsatte behandlingen ¹⁴. Efter 7 måneder progredierede akselængde hos de børn, der havde afbrudt behandlingen. Imidlertid var der meget stor variationen i ændringen på akselængden indenfor begge grupper og dermed overlap i spredningen på akselængdetilvæksten. Der foreligger således ikke data, der grundlæggende kan svare på spørgsmålet om der er en rebound-effekt efter endt ortho-k behandling.

Pris:

Der er et opstartsgebyr, der kan variere, men opgivet til mellem kr. 2500-5000, herudover et månedligt abonnement på anslået kr. 300-500, der oftest inkluderer rensesvæsker.

Dual-zone bløde kontaktlinser (MiSight)

Behandlingsprincip:

Ved dual-zone bløde kontaktlinser korrigerer den centrale del af kontaktlinsen for myopi, mens den perifere zone skaber et myopt defocus. Linserne bæres om dagen som almindelige bløde kontaktlinser.

Behandlingseffekt:

Der foreligger 2 RCT^{15,16} baseret på i alt 276 børn i alderen 8-12 år med myopi fra -0.75 til -4.0 D. Akselængdetilvæksten efter 2 års behandling varierede mellem 0.21– 0.28 hos børn behandlet med MiSight mod 0.45 mm i kontrolgruppen. Efter 3 års behandling var akselængdetilvæksten 0.30 mm i MiSight gruppen mod 0.62 mm i kontrolgruppen¹⁶.

Evideniveau:

1b (evidens fra RCT) dog ændrede man sample-size beregningen i det ene studium undervejs¹⁶.

Bivirkninger:

Kontaktlinsebrug er behæftet med risiko for keratitis og heraf-følgende varigt synstab.

Risikoen for mikrobiel keratitis (MK) ved daglig brug af bløde 1 dags-linser hos et barn der benytter linser fra 8 års-alderen til 17 års-alderen er 1/431 (95% CI 1/361 til 1/511)¹⁷.

Pris:

Anslået 400-450 kr per måned ved abonnement.

Lavdosis atropin

Behandlingseffekt:

Atropin er i et systematisk review baseret på 9 RCT vist at forebygge myopi-progression i en dosis-afhængig form, hvor 0.01% mindsker myopi-progression med 0.5 dioptri/år (95% CI for difference mellem lavdosis atropin og kontrol 0.24-0.76 D), atropin doser mellem 0.01 og 0.5% reducerer progression med 0.57 dioptri/år (0.43-0.73), og atropin 0.5-1.0% reducerer progressionen med 0.62 dioptri/år (0.45-0.79)¹⁸. Analysen er baseret på i alt 2496 asiatiske børn i alderen 6-15 år. Akselængdetilvæksten reduceres tilsvarende 0.27 mm/år (95% CI for forskel til kontrolgruppe - 0.36 til -0.17).

Atropin gives som en øjendråbe ved sengetid.

Atropin er en nonselektiv muscaring acetylcholin receptor antagonist. Virkningsmekanismen er ukendt men mulige virkningsmekanismer er 1) øget dopamin frigivelsen i nethindens amakrine celler, 2) direkte øgning af glycosaminoglycan produktion i sclera samt 3) reduceret inflammation. Alle tre virkningsmekanismer er underbygget eksperimentelt¹⁹.

Evidensniveau:

1a (evidens fra systematisk review med metaanalyser)

Bivirkninger:

Da atropin også virker pupiludvidende i de høje doser og kan påvirke akkomodationsevnen, kan behandling med atropin være forbundet med fotofobi (ses hos 43.1% i de højeste doser og 6.3% i de laveste doser) og dårligere nærvissus. Enkelte (2.9%) kan udvise allergi, mens alle andre former for bivirkninger ses hos <1%¹⁸. Alt i alt beskrives behandling med lavdosis (0.01%) atropin som værende forbundet med ubetydelig risiko for bivirkninger²⁰.

