

Ny medicinsk behandling af progredierende axial myopi



Af Klaus Trier

Det menneskelige øjes længde forøges gennem barnealderen fra 17 mm til 24 mm. Normalt vil øjet nå sin blivende størrelse i 14-års alderen, men hos myope børn er øjets længdevækst for stor, og standser først i 18-20 års alderen. På det tidspunkt sker der en generel krydsbinding af collagenet i kroppens bindevæv, og også det myope øjes længdevækst ophører.

Myopi er forbundet med forhøjet risiko for komplikationer som nethindeløsning, maculadegeneration, og glaucom. Af disse årsager rangerer myopi blandt de to førende årsager til blindhed i den vestlige verden.

I Danmark forekommer årligt cirka 600 tilfælde af nethindeløs-

ning, heraf omkring 150 hos personer med en myopi på -6 dioptrier eller derover. Hvis den excessive længdevækst i barnealderen kunne forebygges, og myopi over -1 dioptri forhindres, ville skønsmæssigt 300 nethindeløsninger om året i Danmark kunne undgås. Også et ukendt antal tilfælde af myopt betinget maculadegeneration og glaucom ville kunne forebygges. Den eksisterende "behandling" af myopi er af ren optisk art, og består af korrektion med briller, kontaktlinser, samt tiltagende i de senere år, kirurgi enten rettet mod kornea, eller i form af linseimplantation. Udover den økonomiske belastning (i Danmark skønsmæssigt 500 mio. kr. årligt), medfører brug af kontaktlinser og kirurgiske indgreb forøget hyppighed af synstruende komplikationer, som infektioner, øjentørhed, korneal ektasi og makulering.

I de senere år har dyreforsøg kastet lys over styringen af øjets længdevækst. For at opnå et fokuseret billede på nethinden, skal øjets længde med under 0,1 mm nøjagtighed passe med lysets bryd-

ning i cornea og linse. Da øjets længdevækst ikke genetisk kan programmeres så nøjagtigt, er det nærliggende at antage, at der, som i mange andre biologiske vækststyringsystemer, eksisterer en form for feed-back mekanisme, som sørger for, at systemet forbliver funktionelt. Der er fremsat den hypotese, at øjets længdevækst enten accelereres eller decelereres som svar på defokusering ad det retinale billede, og at denne mekanisme virker ved regulering af den sclerale ekstensibilitet gennem komplekse ændringer af de extracellulære matrixkomponenter. Sclera består hovedsagelig af collagen (80% af tørvægten), spredte celler, og en grundsubstans af proteoglycaner (proteiner påhæftet glycosaminoglycaner (forgrenede polysaccharider)) (Fig. 1). Vævets evne til varigt at ændre form under mekanisk belastning (såkaldt creep) bestemmes af indholdet af collagen og tykkelsen af de enkelte collagenfibriller.

Ved fødslen er øjet som oftest for kort, og dermed hypermetropt. Som respons på et signal fra retina frisættes metalloproteinaser i sclera,

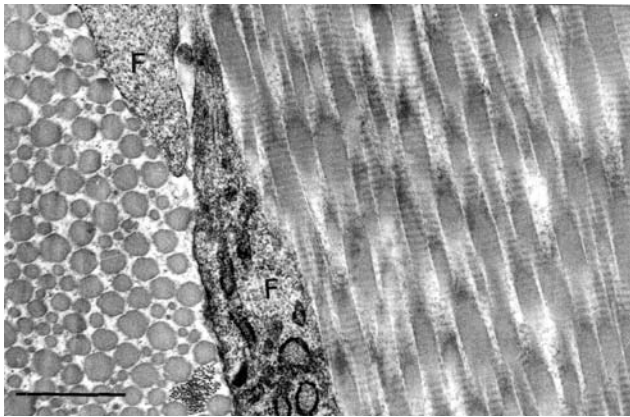


Fig. 1. Transmissions-
elektronmikroskopi
af kaninsclera med
collagenfibriller
skåret transverselt og
longitudinelt. I midten
ses en fibroblast.
(Foto: Takasi
Kobayashi, Hudafde-
lingen, Københavns
Universitet, Bispe-
bjerg Hospital).

