

IMI 2023 Digest - Auszug

Professor Padmaja Sankaridurg

PhD

IMI-Taskforce-Vorsitzende

School of Optometry and Vision Science, Universität von New South Wales, Sydney, Australien

Neueste Forschungsergebnisse die Themenbereichen bestehender IMI-Whitepaper-Serien behandeln wurden von Experten geprüft und die Ergebnisse im IMI 2023 Digest zusammengefasst.

Myopie-Definitionen

Obwohl im ersten IMI-Whitepaper zur Definition von Myopie die Refraktionsschwellenwerte auf $\leq -0,5$ D für Myopie und $\leq -6,0$ D für hohe Myopie festgelegt wurden, erkannte das IMI-Whitepaper auch die Herausforderungen und Grenzen fester Schwellenwerte an und empfahl, die Definitionen an die Art der Forschung anzupassen. Anstatt die Durchführung einer Zyклоplegie vorzuschreiben, galt die Definition für das "akkommodationslose Auges", da es für Praktizierende in der Primärversorgung in vielen Teilen der Welt schwierig ist, an Zyκλοplegika zu gelangen. Aus der neueren Literatur geht hervor, dass die Refraktionsergebnisse mit und ohne Zyκλοplegie unterschiedlich ausfallen und dass ein höherer Schwellenwert für Myopie bei Erhebungen ohne Zyκλοplegie möglicherweise besser für Myopie geeignet ist, nicht aber ein weniger myoper Schwellenwert für hohe Myopie. Die Verwendung von Korrektionsformeln kann ebenfalls eine praktikable Methode sein, um Unterschiede zu berücksichtigen. Bei den meisten neueren Studien herrschte jedoch ein guter Konsens über die Schwellenwerte von $-0,5$ D für Myopie und $-6,0$ D für hohe Myopie, aber es gab Unterschiede bei der Verwendung von \leq oder $<$ innerhalb der Definition.

In dem ursprünglichen IMI white paper über Myopiedefinitionen wurde auch die "Prä-Myopie" definiert. In letzter Zeit gibt es eine zunehmende Zahl von Veröffentlichungen, die über Prä-Myopie berichten. Die Identifizierung von prädiktiven Faktoren für das Einsetzen der Myopie in der prämyopen Phase bietet das Potenzial für ein frühzeitiges Eingreifen. Obwohl weitere Forschungsarbeiten, einschließlich Langzeitstudien, erforderlich sind, um diese Phase vollständig zu verstehen, berichten Taiwan und China diesen Refraktionszustand als den häufigsten bei Kindern im Vorschul- und Grundschulalter. In laufenden Studien werden Maßnahmen wie Atropin zur Behandlung der Prä-Myopie erprobt. Die Ergebnisse kleinerer Studien sind vielversprechend, aber es besteht noch weiterer Forschungsbedarf mit Daten aus größeren Studien.

Experimentelle Modelle für Emmetropisierung und Myopie

Die Forschung an Tiermodellen hat entscheidend zum Verständnis der Entwicklung der Myopie und der Behandlungsstrategien beigetragen. Zu den Neuerungen gehören;

- Signalwege: Obwohl die Signalkaskade von der Netzhaut zur Sklera nicht vollständig verstanden ist, wird die Forschung fortgesetzt, um die Signalwege zu charakterisieren. Jüngste Untersuchungen an Küken deuten darauf hin, dass Interleukin 6 und Lumican eine Rolle beim visuell gesteuerten Augenwachstum spielen könnten.
- Zeitliche Integration myopischer Reize: Kurze Perioden uneingeschränkter Sicht oder Dunkelheit können bei Marmosetten das myope Augenwachstum als Reaktion auf hyperopische Defokussierung abschwächen, was die nichtlineare Natur der Defokussierungsintegration verdeutlicht.
- Periphere Retina als Ziel der Myopiekontrolle: Myopische Defokussierung in der fernen Peripherie, jenseits von 20° von der Fovea, führt bei Affen nicht zu einer konsistenten Steuerung der Refraktionsentwicklung.
- Pharmakologische Behandlungen: Topisches Koffein war wirksam bei der Kontrolle der Myopie bei Rhesusaffen, aber eine Studie mit 2%igem topischem Koffein bei vietnamesischen Kindern zeigte keine Wirkung.
- Zirkadianer Rhythmus, Dopamin und Beleuchtungsintensität: Studien an verschiedenen Tiermodellen, einschließlich Küken und Mäusen, belegen die Rolle von Dopamin bei der Kontrolle der Myopie, was sich möglicherweise auf die Behandlung mit Levodopa- und Carbidopa-Kombinationen auswirkt. Darüber hinaus weisen Befunde bei Mäusen, denen Melanopsin fehlt, auf dessen Bedeutung für die Entwicklung der

Refraktion und die Verlangsamung des Fortschreitens der Myopie hin, während Studien an Rhesusaffen darauf hindeuten, dass eine reduzierte Umgebungsbeleuchtung die Emmetropisierung beeinträchtigt.

