

## IMI 2023 Sammanfattning

### Professor Padmaja Sankaridurg

PhD

IMI Taskforce Chair

School of Optometry and Vision Science, University of New South Wales, Sydney, Australia

Den senaste forskningen från ämnesområden som tagits upp i tidigare IMI-white papers granskades av experter och resultaten sammanfattas nedan.

#### **Definition av myopi**

Även om man i IMI:s första white papers som definierar myopi fastställde refraktionsfelet till  $\leq -0,5$  D för myopi och  $\leq -6,0$  D för hög myopi, erkändes också utmaningarna och begränsningarna med fasta tröskelvärden och rekommendationerna om att definitionerna istället skulle anpassas till forskningens karaktär. I stället för att stipulera användningen av cykloplegi tillämpades definitionen "när den okulära ackommodation är avslappnad" eftersom det är svårt för vårdgivaren att få tillgång till cykloplegiska medel i många delar av världen. Baserat på ny litteratur är det känt att refraktionsresultaten skiljer sig åt med och utan cykloplegi och att en högre tröskel för myopi i icke-cykloplegiska undersökningar kan vara lämpligare, men dock inte en lägre tröskel gällande hög myopi. Att använda korrigerande formler kan också vara en användbar metod när man redovisar skillnader. I de senaste studierna fanns det dock god konsensus om tröskelvärdena  $-0,5$  D för myopi och  $-6,0$  D för hög myopi, dock varierade användandet av  $\leq$  eller  $<$  inom definitionen.

I IMI:s ursprungliga artiklar om definitioner av myopi definierades även "pre-myopi". På senare tid har det kommit ett ökande antal publikationer som rapporterar om pre-myopi. Att identifiera prediktiva faktorer för uppkomst av myopi under den pre-myopa fasen ger möjlighet till tidig intervention. Även om mer forskning, inklusive longitudinella studier, behövs för att förstå denna fas fullt ut, rapporteras det i Taiwan och Kina vara det vanligaste refraktiva statusen hos förskole- och grundskolebarn. Pågående studier utforskar interventioner som atropin för pre-myopi, med lovande resultat i små studier, men det finns ett behov av mer forskning och data från större studier.

#### **Experimentella modeller för emmetropisering och myopi**

Djurmodellforskning har varit avgörande för att forma vår förståelse av myopiutveckling och behandlingsstrategier. Uppdateringarna inkluderar;

- *Signalvägar*; Även om signalkaskaden från näthinnan till sklera inte är helt klarlagd, fortsätter forskningen att karakterisera signalvägarna med ny forskning på kycklingar som indikerar att interleukin 6 och lumikan kan spela en roll i visuellt styrd ögontillväxt.
- *Temporal integration av närsynta stimuli*; Korta perioder av obegränsad syn eller mörker hos silkesapor kan mildra myop ögontillväxt som svar på hyperopt defokus, vilket belyser den icke-linjära karaktären hos defokusintegration.
- *Perifer näthinna som ett mål för myopikontroll*; myop defokusering i den borte periferin, bortom  $20^\circ$  från fovea, styr inte konsekvent synfelsutvecklingen hos apor.
- *Farmakologiska behandlingar*; Topikalt koffein var effektivt för att kontrollera myopi hos rhesusapor, men en studie med 2 % topikalt koffein hos vietnamesiska barn visade ingen effekt.
- *Dygnsrytm, dopamin och belysningsintensitet*; Studier i olika djurmodeller, inklusive kycklingar och möss, stöder dopaminets roll i att kontrollera myopi, med potentiella implikationer för behandling med levodopa- och karbidopakombinationer. Dessutom tyder fynd hos möss som saknar melanopsin på dess betydelse för synfelsutveckling och bromsning av myopiprogression, medan studier på rhesusapor tyder på att en minskad omgivningsbelysning försämrar emmetropisationsprocessen.
- *Longitudinell kromatisk aberration (LCA)*; Experiment med näbbmöss med LCA, dvs. där korta våglängder fokuserar framför längre våglängder, har visat att en kromatisk simulering av myopt defokus kan motverka en myop miljö, vilket belyser den viktiga roll som kromatiska signaler spelar i emmetropisering.
- *Rumsbelysning (ambient) med smalt spektrum*;

