

ORTOCHERATOLOGIA: TRE META-ANALISI A CONFRONTO

A cura di IRSOO: dal lavoro di tesi del corso di Optometria di Sara Bodini, relatore Laura Boccardo.

LA PIRAMIDE DELLE EVIDENZE SCIENTIFICHE E META-ANALISI

L'obiettivo di questo lavoro è confrontare tre meta-analisi disponibili sull'ortocheratologia, analizzandone i metodi di selezione degli studi, il numero di studi analizzati, le conclusioni nelle analogie e differenze.

La meta-analisi è un'analisi statistica che analizza e sintetizza gli studi condotti su un argomento trattato in letteratura, rappresentando il livello più alto della Piramide delle Evidenze Scientifiche.

Negli ultimi decenni medici e ricercatori hanno dovuto confrontarsi con una mole di informazioni in continua crescita e di tali dimensioni da necessitare di strumenti di analisi per poter essere lette; vi si aggiunge la necessità di conoscere in tempi rapidi l'effetto degli interventi sanitari, ottenuti in più contesti clinici ed organizzativi, su vasti campioni di soggetti considerati.

Per far fronte a questa necessità si è affermato in campo medico l'uso della revisione sistematica e della meta-analisi. Con revisione sistematica si intendono diversi studi su un argomento condotto ed, in genere, si indica un'analisi descrittiva della qualità della metodologia e dell'importanza degli studi clinici. Procedendo ad una sintesi della stessa, si arriva ad una meta-analisi, una sorta di analisi dell'analisi.

Possiamo vedere queste evidenze utilizzate nello stilare linee guida e position statement di organismi governativi ed associazioni lavorative. I passaggi chiave della realizzazione di una revisione sistematica e di una meta-analisi sono la formulazione di un quesito, la ricerca di tutte le informazioni rilevanti e l'analisi della loro qualità, la sintesi quantitativa o qualitativa delle informazioni a seconda della loro natura e complessità del quesito e della disponibilità dei dati, discussione delle ragioni di concordanza e discordanza tra i risultati dei diversi studi.

Nella fig. 1 è rappresentata la Piramide delle Evidenze Scientifiche, un diagramma che ordina, gradino per gradino, dal basso verso l'alto, i differenti studi di analisi per grado di accuratezza, per solidità, per distorsioni.

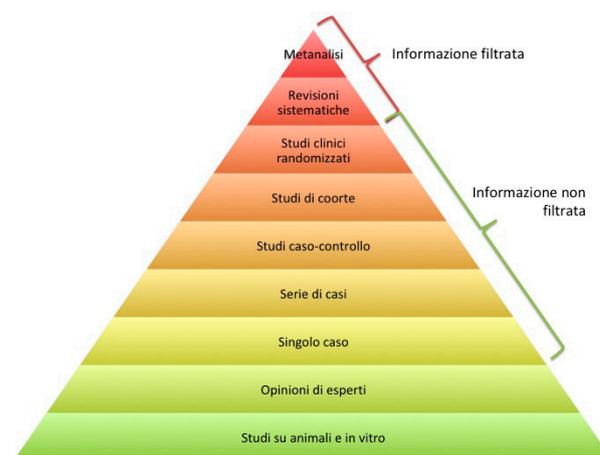


Figura 1. La Piramide delle Evidenze Scientifiche.

Alla base della piramide troviamo gli studi preliminari di base necessari per indagare nuove prospettive di analisi, ad esempio gli studi di laboratorio a livello cellulare o su tessuti o su animali. Il gradino successivo viene occupato dalle opinioni degli esperti, fondamentale per il percorso di ricerca, che necessitano di essere avvalorate da studi più solidi.

Seguono le descrizioni di casi particolari o di serie di casi osservati nella clinica. Via via che si sale nella piramide, gli studi coinvolgono un maggior numero di soggetti e non sono frutto di una semplice osservazione, ma prevedono un progetto di ricerca.

Negli studi caso-controllo, un gruppo di soggetti con una caratteristica comune, ad esempio una patologia, viene messo a confronto con un gruppo di controllo che non presenta la stessa caratteristica. In questi studi osservazionali si mostra la correlazione tra due gruppi legati tra loro da un fattore considerato, per quanto la correlazione non sempre implica causalità, dato che il gruppo risulta predefinito e i soggetti non sono stati posizionati casualmente (random) tra i due gruppi.

