



OPEN ACCESS

Le lenti per occhiali con tecnologia DIMS (DEFOCUS INCORPORATED MULTIPLE SEGMENTS) rallentano la progressione della miopia: studio clinico randomizzato di due anni.

Carly Siu Yin Lam,¹ Wing Chun Tang,¹ Dennis Yan-yin Tse,¹ Roger Pak Kin Lee,¹ Rachel Ka Man Chun,¹ Keigo Hasegawa,² Hua Qi,² Takashi Hatanaka,² Chi Ho To¹

► E' possibile trovare ulteriori materiali solo online. Per visionarli fare riferimento al sito web del giornale. (<http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-313739>).

¹Centre for Myopia Research, School of Optometry, The Hong Kong Polytechnic University, Hong Kong

²Hoya Corporation, Tokyo, Japan

Corrispondenza con

Professor Carly Siu Yin Lam, Centre for Myopia Research, School of Optometry, The Hong Kong Polytechnic University, Hung Hom, Hong Kong; carly.lam@polyu.edu.hk

Ricevuto il 14 dicembre 2018

Revisionato il 1 aprile 2019

Accettato il 10 maggio 2019

RIASSUNTO

Obiettivo stabilire se le lenti per occhiali "Defocus Incorporated Multiple Segments" (DIMS) rallentano la progressione della miopia infantile.

Metodi È stato condotto uno studio controllato randomizzato in doppio cieco per due anni su 183 bambini cinesi di età compresa tra gli 8 e i 13 anni con una miopia da -1.00 a -5.00 diottrie e astigmatismo ≤ 1.50 diottrie. Ai bambini venivano assegnate in modo casuale le lenti DIMS (n=93) o quelle monofocali (SV) (n=90). Le lenti DIMS avevano segmenti incorporati con un defocus miopico di + 3.50 diottrie. L'errore rifrattivo (autorefrazione ciclopegica) e la lunghezza assiale sono stati misurati ogni sei mesi. **Risultati** Lo studio è stato portato a termine su 160 bambini, 79 appartenenti al gruppo DIMS e 81 al gruppo SV. Le progressioni della miopia nell'arco di due anni erano in media (SE – standard error) di -0.41 ± 0.06 diottrie nel gruppo DIMS e -0.85 ± 0.08 diottrie in quello SV. La lunghezza assiale media (SE) era rispettivamente di 0.21 ± 0.02 mm nel gruppo DIMS e 1.55 ± 0.02 mm in quello SV. La miopia avanzava il 52% più lentamente nei bambini del gruppo DIMS rispetto a quelli del gruppo SV (differenza media -0.44 ± 0.09 diottrie, 95% CI -0.73 a -0.37 , $p < 0.0001$). Allo stesso modo, i bambini del gruppo DIMS hanno mostrato avere un allungamento assiale inferiore del 62% rispetto a quelli del gruppo SV (differenza media 0.34 ± 0.04 mm, 95% CI 0.22 a 0.37 , $p < 0.0001$). Il 21.5% dei bambini che hanno indossato le lenti DIMS non hanno mostrato avere una progressione della miopia per i due anni successivi, mentre solo per il 7.4% di quelli del gruppo SV non vi è stato un peggioramento.

Conclusioni Portare quotidianamente la lente DIMS riduce in modo significativo l'avanzamento della miopia e l'allungamento assiale nella miopia infantile. I nostri risultati hanno dimostrato come una visione nitida insieme ad un defocus miopico costante possano rallentare la progressione.

Numero di registrazione dello studio NCT02206217.

INTRODUZIONE

La crescente diffusione della miopia sta raggiungendo livelli allarmanti in tutto il mondo.¹⁻² In molte parti dell'est e del sud-est asiatico, il 70-80% della popolazione adulta è miope,¹⁻³ così come il 20% dei bambini, con errore refrattivo maggiore di -6 diottrie.² Gli occhi che soffrono fortemente di miopia corrono un rischio più elevato di sviluppare complicazioni di cecità come ad esempio degenerazione a livello retinico⁵ e glaucoma.⁶ Non c'è dubbio che una diffusione della miopia abbia implicazioni importanti sulla vita dell'individuo ma anche sul servizio sanitario nazionale.⁷⁻⁸ Infatti, è ora identificata come una delle maggiori preoccupazioni dalla WHO's Global Initiative for Elimination of Avoidable Blindness⁸. Oggigiorno vengono attuati diversi interventi clinici per rallentare la

progressione della miopia.⁹⁻¹⁰ Una meta-analisi di validi paragoni tra diversi interventi per controllarne lo sviluppo ha dimostrato che un trattamento farmacologico pare essere relativamente più efficace di quei metodi che prevedono l'utilizzo di lenti o occhiali. Un dosaggio elevato (1%) di atropina nei colliri è molto efficace ma gli effetti collaterali ad essa associati, come ad esempio fotofobia e una visione annebbiata sono poco sopportabili. Un dosaggio inferiore (0.01%–0.1%)¹²⁻¹⁴ di atropina porta all'ottenimento di effetti simili con minori effetti collaterali. Teoricamente, l'intervento per controllare la miopia dovrebbe essere meno invasivo possibile, rendendo gli occhiali l'alternativa ideale. Studi sugli animali hanno dato dimostrazione che un defocus miopico (MD) imposto può inibire la crescita dell'occhio, mentre un defocus ipermetropico ne promuove la crescita.¹⁵