- Longitudinale chromatische Abberation (LCA): Experimente mit Spitzhörnchen, bei denen LCA verwendet wird, d. h. bei denen kurze Wellenlängen vor längeren Wellenlängen fokussiert werden, haben gezeigt, dass eine chromatische Simulation der myopischen Unschärfe einer myopischen Umgebung entgegenwirken kann, was die bedeutende Rolle chromatischer Hinweise bei der Emmetropisierung unterstreicht.

- Schmalbandige Umgebungsbeleuchtung;

o Es wurde festgestellt, dass rotes und bernsteinfarbenes Licht mit langer Wellenlänge bei Spitzhörnchen und Rhesusaffen Hyperopie auslöst, aber ihre Auswirkungen variieren in den verschiedenen Tiermodellen, was ein Rätsel für das Verständnis ihrer Mechanismen darstellt.

o Kurzwelliges, blaues Licht hat sich als geeignet erwiesen, das Fortschreiten der Myopie bei Küken und Meerschweinchen zu verlangsamen, während sich die Aufmerksamkeit in letzter Zeit auf violettes Licht verlagert hat, dessen Studien auf eine potenzielle antimyopiogene Wirkung hindeuten, die durch das Opsin Neuropsin (OPN5) vermittelt wird.

- ON-versus-OFF-Wege: Photorezeptoren (Stäbchen und Zapfen) reagieren auf Licht mit Hyperpolarisation. Die ON- und OFF-Wege sind wichtig für die Erkennung von Helligkeitszunahmen und -abnahmen. Jüngste Studien an Mäusen zeigen, dass eine Unterbrechung des ON-Signalwegs zu größeren Defiziten bei der Sehfunktion und der Dopaminsignalisierung führt als eine Unterbrechung des OFF-Signalwegs. Darüber hinaus deutet das Vorhandensein spezieller ON-Bipolarzellen für kurzwellige Zapfen darauf hin, dass die Emmetropisierung stärker von der Verarbeitung kurzwelliger Kontraste über den ON-Signalweg abhängen könnte.

- Sklerale Quervernetzung: Mit zunehmendem Alter hört die Emmetropisierung auf, weil die Sklera durch natürliche Kollagenvernetzungen starrer wird. In Tiermodellen wie Spitzhörnchen und Meerschweinchen waren Methoden zur Beschleunigung der Kollagenvernetzung bei der Kontrolle der Myopie wirksam, gingen aber mit Netzhautpathologie einher. Die Verwendung von blauem Licht-Riboflavin hat sich bei Affen und Kaninchen als wirksam erwiesen, um die Vernetzung ohne Pathologie zu induzieren, aber die Wirksamkeit zur Kontrolle der Myopie wurde nicht getestet.

Klinische Studien

Teilnehmer: Die Zahl der prospektiven klinischen Studien zur Myopiekontrolle nimmt zu. Eine Abweichung von den empfohlenen Kriterien (Seite 7 des IMI 2023 Digest) führt in der Regel dazu, dass die offensichtliche Wirksamkeit einer Behandlung unter- oder überschätzt wird, wobei die unterschiedlichen Ansätze einen Vergleich zwischen den Studien erschweren.

Studiendesign: Die veröffentlichten Studien werden immer länger und komplexer im Design, doch Studien zeigen eine geringere Wirksamkeit nach einem Jahr, was die Notwendigkeit längerfristiger Studien (mindestens 2 Jahre) unterstreicht. Aufgrund des ethischen Dilemmas, eine Kontrollgruppe einzubeziehen, können historische Kontrollgruppen in Betracht gezogen werden, wenn wichtige Kovariaten wie Alter, Geschlecht, Jahreszeit (bei kürzeren Studien), Refraktionsfehler, Achsenlänge, Umweltexposition, elterliche Myopie und Rasse/ethnische Zugehörigkeit übereinstimmen. Größere, standortübergreifende Studien sind selten, tragen aber zu einer besseren Verallgemeinerbarkeit bei.