Gli studi di coorte, gradino successivo, raggruppano una moltitudine di soggetti, spesso per periodi lunghi. In questi

studi fondamentale è la scelta accurata del campione di soggetti e la scrupolosa analisi delle informazioni raccolte e prese in esame. Gli studi clinici randomizzati, assegnano, casualmente, in modo random per l'appunto, al gruppo sperimentale un percorso di trattamento che non viene somministrato all'altro, detto di controllo.

L'effetto random garantisce allo studio minori distorsioni. Interessanti gli studi ciechi e a doppio cieco in cui nemmeno gli esaminatori sanno a quale gruppo è stato rivolto il trattamento. I vari dati raccolti a questo punto vengono analizzati scrupolosamente e rielaborati per arrivare all'apice della piramide, vista all'inizio, dove si collocano le revisioni sistematiche e le meta-analisi.

Nonostante l'accurata scelta delle informazioni e la loro rielaborazione anche di fronte alle evidenze scientifiche, esse non sono immuni da problemi, quali la qualità degli studi di partenza, la loro eterogeneità, la scelta dei soggetti, la metodologia nella selezione dei dati ed il bias di pubblicazione e la considerazione del fatto che si tenda ad esporre i risultati positivi, più di quelli negativi.

IL FENOMENO DELLA MIOPIZZAZIONE E L'ORTOCHERATOLOGIA

L'incremento sociale ed economico della miopia raggiunge un'elevata incidenza, negli ultimi decenni, nei giovani soggetti dell'est asiatico (Saw et al, 2002; He et al, 2004; Lin et al, 2004; Saw et al, 2005), fino a raggiungere anche il 60-90%, ma anche in Nord America seppur più lentamente (Vitale et al, 2009).

Le complicanze oculari ad essa correlate sono analizzate, prese in esame dettagliatamente, per poter intervenire su miopie di grado più lieve ed evitare che incorrano in miopie elevate. In diverse studi di coorte, in differenti contesti di popolazione ed aree geografiche, studi caso-controllo e trasversali, la miopia è associata ad alti rischi quali malattie del fondo retinico, come il distacco, cataratta, glaucoma, ipovisione (complicanze corio-retiniche) (Morgan et al, 2012).

La progressione miopica nei bambini è la causa primaria identificata dell'allungamento assiale dell'occhio (Lam et al, 1999). Il controllo della stessa e l'obiettivo del suo rallentamento, soprattutto in soggetti in età pediatrica, sono al centro di studi scientifici.

L'ortocheratologia è il principale strumento ottico per il controllo della progressione miopica, assolutamente reversibile, infatti se il paziente risulta scontento è sufficiente interrompere il trattamento.

Questa tecnica agisce proprio sul controllo dei recettori muscarinici antagonisti, coinvolgendo il rimodellamento dell'epitelio per correggere l'ametropia. La lente a contatto applicata, in base alla sua specifica costruzione, crea una compressione periferica, portando alla creazione di un "ginocchio" che permette di far migrare le cellule dell'epitelio, aumentandone il numero in periferia e diminuendone al centro.

Così si crea un defocus ipermetropico periferico, una riduzione dell'ipermetropia periferica, principale fattore di controllo per il rallentamento della lunghezza assiale (AL) (Norton e Siegwart, 1995; Smith et al, 2007). Seguono, perseverando lo stesso obiettivo di controllo, l'applicazione di lenti a contatto progressive morbide e rigide che agiscono sempre sul defocus ipermetropico.

L'ortocheratologia nasce negli anni '60 e si basa sul principio di indossare lenti a contatto gas permeabili che temporaneamente modellano la superficie corneale per ridurre la progressione miopica (Jessen, 1962). Nel 2002 viene poi approvata per il porto notturno dall'FDA (Koffler e Sears, 2013). Gli studi condotti riportano una riduzione della miopia rispetto ai gruppi di controllo, all'interno dei quali i soggetti indossano solo lenti a contatto morbide o occhiali.

GLI STUDI INSERITI NELLE TRE META-ANALISI

Le tre meta-analisi considerate sono state pubblicate nel 2015: Efficacy and Acceptability of Orthokeratology for Slowing Myopic Progression in Children: A Systematic Review and Meta-analysis di Wen e collaboratori, Orthokeratology to Control Myopia Progression: A Meta-analysis di Sun e collaboratori e Orthokeratology for Myopia Control: A Meta-analysis di Si e collaboratori.

Nella prima meta-analisi (Wen et al, 2015) gli studi inseriti sono otto (Tab. 1), mentre nelle altre due sono sette. In particolare lo studio aggiunto è quello di Hiraoka e collaboratori (2012), l'unico ad analizzare cinque anni di follow up, a differenza degli altri il cui follow up raggiunge al massimo i due anni.

