

סיכום קליני

המכון הבינלאומי לקוצר ראייה (IMI-International Myopia Institute), מחקרים

קליניים בשליטה בקוצר ראייה

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

מבוא

דו"ח זה מפרט המלצות מבוססות ראיות, פרוטוקולי ניסויים הקליניים, מביא לידיעה על פיתוח מכשור עתידי ומאפשר שיפור והשוואה בין נתונים של ניסויים הקליניים. התוצאות סווגו לפי ראשוניות (תוצאת רפרקציה(מרשם) ו / או אורך ציר העין), משניות (תוצאות שדווחו על ידי המטופל והתאמה לטיפול) ומחקריות (רפרקציה היקפית, שינויים אקומודטיבים, יישור העיניים, גודל האישון, פעילות מחוץ לבית / רמות תאורה, הדמיה קדמית ואחורית וביומכניקה של רקמות).

ממצאים

1. **תכנון המחקר:** כדי לקבוע את היעילות של כל אפשרות / ניסוי לטיפול, מתודולוגיית קול היא קריטית כדי למזער משתנים והטיה, מקסום היכולת להשוואה עם מחקרים אחרים. כל פרוטוקולי הניסויים הקליניים צריכים לציית לאמנת הלסינקי ולאשרם על ידי ועדת האתיקה המקומית המתאימה; יש לקבל הסכמה מדעת הן מהאפטרופוסים והן מהילדים; לצרף דיווחים על תופעות לוואי שליליים. יש לרשום את הניסויים קליניים במרשם הניסויים הקליניים.
- 1.1 **אורך מחקר:** מומלץ אורך מחקר מינימלי של שלוש שנים. על המחקר להראות יעילות לאורך תקופה ארוכה מעבר להשפעה הראשונית של הטיפול ולאזן בין נושאים אחרים כגון פרישת משתתפים ועלויות.
- 1.2 **הקריטריונים לבחירת המשתתפים:** ההמלצות התבססו על 24 מאמרים מבוססי ראיות שפורסמו לאחרונה מארבע קטגוריות ייעודיות לניסויים קליניים: קטגוריה 1 כללה עדשות מולטיפוקל ותיקון מרשם מופחת עם עדשות ראייה חד מוקדיות; קטגוריה 2 כללה עדשות אורתוקרטולוגיה; (OK); קטגוריה 3 כללה עדשות מגע בי-פוקליות ועדשות מגע מולטיפוקליות; קטגוריה 4 כללה טיפול באטרופין. מחקרים על פעילויות מחוץ לבית לא נכללו מכיוון שהנחקרים היו שונים באופן מהותי אחד מן השני להבדיל מארבעת הקבוצות שצויינו לעיל.