Ergebnismessungen: Diese werden in primäre (Refraktionsfehler und achsiale Länge), sekundäre (von den Patienten berichtete Ergebnisse und Therapietreue) und explorative Messgrößen (einschließlich peripherer Refraktion und Choroidea-Dicke) unterteilt. Jüngste Updates plädieren dafür, sowohl die prozentuale als auch die absolute Verringerung der Myopieprogression anzugeben und betonen die Bedeutung von Konfidenzintervallen und im Voraus geplanten Untergruppenanalysen für die genaue Interpretation der Ergebnisse und die Aufstellung neuer Hypothesen.

Interventionen zur Myopiekontrolle

Es gibt eine wachsende Zahl von optischen Spezialprodukten zur Myopiekontrolle, und es liegen auch mehr Daten über die Wirksamkeit der vorhandenen Produkte und Kombinationen vor. Die Ergebnisse randomisierter, kontrollierter klinischer Studien sind aussagekräftig:

- Daten aus mehrjährigen Studien mit Myopiekontrollbrillen und Dual-Focus-Kontaktlinsen zeigen eine anhaltende Wirksamkeit über längere Versuchszeiträume (>1 Jahr) und bei älteren Kindern (bis zu 15 Jahren).

- Die Sehschärfe (VA) und die Sehfunktion bleiben von den Behandlungen weitgehend unbeeinflusst. Die zentrale Sehschärfe mit Kontaktlinsen (zentrum korrigiert für die Ferne), DIMS- und HAL-Brillen und verschiedenen Atropin-Dosen ist mit den Kontrollgruppen vergleichbar. Beim Blick durch den peripheren Bereich einer Myopie-Kontrollbrille beträgt die Visusreduktion weniger als eine Linie.

- Bei der Orthokeratologie (OK) zeigen kleinere Behandlungszonen (d. h. kleinerer Durchmesser der hinteren optischen Zone) eine bessere Wirksamkeit bei der Myopiekontrolle. OK kann eine vorteilhaftere

Option für Menschen mit Anisometropie sein, da die Myopiekontrolle mehr im stärker myopen Auge stattfindet.

- OK in Kombination mit 0,01%igem Atropin ist wirksamer als OK allein, aber Atropin in Kombination mit multifokalen Kontaktlinsen zeigt keine zusätzliche Wirksamkeit.
- Die Rotlichttherapie erfreut sich in China zunehmender Beliebtheit, und Studien zeigen eine hohe Wirksamkeit, aber die Sicherheit muss noch nachgewiesen werden. Violettes Licht scheint wenig Wirkung auf die Kontrolle der Myopie zu haben, wie in einer Studie beobachtet wurde.
- Andere Behandlungen scheinen im Allgemeinen sicher zu sein, aber es sind längerfristige Studien erforderlich.

Industrie und ethische Erwägungen

Sicherheit: Die derzeitigen Erkenntnisse zeigen, dass Kinder kein höheres Risiko für Komplikationen im Zusammenhang mit Kontaktlinsen haben als Erwachsene. Während Brillen unter dem Gesichtspunkt der Infektionsgefahr sicherer sind, muss die Sehfunktion, z. B. die periphere Kontrastempfindlichkeit, die Selbstwahrnehmung und die Lebenszufriedenheit berücksichtigt werden. Es ist bekannt, dass Atropin in höheren Konzentrationen Zykloplegie und Photophobie verursacht. Was Lichttherapien betrifft, so fehlen derzeit umfassende Daten und eine Überprüfung der Sicherheit.

Wirksamkeit: Die axiale Elongation ist der bevorzugte primäre Messwert, da sie stärker mit der Beeinträchtigung des Sehvermögens, der Präzision, der Unempfindlichkeit gegenüber Akkommodationsartefakten und den durch die Ortho-K-Therapie über Nacht verursachten Hornhautveränderungen korreliert.

Regulatorischer Status: Der Zulassungsprozess für die Indikation Myopiekontrolle ist weltweit unterschiedlich. Die FDA verlangt in der Regel 3-Jahres-Daten aus einer kontrollierten, randomisierten klinischen Studie mit einer 1-Jahres-Nachbeobachtung nach Beendigung der Behandlung, um den Rebound zu beurteilen. In anderen Ländern werden unterschiedliche Formen des Nachweises bewertet oder akzeptiert. Die Palette der Produkte, die zur Verlangsamung der Myopieprogression zugelassen sind und in verschiedenen Ländern vermarktet werden, ist seit den IMI-Berichten 2019 gewachsen.

