

Compendio IMI 2023

Professor Padmaja Sankaridurg

PhD

Presidente della commissione IMI

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

Le ultime ricerche sulle aree tematiche trattate nelle precedenti serie di white paper IMI sono state esaminate da esperti e i risultati riportati schematicamente nel compendio IMI 2023.

Definizioni di miopia

Sebbene il primo white paper IMI, che ha fornito una definizione della miopia, abbia fissato una soglia con un valore refrattivo ≤ -0.5 D per la miopia e ≤ -6.0 D per la miopia elevata, il documento riconosce le criticità e i limiti delle soglie prefissate e raccomanda di adattare le definizioni in funzione della natura della ricerca. Poiché in molte parti del mondo è difficile per alcuni professionisti della visione accedere a farmaci cicloplegici invece di indicare l'uso di cicloplegia come definizione di "accomodazione oculare rilassata" potrebbe essere utile modificare le soglie del valore refrattivo.

Sulla base di recenti pubblicazioni, è stato evidenziato come i risultati della refrazione sono diversi se misurati con e senza cicloplegia e una soglia più elevata per la miopia misurata non in cicloplegia può essere più appropriata mentre non è necessaria una soglia inferiore per le miopie elevate. Anche l'utilizzo di formule correttive può essere un metodo valido da utilizzare per considerare le differenze. Tuttavia, considerando gli studi più recenti, c'è un buon consenso sui valori soglia di -0.5 D per la miopia e -6.0 D per la miopia elevata, ma varia l'utilizzo di \leq o $<$ all'interno della definizione.

Nel white paper originale dell'IMI oltre alle definizioni di miopia, ne è stata proposta una anche per la "pre-miopia". Recentemente è aumentato il numero di pubblicazioni dedicate alla pre-miopia. L'identificazione dei fattori predittivi per l'insorgenza della miopia durante la fase pre-miopica offre la possibilità di mettere in atto un intervento precoce. Sebbene siano necessarie ulteriori ricerche, compresi studi longitudinali, per comprendere appieno questa fase, a Taiwan e in Cina, è stata evidenziata come la condizione rifrattiva più comune nei bambini delle scuole materne e primarie. Gli studi in corso stanno esplorando interventi come l'utilizzo dell'atropina nella pre-miopia, con risultati promettenti ottenuti in piccoli studi, anche se sono necessari studi clinici con un maggior numero di partecipanti.

Emmetropizzazione e miopizzazione: modelli sperimentali

La ricerca su modelli animali ha contribuito ad aumentare le nostre conoscenze relative allo sviluppo miopico e alle strategie necessarie per il suo controllo. Gli aggiornamenti includono:

- *Meccanismi per la trasmissione dei segnali*; sebbene la cascata nella trasmissione dei segnali dalla retina alla sclera non sia stata ancora completamente chiarita, la ricerca continua a studiare i meccanismi evidenziando come nei pulcini l'interleuchina 6 e il lumican possono svolgere un ruolo nella crescita degli occhi guidata da stimoli visivi.
- *Integrazione temporale degli stimoli miopia-genici*; nelle marmosette brevi periodi di visione con stimoli senza restrizioni o nell'oscurità può ridurre lo sviluppo miopico in risposta a un defocus ipermetropico, evidenziando la natura non lineare dell'integrazione dello sfocamento.
- *Retina periferica come riferimento per il controllo della miopia*: nelle scimmie lo sfocamento miopico a livello della periferia retinica oltre 20° dalla fovea, non guida uniformemente lo sviluppo rifrattivo.
- *Trattamenti farmacologici*; la caffeina topica è risultata efficace nel controllo della progressione miopica nelle scimmie Rhesus, anche se in uno studio su bambini vietnamiti che hanno utilizzato il 2% di caffeina in forma topica non ha mostrato alcun effetto.