Gli studi effettuati sui pulcini,¹⁶⁻¹⁷ porcellini d'india,¹⁸ marmosette¹⁹ e i macachi Resus²⁰ hanno dimostrato che l'aumento della miopia si potrebbe fermare o annullare applicando un defocus miopico, utilizzando lenti multifocali o bifocali. Proprio il defocus miopico (MD) sembra essere il meccanismo alla base di alcune strategie attuali sul controllo della miopia, come ad esempio l'ortocheeratologia²¹ e le lenti a contatto morbide multifocali. Diversi anni fa, abbiamo progettato delle lenti a contatto morbide con potere concentrico chiamate "Defocus Incorporated of Contact" (DISC) per controllare la miopia con un defocus miopico imposto sia sulla retina centrale che periferica.²³ Lo studio clinico ha dimostrato che queste lenti rallentavano in modo significativo l'avanzamento della miopia del 25% nei bambini di età scolare nell'arco di due anni rispetto a quelli con lenti a contatto monofocali (SV) e del 60% tra un sottogruppo di bambini che hanno indossato le lenti per più di 8 ore al giorno.²³ Ora abbiamo creato delle lenti basate sul meccanismo MD per il controllo della miopia chiamandole Defocus Incorporated Multiple Segments (DIMS). Questo tipo di lente garantisce lo stesso stimolo ottico delle lenti DISC senza i fastidi che derivano dal dover indossare le lenti a contatto. Gli obiettivi di questa ricerca sono quelli di capire se le lenti DIMS possono rallentare l'avanzamento della miopia tra soggetti di età scolare.

MATERIALI E METODI UTILIZZATI

Tipologia dello studio

Lo studio è stato effettuato tramite una ricerca clinica prospettica, randomizzata e a doppio cieco, condotta tra agosto 2014 e luglio 2017. I soggetti presi in considerazione dovevano essere portatori o di lenti per occhiali DIMS (gruppo di trattamento) o di monofocali SV (gruppo di controllo). La refrazione sferica equivalente (SER) e la lunghezza assiale (AL) sono state misurate all'inizio e ogni sei mesi per la durata di due anni. I cambiamenti della refrazione e della lunghezza assiale tra i due gruppi sono

VERIFICA GLI AGGIORNAMENTI

Gli autori o i loro collaboratori 2019. Riproduzione autorizzata dal CC BY-NC. Riproduzione commerciale non autorizzata. Vedi i diritti e le autorizzazioni. Pubblicato da BMJ.

Si citano: Lam CSY, Tang WC, Tse DY et al. Br J Ophthalmol Epub a capo della stampa: [si prega di indicare giorno, mese e anno]. doi:10.1136/bjophthalmol-2018-313739

stati poi messi a confronto per tutta la durata della ricerca. Il Centro di Ricerca sulla Miopia dell'Università Politecnico di Hong Kong si è occupato della raccolta dati e del controllo visivo. È stato fornito, inoltre, un consenso scritto e informato da parte dei bambini e delle loro famiglie prima della partecipazione all'indagine.

Soggetti presi in analisi

Tramite screening telefonici e screening visivi è stato stabilito se i bambini rientrassero tra i criteri dello studio. Tra il mese di agosto del 2014 e quello di luglio del 2017 sono stati selezionati 183 soggetti in età scolare. I criteri di inclusione prevedevano:

- Provenienza da Hong Kong
- Età compresa tra gli 8 e i 13 anni
- SER: da -1 a -5.00 diottrie (D)
- Astigmatismo e anisometropia uguale o inferiore a 1.50 diottrie.
- Acuità visiva (VA) monoculare corretta al meglio di 0.00 logMAR (6/6) o anche migliore.
- Accettazione dell'assegnazione casuale del gruppo e dello studio in cieco.

I criteri di esclusione, invece, prevedevano:

- Strabismo o anomalie della visione binoculare.
- Anomalie oculari o sistemiche.
- Esperienze precedenti di controllo della miopia.

Randomizzazione

È stata eseguita una randomizzazione semplice da un ricercatore non in cieco inserendo i numeri dei soggetti (1-200) in una tabella di Excel (Microsoft Office) e creando una colonna di numeri casuali per l'assegnazione del gruppo. I soggetti idonei sono stati successivamente assegnati a ciascun gruppo seguendo una sequenza casuale di un software generata da Excel.

Calcolo della dimensione del campione

Per raggiungere il 90% della possibilità di individuare una differenza di 0.50 diottrie (0.70 diottrie di SD)²³ nell'avanzamento della miopia tra i gruppi con un livello alfa di 0.01 (2-in coda), il numero minimo di soggetti richiesti in ciascun gruppo era di 59 partecipanti. Supponendo un tasso di dispersione del 15% circa, è stata necessaria la presenza di 70 soggetti per ciascun gruppo.

Intervento e controllo

I bambini nel gruppo di trattamento portavano lenti DIMS, mentre quelli nel gruppo di controllo portavano delle lenti monofocali

ordinarie.

La DIMS è una lente in materiale organico fatta su misura che comprende una zona ottica centrale (9 mm di diametro) per correggere l'errore refrattivo per lontano, e una zona focale multipla anulare con diversi segmenti (33mm di diametro) dotati di un potere positivo relativo (+3.50 diottrie) (figura 1). Il diametro di ciascun segmento misura 1.03 mm. Questo modello introduce al tempo stesso un defocus miopico e fornisce una visione nitida a tutte le distanze di visione a coloro che indossano lenti. Ci sono diversi fuochi di fronte alla retina, che dovrebbero essere percepiti come immagini sfuocate sulla retina. La prescrizione finale era determinata dall'UI, il quale utilizzava una refrazione soggettiva ciclopegica misurata da un ricercatore in cieco (MI). Queste lenti venivano sostituite con una prescrizione aggiornata qualora il cambiamento di SER superasse le 0.50 diottrie.

