

SOMMARIO CLINICO

Resoconto IMI relativo ai test clinici sul controllo della miopia e sulla strumentazione necessaria

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

INTRODUZIONE

Questo resoconto indica e specifica le raccomandazioni basate sull'evidenza clinica per guidare i protocolli degli studi clinici e per indicare il futuro sviluppo della strumentazione necessaria, facilitandone il miglioramento e consentendo il confronto dei dati tra i vari studi clinici. I risultati sono stati classificati come primari (vizi di refrazione e / o lunghezza assiale), secondari (risultati riportati dal paziente e conformità nel seguire il trattamento) ed esplorativi (refrazione periferica, variazioni accomodative, allineamento degli occhi, dimensione della pupilla, attività all'aperto / livelli di illuminazione, immagine del segmento anteriore e posteriore e biomeccanica dei tessuti).

RISULTATI CHIAVE

- I. **STRUTTURA DELLO STUDIO:** Per stabilire la reale efficacia di qualsiasi opzione / prova di un trattamento, una solida metodologia è la base per ridurre al minimo le variabili e la distorsione del risultato, massimizzando la capacità di confronto con altri studi. Tutti i protocolli di sperimentazione clinica devono rispettare i principi della Dichiarazione di Helsinki ed essere approvati dal comitato etico locale competente; il consenso informato deve essere ottenuto sia dai tutori che dai minori; previa segnalazione di eventi avversi. Gli studi clinici devono essere registrati su un registro degli studi clinici.
 - a. **Durata dello studio:** Si raccomanda una durata minima dello studio di tre anni. Le prove devono valutare l'efficacia del trattamento per un lungo periodo senza soffermarsi solo sul risultato iniziale, bilanciando contemporaneamente altre possibili problematiche come la gestione ed il costo del trattamento.
 - b. **Criteri di selezione dei partecipanti:** I criteri di scelta sono organizzati considerando 24 recenti pubblicazioni basate sull'evidenza e si dividono in quattro categorie. **Categoria 1** include occhiali con lenti multifocali e sottocorrezione con lenti monofocali. **Categoria 2** include lenti per ortokeratologia (OK). **Categoria 3** include lenti a contatto bifocali e lenti a contatto multifocali. **Categoria 4** include trattamento con atropina. *Studi relativi alle*

attività all'aperto non sono stati inclusi perché le variabili sono differenti e fuori dalle quattro categorie sopra indicate.

- i. **Vizio refrattivo**
 1. Refrazione in ciclopegia sferica o equivalente sferico della miopia almeno pari a -0.75 D con astigmatismo ≤ 1.00 D e anisometropia ≤ 1.50 D.
 2. La progressione può essere considerata ma è difficile da valutare perché i dati retrospettivi sono spesso insufficienti.
 - ii. **Età:** La maggior parte degli studi includono bambini con un'età minima di 6 anni ed una massima di 12.
 - iii. **Criteri di esclusione:** I partecipanti sono esclusi se in precedenza hanno utilizzato **altri sistemi per il controllo della miopia**, patologie oculari, anomalie nella visione binoculare come strabismo, farmaci che possono alterare la dimensione della pupilla, accomodazione, o problematiche della superficie oculare (come allergie) e problematiche ricorrenti che possono alterare la visione, lo sviluppo della visione, o l'utilizzo delle lenti a contatto (come il diabete o la sindrome di Down). È importante tenere in considerazione la precedente correzione ottica utilizzata.
- c. **Gruppo di controllo appropriato (non trattato):** Generalmente è considerato come gold standard uno studio clinico controllato con placebo in cui i partecipanti non conoscono a quale gruppo sono stati assegnati. Il gruppo di controllo più appropriato dipenderà dall'intervento in fase di studio e per ridurre al minimo il rischio di distorsioni, dove possibile, si dovrebbe utilizzare **un doppio mascheramento randomizzato** (dove il ricercatore e il partecipante non conoscono la suddivisione dei gruppi). È necessario avere anche un gruppo di controllo concomitante per distinguere la progressione della miopia con i cambiamenti della progressione dovuta all'effetto del trattamento. Idealmente, i gruppi di trattamento e di controllo dovrebbero essere abbinati a fattori come l'età, il vizio refrattivo, il tempo trascorso all'aria aperta, l'etnia e la familiarità con la miopia dei genitori poiché tutti questi fattori influenzano il tasso di progressione.
- i. **Studi con farmaci:** Il placebo raccomandato è il veicolo utilizzato nel trattamento attivo ma **senza** l'agente farmaceutico utilizzato nel gruppo di soggetti trattati.
 - ii. **Studi con lenti a contatto e ortocheratologia:** La miglior scelta per un gruppo di controllo dipende dalla tipologia di lenti che si vuole valutare ed esaminare. Per esempio il gruppo di controllo per le lenti a contatto morbide idealmente deve utilizzare lenti dello stesso materiale con la stessa geometria, che non introducono variazioni nel defocus periferico. Nei trattamenti Ortho-K è impossibile realizzare un doppio mascheramento per questo motivo come gruppo di controllo sono stati utilizzati occhiali con lenti monofocali.
 - iii. **Studi con lenti oftamiche multifocali:** I gruppi di controllo generalmente utilizzano occhiali con lenti monofocali. Non è possibile mascherare le lenti oftamiche bifocali.
- d. **Randomizzazione e stratificazione:** la randomizzazione è una parte critica all'interno di uno studio clinico in quanto distribuisce le potenziali variabili confondenti (sia note che sconosciute) tra i vari gruppi trattati e di controllo. La randomizzazione deve essere assegnata dopo che il ricercatore ha confermato l'idoneità del partecipante ad essere iscritto alla sperimentazione clinica e controllato attraverso un portale online che richiede controlli di identità prima di rivelare l'incarico di randomizzazione. Dovrebbe essere presa in considerazione la stratificazione della randomizzazione in base a fattori chiave noti per influenzare la progressione della miopia, come età ed etnia. Dovrebbe anche essere utilizzata **una filosofia "intent-to-treat"** durante l'analisi dei dati.
- e. **Mascheramento:** Il doppio mascheramento dovrebbe essere utilizzato tutte le volte in cui è possibile.

