



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



Διπλωματική εργασία στα πλαίσια του μεταπτυχιακού  
«Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική»

«Διενέργεια συστηματικής ανασκόπησης τυχαιοποιημένων κλινικών  
μελετών της δίοφθαλμης θεραπείας της αμβλυωπίας με έτος δημοσίευσης  
από το 2013 έως το 2022»

«Perform a systematic review of RCTs for binocular treatment for  
amblyopia published from 2013 to 2022»

**Επιβλέπων Καθηγητής: Δαρδιάτης Ευθύμιος**

Τριμελή επιτροπή:

1. Δαρδιάτης Ευθύμιος
2. Δοξάνη Χρυσούλα
3. Στεφανίδης Ιωάννης

Ονοματεπώνυμο φοιτήτριας: Τσανή Ζωή Ειρήνη

ΑΜ: 00348

Έτος υποβολής διπλωματικής εργασίας: 2023

### Περίληψη

**Εισαγωγή:** Η θεραπεία της αμβλυωπίας περιλαμβάνει την διόρθωση του διαθλαστικού σφάλματος, την κάλυψη του επικρατούς οφθαλμού ή τον αποκλεισμό αυτού με τη χορήγηση ατροπίνης. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια έχει προταθεί η χρήση της διόφθαλμης θεραπείας για την αντιμετώπιση της.

**Σκοπός:** Διενεργήθηκε μία συστηματική ανασκόπηση με σκοπό την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της διόφθαλμης θεραπείας της αμβλυωπίας.

**Μέθοδος:** Η συστηματική ανασκόπηση διενεργήθηκε με βάση τους κανόνες του PRISMA. Έγινε αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων Pubmed, CENTRAL, MedlinePlus, MedlineEurope, PLOS, Scopus, Clinical.trials.gov, από το 2013 έως το 2022. Συμπεριελήφθησαν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες(RCTs), με ασθενείς με ετερόπλευρη αμβλυωπία, στους οποίους χορηγήθηκε είτε διόφθαλμη θεραπεία είτε μία από τις καθιερωμένες θεραπείες ή θεραπεία placebo και αξιολογήθηκε η οπτική τους οξύτητα πριν και μετά τη θεραπεία. Αποκλείστηκαν μη ολοκληρωμένες ή μη πλήρως δημοσιευμένες μελέτες. Αξιολογήθηκε το ρίσκο προκατάληψης με το εργαλείο Rob2 και η ποιότητα των μελετών με την τροποποιημένη Jadad scale.

**Αποτελέσματα:** Συμβατές με τα κριτήρια της συστηματικής ανασκόπησης ήταν 17 RCTs, με 1567 ασθενείς. Ανευρέθησαν 9 διαφορετικές θεραπείες, μία μόνο είχε στατιστικά σημαντική βελτίωση της οπτικής οξύτητας έναντι των καθιερωμένων θεραπειών.

**Συμπεράσματα:** Η διόφθαλμη θεραπεία της αμβλυωπίας με το σύστημα luminopia μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική θεραπεία αντιμετώπισης της αμβλυωπίας σε παιδιά έως 7 ετών.

Λέξεις-Κλειδιά: Αμβλυωπία, διόφθαλμη θεραπεία, διχοπτική θεραπεία, τεμπέλικο μάτι

### Abstract

**Introduction:** The treatment of unilateral amblyopia involves refractive adaption, occlusion therapy or penalization with atropine drops. However, in recent years, the use of binocular therapy has shown promising results.

**Purpose:** This systematic review aims to evaluate the effectiveness of binocular treatment of amblyopia.

**Method:** The systematic review was conducted in accordance to PRISMA statement. Electronic literature was thoroughly searched for articles published between 2013 and 2022 in the following electronic databases; Pubmed, CENTRAL, MedlinePlus, MedlineEurope, PLOS, Scopus, Clinicaltrials.gov. Randomized control trials (RCTs) who involved patients with unilateral amblyopia receiving either binocular therapy, or one of the standard or placebo treatment and who concurrently assessed their visual acuity before and after treatment were included. Incomplete or non-full text published studies were excluded. Risk of bias was assessed with the Rob2 tool, while study quality was evaluated with the modified Jadad scale.

**Results:** Seventeen RCTs, including 1567 patients were incorporated in the systematic review. Nine different treatments were identified, but only Luminopia system presented a statistically significant improvement in visual acuity in amblyopic eye over standard treatments.

**Conclusions:** Binocular treatment of amblyopia with the luminopia system may be effective in the treatment of unilateral amblyopia in children up to 7 years old.

Amblyopia; binocular treatment; dichoptic treatment;binocular therapy; lazy eye

## Εισαγωγή

Η αμβλυωπία ορίζεται κλινικά ως η ετερόπλευρη ή σπανιότερα η αμφοτερόπλευρη μείωση της καλύτερα διορθωμένης οπτικής οξύτητας (Best Corrected Visual Acuity, BCVA), η οποία δεν οφείλεται σε δομικές ανωμαλίες του οφθαλμού ή της οπτικής οδού.<sup>1,2</sup> Αποτελεί την συχνότερη αιτία ετερόπλευρης οπτικής αναπηρίας στα παιδιά, η οποία επιμένει στην ενήλικη ζωή και μπορεί να προληφθεί. Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, ο επιπολασμός της νόσου κυμαίνεται από 0,7% έως 5% ανά τον κόσμο.<sup>3</sup> Συναντάται συχνότερα σε παιδιά που γεννήθηκαν πρόωρα, είναι μικρά για την ηλικία κύησης, έχουν συγγενή πρώτου βαθμού με αμβλυωπία και σε εκείνα που εμφανίζουν αναπτυξιακή καθυστέρηση. Η νόσος έχει συσχετιστεί με το κάπνισμα της μητέρας, τη χρήση ναρκωτικών ουσιών ή αλκοόλ κατά τη διάρκεια της κύησης.<sup>4</sup>

Παλαιότερα, η αμβλυωπία θεωρούνταν μία ετερόπλευρη ή σπανιότερα αμφοτερόπλευρη διαταραχή της όρασης, ενώ τις τελευταίες δεκαετίες έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί μία νευροαναπτυξιακή διαταραχή.<sup>3,5</sup> Θεωρείται ότι η νόσος προκύπτει από ανεπαρκή ή μη φυσιολογική διέγερση του οπτικού συστήματος κατά τη διάρκεια μιας κρίσιμης πρώιμης περιόδου της οπτικής ανάπτυξης, η ύπαρξη και η διάρκεια της οποίας επί του παρόντος είναι ασαφής.<sup>6</sup> Το αναπτυσσόμενο οπτικό σύστημα έχει αποδειχθεί ότι είναι εξαιρετικά ευαίσθητο στη στέρηση περίπου έως το 7<sup>ο</sup> έτος ζωής. Μετά από αυτή την ηλικία, τα νευρωνικά κυκλώματα πιστεύεται ότι έχουν σταθεροποιηθεί και μειώνεται η πλαστικότητα του εγκεφάλου.<sup>2</sup>

