

## ZUSAMMENFASSUNG ALLER KLINISCHEN

# IMI Methoden und Instrumente zur Behandlung von Kurzsichtigkeit

---

James S. Wolffsohn, FCOptom PhD  
IMI Committee Chair  
Ophthalmic Research Group, Aston University, Birmingham, UK

---

### EINLEITUNG

Dieser Bericht beschreibt nachgewiesene Empfehlungen zur Erstellung von Protokollen klinischer Studien und Empfehlungen für künftige Geräteentwicklung, um einen Datenvergleich über klinische Studien hinweg zu ermöglichen. Die Ergebnisse wurden gegliedert bezüglich 1. der Fehlsichtigkeit und der assoziierten Achsenlänge, 2. den vom Patienten berichteten Ergebnissen und der Einhaltung der Behandlung, sowie 3. explorative Untersuchungen (periphere Refraktion, akkommodative Veränderungen, Augenausrichtung, Pupillengröße, Aktivität im Freien / Beleuchtungsstärke, Messung der vorderen und hinteren Augensegmente sowie der Gewebebiomechanik).

### ERGEBNISSE

I. **STUDIENDESIGN:** Um die Wirksamkeit der Behandlungsmöglichkeiten zu bestimmen, ist eine fundierte Methodik von entscheidender Bedeutung, um die Variabilität und systematische Fehler zu minimieren und die Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu ermöglichen. Alle Protokolle für klinische Studien sollten den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki entsprechen und von der zuständigen örtlichen Ethikkommission genehmigt werden. Einverständniserklärungen sollte sowohl von den Erziehungsberechtigten als auch von den Kindern eingeholt werden, einschließlich einer Meldepflicht unerwünschter Ereignisse. Klinische Studien sollten in ein Register für klinische Studien eingetragen werden.

- a. **Studiendauer:** Eine Mindeststudiendauer von drei Jahren wird empfohlen. In Studien sollte die Wirksamkeit über einen langen Zeitraum bewertet werden, der über den ursprünglichen Behandlungseffekt hinausgeht, wobei andere Aspekte wie die Teilnehmerbindung und die Kosten abgewogen werden sollten.
- b. **Auswahlkriterien für Teilnehmer:** Die Empfehlungen stützten sich auf 24 kürzlich erschienene nachgewiesene Arbeiten aus vier festgelegten Kategorien klinischer Studien: Kategorie 1 umfasste multifokale Brillen und unterkorrigierende Einstärkenbrillen; Kategorie 2 umfasste Orthokeratologie-Linsen (OK); Kategorie 3 umfasste bifokale Kontaktlinsen und multifokale Kontaktlinsen; Kategorie 4 umfasste Studien mit Atropinbehandlung. Studien zu Aktivitäten im Freien wurden nicht berücksichtigt, da sich die Teilnehmergruppen erheblich von denen in den anderen vier Kategorien unterschieden.

