

KLINISCHE SAMENVATTING

IMI Klinische Myopie Controle Onderzoeken en Instrumentatie Rapport

Monica Jong, PhD BOptom

Uitvoerend directeur IMI

Brien Holden Vision Institute Sydney, Visiting Fellow School of Optometry and Vision Science, University of New South Wales, Sydney, Australië.

James S. Wolffsohn, FCOptom PhD

Voorzitter van het IMI-Comité

Ophthalmic Research Group, Aston University, Birmingham, Verenigd Koninkrijk

INLEIDING

Dit rapport bevat gedetailleerde, op feiten gebaseerde aanbevelingen voor het begeleiden van protocollen voor klinische proeven en om de toekomstige ontwikkeling van instrumenten te ondersteunen, waardoor de verbetering wordt vergemakkelijkt en de gegevensvergelijking in klinische studies mogelijk wordt. De uitkomsten werden geclassificeerd als primair (refractieve fout en/of axiale lengte), secundair (door de patiënt gerapporteerde uitkomsten en compliance van de behandeling), en exploratief (perifere refractie, accommodatieve veranderingen, uitgebalanceerd oculaire systeem, pupilgrootte, buiten activiteit/verlichtingsniveaus, anteriore en posteriore segment in beeld brengen en weefsel biomechanica).

BELANGRIJKSTE BEVINDINGEN

- I. **STUDIE DESIGN:** om de effectiviteit van elke behandelingsoptie/onderzoek te bepalen, is een degelijke methodologie van cruciaal belang om de variabiliteit en bias te minimaliseren en de mogelijkheid tot vergelijking met andere studies te maximaliseren. Alle protocollen voor klinisch onderzoek moeten voldoen aan de beginselen van de Verklaring van Helsinki en moeten worden goedgekeurd door de bevoegde lokale ethische Commissie; er dient geïnformeerde toestemming te worden verkregen van zowel voogden als kinderen; en er dient melding te worden gemaakt van ongewenste gebeurtenissen. Klinische proeven moeten worden geregistreerd en een register van klinische proeven.
 - a. **Studie duur:** een minimale studie duur van drie jaar wordt aanbevolen. Onderzoeken moeten de effectiviteit gedurende een lange periode na een initiële behandelingseffect evalueren waarbij een evenwicht moet worden gevonden tussen andere zaken, zoals deelnemer retentie en kosten.
 - b. **Deelnemers selectiecriteria:** aanbevelingen waren gebaseerd op 24 recente, op bewijs gebaseerde documenten uit vier aangewezen categorieën van klinische onderzoek: **Categorie 1** omvatte multifocale brillen en ondercorrectie met unifocale brillen; **Categorie 2** omvatte orthokeratologie (OK) lenzen; **Categorie 3** omvatte bifocale contactlenzen en multifocale contactlenzen; **Categorie 4** omvatte atropinebehandeling. *Studies naar buitenactiviteiten waren niet opgenomen omdat de cohorten wezenlijk verschillen van die in de andere vier categorieën.*

- i. **Refractieve fout**
 1. Cycloplegisch sferisch of sferisch equivalent van myopie van tenminste -0,75 D met astigmatisme $\leq 1,00$ D en anisometropie $\leq 1,50$ D.
 2. Progressie kan worden overwogen maar is moeilijk te beoordelen met vaak minimale retrospectieve gegevens.
 - ii. **Leeftijd:** de meeste studies hanteren een minimum leeftijd van 6 jaar tot maximaal 12 jaar.
 - iii. **Uitsluitingscriteria:** Deelnemers werden uitgesloten als ze **eerdere myopie controle behandeling hadden**, oculaire pathologie, binoculaire zien abnormaliteiten zoals strabismus, medicijnen die van invloed kunnen zijn op de pupilgrootte, accommodatie, of invloed hebben aan het oogoppervlak (zoals allergie medicatie) en systemische ziekte die invloed kan hebben op het gezichtsvermogen, gezichtsscherpte ontwikkeling of het dragen van contactlenzen (zoals diabetes en Down-syndroom). Het is belangrijk om rekening te houden met eerdere optische correcties.
- c. **Passende controlegroep (onbehandeld):** een placebo-gecontroleerde klinische studie waarbij deelnemers hun groepso opdracht niet kennen wordt over het algemeen als de gouden standaard beschouwd. De meest geschikte controlegroep zal afhangen van de onderzochte interventie en **gerandomiseerde dubbele maskering** (onderzoeker en deelnemer onbekend met de groepen) moet waar mogelijk worden gebruikt om het potentieel voor bias te minimaliseren. Een gelijktijdige controlegroep is nodig om onderscheid te maken tussen de natuurlijk afnemende myopieprogressie en seizoensprogressie te onderscheiden van het behandelingseffect. Behandelings- en controlegroepen idealiter moeten worden afgestemd op factoren zoals leeftijd, startende refractieve fout, tijd buitenshuis, etniciteit en ouderlijke myopie status, omdat bekend is dat deze factoren allemaal van invloed zijn op de progressie.
- i. **Farmaceutische studies:** de aanbevolen placebo is het voertuig gebruikt in de actieve behandelingsinterventie **zonder** dat het actieve farmaceutische middel in de behandelingsgroep wordt geëvalueerd.
 - ii. **Contactlens en OK studies:** de beste keuze voor een controlegroep is afhankelijk van de lenzen die worden geëvalueerd. De controlegroep in een zachte contactlens studie zou bijvoorbeeld idealiter een contactlens dragen gemaakt van hetzelfde materiaal en de optiek mag niet de perifere defocus veranderen. OK behandelingsonderzoeken kunnen onmogelijk dubbel gemaskeerd worden en unifocale brillenglazen zijn eerder gebruikt als de controlegroep.
 - iii. **Multifocale brillenglazen studies:** controlegroepen gebruiken in het algemeen unifocale brillenglazen. Het is niet mogelijk om bifocale brillenglazen te maskeren.
- d. **Randomisatie en stratificatie:** randomisering is een essentieel onderdeel van een klinisch onderzoek die potentiële verwarrende basiskenmerken (zowel bekende als onbekende) verdeelt over de behandelingsgroepen en de controle. Randomisering moet worden toegewezen **nadat** de onderzoeker heeft bevestigd dat de deelnemer in aanmerking komt voor deelname aan de klinische proef en wordt beheerd met behulp van een online portaal dat belangrijke geschiktheidscontroles vereist voordat de toewijzing van de randomization wordt onthuld. Stratificatie van randomisatie door sleutelfactoren waarvan bekend is dat ze de myopieprogressie beïnvloeden, zoals leeftijd en etniciteit, moeten worden overwogen. Bij de analyse van de gegevens moet een **intent-to-treat filosofie** worden gehanteerd.

