

# **INDICE**

## **LISTA DEGLI ACRONIMI**

## **ABSTRACT**

<b>INTRODUZIONE.....</b>	<b>1</b>
<b>1. BACKGROUND.....</b>	<b>3</b>
<b>1.1 La miopia.....</b>	<b>5</b>
<b>1.2 La pre-miopia.....</b>	<b>12</b>
<b>1.3 Dall’emmetropizzazione alla miopia.....</b>	<b>19</b>
<b>1.4 Le lenti correttive.....</b>	<b>29</b>
<b>1.5 L’atropina.....</b>	<b>32</b>
<b>2. OBIETTIVO.....</b>	<b>34</b>
<b>3. MATERIALI E METODI.....</b>	<b>36</b>
<b>3.1 Strategia di ricerca.....</b>	<b>36</b>
<b>3.2 Criteri di inclusione e di esclusione.....</b>	<b>37-38</b>
<b>3.3 Selezione degli studi.....</b>	<b>38</b>
<b>3.4 Estrazione dati.....</b>	<b>42</b>
<b>3.5 Rischio di Bias.....</b>	<b>43</b>
<b>4. RISULTATI.....</b>	<b>45</b>
<b>4.1 Caratteristiche degli studi inclusi.....</b>	<b>46</b>

<b>5. DISCUSSIONE.....</b>	<b>47</b>
<b>5.1 Limiti.....</b>	<b>49</b>
<b>5.2 Implicazioni per la ricerca futura.....</b>	<b>52</b>
<b>6. CONCLUSIONI.....</b>	<b>54</b>
<b>BIBLIOGRAFIA e</b>	
<b>SITOGRAFIA.....</b>	<b>55</b>
<b>ALLEGATI.....</b>	<b>57</b>
<b>Allegato 1. (Check list PRISMA).....</b>	<b>58-59</b>

## **LISTA DEGLI ACRONIMI**

**A.L.**= lunghezza assiale

**A.O.K.**= atropina in associazione con lenti ortocheratologiche.

**CLEERE** = Collaborative Longitudinal Evaluation Ethnicity and Refractive Error

**D** = diottrie

**D.A.** = dopamina

**I.C.** = intervallo di confidenza

**O.D.** = odds ratio

**O.K.** = Ortocheratologia

**P.C.A.B.** = Pharmacy Compounding Accreditation Board

**P.I.C.O.** = Population-Intervention-Comparison-Outcome

**PRISMA** = Preferred Reporting Item for Systematic review and Meta-Analysis

**QUADAS** = Quality Assessment on Diagnostic Accuracy Studies

**RCT** = randomized controlled trial

**RES** = retrospective studies

**R.R.** = rischio relativo

**R.S.** = revisione sistematica

## **ABSTRACT**

### **Background**

Myopia causes blurry vision when one is looking at distant objects. Atropine is known to be an effective intervention to delay myopia progression. Nonetheless, no well-supported evidence exists yet to rank the clinical outcomes of various concentrations of atropine.

### **Objective**

The purpose of this systematic review is to systematically evaluate the safety and effectiveness of atropine in controlling the progression of myopia in children, and to

explore the relationship between the dose of atropine and the effectiveness of controlling the progression of myopia.

## **Methods**

This work was done through the data searched from PubMed, Cochrane library and other sources on 31 March 2023, and updated on 15 June 2023. Inclusion and exclusion criteria were set in order to determine eligible studies. Studies quality in meta-analysis and systematic reviews was tested by the tool AMSTAR2, which detects the risk of bias of both RCT, non-RCTs and cohort studies

## **Results**

This SR included the data of 7600 patients (0-18 yrs) with myopia enrolled in 65 RCTs, 3 non-RCT and 3 retrospective cohort studies. Studies were mostly conducted in China, North , America, Japan and Europe

Myopia progression was limited in the atropine treatment group, unlike the control group, with MD=-0,80 (atropine 0,01%), during the whole observation period (2 years).

## **Conclusions**

The effectiveness of atropine in controlling the progression of myopia was dose- related. A 0,01% **atropine** was likely to be the optimal dose.

Participants receiving antimuscarinic topical medications were more likely to experiences accommodation difficulties and photophobia, but no more serious adverse events.

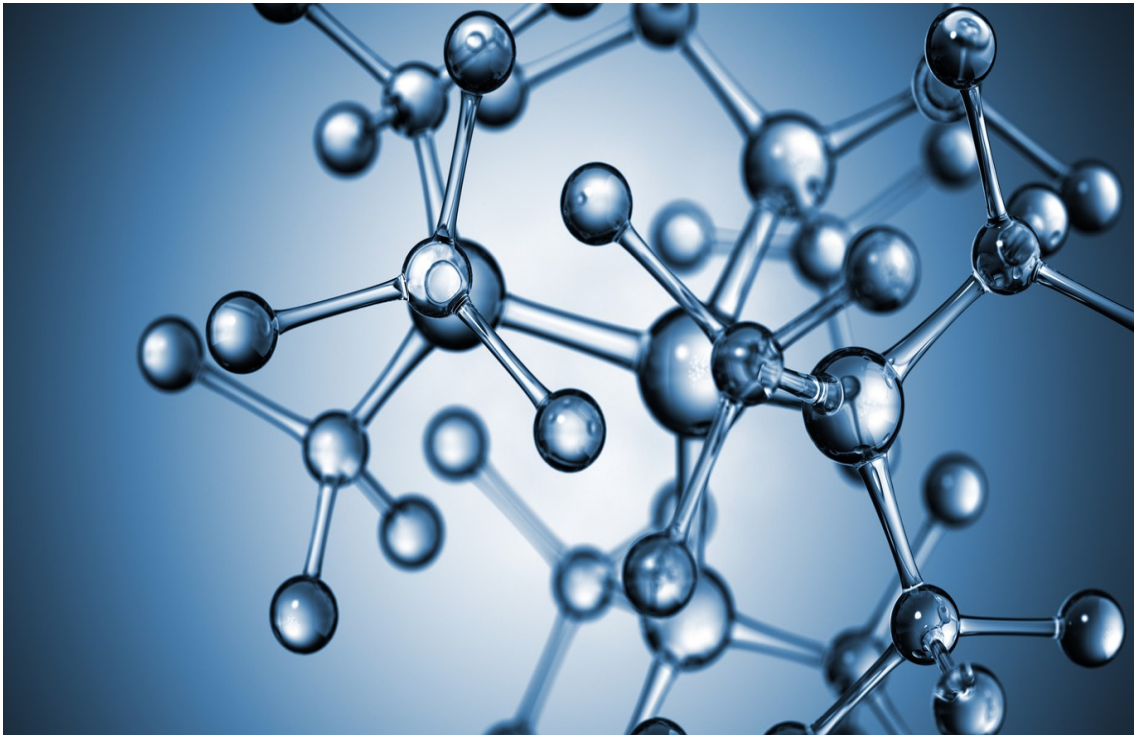
Also adverse events were dose-related.

## **Keywords**

**Myopia, atropine, Progression, Efficacy, Safety.**

## INTRODUZIONE

Il presente lavoro si prefigge di testare l'efficacia di una terapia farmacologica sul contenimento della progressione della miopia in età evolutiva. Il farmaco in questione è l'**ATROPINA**, farmaco anticolinergico appartenente alla categoria degli alcaloidi, (Katzung,1989) impiegato in ambito oftalmologico come cicloplegico o come coadiuvante penalizzante nella terapia antiambliopica.(Lupi,2004). Si è interrogata la letteratura scientifica attraverso i database più accreditati e attraverso le evidenze raccolte con metodologia standardizzata e si è cercato di far emergere quella zona grigia esistente tra i trattamenti standard conosciuti e qualcosa di innovativo che finalmente non si limiti a correggere una refrazione patologica, ma piuttosto sia parte attiva nel contenerne la crescita e di conseguenza limiti o addirittura eviti l'insorgenza di gravissime patologie oculari causate dalla miopia elevata, come si vedrà nel proseguo della trattazione.



## LA RICERCA SCIENTIFICA

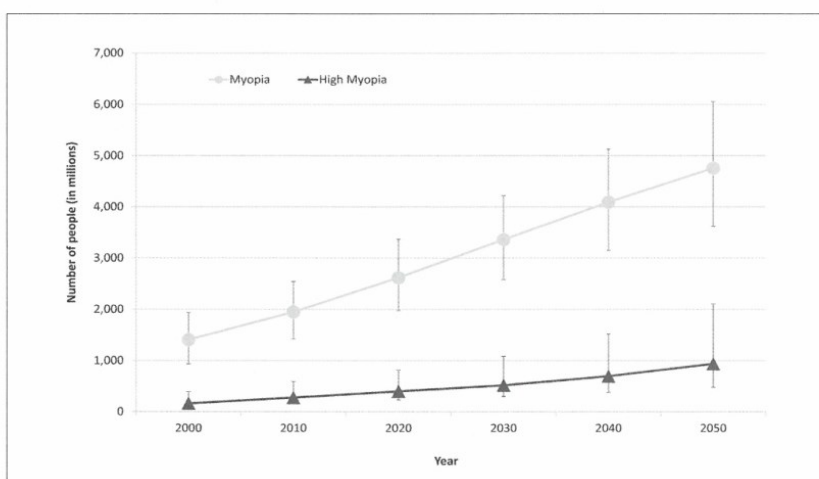
La Ricerca scientifica è sicuramente il volano della Sanità: senza di essa tutto rimarrebbe allo status quo, la conoscenza non progredirebbe, a discapito del malato. Ma all'aspetto più, per così dire, intellettuale rappresentato e portato avanti da menti pratiche e brillanti, deve sicuramente affiancarsi il sostegno e il finanziamento. Esiste infatti il pericolo che si tenda a sottostimare il valore intrinseco della Ricerca, portatrice di progresso e che parzialmente prescinde da immediati e singoli risultati. Da un punto di vista culturale il "ricercare" è importante quanto, se non di più, del punto di arrivo del "trovare". La eccessiva enfasi sulla necessità di una finalizzazione positiva può rincorrere spesso solo un ritorno di tipo economico di investimento. Questo solleva il problema dei BIAS di pubblicazione (publication bias) che sfavorisce ad esempio la pubblicazione di risultati negativi, risultati che peraltro hanno peso e rilevanza tanto quanto quelli positivi, anche se, chiaramente, sono meno appetibili sul piano mediatico. Un buon ricercatore che generi ipotesi basate su premesse scientificamente solide e le verifichi con un disegno sperimentale onesto è destinato a produrre anche risultati negativi nella maggior parte dei suoi studi, che avranno, a volte, il pregio di generare nuove ipotesi di ricerca. Il problema dello spreco delle risorse, si pone semmai, quando uno studio non porta ad alcun risultato, né positivo, né negativo.

Nello specifico la Ricerca viene effettuata sulla base di un problema che non è stato risolto dal lavoro precedente, quindi: una Ricerca scientifica PONE SEMPRE UN QUESITO.

In questa Revisione Sistemica il quesito posto è il seguente: "L'Atropina collirio, è efficace e sicura nel contenere la progressione della miopia in età evolutiva?". Lo stato dell'arte della letteratura scientifica inizia ad essere fecondo nella trattazione di questo argomento, soprattutto da parte di autori asiatici che hanno profuso una mole di articoli di consistenza notevole. Tuttavia si evidenziano lacune, imprecisioni e data la presenza di molte variabili che agiscono da fattori confondenti nelle sperimentazioni eseguite, si impone la necessità di approfondire l'argomento, soprattutto per generare una maggiore omogeneità tra gli studi, finalizzati alla generalizzazione degli interventi nella pratica clinica.

## 1.BACKGROUND

L'importanza del quesito posto in questa ricerca risiede nel fatto che oggi si assiste ad una vera e propria epidemia mondiale di miopia con numeri in aumento. Negli ultimi 30 anni negli Stati Uniti si è verificato un incremento del 66% delle persone miopi, il dato più preoccupante arriva dai Paesi asiatici, soprattutto dalla Cina dove il tasso di incidenza di miopia supera l'80%. Questo può essere dovuto anche a condizioni di lavoro e di studio non ottimali, a causa di spazi chiusi e ristretti e in cui c'è un uso-abuso dei videotermini. Anche l'Europa e dunque anche l'Italia non è esente da questa problematica. Recenti studi epidemiologici indicano che la miopia colpisce 1,89 miliardi di persone in tutto il mondo (in Italia, sono 12 milioni e se gli attuali tassi di prevalenza non dovessero cambiare, le proiezioni mostrano che nel 2050 metà della popolazione mondiale sarà miope, di cui 925 milioni con miopia elevata. (Troiano 2022).



**Fig. 1** Andamento della prevalenza della miopia nella popolazione mondiale dal 2000 al 2050

(Troiano,P.2022 La patologia oculare miopica,p.12)

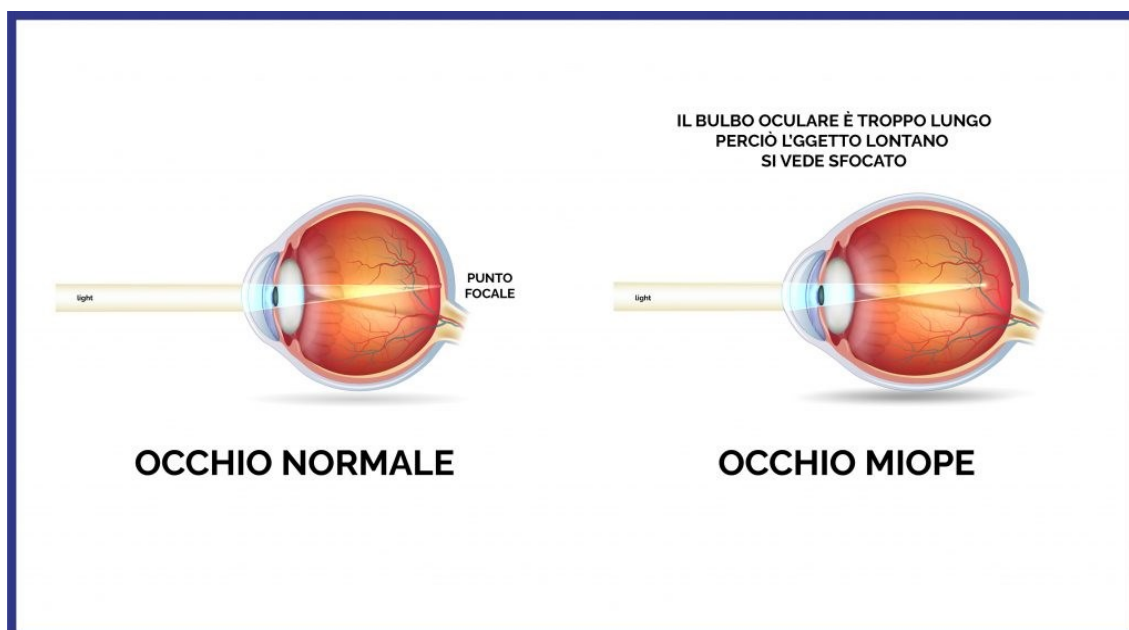
REGION	Prevalence (%) in Each Decade					
	2000	2010	2020	2030	2040	2050
Andean Latin America	15.2	20.5	28.1	36.2	44.0	50.7
Asia-Pacific, high income	46.1	48.8	53.4	58.0	62.5	66.4
Australasia	19.7	27.3	36.0	43.8	50.2	55.1
Caribbean	15.7	21.0	29.0	37.4	45.0	51.7
Central Africa	5.1	7.0	9.8	14.1	20.4	27.9
Central Asia	11.2	17.0	24.3	32.9	41.1	47.4
Central Europe	20.5	27.1	34.6	41.8	48.9	54.1
Central Latin America	22.1	27.3	34.2	41.6	48.9	54.9
East Africa	3.2	4.9	8.4	12.3	17.1	22.7
East Asia	38.8	47.0	51.6	56.9	61.4	65.3
Eastern Europe	18.0	25.0	32.2	38.9	45.9	50.4
North Africa and Middle East	14.6	23.3	30.5	38.8	46.3	52.2
North America, high income	28.3	34.5	42.1	48.5	54.0	58.4
Oceania	5.0	6.7	9.1	12.5	17.4	23.8
South Asia	14.4	20.2	28.6	38.0	46.2	53.0
Southeast Asia	33.8	39.3	46.1	52.4	57.6	62.0
Southern Africa	5.1	8.0	12.1	17.5	23.4	30.2
Southern Latin America	15.6	22.9	32.4	40.7	47.7	53.4
Tropical Latin America	14.5	20.1	27.7	35.9	43.9	50.7
West Africa	5.2	7.0	9.6	13.6	19.7	26.8
Western Europe	21.9	28.5	36.7	44.5	51.0	56.2
Global	22.9	28.3	33.9	39.9	45.2	49.8

**Tab.1.** *Andamento della prevalenza della miopia per aree geografiche dal 2000 al 2050*

(Troiano,P. 2022 La patologia oculare miopica,p.13)



## 1.1 LA MIOPIA



**Fig.2** Punto focale

(Azzolini,C.et al.Clinica dell'apparato visivo 2014, p.27)

La miopia è un'ametropia, ossia un difetto di rifrazione (la mancanza di difetti è quella condizione definita emmetropia), nella quale, in condizioni di rifrazione statica, i raggi paralleli vengono messi a fuoco davanti alla retina in quanto il potere refrattivo del diottero oculare è eccessivo rispetto alla lunghezza del bulbo.(Alloatti G.2022 )Perchè i raggi luminosi vadano a fuoco sulla retina di un occhio miope, occorre che essi siano divergenti, che abbiano cioè, alla loro incidenza sulla superficie corneale anteriore, una vergenza negativa tale da neutralizzare l'eccesso di vergenza positiva che viene loro impressa dal diottero oculare. Questi raggi divergenti originano da un punto situato a distanza finita, detto **punto remoto**; esso rappresenta il fuoco coniugato della retina dell'occhio miope in condizione di rifrazione statica. I raggi paralleli possono essere messi a fuoco sulla retina solo quando una lente negativa li rende divergenti come se provenissero dal punto remoto.