- f. **Ciclopegia:** la refrazione in ciclopegia deve essere usata quando si verificano gli outcome primari negli studi sulla progressione della miopia per avere una maggior precisione. Il regime raccomandato negli studi clinici è di due gocce di tropicamide all'1% a distanza di cinque minuti con le prime misure effettuate dopo 30 minuti dall'instillazione della prima goccia di tropicamide (tuttavia si dovrebbe prendere in considerazione l'etnia ed il colore dell'iride)
- g. **Controllo dell'effetto rebound:** La maggior velocità della crescita del bulbo oculare dopo l'interruzione del trattamento è definita come effetto "**rebound**". Gli studi specifici per valutare il potenziale effetto rebound dovrebbero avere un follow-up minimo di 1 anno dopo l'interruzione del trattamento, in cui tutti i partecipanti sono sottoposti al trattamento di controllo, considerando anche le implicazioni etiche.
- h. **Sicurezza.**
 - i. **Report relativo ad un evento avverso:** Un evento avverso è "un qualsiasi evento medico indesiderato in un paziente o partecipante durante un'indagine clinica" somministrando un farmaco o un dispositivo, che "non deve avere una relazione causale" e si considera un qualsiasi evento sfavorevole o segno indesiderato, sintomo o malattia associati all'uso di un dispositivo medico o di un farmaco. La segnalazione di eventuali eventi avversi dovrebbe avvenire in modo standardizzato ed entro tempi designati dagli enti preposti al controllo e gestione.
 - ii. **Salute oculare:** Durante la visita iniziale è necessario eseguire un controllo approfondito e dettagliato del segmento anteriore e posteriore dell'occhio ed una valutazione della visione binoculare. Ad ogni visita di controllo la valutazione del fondo dell'occhio è utile per rilevare i cambiamenti nella retina periferica.
 - iii. **Visione:** L'acuità visiva deve essere riportata in scala LogMAR e deve essere utilizzata per valutare una qualsiasi modifica ottica, farmaceutica o ambientale sia durante che dopo il trattamento. La velocità di lettura può essere utile in quanto è stata trovata una correlazione con la qualità della vita relativa alla visione (soddisfazione con **visione funzionale**) rispetto all'acuità visiva ad alto contrasto.
 - iv. **Disfotopsia:** La disfotopsia, come l'abbagliamento, è di interesse nelle varie strategie per il controllo della miopia che influenzano i diversi livelli di luce, alterano lo spettro luminoso che penetra nell'occhio, dilatano la pupilla o presentano giunzioni ottiche (come avviene nelle lenti a contatto morbide a zone ottiche con diversi poteri o con poteri alternati) all'interno della pupilla.
- i. **Effetto clinicamente rilevante:** la definizione e la segnalazione di un effetto clinicamente significativo o rilevante è importante per gli esiti clinici degli studi. Devono inoltre essere riportate la media e la deviazione standard della differenza nella progressione tra i vari gruppi, nonché una descrizione approfondita dei gruppi, eventuali valori P corrispondenti e i valori dell'intervallo di confidenza al 95%. Se si registra una riduzione percentuale della progressione miopica, è necessario includere anche la durata del trattamento, la popolazione del campione e la tipologia dello studio. Altri modi per segnalare l'efficacia sono ulteriormente dettagliati nel report completo.

