

## KLINISCHE SAMENVATTING

# IMI Interventies voor het Ontstaan en Progressie van Myopie 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, Australia.

Christine F. Wildsoet, DipAppSci (Optom), BSci (Hons Pharm), PhD

Voorzitter van het IMI-Comité

Berkeley Myopia Research Group, School of Optometry & Vision Science Program, University of California Berkeley, Berkeley, CA, USA

---

## INLEIDING

Het gepubliceerde IMI interventie white paper geeft een overzicht van het onderzoek naar myopie-gerelateerde interventies, georganiseerd in vier categorieën: **optisch, farmacologisch, gedrags- en chirurgisch**. Het bewijs voor de doeltreffendheid van de behandeling in de relevante gepubliceerde studies werden geëvalueerd en er werden aanbevelingen gedaan op basis van de kwaliteit van de studies en de sterkte van het bewijs. Een overzicht van de belangrijkste bevindingen van dit verslag wordt hier gegeven.

## BELANGRIJKSTE BEVINDINGEN

### *Optische interventies*

Het gebruik van **brillenglazen** voor het vertragen van myopie progressie heeft vele voordelen ten opzichte van andere optische opties voor kinderen, in de zin dat ze gemakkelijk zijn aan te passen, meestal goed geaccepteerd en getolereerd worden, betaalbaar zijn voor de meeste mensen, en minimaal invasief zijn. Op brillenglazen gebaseerde interventies omvatten zowel standaard- als aangepaste **enkelvoudige designs, evenals bifocale en progressieve brillenglazen**.

De resultaten uit dierstudies voorspellen dat ondercorrectie van myopie met **unifocale brillenglazen**, waarbij resterende myopie-fout voor het kijken of afstand, de progressie zal vertragen. Echter, sinds 2000, drie gerandomiseerde klinische studies die het effect van ondercorrectie (door + 0,50 tot + 0,75 D, over 1,5 aan 2,0 jaar) onderzochten, vonden ofwel verhoogde progressie van de myopie of geen voordeel, in vergelijking met progressie bij volledig gecorrigeerde enkelvoudige bril dragers. Een recente studie op het platteland van China, waarin de progressiecijfers bij kinderen met onbedoeld ongecorrigeerd of ondergecorrigeerd werden onderzocht, leverde echter tegenstrijdige resultaten op, die wijzen op waarschijnlijk verwarrende factoren. Dat opzettelijke ondercorrectie leidt tot gedragsveranderingen, waaronder gereduceerde buitenactiviteiten, is een van de mogelijke verklaringen voor deze verschillende onderzoeksresultaten.

---

Een recente studie op het platteland van China, waarin de progressiecijfers bij kinderen onbedoeld ongecorrigeerd of ondergecorrigeerd werden onderzocht, leverde echter tegenstrijdige resultaten op, die wijzen op waarschijnlijk verwarrende factoren.

---

Andere bevindingen uit dierstudies bieden sterk bewijs voor bijdragen van de perifere retina aan de regulering van de ooggroei en de ontwikkeling van refractieve fouten. Van belang, het opleggen van hyperopische defocus

op de retinale periferie versnelt de ooggroei, terwijl het omgekeerde waar is voor opgelegde myopie. Gebaseerd op berichten van relatieve perifere hyperopie in myope ogen gecorrigeerd met enkelvoudige brillenglazen wordt gespeculeerd dat dergelijke hypermetropische fouten de progressie van myopie kunnen stimuleren. Nochtans, gerandomiseerde klinische proeven van drie **nieuwe brillenglazen-ontwerpen** gericht op het verminderen van relatieve perifere hyperopie leverde over het algemeen teleurstellende resultaten, waarbij geen klinisch significante afname in de progressie van de myopie werd bereikt. Evenzo, twee recentere proeven, waarbij een positief asferisch lensontwerp (MyoVision lens), bij Japanse kinderen en de andere; een combinatie van relatieve perifere myope defocus en een progressieve additie zone voor nabij, vond geen voordeel van beide.