- Långvågigt rött och bärnstensfärgat ljus har visat sig inducera hyperopi hos näbbmöss och rhesusapor, men deras effekter varierar mellan olika djurmodeller, vilket gör det svårt att förstå dess mekanismer.
- Kort våglängd; blått ljus har visat potential för att bromsa myopiprogressionen hos kycklingar och marsvin. Uppmärksamheten har nyligen flyttats mot violett ljus, med studier som tyder på dess potentiella antimyopogena effekter medierade av opsinneurosin (OPN5).
- *Nervbanor för ON- och OFF-signaler:* Fotoreceptorer (stavar och tappar) reagerar på ljus genom att hyperpolarisera. Nervbanor för ON- och OFF-signaler är viktiga för att detektera luminansökningar och -minskningar. Nyligen genomförda studier på möss tyder på att störningar i ON-signalbanorna leder till större brister i synfunktion och dopaminsignaler än störningar i OFF-signalbanan. Dessutom tyder närvaron av dedikerade ON-bipolära celler för kortvågiga tappar på att emmetropisering kan förlita sig mer på kortvåglängdskontrast som bearbetas genom ON-banan.
- *Skleral Cross-linking:* När individer åldras upphör emmetropiseringen på grund av att sklera blir styvare från naturliga kollagentvårbindingar. I djurmodeller som näbbmöss och marsvin var metoder för att påskynda kollagentvårbinding effektiva för myopikontroll men var associerade med näthinnepatologi. Användning av blåljusriboflavin har visat sig effektivt för att inducera tvårbinding utan patologi hos apor och kaniner, men effektiviteten för myopikontroll har inte testats.

### **Kliniska studier**

*Deltagare:* Antalet prospektiva kliniska provningar av myopikontroll ökar. Avvikelse från rekommenderade kriterier leder i allmänhet till att den skenbara effekten av en behandling under- eller överskattas, med skillnader i tillvägagångssätt som gör det svårare att jämföra mellan olika studier.

*Studiedesign:* Publicerade studier blir längre och mer komplexa i designen, men studier visar minskad effekt efter 1 år, vilket belyser behovet av långsiktiga studier (minst 2 år). På grund av etiska dilemman med att inkludera en kontrollgrupp kan historiska kontrollgrupper övervägas om det finns matchning för viktiga samvariabler såsom ålder, kön, årstid (för kortare studier), refraktion, axiell längd, miljöexponering, föräldrarnas myopi och ursprung/etnicitet. Större studier på flera platser är sällsynta men bidrar till att öka generaliserbarheten.

*Utfallsmått:* Dessa kategoriseras i primära (refraktion och axiell längd), sekundära (patientrapporterade resultat och behandlingsefterföljning) och explorativa mått (inklusive perifer refraktion och koroidal tjocklek). De senaste uppdateringarna förespråkar rapportering av både procentuella och absolut minskning av myopiprogressionen, och betonar vikten av konfidensintervall och förplanerade subgruppsanalyser för korrekt tolkning av resultat och för att bilda nya hypoteser.

### **Interventioner för att behandla myopi**

Det har tillkommit ett ökande antal optiska produkter för myopikontroll och det finns också mer data om effekten av befintliga produkter och kombinationer. Bevis från randomiserade kontrollerade kliniska studier avslöjar:

- Data från fleråriga studier med myopikontrollerande glasögon och linser med "dual focus" visar fortsatt effekt under längre försöksperioder (>1 år) och med äldre barn (upp till 15 års ålder).
- Synskärpa (VA) och synfunktionen förblir i stort sett opåverkade av behandlingar. Central VA med center-distance kontaktlinser, DIMS- och HAL-glasögon och olika doser av atropin är jämförbara med kontrollgrupper. När man tittar igenom det perifera "behandlingsområdet" på myopikontrollerande glasögon är VA-reduktionen mindre än en rad.
- För ortokeratologi (OK) visar mindre behandlingszoner (dvs. optisk zondiameter) bättre effekt av myopikontroll. OK kan vara ett mer fördelaktigt alternativ för dem med anisometri eftersom mer myopikontroll sker i det mer myopa ögat.
- OK i kombination med 0,01% Atropin har större effekt jämfört med endast OK, men atropin i kombination med multifokala kontaktlinser visar ingen ytterligare effekt.
- Rödljusterapi blir allt populärare i Kina och studier visar hög effekt, men säkerheten måste fastställas. Violett ljus verkar ha liten myopikontrollerande effekt, vilket observerats i en studie.
- Andra behandlingar verkar i allmänhet vara säkra, men det behövs mer långsiktiga studier.

### **Etiska- och branchöverväganden**

*Säkerhet:* Av nuvarande evidens framgår det att barn inte löper större risk än vuxna att drabbas av kontaktlinsrelaterade komplikationer. Även om glasögon kan vara säkrare ur infektionssynpunkt måste man ta hänsyn till synfunktionen, t.ex. perifer kontrastkänslighet, självuppfattning och livskvalitet. Atropin är känt för att orsaka cykloplegi och fotofobi vid högre koncentrationer. När det gäller ljusterapi saknas för närvarande heltäckande data och granskning av säkerheten.