#### i. Myopie – Bestimmung und Definition

- a. zyktoplegisch, sphärische Refraktion oder sphärisches Äquivalent von mindestens -0,75 D mit Astigmatismus  $\leq$  1,00 Dpt und Anisometropie  $\leq$  1,50 Dpt.
  - b. Eine Progression kann in Betracht gezogen werden, ist jedoch mit häufig minimalen retrospektiven Daten schwierig zu bewerten
- ii. **Alter:** Die meisten Studien haben Kinder in einem Alter von mindestens 6 Jahren bis höchstens 12 Jahren eingeschlossen.
- iii. **Ausschlusskriterien:** Die Teilnehmer wurden ausgeschlossen, wenn sie zuvor eine Behandlung zur Kontrolle der Myopie, eine Augenerkrankung, binokulare Sehstörungen wie Strabismus, Medikamente einnehmen mit einem Einfluss auf die Pupillengröße, die Akkommodation oder die Augenoberfläche (zB. Allergiemedikamente), und möglicherweise systemische Erkrankungen die die Sehkraft oder die Sehkraftentwicklung beeinträchtigen (wie Diabetes und Down-Syndrom). Die Berücksichtigung der vorherigen optischen Korrektur ist weiterhin wichtig.
- c. **Geeignete Kontrollgruppe (unbehandelt):** Doppelblind Studien, bei der die Teilnehmer ihre Gruppenzuordnung nicht kennen, wird im Allgemeinen als Goldstandard angesehen. Die am besten geeignete Kontrollgruppe hängt von der zu untersuchenden Intervention ab, und es sollte nach Möglichkeit eine zufällige Doppelmaskierung (Prüfer und Teilnehmer, denen die Gruppen nicht bekannt sind) angewendet werden, um systematische Fehler zu minimieren. Eine gleichzeitige Kontrollgruppe ist erforderlich, um das natürlich abnehmende Fortschreiten der Myopie und die jahreszeitlichen Fortschrittsänderungen vom Behandlungseffekt zu unterscheiden. Behandlungs- und Kontrollgruppen sollten idealerweise auf Faktoren wie Alter, Refraktionsfehler, Zeit im Freien, ethnische Zugehörigkeit und Myopiestatus der Eltern abgestimmt werden, da bekannt ist, dass alle diese Faktoren die Fortschrittsrate beeinflussen.
  - i. **Pharmazeutische Studien:** Das empfohlene Placebo ist das Vehikel, das bei der aktiven Behandlung eingesetzt wird, ohne dass der Wirkstoff in der Behandlungsgruppe bewertet wird
  - ii. **Kontaktlinsen- und OK-Studien:** Die beste Wahl für eine Kontrollgruppe hängt von den zu bewertenden Linsen ab. Zum Beispiel sollte die Kontrollgruppe in einer Studie mit weichen Kontaktlinsen idealerweise eine Kontaktlinse aus demselben Material tragen und die Optik sollte den peripheren Defokus nicht verändern. OK-Behandlungsversuche lassen sich nicht mit doppelmaskierten Studien durchführen, und bisher wurden Einstärken-Brillengläser als Kontrollgruppe verwendet.
  - iii. **Multifokalbrillen Studien:** Kontrollgruppen verwendeten im Allgemeinen Einstärken-Brillengläser. Bifokale Brillengläser können nicht maskiert werden.
- d. **Zufälligkeit und Randomisierung:** Die Randomisierung ist ein kritischer Teil einer klinischen Studie, bei der potenzielle (bekannte und unbekannt) gleichwirkende Grundlinienmerkmale zwischen den Behandlungsgruppen und der Kontrolle aufgeteilt werden. Die Randomisierung sollte zugewiesen werden, nachdem der Prüfer die Teilnahmeberechtigung bestätigt hat, und über ein Online-Portal verwaltet werden, das eine Überprüfung der Schlüsselberechtigung erfordert, bevor die Randomisierung veröffentlicht wird. Eine geschichtete Randomisierung nach Schlüsselfaktoren, von denen bekannt ist, dass sie das Fortschreiten der Myopie beeinflussen, wie z. B. Alter und ethnische Zugehörigkeit, sollte in Betracht gezogen werden. Bei der Analyse von Daten sollte eine Intent-to-Treat-Philosophie angewendet werden.
- e. **Maskierung:** Wo immer möglich, sollte eine doppelte Maskierung angewendet werden.

