

ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ**IMI Κλινικές Δοκιμές Ελέγχου της Μυωπίας και εξοπλισμός****Monica Jong, PhD BOptom****Executive Director IMI****Brien Holden Vision Institute Sydney, Visiting Fellow School of Optometry and Vision Science,
University of New South Wales, Sydney, Australia.****James S. Wolffsohn, FCOptom PhD****IMI Committee Chair****Ophthalmic Research Group, Aston University, Birmingham, UK****ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Αυτή η έκθεση αναφέρει λεπτομερώς επιστημονικά τεκμηριωμένες συστάσεις για την καθοδήγηση των πρωτοκόλλων κλινικών δοκιμών και την ενημέρωση για μελλοντική ανάπτυξη εξοπλισμού που θα βελτιώσει και θα διευκολύνει τη σύγκριση δεδομένων μεταξύ κλινικών δοκιμών. Τα αποτελέσματα ταξινομήθηκαν ως πρωτογενή (διαθλαστικό σφάλμα ή /και αξονικό μήκος), δευτερεύοντα (αποτελέσματα αναφοράς από τον ασθενή και συμμόρφωση στη θεραπεία) και διερευνητικά (περιφερική διάθλαση, αλλαγές στην προσαρμογή, ευθυγράμμιση των οφθαλμών, μέγεθος κόρης, δραστηριότητες σε εξωτερικούς χώρους / επίπεδα φωτισμού, πρόσθια και οπίσθια απεικόνιση τμημάτων του οφθαλμού και βιομηχανική οφθαλμικών ιστών).

ΣΗΜΑΝΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

I. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Για να προσδιοριστεί η αποτελεσματικότητα οποιασδήποτε θεραπευτικής επιλογής / κλινικής δοκιμής, είναι σημαντική η ανάπτυξη ορθής μεθοδολογίας που θα εξασφαλίσει την ελαχιστοποίηση της διακύμανσης και των στατιστικών σφαλμάτων και τη δυνατότητα σύγκρισης με άλλες μελέτες. Όλα τα πρωτόκολλα κλινικών δοκιμών πρέπει να συμμορφώνονται με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι και να εγκρίνονται από την αρμόδια τοπική επιτροπή δεοντολογίας; συγκατάθεση πρέπει να λαμβάνεται από τους κηδεμόνες και τα παιδιά · και με ενσωματωμένο έντυπο αναφοράς σχετικά με ανεπιθύμητα συμβάντα. Οι κλινικές δοκιμές πρέπει να καταγράφονται σε μητρώο κλινικών δοκιμών.

a. **Διάρκεια μελέτης:** Συνιστάται ελάχιστη διάρκεια μελέτης τριών ετών. Οι δοκιμές θα πρέπει να αξιολογούν την αποτελεσματικότητα για μεγάλο χρονικό διάστημα πέρα από οποιοδήποτε αρχικό αποτέλεσμα θεραπείας, ενώ εξισορροπούν άλλα ζητήματα όπως η διατήρηση των συμμετεχόντων στη μελέτη και το κόστος.

b. **Κριτήρια επιλογής συμμετεχόντων:** Οι συστάσεις βασίστηκαν σε 24 πρόσφατα τεκμηριωμένες δημοσιεύσεις από τέσσερις καθορισμένες κατηγορίες κλινικών δοκιμών: Η **κατηγορία 1** περιλάμβανε πολυεστιακά γυαλιά και υποδιόρθωση με γυαλιά μονής όρασης. Στην **κατηγορία 2** περιλαμβάνονται φακοί ορθοκερατολογίας (OK). Η **κατηγορία 3** περιλάμβανε διπλεστιακούς και πολυεστιακούς φακούς επαφής. Η **κατηγορία 4** περιλάμβανε θεραπεία με ατροπίνη. Οι μελέτες για υπαίθριες δραστηριότητες δεν συμπεριλήφθηκαν επειδή οι συμμετέχοντες παρουσίαζαν ουσιαστικές διαφορές από αυτούς των άλλων τεσσάρων κατηγοριών.

i. Διαθλαστικό σφάλμα

1. Κυκλοπληγική μυωπία ή μυωπικό σφαιρικό ισοδύναμο τουλάχιστον -0,75 D με αστιγματισμό $\leq 1,00$ D και ανισομετροπία $\leq 1,50$ D.