*Effektivitet:* Axiell förlängning är det föredragna primära utfallsmåttet på grund av en starkare korrelation med synnedsättning, precision, immunitet mot ackommodationsartefakter och hornhinneförändringar orsakade av orto-k.

*Regulatorisk status:* Den regulatoriska godkännandeprocessen för myopikontrollindikation varierar runt om i världen. FDA kräver vanligtvis 3-årsdata från en kontrollerad randomiserad klinisk studie, med 1 års uppföljning efter avslutad behandling för att

bedöma rebound. Andra jurisdiktioner varierar i sin bedömning eller sitt godtagande av olika former av bevisning. Utbudet av produkter som har godkänts för att bromsa utvecklingen av närsynthet och som marknadsförs i olika länder har ökat sedan IMI-rapporterna 2019.

### **Riktlinjer för klinisk hantering**

*Jämförande av behandlingseffekt:* Det finns en växande debatt om vilken metod som är lämpligast för att rapportera och jämföra resultat mellan olika behandlingar. Variation i kontrollgruppskaraktäristika, studielängd och användningstid gör att kontrollgruppsdata inte går att jämföra mellan studierna. Följaktligen kan rapporteringen av procentuell effekt, som är relativ till kontrollen, ge missvisande slutsatser när man jämför studier. Endast ett begränsat antal studier har direkt jämfört olika behandlingsmetoder inom samma studie, med identiska kontrollgrupper. Dessa jämförande studier har visat liknande effektnivåer för olika behandlingar.

Till skillnad från procentuell effekt, som begränsas av studiefaktorer som varaktighet och deltagaregenskaper, mäter kumulativ absolut minskning av axiell längd (CARE) den absoluta minskningen av axiell tillväxt, vilket möjliggör jämförelser mellan olika studier. Med hjälp av detta mått jämfördes i en granskning den absoluta effekten av glasögon, multifokala mjuka kontaktlinser (MFSCl) och OK-interventioner, vilket visade att det inte fanns någon överlägsen behandling. Nyligen genomförda studier stödde detta och visade en jämförbar effekt av myopikontroll mellan MFSCl och OK, liksom mellan MFSCl och kontaktlinser med utökat skärpedjup. Förutom effekt bör optiker ta hänsyn till sin egen kompetens, tillgång till behandlingar, patientens och föräldrarnas preferenser och kapacitet samt regulatoriska överväganden när de väljer en behandlingsplan till en enskild patient.

*Maximera resultat:* Användningstid och/eller följsamhet (compliance) har visat sig potentiellt kunna maximera behandlingsresultaten och ge större fördelar vid längre användningstid. Kombinationsstrategier erbjuder en annan metod för att förbättra effekten av befintliga behandlingar för myopikontroll, men resultaten har varit blandade, där vissa indikerar en fördel medan andra inte fann någon fördel med att kombinera behandlingar. Proaktiv behandling av alla unga närsynta patienter, särskilt de under 12 år rekommenderas.

### **Sammanfattning**

Forskningen om myopi expanderar snabbt. IMI definitionerna används i stor utsträckning och fortsätter att förfinas och anpassas. Djurstudier belyser visuella återkopplingsmekanismer och signalbanor som påverkar ögats tillväxt, medan kliniska studier på människor utforskar lovande nya behandlingar. Även om ytterligare forskning behövs för att fastställa långsiktig effekt och säkerhet, stöder nuvarande evidens proaktiv förskrivning av myopikontroll i klinisk praxis.

### **TILLKÄNNAGIVANDEN**

Denna IMI-white paper sammanfattades av IMI Program Director Dr Nina Tahhan PhD, MPH, BOptom. En fullständig förteckning över medlemmarna i IMI:s arbetsgrupp och IMI:s fullständiga white papers finns på [myopiainstitute.org](http://myopiainstitute.org). Kostnaderna för publicering och översättning av den kliniska sammanfattningen finansierades med donationer från BHVI, ZEISS, EssilorLuxottica, CooperVision, Alcon, HOYA, Théa, and Oculus. Translator: Dr Lovisa Fagerlund, Optometrist, MSc, FBCLA

### **REFERENS**

Padmaja Sankaridurg, David A. Berntsen, Mark A. Bullimore, Pauline Cho, Ian Flitcroft, Timothy J. Gawne, Kate L. Gifford, Monica Jong, Pauline Kang, Lisa A. Ostrin, Jacinto Santodomingo-Rubido, Christine Wildsoet, James S. Wolffsohn; IMI 2023 Digest. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2023;64(6):7. doi: <https://doi.org/10.1167/iavs.64.6.7>.

### **KORRESPONDENS**

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](mailto:imi@bhvi.org)