Het gebruik van **bifocale brillen** voor myopie controle kent een lange geschiedenis, de traditionele reden voor het gebruik ervan is om de lag van de accommodatie tijdens het langdurig nabij werken te verminderen of te elimineren. Accommoderende lag's zijn een bron van hyperopische defocus, waarvan bekend is dat in dierstudies de ooggroei versnelt. De mogelijkheid dat aanhoudende ciliaire spiercontractie nadelige invloed kan hebben op de ooggroei, misschien door interacties met de bovenliggende sclera, is ook het onderwerp van speculatie geweest. **Multifocale brillenglazen** worden gebruikt met een soortgelijke logica als bifocale brillen. Hoe dan ook, het verminderen van accommodatie door het voorschrijven van multifocale brillen kan voordelig zijn. Voorts veroorzaken alle multifocale lensontwerpen, inclusief bifocale lens ontwerpen, relatieve myope shifts in perifere refractieve fouten ervaren door het superiore retina. Echter, op een paar uitzonderingen na, resultaten van klinische proeven van hetzelfde onderzoek hebben dubbelzinnige resultaten opgeleverd, een van de eerste heeft betrekking op een met hoog ingezette executive bifocale brillenglazen met base-in prisma voorgeschreven aan een subgroep van proefpersonen die ook de beste myopie controle toonde. Dergelijke verschillen in studieresultaten wijzen opnieuw op het belang van gedrag als een versturende variabele. In het geval van multifocale brillen, suggereerden de resultaten van een onderzoek bij Japanse kinderen dat kinderen niet altijd gebruik maken van de progressieve/additie zone voor nabij kijken. Dus wordt er verwacht dat hoog ingezette executive bifocale brillenglazen de compliance verbeteren, zoals mogelijk prisma-voorschriften voor mensen met een exoforie voor nabij.

Aangaande **Contactlenzen**, de literatuur over de effecten op myopie progressie bij het dragen van conventionele enkelvoudige zachte contactlens is beperkt, hoewel aanzienlijke ontwerp-afhankelijke verschillen in de effecten op perifere (off-axis) refractieve fouten zijn gerapporteerd, waarbij sommige ook een toename van relatieve hypermetropie vermelden. Twee recente studies met enkelvoudige vorm stabiele lenzen hebben bevestigd dat het gebruik ervan geen negatieve invloed heeft op axiale lengte groei en tegelijkertijd de oude overtuiging dat dergelijke lenzen de progressie van de myopie vertragen tenietgedaan; in plaats daarvan werd schijnbare myopie controle toegeschreven aan geïnduceerde corneale afvlakking. Proeven van multifocale zachte contactlenzen, die in de meeste gevallen een off-label gebruik van presbyope correctie vertegenwoordigen, hebben veel betere resultaten opgeleverd. Voor 8 studies gepubliceerd in de periode 2011-2016, was er 38,0% reductie van myopie progressie en 37,9% reductie van axiale lengte groei, dit is op steekproef-gemiddelden gebaseerd bewijs. Interstudie verschillen in meetprotocollen en oculaire profielen van proefpersonen worden weerspiegeld in interstudie verschillen in uitkomsten, geïndexeerd door refractieve fout versus axiale lengte veranderingen. Zo rapporteren sommige studies een grotere vertraging van de myopie progressie dan van axiale lengte groei, terwijl het omgekeerde waar was voor sommige anderen, en voor nog weer anderen, veranderingen in myopie progressie ongeveer overeenkomende veranderingen in axiale lengte groei liet zien. Concentrische ring-ontwerpen lijken bijvoorbeeld betere controle te bieden over axiale lengte groei dan progressieve ontwerpen (44,4 vs. 31,6%), maar hun effecten op de progressie van de myopie waren vergelijkbaar (36,3 vs. 36,4%). In termen van doeltreffendheid van de behandeling, effecten op axiale lengte groei moeten altijd zwaarder wegen.