Η ετερόπλευρη μορφή της αμβλυωπίας οφείλεται συχνότερα στη διαφορά του διαθλαστικού σφάλματος μεταξύ των δύο οφθαλμών, με αποτέλεσμα την έλλειψη καθαρής οπτικής εισόδου των οπτικών ερεθισμάτων στο έναν οφθαλμό (ανισομετρική αμβλυωπία) και στον στραβισμό, δηλαδή την κακή ευθυγράμμιση των οπτικών αξόνων, η οποία οδηγεί σε ανώμαλη διόφθαλμη αλληλεπίδραση (στραβισμική αμβλυωπία). Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να συνυπάρχουν τόσο η ανισομετρική όσο και η στραβισμική αμβλυωπία (μεικτός τύπος αμβλυωπίας). Η ύπαρξη υψηλού διαθλαστικού σφάλματος αμφοτερόπλευρα μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μειωμένη διέλευση των οπτικών ερεθισμάτων και στους δύο οφθαλμούς, προκαλώντας αμφοτερόπλευρη μορφή της νόσου. Σπάνια, εμφανίζεται ως αποτέλεσμα οργανικής οφθαλμικής βλάβης, όπως ο συγγενής καταρράκτης, η βλεφαρόπτωση, η αιμορραγία του υαλοειδούς σώματος και η θολερότητα του κερατοειδούς, που εμποδίζουν τον οπτικό άξονα και δεν επιτρέπουν στον αμφιβληστροειδή να λάβει καθαρή εικόνα, οπότε η νόσος χαρακτηρίζεται ως αμβλυωπία στέρησης ερεθίσματος. Η στερητική αμβλυωπία είναι λιγότερο συχνή, αλλά αποτελεί την πιο σοβαρή και επίμονη μορφή της νόσου.<sup>7-9</sup>

Η νόσος ταξινομείται κλινικά με βάση την οπτική οξύτητα του ασθενούς, όταν αυτή εξετάζεται σε κάθε οφθαλμό ξεχωριστά, σε ήπια μορφή (20/25-20/40), μέτρια (20/50-20/100) και σοβαρή (<20/100).<sup>5</sup> Όπως προαναφέρθηκε το 7<sup>ο</sup> έτος της ζωής αποτελεί σημαντικό ορόσημο για την ανάπτυξη και θεραπεία της νόσου, ωστόσο πρόσφατες μελέτες ανέδειξαν σημαντική βελτίωση της οπτικής οξύτητας σε αμβλυωπικά παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας ακόμη και σε ενήλικες μετά από χορήγηση θεραπείας, ειδικά σε εκείνους οι οποίοι δεν έχουν λάβει καμία προηγούμενη θεραπεία.<sup>2</sup> Η θεραπεία της νόσου, όμως, πέραν της ηλικίας των 7 ετών τείνει να είναι, κατά μέσο όρο, λιγότερο αποτελεσματική.<sup>10</sup>

Πιο συγκεκριμένα, η θεραπεία της ετερόπλευρης αμβλυωπίας, περιλαμβάνει την «οπτική θεραπεία» με διόρθωση του διαθλαστικού σφάλματος του ασθενούς με τη χρήση γυαλιών οράσεως, την κάλυψη του μη αμβλυωπικού-κυρίαρχου οφθαλμού μερικές ώρες την ημέρα ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου, με την χρήση αυτοκόλλητου (patching) ή τον αποκλεισμό του με την ενστάλαξη κολλυρίου ατροπίνης.<sup>6</sup> Οι θεραπείες αποκλεισμού βασίζονται στην αυξανόμενη οπτική διέγερση του αμβλυωπικού οφθαλμού με προσωρινό αποκλεισμό του κυρίαρχου οφθαλμού.<sup>2</sup>

Η διόρθωση οποιουδήποτε διαθλαστικού σφάλματος με τη συνταγογράφηση γυαλιών αποτελεί το πρώτο βήμα της θεραπείας της αμβλυωπίας ανεξάρτητα από την αιτία της νόσου. Η «οπτική θεραπεία της αμβλυωπίας» ορίζεται ως η μακροπρόθεσμη επίδραση της τοποθέτησης μιας εστιασμένης εικόνας στον αμφιβληστροειδή χιτώνα ενός αμβλυωπικού οφθαλμού, και είναι διαφορετική από το άμεσο αποτέλεσμα της διόρθωσης του διαθλαστικού σφάλματος.<sup>6,11</sup> Οδηγεί σε βελτίωση της οπτικής οξύτητας, η οποία είναι μεγαλύτερη κατά τις πρώτες εβδομάδες της χρήσης των γυαλιών. Αναφέρεται ότι περίπου το ένα τέταρτο των ασθενών μπορεί να μη χρειαστούν περαιτέρω θεραπευτική παρέμβαση, ή να απαιτείται θεραπεία μικρότερης διάρκειας. Η διόρθωση των διαθλαστικών σφαλμάτων ακόμη και πριν την ανάπτυξη της αμβλυωπίας μπορεί να είναι πολύ σημαντική για την πρόληψη της αμβλυωπίας.<sup>12</sup> Εάν η οπτική οξύτητα του αμβλυωπικού οφθαλμού δεν βελτιωθεί περαιτέρω με τη χρήση γυαλιών και εξακολουθεί να υπάρχει διαφορά  $\geq 0,20$  logMAR μεταξύ των δύο οφθαλμών προτείνεται η θεραπεία αποκλεισμού του κυρίαρχου οφθαλμού.<sup>2</sup>

Το θεραπευτικό αυτοκόλλητο-patch τοποθετείται απευθείας σε επαφή με το δέρμα μπροστά από τον οφθαλμό ή πάνω από τα γυαλιά οράσεως.<sup>6</sup> Παρατηρείται μεγάλη ποικιλία στη διάρκεια των σχημάτων επιδιόρθωσης που χρησιμοποιούνται. Ο λόγος είναι ότι μέχρι πρόσφατα, δεν υπήρχαν τυποποιημένα πρωτόκολλα αποκλεισμού και η θεραπεία χορηγούνταν στην πραγματικότητα με βάση την κλινική εμπειρία και όχι με βάση αποτελέσματα μελετών.<sup>2</sup> Τα τελευταία χρόνια, η διάρκεια της θεραπείας έχει διαμορφωθεί σε δύο, τέσσερις ή έξι ώρες την ημέρα επτά ημέρες την εβδομάδα ανάλογα με την βαρύτητα της νόσου, ενώ το παιδί ακολουθεί τις συνηθισμένες δραστηριότητες του σε κοντινή απόσταση και όχι κατά την διάρκεια του ύπνου.<sup>6,13-17</sup> Επί του παρόντος, χρησιμοποιούνται επίσης και άλλες θεραπευτικές δόσεις, οι οποίες μπορεί να είναι αποτελεσματικές, αλλά δεν έχουν δοκιμαστεί σε τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες.