## Classificazione della miopia

La miopia si divide in:

**congenita** = già presente alla nascita;

**semplice** = caratterizzata dalla sola presenza del difetto refrattivo e da benignità;

**degenerativa** = con caratteristiche evolutive che possono arrivare a compromettere la visione a causa di alterazioni retiniche tipiche.

Inoltre si può classificare in: **lieve**, **moderata** e **grave** a seconda dell'entità.

## Eziopatogenesi



Dal punto di vista eziopatogenetico, la teoria di sviluppo della miopia più accreditata attribuisce la progressione ad una interazione complessa tra predisposizione genetica ed ambiente (gene-environment).(Wang 2021). Sono 18 i loci genetici (MY2, MY3, MY5) che appaiono coinvolti nella crescita del globo oculare e risultano espressi ubiquitariamente nella sclera, nella coroide, nella retina. Questi geni sono strettamente coinvolti nella via

metabolica del TGF-beta / BMPs e sembrerebbe che la riduzione dell'espressione delle isomorfie del TGF-beta nella sclera comporterebbe una riduzione della sintesi del collagene con conseguente predisposizione all'allungamento del globo oculare. Tra i fattori ambientali l'attività all'aria aperta sembrerebbe essere quella con maggior influenza benefica nel rischio di sviluppo di miopia, con una riduzione del 23% dell'incidenza della stessa nei soggetti che passano un numero maggiore di ore all'esterno. Tale minore rischio sarebbe correlato al ruolo della luce solare sui livelli di **dopamina** nella retina e tale da mostrare un effetto statisticamente significativo. Il ruolo della dopamina, liberata dalle cellule amacrine della retina in risposta allo stimolo luminoso, riduce il livello di metalloproteinasi ed ha così un ruolo protettivo sullo sviluppo della miopia.

## **La Dopamina**

La dopamina è un neurotrasmettitore (Moruzzi,1989) retinico coinvolto nella cascata di segnali che inducono la crescita bulbare indotta dalla visione. L'effetto protettivo sulla progressione miopica della luce solare e del ritmo circadiano di secrezione della melatonina, sembrerebbero essere mediati dalla produzione e dal rilascio di dopamina a livello retinico. Un recente studio condotto sull'uomo ha dimostrato che i soggetti miopi presentano livelli sierici più elevati di melatonina e più bassi di dopamina rispetto ai soggetti non miopi. Questi risultati rafforzerebbero l'importante ruolo svolto nello sviluppo della miopia, dall'esposizione alla luce e dal ritmo circadiano, che sono fortemente collegati al metabolismo della melatonina. La luce ha un effetto modulatore sul rilascio di dopamina e di altre biomolecole. Sebbene sia stato studiato il ruolo delle vie colinergiche, dell'ossido nitrico (NO) e, più recentemente, dell'insulina, l'importanza della DA rimane fondamentale nello sviluppo della miopia sperimentale. Saranno sicuramente necessari altri studi per definire il complesso ruolo svolto dalla DA e da altri neuroormoni coinvolti nell'insorgenza della miopia.

E' scientificamente inaccettabile sostenere che la miopia non sia considerata una malattia. Al contrario è una grave patologia oculare che, allo stato attuale delle conoscenze scientifiche, è non controllabile ed evolutiva. La miopia può condurre ad una significativa

riduzione della vista ed è caratterizzata da modificazioni anatomiche e strutturali dell'occhio che favoriscono la comparsa di altre gravi patologie oculari. Studi epidemiologici effettuati soprattutto sulla popolazione asiatica riportano come, la miopia degenerativa causerebbe lo stiramento dei tessuti: la sclera nella regione peripapillare, la coroide e la retina. La conseguenza di tali anomalie è la comparsa di complicanze quali: l'atrofia corio-retinica, il distacco di retina, il foro maculare, la sindrome da trazione vitreo-retinica, l'AMD, il glaucoma. I dati del Beijing Eye Study supportano ulteriormente questa associazione, suggerendo che l'incidenza a 10 anni di glaucoma ad angolo aperto è più alta negli occhi con miopia elevata rispetto ad occhi emmetropi. Il drammatico aumento della prevalenza della miopia nel tempo, combinato con l'invecchiamento globale della popolazione, suggerisce che ci sarà un aumento di soggetti affetti da questa patologia denominata: "Il killer silenzioso della vista" e che costituisce una delle principali e più diffuse cause di cecità nel mondo. (Zingirian,2002).

## **MORFOLOGIA DELL'OCCHIO MIOPE**

La miopia è la conseguenza del fallimento del processo di emmetropizzazione. Le strutture che teoricamente possono essere più coinvolte dal processo di miopizzazione sono la retina, l'epitelio pigmentato retinico (EPR), la membrana di Bruch (MB), la coroide e la sclera.

### **La coroide**

Vi sono sufficienti evidenze cliniche che lo spessore subfoveale della coroide si riduca con l'allungamento del bulbo oculare oltre che con l'invecchiamento. È ragionevole ipotizzare che l'assottigliamento della coroide sia la conseguenza di uno spostamento posteriore della membrana di Bruch che va a comprimere la coroide riducendone lo spessore e nel tempo causa il cedimento della parete sclerale che si allunga.

Indagini istomorfometriche in soggetti di oltre 18 anni hanno dimostrato che il volume della coroide non è correlato alla lunghezza assiale. L'assottigliamento della coroide non è dovuto a una riduzione del suo volume ma a una sua redistribuzione.

### **La sclera**

Come per la coroide, nella miopia assiale lo spessore della sclera si riduce solo nella metà posteriore del globo oculare senza modifiche del suo volume. L'assottigliamento sclerale è più accentuato al polo posteriore, meno marcato tra equatore e ora serrata mentre appare indipendente dalla lunghezza assiale anteriormente all'ora serrata dove anche lo spessore della cornea non è correlato alla lunghezza assiale.

Questi riscontri permettono d'ipotizzare che il processo di emmetropizzazione/miopizzazione avvenga nella metà posteriore del globo oculare e in particolare al polo posteriore.

### **La membrana di Bruch**

Studi istomorfometrici dimostrano che la MB, a differenza di coroide e sclera, non diviene più sottile negli occhi con aumento della lunghezza assiale anche estrema (> 35 mm).

L'apertura fisiologica della membrana di Bruch a livello della testa del nervo ottico mostra un aumento del diametro verticale e orizzontale correlato linearmente all'aumento della lunghezza assiale.(Liuzzi,1994).

Questo spiega lo sviluppo di una zona gamma circolare parapapillare che diviene evidente anche nel nasale negli occhi più miopi. In occhi con lunghezza assiale di 28 mm o più l'apertura della MB è più piccola in occhi con difetti della MB a livello della macula che in quelli senza difetti della MB. I difetti della MB rilevabili con OCT sono più numerosi man mano che cresce la lunghezza assiale. Sono caratterizzati da difetti della MB, dell'EPR e della coriocapillare fino alla perdita completa degli strati retinici intermedi ed esterni e degli strati di Haller e di Sattler della coroide. I difetti della MB aumentano dopo l'allargamento della zona gamma peri-papillare. Questo suggerisce che

durante il processo di allungamento del bulbo oculare l'apertura fisiologica della MB si allarghi prima che compaiano i difetti a livello del polo posteriore.

### **La distanza fovea - papilla**

La distanza tra fovea e disco ottico aumenta con l'aumentare della lunghezza assiale mentre la distanza tra le arcate vascolari temporali superiore e inferiore è indipendente dalla lunghezza assiale anche se il loro angolo si riduce. L'aumento della distanza tra disco ottico e fovea è collegato all'allargamento della zona gamma peripapillare priva di MB. La distanza tra il bordo periferico della zona gamma e la fovea è indipendente dalla lunghezza assiale in occhi con difetti della MB. La MB nella regione maculare non si allarga e non si inspessisce negli occhi più lunghi senza difetti della MB.

### **Densità delle cellule dell'EPR e spessore retinico**

La densità delle cellule dell'EPR e lo spessore della retina nella regione maculare non sono associate con la lunghezza assiale.

Invece, nella periferia retinica si osserva una riduzione della densità dell'EPR e un assottigliamento della retina correlati all'aumento della lunghezza assiale.

### **Disco ottico**

Con l'aumento della lunghezza assiale il disco ottico perde la sua tipica forma circolare e assume una forma ovalare verticale. Parallelamente la zona gamma parapapillare si allarga dal lato temporale.

L'allargamento della zona gamma negli occhi con miopia media si verifica per uno spostamento dell'apertura fisiologica della MB in direzione della macula. Questo spostamento è coerente con la nozione di una produzione di MB nella regione equatoriale durante il processo di miopizzazione.

Un altro meccanismo che può incidere sulla forma del disco ottico negli occhi con miopia elevata è la trazione posteriore della dura madre del nervo ottico in adduzione. Maggiore è la lunghezza assiale, più forte è la trazione posteriore che esercita la dura madre del nervo ottico sulla sclera in particolare nelle estreme posizioni di sguardo. Siccome il nervo ottico origina nella porzione nasale superiore dell'orbita l'adduzione di un occhio molto lungo produce uno stiramento posteriore sul bordo temporale della testa del nervo ottico. Questo può condurre a una rotazione del nervo ottico sul suo asse verticale col bordo temporale del disco ottico più posteriore di quello nasale.

### **Ripercussioni funzionali**

Le variazioni morfologiche dell'occhio miope hanno conseguenze sul piano funzionale in particolare sull'esame del campo visivo. In occhi miopi elevati senza altre patologie oculari è "normale" il riscontro di queste alterazioni del campo visivo:

- allargamento della macchia cieca dovuta sia all'atrofia peripapillare sia alla rotazione del disco ottico
- difetti atipici dovuti all'irregolare stiramento e curvatura delle pareti oculari allungate che determina un danneggiamento atipico dello strato delle fibre nervose retiniche
- difetti di tipo glaucomatoso (salto nasale, scotoma arciforme, difetti paracentrali) possono essere presenti tra il 10% e il 16% degli occhi miopi elevati.

La diagnosi di glaucoma negli occhi miopi elevati con pressione intraoculare normale è sempre complessa. La malattia glaucomatosa ha un andamento progressivo. Il monitoraggio nel tempo del campo visivo può essere un elemento dirimente per la diagnosi. L'opportunità di un approccio terapeutico ipotonizzante prima della diagnosi di glaucoma deve considerare tutti gli altri parametri oftalmici individuali.

- salto nasale con allargamento della macchia cieca.

## 1.2 LA PRE-MIOPIA

La seguente R.S. si occupa di testare e dimostrare l'efficacia di un farmaco circa la sua capacità di rallentare la miopia nell'età della sua insorgenza e massimo sviluppo. In effetti fino a poco fa la letteratura scientifica si era principalmente occupata di comprendere i fattori in grado di indurre la miopia, piuttosto che quelli in grado di influenzare la sua progressione. Questa in realtà rappresenta la vera zona d'ombra della suddetta ricerca; in altri termini: bisognerebbe conoscere a fondo i veri meccanismi della visione e ciò che in modo multifattoriale la determina e influenza per capire fino in fondo ed applicare con successo nella pratica clinica, quali siano le migliori strategie da adottare per contrastare gli effetti di questa patologia. Da qui nasce la necessità di definire una condizione di pre-miopia dove, anche in assenza di una rifrazione miopica, sia possibile individuare una combinazione di fattori di rischio che possano consigliare interventi di prevenzione.

Si può definire pre-miopia lo stato refrattivo in cicloplegia compreso tra  $+0,75$  D e  $-0,50$  D in bambini dove familiarità, velocità di crescita del bulbo oculare, età e altri fattori di rischio presenti, indichino una significativa probabilità di sviluppare miopia.

In base ai dati emersi dal Collaborative Longitudinal Evaluation of Ethnicity and Refractive Error (CLEERE) si possono individuare i seguenti elementi:

- gli occhi destinati a divenire miopi mostrano un'accelerazione dell'allungamento del bulbo oculare già anni prima della comparsa della miopia;
- nei bambini tra 7 e 13 anni una rifrazione molto vicina all'emmetropia è il principale indicatore di una futura miopia anche se l'accuratezza di questo indicatore non è tale da giustificare interventi terapeutici.

Altri modelli predittivi mettono in relazione la rifrazione con la profondità della camera anteriore, lo spessore del cristallino e la profondità della camera vitreale per prevedere la comparsa di miopia.(Troiano,2022).

Sarà necessario integrare molti più elementi per giungere a modelli di previsione della comparsa della miopia sufficientemente attendibili da giustificare terapie preventive e tra questi non si potranno ignorare il numero dei genitori miopi, il livello d'istruzione dei genitori, il tempo trascorso all'aperto, il tasso di allungamento del bulbo oculare, la frequenza delle variazioni della rifrazione e anche componenti genomiche. Esiste un rapporto tra rifrazione in cicloplegia ed età che può indicare una maggiore probabilità di



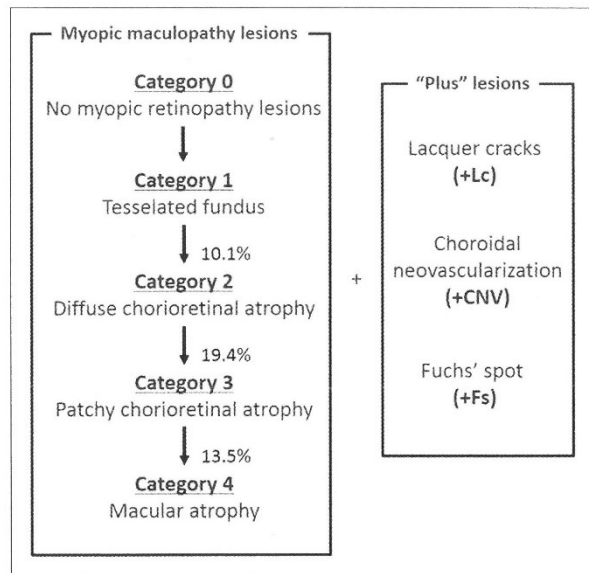
sviluppare miopia:

- 6-7 anni / +0.75D
- 7-8 anni / +0.50 D
- 9-10 anni /+0.25D
- 11 anni / emmetropia.

### La miopia patologica

Anche se le modificazioni strutturali a carico del bulbo oculare dovute alla miopia sono più comuni nella miopia elevata, introdurre delle soglie sulla base dell'entità del difetto rifrattivo o della lunghezza assiale per identificare la miopia patologica non è opportuno per varie ragioni:

- la maculopatia miopica è riscontrabile anche in soggetti con miopia bassa.
- lo stafiloma posteriore è rilevabile anche in occhi con lunghezza assiale inferiore a 26,5 mm.
- studi longitudinali hanno messo in evidenza che la prevalenza della miopia patologica è più legata all'età che all'entità del difetto rifrattivo.