Især ved de høje doser atropin er beskrevet en rebound-effekt, hvor børnene "indhenter" noget af den myopi-udvikling som atropinbehandlingen har udsat. Rebound effekten er også dosis-relateret og derfor ender den laveste dosis med den største effekt i forhold til at forhindre myopi-progression, når man tager højde for udvikling efter behandlingsophør²¹.

Pris:

370 kr for 10 ml 0.01% atropin. Dosering 1 dråbe i hvert øje ved sengetid. Fremstilles magistrelt af Skanderborg Apotek.

7-methylxanthine

Behandlingsprincip:

7-methylxantine har været foreslået som behandling af myopi idet stoffet, som udvindes fra kakaobønner, i dyreforsøg har vist at kunne øget tykkelsen af sclera samt øge indholdet af collagen-relaterede aminosyrer i den posteriore sclera og dermed teoretisk kunne hæmme øjets længdevækst og myopiudvikling²².

Behandlingseffekt:

Behandlingseffekten har været beskrevet i et studium, der undersøgte effekten af 7-methylxanthine på udviklingen af myopi og akselængde hos mennesker²³. Studiet indgik i den samlede meta-analyse i den tidligere nævnte cochrane review fra 2020⁶. Konklusionen var at den gennemsnitlige myopi-reduktion efter 1 år sammenlignet med placebo var 0.07 dioptri (95% CI -0.09 til 0.24). Der var ikke signifikant effekt på akselængdetilvækst efter 1 år (MD -0.03 mm, 95% CI -0.10 til 0.03).

Evidensniveau:

1b (evidens fra et enkelt RCT)

Bivirkninger:

Der er ikke rapporteret eller registreret bivirkninger til tabletterne.

Pris:

574,25 kr for 100 stk tabletter á 400 mg 7-methylxanthine. Dosering 1 tablet 3 gange daglig. Fremstilles magistrelt af Glostrup Apotek.

Ophold udendørs

Behandlingseffekt:

En lang række publikationer har gennem de seneste år søgt at klarlægge sammenhængen mellem tid tilbragt udendørs og myopi. På baggrund af den foreliggende litteratur^{16,17,18,19} er det nu generelt accepteret, at ophold udenfor har en beskyttende effekt i forhold til udvikling af myopi.

Et nyere systematisk review og metaanalyse baseret på fem RCT fandt i interventionsgrupperne sammenlignet med kontrolgrupperne: ^{a)}højere sfæriske equivalent (mean difference, MD, 0.15 D, 95% CI 0.06-0.23), ^{b)} mindre ændring i sfærisk equivalent (MD 0.17 D, 95% CI 0.16–0.18) og ^{c)} færre antal af nye myopi cases (RR 0.76, 95% CI 0.67–0.87). Data var poollet fra 3014 forsøgspersoner i alderen 6-12 år og med follow-up på 9-36 måneder²⁴.

Tilsvarende signifikant beskyttende effekt af udendørs tid i forhold til udviklingen af myopi fandt Xiong et al 2017 i et systematisk review og metaanalyse²⁵. Her kunne dog ikke findes en association mellem tid tilbragt udenfor og myopi-progressionen.

Aktuelt er der ikke tilstrækkelig evidens til at kunne lave anbefalinger om hvor meget udendørs tid der kræves for at opnå den beskyttende effekt i forhold til myopiudvikling. Et enkelt RCT fandt, at 40 minutters undervisning udendørs hver skoledag i 3 år reducerede den kummulative incidens af myopi fra 39.5% til 30.4%²⁶.

Evidensniveau:

1a (evidens fra systematisk review med meta-analyse)

Bivirkninger:

Udover effekten på myopi så er der udelukkende positive effekter af udendørs ophold for børn (forudsat de er beskyttet mod solforbrændinger).

Pris ved behandling:

Gratis

Fysisk aktivitet

Behandlingseffekt:

Evidensen for association mellem fysisk aktivitet og myopi er omdiskuteret og gode studier er vanskelige at designe. Aktuelt er der ikke videnskabelig belæg for, at fysisk aktivitet mindsker udviklingen af myopi eller progression heraf^{3,15}

Evidensniveau:

1c (evidens fra case series)

Bivirkninger ved behandling:

Sundhedsstyrelsen anbefaler 1 times fysisk aktivitet dagligt til børn mellem 5 og 17 år (<https://www.sst.dk/da/Viden/Fysisk-aktivitet/Anbefalinger-om-fysisk-aktivitet/Boern-mellem-5-og-17-aar>). Der således ingen bivirkninger ved behandling.

