

SOMMARIO CLINICO

Resoconto IMI sugli interventi relativi all'insorgenza della miopia e alla sua progressione

Christine F. Wildsoet, DipAppSci (Optom) BSci (Hons Pharm) PhD
Committee Chair IMI
Berkeley Myopia Research Group, School of Optometry & Vision Science Program, University of California Berkeley, Berkeley, CA, USA

INTRODUZIONE

Il white paper sugli interventi IMI è una rassegna degli studi effettuati considerando gli interventi da effettuare sulla miopia divisi in quattro categorie: **interventi di natura ottica, controllo farmacologico, regole comportamentali e interventi chirurgici**. Le evidenze relative all'efficacia dei trattamenti contenute in importanti studi pubblicati sono state riportate in una serie di raccomandazioni in base alla qualità degli studi e all'evidenza scientifica. In questo rapporto viene fornita una panoramica dei principali risultati.

RISULTATI PRINCIPALI

Interventi di natura ottica

Per i bambini utilizzare occhiali per rallentare la progressione miopica presenta molti vantaggi rispetto ad altre opzioni di natura ottica, in quanto sono facili e comodi da utilizzare, ben accettati e tollerati dalla maggior parte degli adolescenti e per nulla invasivi. I dati analizzati sulle lenti oftalmiche includono **geometrie monofocali standard e personalizzate oltre a geometrie bifocali e progressive**.

I risultati degli studi sugli animali dimostrano che la sottocorrezione della miopia con **lenti monofocali**, lasciando un vizio refrattivo miopico per lontano, rallenterà la progressione. Tuttavia dagli anni 2000 tre studi clinici randomizzati che hanno esaminato l'effetto della sottocorrezione (da +0.50 a +0.75 D, da 1.5 a 2.0 anni), hanno riscontrato un aumento della progressione miopica o nessun beneficio rispetto alla progressione riscontrata in chi utilizzava la correzione completa. Tuttavia, uno studio recentemente condotto nella Cina rurale ha esaminato la progressione miopica in bambini involontariamente sottocorretti oppure non corretti producendo risultati contraddittori e creando possibili fattori di confusione. Una sottocorrezione intenzionale porta a cambiamenti comportamentali, compresa una ridotta attività all'aperto, e potrebbe essere tra le possibili spiegazioni dei diversi risultati ottenuti.

Tuttavia, uno studio recentemente condotto nella Cina rurale ha progressione miopica in bambini involontariamente sottocorretti oppure non corretti producendo risultati contraddittori e creando possibili fattori di confusione.

Altri risultati ottenuti su animali evidenziano una forte evidenza del contributo della retina periferica nella regolazione della crescita dell'occhio e nello sviluppo del vizio refrattivo. Da notare, l'imposizione di uno

sfuocamento ipermetropico a livello della periferia della retina accelera la crescita dell'occhio, mentre il contrario è valido per uno sfuocamento miopico indotto. Sulla base di report relativi al defocus ipermetropico periferico indotto dalla correzione della miopia con lenti monofocali è stato ipotizzato che questa condizione possa guidare la progressione miopica. Tuttavia studi clinici randomizzati effettuati usando **tre geometrie di lenti oftalmiche progettate per ridurre l'ipermetropia periferica** hanno prodotto risultati abbastanza deludenti, senza aver ottenuto una sostanziale riduzione della progressione miopica. Allo stesso modo due studi più recenti, uno specifico che riguardava lenti con asfericità positiva (lenti MyoVision) condotto su bambini giapponesi ed un altro effettuato con una lente che introduceva una combinazione fra una miopizzazione periferica ed una zona di progressione per vicino, non ha introdotto alcun beneficio.

L'utilizzo delle **lenti bifocali** per il controllo della progressione miopica ha una lunga storia, tradizionalmente il loro impiego è quello di ridurre o eliminare il lag accomodativo durante la visione prossimale prolungata. Il lag accomodativo introduce un defocus ipermetropico che, come è stato evidenziato da studi effettuati sugli animali, accelera la crescita degli occhi. La possibilità che la prolungata contrazione del muscolo ciliare possa influenzare negativamente la crescita dell'occhio, probabilmente attraverso le interazioni con la sclera, è stata anche oggetto di svariate ipotesi.

