

## IMI 2023 Digest

### Professor Padmaja Sankaridurg

PhD

IMI Taskforce Voorzitter

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

Het meest recente onderzoek over onderwerpen uit eerdere IMI-white paper series is beoordeeld door experts en de bevindingen zijn samengevat in de IMI 2023 digest.

#### **Definitie van myopie**

Hoewel het eerste IMI-white paper over de definitie van myopie refractiedrempels vaststelde als  $\leq -0.5$  D voor myopie en  $\leq -6.0$  D voor hoge myopie, erkende het document ook de uitdagingen en beperkingen van vaste grenswaarden en adviseerde het definities aan te passen aan de aard van het onderzoek. In plaats van het gebruik van cycloplegie voor te schrijven, werd de definitie toegepast wanneer "de oculaire accommodatie ontspannen is", omdat het in veel delen van de wereld moeilijk is voor klinici in de eerstelijns oogzorg om toegang te krijgen tot cycloplegische middelen. Op basis van recente literatuur wordt erkend dat refractieresultaten verschillen met en zonder cycloplegie en dat een hogere drempelwaarde voor myopie in niet-cycloplegische onderzoeken geschikter kan zijn voor myopie, maar niet een minder myope drempelwaarde voor hoge myopie. Het gebruik van correctieformules kan ook een bruikbare methode zijn om verschillen in kaart te brengen. Bij de meeste recente onderzoeken was er echter een goede consensus over de drempelwaarden van  $-0.5$  D voor myopie en  $-6.0$  D voor hoge myopie, maar er waren verschillen in het gebruik van  $\leq$  of  $<$  binnen de definitie.

In het oorspronkelijke IMI white paper over myopie definities, werd "pre-myopie" ook gedefinieerd. Recentelijk is er een toenemend aantal publicaties verschenen over pre-myopie. Het identificeren van voorspellende factoren voor het ontstaan van myopie tijdens de pre-myope fase biedt mogelijkheden voor vroegtijdige interventie. Hoewel meer onderzoek, waaronder longitudinale studies, nodig is om deze fase volledig te begrijpen, wordt in Taiwan en China gemeld dat het de meest voorkomende refractiestatus is bij kinderen op de kleuterschool en basisschool. Lopende studies onderzoeken interventies zoals atropine voor pre-myopie, met veelbelovende resultaten in kleine studies, maar er is behoefte aan meer onderzoek met gegevens van grotere studies.

#### **Experimentele modellen van emmetropisatie en myopie**

Diermodelonderzoek heeft ons begrip van de ontwikkeling van myopie en behandelstrategieën gevormd. De updates omvatten;

- **Signaalroutes;** hoewel de signaalcascade van de retina naar de sclera niet volledig wordt begrepen, gaat het onderzoek door om de routes te karakteriseren met recent onderzoek bij kuikens dat aangeeft dat interleukine 6 en lumican een rol kunnen spelen in de visueel gestuurde groei van de ogen.
- **Tijdelijke integratie van myopiogene stimuli;** korte perioden van onbeperkt zicht of duisternis bij marmosets kunnen myope ooggroei verminderen in reactie op hyperopische defocus, wat de niet-lineaire aard van defocusintegratie benadrukt.
- **Perifere retina als een Myopie Control doel;** myope defocus in de verre periferie, voorbij  $20^\circ$  van de fovea, leidt niet consequent de refractieve ontwikkeling bij apen.
- **Farmacologische behandelingen;** topicale cafeïne was effectief in het controleren van myopie bij rhesusapen, maar een onderzoek met 2% topicale cafeïne bij Vietnamese kinderen toonde geen effect.
- **Circadiaan ritme, Dopamine en Lichtintensiteit;** studies in verschillende diermodellen, waaronder kuikens en muizen, ondersteunen de rol van dopamine bij het controleren van myopie, met mogelijke implicaties voor de behandeling met combinaties van levodopa en carbidopa. Daarnaast wijzen bevindingen bij muizen met een tekort aan melanopsine op het belang van melanopsine voor de ontwikkeling van refractie en het vertragen van de ontwikkeling van myopie, terwijl studies bij rhesusapen suggereren dat verminderde omgevingsverlichting emmetropisatie belemmert.
- **Longitudinale chromatische aberratie (LCA):** Experimenten met boomspitsmuizen waarbij LCA wordt gebruikt, d.w.z. waarbij korte golf lengtes voor langere golf lengtes worden gefocust, hebben aangetoond dat een chromatische simulatie