**Fig.3** Categorie di maculopatia miopica con tasso di progressione e lesioni aggiuntive.

(Troiano P.2022 La patologia oculare miopica,p.81)

Nel sistema classificativo ICD10 si trova il termine "miopia degenerativa" e nel successivo aggiornamento ICD11 è stato inserito il termine "miopia elevata

degenerativa".

L'ICD10-CM include cinque condizioni che sono classificate come suddivisioni della miopia degenerativa: neovascolarizzazione coroideale (CNV), foro maculare, distacco di retina, foveoschisi e altre maculopatie.

Vi sono vari altri termini comunemente usati: degenerazione maculare miopica, maculopatia miopica, retinopatia miopica, atrofia corioretinica miopica, CNV miopica. Il Gruppo di Studio Internazionale per la Metanalisi della Miopia Patologica ha pubblicato un sistema di classificazione e gradazione della maculopatia miopica basato su riferimenti fotografici.

Questo sistema identifica 4 categorie di maculopatia miopica e tre tipi di lesioni aggiuntive (plus) che possono essere presenti contemporaneamente alle lesioni previste nelle 4 categorie.

### **Categoria 1 = Fondo Tessellato**

Il fondo tessellato (spesso descritto semplicemente "corioretinopatia miopica") è dovuto all'assottigliamento dell'EPR e della coriocapillare conseguente all'allungamento assiale del bulbo oculare. La ridotta densità di pigmento rende visibile la vascolarizzazione coroideale. Un modesto grado di fondo tessellato si può riscontrare anche in un fondo normale con l'invecchiamento. Il fondo tessellato miopico è caratterizzato da vasi coroideali ben definiti e chiaramente visibili attorno alla fovea e in prossimità delle arcate vascolari.

Nella fig.4 vediamo delle fotografie standard del fondo tessellato. A sinistra come si presenta in un fondo molto pigmentato. In centro in un fondo poco pigmentato. A destra un fondo tassellato discutibile poiché i vasi coroideali sono ben definiti e chiaramente visibili in prossimità delle arcate ma non in tutta l'area maculare.

### **Categoria 2 = Atrofia corioretinica diffusa**

Il polo posteriore si presenta di colorito bianco-giallastro. L'estensione dell'atrofia varia da un'area ristretta attorno alla papilla ottica e una parte della macula fino all'intero polo posteriore.

Nella fig.5 vediamo due fotografie standard di atrofia corioretinica diffusa con le frecce che la delimitano.

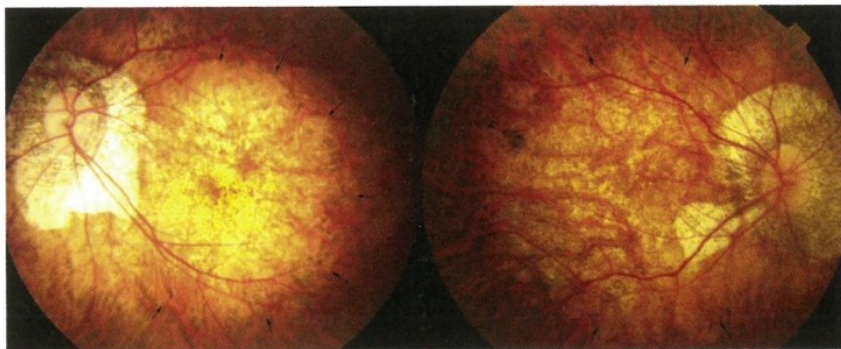
### **Categoria 3 = Atrofia corioretinica localizzata**

Si presenta con lesioni giallo-grigiastre, ben definite, di dimensioni variabili, localizzate nell'area maculare o attorno alla papilla ottica. L'atrofia corioretinica localizzata è caratterizzata dalla perdita completa della coriocapillare e può causare la perdita degli strati retinici esterni e dell'EPR. Sono identificabili tre tipi di atrofia corioretinica localizzata: uno che deriva dalle lacquer cracks, uno che si forma all'interno di un'area di grave atrofia corioretinica diffusa e uno che si sviluppa lunga il bordo di uno stafiloma. Nella fig.6 possiamo vedere delle fotografie standard di atrofia corioretinica localizzata. In alto a sinistra e a destra aree di atrofia corioretinica localizzata di dimensioni inferiori a 1 area del disco ottico (DA). In basso a sinistra atrofia corioretinica localizzata di oltre 9 DA con atrofia maculare. In basso a destra atrofia corioretinica localizzata di oltre 9 DA.

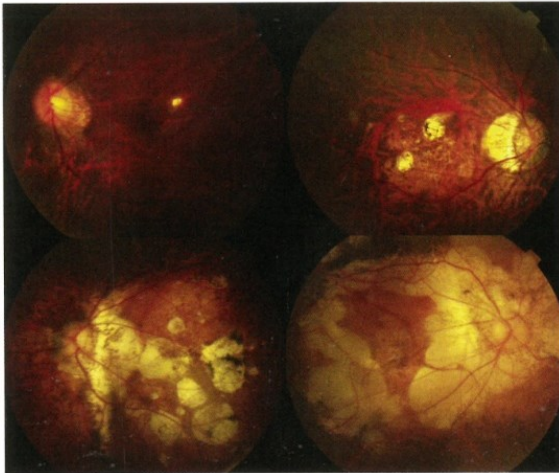


**Fig. 4** Fondo tessellato

(Troiano P. 2022,La patologia oculare miopica, p.83)



**Fig.5** Atrofia corioretinica diffusa.



**Fig. 6** Atrofia corioretinica localizzata.

(Troiano,P. 2022 La patologia oculare miopica,p.83)

#### **Categoria 4= Atrofia Maculare**

L'atrofia maculare è caratterizzata da lesione atrofica corioretinica, di forma circolare e di colore giallo-grigiastro che si forma attorno a una membrana fibrovascolare regredita e che si allarga col tempo.

L'atrofia maculare dev'essere distinta dall'atrofia corioretinica localizzata. L'atrofia maculare è centrata sulla fovea ed è rotondeggiante, mentre l'atrofia corioretinica localizzata non è centrata sulla fovea e ha una forma irregolare.

Nella fig.7 possiamo vedere delle fotografie standard di atrofia maculare.

#### **Lacquer cracks**

Le lacquer cracks sono delle rotture meccaniche della membrana di Bruch e si presentano come delle spesse linee di colore giallastro nell'area maculare. In alcuni casi varie linee di frattura si incrociano tra loro al polo posteriore. Solitamente le rotture non corrono parallele ai sottostanti vasi coroideali ma spesso li incrociano. Quando si forma una nuova rottura si verifica un'emorragia nell'area maculare in assenza di una nota CNV.

Nella fig.7 possiamo vedere delle fotografie standard di atrofia maculare. Le punte di freccia indicano le rotture mentre le frecce (nell'immagine di destra) indicano le emorragie che precedono la formazione di una nuova rottura.

### **Neovascolarizzazione coroideale miopica**

La presenza di una CNV attiva è testimoniata da modificazioni essudative della retina localizzate nello spazio intraretinico, sottoretinico o attraverso l'epitelio pigmentato sottoretinico. Inoltre, può essere presente anche un distacco retinico sieroso. Nella fig. 9 possiamo vedere una fotografia standard di CNV miopica attiva.

### **Macchia di Fuchs**

La macchia di Fuchs rappresenta la fase cicatriziale di una CNV miopica. La lesione è asciutta e la membrana fibrovascolare si è ridotta e appiattita. Si presenta come una cicatrice grigiastra o pigmentata.

Nella fig.10 possiamo vedere una fotografia standard di alcune forme di macchia di Fuchs.

**Figg.:7-8-9** ( Troiano,P. 2022 La patologia oculare miopica, p.85)

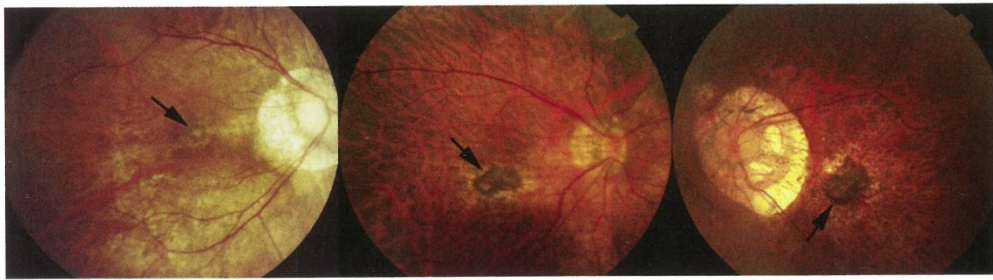


**Fig.7** Atrofia maculare.



**Fig. 8** Atrofia maculare

**Fig.9** CNV miopica



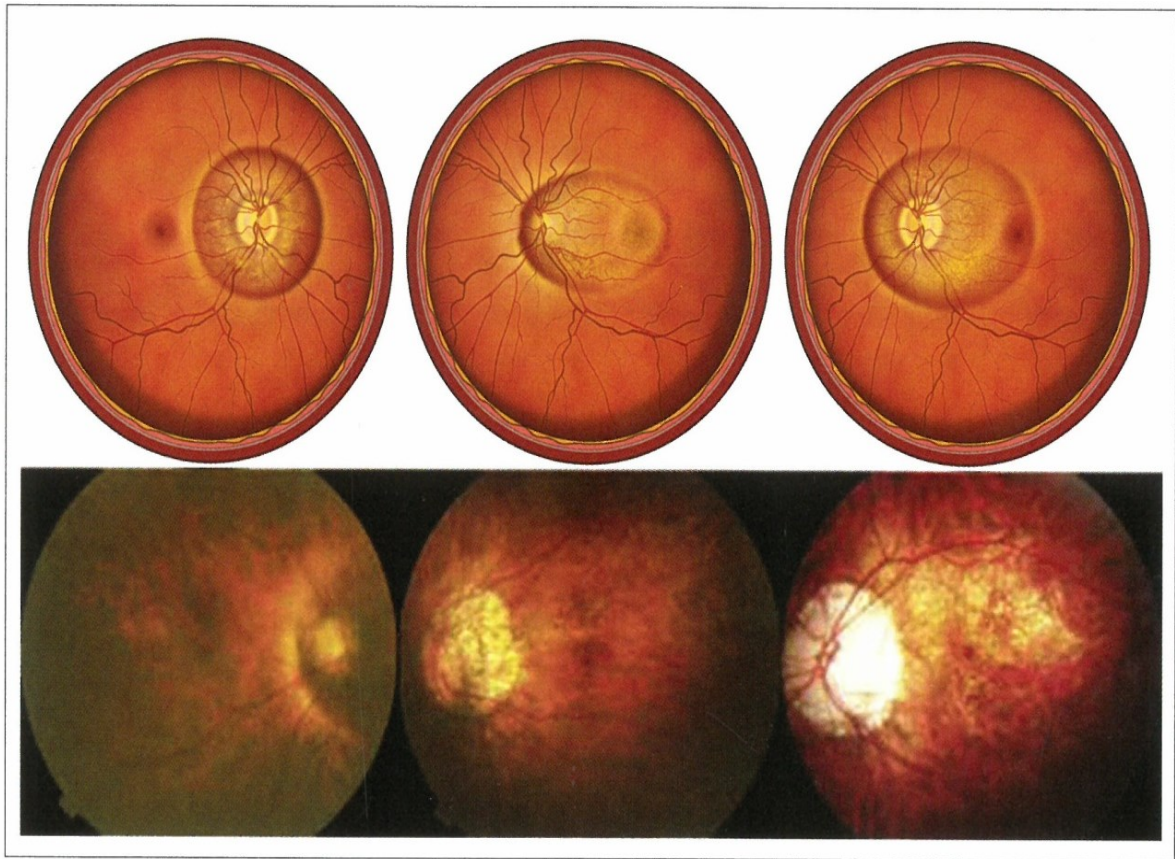
**Fig.10** Macchie di Fuchs.

( Troiano, P. La patologia oculare miopica 2022, p.85)

Lo stafiloma posteriore è una estroflessione della sclera localizzata al polo posteriore. La classificazione di riferimento dello stafiloma miopico è quella di Curtin. Questa classificazione però non è di facile utilizzo ed è stata semplificata in base alla dimensione e alla sede:

- coinvolgente la macula: grande, piccolo, inferiore
- non coinvolgente la macula: peripapillare, nasale, inferiore
- altri.

Nella fig. 11 possiamo vedere fotografie standard di alcuni sottotipi di stafiloma miopico: da sinistra maculare grande, maculare piccolo, peripapillare.



**Fig.11** Stafiloma miopico:da sinistra maculare grande, maculare piccolo,peripapillare.  
(Troiano,P. 2022 La patologia oculare miopica, p.86).

### 1.3 DALL'EMMETROPIZZAZIONE ALLA MIOPIA

I modelli di miopia sperimentale in varie specie hanno permesso di comprendere le interazioni tra esperienza visiva, ambiente e genetica e d'individuare i percorsi che controllano la crescita postnatale del bulbo oculare, l'emmetropizzazione e lo sviluppo della miopia .(Medina,2022).

I principali contributi derivanti dalle ricerche sulla miopia sperimentale sono sintetizzabili nei seguenti punti:

1. una volta si pensava che la crescita dell'occhio e lo sviluppo degli errori rifrattivi

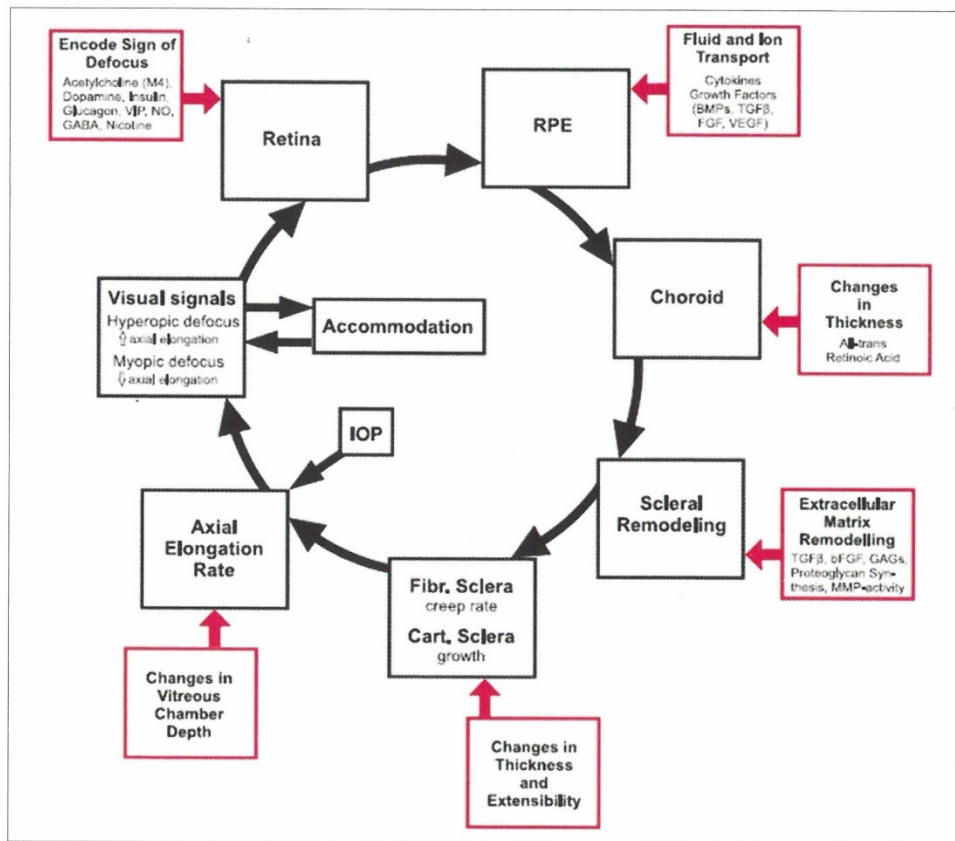
fossero prevalentemente regolati dalla genetica.