Le lenti progressive sono utilizzate con indicazioni simili a quelle considerate per le lenti bifocali. In ogni caso ridurre l'accomodazione attraverso l'utilizzo di lenti multifocali potrebbe essere utile. Inoltre, tutte le geometrie di lenti multifocali comprese le lenti bifocali, introducono un defocus miopico nella retina periferica superiore. Tuttavia, con poche eccezioni, i risultati degli studi clinici effettuati usando lenti multifocali hanno prodotto risultati contrastanti, in uno dei primi in cui venivano utilizzate lenti bifocali executive con l'aggiunta di prismi a base interna prescritte ad uno dei sottogruppi di soggetti coinvolti hanno garantito i risultati migliori nel controllo della miopia. I differenti risultati ottenuti negli studi sottolineano ancora una volta l'importanza delle abitudini comportamentali come possibile variabile che crea confusione. Ad esempio, considerando le lenti multifocali, i risultati ottenuti in uno studio effettuato su bambini giapponesi hanno evidenziato che questi non utilizzano sempre la zona di lente in cui era presente addizione per la visione prossimale. Per questo motivo ci si può aspettare che valori più alti di addizione possano migliorare la compliance, così come la prescrizione di prismi sia appropriato per i soggetti con exoforia da vicino.

Passando alle **lenti a contatto**, la letteratura relativa agli effetti delle lenti morbide a visione singola convenzionali sulla progressione miopica è limitata, anche se sono state evidenziate sostanziali differenze sugli effetti indotti dalle diverse geometrie sul vizio refrattivo periferico (fuori asse), con aumenti dell'ipermetropia periferica relativa introdotti da alcune di loro. Due recenti studi effettuati utilizzando lenti gas permeabili a visione singola hanno confermato che il loro utilizzo non ha effetti sull'allungamento assiale, confutando allo stesso tempo la vecchia convinzione che con queste lenti è possibile rallentare la progressione della miopia; l'apparente controllo della miopia evidenziato in alcuni studi è stato attribuito all'appiattimento corneale. L'impiego di lenti a contatto morbide multifocali, nella maggior parte dei casi rappresentato da un utilizzo off-label di soluzioni per compensare la presbiopia, ha fornito risultati molto più promettenti. Considerando 8 studi pubblicati nel periodo 2011-2016, sulla base delle medie ponderate per dimensione del campione è stato evidenziato un rallentamento del 38,0% della progressione miopica ed un rallentamento del 37,9% dell'allungamento assiale.

Le differenze tra i protocolli dei diversi studi e tra le misurazioni dei profili oculari dei soggetti si riflettono anche sui differenti risultati ottenuti fra i diversi studi, indicizzati rispetto al vizio refrattivo e rispetto alla variazione della lunghezza assiale.

Pertanto alcuni studi riportavano un rallentamento maggiore della progressione della miopia rispetto all'allungamento assiale, mentre il contrario era vero per altri e per altri ancora i cambiamenti nella progressione della miopia corrispondevano approssimativamente ai cambiamenti nell'allungamento assiale. Per esempio l'utilizzo di geometrie ad anelli concentrici sembra offrire un migliore controllo sull'allungamento assiale rispetto alle geometrie progressive (44.4 vs 31.6%), tuttavia i loro effetti sulla progressione della miopia erano simili (36.3

Le differenze tra i protocolli dei diversi studi e tra le misurazioni dei profili oculari dei soggetti si riflettono anche sui differenti risultati ottenuti fra i diversi studi, indicizzati rispetto al vizio refrattivo e rispetto alla variazione della lunghezza assiale.

vs 36.4%). In termini di efficacia del trattamento, occorre sempre dare maggior peso agli effetti sull'allungamento assiale.

L'Ortocheratologia (OK) rimodella (appiattendendo) la cornea per ridurre i vizi refrattivi miopici. Lo scopo iniziale delle lenti per OK era legato alla necessità di eliminare l'uso di correzioni ottiche durante il giorno e lo sviluppo di lenti rigide gas permeabili a geometria inversa ha rivoluzionato questa tecnica, consentendo di ottenere un rimodellamento corneale notturno sufficiente per tutto il giorno. Le lenti per OK si sono anche dimostrate molto efficaci nel rallentare l'allungamento assiale nei soggetti miopi. Poiché l'appiattimento della cornea con lenti per OK è limitato alla cornea centrale, viene introdotto un defocus miopico periferico, che spiegherebbe il suo effetto sul controllo della progressione miopica sebbene non possa essere escluso anche un ruolo delle aberrazioni di alto ordine indotte. È stato riportato che l'efficacia relativa del trattamento può diminuire con il tempo, anche se l'interpretazione dei dati longitudinali è confusa da una serie di fattori, tra cui il ben documentato rallentamento della progressione della miopia correlato all'età. E' stato anche evidenziato in alcuni studi effettuati su bambini che l'interruzione anticipata del trattamento OK potrebbe portare ad un effetto rebound con accelerazione dell'allungamento assiale, sebbene un simile comportamento non è stato evidenziato in studi effettuati su studenti universitari con miopia progressive ad esordio tardivo. Ancora una volta bisogna prestare attenzione nell'interpretazione di tali differenze, poiché è probabile che le soluzioni ottiche utilizzate per compensare la miopia abbiano avuto un impatto significativo sul comportamento, specialmente nei bambini.