---

Interstudie verschillen in meetprotocollen en oculaire profielen van proefpersonen worden weerspiegeld in interstudie verschillen in uitkomsten, geïndexeerd door refractieve fout versus axiale lengte veranderingen

---

**Orthokeratologie (OK)** omvat het omvormen (afvlakken) van de cornea om myope refractieve sterkte te verminderen. Het aanvankelijke doel van OK was om de noodzaak van een optische correcties overdag te elimineren en de ontwikkeling van het reverse geometry vormstabiele gasdoorlatende lens ontwerp heeft een revolutie teweeggebracht in OK, door het mogelijk te maken voldoende omvorming van de cornea te bereiken

door 's nachts de lens te dragen. OK heeft ook bewezen zeer effectief te zijn in het vertragen van axiale lengte groei bij myopen. Omdat de afvlakking van de cornea met OK grotendeels beperkt is tot de centrale cornea, resulteert het ook in relatieve myope shifts in perifere refractieve fouten, wat overeenkomt met één verklaring voor het myopie controle effect, hoewel een rol voor veranderde hoge orde aberraties niet kan worden uitgesloten. Dat relatieve behandelingseffectiviteit met de tijd kan afnemen wordt gesuggereerd, hoewel de interpretatie van longitudinale gegevens vertroebeld is door een aantal factoren, waaronder de goed gedocumenteerde leeftijdsgebonden vertraging van myopie progressie. Dat vroegtijdige beëindiging van OK behandeling zou kunnen leiden tot een versnelling van de rebound in axiale lengte groei wordt ook gesuggereerd door de resultaten van een paar studies bij kinderen, hoewel soortgelijke trends niet duidelijk zijn in resultaten voor universitaire studenten met volwassenen, progressieve myopie. Nogmaals, er wordt een waarschuwing geboden bij het interpreteren van dergelijke verschillen, aangezien de optische hulpmiddelen die worden gebruikt om myopie te corrigeren, waarschijnlijk een significant effect/invloed hebben op het gedrag, vooral bij kinderen.

### **Farmacologische controle**

Van de geneesmiddelen die werden getest om de progressie van myopie onder controle te houden, tot op heden heeft **atropine** heeft zowel de klinische proeven als de klinische praktijk gedomineerd, waar het nu op grote schaal, meestal off-label, wordt gebruikt. Atropine is een niet-selectieve onomkeerbare antimuscarinische antagonist, zoals blijkt uit de langdurige mydriasis en cycloplegie geïnduceerd door één druppel topische 1% atropine. Met betrekking tot oogzorg heeft het een lange geschiedenis van gebruik, als een cycloplegisch middel voor het evalueren van refractieve fouten bij zeer jonge kinderen en het penaliseren van het voorkeursoog in amblyopie therapie; het wordt ook soms gebruikt als een onderdeel van de therapie voor uveale inflammatoire aandoeningen.

In termen van de beoordeling van de werkzaamheid van topische atropine als een myopie controle therapie, weerspiegelen de behandelingseffect veranderingen in axiale lengte aantoonbaar nauwkeuriger dan refractieve foutgegevens, omdat ze vrij zijn van het versturende effect van de cycloplegie. Zelfs met lage concentraties van atropine, wat bij het chronische gebruik kan leiden tot aanzienlijke intraoculaire accumulatie en dus cycloplegie in loop van de tijd en dus het is niet verwonderlijk dat gegevens over de refractie doorgaans betere controle suggereren dan equivalente axiale lengte gegevens. Zo is de werkzaamheid van de laagste, 0,01% concentratie opgenomen in de ATOM-reeks van klinische studies uit Singapore, onlangs op de proef gesteld door de resultaten van een korte (12 maanden), doseringsstudie uit Hong Kong. Niettemin zijn hoge concentraties, bijvoorbeeld 1% zoals gebruikt in zeer vroege studies, gekoppeld aan grotere bijwerkingen en rebound-effecten na beëindiging van een langdurige behandeling. De gegevens van de klinische studie wijzen ook op individuele verschillen in responsiviteit en veranderingen in de doeltreffendheid van de behandeling na verloop van tijd. Hoewel er dus weinig twijfel bestaat over de werkzaamheid van topische atropine als een myopie controle therapie, zijn er nog veel vragen met betrekking tot de optimale dosering regimes die nog moeten worden opgelost.