2. con gli studi sugli animali si è passati a ritenere che i fattori genetici e visivi agiscono insieme
3. il defocus retinico trasporta specifiche informazioni visive che sono utilizzate per regolare la crescita dell'occhio e il suo stato rifrattivo
4. tutto ciò è confermato da quattro principali osservazioni:
  - a. emmetropizzazione
  - b. miopia da deprivazione
  - c. recupero dalla miopia da deprivazione
  - d. compensazione del defocus.

### **Emmetropizzazione**

Alla nascita o all'inizio dell'esperienza visiva, gli occhi della maggior parte degli animali mostrano una sostanziale ipermetropia. Col tempo gli occhi crescono in modo da ridurre l'ipermetropia. Il fatto che alcuni neonati sono miopi e nella fase di emmetropizzazione vanno incontro a ipermetropizzazione dimostra che i cambiamenti della rifrazione non sono dovuti solo alla crescita dell'occhio. Il fatto che la crescita oculare e lo sviluppo rifrattivo divengono imprevedibili se gli animali vengono lasciati al buio dimostra la rilevanza della visione nel regolare un normale sviluppo rifrattivo. È da notare che gli animali domestici sono più miopi delle controparti selvatiche.(Fig.12).





**Fig.12** Modello euristico di come i segnali visivi regolano la crescita dell'occhio e lo stato rifrattivo.

(Troiano,P. 2022 La patologia oculare miopica, 2022 p.96).

### **Miopia da deprivazione di forme/Form-Deprivation Myopia (FDM)**

Da quando Hubel, nel corso delle sue ricerche sugli effetti delle anomalie della visione sullo sviluppo del cervello, osservò che la chiusura chirurgica delle palpebre induceva miopia assiale nelle scimmie questo è divenuto il modello di miopia sperimentale. Lo stesso risultato può essere ottenuto anche con schermi diffusori che possono determinare diversi gradi di degradazione delle immagini. Maggiore è la degradazione delle immagini

maggiore sarà la FDM. Questi dati enfatizzano il concetto che immagini retiniche chiare e ad alto contrasto sono essenziali per l'emmetropizzazione. La FDM è essenzialmente caratterizzata da un allungamento della porzione posteriore del bulbo oculare con approfondimento della camera vitreale e assottigliamento della coroide e della sclera. E' ben noto che in molte specie (tra cui l'uomo) l'entità della FDM dipende da fattori sia ambientali, sia genetici. Per esempio è ben noto che l'entità dei cambiamenti della oculare e la miopia sono correlati con l'età del soggetto e con la durata della deprivazione. Anche il buio costante produce una deprivazione di stimoli visivi strutturati con ingrandimento del bulbo oculare. L'effetto di questa deprivazione però coinvolge anche la porzione anteriore del bulbo oculare con spostamento rifrattivo verso l'ipermetropia per il notevole appiattimento della cornea. Questo effetto sulla cornea si osserva anche in condizioni di luce costante e appare correlato alla perdita del ciclo circadiano.(Chung,2002)

### **Recupero dalla FDM**

Rimuovendo lo schermo diffusore utilizzato per ottenere la degradazione dell'immagine retinica gli animali giovani mostrano un sistematico e rapido recupero della miopia nell'occhio deprivato. Il fatto che correggere la FDM con lenti negative impedisca il recupero conferma che i meccanismi dipendenti dalla visione correlati allo stato rifrattivo dell'occhio regolano la crescita oculare e l'emmetropizzazione. L'età del soggetto al momento della rimozione degli schermi diffusori è un parametro determinante, insieme all'entità della FDM, per il recupero. Infatti è poco probabile che ci sia un pieno recupero se la restrizione visiva viene eliminata dopo l'età in cui la cornea e il cristallino hanno terminato il processo di appiattimento. Questa limitazione dipendente dall'età del recupero dalla FDM può spiegare perché molte volte la miopia che compare negli adolescenti o negli adulti è una miopia persistente. Nei bambini il potere della cornea raggiunge i valori dell'adulto tra i 18 e i 24 mesi d'età mentre tra gli 8 e i 10 anni i cambiamenti nel potere del cristallino sono ormai minimi. Per questo i neonati con miopia subito dopo la nascita mostrano una almeno parziale emmetropizzazione, mentre i bambini che divengono miopi dopo i 10 anni non la presentano.

### **Compensazione del defocus**

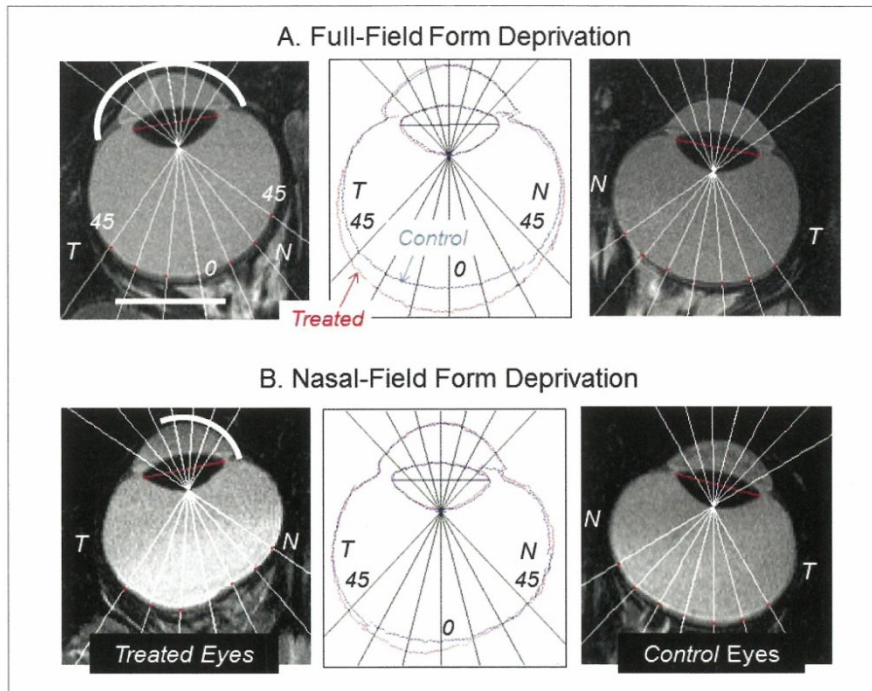
Recenti studi in giovani adulti hanno dimostrato la presenza di piccole variazioni

bidirezionali a breve termine della lunghezza assiale e dello spessore della coroide in risposta a 1-2 ore di defocus miopico o ipermetropico. Allo stesso tempo brevi periodi di visione senza defocus o degradazione dell'immagine riduce enormemente la miopia assiale; solo due ore al giorno di visione libera riduce l'FDM di quasi l'80%. Ci sono ancora molti aspetti da chiarire sul ruolo della compensazione lenticolare ma gli studi su animali hanno ben dimostrato che una semplice lente da occhiale può modificare la crescita oculare in modo prevedibile. Questi risultati sono un solido fondamento scientifico per le strategie di trattamento ottico per ridurre la progressione della miopia nei bambini.

In definitiva, i segnali visivi derivanti dal defocus retinico controllano la crescita dell'occhio e guidano l'emmetropizzazione e lo sviluppo rifrattivo. Il defocus ipermetropico favorisce l'allungamento assiale, il defocus miopico inibisce l'allungamento assiale. Questi cambiamenti sono più marcati negli animali più giovani ma sono presenti anche negli occhi degli animali più vecchi.

I segnali visivi che guidano la crescita oculare vengono processati a livello oculare. Sezionare il nervo ottico non interrompe la compensazione del defocus. La restrizione del defocus a una limitata regione retinica determina una modifica della crescita bulbare localizzata (Fig.13).

Segnali visivi da defocus a carico di ampie porzioni della retina periferica incidono sulla lunghezza assiale e sullo stato rifrattivo centrale. È la camera vitreale la struttura che va incontro alle modifiche dimensionali più evidenti. Il fatto che i meccanismi dipendenti dai segnali visivi che dominano lo sviluppo rifrattivo possano produrre modifiche della forma dell'occhio in modo selettivo e regionale suggerisce che è improbabile che esista un qualche meccanismo neurale centrale in grado di incidere sullo sviluppo rifrattivo.



**Fig.13** La presenza di uno schermo intero che depriva di forme l'immagine retinica determina l'allungamento del bulbo oculare. Se lo schermo è collocato nel solo settore nasale si avrà l'allungamento del solo settore temporale. Tutto ciò si osserva anche in bulbi in cui sia stato sezionato il nervo ottico ad attestare che non esiste un sistema di controllo centrale della crescita oculare.  
(Troiano, P. 2022, *La miopia oculare miopica*, p.99).

Per esempio, è stato spesso ipotizzato che l'atto accomodativo contribuisca allo sviluppo della miopia. È difficile immaginare come l'accomodazione o le modifiche meccaniche ad essa associate (come il possibile aumento della PIO) possa produrre le modifiche della forma oculare che abbiamo visto. Per potersi muovere in un mondo tridimensionale è necessario che gli occhi esplorino e fissino innumerevoli punti dell'ambiente. A seconda dello stato accomodativo, il segno e l'entità del defocus variano continuamente. L'integrazione nel tempo di segnali visivi competitivi è presumibilmente il sistema più significativo di regolazione della crescita oculare. Evidenze suggeriscono che le modifiche dimensionali dell'occhio avvengano in modo non lineare<sup>1</sup> e agiscano per

<sup>1</sup> Si dice non lineare un sistema in cui le variazioni dei risultati non sono proporzionali alle modifiche dei fattori di base. Molti sistemi in natura sono intrinsecamente non lineari. I sistemi non lineari, descrivono cambiamenti nel tempo di variabili caotiche, non prevedibili e non intuitive, in contrasto con i molto più semplici sistemi lineari.

ridurre la tendenza dell'occhio a divenire miope. La non linearità del processo di emmetropizzazione complica l'individuazione e la valutazione delle attività visive che possono contribuire alla crescita oculare. È proprio questa non linearità che rende poco consistente l'impatto dell'impegno visivo per vicino sulla miopia.

Il parametro più utilizzato per valutare l'impegno per vicino sono le "diottrie orarie" cioè l'entità accomodativa richiesta espressa in diottrie moltiplicate per le ore di impegno per vicino. Questo parametro risulta debolmente correlato con la miopia nei bambini. Questa debole correlazione rispecchia il fatto che la diottria oraria è primariamente un parametro non oggettivo basato sulle informazioni fornite dai soggetti esaminati e, evidentemente, non cattura gli aspetti critici dell'esperienza visiva che contribuiscono alla miopizzazione. Questo fatto è, d'altra parte, pienamente confermato dall'indiscutibile e consistente effetto protettivo nei confronti della miopizzazione del tempo passato all'aperto. E come se i meccanismi che regolano lo sviluppo rifrattivo siano più sensibili agli stimoli che normalmente rallentano la crescita assiale rendendo più facile la loro individuazione e la comprensione della loro influenza sullo sviluppo rifrattivo. I dati sperimentali sostengono che il processo di emmetropizzazione è influenzato dal ritmo circadiano e dalle caratteristiche della luce e, in particolare, dalla sua composizione spettrale e dall'intensità. Di fatto le attività per vicino si realizzano in ambienti chiusi con parametri illuminotecnici molto lontani da quelli che in ambito sperimentale sono risultati più protettivi nei confronti dell'allungamento assiale. È stato evidenziato che la presenza di luce violetta (360-400 nm) nello spettro luminoso sopprime l'allungamento assiale e sovraregola l'espressione del gene soppressivo della miopia EGR1. Questa osservazione trova conferma nel riscontro di una riduzione della sensibilità dei coni per le lunghezze d'onda corte (coni S) negli umani miopi.

Il ritmo circadiano notoriamente influenza l'andamento della pressione intraoculare (PIO). È possibile che le forze esercitate sulla sclera dalle variazioni della PIO possano interferire sulla sintesi dei proteoglicani della matrice extracellulare della sclera. Infatti, è noto che l'applicazione di forze meccaniche modifica la sintesi delle molecole della matrice extracellulare dei tessuti connettivi modificandone spessore ed estensibilità. In definitiva:

- l'intensità e la composizione spettrale della luce incide sulla crescita oculare attraverso percorsi complessi che interagiscono con il ritmo circadiano oculare e le caratteristiche

temporali dei segnali visivi;

- la crescita oculare in risposta ai segnali visivi coinvolge la sintesi della matrice extracellulare della sclera e le sue proprietà biomeccaniche e in particolare il suo spessore e la sua estensibilità.

La coroide svolge un ruolo attivo nel controllo della crescita oculare e dello stato rifrattivo. Le variazioni dello spessore coroideale sono collegate alle risposte di compensazione del defocus e contribuiscono a modulare la crescita oculare e l'emmetropizzazione.

Le modifiche indotte sperimentalmente dello stato rifrattivo sono associate a modifiche anatomiche soprattutto a carico della profondità e della forma della camera vitreale. Queste modifiche incidono anche sulla retina, sull'epitelio pigmentato retinico (EPR), sulla coroide e sulla sclera.

La retina è il tessuto in cui il defocus viene trasformato in un segnale molecolare che viene trasmesso attraverso l'EPR e la coroide alla sclera e qui viene tradotto nelle modifiche strutturali sottostanti allo sviluppo della miopia. Il defocus induce notevoli variazioni dell'espressione genica nella retina che causa un aumento della proliferazione dei progenitori retinici alla periferia retinica con incremento della neurogenesi e della crescita della retina. Esiste la possibilità che le variazioni dello spessore coroideale osservate durante le fasi di crescita anomala del bulbo oculare possano essere associate a modifiche del trasporto di fluidi ionici attraverso l'EPR. In particolare la concentrazione di ioni potassio e cloro cresce rapidamente a livello coroideale nelle prime 72 ore di recupero dalla FDM, durante le quali lo spessore della coroide aumenta significativamente. In realtà la coroide non è solo la fonte di sangue per la retina ma è la struttura che più della stessa sclera contribuisce a determinare la forma e la dimensione del bulbo oculare. Nella coroide umana sono presenti i misteriosi neuroni coroideali intrinseci (la cui funzione è ancora poco nota), vi sono muscoli lisci e lacune che potrebbero svolgere il ruolo di vasi linfatici. Certamente lo spessore della coroide si modifica in risposta al defocus retinico agendo in modo da portare il piano dell'immagine sulla retina.

In definitiva, la coroide svolge un ruolo attivo nel controllo visivo della crescita oculare e dello sviluppo rifrattivo. Le variazioni di spessore della coroide fanno parte della risposta compensatoria al defocus e si comportano come una risposta accomodativa che

modula emmetropizzazione e crescita dell'occhio.