Pris ved behandling:

Fysisk aktivitet kan udføres uden økonomiske udgifter.

Underkorrektion af myopi

Behandlingseffekt:

Underkorrektion af myopi har tidligere i nogen grad været brugt som en strategi for at mindske myopiudvikling. Baggrunden herfor var, at myopt de-fokus i dyremodeller havde vist at reducere myopiudvikling. Dette har dog ikke kunne eftervises i humane studier. Tværtimod har underkorrektion i nogle studier vist at øge myopiudviklingen^{27,20}. Der anbefales derfor fuld korrektion af myopi.

Evidensniveau:

2b (evidens fra enkeltstående kohortestudier eller RCT af lav kvalitet)

Bivirkninger ved behandling:

Der ikke andre bivirkninger ved fuld korrektion end ved andre former for optisk korrektion.

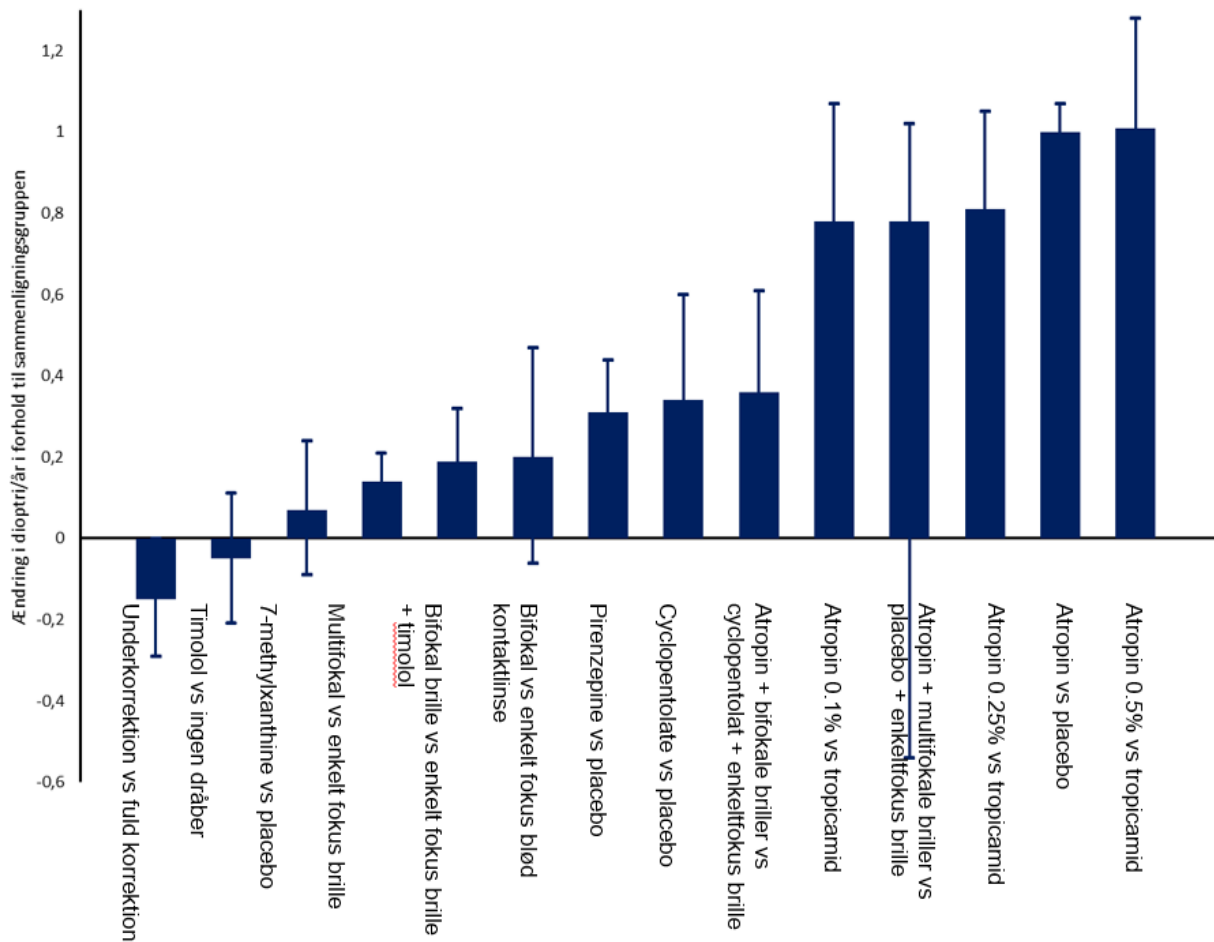
Pris ved behandling:

Behandlingen er ikke forbundet med øgede udgifter.

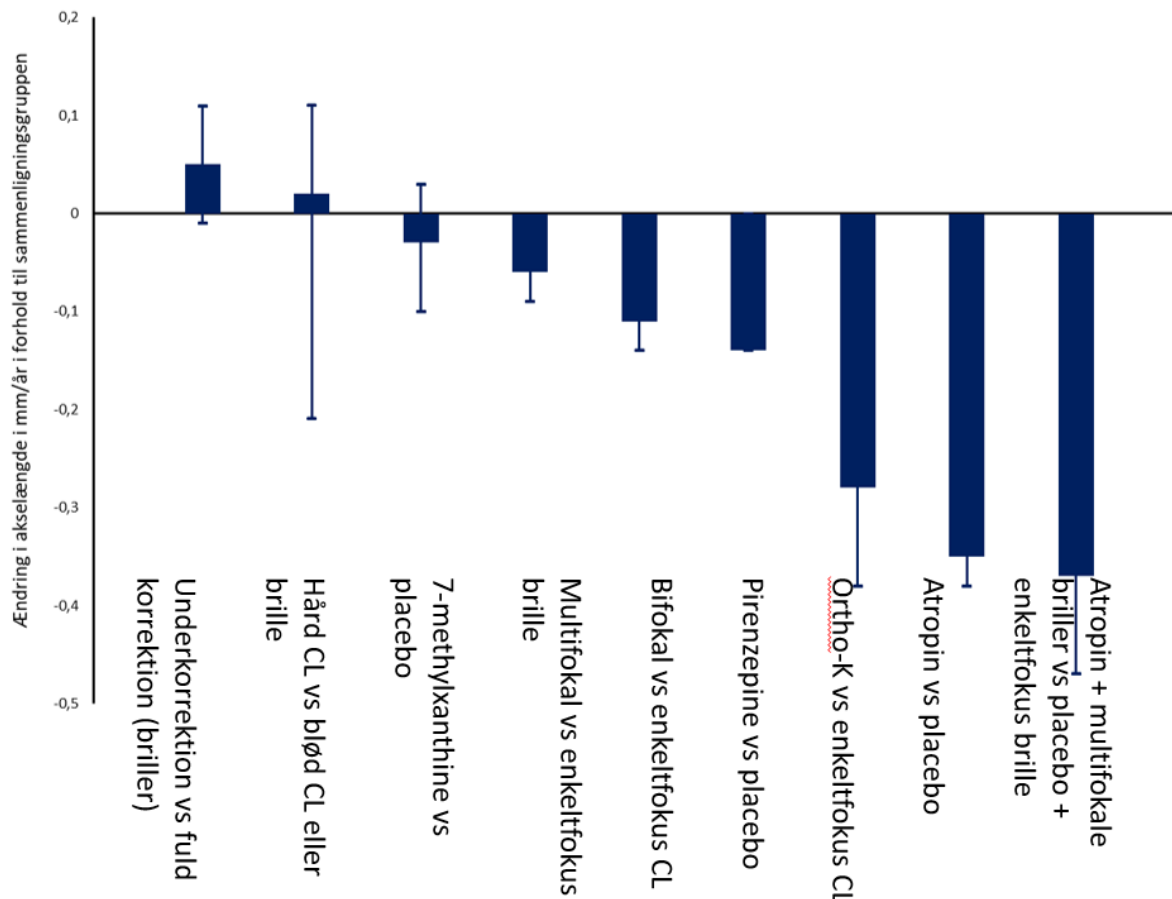
Samlet vurdering

Der er således efterhånden ganske mange interventionsmuligheder overfor progredierende myopi hos børn. Nedenstående figurer giver en oversigt over effekten ved forskellige interventioner på hhv årlig ændring i dioptri (Figur 1) og akselængdetilvækst (Figur 2).

Det samlede billede viser, at atropin giver den største effekt målt i dioptri og at atropin efterfulgt af ortho-K linser giver den største effekt målt på akselængde. Effekten af atropin er dog indtil videre udelukkende baseret på data fra Asien, og der afventes data fra et dansk multicenter randomiseret studium, før effekten i danske/europæiske børn kan vurderes. Derudover afventes resultaterne af et dansk studium af ortho-K CL, før effekten af disse kan vurderes i en dansk sammenhæng. For præparater, der købes via apoteket, kan der være mulighed for at søge enkelttilskud.



Figur 1. Figuren viser effekten på myopi progression af forskellige interventioner. Ud af y-aksen er angivet effekten målt i dioptri per år i myopi progression i forhold til sammenligningsgruppen. En positiv værdi angiver, at interventionen er mere effektiv end sammenligningsgruppen til at forebygge myopi progression. En negativ værdi betyder at interventionsgruppen oplever en større vækst i myopi i forhold til sammenligningsgruppen. Søjlen angiver den gennemsnitlige ændring i myopi i dioptri per år. De lodrette linjer angiver 95% konfidens interval. Hvis konfidensintervallet går på begge sider af 0, så er der ikke signifikant effekt af interventionen. Tallene er baseret på et nyligt Cochrane review ⁶.