- *Ritmo circadiano, dopamina e intensità dell'illuminazione*; studi su vari modelli animali, compresi pulcini e topi, supportano il ruolo della dopamina nel controllo della miopia, con potenziali implicazioni per il trattamento con levodopa e carbidopa. Inoltre, i risultati ottenuti nei topi, che non hanno melanopsina, indicano la sua importanza nello sviluppo rifrattivo e nel rallentare la progressione della miopia, mentre gli studi sulle scimmie Rhesus suggeriscono che la riduzione dell'illuminazione ambientale pregiudica l'emmetropizzazione.
- *Aberrazione cromatica longitudinale (LCA)*: esperimenti con le tupaie utilizzando la LCA, condizione in cui le lunghezze d'onda corte si focalizzano prima rispetto alle lunghezze d'onda più lunghe, hanno evidenziato che una simulazione cromatica di sfocatura miopica può contrastare un ambiente miopia-genico, evidenziando il ruolo significativo dei segnali cromatici nell'emmetropizzazione
- *Illuminazione ambientale a banda stretta*:
 - E' stato riscontrato che nelle tupaie e nelle scimmie Rhesus la luce rossa e ambrata con lunghezze d'onda più lunghe induce ipermetropia, ma i loro effetti variano tra i diversi modelli animali, non consentendo di comprendere definitivamente i meccanismi di funzionamento.
 - Lunghezze d'onda corte; la luce blu ha mostrato un potenziale effetto nel rallentare la progressione della miopia nei pulcini e nei porcellini d'India. Recentemente l'attenzione si è spostata verso la luce viola, con studi che suggeriscono i suoi potenziali effetti antimiotopia-genici mediati dall'opsina neuropsina (OPN5).
- *Vie di trasmissione ON verso OFF*: i fotorecettori (bastoncelli e coni) rispondono alla luce iperpolarizzando. I percorsi ON e OFF sono importanti per rilevare incrementi e diminuzioni di luminanza. Recenti studi su topi indicano che l'interruzione del percorso ON porta a maggiori deficit della funzionalità visiva e nella segnalazione della dopamina rispetto all'interruzione del percorso OFF. Inoltre, la presenza di cellule bipolari ON dedicate ai coni sensibili alle lunghezze d'onda corte suggerisce che l'emmetropizzazione potrebbe essere maggiormente influenzata dal contrasto per le lunghezze d'onda corte elaborato attraverso il percorso ON.
- *Cross-linking della sclera*: Con l'età il processo di emmetropizzazione si ferma a causa dell'irrigidimento della sclera causato da cross-linking del collagene naturale. Nei modelli animali come nelle tupaie e nei porcellini d'India, i metodi di accelerazione del cross-linking del collagene sono stati efficaci nel controllo della progressione miopica ma erano associati a patologie retiniche. L'utilizzo della luce blu associata a riboflavina si è dimostrata efficace nell'indurre cross-linking senza patologie in scimmie e conigli, ma l'efficacia per il controllo della miopia non è stata ancora testata.

Studi clinici

Partecipanti: il numero di studi clinici prospettici relativi al controllo della miopia è in aumento. La deviazione dai criteri raccomandati (pagina 7 del Compendio IMI 2023) può portare generalmente ad un'efficacia apparente di un trattamento che può essere sovra o sottostimata, usando approcci differenti inoltre risulta difficile fare comparazioni fra studi diversi.

Progettazione dello studio: gli studi pubblicati stanno aumentando la loro durata e risultano più complessi nella loro progettazione; poichè gli studi mostrano una riduzione dell'efficacia dei trattamenti dopo 1 anno si evidenzia la necessità di valutazioni a lungo termine (almeno 2 anni). A causa di problematiche di natura etica legati all'inclusione di un gruppo di controllo, possono essere utilizzati gruppi di controllo storici se vi è corrispondenza per importanti covariabili quali età, sesso, stagione (per studi più brevi), vizio refrattivo, lunghezza assiale, esposizione ambientale, presenza di miopia nei genitori e razza/etnia. Studi più ampi e multicentrici sono rari ma contribuiscono ad aumentare la generalizzabilità.