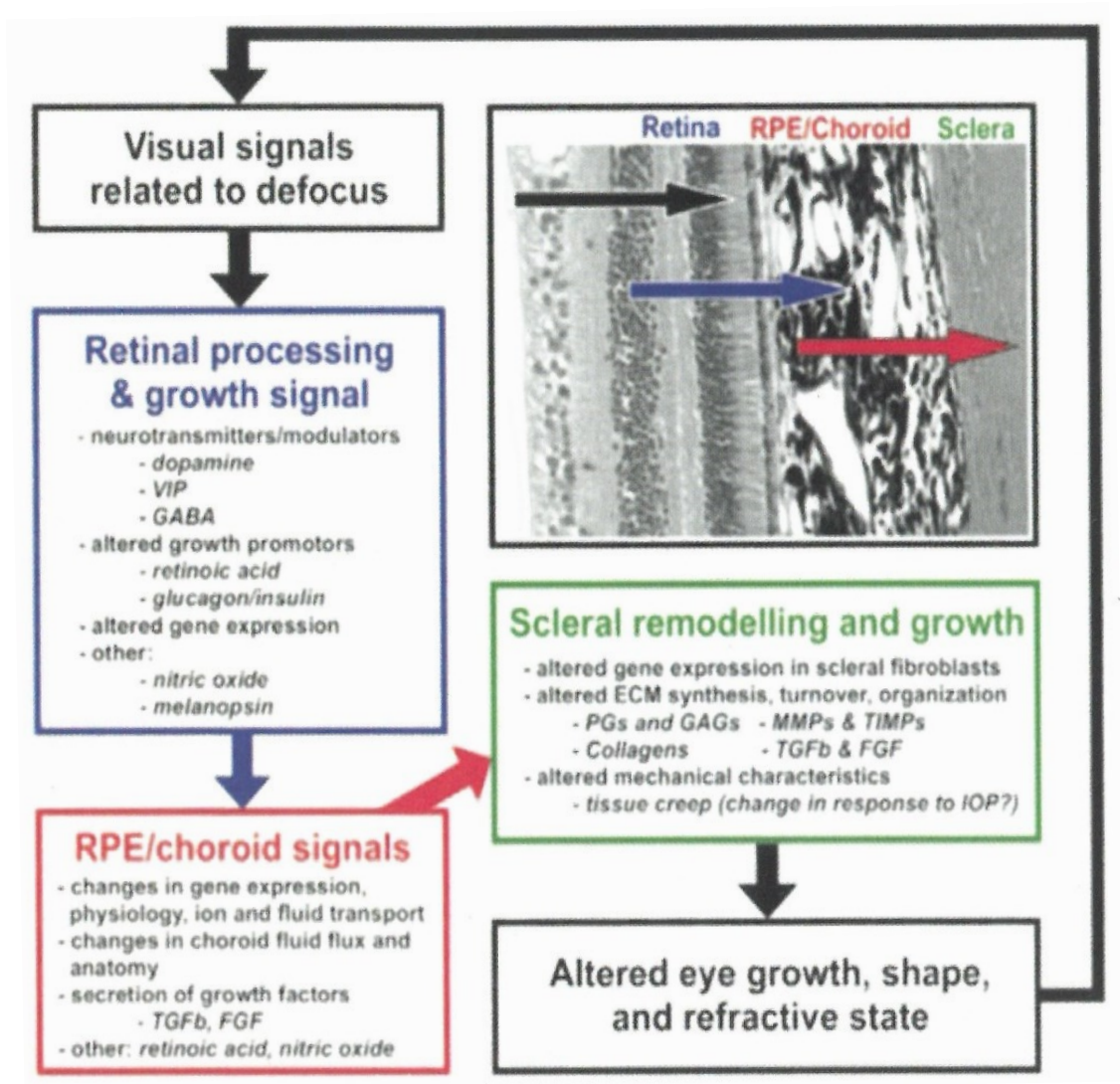
L'atropina incide sulla crescita oculare e previene la miopia sperimentale attraverso meccanismi cellulari che non coinvolgono il sistema accomodativo ma agiscono attraverso azioni muscariniche e non muscariniche.

La capacità dei farmaci colinergici muscarinici di prevenire lo sviluppo della miopia è uno dei riscontri meglio documentati sia nei modelli animali sia negli studi clinici. L'atropina è un antagonista non selettivo dei recettori muscarinici dell'acetilcolina. Infatti, l'atropina blocca tutti i sottotipi dei recettori muscarinici (M1, M2, M3, M4, M5). Per altro, l'atropina è un antagonista selettivo per i recettori muscarinici dell'acetilcolina nei confronti di altre classi di recettori come i recettori nicotinici dell'acetilcolina o gli adrenocettori.

Negli animali l'atropina ha un effetto negativo dose dipendente sullo sviluppo sia della FDM sia della Lens Induced Myopia (LIM) determinando un ispessimento della coroide e una riduzione della sintesi dei proteoglicani della sclera. Quando si riteneva che la miopia fosse associata a un eccesso di accomodazione s'ipotizzava che il meccanismo con cui l'atropina sembrava rallentare la progressione della miopia fosse legato al suo effetto cicloplegico. Oggi sappiamo che l'atropina agisce con un meccanismo non accomodativo visto che inibisce l'evoluzione della miopia anche nei mammiferi che non posseggono l'accomodazione. L'ampia diffusione dei recettori muscarinici dell'acetilcolina a livello retinico e non retinico rende molto difficile l'identificazione di un preciso sito d'azione dell'atropina. Vari elementi indicano una modalità d'azione dell'atropina non muscarinica come ad esempio: 1) le alte dosi di atropina necessarie per prevenire la miopia negli animali; 2) la prosecuzione del suo effetto anche dopo l'ablazione delle cellule amacrine colinergiche; 3) la sua capacità di inibire la sintesi dei proteoglicani in cellule sclerali isolate.

Sono stati individuati diversi composti biochimici a livello retinico (dopamina, acido retinoico, ossido nitrico) che sono coinvolti nella modulazione della crescita oculare. Diverse variazioni osservate a carico della retina, dell'EPR, della coroide e della sclera incluse le modifiche molecolari nell'espressione dei geni suggeriscono l'esistenza di una cascata di segnali cellulari che originano dalla retina in risposta al defocus e modulano la biochimica sclerale e la crescita bulbare attraverso molteplici percorsi (Fig.14).

**Fig.14.** Segnali biochimici retinici in risposta al defocus danno inizio a una cascata di rimodellamento e la sintesi della matrice extracellulare sclerale e la crescita dell'occhio anche in risposta agli effetti della pressione intraoculare. Vi sono numerose sostanze e funzioni implicate nei diversi stadi delle modifiche indotte sperimentalmente della crescita oculare e dello sviluppo rifrattivo e, forse, molte altre ancora non note. (Troiano,P. 2022, La patologia oculare miopica, p.102).





## 1.4 LE LENTI CORRETTIVE

L'esponenziale aumento di prevalenza della miopia, incrementatosi oltremodo nel periodo di lockdown per Covid-19 per il minor tempo trascorso alla luce del sole, per il maggior lavoro da vicino stimolando quindi l'accomodazione e l'uso quasi smodato di device anche per ragioni didattiche (queste, si pensa, siano le cause principali ambientali e per stile di vita dell'insorgenza e della progressione della miopia) ha stimolato, presso la Comunità Scientifica, l'interesse per i metodi che permettono di rallentare la sua progressione. La letteratura scientifica sembra ribadire con forza che effettivamente, ad oggi, è la terapia farmacologica e, nello specifico il collirio di Atropina il presidio più efficace, pur con molti limiti, ed è proprio l'oggetto della presente Revisione Sistemica, ma vi sono altri tipi di trattamento non farmacologici che sono stati analizzati o isolati o in associazione ad Atropina, che è interessante conoscere anche perché di recente acquisizione. (Jona,2021).

Oltre alle LAC morbide bifocali (Anstice 2011) e agli occhiali correttivi a tempiale, sono utilizzate LAC ORTOCHERATOLOGICHE (Wang,2023) e, di recente produzione lenti a tempiale DEFOCUS. L'**OrthoK** prevede l'uso di lenti gas permeabili indossate di notte che rimodellano temporaneamente la superficie corneale attraverso un design a geometria inversa. Più precisamente agiscono appiattendolo la cornea centrale, che diventa più sottile, ridistribuendo le cellule endoteliale verso la media periferia della cornea. In questo modo le orthoK rallenterebbero la progressione della miopia attraverso la riduzione dell'errore refrattivo periferico ipermetrope e una conseguente riduzione dell'allungamento dell'AL. Il dropout in uno studio è stato del 37% e in altri tra il 6 e il 30%, pertanto queste evidenze suggerirebbero una ridotta compliance nei bambini, con quasi un terzo di loro che interrompe il trattamento dopo pochi mesi. Ciò è sicuramente dovuto alla difficoltà, associata a scarsa motivazione nel bambino, a portare LAC tutta la notte. Sarebbero necessari ulteriori studi anche per valutare il washout e maggiori evidenze attraverso un follow up a più lungo termine. Studi hanno infatti riportato il fenomeno del rebound dopo l'interruzione delle LAC con un tasso di progressione della miopia più rapido rilevato soprattutto nei primi 3 mesi. Altro limite importantissimo, il rischio significativo di

sviluppare cheratiti infettive, che esporrebbero il bambino alla possibilità di complicanze che mettono a rischio la vista.(Medina,2022).

### **Le lenti Defocus**

Sono lenti da occhiale costruite con una geometria particolare che crea un defocus positivo periferico, cercando, in sostanza, di ipermetropizzare la periferia per non stimolare l'accomodazione, che sembra essere una delle concause della progressione miopica. Le tecnologie con cui sono costruite sono la DIMS e la HALT.(Nucci,2023).

La prima produce lenti con una zona centrale di 9 mm. che corregge la miopia e segmenti di defocus positivo di + 3,50 D.in periferia. Questo defocus, come dimostrato da studi clinici, contrasta l'allungamento del bulbo oculare di un 62% rispetto al gruppo di controllo e di conseguenza contrasta anche la progressione della miopia di un 52% rispetto allo stesso gruppo di controllo.(Zhu,2022).

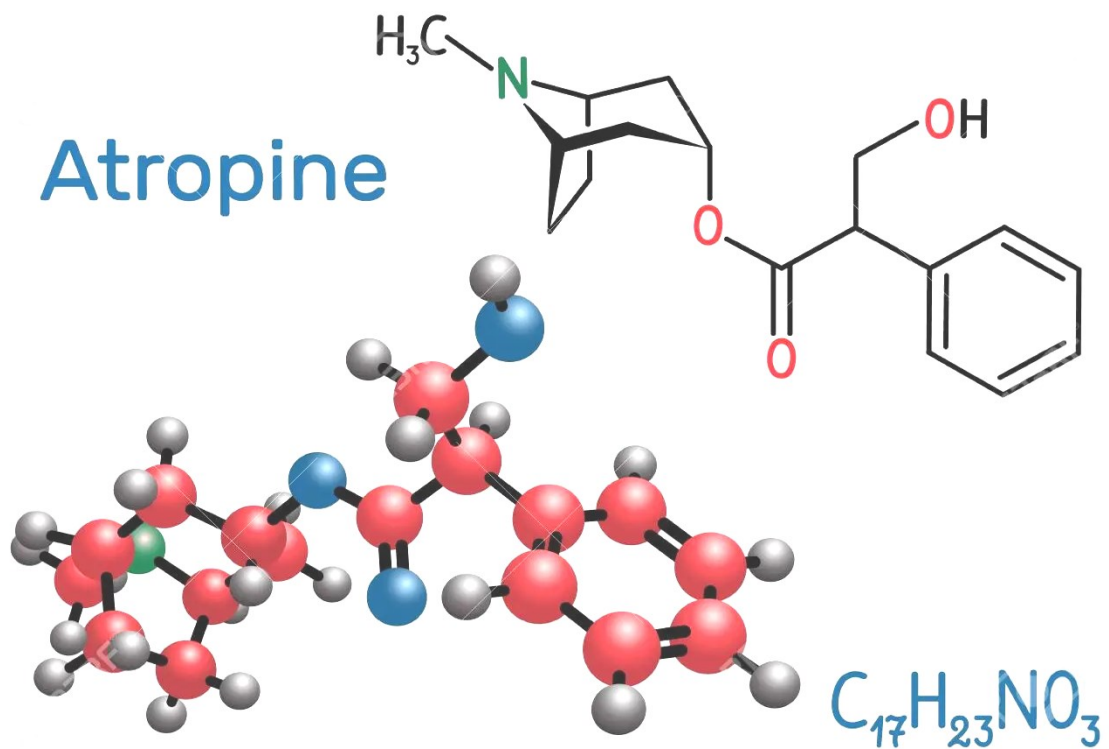
La HALT(Fig.15) è formata da 11 anelli concentrici con poteri asferici variabili per deviare i raggi di luce in una maniera non lineare che crea un defocus tridimensionale di fronte alla retina e che si è dimostrato, con studi sperimentali, essere in grado di contenere l'allungamento dell'asse e la progressione miopica della stessa entità della tecnologia DIMS.(Troiano,2022)



**Fig.15.** Lente Defocus HALT

( Troiano, P. 2022, La patologia oculare miopica, p.114).

## 1.5 L'ATROPINA



Da qualche anno l'introduzione di trattamenti farmacologici a base di antagonisti muscarinici, quali l'**atropina**, è stata particolarmente attenzionata dai ricercatori. L'atropina è un antagonista non selettivo dei recettori muscarinici ed il suo effetto nella prevenzione della miopia non è stato ancora completamente compreso. I meccanismi d'azione più accreditati sono:

- il ruolo di pro-farmaco nella stimolazione della produzione di dopamina a livello dell'epitelio pigmentato retinico attraverso i recettori M1/M4, con attivazione della cascata neurochimica che inibirebbe l'allungamento del bulbo;
- l'effetto positivo sull'inibizione della sintesi di glicosaminoglicani da parte dei fibroblasti sclerali; l'accomodazione invece, in un primo tempo chiamata in causa, non sembrerebbe essere coinvolta in questo processo (funziona infatti anche nei polli, dove l'accomodazione non è muscarinica) .(Mitchelson,2012).

Dalla sua introduzione è ancora aperto un dibattito sulla miglior concentrazione di

utilizzo: sono state testate tutte le concentrazioni di atropina topica (Wu 2019) dall'1% a dosaggi minimi dello 0,01%. Le concentrazioni più basse dello 0,01% e 0,05% alla dose di una goccia di somministrazione serale, sembrerebbe garantire un buon compromesso tra efficacia e riduzione degli effetti collaterali quali: midriasi, abbagliamento, fotofobia e reazioni allergiche. (Cooper 2013). Il reale limite è l'assenza in commercio di preparazioni a base di atropina a bassa diluizione (inferiore a 0,5%) e questo comporta il ricorso all'uso di preparati galenici con i relativi problemi di approvvigionamento, stabilità e sterilità. Alcuni autori hanno suggerito di protrarre la somministrazione topica di atropina 0,01% per almeno 2 anni se la progressione miopica è inferiore a 0,50 D in 6 mesi, mentre nel caso di progressioni maggiori è consigliabile aumentare la dose. In tutti i casi è necessario controllare la progressione miopica alla sospensione per testare l'effetto rebound. L'uso di un antagonista M1selettivo dell'acetilcolina quale la **pirenzepina** 2% gel sembra promettente sebbene la sua applicazione sia ancora limitata a pochi trial clinici con breve follow up. In passato anche l'uso di farmaci ipotonizzanti era stato proposto allo scopo di ridurre lo stimolo esercitato dalla pressione oculare su tessuti geneticamente predisposti, ma tale applicazione è risultata assolutamente inefficace sulla progressione della miopia.

Alcuni nuovi farmaci quali il **salidroside** e la **formononetina**, già utilizzati per l'effetto anti-ipossico sul muscolo cardiaco, sono stati presi in considerazione per la terapia dell'ipossia sclerale nella miopia e nel ridurre l'evoluzione della miopia e nel ridurre la neovascolarizzazione retinica e coroideale.(Troiano,2022).

In definitiva la somministrazione topica di atropina si è dimostrata la terapia più efficace e duratura per rallentare la miopia con percentuali di successo che variano tra il 52 e l'82% con una media del 67% ed una riduzione media annuale dell'equivalente sferico che va da 0,68 a 0,53D e della lunghezza assiale da -0,20 a -0,15mm. Tali risultati sono dose- dipendente. Queste rappresentano le misure di esito che si auspica di ottenere in questa ricerca; in caso contrario il quesito posto non verrebbe soddisfatto per mancato raggiungimento dell'obiettivo.

## **2.OBIETTIVO**

**L'endpoint primario:** dimostrare l'efficacia dell'atropina diluita a varie concentrazioni sul contenimento della progressione miopica entro limiti prestabiliti misurati in diottrie sfera-equivalenti, in virtù della diminuita crescita dell'asse ottico, a cui ad oggi viene imputata la causa della miopia e della sua progressione; **l'endpoint secondario** riguarda la **sicurezza** del trattamento, ossia: contenere la presenza di effetti avversi, pur non avendo scale standardizzate a cui riferirsi, confrontandoli con trattamenti di controllo. Gli eventi avversi più comuni sono:

- Fotofobia per midriasi;
- Lacrimazione;
- Difficoltà nell'accomodazione PER CICLOPLEGIA
- Reazione di ipersensibilità cutanea;
- Aumento del tempo di rottura del film lacrimale.
- Reazioni avverse a livello sistemico non sono state mai documentate, probabilmente per le dosi minime utilizzate, dato che sia gli eventi avversi che il rallentamento della miopia sono dose-dipendenti, o verosimilmente anche a causa del limitato periodo di follow up.