- e. **Maskering:** Dubbele maskering moet waar mogelijk worden toegepast.
- f. **Cycloplegie:** Cycloplegische refractie moet worden gebruikt bij het meten van primaire uitkomsten in studies van myopie progressie voor betere nauwkeurigheid. Het aanbevolen regime in klinisch onderzoek is twee druppels van 1% tropicamide gescheiden door vijf minuten met primaire uitkomst na 30 minuten nadat de eerste druppel tropicamide is ingedruppeld (hoewel rekening houdend met etniciteit/iriskleur).
- g. **Beoordeling van rebound:** versnelling van de ooggroei na beëindiging van de behandeling wordt "rebound" genoemd. Studies die zijn ontworpen om potentiële rebound te evalueren, moeten een follow-up van minimaal 1 jaar hebben na het stoppen van de behandeling, waarbij alle deelnemers worden overgeschakeld op de controle behandeling, maar ethische implicaties moeten worden overwogen.
- h. **Veiligheid.**
 - i. **Gestandaardiseerde bijwerking rapportage:** een **bijwerking** is "elke ongewenste gebeurtenis in een patiënt of deelnemer aan het klinisch onderzoek" een geneesmiddel of apparaat toegediend, die "geen oorzakelijk verband" hoeft te hebben en om het even welk ongunstig en onbedoeld teken, symptoom of ziekte kan zijn die met het gebruik van een medisch hulpmiddel of een drug wordt geassocieerd. De rapportage van bijwerkingen moet op een gestandaardiseerde manier en binnen een tijdschema aan de aangewezen instanties plaatsvinden.
 - ii. **Oculaire gezondheid:** bij het basisonderzoek van elke proef moet een gedetailleerd anterieure en posterioere segment, inclusief binoculair zien beoordeling, worden uitgevoerd. Bij elke follow-up bezoek is fundus evaluatie nuttig voor het detecteren van de perifere retinale veranderingen.
 - iii. **Gezichtsscherpte:** Logmar **gezichtsscherpte** moet worden gebruikt voor de beoordeling van de veiligheid en voor de beoordeling van eventuele gevolgen van optische, farmaceutische of milieuwijzigingen, zowel tijdens als na de behandeling. Leessnelheid kan nuttig zijn omdat deze beter blijkt te correleren met de kwaliteit van leven in verband met het gezichtsvermogen (tevredenheid over het **functionele gezichtsvermogen**) dan met een hoge contrasterende gezichtsscherpte.
 - iv. **Dysphotopsie:** Dysphotopsie, zoals schittering, is van belang in myopie controlestrategieën die de lichtniveaus beïnvloeden, het lichtspectrum veranderen dat het oog binnenkomt, de pupil verwijden of optische juncties opleggen (zoals verschillende of alternerende sterkte SCL optische zones) binnen de pupil opleggen.
- i. **Klinisch significant effect:** het definiëren en rapporteren van een klinisch significant effect is belangrijk in de klinische uitkomst studies. Het gemiddelde en standaarddeviatie van het verschil in progressie tussen groepen, evenals een grondige beschrijving van de groepen en eventuele bijbehorende P-waarden, en 95% betrouwbaarheidsinterval waarden moeten ook worden gerapporteerd. Als er een procentuele afname van myopie progressie is, moeten ook de duur van de behandeling, steekproefpopulatie, en de studieopzet worden meegenomen. Andere manieren om de doeltreffendheid te rapporteren worden nader uitgewerkt in het volledige verslag.