og collagen nedbrydes. Dermed blødgøres scleravævet, og det intraoculære tryk expanderer øjet, overvejende i den axiale retning. Når øjet har nået den rigtige længde, sendes et nyt signal fra retina, metalloproteinaserne nedreguleres, og der frisættes cytokiner (TGF- β) som stimulerer collagenproduktionen i sclera. Derved stabiliseres øjets form. Hos børn med progredierende myopia er denne mekanisme af en eller anden årsag dysfunktionel, og det sclerale indhold af collagen samt diameteren af de enkelte collagenfibriller derfor permanent reduceret. Som følge heraf vil øjets længde hos myope børn tiltage med helt op til

1 mm per år, mod normalt omkring 0,1 mm per år. Den gennemsnitlige akselængdevækst hos myope danske børn i alderen 8-12 år er omkring 0,25 mm per år, og den tilsvarende myopitilvækst omkring 0,5 dioptrier per år. Efter 14-års alderen vil akselængdevæksten og myopiprogressionen langsomt aftage, for som regel at ophøre i 18-20 års alderen. Fig. 2 viser den gennemsnitlige akselængdevæksthastighed hos myope og emmetrope børn i forskellige aldersgrupper, og fig. 3 fordelingen af akselængdevæksthastigheder i forskellige aldersgrupper af myope børn.

En behandling, som øger scleras

indhold af collagen, og som øger diameteren af collagenfibrillerne, må således antages at bremse udviklingen af myopi. Det har vist sig, at behandling af unge pattedyr med koffeinmetabolitten 7-methylxanthin, som findes naturligt i cacao-frugten, ikke blot øger tykkelsen af sclera, indholdet af collagen i sclera, og diameteren af collagenfibrillerne i sclera, men også forhindrer udvikling af myopi ved visual deprivation. 7-methylxanthin er en non-selektiv A1/A2A adenosin antagonist, som i modsætning til koffein har ringe evne til at gennemtrænge blod/hjerne barrieren. Stoffet har derfor ingen centralstimulerende effekt. Den præcise virkningsmekanisme er endnu ikke klarlagt, men signalet, som udløses af et defokuseret retinalt billede, omfatter tilsyneladende en ændring af dopamintransmissionen i retina og det retinale pigmentepithel. Det er kendt, at adenosinreceptorer og dopaminreceptorer er funktionelt sammenkoblede, og at blokering af A2A adenosinreceptorer øger dopamintransmissionen.

En 36 måneders klinisk fase II undersøgelse fuldført af 61 myope børn i alderen 8-13 år (gennemsnitlig alder 11,3 år) har nu vist, at behandling med 7-methylxanthin i tabletform faktisk reducerer øjets længdevækst. I forhold til en sammenlignelig gruppe myope børn reducerede daglig behandling med 400 mg 7-methylxanthin akselængdevæksten med omkring 50% over 24 måneder (fig.4). Under 24 måneders behandling med 7-methylxanthin sås et stadigt fald i såvel akselængdevæksten som myopiprogressionen, men efter ophør af behandling bortfaldt denne effekt (fig. 5). Erfaringerne med behandlingen rækker foreløbig ikke ud over 24 måneder, men da effekten ser ud til at være akkumulerende (større i det andet år end i det første år), kan der være håb om, at behandlingen er i stand til helt at normalisere akselængdevæksten, og dermed eliminere myopiprogressionen. Der har ikke vist sig nogen bivirkninger af behandlingen, som heller ikke påvirker kropsvæksten (ref. 1).

Aktuelt kan behandlingen tilbydes på basis af magistrel ordination

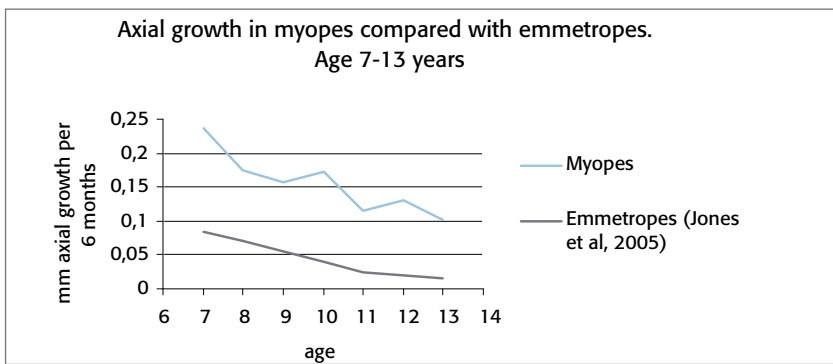


Fig. 2. Akselængdevæksten hos myope og emmetrope børn i forskellige aldersgrupper.