II. RISULTATI DEI TEST CLINICI E STRUMENTAZIONE CORRELATA

a. Outcome primari: Lunghezza assiale e variazione del vizio refrattivo.

- i. **Lunghezza assiale:** Questa è definita come la distanza assiale dalla cornea anteriore alla retina lungo l'asse visivo. Lo sviluppo e la progressione della miopia tendono ad essere di natura assiale e vi è una forte correlazione tra progressione

della miopia e cambiamenti nella lunghezza assiale. Le misurazioni della lunghezza assiale possono essere eseguite utilizzando metodi di controllo come la biometria a ultrasuoni e metodi senza contatto come l'interferometria a coerenza parziale ottica (PCI) e la tomografia a coerenza ottica (OCT). PCI e OCT sono più precisi e ripetibili della biometria a ultrasuoni e sono i sistemi raccomandati. Durante lo sviluppo del protocollo è necessario considerare l'effetto delle variazioni diurne, dell'accomodazione e delle variazioni della pressione intraoculare sulla misurazione della lunghezza assiale.

- ii. **Misura del vizio refrattivo:** Dovrebbero essere effettuate refrazioni oggettive utilizzando un autorefrattometro controllando l'accomodazione. Gli autorefrattometri hanno una ripetibilità di $\sim \pm 0,21$ D, il che potrebbe comprendere una buona percentuale dell'effetto del trattamento compreso tra 0,30 a 0,50D per anno considerato; ma gli autorefrattometri mostrano una precisione maggiore e minimizzano influenze inconsce del ricercatore. Si consigliano autorefrattometri in campo aperto per ridurre al minimo la variabilità dovuta all'accomodazione e alla miopia strumentale. Gli strumenti devono essere validati e calibrati ad intervalli regolari. Poiché la refrazione clinica standard è progettata per generare una singola condizione refrattiva, si può erroneamente supporre che un occhio abbia una singola condizione refrattiva, ma a causa delle aberrazioni oculari, la condizione refrattiva può variare significativamente all'interno della pupilla. Pertanto, sono preferiti i metodi di refrazione che considerano una posizione della pupilla nota e ripetibile nel tempo.

- b. **Outcome secondari:** devono essere valutate le informazioni soggettive che arrivano dal bambino relative all'utilizzo, al trattamento o alla comprensione del trattamento stesso. Il rispetto del trattamento è un aspetto fondamentale che contribuisce al risultato ed alla validità dei risultati in qualsiasi sperimentazione clinica. La compliance può essere migliorata utilizzando la messaggistica di testo oppure la "gamification" (il processo di aggiunta di giochi o elementi simili a giochi per incoraggiare la partecipazione), la raccolta di dati sulle attività al di fuori delle visite di controllo attraverso un questionario / diario (ad esempio notturno o settimanale tra le diverse visite di controllo), attraverso metodi elettronici che migliorano ulteriormente questo aspetto. La compliance può anche essere supportata utilizzando moduli di consenso scritti in modo appropriato. La tecnologia "portatile" può anche essere utilizzata per acquisire dati comportamentali / ambientali.

- III. **Outcome esplorativi:** sono stati utilizzati risultati esplorativi come la refrazione periferica, la variazione dell'accomodazione con i dispositivi ottici, pupillometria, immagini del segmento anteriore, immagini del segmento posteriore, attività all'aperto / livelli di luce, biomeccanica sclerale e corneale per aiutare a prevedere l'efficacia del trattamento negli individui, comprendere meglio il meccanismo di controllo o indagare gli aspetti relativi alla sicurezza.

Expected Minimum Data Set for Each Treatment Modality										
Treatment Modality	Distance Visual Acuity	Near Visual Acuity	Pupil Size	Cycloplegic Refraction	Axial Length	Amplitude of Accommodation	Contrast Sensitivity	Lens Centration	Wearing Time	Instillation Compliance
Spectacles	X	X	X	X	X	X	X	-	X	-
Soft multifocal contact lenses	X	X	X	X	X	X	X	X	X	-
Orthokeratology	X	X	X	X	X	X	X	X	X	-
Pharmaceuticals	X	X	X	X	X	X	X	-	-	X

Riferimenti: 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>

Riconoscimenti :

Un elenco dei membri del comitato IMI, in particolare quelli che hanno partecipato al Resoconto IMI relativo ai test clinici sul controllo della miopia e sulla strumentazione necessaria, e l'intero white paper possono essere trovati alla pagina <https://www.myopiainstitute.org/imi-white-papers.html>. Grazie a Praveen Bandela per la sua assistenza professionale nella realizzazione di questo resoconto. I costi della pubblicazione dei sommari clinici è stato supportato dalle donazioni del Brien Holden Vision Institute di ZEISS, EssilorLuxottica, CooperVision, Alcon e del Vision Impact Institute.

Corrispondenza

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