Conformità d'uso e di mascheramento

Abbiamo adottato lo stesso protocollo nelle nostre precedenti indagini randomizzate controllate, utilizzando lenti progressive²⁵ e le lenti DISC.²³ L'UI aveva la responsabilità di controllare la distribuzione dei gruppi, del lavoro di fornitura dell'occhiale, della misurazione della performance delle lenti, della conservazione dei documenti, dell'inserimento dei dati e del controllo di conformità. Le procedure di mascheramento soddisfacevano i requisiti degli Consolidated Standards of Reporting Trials.²⁶ Prima dell'analisi dei dati svolta dal MI, l'UI ha tolto le lenti ai bambini. Una volta arrivate le lenti, ai bambini è stata data l'indicazione di indossarle per tutto il giorno, tranne quando dormivano e quando facevano la doccia. L'adeguatezza della lente è stata valutata tramite chiamate e questionari.

Variabili d'esito

La refrazione e l'AL sotto ciclopegia sono state misurate all'inizio e con intervalli di sei mesi per due anni. Il primo risultato ha dimostrato un avanzamento della miopia, che derivava dalla differenza tra il SER ciclopegico di partenza e le visite condotte nei sei mesi successivi per²⁴ mesi. In secondo luogo, è stato rilevato un cambiamento di AL, derivante dalla differenza tra AL iniziale e quello delle visite successive nell'arco di sei mesi per i due anni seguenti.

Sono state versate una goccia di Alcaine 0.5% seguita da una o due gocce di collirio ciclopentolato HCL 1% per indurre la ciclopegia. La ciclopegia è stata confermata misurando l'ampiezza accomodativa usando il metodo push-up nel caso in cui l'accomodazione fosse 2D o inferiore. La refrazione ciclopegica è stata misurata con un autorefrattometro a campo aperto (Shin-Nippon N-Vision-K5001). L'AL è stata misurata con un interferometro di coerenza parziale IOL Master (Carl Zeiss). Sono state ottenute una media di cinque misurazioni di autorefrazione e AL per occhio per ciascun'analisi.

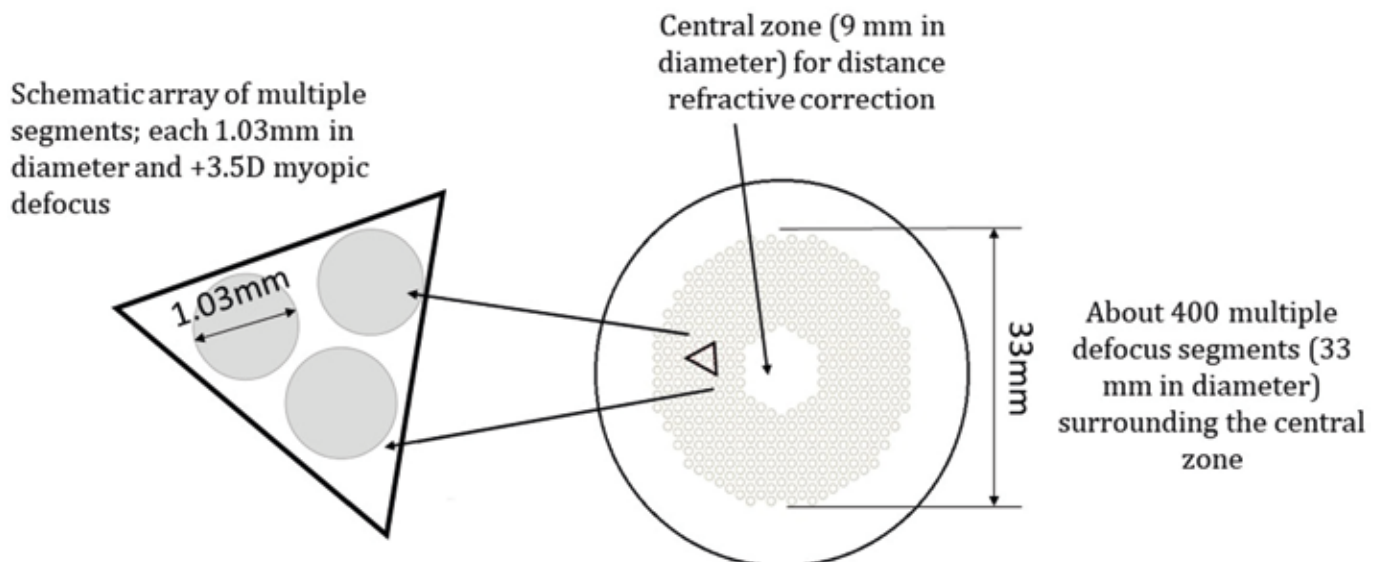


Figure 1 Design della lente Defocus Incorporated Multiple Segments (DIMS).

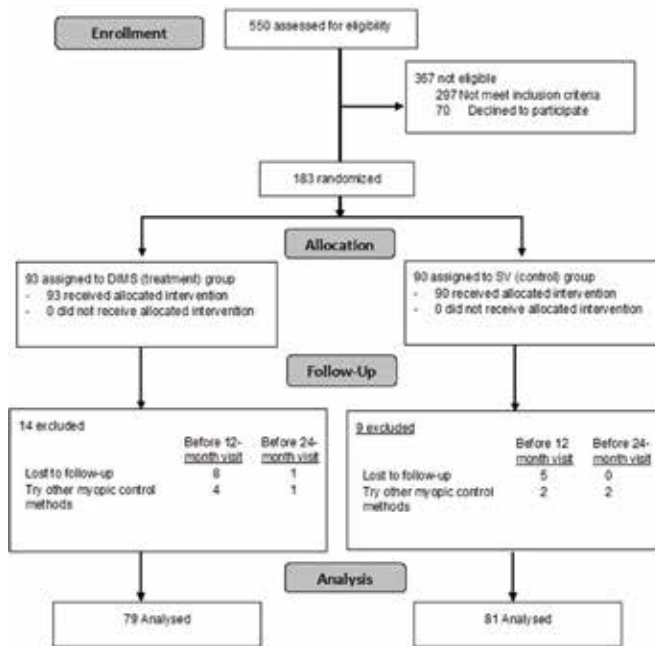


Figure 2. Diagramma di flusso sulla struttura dello studio. Lente per occhiali DIMS, Defocus Incorporated Multiple Segments; SV, lente per occhiali monofocale.