Controllo farmacologico

Tra i farmaci sperimentati per il controllo della progressione miopica, **l'atropina** ad uso topico fino ad oggi ha dominato il panorama degli studi clinici ma anche quello della pratica, dove ora viene ampiamente utilizzata per lo più in modalità off-label. L'atropina è un antagonista antimuscarinico irreversibile non selettivo, come si evince dalla prolungata midriasi e ciclopegia indotta da una goccia di atropina topica all'1%. In relazione al suo utilizzo ha una storia di lungo come agente ciclopegico per la valutazione dei vizi refrattivi nei bambini piccoli e anche per penalizzare l'occhio preferito nel trattamento dell'ambliopia; occasionalmente viene anche utilizzata come parte della terapia per le infiammazioni uveali.

Al fine di valutare l'efficacia dell'atropina ad uso topico utilizzata come trattamento per il controllo della progressione miopica, probabilmente le variazioni della lunghezza assiale riflettono in modo più accurato gli effetti del trattamento rispetto ai dati relativi al vizio refrattivo non essendo condizionati dall'effetto della ciclopegia. Anche se con basse concentrazioni di atropina il continuo utilizzo può portare ad un suo significativo accumulo intraoculare e quindi a ciclopegia, per tanto non sorprende che i dati relativi al vizio refrattivo suggeriscano un maggior controllo rispetto ai dati relativi alla lunghezza assiale equivalente.

Pertanto l'efficacia della concentrazione più bassa pari allo 0.01% inclusa nella serie di studi clinici ATOM effettuati a Singapore sono stati recentemente messi in discussione dai risultati di uno studio di breve durata (12mesi) sui dosaggi effettuato ad Hong Kong. Tuttavia le alte concentrazioni, ad esempio 1%, utilizzate nei primi studi sono collegate a maggiori effetti collaterali e a maggior effetto rebound dopo la fine del trattamento. I dati degli studi clinici indicano anche differenze soggettive nella reattività e nei cambiamenti sull'efficacia del trattamento nel tempo. Pertanto, nonostante ci siano pochi dubbi sull'efficacia dell'atropina ad uso topico come trattamento per il controllo della progressione miopica, molte domande relative ai dosaggi sono ancora da chiarire.

Altri agenti farmacologici sottoposti a sperimentazione clinica per il controllo della miopia includono un antagonista dell'adenosina la **7-metilxantina (7-MX)** per via orale. Il suo utilizzo è limitato alla Danimarca, il sito dell'unico studio clinico sulla 7-MX e dove per ora è approvata per l'uso con compresse realizzate in farmacia con rimborso da parte dell'assicurazione sanitaria nazionale danese per i pazienti fino ai 18 anni di età. Anche se sembra relativamente inefficace rispetto ad altre opzioni per il trattamento della progressione miopica, la 7-MX e la caffeina di cui la 7-MX è un sottoprodotto metabolico, sono attualmente oggetto di studi in corso sulle scimmie.

Raccomandazioni sull'uso di farmaci ipotensivi oculari per il controllo della miopia si possono trovare in una serie di prime pubblicazioni con la premessa di ridurre la pressione intraoculare diminuendo la tensione sulle pareti oculari rallentando l'allungamento oculare.

A questo proposito si sono avuti risultati positivi utilizzando adrenalina, labetolo e con una combinazione di pilocarpina e timololo oltre al solo utilizzo di timololo, anche se i risultati ottenuti in un ampio studio clinico

Tuttavia le alte concentrazioni, ad esempio 1%, utilizzate nei primi studi sono collegate a maggiori effetti collaterali e a maggiori effetti rebound dopo la fine del trattamento.

randomizzato effettuato utilizzando timololo, un antagonista beta-adrenergico non selettivo, ad uso topico con una concentrazione del 0.25% utilizzato due volte al giorno sono stati deludenti.

Tuttavia recenti studi indipendenti effettuati su animali con latanoprost un antagonista adrenergico alfa2 equivalente della prostaglandina, e con la brimonidina, hanno portato risultati positivi e hanno rinnovato l'interesse per questo approccio al controllo della progressione miopica, con anche un potenziale effetto profilattico poiché alla miopia è associato un aumento del rischio di glaucoma.

Influenze ambientali & ruolo del tempo passato all'aria aperta

I risultati ottenuti da una serie di studi influenti sottolineano l'importanza del tempo trascorso all'aria aperta, che sembra offrire un aiuto contro lo sviluppo della miopia ma con una minor efficacia nel rallentamento della progressione miopica.