2. Η εξέλιξη μπορεί να εκτιμηθεί αλλά δύσκολο να αξιολογηθεί με ελάχιστα αναδρομικά δεδομένα

ii. **Ηλικία:** Οι περισσότερες μελέτες υιοθέτησαν μια ελάχιστη ηλικία 6 ετών με μέγιστη ηλικία τα 12 έτη.

iii. **Κριτήρια αποκλεισμού:** Οι συμμετέχοντες αποκλείστηκαν εάν είχαν ενταχθεί σε προηγούμενη θεραπεία για τον έλεγχο της μυωπίας, οφθαλμική παθολογία, ανωμαλίες στη διόφθαλμη όραση όπως ο στραβισμός, είχαν χρησιμοποιήσει φάρμακα που μπορεί να επηρεάσουν την κόρη, την προσαρμογή ή την οφθαλμική επιφάνεια (όπως φάρμακα για αλλεργίες) και συστηματική νόσο που μπορεί να επηρεάζει την όραση και την ανάπτυξή της ή τη χρήση φακών επαφής (όπως ο διαβήτης και το σύνδρομο Down). Ο έλεγχος της προηγούμενης οπτικής διόρθωσης είναι σημαντικός.

c. **Κατάλληλη ομάδα ελέγχου (χωρίς θεραπεία):** Μια κλινική δοκιμή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο στην οποία οι συμμετέχοντες δεν γνωρίζουν σε ποια ομάδα ανήκουν αποτελεί γενικά το ιδανικό πρότυπο. Η καταλληλότερη ομάδα ελέγχου θα εξαρτηθεί από την παρέμβαση που μελετάται και θα πρέπει να χρησιμοποιείται **τυχαιοποιημένη διπλή απόκρυψη** (τόσο ο ερευνητής όσο και ο συμμετέχων δεν γνωρίζουν τις ομάδες) όπου είναι δυνατόν για την ελαχιστοποίηση της πιθανότητας προκατάληψης. Απαιτείται ταυτόχρονη ομάδα ελέγχου για τη διάκριση της φυσικά μειούμενης εξέλιξης της μυωπίας και των εποχιακών αλλαγών της εξέλιξης από το αποτέλεσμα της θεραπείας. Οι ομάδες θεραπείας και ελέγχου ιδανικά θα πρέπει να συνδυάζονται για παράγοντες όπως η ηλικία, το διαθλαστικό σφάλμα κατά την έναρξη, ο χρόνος σε εξωτερικούς χώρους, η εθνικότητα και η κατάσταση της γονικής μυωπίας, καθώς όλοι αυτοί οι παράγοντες είναι γνωστό ότι επηρεάζουν το ρυθμό εξέλιξης της μυωπίας.

i. **Φαρμακευτικές μελέτες :** Το συνιστώμενο εικονικό φάρμακο (placebo) είναι αυτό που χρησιμοποιείται στις παρεμβάσεις ενεργούς θεραπείας **χωρίς** να αξιολογείται ο δραστικός φαρμακευτικός παράγοντας στην ομάδα θεραπείας.

ii. **Μελέτες φακών επαφής και ορθοκερατολογίας (OK) :** Η καλύτερη επιλογή για την ομάδα ελέγχου εξαρτάται από τους φακούς που αξιολογούνται. Για παράδειγμα, η ομάδα ελέγχου σε μια μελέτη μαλακών φακών επαφής θα πρέπει ιδανικά να φοράει φακό επαφής κατασκευασμένο από το ίδιο υλικό και τα οπτικά δεν πρέπει να αλλάζουν την περιφερειακή εστίαση. Οι δοκιμές θεραπείας με OK είναι αδύνατες για διπλή απόκρυψη, γι' αυτό γυαλιά μακρινής όρασης έχουν χρησιμοποιηθεί στους συμμετέχοντες στην ομάδα ελέγχου.

iii. **Μελέτες με πολυεστιακά γυαλιά :** Οι ομάδες ελέγχου χρησιμοποίησαν γενικά φακούς μονής όρασης. Δεν είναι εφικτή η διπλή απόκρυψη στις περιπτώσεις διπλεστιακών φακών οράσεως.