Altre misurazioni durante ciascun controllo

Sono state effettuate altre misurazioni, come ad esempio l'acuità visiva da vicino e da lontano, la foria da vicino ed il lag accomodativo quando i bambini portavano lenti con piena correzione per lontano ad ogni controllo semestrale.

È stata presa in esame anche la performance visiva con le lenti sperimentali. L'acuità visiva da vicino e da lontano, l'accomodazione, la foria e la stereopsi sono state misurate nel momento in cui i soggetti mettevano i loro occhiali. La qualità visiva, il comfort e la frequenza dei sintomi visivi con la lente sono stati valutati dai soggetti stessi attraverso dei questionari (metodi aggiuntivi online). Sono quindi stati messi a confronto i dati tra i due gruppi.

Analisi statistica

Non sono emerse differenze significative tra i dati rilevati dai due occhi; per le analisi sono stati utilizzati solo i dati che si riferivano all'occhio destro. Sono stati utilizzati t-test spaiati per confrontare le caratteristiche iniziali tra i due gruppi nei casi in cui le ipotesi normali venivano conservate. In caso contrario, sono stati utilizzati il test Mann-Whitney U per i dati continui e il test χ^2 per i dati categorici.

La progressione della miopia dopo due anni è stata calcolata in base alla differenza tra il SER iniziale e quello delle visite dopo due anni. Per poter completare lo studio, sono stati messi a confronto i cambiamenti nel SER e di AL tra i due gruppi tramite t-test spaiati. L'efficacia del controllo della miopia della lente DIMS (%) è stata determinata dividendo la differenza della progressione miopica (o dell'allungamento assiale) tra i due gruppi con progressione della miopia (o dell'allungamento assiale) con il gruppo SV, moltiplicando infine il risultato per il 100%. L'analisi dei dati ha inoltre seguito l'approccio "intention-to-treated" per i soggetti persi durante il follow-up.

Equazioni di valutazione generalizzate (GEE) sono state adottate per gestire i dati mancanti. Le GEE – con un fattore interno al soggetto (il tempo) e un fattore tra i soggetti (i gruppi DIMS o SV) e la loro interazione – sono state utilizzate per determinare l'effetto del trattamento su due risultati principali adattati ad alcune covarianti. Tali covarianti comprendevano l'età, il genere, l'errore rifrattivo iniziale, la foria da vicino, lag accomodativo, il numero di genitori miopi, il tempo trascorso in attività da vicino e a svolgere attività all'esterno. Le covarianti significative

($p < 0.05$) sono state testate per la loro correlazione con i cambiamenti di SER e di AL indipendentemente utilizzando l'analisi di Pearson.

RISULTATI

Profilo del soggetto

La figura 2 è un diagramma di flusso che illustra il numero di soggetti reclutati, iscritti e ritirati. Hanno partecipato 183 in età scolare e sono stati collocati in modo casuale all'interno del gruppo DIMS (93) e di quello SV (90). Lo studio è stato completato con successo da 160 soggetti: 79 (85%) bambini appartenenti al gruppo di trattamento e 81 (90%) a quello di controllo. Il tasso di dispersione è stato leggermente maggiore nel gruppo di trattamento (15%) rispetto a quello di controllo (10%) (tabelle 1 e 2 aggiuntive online). Quattordici bambini su 23 hanno abbandonato subito dopo la raccolta dati iniziale.

Entrambi i gruppi hanno mostrato una buona compliance complessiva e hanno potuto indossare queste lenti per tutto il tempo durante l'intera giornata. Il tempo giornaliero in cui venivano indossate le lenti nel gruppo DIMS e in quello SV era di 15.5 ± 2.6 e 15.3 ± 2.1 ore rispettivamente e non c'era una differenza significativa.

Caratteristiche iniziali

Non c'erano differenze significative a livello statistico tra il gruppo DIMS e quello SV nelle caratteristiche iniziali ($p > 0.05$) (tabella 1). La miopia iniziale tra i gruppi DIMS e SV era di -2.93 ± 1.04 diottrie e -2.70 ± 0.98 diottrie rispettivamente. L'AL iniziale era 24.85 ± 1.59 mm e 24.72 ± 1.30 mm rispettivamente nei gruppi DIMS e SV.

Cambiamenti nella refrazione e AL

Soggetti completati

Per i soggetti che hanno completato lo studio nei due anni (tabella 2), l'avanzamento della miopia (SE) nell'arco di due anni nei gruppi DIMS ($N=79$) e nel gruppo SV ($n=81$) era rispettivamente in media di -0.38 ± 0.06 diottrie e -0.93 ± 0.06 diottrie. La crescita totale dell'AL era 0.21 ± 0.02 mm e 0.53 ± 0.03 mm. Nei soggetti che portavano le lenti DIMS, la progressione della miopia si era ridotta in modo significativo del 59% (differenza media -0.55 ± 0.09 diottrie, $p < 0.0001$) e l'allungamento assiale era diminuito del 60% (differenza media di 0.32 ± 0.04 mm, $p < 0.0001$) se confrontato con coloro che portavano le lenti SV.

Tutti i soggetti iscritti

Cambiamenti nel SER

La progressione della miopia dopo due anni nei gruppi DIMS ($n=93$) e il gruppo SV ($N=90$) era di -0.38 ± 0.06 diottrie e -0.85 ± 0.08 diottrie. I bambini che indossavano le lenti DIMS hanno avuto una progressione della miopia inferiore al 55% (differenza media -0.47 ± 0.09 diottrie, $p < 0.0001$).