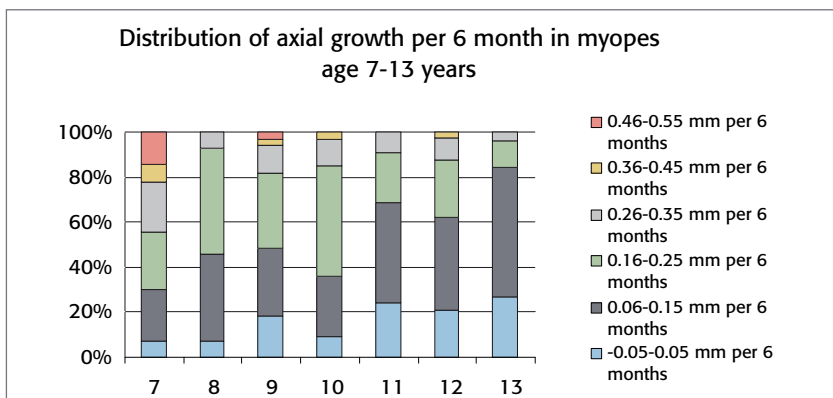


Fig. 3. Fordelingen af akselængdevæksthastigheder blandt myope børn i forskellige aldersgrupper.

(Glostrup Apotek). Da cirka 15% af alle myope børn i alderen 7-13 år har en normal akselængdevækst (fig. 2-3) og ingen myopiprogession, er det, før behandling iværksættes, vigtigt at bestemme den spontane akselængdevæksthastighed og myopiprogession. Dette gøres ved to målinger med 6 måneders interval, dels af akselængden (med Zeiss IOL-Master) og dels af øjets refraction i cyclogyl cycloplegi (autorefraktor). Hvis øjets længdevækst overstiger det normale for den pågældende alder, er det værd at overveje at påbegynde behandling med 7-methylxanthin. Dosis er 800 mg hver morgen, dog kun 400 mg hvis kropsvægten er under 30 kg. Akselængde og refraction bør kontrolleres én gang om året for at konstatere, om behandlingen har haft den ønskede virkning. Afbrydes behandlingen, genoptager øjet sin unormalt høje akselængdevækst, og myopiprogessionen vender tilbage. Det er derfor vigtigt, at behandlingen fortsættes frem til 17-18 år alderen, hvor myopien normalt stabiliseres på grund af den tiltagende krydsbinding af collagenfibrillerne i sclera.

Da der ikke er nogen mulighed for at forkorte et øje, der allerede er blevet for langt, er det en fordel at påbegynde behandlingen så tidligt som muligt. Desværre opdages myopien som regel først, når barnet har problemer med afstandssynet, dvs når myopien har nået en størrelse af omkring -1 dioptri. Interessant nok viser longitudinelle undersøgelser, at børn som senere udvikler myopi, på et tidligt tidspunkt har opbrugt den reserve af hypermetropi på omkring +2,5 dioptrier, som normalt er til stede ved fødslen (fig. 6). Ved 6-års alderen vil et barn, som senere bliver emmetrop, således typisk have en rest-hypermetropi på omkring +1,25, mens et barn, som senere udvikler myopi, allerede på det tidspunkt har opbrugt sin hypermetropie reserve. Da barnet jo endnu ikke er blevet myopt, har det ingen symptomer, men vil med stor sikkerhed senere udvikle myopi. Ved refraktionsbestemmelse i cyclogyl cycloplegi af børn ved skolestart vil man derfor kunne identificere de børn, som har risiko for myopiudvikling. Hvis akselængdevæksten over de efterføl-