Studio	Design	Anno	Etnia	Follow-up (years)	Valore di AL	gruppo di trattamento					gruppo di controllo				
						Tipo	Sogg. (n)	Età (anni)	Val. iniziale (D)	AL iniziale (mm)	Tipo	Sogg. (n)	Età (anni)	Val. iniziale (D)	AL iniziale (mm)
Cho et al	CT nested	2005	Chinese	2	A-Scan	Ok	43	9,57 ± 1,46	-2,27 ± 1,09	24,50 ± 0,71	SV	35	9,58 ± 0,69	-2,55 ± 0,98	24,64 ± 0,58
Walline et al	CT nested	2009	Caucasian	2	A-Scan	Ok	40	10,51 ± 1,1	NR	24,30 ± 0,73	SC	28	10,5 ± 1,0	NR	24,20 + 0,63
Kakita et al	CT prospective	2011	Japanese	2	IOL Master	Ok	90	12,0 ± 2,6	-2,55 ± 1,82	24,66 ± 1,11	SV	120	11,9 ± 2,1	-2,59 ± 1,66	24,79 + 0,80
Cho and Cheung	CT prospective	2012	Chinese	2	IOL Master	Ok	51	9,23 ± 1,06	-2,05 ± 0,72	24,48 ± 0,71	SV	51	9,39 ± 1,00	-2,23 ± 0,84	24,40 + 0,84
Hiraoka et al	CT prospective	2012	Japanese	5	IOL Master	Ok	58	10,04 ± 1,43	-1,89 ± 0,82	24,09 ± 0,77	SV	60	9,95 ± 1,59	-1,83 ± 1,06	24,22 + 0,71
Santodomingo-Rubido et al	CT prospective	2012	Caucasian	2	IOL Master	Ok	31	9,6 ± 1,6	-2,20 ± 1,09	24,49 ± 0,78	SV	30	9,9 ± 1,9	-2,35 ± 1,17	24,26 + 1,01
Charm and Cho	CT prospective	2013	Chinese	2	IOL Master	Prok	26	10	-6,41	26,02 ± 0,57	SV	26	10	-6,22	25,93 + 0,54
Chen et al	CT prospective	2013	Chinese	2	IOL Master	Tok	43	9,4 ± 1,4	-2,46 ± 1,32	24,37 ± 0,88	SV	37	8,9 ± 1,6	-2,04 ± 1,09	24,18 + 1,00

Tabella 1. Tabella riassuntiva degli studi inseriti nelle tre meta-analisi.

Il range di pubblicazione degli studi inseriti va dal 2005 al 2013 e il design vede la presenza di studi randomizzati e non, risultando eterogeneo. L'area di indagine è principalmente asiatica; solamente due studi sono stati condotti in territorio non asiatico: in Europa (Santodomingo-Rubido et al, 2012) e in America (Walline et al, 2009). Lo strumento utilizzato principalmente per la rilevazione dei dati è lo IOLMaster, ad eccezione di due studi (Cho et al, 2005 e Walline et al, 2009), i quali vedono l'utilizzo dell'A-scan.

Per quanto riguarda i gruppi sperimentali degli studi inseriti, la maggior parte utilizza una metodologia di ortocheatologia sferica, mentre gli studi di Charm e Cho (2013) e Chen e collaboratori (2013) utilizzano delle varianti dell'ortocheatologia, rispettivamente la PRok e la Tok. Il numero dei soggetti ha un'ampia variabilità e il range è da 26 a 90 negli otto studi, mentre l'età considerata è tra gli otto e i quindici anni. Per quanto riguarda il drop-out, i valori vanno dal 12% al 46%.

Per quanto concerne i gruppi di controllo, la maggior parte dei soggetti utilizza occhiali, mentre nello studio di Walline e collaboratori (2009) vengono utilizzate le lenti a contatto morbide: è stato dimostrato che non peggiorano la miopia rispetto agli occhiali (Walline et al, 2009; Horner et al, 1999) e, per tale motivo, sono state considerate un ausilio utile. Anche per quanto riguarda i gruppi di controllo, vi è un'ampia variabilità nel numero dei soggetti interessati: da 26 a 120 negli otto studi. Infine, il range d'età è simile a quello del gruppo sperimentale (otto-quattordici anni), per favorirne la comparazione.