Ο αποκλεισμός του κυρίαρχου οφθαλμού με την ενστάλαξη κολλυρίου ατροπίνης 1% αποτελεί εναλλακτική θεραπεία της νόσου, ειδικά σε ασθενείς με κακή συμμόρφωση, μετά από αποτυχία αποκλεισμού με αυτοκόλλητο ή ως θεραπεία συντήρησης.<sup>18,19</sup> Αποεστιάζει οπτικά τον μη αμβλυωπικό οφθαλμό παραλύοντας τον ακτινωτό μυ. Έχει αποδειχθεί ότι η χρήση της δύο ημέρες την εβδομάδα, κυρίως το σαββατοκύριακο, έχει τα ίδια θεραπευτικά αποτελέσματα με τη χρήση αυτοκόλλητου 2 ώρες την ημέρα κάθε ημέρα, εμφανίζοντας ταυτόχρονα μεγαλύτερη αποδοχή από τον ασθενή και καλύτερη συμμόρφωση.<sup>2,19</sup> Αν και η χορήγηση ατροπίνης έχει ισοδύναμα αποτελέσματα με την θεραπεία του patching, εξακολουθεί να παραμένει θεραπεία δεύτερης γραμμής. Ο λόγος δεν είναι ξεκάθαρος, πιθανώς εξαιτίας των συστηματικών επιπλοκών της, όπως ξηροστομία, ταχυκαρδία, παραλήρημα, φωτοφοβία, οφθαλμικό άλγος, κεφαλαλγία και μειωμένη ουδό επιληπτικών κρίσεων. Επίσης, έχει αναφερθεί μεγαλύτερη μείωση της οπτικής οξύτητας του κυρίαρχου οφθαλμού συγκριτικά με τη θεραπεία του patching.<sup>2,18</sup>

Η ανταπόκριση στη θεραπεία της αμβλυωπίας εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως η ηλικία έναρξης της θεραπείας, η αρχική οπτική οξύτητα, η αιτία και η βαρύτητα της αμβλυωπίας (ανισομετροπία, στραβισμός ή στέρηση), η διάρκεια της μη φυσιολογικής οπτικής εμπειρίας, η μέθοδος, η διάρκεια και το επίπεδο συμμόρφωσης στη θεραπεία της αμβλυωπίας, η ταχύτητα μείωσης αυτής και οι συνακόλουθες παθήσεις.<sup>2,20</sup>

Οι σύγχρονες θεραπευτικές τακτικές εμφανίζουν αρκετούς περιορισμούς στην εφαρμογή τους. Υπολογίζεται ότι περίπου 44-57% των ασθενών δεν ακολουθούν την συνταγογραφημένη θεραπεία, κυρίως εκείνη της χρήσης του θεραπευτικού αυτοκόλλητου.<sup>6,21</sup> Τα συχνότερα αίτια κακής συμμόρφωσης των ασθενών στη θεραπεία περιλαμβάνουν την αβεβαιότητα των γονέων για τα οφέλη της θεραπείας, τη δυσφορία των ασθενών, πιθανούς δερματικούς ερεθισμούς, την ένταση στη γονέων-παιδιών, ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια της θεραπείας, την ηλικία του ασθενούς, την κοινωνική στέρηση, την χαμηλή οπτική οξύτητα κατά την έναρξη της

θεραπείας.<sup>2,21</sup> Επιπλέον, η δυσχέρεια των γονιών στη χρήση της εθνικής γλώσσας, το χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης, το χαμηλό εισόδημα, η καταθλιπτική διαταραχή και η ελλιπής κατανόηση της πάθησης αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες κακής συμμόρφωσης.<sup>2,22</sup>

Επιπροσθέτως, η χρήση σταγόνων ατροφίνης προκαλεί θόλωση στον κυρίαρχο οφθαλμό για όλη την ημέρα, με αποτέλεσμα τα παιδιά σχολικής ηλικίας να βασίζονται στο αμβλυωπικό τους μάτι, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απόδοση στο σχολείο. Επίσης, υπάρχει σημαντικός κίνδυνος σε μικρότερα παιδιά (<3 ετών) ανάπτυξης αντίστροφης αμβλυωπίας, ειδικά σε μακροχρόνια θεραπεία, η οποία είναι δύσκολο να ανιχνευθεί, καθώς σπάνια τα παιδιά αυτά μπορούν να ολοκληρώσουν τον έλεγχο της οπτικής οξύτητας.<sup>6</sup> Τέλος, οι υπάρχουσες θεραπείες δεν ενθαρρύνουν τη συνεργασία των δύο οφθαλμών.<sup>23</sup>

Σημαντικό ανασταλτικό παράγοντα της εφαρμογή τους αποτελεί η μεγάλη διάρκεια αυτών των θεραπειών.<sup>6,23,24</sup> Φαίνεται επίσης ότι επηρεάζουν δυσμενώς την ποιότητα ζωής των ασθενών, σε ορισμένες περιπτώσεις περισσότερο από την ίδια την νόσο.<sup>5,38</sup> Δυστυχώς, η εφαρμογή τους δεν οδηγεί πάντα σε πλήρη ίαση, εμφανίζοντας υπολειπόμενη αμβλυωπία. Ακόμη και μετά από επιτυχημένη θεραπεία έχει υπολογιστεί ότι περίπου το ένα τέταρτο των αμβλυωπικών παιδιών θα εμφανίσουν υποτροπή της νόσου εντός του πρώτου έτους από τη διακοπή της θεραπείας.<sup>2,7,29</sup> Η υποθεραπεία ή η υποτροπή της νόσου οδηγεί αποδεδειγμένα σε μειωμένη ικανότητα λεπτών κινήσεων, μειωμένη ακαδημαϊκή απόδοση, αδυναμία χειρισμού μηχανημάτων και μέσω μεταφοράς, καθώς επίσης συχνά επηρεάζει και τον επαγγελματικό προσανατολισμό. Η αμβλυωπία ενέχει αυξημένο κίνδυνο (τουλάχιστον τριπλάσιο από αυτόν του γενικού πληθυσμού) σοβαρής απώλειας όρασης του ετέρου οφθαλμού (κυρίαρχου), ο οποίος υπολογίζεται περίπου στο 1,2%.<sup>2,25</sup>

Η κακή συμμόρφωση των ασθενών στις καθιερωμένες θεραπευτικές μεθόδους, η ανάστροφη αμβλυωπία, οι συστηματικές επιπλοκές, η έλλειψη θεραπευτικών τακτικών ειδικά σχεδιασμένων για ενήλικες ασθενείς, το υψηλό ποσοστό υποθεραπείας και υποτροπής της νόσου, καθώς και οι δυσμενείς επιπτώσεις που έχουν στην ενήλικη ζωή, καθιστούν επιτακτική την ανάγκη ανάπτυξης νέων θεραπειών για την αντιμετώπιση της νόσου. Οι ψηφιακές θεραπείες είναι μια νέα κατηγορία παρεμβάσεων οι οποίες βασίζονται σε λογισμικό για τη διαχείριση ή τη θεραπεία διαφόρων παθήσεων.<sup>5</sup> Έχει προταθεί, λοιπόν, τα τελευταία χρόνια η χρήση τους ως διόφθαλμη θεραπεία για την αντιμετώπιση της ετερόπλευρης αμβλυωπίας.<sup>2,5</sup> Αναφέρονται στη βιβλιογραφία πλήθος διαφορετικών ψηφιακών συστημάτων, τα οποία έχουν σαν στόχο την βελτίωση της οπτικής οξύτητας, της στεροσκοπικής όρασης των ασθενών και την καλύτερη συμμόρφωση τους συγκριτικά με τις καθιερωμένες θεραπευτικές τακτικές.<sup>3,5,26,32,33-38</sup>

Έχουν προταθεί δύο βασικές μορφές θεραπευτικής προσέγγισης. Η πρώτη βασίζεται στην αρχή της αντικατασταλτικής θεραπείας για την προώθηση της ταυτόχρονης χρήσης και των δύο οφθαλμών μειώνοντας την αντίθεση και/ή τη φωτεινότητα της εικόνας που λαμβάνει ο μη αμβλυωπικός οφθαλμός προκειμένου να εξισωθεί η δύναμη της αντίληψης των ερεθισμάτων μεταξύ των δύο οφθαλμών, ενθαρρύνοντας ταυτόχρονα τη συνεργασία τους.<sup>5,26</sup> Από την άλλη πλευρά, η δεύτερη κατηγορία θεραπευτικής προσέγγισης, παρουσιάζει οπτικά ελλείματα της εικόνας διαφορετικά σε κάθε οφθαλμό, τα οποία εναλλάσσονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας, σε συνδυασμό με την αντικατασταλτική θεραπεία, απαιτώντας την συνεργασία και των δύο οφθαλμών για την πλήρη θέαση.<sup>6,35,36,38</sup>