I meccanismi alla base di questi effetti del tempo trascorso all'aria aperta restano sconosciuti. Che l'aumento dell'intensità della luce visibile all'esterno possa essere un fattore determinante è supportato da risultati ottenuti con studi condotti su animali e basati su forme di miopia indotte da privazione, che sono inibite dall'esposizione a luce intensa, anche se i risultati di studi condotti su forme di miopia indotte da sfuocamento con lenti sono meno convincenti. Mentre uno studio condotto in Cina ha riportato una riduzione dell'incidenza di miopia un anno dopo aver **aumentato il livello di luce** nelle aule scolastiche, da 100 a 500 lux, va sottolineato che il livello di luce più alto è ben al di sotto di quello utilizzato tipicamente negli studi sugli animali. Tuttavia, il livello iniziale di luce (100 lux) è anche relativamente più basso rispetto agli standard moderni in linea con l'idea che la luce fioca sia miopigenica. Sebbene un altro studio abbia riportato un'associazione tra l'uso di luci fluorescenti da scrivania e miopia, senza però considerare lo stato socioeconomico. Ad oggi non sono stati condotti studi sull'eventuale influenza delle nuove sorgenti luminose, come le sorgenti a LED. Indipendentemente dal potenziale impatto delle diverse tipologie di attività svolte in ambienti interni ed esterni, anche i diversi profili dell'immagine retinica (spaziale, temporale & defocus) possono avere una potenziale rilevanza sull'effetto protettivo indotto dall'esposizione all'aria aperta.

Alcuni studi che indicano un ruolo protettivo dell'esposizione all'aria aperta hanno manifestato interesse ad un possibile legame tra carenza di **vitamina D** e miopia; poiché la vitamina D nella pelle, che contribuisce in modo significativo al suo livello nel siero, è catalizzata dalle radiazioni ultraviolette e quindi dipendente dall'esposizione alla luce solare. Inoltre dati recenti porterebbero ad essere contro una relazione causale tra carenza di vitamina D e miopia; anzi, i livelli sierici di vitamina D rappresenterebbero più probabilmente un surrogato dell'esposizione all'aria aperta.

Interventi chirurgici

Gli interventi chirurgici per stabilizzare la sclera, prevenendo un rallentamento dell'allungamento assiale negli occhi altamente miopi, mirano a ridurre o ad eliminare le complicanze patologiche retiniche e coroidali associate. Gli interventi rientrano in tre categorie principali: interventi chirurgici di buckling sclerale, trattamenti basati su iniezioni sclerali e cross-linking del collagene sclerale. Solo la prima di queste opzioni ha visto l'applicazione nella quotidianità, mentre le altre due sono rimaste, fino a questo momento, in gran parte sperimentali. Nel primo caso gli interventi chirurgici sono stati per lo più limitati agli occhi instabili ed altamente miopi e con buckling sclerale posteriore, in cui il tessuto sclerale del donatore è impiantato sul polo posteriore. Ad oggi sono stati pubblicati dodici studi correlati, per lo più riguardanti casi retrospettivi o serie caso-controllo, con esiti generalmente positive nonostante molte pubblicazioni non abbiano fornito dettagli degli interventi chirurgici.

Ad oggi sono stati pubblicati dodici studi correlati, per lo più riguardanti casi retrospettivi o serie caso-controllo, con esiti generalmente positive nonostante molte pubblicazioni non abbiano fornito dettagli degli interventi chirurgici.

CONCLUSIONI

Attualmente ci sono molteplici possibilità di intervento in tutte le categorie, con le opzioni previste per ogni tipologia di soluzione in continua evoluzione. Tuttavia in questo momento non esiste un intervento "che va bene per tutti" per prevenire o rallentare la progressione della miopia e la maggior parte delle opzioni non riescono a raggiungere il 100% di efficacia, almeno per un periodo prolungato. Ulteriori ricerche sono fondamentali per comprendere i meccanismi associati alla loro efficacia e quindi i fattori che contribuiscono alla loro variabilità; è

anche fondamentale sviluppare raccomandazioni basate sull'evidenza dei trattamenti e sulla loro combinazione. Gli sviluppi all'interno di questo spazio fino ad oggi in gran parte possono essere visti come incrementali e quindi c'è ancora spazio e necessità per la ricerca di nuovi approcci per il controllo della progressione miopica.

Referimenti: 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.

Ringraziamenti:

Un elenco dei membri del comitato IMI, in particolare quelli che hanno partecipato al Resoconto IMI sugli interventi relativi all'insorgenza della miopia e alla sua progressione, e l'intero white paper possono essere trovati alla pagina <https://www.myopiainstitute.org/imi-white-papers.html>. Grazie alla Dr.ssa Dr Maria Markoulli 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, HOYA, Théa, e del Oculus.

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