I test sull'effetto del modello (eTabella 3 aggiuntiva online) indicano che il gruppo, il tempo e l'età ($p < 0.05$) hanno avuto un'associazione significativa con l'entità della progressione della miopia.

In seguito all'adattamento del modello, le progressioni medie della miopia erano di -0.41 ± 0.06 diottrie nei gruppi DIMS e -0.85 ± 0.08 diottrie nei gruppi SV (eTabella 4 aggiuntiva online). I bambini che indossavano le lenti DIMS hanno avuto una progressione della miopia inferiore del 52% (differenza media del -0.44 ± 0.09 diottrie, $p < 0.0001$). Il controllo delle covarianti non ha apportato grandi modifiche sull'effetto del trattamento se confrontato con le medie non corrette. Le lenti DIMS hanno avuto un enorme effetto nel rallentamento della progressione della miopia nei primi 6 mesi, dopodiché la rilevanza è diminuita leggermente nelle visite successive ai 12 mesi fino a mantenersi uguale in quelle fatte due anni dopo (figura 3).

Per l'analisi di correlazione di Pearson, i cambiamenti del SER ($r^2=0.22$, $p < 0.001$) erano legati in particolare modo all'età dei soggetti del gruppo DIMS (eFigura aggiuntiva online). La progressione della miopia diminuiva significativamente nei bambini più piccoli che portavano le lenti DIMS. Nel gruppo SV, non sono state rilevate correlazioni significative ($r^2=0.04$, $p > 0.05$).

Table 1 Baseline demographics data of all and the completed subjects

Baseline demographic data, mean (SD)	Mean (SD)			
	All DIMS (n=93)	SV (n=90)	Completed DIMS (n=79) SV (n=81)	
Age at enrolment (years)	10.19±1.46	10.01±1.44	10.20±1.47	10.00±1.45
Gender				
Male, % (n)	59.1 (55)	55.6 (50)	58.2 (46)	54.3 (44)
Female, % (n)	40.9 (38)	44.4 (40)	41.8 (33)	45.7 (37)
Cycloplegic autorefraction in SER (D)	-2.93±1.04	-2.70±0.98	-2.97±0.97	-2.76±0.96
Axial length (mm)	24.85±1.59	24.72±1.30	24.70±0.82	24.60±0.83
Corneal power at steep meridian (D)	44.46±1.67	44.39±1.69	44.5±1.61	44.5±1.65
Corneal power at flat meridian (D)	43.14±1.41	43.09±1.45	43.2±1.41	43.2±1.44
Near phoria, Δ	-1.96±3.93	-0.98±3.53	-2.16±4.07	-0.15±3.28
Accommodation lag (D)	0.97±0.49	1.06±0.40	0.98±0.42	1.04±0.35
Myopic parents, n				
0	3	6	2	5
1	22	23	18	20
2	68	61	59	56

Δ, prism dioptres; AL, axial length; D, dioptres; DIMS, Defocus Incorporated Multiple Segments spectacle lens; SER, spherical equivalent refraction; SV, single vision spectacle lens.

Cambiamenti dell'AL

La crescita totale dell'AL nell'arco dei due anni era di 0.21±0.02 mm e 0.56±0.02 mm rispettivamente nei gruppi DIMS e SV. Le lenti DIMS mostravano un rallentamento significativo dell'allungamento dell'asse del 63% (differenza media di 0.35 (0.04)mm, p<0.0001) se confrontato alle lenti SV. I cambiamenti di AL dipendevano dal gruppo, dal tempo e dall'età. I cambiamenti dei modelli corretti di AL+SE erano in media di 0.21±0.02 mm e 0.55±0.02 mm rispettivamente nei gruppi DIMS e SV. Le lenti DIMS mostravano un'efficacia significativa nel rallentamento della lunghezza assiale del 62% (differenza media 0.34±0.03 mm, p<0.0001).

Per i soggetti individuali

Diciassette bambini su 79 (21.5%) che portavano le lenti DIMS non hanno avuto un peggioramento della miopia per due anni (eFigura2 supplementare online), dato decisamente più elevato rispetto al gruppo SV (solo 6 su 81, ovvero il 7%). Allo stesso modo, il 14% dei bambini che indossava le lenti DIMS non ha mostrato un allungamento assiale, mentre tutti i bambini del gruppo SV lo hanno riportato (eFigura3 supplementare online).

Table 2 Changes in the cycloplegic spherical equivalent refraction and axial length (from baseline) in the DIMS and the SV groups

	DIMS (n=79)	SV (n=81)	Mean difference (SE)
Time/visit	SER changes in dioptres, mean (SE)		
6 months	-0.13±0.03	-0.37±0.04	-0.24±0.05*
12 months	-0.17±0.05	-0.55±0.04	-0.38±0.07*
18 months	-0.31±0.06	-0.72±0.05	-0.42±0.08*
24 months	-0.38±0.06	-0.93±0.06	-0.55±0.09*
Time/visit	Changes in AL (mm), mean (SE)		
6 months	0.03±0.01	0.20±0.01	0.16±0.02*
12 months	0.11±0.02	0.32±0.02	0.21±0.02*
18 months	0.15±0.02	0.43±0.02	0.27±0.03*
24 months	0.21±0.02	0.53±0.03	0.32±0.04*

*Statistically significant difference between two experimental groups (unpaired t-tests, p<0.0001).

Δ, prism dioptres; D, dioptres; DIMS, Defocus Incorporated Multiple Segments spectacle lens; SER, spherical equivalent refraction; SV, single vision spectacle lens.

Prestazioni visive con le lenti

Non ci sono state differenze significative tra le due tipologie di lenti nell'influenzare l'acuità visiva e l'accomodazione (t.test non accoppiati, p>0.05) (eTabella 5 aggiuntiva online), tranne che per la stereocuità (p=0.04). Tuttavia, la differenza media era di solo 5 s di arc, quindi non clinicamente significativa.