van een myope blur een myopiagene omgeving kan tegengaan, wat de belangrijke rol van chromatische signalen in emmetropisatie benadrukt.

- **Smalbandige omgevingsverlichting:**
  - Van lange golflengte rood en amber licht is ontdekt dat het hypermetropie induceert bij boomspitsmuizen en rhesusapen, maar de effecten variëren in verschillende diersmodellen, wat een uitdaging vormt bij het begrijpen van hun mechanismen.
  - Korte golflengte; blauw licht heeft aangetoond dat het de ontwikkeling van myopie kan vertragen bij kuikens en cavia's, terwijl recentelijk de aandacht is verschoven naar violet licht, waarbij studies wijzen op mogelijke antimyopiagene effecten gemedieerd door het opsine neuropsine (OPN5).
- **ON Versus OFF-paden:** Fotoreceptoren (staafjes en kegeltjes) reageren op licht door te hyperpolariseren. ON en OFF paden zijn belangrijk voor het detecteren van luminantietoenames en -afnames. Recente studies bij muizen tonen aan dat verstoring van het ON-pad leidt tot grotere tekorten in visuele functie en dopaminesignalering dan verstoring van het OFF-pad. Daarnaast suggereert de aanwezigheid van toegeweide ON bipolaire cellen voor korte golflengte kegeltjes dat emmetropisatie meer steunt op korte golflengte contrast dat wordt verwerkt via de ON-pad.
- **Sclerale Cross-linking:** Naarmate men ouder wordt, wordt de emmetropisatie gestopt doordat de sclera stugger wordt door natuurlijke collageenverbindingen. In diersmodellen bij boomspitsmuizen en cavia's waren methoden om collageen cross-linking te versnellen effectief om myopie onder controle te houden, maar werden ze in verband gebracht met retinale pathologie. Er is aangetoond dat het gebruik van blauw licht-riboflavine effectief cross-linking induceert zonder pathologie bij apen en konijnen, maar de effectiviteit voor myopie control is niet getest.

### **Klinische onderzoeken**

**Deelnemers:** Het aantal prospectieve klinische onderzoeken naar myopie control neemt toe. Door af te wijken van aanbevolen criteria (pagina 7 van de IMI 2023 Digest) wordt de schijnbare werkzaamheid van een behandeling over het algemeen onder- of overschat, waarbij verschillen in aanpak het moeilijker maken om verschillende onderzoeken met elkaar te vergelijken.

**Studie design:** Gepubliceerde onderzoeken worden steeds langer en complexer van opzet, echter studies lieten een verminderde doeltreffendheid zien na 1 jaar, wat de noodzaak onderstreept van onderzoeken op langere termijn (minstens 2 jaar). Vanwege ethische dilemma's bij het gebruik van een controlegroep, kunnen historische controlegroepen worden overwogen als er sprake is van matching voor belangrijke covariaten zoals leeftijd, geslacht, seizoen (voor kortere studies), refractieafwijking, axiale lengte, omgevingsblootstelling, ouderlijke myopie en ras/ethniciteit. Grotere onderzoeken met meerdere locaties zijn zeldzaam, maar helpen de generaliseerbaarheid te vergroten.