Valutazioni del risultato: Queste sono classificate in primarie (vizio refrattivo e lunghezza assiale), secondarie (risultati riferiti dal paziente e compliance al trattamento) e valutazioni esplorative (compresi la rifrazione periferica e lo spessore coroidale). Recenti aggiornamenti suggeriscono che per una corretta interpretazione dei risultati e per la formulazione di nuove ipotesi la riduzione della progressione miopica deve essere espressa sia in percentuale che in maniera assoluta, sottolineando l'importanza degli intervalli di confidenza e le analisi pre-programmate dei sottogruppi.

Interventi per il controllo della progressione miopica

Sono sempre più numerose le soluzioni ottiche specializzate per il controllo della progressione miopica e sono inoltre disponibili maggiori risultati sulla loro efficacia considerando le combinazioni di più prodotti esistenti. I risultati ottenuti da studi clinici randomizzati controllati evidenziano che:

- I risultati da studi pluriennali effettuati utilizzando occhiali per il controllo della progressione miopica e lenti a contatto a doppio fuoco evidenziano un'efficacia continuativa anche per periodi di utilizzo più lunghi (>1 anno) e con bambini più grandi (fino ai 15 anni).

- L'acuità visiva (AV) e la funzionalità visiva rimangono in gran parte inalterate dall'effetto dei trattamenti. L'AV centrale con lenti a contatto multifocali centro lontano, occhiali con lenti DIMS e HAL e utilizzando diverse dosi di atropina è paragonabile a quella dei gruppi di controllo. Quando si guarda attraverso la zona periferica di "trattamento" delle lenti oftalmiche per il controllo della miopia la riduzione dell'AV è inferiore a una linea.
- In caso di ortocheratologia (OK), zone di trattamento più piccole (cioè, con diametro della zona ottica posteriore più piccola) mostrano una migliore efficacia nel controllo della miopia. L'OK può rappresentare l'opzione più indicata per coloro che presentano un'anisometropia poiché il trattamento introduce un effetto maggiore nell'occhio più miope.
- L'OK combinata con Atropina allo 0,01% presenta una maggiore efficacia rispetto alla sola OK, anche se l'Atropina in combinazione con lenti a contatto multifocali non ha introdotto alcuna efficacia aggiuntiva.
- Il trattamento con luce rossa sta guadagnando popolarità in Cina e gli studi mostrano un'elevata efficacia, ma la sua sicurezza deve essere ancora dimostrata. La luce viola sembra avere un ridotto effetto sul controllo della progressione miopica come evidenziato in uno studio clinico.
- Altri trattamenti sembrano essere generalmente sicuri, anche se sono necessari studi a lungo termine.

Industria e considerazioni etiche

Sicurezza: Dalle recenti evidenze, sembra che i bambini non presentano un rischio superiore rispetto agli adulti di presentare complicanze legate all'utilizzo delle lenti a contatto. Mentre gli occhiali possono essere più sicuri dal punto di vista delle infezioni, possono avere effetti sulla funzionalità visiva, come ad es. sulla sensibilità al contrasto periferica, sull'auto percezione e sulla qualità della vita. L'atropina a concentrazioni elevate è nota per i suoi effetti cicloplegici e per indurre fotofobia. Attualmente, per quanto riguarda le terapie con sorgenti luminose, mancano dati dettagliati e una valutazione sulla loro sicurezza.

Efficacia: l'allungamento assiale è la misura preferita come risultato primario a causa della sua elevata correlazione con il deterioramento visivo, precisione, immunità dagli effetti dell'accomodazione e dagli artefatti indotti dalle modifiche corneali causate dall'OK notturna.

Considerazioni normative: il processo di approvazione per regolamentare le indicazioni relative al controllo della progressione miopica variano in tutto il mondo. La FDA richiede in genere dati triennali ottenuti da una sperimentazione clinica randomizzata controllata, con un anno di follow-up dopo la cessazione del trattamento per valutare l'eventuale effetto rebound. Altre giurisdizioni variano nella loro valutazione o accettazione delle diverse forme di evidenza. La gamma di prodotti approvati per rallentare la progressione della miopia e commercializzati in diversi paesi è cresciuta rispetto al rapporto IMI del 2019.