---

Niettemin zijn hoge concentraties, bijvoorbeeld 1% zoals gebruikt in zeer vroege studies, gekoppeld aan grotere bijwerkingen en rebound-effecten na beëindiging van een langdurige behandeling

---

Andere farmacologische agentia onderworpen aan klinische onderzoek voor myopie controle omvatten oraal **7-methylxanthine** (7-MX), een adenosine-antagonist. Het gebruik ervan is beperkt tot Denemarken, waar de enige klinische studie van 7-MX is uitgevoerd en waar het nu is goedgekeurd voor gebruik als tabletten, met vergoeding van de Deense nationale ziektekostenverzekering voor patiënten tot 18 jaar oud. Hoewel het relatief ondoeltreffend lijkt in vergelijking met andere behandelingsmogelijkheden voor myopie controle, zijn 7-MX evenals cafeïne, waarvan 7-MX een metabole bijproduct is, het doelwit van gerelateerde studies bij apen.

Aanbevelingen voor het gebruik van oculaire hypotensieve geneesmiddelen voor myopie controle verschijnen in een aantal vroege publicaties, het onderliggende uitgangspunt is dat het verlagen van de IOP de spanning op de wand van het oog verlaagt en oculaire verlenging zou verminderen. In dit verband zijn er meldingen van positieve behandelingsresultaten voor epinefrine, labetalol, een combinatie van pilocarpine en timolol, en timolol alleen, hoewel de resultaten van een grote gerandomiseerde klinische studie van tweemaal daags

topische 0,25% timolol, een niet-selectieve bèta-adrenerge antagonistisch, teleurstellend waren. Echter, recente positieve bevindingen in twee onafhankelijke dierstudies, waarbij latanoprost, een prostaglandine analoog, en brimonidine, een alpha2 adrenerge agonist betrokken zijn, hebben hernieuwde belangstelling voor deze benadering van myopie controle, met potentiële profylactische verdienste, als myopie gekoppeld is aan een verhoogd risico op glaucoom.

### **Omgevingsinvloeden & de Rol van Buitentijd**

De resultaten van een reeks invloedrijke studies wijzen op het belang van de **tijd buitenshuis**, dat lijkt bescherming te bieden tegen de ontwikkeling van myopie, met enigszins zwakker bewijsmateriaal dat een verband legt tussen verhoogde tijd in buitenshuis en een vertraagde progressie van myopie. Het onderliggende mechanisme voor dit outdoor-effect blijft onopgelost. Dat de verhoogde intensiteit van het zichtbare licht buitenshuis een factor kan zijn die bijdraagt tot het ontstaan van dit effect, wordt ondersteund door gegevens uit dierstudies die betrekking hebben tot vorm deprivatie-geïnduceerde myopie, die wordt geremd door blootstelling aan fel licht, maar resultaten van studies die betrekking hebben op lens-geïnduceerde myopie minder overtuigend zijn. Hoewel een studie uit China een afname van het incident myopie meldde een jaar na de **verhoging van het lichtniveau** in schoollokalen, van ongeveer 100 tot 500 Lux, moet worden opgemerkt dat het hogere lichtniveau ver onder het niveau ligt dat gewoonlijk wordt gebruikt in verwante dierstudies. Het aanvankelijke lichtniveau (100 lux) is echter ook naar moderne maatstaven relatief laag, in overeenstemming met het denkbeeld dat dim licht myopigenic is. Terwijl een andere studie een associatie meldde tussen het gebruik van fluorescerende bureaulampen en myopie, controleerde het niet voor sociaal-economische status.. Tot op heden is er geen onderzoek gedaan naar de eventuele invloed van nieuwere lichtbronnen, zoals lichtdioden (LED's). Afgezien van de mogelijke impact van verschillen in de soorten activiteiten die worden ondernomen in binnen-en buitenomgevingen, ook van mogelijke relevantie voor het beschermende effect van blootstelling buitenshuis, zijn verschillen in retinale beeld profielen (ruimtelijke, temporale & defocus).