**Uitkomst:** Deze zijn onderverdeeld in primaire (refractieafwijking en aslengte), secundaire (patiëntgerapporteerde uitkomsten en therapietrouw) en exploratieve metingen (waaronder perifere refractie en choroïdale dikte). Recente updates pleiten voor het rapporteren van zowel procentuele als absolute reducties van myopie progressie en benadrukken het belang van betrouwbaarheidsintervallen en vooraf geplande subgroepanalyses voor nauwkeurige interpretatie van resultaten en het vormen van nieuwe hypothesen.

### **Myopie control-interventies**

Er is een toenemend aantal speciale optische producten voor het controleren van myopie en er zijn ook meer gegevens over de doeltreffendheid van bestaande producten en combinaties. Uit gerandomiseerde gecontroleerde klinische onderzoeken blijkt het volgende:

- Gegevens van meerjarige onderzoeken met myopie control brillenglazen en dual focus contactlenzen laten een blijvende doeltreffendheid zien over langere proefperiodes (>1 jaar) en bij oudere kinderen (tot 15 jaar).
- Gezichtsscherpte en visuele functie blijven grotendeels onaangetast bij de behandelingen. De centrale gezichtsscherpte met centre-distance contactlenzen, DIMS- en HAL brillenglazen en verschillende doses Atropine is vergelijkbaar met controlegroepen. Bij het kijken door het perifere "behandel"-zone van myopie control brillenglazen is de vermindering van de gezichtsscherpte minder dan één regel.
- Voor orthokeratologie (OK) laten kleinere behandelzones (d.w.z. kleinere Back Optic Zone Diameter) een betere doeltreffendheid zien voor de controle van myopie. OK kan een gunstigere optie zijn voor mensen met anisometropie, omdat er meer controle van myopie plaatsvindt in het oog met de meeste myopie.
- OK in combinatie met 0,01% Atropine heeft een grotere doeltreffendheid dan OK alleen, maar Atropine in combinatie met multifocale contactlenzen vertoont geen extra doeltreffendheid.
- Roodlichttherapie wint aan populariteit in China en onderzoeken tonen een hoge doeltreffendheid, maar de veiligheid moet nog worden aangetoond. Violet licht lijkt weinig effect te hebben op de controle van myopie, zoals werd waargenomen in één onderzoek.
- Andere behandelingen lijken over het algemeen veilig, maar er is onderzoek op langere termijn nodig.

### **Industrie & ethische overwegingen**

**Veiligheid:** Uit het huidige bewijs blijkt dat kinderen geen hoger risico lopen op contactlensgerelateerde complicaties dan volwassenen. Hoewel een bril veiliger kan zijn vanuit het oogpunt van infectie, moet rekening worden gehouden met de visuele functie, zoals perifere contrastgevoeligheid, zelfperceptie en levenssatisfactie. Van atropine is bekend dat het bij hogere

concentraties cycloplegie en fotofobie veroorzaakt. Met betrekking tot lichttherapieën is er momenteel een gebrek aan uitgebreide gegevens en veiligheidsbeoordelingen.

**Doeltreffendheid:** Axiale verlenging is de primaire uitkomstmaat waaraan de voorkeur wordt gegeven vanwege de sterkere correlatie met slechthziendheid, precisie, immuniteit voor accommodatie-artefacten en corneale veranderingen veroorzaakt door Ortho-k.

**Regelgevende status:** Het regelgevende goedkeuringsproces voor myopie control-indicaties verschilt van land tot land. De FDA vereist doorgaans gegevens over 3 jaar van een gecontroleerd gerandomiseerd klinisch onderzoek, met een follow-up van 1 jaar na het stoppen van de behandeling om rebound te beoordelen. Andere jurisdicties verschillen in hun beoordeling of aanvaarding van vormen van bewijs. Het aantal producten dat is goedgekeurd voor het vertragen van de progressie van myopie en in verschillende landen op de markt is gebracht, is sinds de IMI-rapporten van 2019 gegroeid.