Η αξιολόγηση της κλινικής βελτίωσης των ασθενών μετά την εφαρμογή των νέων θεραπευτικών παρεμβάσεων οδήγησε στην διενέργεια πέντε συστηματικών ανασκοπήσεων στο παρελθόν, με την πιο πρόσφατη να περιλαμβάνει κλινικές μελέτες, οι οποίες δημοσιεύτηκαν έως τα τέλη του 2020. Ωστόσο, από το 2020 έως το 2022, τότε υπάρχουν επτά νέες δημοσιευμένες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, από τις οποίες οι πέντε παρουσιάζουν νέες θεραπευτικές μεθόδους.<sup>39-43</sup> Κρίνεται λοιπόν, επιτακτική η ανάγκη διενέργειας

μίας νέας συστηματικής ανασκόπησης με σκοπό την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της διόφθαλμης θεραπείας της αμβλυωπίας στην βελτίωση της οπτικής οξύτητας του αμβλυωπικού οφθαλμού και της στερεοσκοπικής όρασης, σε ασθενής ανεξαρτήτου ηλικίας, συγκριτικά με τη χρήση των καθιερωμένων θεραπευτικών τακτικών.

### **Μέθοδος**

Η συστηματική ανασκόπηση διενεργήθηκε με βάση τους κανόνες του PRISMA. Έγινε αναζήτηση της βιβλιογραφίας από δύο ανεξάρτητους ερευνητές σε επτά βάσεις δεδομένων Pubmed, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Medline Plus, Medline Europe, PLOS, Scopus, Clinical trials.gov από το 2013 έως το 2022, με τους όρους αναζήτησης «amblyopia», «amblyopia», «lazy eye», «binocular», «binocular treatment», «dichoptic», «dichoptic treatment», «binocular games», «dichoptic games»

Η συστηματική ανασκόπηση διενεργήθηκε με βάση τα παρακάτω κριτήρια

### **Κριτήρια Ένταξης**

- (1) Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (RCTs)
- (2) Population: Ασθενείς ανεξαρτήτου ηλικίας με ετερόπλευρη αμβλυωπία (ήπια, μέτρια ή σοβαρή), η οποία οφείλεται σε ανισομετροπία, στραβισμό ή συνδυασμό αυτών
- (3) Intervention: Στην ομάδα ενδιαφέροντος χορηγήθηκε διόφθαλμη ή διχοπτική θεραπεία για τουλάχιστον δύο εβδομάδες
- (4) Comparison: Στην ομάδα ελέγχου χορηγήθηκε είτε θεραπεία αποκλεισμού του κυριάρχου οφθαλμού (χρήση αυτοκόλλητου ή χορήγηση ατροπίνης), είτε placebo θεραπεία, είτε πλήρης διόρθωση με γυαλιά είτε συνδυασμός των παραπάνω
- (5) Outcome: Αξιολογήθηκε η καλύτερα διορθωμένης οπτικής οξύτητας των ασθενών πριν και μετά την έναρξη της θεραπείας, ως πρωτογενές αποτέλεσμα των μελετών
- (6) Αγγλική γλώσσα συγγραφής του άρθρου

### **Κριτήρια Αποκλεισμού**

- (1) Μη τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές
- (2) Μη ολοκληρωμένες κλινικές δοκιμές
- (3) Μη πλήρως δημοσιευμένα άρθρα
- (4) Διαφορετική από την αγγλική γλώσσα συγγραφής του άρθρου
- (5) Στην ομάδα ενδιαφέροντος, συνδυασμός διόφθαλμης θεραπείας της αμβλυωπίας με άλλη θεραπεία, πέρα από την χρήση γυαλιών οράσεων
- (6) Διάρκεια τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης μικρότερη των δύο εβδομάδων
- (7) Μη αξιολόγηση της οπτικής οξύτητας

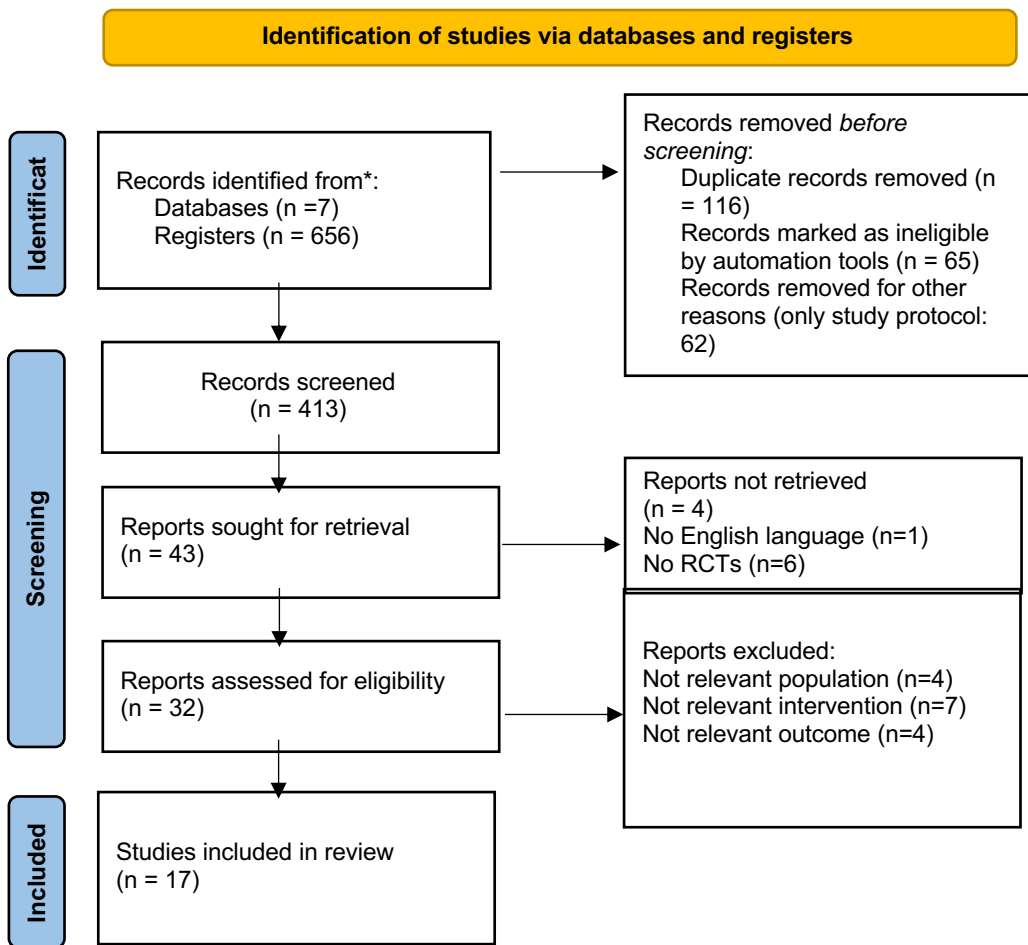
Πρωταρχικό αποτέλεσμα ενδιαφέροντος (primary outcome) της συστηματικής ανασκόπησης αποτελεί η καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα (BCVA) των ασθενών πριν την έναρξη της θεραπείας, η βελτίωση της μετά τη χορήγηση της θεραπείας, καθώς και η διαφορά της μεταξύ της ομάδας ενδιαφέροντος και της ομάδας ελέγχου. Δευτερεύοντα αποτελέσματα (secondary outcomes) της συστηματικής ανασκόπησης, αποτελούν η αξιολόγηση της βελτίωσης της στερεοσκοπικής όρασης μετά τη χορήγηση θεραπείας μεταξύ των ομάδων ενδιαφέροντος και ελέγχου, η διαφορά της καλύτερα διορθωμένης οπτικής οξύτητας του κυριάρχου

οφθαλμό, καθώς επίσης και η καταγραφή των ανεπιθύμητων ενέργειων, πιο συγκεκριμένα της διπλωπίας, της εμφάνισης νέας τροπίας ή επιδείνωση της ήδη υπάρχουσας και της κεφαλαλγίας.