Linee guida per la gestione clinica

Efficacia comparativa dei trattamenti: C'è un crescente dibattito riguardo al metodo più appropriato per presentare e confrontare i risultati dei vari trattamenti. Le differenze nelle caratteristiche dei gruppi di controllo, nella durata degli studi e nei tempi di utilizzo rende i dati ottenuti dai diversi gruppi di controllo non comparabili tra i diversi studi. Di conseguenza quando si comparano diversi studi, fornire la percentuale di efficacia, relativa rispetto al gruppo di controllo, può portare a conclusioni fuorvianti. Solo un numero limitato di studi ha confrontato direttamente diverse modalità di trattamento all'interno dello stesso studio, utilizzando gruppi di controllo identici. Questi studi comparativi hanno rivelato livelli di efficacia simili tra i diversi trattamenti.

Diversamente dalla percentuale di efficacia, che è limitata da fattori di studio quali la durata e le caratteristiche dei partecipanti, la riduzione assoluta cumulativa della lunghezza assiale (CARE) misura la riduzione assoluta della crescita assiale, consentendo confronti tra diversi studi. Utilizzando questa metrica, in una review sono stati confrontati i risultati relativi all'efficacia assoluta di occhiali, lenti a contatto morbide multifocali (MFCL) e ortocheratologia (OK), evidenziando che nessun trattamento è superiore. Recenti studi hanno confermato questa tesi, dimostrando un'efficacia comparabile nel controllo della miopia tra MFSC e OK, nonché tra MFSC e lenti a contatto ad aumento di profondità di fuoco. Nella scelta del tipo di trattamento per un singolo paziente oltre all'efficacia, i professionisti della visione dovrebbero considerare non solo le proprie competenze e la disponibilità di trattamenti ma anche le preferenze e la capacità del paziente e dei genitori, e gli atti di carattere normativo.

Massimizzare i risultati: il tempo di utilizzo e/o la compliance sono state considerate condizioni potenziali per massimizzare i risultati dei trattamenti con maggiori benefici associati ai tempi di utilizzo più lunghi. Le strategie che prevedono la combinazione di più trattamenti offrono un altro metodo per migliorare l'efficacia delle soluzioni esistenti per il controllo della progressione miopica, anche se i risultati sono contrastanti con alcuni che evidenziano un beneficio nel combinare più trattamenti, mentre altri non hanno trovato alcun vantaggio. Si raccomanda un trattamento proattivo in tutti i giovani miopi, in particolare quelli sotto i 12 anni.

Sommario

La ricerca sulla miopia si sta espandendo rapidamente. Le definizioni dell'IMI sono state ampiamente adottate e continuano ad essere perfezionate e adattate. Gli studi sugli animali stanno facendo luce sui meccanismi di feedback visivo e sulle vie di segnalazione che influenzano la crescita degli occhi, mentre le sperimentazioni cliniche su esseri umani stanno esplorando nuovi trattamenti promettenti. Sebbene siano necessarie ulteriori ricerche per stabilire l'efficacia e la sicurezza a lungo termine, le attuali evidenze supportano la necessità di essere proattivi verso le procedure per il controllo della progressione miopica nella pratica clinica.

RINGRAZIAMENTI

Questo white paper del l'IMI è stato sintetizzato dalla Direttrice del Programma IMI, Nina Tahhan Phd, MPH, BOptom. Un elenco completo dei membri della task force IMI e dei white paper IMI completi è scaricabile dal sito web myopiainstitute.org. I costi di pubblicazione e traduzione del riassunto clinico sono stati sostenuti da donazioni del Brien Holden Vision Institute, ZEISS, EssilorLuxottica, CooperVision, Alcon, HOYA, Théa e Oculus.

RIFERIMENTO

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>. Translated by Giancarlo Montani Dip Optom (It) FBCLA, FAAO, FEAOO

CORRESPONDENZA

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