### **Klinische management richtlijnen**

**Vergelijkende behandelingsdoeltreffendheid:** Er is een groeiend debat over de meest geschikte methode voor het rapporteren en vergelijken van behandelingsresultaten van verschillende interventies. Door variatie in de karakteristieken van de controlegroep, de duur van het onderzoek en de draagtijd zijn de gegevens van de controlegroep niet vergelijkbaar tussen onderzoeken. Hierdoor kan de rapportage van procentuele doeltreffendheid, die relatief is ten opzichte van de controlegroep, misleidende conclusies opleveren bij het vergelijken van onderzoeken. Slechts een beperkt aantal studies heeft verschillende behandelingsmethoden direct vergeleken binnen hetzelfde onderzoek, met gebruik van identieke controlegroepen. Deze vergelijkende onderzoeken hebben vergelijkbare doeltreffendheidsniveaus laten zien voor alle behandelingen.

In tegenstelling tot procentuele doeltreffendheid, welke beperkt wordt door studiefactoren zoals duur en deelnemerskarakteristieken, meet CARE (Cumulative Absolute Reduction in Axial length) de absolute vermindering in axiale groei, waardoor vergelijkingen tussen verschillende onderzoeken mogelijk zijn. Met behulp van deze metriek werden in een review de absolute doeltreffendheidsresultaten van brillenglazen, multifocale zachte contactlenzen (MFSCCL's) en OK-interventies vergeleken, waaruit bleek dat er geen superieure behandeling was. Recente onderzoeken ondersteunden dit en toonden een vergelijkbare myopie control-effectiviteit tussen MFSCCL's en OK, evenals tussen MFSCCL's en extended depth of focus contactlenzen.

Naast doeltreffendheid moeten oogzorgspecialisten ook rekening houden met hun eigen bekwaamheid, de beschikbaarheid van behandelingen, de voorkeuren en capaciteiten van patiënten en ouders en met regelgevende overwegingen bij het kiezen van een behandelplan voor een individuele patiënt.

**Maximaliseren van resultaten:** Draagtijd en/of therapietrouw bleken een mogelijkheid om de resultaten van de behandeling te maximaliseren, met aanzienlijk meer effect bij langere draagtijd. Combinatiestrategieën bieden een andere methode om de doeltreffendheid van bestaande myopie control behandelingen te verbeteren, maar de resultaten zijn gemengd: sommige wijzen op voordeel, terwijl andere geen voordeel vonden in het combineren van behandelingen. Proactieve behandeling van alle jonge myopen, vooral die jonger dan 12 jaar, wordt aanbevolen.

### **Samenvatting**

Myopie-onderzoek breidt zich snel uit. IMI-definities worden op grote schaal omarmd en worden steeds verder verfijnd en bijgesteld. Dierstudies werpen licht op visuele feedbackmechanismen en signaalwegen die de groei van de ogen beïnvloeden, terwijl klinische studies bij mensen veelbelovende nieuwe behandelingen onderzoeken. Hoewel er meer onderzoek nodig is om de doeltreffendheid en veiligheid op lange termijn vast te stellen, ondersteunt het huidige bewijs het proactief voorschrijven van myopie control in de klinische praktijk.

## **ERKENNING**

Dit IMI White Paper is samengevat door IMI programmadirecteur Dr Nina Tahhan PhD, MPH, BOptom. Een volledige lijst van de leden van de IMI taskforce en de volledige IMI white papers zijn te vinden op <https://myopiainstitute.org/>. De publicatie- en vertaalkosten van de klinische samenvatting werden ondersteund door donaties van BHVI, ZEISS, EssilorLuxottica, CooperVision, Alcon, HOYA, Théa, and Oculus. Vertaald door Gabi Steenbekkers BOptom.

## **REFERENTIE**

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/iovs.64.6.7>.

## **CORRESPONDENTIE**

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)