Leitlinien für das klinische Management

Vergleichende Behandlungseffektivität: Es gibt eine wachsende Debatte über die am besten geeignete Methode für die Berichterstattung und den Vergleich von Behandlungsergebnissen verschiedener Interventionen. Variationen bei den Merkmalen der Kontrollgruppe, der Studiendauer und der Tragedauer machen die Daten der Kontrollgruppe zwischen den Studien unvergleichbar. Folglich kann die Angabe der prozentualen Wirksamkeit, die sich auf die Kontrollgruppe bezieht, beim Vergleich von Studien zu irreführenden Schlussfolgerungen führen. Nur eine begrenzte Anzahl von Studien hat verschiedene Behandlungsmodalitäten innerhalb ein und derselben Studie direkt miteinander verglichen, wobei identische Kontrollgruppen verwendet wurden. Diese vergleichenden Studien haben ähnliche Wirksamkeitsgrade bei allen Behandlungen ergeben.

Im Gegensatz zur prozentualen Wirksamkeit, die durch Studienfaktoren wie Dauer und Teilnehmermerkmale eingeschränkt wird, misst die kumulative absolute Reduktion der Axiallänge (CARE) die absolute Reduktion des Axialwachstums und ermöglicht so einen Vergleich zwischen verschiedenen Studien. Unter Verwendung dieser Messgröße wurden in einer Übersichtsarbeit die absoluten Wirksamkeitsergebnisse von Brillengläsern, multifokalen weichen Kontaktlinsen (MFSCs) und OK-Behandlungen verglichen, wobei sich keine überlegene Behandlung zeigte. Jüngste Studien bestätigten dies und zeigten eine vergleichbare Wirksamkeit bei der Myopiekontrolle zwischen MFSCs und OK sowie zwischen MFSCs und Kontaktlinsen mit erweiterter Tiefenschärfe. Abgesehen von der Wirksamkeit sollten Praktizierende bei der Wahl eines Behandlungsplans für einen einzelnen Patienten auch ihre eigenen Fähigkeiten, die Verfügbarkeit von Behandlungsmethoden, die Präferenzen und Kapazitäten von Patienten und Eltern sowie rechtliche Erwägungen berücksichtigen.

Maximierung des Ergebnisses: Es wurde festgestellt, dass die Tragedauer und/oder die Compliance ein potenzieller Weg zur Maximierung der Behandlungsergebnisse ist, wobei die Vorteile bei längeren Tragedauern größer sind. Kombinationsstrategien bieten eine weitere Möglichkeit, die Wirksamkeit bestehender Myopiekontrollbehandlungen zu verbessern, aber die Ergebnisse sind uneinheitlich: Einige weisen auf einen Nutzen hin, während andere keinen Nutzen in der Kombination von Behandlungen sehen. Eine proaktive Behandlung aller jungen Myopen, insbesondere derjenigen unter 12 Jahren, wird empfohlen.

Zusammenfassung

Die Myopieforschung entwickelt sich rasch weiter. Die IMI-Definitionen sind weit verbreitet und werden weiterhin verfeinert und angepasst. Tierstudien geben Aufschluss über visuelle Rückkopplungsmechanismen und Signalwege, die das Augenwachstum beeinflussen, während in klinischen Studien am Menschen vielversprechende neue Behandlungsmöglichkeiten erforscht werden. Obwohl weitere Forschungsarbeiten erforderlich sind, um die

langfristige Wirksamkeit und Sicherheit zu belegen, sprechen die derzeitigen Erkenntnisse für eine proaktive Verschreibung von Myopiekontrollmitteln in der klinischen Praxis.

DANKSAGUNG

Dieses IMI-Weißbuch wurde von der IMI-Programmdirektorin Dr. Nina Tahhan PhD, MPH, BOptom zusammengefasst. Eine vollständige Liste der Mitglieder der IMI-Taskforce und die vollständigen IMI-Whitepapers finden Sie unter myopiainstitute.org. Die Kosten für die Veröffentlichung und Übersetzung der klinischen Zusammenfassung wurden durch Spenden von BHVI, ZEISS, EssilorLuxottica, CooperVision, Alcon, HOYA, Théa und Oculus unterstützt. Translated by Peter Wagner PhD. Optometry.

REFERENZEN

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>.

KORRESPONDENZ

Brien Holden Vision Institute Ltd
Ebene 4, Nordflügel, Rupert Myers Building, Tor 14 Barker Street,
Universität von New South Wales, UNSW NSW 2052
imi@bhvi.org