d. **Τυχαιοποίηση και διαστρωμάτωση:** Η τυχαιοποίηση αποτελεί ένα κρίσιμο μέρος μιας κλινικής δοκιμής που κατανέμει πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες κατά την έναρξη της (τόσο γνωστούς όσο και άγνωστους) μεταξύ των ομάδων θεραπείας και ελέγχου. Η τυχαιοποίηση πρέπει να εκχωρηθεί **αφού** ο ερευνητής επιβεβαιώσει την επιλεξιμότητα του συμμετέχοντα για συμμετοχή στην κλινική δοκιμή και να διαχειριστεί μέσω μιας διαδικτυακής πύλης που απαιτεί βασικούς ελέγχους επιλεξιμότητας πριν από την εμφάνιση της ανάθεσης τυχαιοποίησης. Η στρωματοποιημένη τυχαιοποίηση από βασικούς παράγοντες που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την εξέλιξη της μυωπίας, όπως η ηλικία και η εθνικότητα θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη. Κατά την ανάλυση δεδομένων πρέπει να χρησιμοποιείται η **φιλοσοφία «πρόθεσης για βοήθεια» (intent-to-treat philosophy)**.

e. **Κάλυψη:** Η διπλή κάλυψη πρέπει να υιοθετείται όπου είναι δυνατόν.

f. **Κυκλοπληγία:** Η κυκλοπληγική διάθλαση πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη μέτρηση των πρωτογενών αποτελεσμάτων σε μελέτες εξέλιξης της μυωπίας για βελτιωμένη ακρίβεια. Το συνιστώμενο σχήμα σε κλινικές δοκιμές είναι δύο σταγόνες τροπικαμίδης 1% η δεύτερη πέντε λεπτά μετά την πρώτη, με τις πρωτογενείς μετρήσεις να ξεκινούν 30 λεπτά μετά την ενστάλαξη της πρώτης σταγόνας (ωστόσο πρέπει να ληφθεί υπόψη η εθνικότητα και το χρώμα της ίριδας).

g. **Εκτίμηση της ανάκαμψης:** Η επιτάχυνση της ανάπτυξης των ματιών μετά τη διακοπή της θεραπείας ονομάζεται «ανάκαμψη». Οι μελέτες που έχουν σχεδιαστεί για την αξιολόγηση της πιθανής ανάκαμψης θα πρέπει να έχουν τουλάχιστον 1 χρόνο παρακολούθησης μετά τη διακοπή της θεραπείας, όπου όλοι οι συμμετέχοντες μεταφέρονται στη θεραπεία ελέγχου, αλλά σε κάθε περίπτωση πρέπει να ληφθούν υπόψη οι ηθικές επιπτώσεις.

h. **Ασφάλεια.**

i. **Τυποποιημένη αναφορά ανεπιθύμητων συμβάντων:** Ένα ανεπιθύμητο συμβάν είναι «οποιοδήποτε ανεπιθύμητο ιατρικό περιστατικό σε έναν ασθενή ή σε συμμετέχοντα σε κλινική έρευνα» χορηγήθηκε ένα φάρμακο ή συσκευή, η οποία «δεν χρειάζεται να έχει αιτιογενή σχέση» και μπορεί να είναι οποιοδήποτε δυσμενές και ακούσιο σημάδι, σύμπτωμα ή ασθένεια που σχετίζεται με τη χρήση ιατροτεχνολογικού προϊόντος ή φαρμάκου. Η αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών πρέπει να πραγματοποιείται με τυποποιημένο τρόπο και χρονοδιάγραμμα στους καθορισμένους φορείς.

ii. **Οφθαλμική Υγεία:** Στην πρώτη επίσκεψη κάθε κλινικής μελέτης είναι απαραίτητο να γίνει μια ενδελεχής αξιολόγηση του προσθίου και του οπίσθιου ημιμορίου, συμπεριλαμβανομένης της διόφθαλμης όρασης. Σε κάθε μεταγενέστερη επίσκεψη, η αξιολόγηση του βυθού είναι χρήσιμη για τον εντοπισμό των περιφερειακών αλλαγών του αμφιβληστροειδούς.

iii. **Όραση:** Η οπτική οξύτητα σε κλίμακα logMAR πρέπει να χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της ασφάλειας και πιθανών επιπτώσεων των οπτικών, φαρμακευτικών ή περιβαλλοντικών αλλαγών τόσο κατά τη διάρκεια της θεραπείας όσο και μετά την ολοκλήρωσή της. Η ταχύτητα ανάγνωσης μπορεί να είναι χρήσιμη καθώς έχει βρεθεί ότι συσχετίζεται καλύτερα με την ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την όραση (ικανοποίηση με λειτουργική όραση) από ό, τι η οπτική οξύτητα με γράμματα υψηλής αντίθεσης.