La preparazione dell'atropina prevede diverse accortezze: non è infatti possibile allestirla in sicurezza, con solamente una cappa sterile, se questa è appoggiata su un normale bancone all'interno del laboratorio dove si effettuano anche altre preparazioni NON sterili. Si richiedono invece stringenti requisiti strutturali, come la certificazione del livello di contaminazione particellare degli ambienti di laboratorio che portano alla stanza con la cappa sterile (pre-locali tampone), ambienti che devono essere arieggiati con flussi d'aria in sovrappressione decrescente e classe ISO adeguata. Fondamentale anche la ricerca dei corretti materiali di laboratorio, ad esempio: i filtri sterilizzanti devono essere certificati per non trattenere sostanza attiva, i capi di abbigliamento non devono rilasciare particelle, i contenitori non devono adsorbire principio attivo etc. Infine, il preparato in sé deve essere valutato con frequenza e numerosità da stabilirsi in base alla frequenza di

preparazione dello stesso. (Fig.15)



**Fig.16.** Preparazione galenica di Atropina collirio

### **3. MATERIALI E METODI**

A fronte di quanto è stato detto si evince che la miopia e le patologie che ad essa sono associate, meritano di entrare in un campo di ricerca ad alta priorità. La ricerca scientifica è il sistema più affidabile per avere un controllo sull'informazione e per colmare i gap di conoscenza da riversare sulla pratica clinica. L'elemento chiave per un processo decisionale basato sulle prove di efficacia come in questo caso, è senz'altro la formulazione di un quesito clinico ben strutturato e costruito sulla base del format P.I.C.O.(S.) che prevede la presenza di 4 elementi fondamentali di cui è l'acronimo e le cui caratteristiche sono elencate nella (Tab. 2).

<b>POPULATION</b>	Popolazione affetta da miopia ingravescente in età evolutiva (0/18 anni)
<b>INTERVENTION</b>	Trattamento con terapia farmacologica tramite Atropina a varie diluizioni
<b>COMPARISON</b>	Trattamento con correzione ottica standard o con lenti Defocus, orthoK o con sham therapy (placebo)
<b>OUTCOME PRIMARIO</b>	<i>Progressione della miopia e allungamento dell'asse longitudinale ottico (-0,20mm e -0,80D con follow up di 2 anni con l'utilizzo della formula di Cohen).</i>
<b>OUTCOME SECONDARIO</b>	<i>Sicurezza (n. di effetti avversi)</i>
<b>STUDY DESIGN</b>	Revisione sistematica, meta-analisi, RCT, non RCT, studi di coorte.

**Tab.2 P.I.C.O. (S.)**

#### **3.1 STRATEGIA DI RICERCA**

È stata condotta una Revisione Sistematica della letteratura secondo le linee guida PRISMA (Allegato1) da parte di un unico revisore indipendente, non cieco sugli autori degli articoli visionati il giorno 31/03/2023 con ultimo aggiornamento eseguito il giorno



15/06/2023. Le ricerche sono state limitate agli ultimi 5 anni.

L'elaborazione degli elementi contenuti in PICO permette di costruire una stringa di ricerca con parole chiave capaci di interrogare la letteratura e di soddisfare il quesito predefinito.

Tale stringa comprende 2 domini principali collegati dal boolean operator AND che viene utilizzato nel caso in cui si cerchino report in cui i due elementi siano associati, per cui si eliminano quelli che li contengono separatamente. E' stata utilizzata quindi la stringa **“myopia” AND “atropine”** per la ricerca sui database elettronici PubMed e Cochrane library. E' stata condotta anche una ricerca manuale su fonti quali le riviste scientifiche “American academy ophtalmology” e “Acta Ophtalmologica” per un articolo di autori italiani che però non è stato inserito nella Revisione per un criterio di inclusione non corrispondente, il follow up. E' stata indagata anche minimamente la letteratura grigia per mezzo di brochures esplicative del farmaco atropina diluito, di eventi formativi e contattando autori interessati all'argomento.

### **3.2 CRITERI DI INCLUSIONE**

- Disegno di studio: **RCT, non- RCT, Revisioni sistematiche, Meta-analisi, studi di coorte**
- Pubblicazioni in lingua **inglese**
- Studi condotti esclusivamente su specie **umana**
- Pubblicazioni degli ultimi **cinque anni**
- Popolazione con età compresa tra **0 e 18 anni**
- Articoli dove sia presente il **full text**

### 3.2 CRITERI DI ESCLUSIONE

- Studi che utilizzino dati da campioni di soggetti già utilizzati in studi precedenti.
- Soggetti con patologie oculari gravi in atto
- **Follow up** minore di un anno.
- Trattamento con atropina in **associazione** con altri trattamenti
- **Outcome** aggiuntivi a quelli predefiniti, così da creare confondimenti.

### 3.3 SELEZIONE DEGLI STUDI

Dopo aver stabilito i criteri di inclusione ed esclusione degli studi di interesse si è proceduto ad eliminare i duplicati e quindi ad eseguire uno screening preliminare che prevedeva la lettura dei titoli e se necessario degli abstract per valutare il loro contenuto e la loro validità per l'obiettivo di ricerca. Dopo aver effettuato questo primo screening in modo indipendente, si è recuperato il full text degli studi potenzialmente rilevanti al fine di rilevarne l'eleggibilità sulla base dei criteri di inclusione. (Tab.3-3A). Questi processi hanno di conseguenza generato l'esclusione di una mole di studi non sufficientemente attinenti al quesito di ricerca in questione e alle caratteristiche esclusive designate dagli item predefiniti, oltre che dei duplicati.

Tali processi di selezione sono definiti graficamente in modo dettagliato nelle tabelle che seguono: **Tab.3** "Data screening title and abstract"

**Tab.3A** "Data screening full text"

e rappresentati in una "flow chart" (Diagramma di flusso PRISMA 2009): **Tab.4**

title and abstract screening	MICHELINI ANGELA MARIA
------------------------------	------------------------

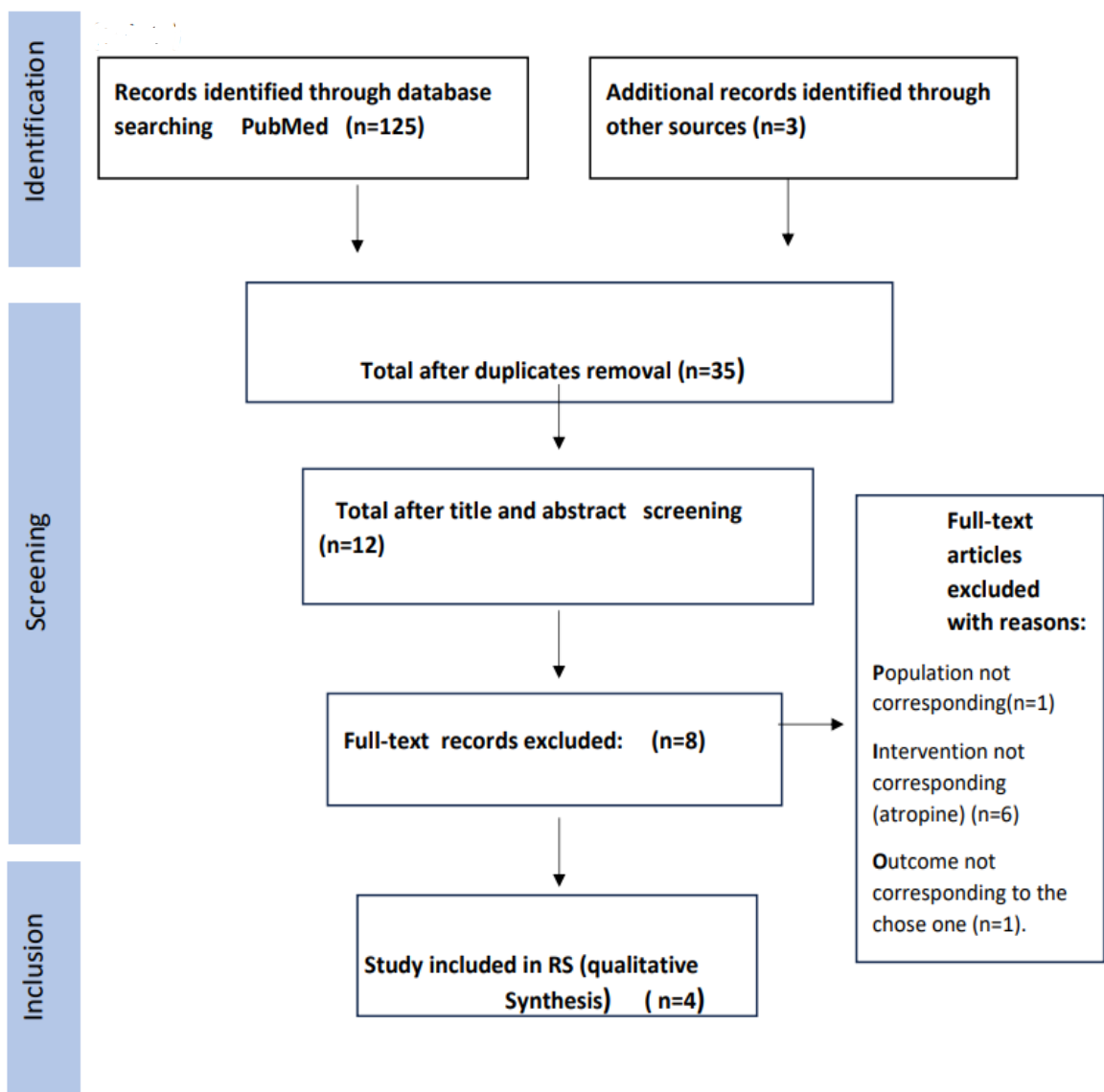
	Paper	Excluded for PICO				Excluded for Study design	OTHER REASONS	
		INCLUDED (Y/N)	Population not corresponding or not of the proper age (put an X)	Intervention not corresponding to the chosen one: Atropine not associated (put an X)	Outcome not specified or not concerning the low progression myopia or elongation axial (put an X)		Study design NOT RCT/ Meta-Analysis / RS	Too short follow up
1	Lance, et al.2023 "Effectiveness of myopia control interventions Systematic review of 12 Randomized control trials published between 2019 and 2021"	Y						
2	Lawrenson, et al."Intervention for the control of myopia in children:a living systematic review and meta-analysys network."	N		X				
3	Tsai,et al.2022 "Efficacy of atropine,orthokeratology,and atropine combined with orthokeratology for infantil myopia:a systematic review and network meta-analysis"	N		X				
4	Congling, et al.2020"Efficacy and Safety control the progression of myopia progression:a randomized controlled trial.2023	Y						
5	Walline,et al.2022 "intervention to slow the progression of myopia in children.	N			X			
6	Chan,et al.2022 "The efficacy of atropine 0,01 for the control of placebo-controlled trials depends on the baseline electroretinal response.	N			X			
7	Richdale,et al.2023"Compound atropine 0,01%-Wath's in the bottle	N		X	X			
8	Wei,et al.2023"Progression of myopia after discontinuation of eye drops low-dose atropine,cross over study"	Y						
9	Sharma et al."Low-dose atropine in the prevention of childhood myopia progression:a randomized controlled trial.2023	Y						
10	Xu,et al.2023"Potential choroidal mechanism underling the anti miopic and rebound effect of atropine:a mediation analysis in a randomized clinical trial."	N			X			
11	Saxena,et al.2021" Atropine for the Treatment of Childhood Myopia in India:Multicentrum randomized trial"	N				X		
12	Zhao,et al.2021"Short- term effects of atropine combined with orthokeratology (ACO) on choroidal thickness"	N		X				
13	Ye et al.2021"Comparison of atropine versus cyclopetolate cycloplegic in myopic children."	N		X				
14	Yu,et al.2022"Combination of orthokeratology lens with 0,01% elongation in children with myopia: a randomized doble-blended clinical trial."	N		X				
15	Wong,et al.2021"Effet of combined Atropine and Pathcing vs 3 to 12 years;A RandomizedClinical Trial."	N		X			X	
16	Yam,et al.2019"Low-concentration Atropine for myopia Progression(LAMP) Study:A Randomized Double-Blinded,Placebo-Control led trial of 0,05%,025%,and 0,01% Atropine eye drops in myopia control "	Y						

17	Wei,et al.2020"Safety and Efficacy of Low-Dose Atropine eye drops for the treatment of myopia Progression in Chinese Children:RCT"	Y						
18	Moriche-Carretero, et al.2021" Myopia progression and axial elongation in Spanish children:Efficacy of atropine 0,01% eye-drops."	N		X				
19	Chen,et al.2022"Efficacy Comparison of Repeat Low-Level Red Light and low-Dose Atropine for Myopia Control:RCT."	N		X				
20	Wang et al.2023" The efficacy and safety of 0,01% atropine for myopia progression: a Meta-Analysis.	Y						
21	Zhao,et al.2021" Comparison of the Clinical Efficacies of 0,01% Atropine and Orthokeratology in Controlling the Progression of Children.	N		X				
22	Ying, et al.2019" Atropine 0,01% eye drops slow myopia progression: a Systematic Review and Meta-Analysis.	Y						
23	Isha, et al.2022"Low dose atropine in preventing the progression of childhood myopia:RCT".	Y						
24	Lanca,et al.2023 "Effectiveness of myopia control intervention. Sitematic review:12 RCTpublished between 2019 and 2021.	Y						
25	Jason, et al.2022 " Effect of low concentration of atropine"RCT.	Y						
26	Jam,et al.2022"Three year Clinical trial of low-concentration Atropine for Myopia Progression(LAMP)Study: continued versus wash out:Phase 3 Report."	N			X			
27	Li FF,et al.2020"Differential Effect on Ocular Biometrics by 0,05% 0,025%,and 0,01%Atropine:Low Concentration Atropine for Myopia Progression Study."	N			X			
28	Ha,et al.2022"Efficacy and Safety of 8 Atropine Concentrations for Myopia control in Children:a network Meta-Analysis."	N		X				
29	Cooper,et al.2018"A review of Current Concepts of the Etiology and Treatement of Myopia".	N	X					
30	Wang,et al.2021"Combined Orthokeratology with Atropine for Children with Myopie:A Meta-Analysis.	N		X				
31	Yam et al.2023"Effect of Low-ConcentrationAtropine eye drops vs placebo on Myopia incidence in children:the LAMP2,RCT."	Y						
32	Yam, et al.2022"The Association of Choroidal Thickening by Atropine With Treatment Effects for Myopia: two-year Clinical trial of the Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) study".	N	X					
33	Walline,et al.2020"Intervention to slow progression of myopia in children".	Y						
34	Nucci,et al."A comparison of myopia control in European children and adolescent with Defocus incorporated multiple segments(DIMS) spectacle atropine,and combinated DIMS/atropine".	N						X
35	Wang,et al.2019"Bifocal & Atropine in Myopia Study Baseline Data and Methods".	N		X				

(Tab.3) Data title and abstract screening

Full text screening		MICHELINI ANGELA MARIA						
	Paper	Excluded for PICO				Excluded for Study design	OTHER REASONS	
		INCLUDED (Y/N)	Population not corresponding or not of the proper age (put an X)	Intervention not corresponding to the chosen one (put an X)	Outcome not specified or not concerning the chosen outcome (put an X)		Not full text (put an X)	Not English or Italian version (put an X)
	First author et al and Title							
1	Congling et al.2020"Efficacy and safety control the progression of myopia"							
2	Wei et al.2023"Progression of myopia after discontinuation of eye drops low dose atropine in the prevention of child of myopia progression"	N						X
3	Sharma,et al.2023"Low dose atropine in the prevention of childhood myopia progression. RCT	N	X					
4	Yam, et al.2019"Low concentration atropine for myopia progression"	N		X				
5	Wei,et al 2020"Safety and efficacy of low dose atropine eye drops for the treatment of myopia progression in chinese children"	N			X			
6	Wang ,et al.2023"The efficacy and safety of 0,01% atropine with orthokeratology for children with myopia:a Meta-Analysis."							
7	Ying 2019, et al. "Atropine 0,01% eye drops slow myopia progression:a Systematic Review and Meta-Analysis."							
8	Isha, et al. 2022"Low dose atropine in preventing progression in childhood myopia" RCT	N			X			
9	Jason, et al. 2022"Effect of low concentration atropine eye drops vs. placebo in myopia incident in children".	N			X			
10	Walline, et al. 2020"Intervention of low progression of myopia in children".							
11	Yan, et al. 2023"Effect of low concentration 0,01% atropine.LAMP	N		X				
12	Lanca, et al. 2023"Effectiveness of myopia control interventions. 3 Systematic Review of 12 Randomized control trials published between 2019 and 2021."	N		X				