Έγινε αξιολόγηση του ρίσκου προκατάληψης των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, οι οποίες ενέπιπταν στα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού στη μελέτη, με τη χρήση του εργαλείου Risk of bias 2 (Rob2) της Cochrane library. Ο ποιοτικός έλεγχος των RCTs πραγματοποιήθηκε με τη χρήση της τροποποιημένη Jadad κλίμακας.

**Αποτελέσματα**

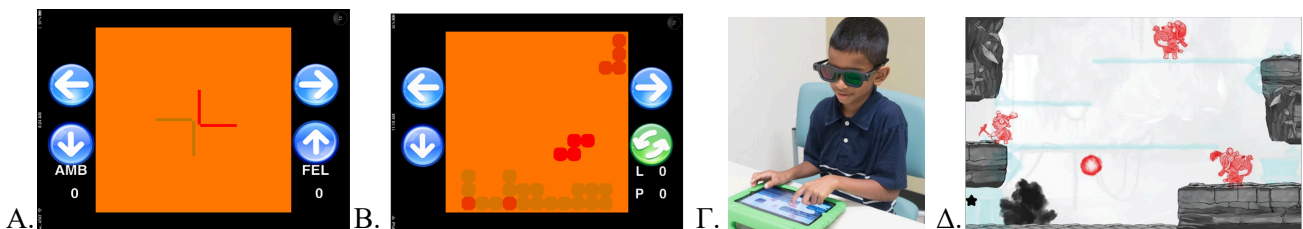
Ανευρέθηκαν συνολικά 656 άρθρα στις βάσεις δεδομένων με βάση τους όρους αναζήτησης. Μετά την αφαίρεση 116 διπλότυπων, έγινε ανάγνωση 413 περιλήψεων και 43 πλήρων άρθρων. Αξιολογήθηκαν για την τελική ένταξη στη συστηματική ανασκόπηση 32 άρθρα, από τα οποία τα 7 δεν είχαν συμβατή με τα κριτήρια ένταξης στη συστηματική ανασκόπηση χορηγούμενη θεραπεία, σε τέσσερις μελέτες δεν αξιολογήθηκε η οπτική οξύτητα πριν και μετά την έναρξη της θεραπείας ως πρωτογενές αποτέλεσμα, ενώ οι τέσσερις μελέτες συμπεριέλαβαν ασθενείς με άλλου τύπου αμβλυωπία. Συνεπώς συμπεριελήφθησαν στην συστηματική ανασκόπηση 17 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, στις οποίες συμμετείχαν συνολικά 1567 ασθενείς.



Prisma flowchart

Από την συστηματική ανασκόπηση ανευρέθηκαν 9 διαφορετικές διόφθαλμες θεραπείες, οι οποίες έχουν χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της αμβλυωπίας από το 2013 έως το 2022. Στην αρχή της αντικατασταλτικής θεραπείας βασίστηκε ο σχεδιασμός της διόφθαλμης θεραπείας της αμβλυωπίας με τη χρήση των παιχνιδιών falling blocks (FB), dig rush (DR), tetris (T) και chinese game (CG), i-Bit system games (i-Bit), Virtual reality one (VR). Από την άλλη, τα συστήματα curesight (C), luminopia (L) και Matlab software (M), τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για τη διόφθαλμη θεραπεία της αμβλυωπίας, αποτελούν συνδυασμό των οπτικών ελλειμμάτων των εικόνων και της μειωμένης αντίθεσης των εικόνων μεταξύ των οφθαλμών.

Πιο αναλυτικά, τα ειδικά διαμορφωμένα παιχνίδια Falling Blocks (FB) και Dig Rush (DR) παίζονται σε φορητή συσκευή tablet, στη συνήθη απόσταση εργασίας, με τη χρήση ειδικών αναγλυφικών γυαλιών με πράσινο και κόκκινο φίλτρο, τα οποία τοποθετούνται πάνω από τα γυαλιά οράσεως (Εικόνα 1Γ).<sup>3,26-31</sup> Η χρήση αναγλυφικών γυαλιών απαιτείται και για τη διόφθαλμη θεραπεία με τα παιχνίδια Chinese game και tetris, με το πρώτο να παίζεται σε ηλεκτρονικό υπολογιστή, ενώ το παιχνίδι tetris είναι διαθέσιμο στο διαδίκτυο δωρεάν και έχει σχεδιαστεί για χρήση σε κινητό τηλέφωνο smartphone με λογισμικό android.<sup>32,33</sup> Πριν την έναρξη της θεραπείας με το παιχνίδι FB και CG πραγματοποιείται ευθυγράμμιση των ερεθισμάτων και αντιστάθμιση μικρών γωνιών στραβισμού (Εικόνα 1Α). Σε όλη την διάρκεια του παιχνιδιού FB πέφτουν τετράγωνα σε διάφορα σχήματα, και οι συμμετέχοντες θα πρέπει να τα μετακινήσουν, ώστε να σχηματίσουν συμπαγείς γραμμές οι οποίες εξαφανίζονται. (Εικόνα 1Β).<sup>3,26-28</sup> Παρόμοιο σχεδιασμό έχει και το παιχνίδι tetris.<sup>33</sup> Από την άλλη πλευρά, στόχος της θεραπείας με το παιχνίδι dig rush ήταν κυρίως να κεντρίσει το ενδιαφέρον των ασθενών, επιτυγχάνοντας καλύτερη συμμόρφωση από εκείνη που είχαν οι ασθενείς στο παιχνίδι FB. Πρόκειται για ένα παιχνίδι περιπέτειας, στο οποίο ο ασθενής χρησιμοποιώντας το ένα δάχτυλο, πρέπει να χειριστεί ανθρακωρύχους και το περιβάλλον τους για να σκάσουν και να επιστρέψουν το χρυσό σε ένα καρότσι όσο το δυνατόν γρηγορότερα αποφεύγοντας ταυτόχρονα εμπόδια (όπως φωτιά, λάβα και τέρατα) (Εικόνα 1Δ).<sup>29-31</sup> Τέλος, στόχος του παιχνιδιού Chinese game ήταν η διάσωση ενός πουλιού μέσα από διάφορα εμπόδια.<sup>33</sup>