Discussione

I bambini che hanno indossato le lenti DIMS, hanno mostrato una riduzione della progressione della miopia del 52% e dell'allungamento assiale del 62% dopo due anni se paragonati con coloro che hanno indossato le lenti SV. L'effetto maggiore del trattamento si è potuto osservare durante i primi 6 mesi indossando tali lenti. Ciò era dovuto ad una progressione più elevata della miopia nel gruppo SV durante questo intervallo di tempo, altrimenti l'effetto del trattamento sarebbe stato piuttosto coerente nell'arco dei due anni (figura 3, eTabella 4 aggiuntiva online). L'effetto del trattamento con le lenti DIMS era simile a quello raggiunto dopo aver indossato le lenti DISC per 6-8 ore al giorno, circa il 50-60%.²³ Questi risultati sono in linea con i nostri studi precedenti sugli animali^{17 18} e la ricerca clinica sulle lenti DIMS,²² ovvero che il principio di impiego dell'MD ritarda la crescita dell'occhio e la progressione della miopia.

Il design delle lenti DIMS dimostra molto meglio gli effetti del rallentamento della progressione della miopia sui bambini rispetto alle lenti progressive già esistenti (10%-35%),²⁵⁻²⁷⁻³¹ occhiali con un defocus periferico³² e lenti a contatto create per ridurre l'ipermetropia periferica relativa³³ (34%) (eTabella 6 aggiuntiva online). Il successo della gestione della miopia è paragonabile a quello dell'ortocheratologia (60%),^{10 21} degli occhiali prismatici bifocali (circa il 50%)³⁴ e delle lenti a contatto bifocali (50-60%)^{10 23 35} ed è relativamente inferiore se paragonato all'alto e al basso dosaggio di atropina (70+%).¹¹⁻¹⁴

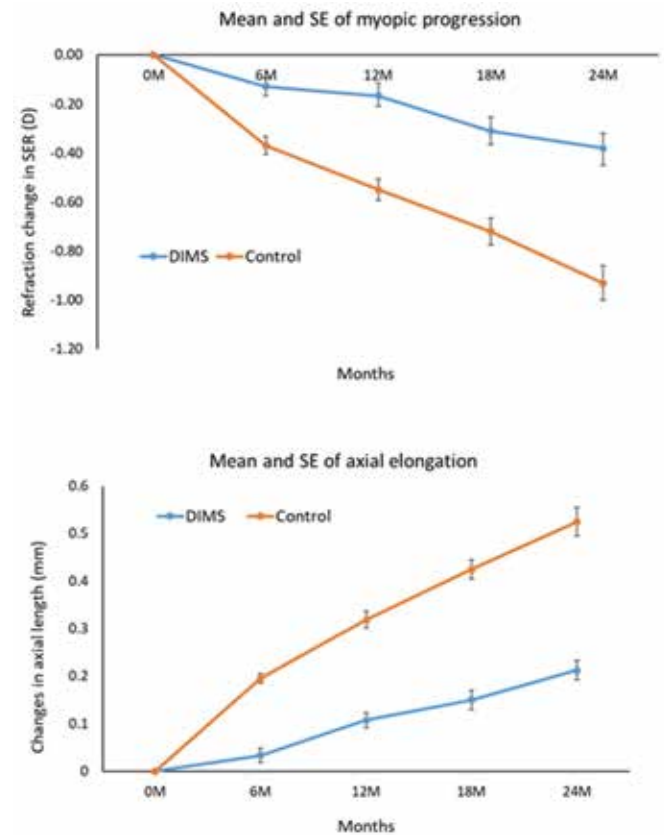


Figure 3 Model-adjusted mean and SE of myopia progression and axial length from baseline to 24 months DIMS, Defocus Incorporated Multiple Segments; SER, spherical equivalent refraction.

Le lenti DIMS hanno rallentato la progressione della miopia, addirittura fermandola in alcuni bambini (eFigura 2 e 3 aggiuntive online). Il 21.5% dei bambini del gruppo DIMS non ha mostrato progressione della miopia per due anni, mentre nel gruppo di controllo solo il 7.4%. circa il 13% dei bambini del gruppo DIMS ha mostrato una crescita notevole di refrazione (<1 diottria). Queste variazioni sull'effetto ritardante sono state osservate grazie agli occhiali bifocali prismatici; Cheng *et al*³⁴ ha mostrato che le bifocali prismatiche facevano più effetto sui bambini con un basso lag accomodativo. Inoltre, è stato dimostrato che l'età, la miopia iniziale e la miopia dei genitori erano fattori associati all'effetto del trattamento. Al contrario, nella nostra ricerca la rilevanza dell'effetto del trattamento non dipendeva dal lag accomodativo, dalla miopia iniziale e nemmeno da quella genitoriale.

Un'analisi degli effetti del modello indicava che l'età era l'unico fattore che provocava effetti significativi sulla progressione della miopia e che la gestione di quest'ultima tramite l'utilizzo delle lenti DIMS era maggiore nei bambini più grandi (età 10-13) (eFigura 1 online). Circa l'80% di coloro che indossavano le lenti DIMS che soffrivano di una progressione notevole della miopia erano i bambini più piccoli, ovvero di 8-9 anni. Supponiamo che le variazioni sull'effetto del trattamento di queste lenti sia dovuto ad un profilo della retina diverso o dalla refrazione periferica tra i bambini.³⁶ Se c'è una forte ipermetropia periferica, l'MD effettivo della retina periferica sarà inferiore, minimizzando così l'effetto del trattamento.