Il principale valore di riferimento per il controllo della progressione miopica comune alle tre meta-analisi a confronto è la differenza della lunghezza assiale tra il gruppo sottoposto ad ortocheatologia ed il gruppo di controllo. Per quanto riguarda la prima meta-analisi di Wen e collaboratori (2015) tale valore è -0.25 mm. La lunghezza assiale subisce un rallentamento espresso in -0.14 mm all'anno per la seconda meta-analisi (Sun et al, 2015). Infine, la terza meta-

analisi di Si e collaboratori (2015) dimostra anch'essa un rallentamento della lunghezza assiale pari ad un valore medio di -0.26 mm in 2 anni.

I danni e le controindicazioni, derivanti dall'utilizzo di lenti a contatto per ortocheratologia possono essere ridotti se vengono considerate le regole di buona pratica. Tra i più frequenti, all'interno degli studi comuni alle tre meta-analisi, troviamo macchie corneali e cheratiti microbiche, congiuntiviti, ulcere corneali, abrasioni corneali (Santodomingo-Rubido et al, 2012), lesioni corneali ed infiammazioni (Cho, 2005). Tra il 2001 ed il 2008 più di 100 casi di cheratite infetta sono stati associati al porto di lenti per ortocheratologia, inclusi quelli derivanti da batteri come l'acanthamoeba (Van Meter et al, 2008).

LIMITI

Sono stati riscontrati alcuni limiti all'interno delle meta-analisi analizzate, che riguardano la metodologia, il campione, la scelta degli studi e dei risultati ottenuti.

Per quanto riguarda la metodologia e la scelta degli studi, l'inclusione di studi non randomizzati potrebbe aver sovrastimato la valutazione. In effetti, negli studi non randomizzati, il drop-out nel gruppo sottoposto ad ortocheratologia è significativamente più basso che nel gruppo di controllo. Un altro limite riguarda il ridotto target di studi considerati e la scarsa eterogeneità tra gli stessi, in termini di territorio.

In relazione al campione preso in esame, non sono stati considerati eventuali errori refrattivi e solo uno studio riporta cinque anni di follow-up dal trattamento mentre gli altri ne riportano due. Solo due studi includono, inoltre, la misurazione della profondità della camera vitreale.

PROSPETTIVE FUTURE

Nonostante le prove di validità fornite dalle tre meta-analisi considerate, i dati a disposizione sono ancora limitati. Dato il preoccupante aumento negli ultimi decenni del fenomeno della miopia e delle patologie correlate, risulta importante agire in modo tempestivo al fine di trovare una soluzione il più possibile efficace e non invasiva. Potrebbe quindi risultare necessario studiare maggiormente il fenomeno della miopia e gli strumenti a disposizione per controllarlo, coinvolgendo un maggior numero di soggetti e popolazioni

di bambini che siano maggiormente rappresentativi del panorama geografico mondiale. Sarebbe utile inoltre analizzare in modo più sistematico e continuativo nel tempo il drop-out dei soggetti e il follow-up degli studi.

CONCLUSIONI

Ad oggi non sono state condotte molte meta-analisi che avvalorano l'utilizzo del trattamento di ortocheratologia per il controllo della progressione miopica, sebbene l'attenzione al processo della miopia sia sempre più crescente e diffusa nel mondo.

Nel caso delle tre meta-analisi analizzate, nonostante l'ampio numero di articoli considerati inizialmente, il processo di selezione degli studi inseriti è avvenuto seguendo criteri di inclusione ed esclusione che appaiono molto coerenti tra loro. Gli stessi aspetti messi in evidenza, il focus sull'analisi dei problemi, la scelta finale degli stessi studi inseriti e la similitudine dei risultati, rafforzano l'identità comune di un dettagliato ed attento lavoro compiuto separatamente dai diversi studiosi, avvalorando l'efficacia e la credibilità dell'ortocheratologia come strumento per il controllo della progressione miopica.

I risultati delle meta-analisi presenti ad oggi e future, e delle ricerche che verranno condotte, rafforzeranno la conoscenza, accumulando evidenze di efficacia riguardo gli effetti della procedura e del trattamento stesso. Questi risultati ci permetteranno di approfondire ogni aspetto scientifico e, nello specifico, l'efficacia del porto di lenti a contatto di ortocheratologia nel tempo, analizzandone gli effetti in modo sempre più dettagliato, registrandone vantaggi ed aversità per apprendere e permettere di avvicinarsi sempre più a soluzioni volte alla tutela della nostra salute e della qualità della nostra visione.