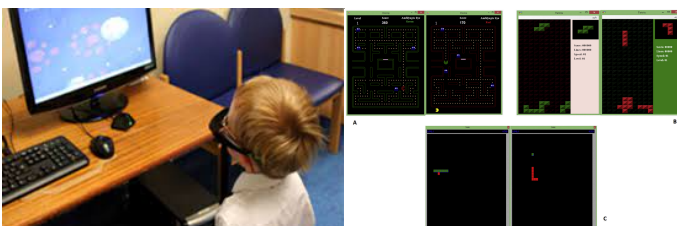
Εικόνα 1 Α,Β Gao TY, Guo CX, Babu RJ, et al; the BRAVO Study Team. Effectiveness of a binocular video game vs placebo video game for improving visual functions in older children, teenagers, and adults with amblyopia: a randomized clinical trial. JAMA Ophthalmol. Γ,Δ Kelly KR, Jost RM, Dao L, et al. Binocular iPad Game vs Patching for Treatment of Amblyopia in Children: A Randomized Clinical Trial. JAMA Ophthalmol 2016;134(12):1402–8.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το παιχνίδι FB η αντίθεση της εικόνας των πτωτικών τμημάτων για τον αμβλυωπικό οφθαλμό είναι 100%, ενώ στον μη αμβλυωπικό ή κυρίαρχο οφθαλμό ορίζεται αρχικά στο 20% και αυτόματα αυξάνεται κατά 10% εάν οι συμμετέχοντες έχουν ολοκληρώσει 30 ή περισσότερα λεπτά παιχνιδιού την προηγούμενη ημέρα, είτε εάν επιτύχουν 1000 ή περισσότερους πόντους. Διαφορετικά μειώνεται κατά 10% (με χαμηλότερο επίπεδο αντίθεσης 10%) ή παραμένει αμετάβλητη από το τελευταίο επίπεδο αντίθεσης, με βάση τη διάρκεια και την απόδοση του παιχνιδιού της προηγούμενης ημέρας.<sup>3,26-28</sup> Παρομοίως, τα στοιχεία μειωμένης αντίθεσης (π.χ. χρυσός και φωτιά) στο παιχνίδι DR είναι ορατά από τον κυρίαρχο οφθαλμό, τα στοιχεία υψηλής αντίθεσης (π.χ. ανθρακωρύχοι και τέρατα) να είναι ορατά στον αμβλυωπικό οφθαλμό, ενώ τα στοιχεία του φόντου υψηλής αντίθεσης (π.χ. έδαφος και βράχοι) εμφανίζονται και στους δύο οφθαλμούς. Ο αμβλυωπικός οφθαλμός λαμβάνει πάντα εικόνα με αντίθεση 100%, ενώ η αντίθεση στον



κυρίαρχο οφθαλμό αρχίζει από 20% και αυξάνεται κατά 10% για κάθε ένα αστέρι που κερδίζεται ή εάν η χρήση του παιχνιδιού ήταν  $\geq 15$  λεπτά την προηγούμενη ημέρα. Εάν το παιχνίδι είναι ανεπιτυχές για περισσότερα από 30 λεπτά, δηλαδή δεν κερδηθεί κανένα αστέρι, η αντίθεση της εικόνας που λαμβάνει ο μη αμβλυωπικός οφθαλμός μειώνεται κατά 5%. Ωστόσο, λόγω της ανησυχίας του προγραμματιστών του παιχνιδιού ότι η αντίθεση στο μη αβλυωποιημένο οφθαλμό θα μπορούσε να φτάσει το 100% με μόλις 4 ώρες και 15 λεπτά παιχνιδιού σε 17 συνεδρίες, ο αλγόριθμος τροποποιήθηκε ελαφρώς. Ο νέος αλγόριθμος απαιτούσε τουλάχιστον 30 λεπτά παιχνιδιού την προηγούμενη ημέρα προτού υπάρξει αύξηση της αντίθεσης της εικόνας.<sup>29-31</sup> Αντίθετα, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το παιχνίδι tetris, ο αμβλυωπικός οφθαλμός κατά την έναρξη της θεραπείας λαμβάνει εικόνα αντίθεσης 50%, ενώ ο κυρίαρχος 20%. Υπάρχει μία αύξηση 10 % μετά από κάθε συνεδρία, ενώ κατά την τελική επίσκεψη η αντίθεση της εικόνας είναι 50 % και στους δύο οφθαλμούς.<sup>32</sup> Τέλος δεν υπάρχει σαφής περιγραφή όσο αφορά το πρωτόκολλο αντίθεσης που χρησιμοποιήθηκε για το CG, ωστόσο είναι γνωστό ότι ο αμβλυωπικός οφθαλμός λάμβανε εικόνα πλήρους αντίθεσης, ενώ ο κυρίαρχος οφθαλμός μειωμένη αντίθεση, όπως και στα υπόλοιπα παιχνίδια.<sup>33</sup>

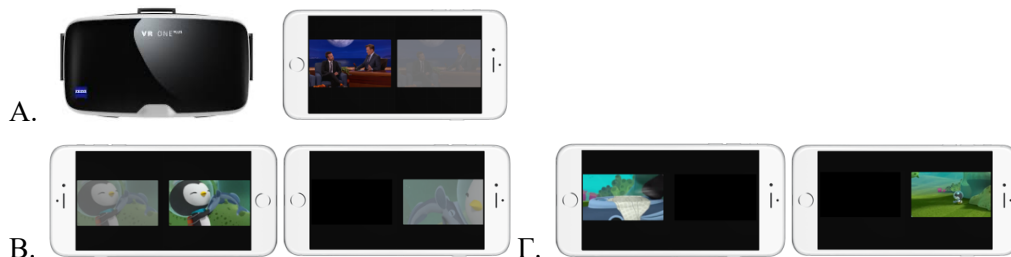
Τα τελευταία χρόνια έχουν εισχωρήσει οι συσκευές εικονικής πραγματικότητας στην θεραπεία της ετερόπλευρης αμβλυωπίας. Πιο συγκεκριμένα, κατά τη διάρκεια των θεραπευτικών μεθόδων με τη χρήση του λογισμικού I-Bit system και Virtual reality one, οι ασθενείς τοποθετούν μία συσκευή εικονικής πραγματικότητας στο κεφάλι τους.<sup>23,24,34,35</sup> Η θεραπεία με το i-Bit system games είχε αρχικά σχεδιαστεί για χρήση υπό επίβλεψη σε εργαστήριο. Ο ασθενής προσέρχεται για να πραγματοποιήσει τη συνεδρία του στον ειδικά διαμορφωμένο χώρο, όπου υπάρχουν δύο οθόνες, μία για τον ερευνητή και μία για τον ασθενή. Η οθόνη του ερευνητή χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της θεραπείας του ασθενούς, ενώ η 3D οθόνη του ασθενούς, ανανεώνεται με ρυθμό 120 Hz επιτρέποντας την διχοπτική παρουσίαση των ερεθισμάτων στους δύο οφθαλμούς, μέσα από τη συσκευή εικονικής πραγματικότητας. Η συσκευή προβάλλει δύο εικόνες μία σε κάθε οφθαλμό και σκουραίνει ανάλογα με την προβολή των εικόνων, χωρίς αυτό να γίνεται αντιληπτό από τον ασθενή, παρέχοντας ένα σταθερό σκηνικό δράσης και στους δύο οφθαλμούς, εμπλουτίζοντας παράλληλα την εικόνα στον αμβλυωπικό οφθαλμό (Εικόνα 2).<sup>23</sup> Αργότερα, έγινε προσπάθεια για την κατ' οίκον χρήση του συστήματος σε παιχνίδια, όπως Pac-Man, Snake και Tetris, όπου ο κυρίαρχος οφθαλμός βλέπει τον σταθερό στόχο, αλλά ο αμβλυωπικός οφθαλμός ακολουθεί τα κινούμενα αντικείμενα. Κάθε φορά που ο χρήστης κερδίζει το παιχνίδι αυξάνεται η δυσκολία του.<sup>1,24</sup>



Εικόνα 2 Herbison N, MacKeith D, Vivian A et al., Randomised controlled trial of video clips and interactive games to improve vision in children with amblyopia using the I-BiT system. Br J Ophthalmol. 2016 Nov;100(11):1511-1516.