(Tab.3A) Data full text screening



(Tab.4 Flow chart)

### 3.4 ESTRAZIONE DATI

Una volta in possesso degli studi che sono stati inclusi, si è proceduto ad estrarne i dati e le caratteristiche. Dette informazioni sono riportate schematicamente nella tab.4 (**Data extraction**) e sono relative a:

- Autore

- Anno di pubblicazione
- Paese in cui lo studio è stato effettuato
- Disegno dello studio
- Dimensione del campione
- Intervento di trattamento e relativo confronto con altri trattamenti o placebo
- Outcome
- Scopo dello studio
- Eventuali eventi avversi

Author:	doi	year	Country	Experimental Dates	Aim of the study	Study Design	Population	N° of participants	Intervention	Comparator	Outcomes	Adverse events	Main findings
Congling, Z. et al.	10.1186/512886-020-01746-W	2020	China	January 2020 closing December 2020.	The Safety and Effectiveness atropine in myopia and optimal dose.	S R Meta-analysis (RCT)	Children 6/12years	1623	Atropine eye drops 0,05%	Atropine 0,01%, 1,00%	Low myopia progression in ES; less optical axis length's growth.	Photophobia; difficult accommodation; midriasis.	The effectiveness of atropine in controlling the progression of myopia was dose related. A 0,05% atropine was likely to be the optimal dose.
Walline, J. et al.	10.1002/14651858.CD014916.Pub4 2020	2020	China UK	February 2018/ February 2019	Intervention to slow progression of myopia in children.	Meta-analysis	Children <18 years	6772	Atropine eye drops	Contact lens, spectacle l. combination	Low myopia progression; less optical axis length' growth.	Photophobia; bacterial infections.	The authors report
Ying,Z.. et al.	10.18240/ijo.2019.08.16	2019	China	June 2018/ June 2019	Atropine 0,01% slow myopia progression.	RS Meta-analysis RCT	Children < 18years	1079	Atropine 0,01%	Spectacles lens; sham therapy.	Low myopia progression; less optical axis length's growth.	Allergic dermatitis; blurred vision;conj.	A 0,01% atropine was likely to be the optima dose. A supplementary search was conducted in OpenGrey. (System for information on Grey Literature in Europe).
WANG,Z. et al.	doi.org/10.1371/journal.pone.0282286	2023	China	2 November 2021/ 13 February 2023	To evaluate the efficacy and safety of 0,01% atropine alone or AOK.	RCT non-RCT RES;Meta-analysis.	Children < 18 years	1230	1)Atropine 0,01% 2) Atropine 0,01% with orthokerathology l.	1)orthokeratology lens 2) Sham therapy.	Less optical axis length's growth.	Blurred vision,photophobia;eyedry(OK).	In slowing the axial elongation, 0,01%alone and AOK have similar effects, whilw AOK is more effective than OK alone in slowing down the axial elongation.

(Tab.5 Data extraction)

### 3.5 RISCHIO DI BIAS

Valutare il rischio di bias degli studi è importante, in quanto, dalla qualità degli stessi dipende strettamente la probabilità che gli effetti di un trattamento siano reali ed efficaci. Per la valutazione della qualità delle Metanalisi e Revisioni narrative viene utilizzato lo

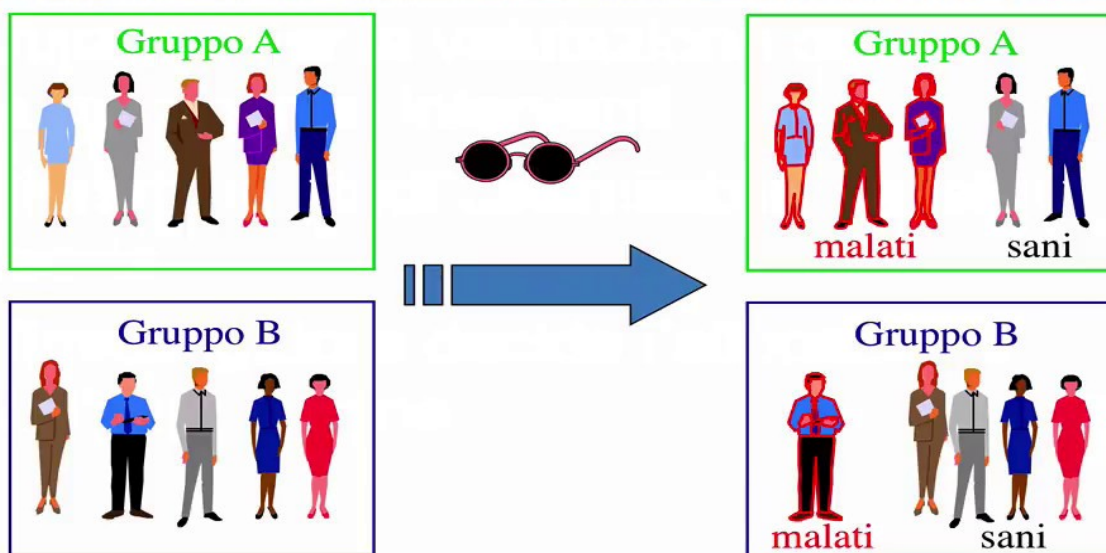
strumento AMSTAR2. Considerato che un numero crescente di decisioni in Sanità vengono prese sulla base di evidenze anche di natura osservazionale e non randomizzata\* lo, strumento AMSTAR2 risulta essere molto utile in questo senso. L'AMSTAR2 consta di 16 ITEM ed è reperibile al seguente link:

<https://www.evidence.it/articolodettaglio/209/it/558/amstar-2-strumento-per-la-valutazione-critica-di-revisioni-sist/articolo>

Per ciò che riguarda gli studi osservazionali o quasi sperimentali si può affermare che questi studi possono essere utili quando si parla di rischio. Mentre la stragrande maggioranza degli studi si è occupata di una condizione patologica, la miopia, già instauratasi, è stata attenzionata, anche se in misura molto minore, la condizione di presbiopia, di cui si è parlato nell'introduzione e che rientra in uno studio di prognosi.

\*La randomizzazione, ossia la assegnazione casuale dei pazienti ai gruppi di trattamento, è importante perché l'operatore non abbia la possibilità di creare consapevolmente gruppi diversi dal punto di vista prognostico e che siano anche bilanciati per quei fattori prognostici che al momento della realizzazione della sperimentazione non è dato sapere.

## Gli studi sperimentali: *il trial clinico randomizzato*





## **4. RISULTATI**

In questa Revisione Sistemática non è stata condotta una sintesi quantitativa dei risultati, ovvero non si è proceduto ad eseguire una Metanalisi. Il rischio in questo caso è che i dati per interpretare le evidenze corrispondano a regole “quasi-quantitative”. Tuttavia l’indice di eterogeneità  $I^2$  che quantifica l’entità di variazione nei risultati tra gli studi, oltre a quanto atteso per effetto del caso, rappresenta la percentuale della variabilità dei risultati degli studi dovuti proprio all’eterogeneità piuttosto che al caso, che in questa revisione è superiore al 50%, dunque elevata. D’altronde è nota l’importanza della omogeneità tra gli studi, conditio sine qua non per elaborare una buona Metanalisi.

Il processo di ricerca ha prodotto 125 record su database PubMed, 150 su Cochrane Library e 3 da altre fonti. Ne sono stati esclusi 243 come duplicati e i rimanenti 35 sono stati sottoposti ad un preliminare screening esaminando titolo ed abstract, eliminandone ulteriori 23.

Ad un ulteriore screening, eseguito sempre da singolo revisore, sono stati analizzati i full text degli articoli, dei quali 8 sono stati esclusi per le ragioni di seguito riportate: in base alla definizione del PICO e dei criteri di inclusione ed esclusione, 1 non rispettava i requisiti della **popolazione**, in quanto l’età non era dichiarata; in 6 non corrispondeva l’**intervento** in quanto in alcuni studi era solo in associazione con altri trattamenti o non alla stessa dose, dovendo penalizzare in concomitanza, un’ambliopia; infine in 1 l’**outcome** non era rappresentato dalla misura di esito dell’allungamento assiale o il rallentamento della progressione miopica in diottrie, ma l’ispessimento coroidale. Tale dato ha comportato l’esclusione dello studio per la sua sovrapposizione con uno dei criteri di esclusione. .

I rimanenti 4 studi eleggibili e quindi inclusi nella sintesi qualitativa, comprendono complessivamente 7600 soggetti miopi di età compresa da 0 a 18 anni arruolati in 4 Metanalisi, di 65 RCT, 3 non-RCT e 3 studi di coorte retrospettivi.

Le sperimentazioni sono state condotte negli ultimi 5 anni (2018/2023) per più del 50% in Asia, principalmente in Cina, a seguire Stati Uniti, Europa, confrontando le etnie caucasica e asiatica. Gli studi hanno messo in luce che la differente etnia ha un discreto peso sui risultati.

## 4.1 CARATTERISTICHE DEGLI STUDI INCLUSI

**Gli studi eleggibili che cioè si è ritenuto fossero significativi e potessero contribuire, a buon titolo, a dare una risposta al quesito posto e ad ampliare le conoscenze sull'argomento in questione, sono:**

**Wang Z., et al. (2023)**, Meta-analisi di RCT, non-RCT e SER che valuta l'efficacia dell'atropina alla concentrazione ritenuta ottimale secondo lo studio e con la minima presenza di effetti collaterali, ossia allo 0,01%, versus associazione dell'agente muscarinico con Ortok. Si è calcolata la differenza media ponderata dell'allungamento media era inesistente (MD=-0,00mm) mentre l'AOK (associazione) ha ridotto significativamente la crescita assiale. Per quanto riguarda gli effetti avversi, rispetto ai pochi casi di fotofobia imputabile all'atropina, sono stati più numerosi i casi di infezioni batteriche causate da OK, che necessitano dell'osservazione di scrupolose norme igieniche. Ulteriore limite evidenziato in questo studio il dropout soprattutto nell'AOK per ovvi motivi. La qualità dell'evidenza era buona per tutti i disegni di studio.

**L'articolo di Walline, et al. (2020)** è una meta-analisi di 41 RCT che sottopone 6772 soggetti caucasici ed asiatici senza nessun riferimento a differenze di esito di outcome a seconda della diversa etnia. In questo caso il confronto con l'agente muscarinico è stato eseguito nei confronti dei pluritrattamenti esistenti non farmacologici: lenti MF, lenti bifocali, LAC morbide MF, ma non DEFOCUS che probabilmente nel 2020 non erano ancora sul mercato. La qualità dell'evidenza in questo caso era bassa, perché tutti gli studi erano caratterizzati da un'elevata eterogeneità ( $I^2= 97\%$ ,  $P<0,01$ ).

**L'articolo di Congling, et al. (2020)**, in una Meta-analisi di 10 RCT si pone il quesito di quale sia la dose ottimale della diluizione di atropina tra quelle utilizzate (0,05%, 0,5%, 1,0%); ha l'obiettivo quindi di dimostrare quale sia la dose minima di atropina che abbia efficacia, causando il minor numero di eventi avversi.

Nel gruppo di trattamento la MD è stata senz'altro maggiore rispetto al controllo: MD=-0,80, 95%CI. C'era una differenza statistica tra 0,05%, 0,5% e 1,0% di atropina (P=0,004). Anche l'allungamento assiale è stato minore, con MD=-0,80,95%CI. La dose ottimale è stato stabilito essere lo 0,05%. Sia la sicurezza che l'efficacia sono dose-dipende

**Nella Meta-analisi di Ying, et al.(2019)** viene analizzata l'efficacia dell'atropina diluita allo 0,01% in 7 RCT su un totale di 1079 soggetti. E' stata condotta anche una ricerca supplementare, oltre che sui database più accreditati, anche in OpenGrey (sistema di informazione sulla letteratura grigia in Europa). IL gruppo sottoposto al trattamento ha ottenuto un controllo significativamente minore di crescita assiale rispetto al gruppo di controllo. (MD=0,12 al 95% di CI.). Non vengono invece evidenziate significative variazioni complessive dei livelli diottrici.

## **5. DISCUSSIONE**

Complessivamente le evidenze raccolte negli studi inclusi, indicano, attraverso i risultati, che la terapia farmacologica con l'atropina è il trattamento più efficace per soddisfare l'obiettivo prefissato, ossia il contenimento della progressione della miopia, con scarsi effetti collaterali. L'atropina collirio è un farmaco da lungo tempo utilizzato in ambito oftalmologico come cicloplegico, in grado di indurre midriasi per paralisi del muscolo ciliare e di poter quindi indagare sia la refrazione, sia il fundus attraverso l'apertura del forame pupillare. Grazie a queste proprietà si è quindi pensato di utilizzarlo anche come penalizzante nella condizione di ambliopia, sfruttando la capacità del farmaco, di indurre un abbassamento temporaneo del visus e la diminuzione della capacità di accomodazione. A diluizioni maggiori, con un meccanismo d'azione ancora non del tutto conosciuto, una serie di studi ha dimostrato che, attraverso dei meccanismi biochimici, l'atropina è in grado di rallentare la crescita in lunghezza dell'asse longitudinale dell'occhio che sembra essere la causa della progressione della miopia. Gli studi inclusi hanno preso in esame nella sperimentazione in totale 7600 bambini. Per quanto riguarda l'outcome primario,

ossia il contenimento della progressione della miopia misurato in diottrie ( D.) su sfera - equivalente(SE), cioè non considerando l'astigmatismo grazie ad un procedimento di "trasposizione"(1), i risultati sono chiaramente a favore della più alta concentrazione:

- Crescita media ponderata di miopia in D.annuale = -0,50 (-0,24—0,76) allo 1,00 %
- Dose moderata= -0,57(0,43-0,71) allo 0,05%
- Dose bassa=-0,97(1,76-1,94) allo 0,01%

La dose più elevata sembra mantenere gli stessi risultati per l'anno consecutivo, ma non è stato ben definito l'eventuale effetto rebound al termine del trattamento, anche questo probabilmente correlato alla dose.

Il problema di correlazione: dose/dipendenza è legato anche alla comparsa degli eventi avversi, per cui, se una dose di atropina a più elevata concentrazione dà risultati più soddisfacenti in riferimento all'outcome primario, per quando riguarda quello secondario, ossia la sicurezza, possiamo esaminare i seguenti risultati riferiti agli eventi avversi più comuni, quali: fotofobia, scarsa acuità visiva per vicino, sensibilizzazione, calazi. In totale gli eventi avversi sono stati 902, con un'incidenza del 12,7%.

Il più comune effetto collaterale, la fotofobia dovuta alla media midriasi indotta dall'atropina, è stata rilevata nel:

- 47% alla concentrazione 1,00%;
- 17,8% alla concentrazione 0,05%;
- 6,3% alla concentrazione 0,01%.

In virtù di tali risultati si evince che ambedue le variabili sono dose-dipendenti, per cui è necessario trovare un equilibrio per il trattamento più adeguato. Altri effetti avversi segnalati sono: secchezza oculare, congiuntivite allergica, cefalea, mentre effetti sistemici più gravi sono stati segnalati dall'1% dei pazienti. Rimanendo sul tema degli eventi avversi, si potrebbe azzardare l'ipotesi che la dose maggiore di atropina sia più efficace in termini di contenimento della progressione della miopia, in quanto, esercitando una discreta limitazione sull'accomodazione, indurrebbe a diminuire il lavoro da vicino e questo limiterebbe il peggioramento del vizio refrattivo, tuttavia questa è soltanto un'ipotesi da confermare.

(1) Si opera una trasposizione quando il segno e il potere di una nuova lente sferica risultano dalla somma algebrica dei valori della sfera e del cilindro originari.(Paliaga G.P.,I vizi di refrazione).