- 1.2.1 **רפרקציה**
- קוצר ראייה (ציקלופגיה) (sphere equivalent sphere) בערכים של לפחות $-0.75D$ עם אסטיגמציה $\geq 1.00D$ ואניזומטרופיה $> 1.50D$
 - ניתן לשקול מרשם משתנה אך לעיתים קשה להעריך עקב נתוני עבר מינימליים.
- 1.2.2 **גיל:** רוב המחקרים אימצו גיל מינימאלי של 6 שנים ומקסימאלי של 12 שנים.
- 1.2.3 **חריגים:** משתתפים נדחו אם עברו טיפול שליטה בקוצר ראייה, פתולוגיה של העיניים, ראייה דו עינית לקויה כגון פזילה, נוטלים תרופות שעשויות להשפיע על גודל האישון, אקומודיציה או בעלות השפעה על העיניים (כמו תרופות לאלרגיה) ומחלות מערכתיות שעלולות להשפיע על הראייה, התפתחות ראייה או שחיקה בעדשות מגע (כמו סוכרת ותסמונת דאון). חשוב לקחת בחשבון את המרשם הקודם.
- 1.3 **קבוצת בקרה מתאימה (לא מטופלת):** ניסוי קליני מבוקר (פלצבו) בו המשתתפים אינם יודעים את המשימה הקבוצתית שלהם נחשב בדרך כלל לתקן הזהב. קבוצת הביקורת המתאימה ביותר תהיה תלויה בשיטה הנלמדת ויש להשתמש במיסוך כפול אקראי (חוקר ומשתתף שלא מודעים לקבוצות) בכל מקום אפשרי כדי למזער את הפוטנציאל להטיה. קבוצת ביקורת הכרחית כדי להבדיל בין התקדמות קוצר הראייה הטבעית לבין שינויים הנובעים מהטיפול הנבחר. יש להתאים ככל הניתן את קבוצות הטיפול והבקרה לקריטריונים כמו גיל, מרשם התחלתי, זמן בחוץ, מוצא אתני ומצב קוצר הראייה של ההורים, זאת מכיוון שגורמים אלה ידועים כמשפיעים על שיעור ההתקדמות קוצר הראייה.
- 1.3.1 **מחקרים תרופתיים:** הפלצבו המומלץ הוא זהה בנראות לזה המשמש בטיפול הפעיל ללא המרכיב התרופתי הפעיל.
- 1.3.2 **עדשות מגע ואורטו קיי:** הבחירה הטובה ביותר עבור קבוצת הביקורת תלויה בעדשות הנבדקות. לדוגמה, קבוצת הבקרה במחקר עדשות מגע רכות באופן אידיאלי צריכה להרכיב עדשת מגע העשויה מאותו החומר אך האופטיקה ההיקפית לא צריכה להיות שונה מהמרכזית. בלתי אפשרי להסוות טיפול בעדשות אורטו קיי ולכן קבוצת הביקורת תורכב ממטופלים המרכיבים משקפי ראייה.
- 1.3.3 **מחקרי עדשות מולטיפוקל:** קבוצות בקרה השתמשו בדרך כלל בעדשות משקפי ראייה. לא ניתן להסוות עדשות בי-פוקל.
- 1.4 **אקראיות וריבוד:** אקראיות היא חלק קריטי בניסוי קליני עם מאפיינים מעוררים (ידועים ובלתי ידועים) בין קבוצות הטיפול לביקורת. יש להקצות אקראיות לאחר שהחוקר אישר את זכאותו של המשתתף להירשם לניסוי הקליני, ולנהל אותו באמצעות פורטל מקוון הבודק זכאות לפני שחושף את המשימות האקראיות. יש לשקול שכבות של אקראיות הידועים כמשפיעים על התקדמות קוצר הראייה, כמו גיל ואתניות. יש להשתמש בפילוסופיה המכוונת לטיפול בעת ניתוח נתונים.
- 1.5 **מיסוך:** יש לאמץ מיסוך כפול בכל מקום אפשרי.
- 1.6 **ציקלופלגיה:** יש להשתמש רפרקציה ציקלופגלטיית בעת מדידת התוצאות במחקרים של התקדמות קוצר ראייה לשיפור הדיוק. השימוש המומלץ במחקרים קליניים הוא שתי טיפות של 1% טרופיקמיד במרווח של חמש דקות בין טיפה לטיפה, יש לבצע את בדיקת הראייה 30 דקות לאחר מתן הטיפה הראשונה של טרופיקמיד (עם זאת יש לקחת בחשבון אתניות / צבע הקשתית).
- 1.7 **הערכת ריבאונד:** האצת גדילת העיניים לאחר הפסקת הטיפול נקראת "ריבאונד". מחקרים שנעודו להעריך ריבאונד פוטנציאלי צריכים לבצע מעקב מינימלי של שנה לאחר הפסקת הטיפול, במקרה הזה כל המשתתפים עוברים לקבוצת הבקרה, אך יש לקחת בחשבון את ההשלכות האתיות.
- 1.8 **בטיחות**

- 1.8.1 **דיווח על אירועי לוואי:** אירוע לוואי הוא "כל התרחשות רפואית בלתי נסבלת אצל מטופל או משתתף בחקירה קלינית" כתוצאה משימוש בתרופה או מכשיר כאשר "קשר סיבתי לא בהכרח קיים" ויכול להיות שלילי ולא מתוכנן. סימן, סימפטום או מחלה הקשורים לשימוש במכשיר רפואי או בתרופה. דיווח על אירועי לוואי צריך להתרחש בהליך תקני ומסגרת זמן ידועה לגופים המיועדים לכך.
- 1.8.2 **בריאות העיניים:** בביקור הבסיסי של כל ניסוי יש לבצע בדיקה של ליסכה קדמית ואחורית ובנוסף הערכת ראייה דו עינית. בכל ביקור מעקב יש לבצע בדיקת פונדוס לאיתור שינויים ברשתית ההיקפית.
- 1.8.3 **ראיה:** יש להשתמש בחדות הראייה לפי LogMAR בכדי להעריך כל השפעה של שינויים אופטיים, תרופתיים או סביבתיים במהלך הטיפול ואחריו. מהירות הקריאה עשויה להיות שימושית מכיוון שנמצא כי יש התאמה טובה בינה ובין איכות חיים הקשורה לראייה (שביעות רצון מהראייה התפקודית) מאשר חדות הראייה בניגודיות גבוהה.
- 1.8.4 **דיספוטופסיה:** דיספוטופסיה, כמו סנוור, מעניינת אסטרטגיות שליטה בקוצר ראייה המשפיעות על רמות האור, משנות את ספקטרום האור הנכנס לעין, מרחיבות את האישון או כופות צמתיים אופטיים בתוך האישון.