Figur 2. Figuren viser effekten målt på akselængde af forskellige interventioner. Y-aksen angiver akselængde tilvæksten per år i mm. En positiv værdi betyder, at interventionsgruppens akselængde vokser mere end kontrolgruppen. En negativ værdi betyder, at interventionsgruppens tilvækst er mindre end kontrolgruppens. Søjlen angiver middelværdien. De lodrette linjer angiver 95% konfidensinterval. Hvis konfidensintervallet går på begge sider af 0, så er der ikke en signifikant effekt af interventionen.

Referencer

1. Wu PC, Huang HM, Yu HJ, Fang PC, Chen CT. Epidemiology of Myopia. *Asia-Pacific journal of ophthalmology (Philadelphia, Pa)*. 2016;5(6):386-393.
2. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1036-1042.
3. Lundberg K, Suhr Thykjaer A, Sogaard Hansen R, et al. Physical activity and myopia in Danish children-The CHAMPS Eye Study. *Acta ophthalmologica*. 2018;96(2):134-141.
4. Hansen MH, Laigaard PP, Olsen EM, et al. Low physical activity and higher use of screen devices are associated with myopia at the age of 16-17 years in the CCC2000 Eye Study. *Acta ophthalmologica*. 2019.
5. Tideman JW, Snabel MC, Tedja MS, et al. Association of Axial Length With Risk of Uncorrectable Visual Impairment for Europeans With Myopia. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(12):1355-1363.