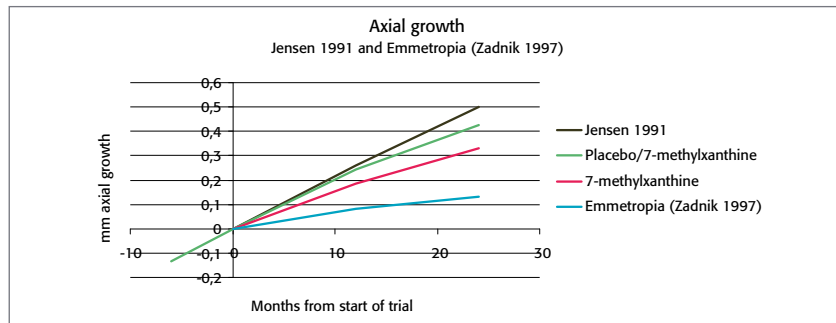


Fig. 4. Akselængdevæksten hos myope børn behandlet med 7-methylxanthin. Til sammenligning ses forløbet hos jævnaldrende myope (Jensen H (1991) Myopia progression in young school children. *Acta Ophthalmologica Suppl* 69:1-79) og emmetrope børn (Zadnik K (1997) Myopia development in childhood. *Optom Vis Sci* 74:603-608).

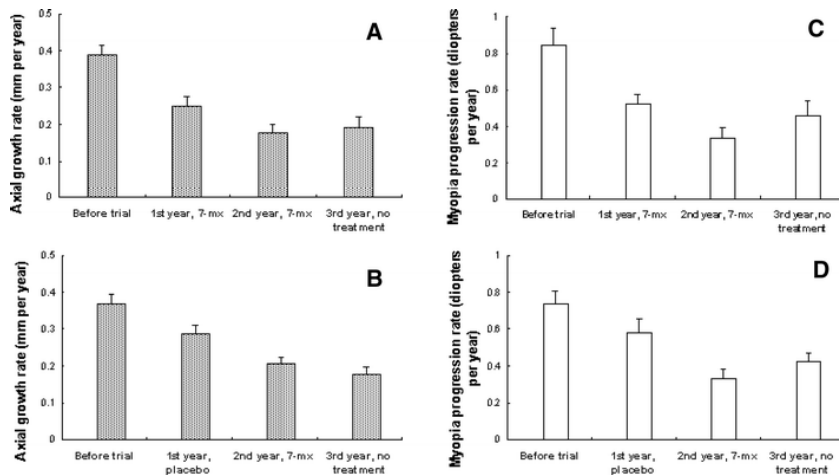


Fig. 5. Akselængdevækst (A-B) og myopiprogession (C-D) hos myope børn (n=61) før intervention, under behandling med 7-methylxanthin eller placebo (første år) 7-methylxanthin (andet år), og efter ophør af behandling (tredje år). (Ref. 1)

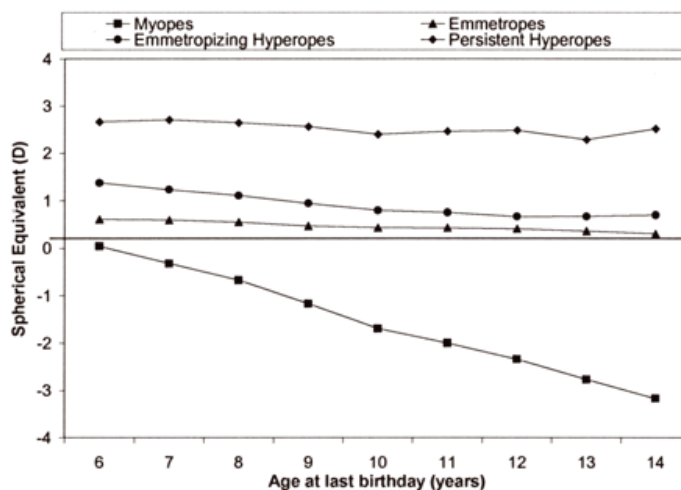


Fig. 6. Refraktionsudviklingen hos børn, som senere bliver henholdsvis hypermetropie, emmetropie, og myope. (Jones LA, Mitchell GL, Mutti DO, Hayes JR, Moeschberger ML, Zadnik K. Comparison of ocular component growth curves among refractive error groups in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2317-2327).

gende 6 måneder derefter viser sig at ligge over det normale for alderen, kan behandlingen påbegyndes, og

det kan muligvis helt forhindres, at barnet udvikler myopi. Referencer: www.ofthalmolog.com ■

Ref. 1: Trier K, Ribel-Madsen SM, Cui D, Christensen SB. Systemic 7-methylxanthine in retarding axial eye growth and myopia progression: a 36-months pilot study. *J Ocul Biol Dis Inform*:
<http://www.springerlink.com/80/content/h476385114352313/>