- f. **Zykloplegie:** Zykloplegische Refraktion sollte zur Messung der primären Ergebnisse in Studien zum Fortschreiten der Myopie verwendet werden, um die Genauigkeit zu verbessern. In klinischen Studien wird empfohlen, zwei Tropfen 1% Tropicamid im Abstand von fünf Minuten zu verabreichen, wobei die primären Ergebnisse 30 Minuten nach dem Eintropfen des ersten Tropicamid-Tropfens beginnen (Ethnizität / Iris-Farbe sollten jedoch berücksichtigt werden).
- g. **Beurteilung des Rebound Effektes:** Die Beschleunigung des Augenwachstums nach Beendigung der Behandlung wird als "Rebound" bezeichnet. Studien zur Bewertung des potenziellen Rebounds sollten mindestens ein Jahr nach Absetzen der Behandlung nachuntersucht werden, wobei alle Teilnehmer auf die Kontrollbehandlung umgestellt werden sollten, wobei jedoch ethische Implikationen zu berücksichtigen sind.
- h. Patientensicherheit**
- i. **Standardisierte Meldung von unerwünschten Ereignissen:** Ein unerwünschtes Ereignis ist ein unerwünschtes medizinisches Ereignis bei einem Patienten oder Teilnehmer an einer klinischen Untersuchung, dem ein Arzneimittel oder ein Produkt verabreicht wurde, das keinen ursächlichen Zusammenhang aufweisen muss und ungünstig und unbeabsichtigt Zeichen, Symptome oder Krankheiten, die mit der Verwendung eines Medizinprodukts oder Arzneimittels verbunden sind. Die Meldung von unerwünschten Ereignissen sollte in standardisierter Weise und in standardisiertem Zeitrahmen an die benannten Stellen erfolgen.
- ii. **Augengesundheit:** Zu Beginn jeder Studie muss eine detaillierte Seh- und Gesundheitsuntersuchung des vorderen und des hinteren Augensegments einschließlich einer Beurteilung des binokularen Sehvermögens durchgeführt werden. Bei jedem weiteren Studienbesuch ist eine Augenhintergrundbeurteilung hilfreich, um Veränderungen der peripheren Netzhaut festzustellen.
- iii. **Vision:** Die LogMAR-Sehschärfe sollte zur Beurteilung der Patientensicherheit und zur Beurteilung der Auswirkungen von optischen, pharmazeutischen oder umweltbedingten Veränderungen während und nach der Behandlung verwendet werden. Die Lesegeschwindigkeit kann nützlich sein, da festgestellt wurde, dass sie besser mit der visuellen Lebensqualität (Zufriedenheit mit dem funktionalen Sehen) korreliert als die Kontrastsehschärfe.
- iv. **Dysphotopsie:** Dysphotopsie, z. B. Blendung, ist für Myopiekontrollestrategien von Interesse, da dieses sich auf die Lichtstärke auswirkt, das in das Auge eintretende Lichtspektrum verändern, die Pupille erweitern oder optische Übergänge (z. B. optische Zonen mit unterschiedlicher oder alternierender Lichtstärke) innerhalb der Pupille bewirkt.
- i. **Klinisch bedeutsame Wirkung:** In den klinischen Studien ist es wichtig, eine klinisch bedeutsame Wirkung zu definieren und zu melden. Der Mittelwert und die Standardabweichung des Fortschrittsunterschieds zwischen den Gruppen sowie eine gründliche Beschreibung der Gruppen und etwaiger übereinstimmender P-Werte und 95% -Konfidenzintervallwerte sollten ebenfalls angegeben werden. Wenn über eine prozentuale Verringerung des Fortschreitens der Myopie berichtet wird, sollten auch die Behandlungsdauer, die Stichprobenpopulation und die Studienmethode berücksichtigt werden. Weitere Möglichkeiten zur Meldung der Wirksamkeit werden im vollständigen Bericht näher erläutert.