Studies die wijzen op een beschermende rol van blootstelling buitenshuis hebben ook de aandacht gewekt voor het mogelijke verband tussen **vitamine D** - tekort en myopie, aangezien synthese van vitamine D in de huid, die aanzienlijk bijdraagt aan de serumgehalten, gekatalyseerd wordt door ultraviolette straling en dus afhankelijk is van blootstelling aan zonlicht. Echter, de huidige gegevens hebben de neiging te pleiten tegen een oorzakelijk verband tussen vitamine D - tekort en myopie; in plaats daarvan zijn de vitamine D-niveaus in het serum waarschijnlijker een surrogaat voor blootstelling buitenshuis.

### **Chirurgische ingrepen**

Procedures voor het stabiliseren van de sclera, door middel van het voorkomen of vertragen van verdere axiale verlenging in hoog myope ogen, zijn gericht op het verminderen of het elimineren van geassocieerde pathologische retinale en choroïdale complicaties. Interventies vallen in drie hoofdcategorieën: sclerale buckling operaties, sclerale injectie-gebaseerde behandelingen en sclerale collageen cross-linking. Alleen de eerste van deze opties is in de kliniek substantieel toegepast, terwijl de andere twee op dit moment grotendeels experimenteel zijn. In het geval van de eerstgenoemde zijn de operaties meestal beperkt tot onstabiele, hoog myope ogen en posterieure sclerale buckling, waarbij donorscleraal weefsel wordt geïmplanteerd over de posterieure pole. Tot op heden zijn er twaalf gerelateerde studies gepubliceerd, voornamelijk met retrospectieve gevallen of case-control Series, met over het algemeen positieve uitkomsten, hoewel veel publicaties geen belangrijke chirurgische details bevatten.

---

Tot op heden zijn er twaalf gerelateerde studies gepubliceerd, voornamelijk met retrospectieve casus of casus-controle series, met over het algemeen positieve resultaten, hoewel veel publicaties geen belangrijke chirurgische details

---

### **Conclusie**

Er zijn momenteel meerdere mogelijkheden om in alle categorieën in te grijpen, waarbij de mogelijkheden binnen elke categorie blijven groeien. Echter, op dit moment, er is geen "one size fits all" interventie voor de preventie of vertragen van de progressie van myopie en de meeste opties schieten tekort om 100%

werkzaamheid te bereiken, althans over een langere periode. Verder onderzoek is van cruciaal belang voor het begrijpen van de onderliggende mechanismen, en dus de factoren die bijdragen aan deze variabiliteit, en is ook van fundamenteel belang voor het ontwikkelen van wetenschappelijk onderbouwde aanbevelingen voor behandelingen en combinaties daarvan. Ontwikkelingen in deze ruimte tot op heden kunnen grotendeels worden gezien als een incrementele van aard en dus er is ook ruimte en een behoefte aan onderzoek naar meer nieuwe benaderingen van myopie controle.

**Referentie:** Wildsoet CF, Chia A, Cho P, Guggenheim JA, Polling JR, Read S, et al. IMI - Interventions Myopia Institute: Interventions for Controlling Myopia Onset and Progression Report. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2019;60(3):M106-M31.

### **Erkenning**

Een lijst van de leden van het IMI-Comité, met name de IMI-interventies voor Interventies voor het Ontstaan en Progressie van Myopie Rapport, en white paper zelf vindt u op <https://www.myopiainstitute.org/IMI-White-papers.html>. Dank aan Dr. Maria Markoulli voor haar professionele hulp in deze samenvatting. De publicatie- en vertaalkosten van de klinische samenvatting werden ondersteund door donaties van het Brien Holden Vision Institute, Carl Zeiss Vision Institute, 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