iv. **Δυσφωτοψία:** Η δυσφωτοψία, όπως το θάμβος από το έντονο φως, ενδιαφέρει τις στρατηγικές ελέγχου της μυωπίας που επηρεάζουν τα επίπεδα φωτός, αλλάζουν το φάσμα φωτός που εισέρχεται στον οφθαλμό, διαστέλλουν την κόρη ή τροποποιούν το οπτικό προφίλ (με οπτικές ζώνες διαφορετικής ή εναλλασσόμενης ισχύος των SCL) στο επίπεδο της κόρης.

i. **Κλινικά σημαντική επίδραση:** Ο ορισμός και η αναφορά ενός κλινικά σημαντικού αποτελέσματος είναι σημαντικός στις κλινικές μελέτες. Είναι απαραίτητο επίσης να αναφέρεται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση της διαφοράς που παρουσιάζεται στην εξέλιξη μεταξύ των ομάδων, καθώς και μια λεπτομερής περιγραφή των ομάδων και οποιωνδήποτε σχετιζόμενων P values, καθώς επίσης και οι τιμές του διαστήματος εμπιστοσύνης 95%. Εάν αναφέρεται ποσοστιαία η μείωση της εξέλιξης της μυωπίας, είναι απαραίτητο επίσης να συμπεριληφθεί η διάρκεια της θεραπείας, ο πληθυσμός των δειγμάτων και ο σχεδιασμός της μελέτης. Άλλοι τρόποι αναφοράς της αποτελεσματικότητας αναφέρονται λεπτομερέστερα στην πλήρη έκθεση.

II. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΔΟΚΙΜΗΣ ΚΑΙ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΟΡΓΑΝΩΣΕΙΣ

a. Πρωτεύοντα αποτελέσματα: Αξονικό μήκος και διαθλαστικό σφάλμα αλλαγές.

i. **Αξονικό μήκος:** Αυτό ορίζεται ως η αξονική απόσταση από τον πρόσθιο κερατοειδή έως τον αμφιβληστροειδή κατά μήκος της γραμμής όρασης. Η ανάπτυξη και η εξέλιξη της μυωπίας τείνει να είναι αξονική και υπάρχει ισχυρός συσχετισμός μεταξύ της εξέλιξης της μυωπίας και των αλλαγών στο αξονικό μήκος. **Μετρήσεις αξονικού μήκους** μπορούν να πραγματοποιηθούν χρησιμοποιώντας μεθόδους επαφής, όπως **βιομετρία υπερήχων** και μεθόδους μη-επαφής, όπως η **συμβολομετρία μερικής συνοχής (PCI)**, και η **οπτική τομογραφία συνοχής (OCT)**. Τα PCI και OCT συνιστώνται γιατί παρουσιάζουν υψηλότερη ακρίβεια και επαναληψιμότητα από τη βιομετρία υπερήχων. Στη μέτρηση του αξονικού μήκους, κατά την ανάπτυξη του πρωτοκόλλου, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η επίδραση των ημερήσιων διακυμάνσεων, της προσαρμογής και των αλλαγών στην ενδοφθάλμια πίεση.

ii. **Μέτρηση διαθλαστικών σφαλμάτων:** Είναι απαραίτητο οι διαθλάσεις να είναι αντικειμενικές με τη χρήση αυτόματου διαθλασίμετρου υπό τον έλεγχο της προσαρμογής. Τα αυτόματα διαθλασίμετρα έχουν επαναληψιμότητα $\sim \pm 0,21$ D, τιμή που ίσως να περιλαμβάνει ένα σημαντικό ποσοστό των 0,30 έως 0,50 D ανά έτος που στοχεύει η θεραπεία, αλλά τα αυτόματα διαθλασίμετρα παρουσιάζουν μεγαλύτερη ακρίβεια ενώ ελαχιστοποιούν οποιαδήποτε ασυνείδητη προκατάληψη από την πλευρά του ερευνητή. Συνιστώνται διαθλασίμετρα ανοιχτού πεδίου για ελαχιστοποίηση της μεταβλητότητας λόγω υπολειμματικής προσαρμογής και της «μυωπίας των οργάνων» (instrument myopia). Τα όργανα πρέπει να επικυρώνονται και να βαθμονομούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα. Δεδομένου ότι η τυπική κλινική διάθλαση έχει σχεδιαστεί για να παράγει ένα τελικό σημείο, μπορεί να υποτεθεί λανθασμένα ότι ένα μάτι έχει μια μοναδική διαθλαστική κατάσταση, αλλά λόγω οφθαλμικών εκτροπών, η διαθλαστική κατάσταση μπορεί να ποικίλλει σημαντικά με το μέγεθος της κόρης. Επομένως, προτιμώνται οι μέθοδοι διάθλασης που χρησιμοποιούν ένα γνωστό μέγεθος της κόρης, επαναλαμβανόμενο με την πάροδο του χρόνου.