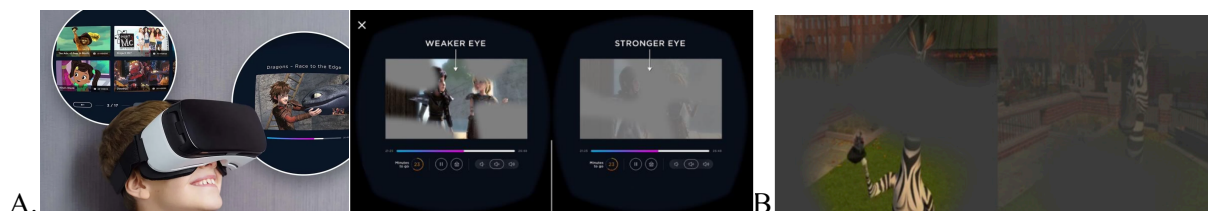
Από την άλλη, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το virtual reality one, ο ασθενής τοποθετεί ένα κινητό τηλέφωνο smartphone μέσα στη συσκευή εικονικής πραγματικότητας και μπορεί να επιλέξει να παρακολουθήσει βίντεο αναμεσα σε μία βιβλιοθήκη από την πλατφόρμα Youtube, ενώ κατά τη διάρκεια της προβολής έχει την δυνατότητα μέσω της περιστροφής της κεφαλής του να ανακαλύπτει το βίντεο. Το ιατρικό λογισμικό βασίζεται σε τρεις κύκλους διάρκειας μιας ώρας που αποτελούνται από 30 λεπτά μειωμένης αντίθεσης μεταξύ των οφθαλμών, όπου ο αμβλυωπικός οφθαλμός λαμβάνει 100% της αντίθεσης της εικόνας, ενώ ο κυρίαρχος οφθαλμός λαμβάνει 15% της αντίθεσης (Εικόνα 3Α). Ακολουθούν 20 λεπτά εναλλαγής των εικόνων μεταξύ των δύο οφθαλμών, κάθε 100msec, η αμβλυωπική εικόνα των ματιών θα είναι εμφανής για

100 ms με μειωμένη αντίθεση και στη συνέχεια μαυρισμένη για 100 ms. Ο κυρίαρχος οφθαλμός λαμβάνει αρχικά καθαρή εικόνα και στη συνέχεια με μειωμένη αντίθεση στο 30% (Εικόνα 3B). Τέλος, τα επόμενα 10 λεπτά η αμβλυοπική εικόνα των ματιών θα είναι εμφανής για 100 ms και στη συνέχεια μαυρισμένη για 100 ms, ενώ η εικόνα του ισχυρού ματιού θα είναι αντίστοιχα μαυρισμένη για 100 ms και στη συνέχεια εμφανής για 100 ms (Εικόνα 3Γ).<sup>35</sup>



Εικόνα 3 Xiao S, Angjeli E, Wu HC, et al., Randomized Controlled Trial of a Dichoptic Digital Therapeutic for Amblyopia. Luminopia Pivotal Trial Group. Ophthalmology. 2022 Jan;129(1):77-85.

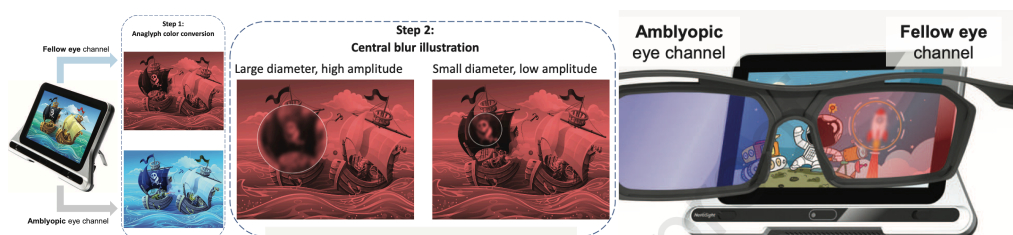
Τα συστήματα Luminopia και Matlab system τροποποιούν ήδη υπάρχουσες ταινίες και βίντεο, εμφανίζοντας συμπληρωματικά διχοπτικά ελλείμματα στις εικόνες που παρουσιάζονται στους δύο οφθαλμούς έτσι ώστε να απαιτείται η χρήση και των δύο οφθαλμών για την πλήρη αντίληψη της εικόνας. Οι άκρες των κηλίδων αλληλεπικαλύπτονται και γίνονται αντιληπτές και από τα δύο μάτια με διαφορετικές αντιθέσεις. Ο αμβλυοπικός οφθαλμός λαμβάνει πάντα εικόνα αντίθεσης 100%.<sup>5,36</sup> Το σύστημα Luminopia τροποποιεί το περιεχόμενο των ταινιών σε πραγματικό χρόνο σε θεραπευτικά οπτικά ερεθίσματα, τα οποία μεταδίδονται μέσω ασύρματης σύνδεσης στο διαδίκτυο και παραδίδονται ως διχοπτικά στον ασθενή μέσω της οθόνης σε μία συσκευή εικονικής πραγματικότητας, η οποία είναι τοποθετημένη στο κεφάλι του (Εικόνα 4A). Οι γονείς και οι ασθενείς έχουν την ευκαιρία να διαλέξουν μέσα από μία μεγάλη συλλογή ταινιών και video που είναι διαθέσιμα σε μία συσκευή smartphone. Η συνολική αντίθεση των εικόνων στο fellow eye είναι μειωμένη κατά 15% συγκριτικά με εκείνη που παρουσιάζεται στον αμβλυοπικό οφθαλμό.<sup>5</sup> Η διόφθαλμη θεραπεία της αμβλυοπίας με το σύστημα Matlab είναι η μοναδική, η οποία δεν απαιτεί τη χρήση ειδικών αναγλυφικών γυαλιών ή συσκευής εικονικής πραγματικότητας και είναι ενσωματωμένη σε μία φορητή συσκευή παιχνιδιού Nintendo Ds. Ουσιαστικά οι ασθενείς μέσω ενός συστήματος με κάθετες γραμμές μπορούν και λαμβάνουν δύο διαφορετικές εικόνες μία για κάθε οφθαλμό (Εικόνα 4B). Το σχήμα και η θέση των κηλίδων διαφοροποιούνται δυναμικά κάθε 10 δευτερόλεπτα. Η θεραπεία έχει σχεδιαστεί να διαρκεί 2 εβδομάδες και ο ασθενής καλείται να παρακολουθεί έναν κύκλο 6 ταινιών (3 κάθε εβδομάδα), επιλέγοντας ανάμεσα σε δημοφιλή κινούμενα σχέδια. Η αντίθεση της εικόνας στον κυρίαρχο οφθαλμό αρχίζει από 20% για την πρώτη ταινία και αυξάνεται κατά 10% για κάθε επόμενη ταινία (δηλαδή, 20%, 22%, 24%, 26%, 29%, κ.ο.κ.).<sup>36,37</sup>



Εικόνα 4 (A) Xiao S, Angjeli E, Wu HC, et al., Randomized Controlled Trial of a Dichoptic Digital Therapeutic for Amblyopia. Luminopia Pivotal Trial Group. Ophthalmology. 2022 Jan;129(1):77-85. (B) Jost RM, Hudgins LA, Dao LM, et al. Randomized clinical trial of streaming dichoptic movies versus patching for treatment of amblyopia in children aged 3 to 7 years. Sci Rep. 2022 Mar 9;12(1):4157.