- 1.9 **אפקט בעל משמעות קלינית:** הגדרה ודיווח על אפקט בעל משמעות קלינית חשוב לתוצאות במחקרים קליניים. יש לדווח גם על סטיית התקן הממוצעת והסטנדרטית בהבדל בהתקדמות בין הקבוצות, כמו גם תיאור מעמיק של הקבוצות וכל ערכי P, וערכי מרווח ביטחון של 95%. אם מדווחים על הפחתה באחוזים בהתקדמות קוצר הראייה, יש לכלול גם את משך הטיפול, אוכלוסיית המדגם ועיצוב המחקר. דרכים נוספות לדיווח על יעילות מפורטות עוד יותר בדוח המלא.

2. תוצאות ניסוי קליני ומכשור קשור

- 2.1 **תוצאות ראשוניות:** שינויים באורך ציר העין ובתשבורת.
- 2.1.1 **אורך ציר העין:** מוגדר כמרחק מהמשטח הקדמי של הקרנית לרשתית לאורך קו הראייה. התפתחות והתקדמות קוצר ראייה נוטה להיות צירית וקיים קשר חזק בין התקדמות קוצר הראייה לבין שינויים באורך ציר העין. ניתן לבצע מדידות אורך ציר העין בשיטות הכוללות מגע כמו אולטרסאונד ביומטרי ושיטות ללא מגע כגון optical partial coherence tomography (OCT), PCI, optical coherence tomography (OCT) - interferometry (PCI) מדויקים יותר מאשר ביומטריה באולטרסאונד ומומלצים. יש לשקול את האפקט של וריאציות יומיות, לאקומודיציה ושינויים בלחץ התוך עיני על מדידת אורך ציר העין בעת פיתוח הפרוטוקול.
- 2.1.2 **מדידת תשבורת:** יש לבצע בדיקה אובייקטיבית באמצעות אוטורפרקטומטר בזמן שיש שליטה על האקומודיציה. לאוטורפרקטומטר יש יכולת חזרה של $\sim \pm 0.21D$, מה שעלול לכלול אחוז טוב מהשפעת הטיפול של 0.30 עד 0.50D לשנה שמתאים לאפקט הטיפול אליו אנו ממוקדים, אוטורפרקטומטרים מפגינים דיוק גבוה יותר וממזערים את ההטיה של החוקרים הלא מודעים. אוטורפרקטומטרים דו עיניים עם תמונת שדה מומלצים בכדי למזער את המשתנים הקשורים לאקומודיציה וקוצר ראייה של מכשירים. יש לאמת ולכייל מכשירים בפרקי זמן קבועים. מכיוון שהתשבורת הקלינית הסטנדרטית נועדה ליצור נקודת סיום יחידה, ניתן להניח בטעות כי לעין יש מצב תשבורת יחיד, אך עקב אברציות עיניות, מצב התשבורת יכול להשתנות באופן משמעותי לאורך האישון. לפיכך, עדיפות שיטות בדיקת תשבורת המבוצעות דרך אותה נקודה וגודל אישון קבוע ומובן שניתן לבצע בצורה מדויקת פעמים נוספות.
- 2.2 **תוצאות משניות:** יש להעריך מידע סובייקטיבי אודות חווית המשקפיים של הילד, ביעילות הטיפול או הבנת הטיפול. עמידה בטיפול היא היבט חשוב התורם לתוצאה ולתוקף של התוצאות בכל ניסוי קליני. ניתן לשפר את ההתאמה באמצעות העברת הודעות טקסט ומשחק (תהליך הוספת משחקים או אלמנטים דמויי משחק למשימה מעודד השתתפות), איסוף נתונים על הפעילות מחוץ לביקורי המחקר

באמצעות שאלון / יומן (למשל יומי או שבועי בין ביקורי מחקר), עם אביזרים דיגיטליים ישפרו זאת עוד יותר. ניתן ליצור הענות גם באמצעות טפסי הסכמה הכתובים במדויק. ניתן להשתמש בטכנולוגיה לבישה כדי לקבל נתונים התנהגותיים / סביבתיים ולהפיק מהן תועלת.

3. **תוצאות מחקרים:** תוצאות מחקרים כמו תשבורת היקפית, שינויי אקומודיציה עם מכשירים אופטיים, מדידת גודל אישון, הדמיית מקטע קדמי, הדמיית מקטע אחורי, פעילות מחוץ לבית / רמות תאורה, ביומכניקה של הסקלרה והקרנית, אומצו כדי לסייע בחיזוי היעילות של אנשים, להבין טוב יותר את מנגנון השליטה, או לחקור היבטי בטיחות.

מערך הנתונים המינימלי לכל צורת טיפול

אופן הטיפול	הדות ראייה לרחוק	הדות ראייה לקרוב	גודל אישון	רפרקציה בהרחבת אישונים	אורך עין	משרעת האקומודיציה	רגישות לניגודיות	מרכז העדשה	זמן הרכבה	תאימות להחזרה
משקפיים	X	X	X	X	X	X	X	-	X	-
עדשות מגע רכות מולטיפוקל	X	X	X	X	X	X	X	X	X	-
אורתו קיי	X	X	X	X	X	X	X	X	X	-
תרופות	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>.

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 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