6. Walline JJ, Lindsley KB, Vedula SS, et al. Interventions to slow progression of myopia in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;1:CD004916.
7. Prousalis E, Haidich AB, Fontalis A, Ziakas N, Brazitikos P, Mataftsi A. Efficacy and safety of interventions to control myopia progression in children: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *BMC ophthalmology.* 2019;19(1):106.
8. VanderVeen DK, Kraker RT, Pineles SL, et al. Use of Orthokeratology for the Prevention of Myopic Progression in Children: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2019;126(4):623-636.
9. Charm J, Cho P. High myopia-partial reduction ortho-k: a 2-year randomized study. *Optom Vis Sci.* 2013;90(6):530-539.
10. Cho P, Cheung SW. Retardation of myopia in Orthokeratology (ROMIO) study: a 2-year randomized clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(11):7077-7085.
11. Bullimore MA, Sinnott LT, Jones-Jordan LA. The Risk of Microbial Keratitis With Overnight Corneal Reshaping Lenses. *Optometry and Vision Science.* 2013;90(9).
12. Kam KW, Yung W, Li GKH, Chen LJ, Young AL. Infectious keratitis and orthokeratology lens use: a systematic review. *Infection.* 2017;45(6):727-735.
13. Swarbrick HA, Alharbi A, Watt K, Lum E, Kang P. Myopia control during orthokeratology lens wear in children using a novel study design. *Ophthalmology.* 2015;122(3):620-630.
14. Cho P, Cheung SW. Discontinuation of orthokeratology on eyeball elongation (DOEE). *Cont Lens Anterior Eye.* 2017;40(2):82-87.
15. Ruiz-Pomeda A, Perez-Sanchez B, Valls I, Prieto-Garrido FL, Gutierrez-Ortega R, Villa-Collar C. MiSight Assessment Study Spain (MASS). A 2-year randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018;256(5):1011-1021.
16. Chamberlain P, Peixoto-de-Matos SC, Logan NS, Ngo C, Jones D, Young G. A 3-year Randomized Clinical Trial of MiSight Lenses for Myopia Control. *Optometry and Vision Science.* 2019;96(8).
17. Gifford KL. Childhood and lifetime risk comparison of myopia control with contact lenses. *Contact Lens and Anterior Eye.* 2020;43(1):26-32.
18. Gong Q, Janowski M, Luo M, et al. Efficacy and Adverse Effects of Atropine in Childhood Myopia: A Meta-analysis. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(6):624-630.
19. Vutipongsatorn K, Yokoi T, Ohno-Matsui K. Current and emerging pharmaceutical interventions for myopia. *Br J Ophthalmol.* 2019;103(11):1539-1548.
20. Chia A, Chua WH, Cheung YB, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia: safety and efficacy of 0.5%, 0.1%, and 0.01% doses (Atropine for the Treatment of Myopia 2). *Ophthalmology.* 2012;119(2):347-354.
21. Chia A, Chua WH, Wen L, Fong A, Goon YY, Tan D. Atropine for the treatment of childhood myopia: changes after stopping atropine 0.01%, 0.1% and 0.5%. *Am J Ophthalmol.* 2014;157(2):451-457 e451.
22. Trier K, Olsen EB, Kobayashi T, Ribel-Madsen SM. Biochemical and ultrastructural changes in rabbit sclera after treatment with 7-methylxanthine, theobromine, acetazolamide, or L-ornithine. *Br J Ophthalmol.* 1999;83(12):1370-1375.
23. Trier K, Munk Ribel-Madsen S, Cui D, Brogger Christensen S. Systemic 7-methylxanthine in retarding axial eye growth and myopia progression: a 36-month pilot study. *J Ocul Biol Dis Infor.* 2008;1(2-4):85-93.

24. Cao K, Wan Y, Yusufu M, Wang N. Significance of Outdoor Time for Myopia Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis Based on Randomized Controlled Trials. *Ophthalmic Res.* 2020;63(2):97-105.
25. Xiong S, Sankaridurg P, Naduvilath T, et al. Time spent in outdoor activities in relation to myopia prevention and control: a meta-analysis and systematic review. *Acta ophthalmologica.* 2017;95(6):551-566.
26. He M, Xiang F, Zeng Y, et al. Effect of Time Spent Outdoors at School on the Development of Myopia Among Children in China: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314(11):1142-1148.
27. Vasudevan B, Esposito C, Peterson C, Coronado C, Ciuffreda KJ. Under-correction of human myopia--is it myopigenic?: a retrospective analysis of clinical refraction data. *J Optom.* 2014;7(3):147-152.