BIBLIOGRAFIA

- Chan B, Cho P, Cheung SW. Repeatability and agreement of two A-scan ultrasonic biometers and IOLMaster in non-orthokeratology subjects and post-orthokeratology children. *Clinical and Experimental Optometry*; 89-3: 160-168.
- Charm J, Choo P (2013). High myopia-partial reduction ortho-k: a 2-year randomized study. *Optometry and Visual Science*; 90-6: 530-539.
- Chen C, Cheung SW, Cho P (2013). Myopia control using toric orthokeratology 8TO-SEE study). *Investigative Ophthalmology and Visual Science*; 54-10: 6510-6517.
- Chen Z, Niu L, Xue F, Qu X, Zhou Z, Zhou X, Chu R (2012). Impact of pupil diameter on axial growth in orthokeratology. *Optometry and Visual Science*; 89: 1636-1640.
- Cho P, Cheung SW (2012). Retardation of myopia in orthokeratology (ROMIO) study: a 2-year randomized clinical trial. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*; 53-11: 7077-7085.
- Cho P, Cheung SW, Edwards M (2005). The longitudinal orthokeratology research in children (LORIC) in Hong Kong: a pilot study on refractive changes and myopic control. *Current Eye Research*; 1-30: 71-80.
- Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, Tong L, Ling Y, Quah BL, Tan D (2006). Atropine for the treatment of childhood myopia. *Ophthalmology*; 113: 2285-91.
- Hiraoka T, Kakita T, Okamoto F, Takahashi H, Oshika T (2012). Long-term effect of overnight orthokeratology on axial length elongation in childhood myopia: a 5-year follow up study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*; 53-7: 3913-3919.
- Kakita T, Hiraoka T, Oshika T (2011). Influence of overnight orthokeratology on axial elongation in childhood myopia. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*; 52: 2170-217.
- Lin LLK, Shih Y-F, Hsiao CK, Chen CJ (2004). Prevalence of Myopia in Taiwanese Schoolchildren: 1983 to 2000. *Annals of the Academy of Medicine Singapore*; 33: 27-33.
- Morgan IG, Ohno-Matsui K, Saw SM (2012). Myopia. *Lancet*; 379: 1739-1748.
- Norton TT, Siegwart JT jr. (1995). Animal models of emmetropization: matching axial length to the focal plane. *Journal of the American Optometric Association*; 66: 405-14.
- Santodomingo-Rubido, Villa-Collar C, Gilmartin B, Gutierrez-Ortega R (2012). Orthokeratology vs spectacles: adverse events and discontinuations. *Optometry and Vision Science*; 89-8:113-1139.
- Saw SM, Gazzard G, Koh D, Farook M, Widjaja D, Lee J, Tan DT (2002). Prevalence rates of refractive errors in Sumatra, Indonesia. *Investigative ophthalmology & Visual Science*; 43: 3174-3180.
- Saw SM, Tong L, Chua W-H, Chia K-S, Koh D, Tan D T-H, Katz J (2005). Incidence and progression of myopia in Singaporean school children. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*; 46: 51-57.
- Si J-K, Tang K, Bi H-S, Guo D-D, Guo D-D, Guo J-G, Wang X-R (2015). Orthokeratology for Myopia Control: A Meta-analysis. *Optometry and Vision Science*; 92: 252-257.
- Sun Y, Xu F, Zhang T, Liu M, Wang D, Chen Y, Liu Q (2015). Orthokeratology to Control Myopia Progressione: A Meta-Analysis. *PloS One*; 10(4):e0124535.
- Van Meters WS, Musch DC, Jacob DS, Kaufman SC, Reinhart WJ, Udell MD, Ira J (2008) safety of overnight orthokeratology for myopia: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*; 115: 2301-2313.
- Vitale S, Sperduto RD, Ferris FL 3rd (2009). Increased prevalence of myopia in the United States between 1971-1972 and 1999-2004. *Archives of ophthalmology*; 127: 1632-1639.
- Walline JJ, Jones LA, Sinnott LT (2009). Corneal reshaping and myopia progression. *British Journal of J Ophthalmology*; 93: 1181-1185.
- Walline JJ, Lindsey K, Vedula SS, Cotter SA, Mutti DO, Twelker JD (2011). Interventions to slow progression of myopia in children. *Cochrane Database System Rev*: CD004916.
- Wen D, Huang J, Chen H, Bao F, Savini G, Calossi A, Chen H, Li X, Wang Q (2015). Efficacy and acceptability of Orthokeratology for Slowing Myopia Progression in Children: A Systematic review and Meta-Analysis. *Journal of Ophthalmology*, 360806.