## II. ERGEBNISSE KLINISCHER STUDIEN UND ZUGEHÖRIGE INSTRUMENTE

### a. Hauptergebnisse: Axiale Längen- und Brechungsfehleränderungen.

- i. **Axiale Länge:** Dies ist der Abstand von der vorderen Hornhaut zur Netzhaut entlang der Fixierlinie. Wahrscheinliche Ursache der Myopieentstehung und -progression ist ein Längenwachstum des Auges, denn es besteht eine starke Korrelation zwischen der Myopieprogression und Änderungen der axialen Länge. Axiale Längenmessungen können unter Verwendung von Kontaktmethoden wie Ultraschallbiometrie und berührungslosen Methoden wie optischer Teilkohärenzinterferometrie (PCI) und optischer Kohärenztomographie (OCT) durchgeführt werden. PCI und OCT sind genauer und wiederholbarer als Ultraschallbiometrie und werden empfohlen. Bei der Entwicklung des Protokolls sollte die Auswirkung von tageszeitlichen Schwankungen, Akkommodation und Änderungen des Augeninnendrucks auf die Messung der axialen Länge berücksichtigt werden.
  - ii. **Refraktionsfehlermessung:** Es sollten objektive zyloplegische Refraktionen unter Verwendung eines Autorefraktometers angewandt werden. Autorefraktoren haben eine Messgenauigkeit von  $\sim \pm 0,21$  D, was einen guten Prozentsatz des angestrebten Behandlungseffekts von 0,30 bis 0,50 D pro Jahr einschließt, und außerdem werden systematische Fehler und Untersucher-Bias ausgeschlossen. Open-Field Autorefraktoren werden empfohlen, um die Variabilität von verbleibender Akkommodation und Instrumentenmyopie zu minimieren. Instrumente sollten geeicht sein und in regelmäßigen Abständen kalibriert werden. Da die klinische Standardrefraktion darauf ausgelegt ist, einen einzelnen Messpunkt zu erzeugen, kann fälschlicherweise davon ausgegangen werden, dass ein Auge einen homogenen Refraktionswert aufweist. Aufgrund von Aberrationen kann der Refraktionswert jedoch in der gesamten Pupille erheblich variieren. Daher werden Refraktionsverfahren bevorzugt, die einen bekannten Pupillenort verwenden, der über die Zeit wiederholbar ist.
- b. **Sekundäre Ergebnisse: Subjektive Informationen** über die Trageerfahrung des Kindes und die Wirksamkeit der Behandlung oder das Verständnis der Behandlung sollten bewertet werden. Die Einhaltung der Behandlung ist ein wichtiger Aspekt, der zum Ergebnis und zur Validität der Ergebnisse in jeder klinischen Studie beiträgt. **Die Konformität** kann durch Textnachricht und spielerische Aufgaben (Hinzufügen von Spielen oder spielähnlichen Elementen zu einer Aufgabe, um die Teilnahme zu fördern) sowie durch Sammeln von Daten zu Aktivitäten außerhalb des Studienbesuches mithilfe eines Fragebogens / Tagebuchs (z. B. täglich oder wöchentlich) zwischen den Studienbesuchen verbessert werden, wobei die elektronischen Methoden dies weiter verbessern. Die Einhaltung kann auch durch entsprechende schriftliche Zustimmungformulare unterstützt werden. Wearable-Technologie können auch zum Erfassen von Verhaltens- / Umgebungsdaten verwendet werden.

- III. **Explorative Ergebnisse:** Explorative Ergebnisse wie periphere Refraktion, Akkommodationsänderungen mit optischen Geräten, Pupillometrie, Bildgebung des vorderen Segments, Bildgebung des hinteren Segments, Aktivität / Lichtwerte im Freien, Sklera- und Hornhautbiomechanik wurden eingeführt, um die Vorhersage der Wirksamkeit für Einzelpersonen zu erleichtern, um den Kontrollmechanismus besser zu verstehen oder Sicherheitsaspekte zu untersuchen.

### Tabelle 1. Erwartete Datensätze nach Behandlungsart

Behandlungsmo- dalität	Sehschärfe Ferne	Sehschä- rfe Nähe	Pupille ngröße	Zykloplegische Augenglasbesti- mmung	Aximale Längen- messun- g des Auges	Akkommodationsv- ermögen	Kontrastse- hschärfe	Zentrierverh- alten der Linsen	Tragezeit	Ordnungsmä- ßigkeit der Behandlung
Brillen	X	X	X	X	X	X	X	-	X	-
Weiche multifocale Kontaktlinsen	X	X	X	X	X	X	X	X	X	-
Orthokeratologie	X	X	X	X	X	X	X	X	X	-
Pharmazeutika	X	X	X	X	X	X	X	-	-	X

**Reference:** Wolffsohn JS, Kollbaum PS, Berntsen DA, et al. IMI - Clinical Myopia Control Trials and Instrumentation Report. Invest Ophthalmol Vis Sci 2019; 60(3): M132-M60. <https://iovs.arvojournals.org/issues.aspx?issueid=937872#issueid=937872>

### Acknowledgment

A listing of the IMI committee members, in particular the IMI Clinical Myopia Control Trials and Instrumentation Report, the white paper itself can be found at <https://www.myopiainstitute.org/imi-white-papers.html>. Thank you to Praveen Bandela for his professional assistance in this summary. The publication and translation cost 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](mailto:imi@bhvi.org)