Ad oggi il trattamento della miopia con atropina risulta essere il gold standard (non ancora univoca la scelta della dose ottimale)(Ha,2022). I trattamenti utilizzati per il confronto negli studi inclusi nella seguente Revisione Sistemática hanno dimostrato di indurre quasi nella stessa misura il contenimento dell'allungamento dell'asse ottico, e di potenziare ovviamente l'effetto dell'atropina se associati, ma d'altra parte gli scotti da pagare sono: maggiori e più nocivi effetti collaterali, maggior dropout, maggiore costo in termini economici e minore compliance. Per queste ragioni si è indotti a reputare l'utilizzo dell'atropina una buona pratica clinica sicuramente da diffondere più di quanto oggi sia diffusa, perché considerata comunque un trattamento di nicchia, ma anche perché presenta ancora molti limiti da prendere in considerazione.

## 5.1 LIMITI

Per quanto riguarda le IMPLICAZIONI NELLA PRATICA CLINICA si è parlato di trattamento di nicchia: questo può essere rapportabile ad un atteggiamento di cautela da parte del professionista che magari non si adegua all'utilizzo delle migliori evidenze scaturite dalla ricerca nella letteratura scientifica, al servizio del paziente e non pratica la Evidence Based Practice. Esiste comunque anche un gradiente sociale nell'accettazione di tale terapia che crea un atteggiamento positivo presso classi di popolazione più abbienti e scolarizzate: questo rappresenta sicuramente un grosso limite.

Le domande da porsi per trasferire le conoscenze dei seguenti studi alla pratica clinica sono:

- Gli studi si sono svolti in altri Paesi con caratteristiche demografiche diverse?
- Si sono svolti in una situazione clinica differente?
- Il trattamento prevede una competenza specifica?
- L'opzione di trattamento al paziente sarà differente dalla situazione della sperimentazione?

- I risultati saranno utili per scegliere di adottare la terapia e a tranquillizzare i genitori?
- I nostri pazienti sono simili a quelli degli studi?
- Il follow up ha avuto una durata adeguata?
- Il campione era abbastanza rappresentativo ed omogeneo?
- Lo stadio della miopia all'inizio del trattamento era abbastanza simile?

Le domande da porsi invitano a riflettere su alcune lacune, o limiti presenti in questa Revisione. Innanzitutto la variabile “Età” ha un range molto ampio (0/18 anni): In due studi è compresa tra 6 e 12 anni, negli altri due non è specificata; questo potrebbe produrre una sovra/sottostima della valutazione di crescita dell'asse ottico il cui allungamento fisiologico avviene non per tutti nello stesso periodo e con delle differenze anche tra soggetti appartenenti a generi diversi a sfavore del genere femminile, dove l'asse ha una crescita maggiore rispetto al genere maschile. D'altra parte il breve periodo di follow up (2anni) sarebbe insufficiente a fornire dati certi anche sull'effetto rebound all'interruzione del trattamento. Tutti gli studi hanno dimostrato che i risultati ottenuti sono dose dipendenti, tuttavia il contenimento dell'allungamento assiale e di conseguenza della progressione della miopia, a dose più elevata potrebbe dipendere dalla limitazione del lavoro da vicino, causato da difficoltà nell'accomodazione, producendo anche in questo caso una sovrastima dell'effetto. Si sta facendo strada per altro l'ipotesi che la progressione della miopia non sia totalmente imputabile all'allungamento dell'asse ottico, ma anche allo spessore della coroide, strato vascolarizzato dell'occhio, e alla sua secrezione di fattori di crescita e che l'atropina abbia un ruolo nell'ispessimento della coroide stessa: questo suggerisce che possa esistere un meccanismo spessore-dipendente che influisce sulla crescita dell'asse ottico. Sicuramente queste acquisizioni, ancorchè da dimostrare, daranno l'input a ricercare nuove evidenze\_scientifiche. Altro fondamentale limite che balza all'occhio è la metodologia utilizzata: non viene ben specificato il livello di dropout e non si afferma esplicitamente che l'analisi dei dati era effettuata secondo il principio dell' “intention to treat”, anche in questo caso con rischio di sovrastima Per quanto riguarda l'outcome secondario:la sicurezza, i risultati non sono ben standardizzati e molti effetti secondari vengono assimilati genericamente alla fotofobia. D'altra parte gli studi presentano medio rischio di bias e le metanalisi presentano eterogeneità, conferendo minore validità agli studi. In nessuno studio sono stati segnalati eventi avversi

sistemici, ma non è dato sapere se questo dato può dipendere da un follow up troppo breve. Altra importante fonte di bias è la differente risposta agli effetti dell'atropina dalle diverse etnie. Dei quattro studi inclusi tre hanno esaminato l'etnia asiatica, mentre uno soltanto ha reclutato la popolazione americana e cinese. Gli asiatici presentano in misura minore gli effetti avversi dell'atropina in virtù del fatto che la maggior quantità di melanina presente nell'iride funge da fattore protettivo rispetto all'occhio chiaro dell'etnia caucasica. Di conseguenza gli asiatici possono beneficiare di una concentrazione di atropina maggiore con conseguenti effetti positivi e con minor rischio di essere penalizzati da effetti collaterali consistenti, ma sempre con il beneficio del dubbio rispetto al breve follow up, dato che non si conoscono gli effetti a lungo termine. Questo è un grosso limite, perché non permette di omologare e standardizzare la terapia. Problemi di standardizzazione esistono anche sulla scelta della dose ottimale, sulla quale incidono anche le ragioni di cui sopra. Uno degli studi inclusi (WANG) stabilisce essere la dose ottimale la concentrazione di 0,01%, mentre lo studio di CONGLING quella alla concentrazione di 0,05. Di fatto in Italia oggi si tende ad utilizzare lo 0,01 ma in realtà non esiste un protocollo; spesso le scelte vengono dettate dalle condizioni economiche, nel senso che, ad esempio in Asia vengono prescritte ambedue le dosi; il dosaggio dipende dall'approccio del singolo prescrittore, in relazione al rimborso delle assicurazioni sanitarie. Per esempio a Taiwan solo le concentrazioni all'1,25% e superiori sono coperte dalle assicurazioni sanitarie e sono quindi più prescritte. La differenza tra etnie si evidenzia anche sul diverso allungamento fisiologico dell'asse ottico: questo mette in discussione la validità della scelta dell'outcome primario e la standardizzazione della terapia in una visione globale. L'International Myopia Institute considera generalmente una progressione di 0,10 mm. come normale crescita assiale annuale. Una crescita superiore a 0,20mm. indica il mancato raggiungimento dell'obiettivo terapeutico, ma anche qui si pone ancora una volta l'interrogativo: a quale età? E per quale etnia?(Nucci,2023).

Un altro pericolo è costituito dalla preparazione del farmaco, reperibile per ora solo in formulazione galenica e quindi suscettibile di possibili contaminazioni microbiche e di deterioramento se non vengono pedissequamente rispettate le norme igieniche, di produzione, di conservazione e di idoneo packaging. Un altro aspetto trascurato dagli studi inclusi è la considerazione della miopia basale. La miopia può essere ingravescente

in diversa misura e in tempi diversi; l'unico requisito richiesto era una miopia basale non superiore a 1 diottria, non specificando se associato ad astigmatismo o meno perché analizzata in valori sfera -equivalenti con trasposta, procedimento illustrato precedentemente. Non è stata valutata la percezione della qualità della vita; esiste, a questo proposito, un questionario: "25 international eye institute visual function questionnaire" (NEI VFQ- 25). Questi strumenti per la qualità della vita validati, stimano 11 sottoscale:

**1) Salute generale**

**2) Visione generale**

**3) Dolore oculare**

**4) Visione da vicino**

**5) Visione da lontano**

**6) Funzione sociale**

**7) Salute mentale**

**8) Limitazioni di ruolo**

**9) Dipendenza**

**10) Visione dei colori**

**11) Visione periferica**

## **5.2 IMPLICAZIONI PER LA RICERCA FUTURA**

Appurato che l'Atropina ad oggi è il gold standard per il trattamento della miopia, tuttavia, da come si evince da questa Revisione c'è molta eterogeneità nei risultati per la presenza di variabili difficilmente standardizzabili. Visti il breve follow up utilizzato e il decorso della miopia altamente variabile individuale nel range d'età preso in considerazione



nei campioni di popolazione, sarebbe utile sviluppare ed utilizzare modelli predittivi per identificare bambini predisposti per familiarità e assetto refrattivo, come la presenza di una esigua ipermetropia in età prescolare, quindi in una condizione di pre-miopia da indagare ad esempio programmando screening di prevenzione con la collaborazione di pediatri e genitori. Inoltre l'assenza di dati a lungo termine mostra poca evidenza sulla durata necessaria degli interventi di controllo della miopia, sul quando interromperli o modificarli durante il trattamento; come pure restano incerti i dati raccolti sulla dose ottimale, di fondamentale importanza, perché bilancia efficacia, sicurezza ed effetto rebound.

Potrebbe essere utile cercare prove da studi non randomizzati soprattutto per indagare gli effetti avversi più gravi per la vista, come glaucoma e degenerazione maculare, che finora non sono stati segnalati o molto raramente presenti negli RCT, ma che potrebbero essere sottostimati e per breve follow up e per mancanza di metodi di misurazione standardizzati. Si è visto come sia l'efficacia, sia la sicurezza di tale trattamento dia risultati differenziati nelle diverse etnie, dato che rende molto difficile la standardizzazione della terapia. A questo riguardo si ribadisce pure che gli studi sono stati svolti in aree geografiche in cui vige uno stato socio-economico medio-elevato. Certamente sarà importante cogliere l'opportunità di favorire l'educazione, l'empowerment e l'engagement del paziente e dei suoi familiari, ma soprattutto l'attenzione a ridurre la disabilità visiva e la cecità nel mondo è un discorso che si fa più ampio ed etico e mira a garantire non solo la Salute, ma anche i Diritti umani, combattendo le disuguaglianze nella Sanità. Auspicabile sarebbe anche la commercializzazione dell'Atropina da parte delle aziende farmaceutiche: la formulazione galenica ne limita la sicurezza, la standardizzazione, la reperibilità e l'uniformità dei costi, producendo ancora disuguaglianze. Per quanto riguarda il Servizio Sanitario è giusto evidenziare la stima dei costi per i vizi refrattivi non corretti e per ciò che comporta la disabilità sensoriale, visiva in questo caso, e che secondo uno studio condotto da Fricke nel 2020 ammonterebbe a circa 28 milioni di dollari. Per chiudere il cerchio sul quesito che ha avviato lo svolgimento di questa Revisione Sistemica si può affermare che è stata soddisfatta la ricerca sul miglior trattamento per contenere la progressione della miopia, pur restando in ombra molte tematiche da affrontare. Tutto ciò tiene alta l'attenzione sulla necessità di produrre nuove evidenze nella letteratura scientifica riguardante questo argomento e ribadisce il concetto

della grande importanza delle RS, sullo sviluppo di linee guida, sull'orientamento delle scelte in ambito sanitario e sulla necessità di affidarsi ad esse, da parte di medici e ricercatori clinici per operare scelte consapevoli basate sulle prove di efficacia.

## 6. CONCLUSIONI

Come risultato della crescente prevalenza globale e per l'associazione con patologie gravi per la vista, la miopia sta emergendo come una delle principali minacce per la salute pubblica. Il farmaco antimuscarinico Atropina in formulazione collirio, istillato in un periodo prestabilito di età tra 0 e 18 anni sembra essere la strategia ad oggi più adeguata, efficace e sicura nel contenere la progressione di tale difetto refrattivo, come questa Revisione Sistemica dimostra. L'utilità di quanto affermato è la possibilità di trasferire queste conoscenze, da parte dei professionisti del settore, nella pratica clinica. Tuttavia molti sono i gap da colmare e su cui la letteratura scientifica si dovrà interrogare in un prossimo futuro per cercare di trovare risposte.

**Gli occhi sono due porte aperte sul mondo: pesano lo 0,27% del corpo umano, ma ricevono l'80% delle informazioni dall'ambiente circostante. La vista è un dono tanto prezioso quanto delicato e come tale va difeso nel miglior modo possibile.**

## **BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA**

1. Alloati, G., (2022). *Fisiologia dell'uomo*. Milano, Italia: edi-ermes.
2. Anstice NS et al. Effect of dual-focus soft contact lens wear on axial myopia progression in children. *Ophthalmology*. 2011 Jun;118(6):1152-61
3. Chung K, et al. Undercorrection of myopia enhances rather than inhibits myopia progression. (2002). [https://doi.org/10.1016/s0042-6989\(02\)002584-4](https://doi.org/10.1016/s0042-6989(02)002584-4)
4. Congling Z, et al. Efficacy and safety of atropine to control myopia progression: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2020 Dec.7. doi:10.1186/112886-020-01746-w.
5. Cooper, J, Eismberg, N, Schulman, E, Wang FM Maximum atropine dose without clinical sign or symptoms. *Optometry and vision science*. 2013;90(12):1467-1472
6. Jing Z., et al. Atropine 0.01% eye drops slow myopia progression: a systematic review and meta-analysis. *Int J Ophthalmol* 2019;12(8):1337-1343. doi:10.1016/j.ophthal.2021.10.016.
7. Jonas JB, et al. Prevention of myopia its progression. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* April 2021, vol.62,6. doi:<http://doi.org/10.1167/iovs.62.5.6>.
8. Ha A., et al. Efficacy and Safety of 8 Atropine Concentration for Myopia control in Children: A Network Meta-Analysis. Mar;129(3):322-333. doi:10.1016/j.ophtha.2021.10.016.
9. Katzung, BG. (1989). *Farmacologia generale e clinica*. Padova, Italia: Piccin
10. Liuzzi, L. -Bartoli, F. (1994). *Manuale di oftalmologia*. Torino, Italia: EDIZIONI MINERVA MEDICA.
11. Lupi, V., (2004). *Lezioni di anatomia e fisiopatologia oculare*. Torino, Italia: Fabiano Gruppo Editore.

12. Medina A, et al. The cause of myopia development and progression: Theory, Evidence, and treatment. *Surv ophthalmol* 2022. Mar-Apr; 67(2):488-509. doi:10.1016/j.survophtal.2021.06.005.
13. Mitchelson, F. (2012) Muscarinic receptor agonists and antagonists: effects on ocular function. Part of the Handbook of Experimental Pharmacology. book series (HEP, Vol. 208).
14. Moruzzi, G-Rossi, CA.-Rabbi, A. (1989). *Principi di chimica biologica*. Bologna, Italia: Libreria Universitaria L. Tinarelli.
15. Nucci P. et al. A comparison of myopia control in European children and adolescents with defocus incorporated multiple segments (DIMS) spectacles, atropine, and combined DIMS/atropine. *Plos one* 2023; Feb. 16; 18(2):e0281816. doi:10.1371/journal.pone.0281816.eCollection2023.
16. Paliaga, GP. (1995). *I vizi di refrazione*. Torino, Italia: Edizioni Minerva Medica.
17. Troiano, P. (2022) *La patologia oculare miopica*. Torino, Italia: Fabiano Gruppo Editoriale.
18. Walline JJ, et al. Interventions to slow progression of myopia in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jan 13; 1(1):CD004916. doi: 10.1002/14651858.
19. Wang WY, et al. Pharmacotherapeutic candidates for myopia: a review. doi:10.1016/j.biopha.2020.111092.
20. Wang, Z., et al. The efficacy and safety of 0.01% atropine alone or combined with orthokeratology for children with myopia: A meta-analysis. <https://doi.org/10.1371/journal.pone0282286>.
21. Wu PC. et al., Update in myopia and treatment strategy of atropine use in myopia control. *Eye (Lond)*, 2019 Jan; 33(1):3-13. doi:10.1038/s41433-018-0139-7.
22. Zhao C., et al. Efficacy and safety of atropine to control myopia progression: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2020 Dec. 7; 20(1):478. doi:10.1186/s12886-020-01746-w. doi:10.1186/s12886-020-01746-w.

23.Zhu H.,et al.Synergistic effects of defocus-incorporated multiple segments and atropine in slowing the progression of myopia.2022.doi:10.1038/s41598-022-25599-z.

24.Zingirian,M.-Gandolfo,E.(2002).Ipovisione.Roma,Italia:EdizioniSOI.

## **ALLEGATI**

## ALLEGATO 1 Preferred Reporting Item for Systematic review and Meta-Analysis



### PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	
<b>ABSTRACT</b>			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	
<b>METHODS</b>			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	



## PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
<b>RESULTS</b>			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
<b>DISCUSSION</b>			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	
<b>OTHER INFORMATION</b>			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>