II. UITKOMSTEN VAN KLINISCHE PROEVEN EN BIJBEHORENDE INSTRUMENTATIE

a. Primaire resultaten: axiale lengte en refractieve veranderingen.

i. **Axiale lengte:** Dit wordt gedefinieerd als de axiale afstand van de anteriore cornea tot het netvlies langs de lijn van het zicht. Myopie ontwikkeling en progressie heeft de neiging axiaal te zijn en er is een sterke correlatie tussen myopie progressie en veranderingen in axiale lengte. **Axiale lengtemetingen** kunnen worden uitgevoerd met behulp van contactmethoden zoals **ultrasone biometrie** en contactloze methoden zoals **optische partiële coherentie interferometrie (PCI)**, en **optische coherentie tomografie (OCT)**. PCI en OCT zijn nauwkeuriger en herhaalbaarder dan ultrasone biometrie en worden aanbevolen. Bij de ontwikkeling van het protocol moet rekening worden gehouden met het effect van diurnale variaties, accommodatie en veranderingen in de intraoculaire druk op de axiale lengtemeting.

ii. **Refractie meting:** objectieve refracties met behulp van een autorefractor tijdens het controleren van de accommodatie moet worden gebruikt. Autorefactoren hebben een reproduceerbaarheid van $\sim \pm 0,21$ D, die een goed percentage van het behandelingseffect van 0,30 tot 0,50 D per jaar zou kunnen omvatten, maar autorefactoren vertonen een hogere precisie en minimaliseren onbewuste onderzoeker bias. Open-field autorefactoren worden aanbevolen om variabiliteit te minimaliseren als gevolg van residuele accommodatie en instrument myopie. De instrumenten moeten met regelmatige tussenpozen worden gevalideerd en gekalibreerd. Aangezien de standaard klinische refractie is ontworpen om één enkel eindpunt te genereren, kan het ten onrechte worden verondersteld dat een oog één enkele refractieve toestand heeft, maar als gevolg van oculaire aberraties kan de refractieve toestand aanzienlijk variëren over de hele pupil. Daarom wordt de voorkeur gegeven aan refractiemethoden die gebruik maken van een bekende pupillocatie, herhaalbaar in de tijd.

b. **Secundaire resultaten: Subjectieve informatie** over de draagervaring van het kind en effectiviteit van de behandeling of het begrip van de behandeling moet worden beoordeeld. **Compliance van de behandeling** is een belangrijk aspect dat bijdraagt aan het resultaat en de geldigheid van resultaten in een klinisch studie. Compliance kan worden verbeterd met behulp van SMS-berichten en gamification (het proces van het toevoegen van games of game-achtige elementen aan iets zoals een taak om deelname te stimuleren), het verzamelen van gegevens over activiteiten buiten de studiebezoeken met behulp van een vragenlijst/agenda (zoals nachtelijke of wekelijkse tussen studiebezoeken), met elektronische methoden om dit verder te verbeteren. Compliance kan ook worden ondersteund met behulp van schriftelijke **toestemmingsformulieren**. **Draagbare technologie** kan ook worden gebruikt om gedrags-/omgevingsgegevens vast te leggen.

III. **Exploratieve resultaten:** Exploratieve resultaten zoals **perifere refractie, accommodatieve veranderingen bij gebruik van optische apparaten, pupillometrie, anteriore segment in beeld brengen, posterioere segment in beeld brengen, buitenactiviteit/lichtniveaus, sclerale en corneale biomechanica** worden gebruikt om te helpen bij de voorspelling van doeltreffendheid voor individuen, om het controlemechanisme beter te begrijpen of om veiligheidsaspecten te onderzoeken.

TABEL 5. Verwachte minimale data-verzameling voor elke behandelingsmethode

Behandelingsmethode	Scherpte afstand	Scherpte nabij	Pupil grootte	Cycloplegische refractie	As-lengte	Accommodatie Amplitude	Contrast Gevoeligheid	Lens Centratie	Draagtijd	Instillatie Compliance
Brillen	X	X	X	X	X	X	X	-	X	-
Zachte multifocale contactlenzen	X	X	X	X	X	X	X	X	X	-
Orthokeratologie	X	X	X	X	X	X	X	X	X	-
Farmaceutica	X	X	X	X	X	X	X	-	-	X

Referentie: 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>

Erkenning

Een lijst van de leden van het IMI-Comité, in het bijzonder de IMI Klinische Myopie Controle Onderzoeken en Instrumentatie Rapport, white paper zelf is te vinden op <https://www.myopiainstitute.org/IMI-White-papers.html>. Bedankt aan Praveen bandela voor zijn professionele hulp in deze samenvatting. De publicatiekosten van de klinische samenvatting werden ondersteund door donaties van het Brien Holden Vision Institute, Carl Zeiss Vision, CooperVision, Essilor, Alcon en Vision impact Institute.

Correspondentie

Brien Holden Vision Institute Ltd
Level 4, North Wing, Rupert Myers Building, Gate 14 Barker Street,
Universiteit van Nieuw-Zuid-Wales, UNSW NSW 2052
m. jong@bhvi.org
+ 612 9385 7516