b. **Δευτερεύοντα αποτελέσματα:** Θα πρέπει να αξιολογούνται **υποκειμενικές πληροφορίες** σχετικά με την εμπειρία που έχει το παιδί με τον τρόπο διόρθωσης και σχετικά με την αποτελεσματικότητα ή την κατανόηση της θεραπείας. Η **συμμόρφωση με τη θεραπεία** είναι μια σημαντική πτυχή που συμβάλλει στο αποτέλεσμα και την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων σε οποιαδήποτε κλινική δοκιμή. Η συμμόρφωση μπορεί να βελτιωθεί χρησιμοποιώντας κείμενα με μηνύματα και παιχνιδοποίηση (η διαδικασία προσθήκης παιχνιδιών ή στοιχείων που μοιάζουν με παιχνίδι σε μια εργασία για την ενθάρρυνση της συμμετοχής), με τη συλλογή δεδομένων για δραστηριότητες εκτός των επισκέψεων για τη μελέτη, χρησιμοποιώντας ένα ερωτηματολόγιο / ημερολόγιο (όπως κάθε βράδυ ή εβδομαδιαία μεταξύ των επισκέψεων για τη μελέτη), και με άλλες ηλεκτρονικές μεθόδους που θα τη βελτιώσουν περαιτέρω. Η συμμόρφωση μπορεί επίσης να υποστηριχθεί χρησιμοποιώντας κατάλληλα γραπτά **έντυπα συγκατάθεσης**. Η **φορητή τεχνολογία** μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για τη λήψη δεδομένων συμπεριφοράς / περιβαλλοντικών συνθηκών.

III. Διερευνητικά αποτελέσματα: Διερευνητικά αποτελέσματα όπως η **περιφερική διάθλαση, οι αλλαγές στην προσαρμογή με οπτικές συσκευές, η κορομετρία, η απεικόνιση του πρόσθιου και του οπίσθιου τμήματος, η υπαίθρια δραστηριότητα / τα επίπεδα φωτισμού, η εμβιομηχανική του σκληρού χιτώνα και του κερατοειδή**, έχουν εγκριθεί για να βοηθήσουν στην πρόβλεψη της αποτελεσματικότητας για κάθε άτομο χωριστά, να κατανοήσουν καλύτερα τον μηχανισμό ελέγχου της μυωπίας ή να διερευνήσουν θέματα ασφάλειας.

TABLE 5. Ελάχιστη συλλογή δεδομένων για κάθε θεραπεία επιλογής

| Θεραπεία επιλογής | Οπτική Οξύτητα μακριά | Οπτική Οξύτητα κοντά | Μέγεθος κόρης | Κυκλοπληγική διάθλαση | Αξονικό μήκος | Εύρος προσαρμογής | Ευσαιθησία αντίθεσης | Επικέντρωση φακού | Χρόνος Χρήσης | Συμμόρφωση κατά την ενστάλαξη |
|-----------------------------------|-----------------------|----------------------|---------------|-----------------------|---------------|-------------------|----------------------|-------------------|---------------|-------------------------------|
| Γυαλιά οράσεως | X | X | X | X | X | X | X | - | X | - |
| Μαλακοί πολυεστιακοί φακοί επαφής | X | X | X | X | X | X | X | X | X | - |
| Ορθοκερατολογία | X | X | X | X | X | X | X | X | X | - |
| Φαρμακευτική | 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

Λίστα των μελών της επιτροπής του IMI, την αναφορά του IMI Clinical Myopia Control Trials and Instrumentation Report, και την ίδια τη δημοσίευση (white papers) μπορείτε να βρείτε στον παρακάτω σύνδεσμο: <https://www.myopiainstitute.org/imi-white-papers.html>. Ευχαριστίες στην Praveen Bandela για την επαγγελματική της βοήθεια σε αυτή την περίληψη. Το κόστος έκδοσης της κλινικής περίληψης υποστηρίχθηκε από δωρεές από τους: the Brien Holden Vision Institute, Carl Zeiss Vision, Coopervision, Essilor, 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
m.jong@bhvi.org
+612 9385 7516