Nel nostro studio precedente, si è rivelato un fattore determinante dell'effetto del trattamento delle lenti DIMS anche il periodo di tempo in cui venivano indossate le lenti.²³ Questo probabilmente è il risultato di una conformità complessivamente più elevata, ovvero che i soggetti potevano portare le lenti assegnate continuamente, anche per più di 15 ore al giorno. Il tasso di abbandono in questo studio era più basso (3%) di quello del nostro studio precedente usando le lenti DISC (42%).²³ Le scoperte sulla performance visiva (eTabella 5 e eFigura4 online) mostrano che la lente DIMS potrebbe fornire una buona visione sia da lontano che da vicino rispetto alle lenti convenzionali SV. Sebbene inizialmente alcuni soggetti abbiano notato una lieve sfocatura del campo in media periferia, si sono tutti adattati alle nuove lenti in pochi giorni.

Sintomi quali riflessi, capogiri e mal di testa (punteggio sotto al 2) si sono manifestati raramente con la lente DIMS (eFigura 5 online). Non è stato riportato alcun evento negativo legato al trattamento. L'attuale indagine include solo i risultati dei primi due anni, ma è in corso uno studio sul terzo anno. Inoltre, la ricerca attuale si limita ai bambini cinesi; tuttavia, saranno necessari ulteriori approfondimenti per capire se l'effetto del trattamento con le lenti DIMS funziona anche su popolazioni di altre etnie. Difficilmente si potrebbero differenziare le DIMS rispetto alle normali lenti monofocali in base al loro aspetto, a meno che non si inclini la lente e i diversi segmenti vengano osservati sotto una fonte di luce. La maggior parte dei bambini non era a conoscenza della presenza dei segmenti; pochi di loro potrebbero averli notati ma non hanno riscontrato particolari difficoltà nell'uso di queste lenti rispetto a quelle precedenti. Tuttavia lo studio potrebbe non essere mascherato completamente per alcuni soggetti.

Il nostro studio non include i bambini con miopia superiore a -5 diottrie. Il ritardo nello sviluppo della miopia nei soggetti altamente miopi deve ancora essere determinato. Sono necessarie ulteriori indagini, in particolar modo per definire la loro efficacia ottimale nella prevenzione della progressione e della frequenza della miopia.

CONCLUSIONI

Portare quotidianamente le lenti DIMS ha rallentato in modo significativo la progressione della miopia e dell'allungamento assiale negli scolari miopi rispetto a coloro che utilizzano occhiali SV. Queste lenti, infatti, forniscono una buona visione, presentando al tempo stesso Defocus Miopico agli occhi. Questo intervento è semplice da attuare ed è il metodo meno invasivo se messo a confronto con i trattamenti farmacologici o le lenti a contatto. Le lenti DIMS offrono un trattamento alternativo per la gestione della miopia.

Riconoscimenti Gli autori ringraziano il personale di Hoya che ha partecipato ai calcoli, agli ordini e alla creazione delle lenti. Hoya ha fornito occhiali e lenti per questo studio. Siamo grati per i consigli del professor Ian Morgan e del Dottor Maureen Boost e di quelli sulle statistiche del Dottor Paul Lee e Ms Yee Mui Kwol che ha intermedia-to con i genitori.

Collaboratori Tutti gli autori citati sono stati coinvolti nell'iniziativa dello studio clinico, prestando attenzione ai vari aspetti: dall'ideazione del design delle lenti, alla fabbricazione delle stesse fino alla registrazione della ricerca e la preparazione del protocollo clinico per la raccolta dei dati e delle analisi, la loro interpretazione e le conclusioni. Il team di autori si sta occupando della preparazione di alcuni manoscritti a riguardo.

Finanziamento Questa ricerca collaborativa è stata supportata da Hoya, Tokyo, Japan (numero di concessione PolyU H-ZG3B e 1-87LK). Inoltre, per supportare il finanziamento, lo sponsor ha fornito fondi per la creazione delle montature e delle lenti. È stata una collaborazione congiunta nel design delle lenti DIMS.

Interessi concorrenti Nessuno. Il 27 aprile 2018 e il 23 aprile 2019 sono stati pubblicati due i brevetti dal titolo "Lenti per occhiali?" in Cina (CN104678572 B) e negli Stati Uniti (US10268050 B2).

Consenso del paziente per la pubblicazione Non richiesto.

Approvazione etica Ogni aspetto di questo studio rispetta i principi della Dichiarazione di Helsinki e sono stati approvati dalla Sottocommissione Etica dei Soggetti Umani dell'Università Politecnica di Hong Kong.

Provenienza e revisione tra pari Non autorizzata; revisionato esternamente.

Dichiarazione di condivisione dei dati I dati sono disponibili sotto richiesta.

Accesso libero Questo è un articolo ad accesso libero distribuito in accordo con la licenza Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0), che permette a terzi di distribuire, remixare, adattare, costruire su questo lavoro non a fini commerciali e di autorizzare i loro lavori che ne derivano in termini differenti, assicurandosi che lo studio originale venga citato appropriatamente, che vengano dati i meriti, che si indichi qualsiasi cambiamento effettuato e che non vi sia un utilizzo commerciale. Vedi <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

REFERENCES

- 1 Morgan JG, Ohno-Matsui K, Saw S-M. Myopia. *The Lancet* 2012;379:1739–48.
- 2 Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, *et al*. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology* 2016;123:1036–42.
- 3 Lam CS-Y, Lam C-H, Cheng SC-K, *et al*. Prevalence of myopia among Hong Kong Chinese schoolchildren: changes over two decades. *Ophthalmic Physiol Opt* 2012;32:17–24.
- 4 Vongphanit J, Mitchell P, Wang JJ. Prevalence and progression of myopic retinopathy in an older population. *Ophthalmology* 2002;109:704–11.
- 5 Cheng SCK, Lam CSY, Yap MKH. Prevalence of myopia-related retinal changes among 12-18 year old Hong Kong Chinese high myopes. *Ophthalmic Physiol Opt* 2013;33:652–60.

- 6 Xu L, Wang Y, Wang S, *et al.* High myopia and glaucoma susceptibility the Beijing eye study. *Ophthalmology* 2007;114:216–20.
- 7 Holden B, Sankaridurg P, Smith E, *et al.* Myopia, an underrated global challenge to vision: Where the current data takes us on myopia control. *Eye* 2014;28:142–6.
- 8 Fricke TR, Holden BA, Wilson DA, *et al.* Global cost of correcting vision impairment from uncorrected refractive error. *Bull World Health Organ* 2012;90:728–38.
- 9 Huang J, Wen D, Wang Q, *et al.* Efficacy comparison of 16 interventions for myopia control in children: a network meta-analysis. *Ophthalmology* 2016;123:697–708.
- 10 Smith MJ, Walline JJ. Controlling myopia progression in children and adolescents. *Adolesc Health Med Ther* 2015;6:133–40.
- 11 Chua W-H, Balakrishnan V, Chan Y-H, *et al.* Atropine for the treatment of childhood myopia. *Ophthalmology* 2006;113:2285–91.
- 12 Chia A, Chua W-H, Cheung Y-B, *et al.* Atropine for the treatment of childhood myopia: safety and efficacy of 0.5%, 0.1%, and 0.01% doses (Atropine for the Treatment of Myopia 2). *Ophthalmology* 2012;119:347–54.
- 13 Clark TY, Clark RA. Atropine 0.01% Eyedrops Significantly Reduce the Progression of Childhood Myopia. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015;31:541–5.
- 14 Yam JC, Jiang Y, Tang SM, *et al.* Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of 0.05%, 0.025%, and 0.01% Atropine Eye Drops in Myopia Control. *Ophthalmology* 2019;126:113–24.
- 15 Wallman J, Winawer J. Homeostasis of eye growth and the question of myopia. *Neuron* 2004;43:447–68.
- 16 Liu Y, Wildsoet C. The effect of two-zone concentric bifocal spectacle lenses on refractive error development and eye growth in young chicks. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1078–86.
- 17 Tse DY, Lam CS, Guggenheim JA, *et al.* Simultaneous defocus integration during refractive development. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:5352–9.
- 18 McFadden SA, Tse DY, Bowrey HE, *et al.* Integration of defocus by dual power Fresnel lenses inhibits myopia in the mammalian eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:908–17.
- 19 Benavente-Perez A, Nour A, Troilo D. The effect of simultaneous negative and positive defocus on eye growth and development of refractive state in marmosets. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:6479–87.
- 20 Arumugam B, Hung L-F, To C-H, *et al.* The effects of simultaneous dual focus lenses on refractive development in infant monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:7423–32.
- 21 Cho P, Cheung S-W. Retardation of myopia in Orthokeratology (ROMIO) study: a 2-year randomized clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:7077–85.
- 22 Anstice NS, Phillips JR. Effect of dual-focus soft contact lens wear on axial myopia progression in children. *Ophthalmology* 2011;118:1152–61.
- 23 Lam CSY, Tang WC, Tse DY-Y, *et al.* Defocus incorporated soft contact (DISC) lens slows myopia progression in Hong Kong Chinese schoolchildren: a 2-year randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol* 2014;98:40–5.
- 24 Aller TA, Liu M, Wildsoet CF. Myopia control with bifocal contact lenses: a randomized clinical trial. *Optom Vis Sci* 2016;93:344–52.
- 25 Edwards MH, Li RW-H, Lam CS-Y, *et al.* The Hong Kong progressive lens myopia control study: study design and main findings. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:2852–8.
- 26 Altman DG. Better reporting of randomised controlled trials: the CONSORT statement. *BMJ* 1996;313:570–1.
- 27 Gwiazda J, Hyman L, Hussein M, *et al.* A randomized clinical trial of progressive addition lenses versus single vision lenses on the progression of myopia in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1492–500.
- 28 Hasebe S, Ohtsuki H, Nonaka T, *et al.* Effect of progressive addition lenses on myopia progression in Japanese children: a prospective, randomized, double-masked, crossover trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:2781–9.
- 29 Yang Z, Lan W, Ge J, *et al.* The effectiveness of progressive addition lenses on the progression of myopia in Chinese children. *Ophthalmic Physiol Opt* 2009;29:41–8.
- 30 Correction of Myopia Evaluation Trial 2 Study Group for the Pediatric Eye Disease Investigator Group. Progressive-addition lenses versus single-vision lenses for slowing progression of myopia in children with high accommodative lag and near esophoria. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:2749–57.
- 31 Berntsen DA, Sinnott LT, Mutti DO, *et al.* A randomized trial using progressive addition lenses to evaluate theories of myopia progression in children with a high lag of accommodation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:640–9.
- 32 Sankaridurg P, Donovan L, Varnas S, *et al.* Spectacle lenses designed to reduce progression of myopia: 12-month results. *Optom Vis Sci* 2010;87:631–41.
- 33 Sankaridurg P, Holden B, Smith E, *et al.* Decrease in rate of myopia progression with a contact lens designed to reduce relative peripheral hyperopia: one-year results. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:9362–7.
- 34 Cheng D, Woo GC, Drobe B, *et al.* Effect of bifocal and prismatic bifocal spectacles on myopia progression in children: three-year results of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:258–64.
- 35 Chamberlain P, Back A, Lazon P, *et al.* 3 year effectiveness of a dual-focus 1 day soft contact lens for myopia control. *Contact Lens and Anterior Eye* 2018;41:S71–S72.
- 36 Sng CCA, Lin X-Y, Gazzard G, *et al.* Peripheral refraction and refractive error in Singapore Chinese children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1181–9.