Τέλος, το CureSight system αποτελεί ένα νέο εργαλείο στην αντιμετώπιση της ετερόπλευρης αμβλυοπίας και περιλαμβάνει ένα σύστημα παρακολούθησης των οφθαλμών (eye-tracking system)

ενσωματωμένο στην οθόνη ενός ηλεκτρονικού υπολογιστή. Ο υπολογιστής περιέχει ένα ειδικό λογισμικό, το οποίο χρησιμοποιεί τα δεδομένα από την παρακολούθηση των κινήσεων των οφθαλμών για να θολώσει την κεντρική περιοχή των οπτικών ερεθισμάτων που παρουσιάζονται στο μη αμβλυοπικό μάτι, προκειμένου να ενθαρρύνει τον εγκέφαλο να χρησιμοποιήσει πληροφορίες από την ευκρινή, υψηλής ανάλυσης εικόνα από το κέντρο όρασης του αμβλυοπικού οφθαλμού (εικόνα 5). Η διάμετρος και το μέγεθος του θαμπώματος προσαρμόζονται αυτόματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας σύμφωνα με την οπτική οξύτητα του κάθε οφθαλμού, όπως αυτή μετράται και καταχωρείται στην πύλη του cloud CureSight, κατά την διάρκεια των επισκέψεων παρακολούθησης στην κλινική. Κατά την διάρκεια της θεραπείας, οι ασθενείς παρακολουθούν φορώντας ειδικά αναγλυφικά γυαλιά, με κόκκινο και μπλε φίλτρο σε απόσταση εργασίας διάφορα βίντεο. Έχουν την δυνατότητα να επιλέξουν βίντεο με βάση τις προτιμήσεις τους από συνδέσμους, οι οποίοι προηγουμένως έχουν εγκριθεί από τους γονείς ή τους νόμιμους κηδεμόνες τους.<sup>38</sup>



Εικόνα 5 Wagnanski-Jaffe T., Kushner BJ, Moshkovitz A., et al, CureSight Pivotal Trial Group, An eye-tracking-based dichoptic home treatment for amblyopia: a multicenter randomized clinical trial. Ophthalmology . 2022 Oct 25;S0161-6420(22)00835-1

Τα αποτελέσματα της αξιολόγησης του ρίσκου προκατάληψης των μελετών και της ποιοτικής αξιολόγησης αυτών παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

		Assessment						
	First Author (Year)	Quality of Study	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
1	Holmes et al (2016)	6	+	+	+	+	+	+
2	Manh et al (2018)	6	+	+	+	+	+	+
3	Gao et al (2018)	6	+	+	+	+	-	-
4	Pang et al (2020)	2	-	+	+	+	-	-
5	Roy et al (2022)	6	!	!	+	!	!	!
6	Kelly et al (2016)	5	+	+	+	!	+	!
7	Holmes et al (2019)	6	+	+	+	+	+	+
8	Manny et al (2022)	6	+	+	+	+	+	+
9	Yao et al (2019)	5	+	+	+	!	!	!
11	Rajavi et al (2021)	6	+	+	+	!	!	!
12	Herbison et al (2016)	6	+	+	+	+	+	+
13	Rajavi et al (2019)	5	!	+	+	+	!	!
14	Elhousseiny et al (2021)	8	+	+	+	+	!	!
15	Xiao et al (2021)	6	+	+	+	+	+	+
16	Jost et al (2022)	5	+	+	+	+	+	+
17	Wagnanski-Jaffe et al (2022)	6	+	+	+	+	+	+

Πίνακας 1 D1 Randomisation process, D2 Deviations from the intended interventions, D3 Missing outcome data, D4 Measurement of the outcome, D5 Selection of the reported result, + Low risk, ! Some concerns, - High risk

Συνοπτικά παρουσιάζονται στον πίνακα 2 τα πρωτεύοντα και δευτερεύοντα αποτελέσματα της συστηματικής ανασκόπησης.

STUDY ID	STUDY ID			PRIMARY OUTCOMES			SECONDARY OUTCOMES				
	First Author (Year)	Sample Size	Age (mean) (BT 8.4, P 8.6)	Type	Study Design, Study/Duration	Intervention Group No Pts., AE BSV VA mean (SD), Change VA mean (SD)	Control Group No Pts., AE BSV VA mean (SD), Change VA mean (SD)	Difference AE DVA mean	Stereoaucuity Type of Test, Difference between Groups	Mean Difference FE VA between groups	Adverse Events
<b>Falling Blocks</b>											
1	Holmes et al (2016)	385	5 to 13 (BT 8.4, P 8.6)	A/S/M 20/40-20/200	FB(1h/d, 7d/w) vs P(2h/d, 7d/w) 16w	190 (182) A(107) S(22) M(61) BSV VA 0.51 (0.17) LogMAR Change VA 1.05 LogMAR lines (p<0.05)	195 A(92)S(44)M(59) BSV VA 0.48 (0.17) LogMAR Change VA 1.35 LogMAR lines (p<0.05)	-0.31 LogMAR lines (p<0.05)	RBT, RPT FB(0) P(0) (between groups P = 0.66)	0.16 LogMAR lines (p<0.05)	Diplopia FB(16) P(7) (p=0.05) New Tropia/ Worsening Preexisting FB(16) P(11) (p=0.32)
2	Marth et al (2018)	100	13 to 16 (BT 14.3, P 14.3)	A/S/M 20/40-20/200	FB(1h/d, 7d/w) vs P(2h/d, 7d/w) 16w	39 A(23) S(15) M(13) BSV VA 1.58 (0.91) (1.1) letters Change VA 0.74 LogMAR lines (p<0.05)	56 A(29) S(19) M(22) BSV VA 1.65 (1.07) (1.1) letters Change VA 1.26 LogMAR lines (p<0.05)	-0.52 LogMAR lines (p=0.082)	RBT, RPT FB(0) P(0) (between groups p=0.83)	0.1 Letters (p>0.05)	Diplopia FB(2) P(2) (p=0.89) New Tropia/ Worsening Preexisting FB(3) P(3) (p=0.68)
3	Gao et al (2018)	115	27 (BT 22.1, PBO 21.0)	A/S/M 20/40-20/200	FB(1h/d, 7d/w) vs PBO(1h/d, 7d/w) 6w (12w, 24w)	56 A(17)S(9)M(30) BSV VA 0.53 (0.16) LogMAR Change VA 0.05(0.02) LogMAR (p<0.05)	59 A(25)S(9)M(31) BSV VA 0.51 (0.18) LogMAR Change VA 0.07 (0.01) LogMAR (p<0.05)	-0.02 LogMAR (p=0.25)	RPT FB(0.16) PL (0.15) (-0.02 between groups p=0.69)	-0.002 LogMAR (p=0.75)	
4	Pang et al (2020)	23	27 (BT 26, PBO 26)	A/S/M 20/40-20/200	FB(1h/d, 7d/w) vs PBO(1h/d, 7d/w) 6w (12w, 24w)	12 A(9)S(10)M(1) BSV VA 0.21 (0.05) LogMAR Change VA 0.09 LogMAR (p<0.05)	11 A(9)S(10)M(1) BSV VA 0.18 (0.06) Change VA 0.03 (p<0.05)	0.06 LogMAR (p=0.03)	RPT FB(0.23) PL(-0.10) TT FR(0.40) PL (0.09) (Between groups TT p<0.05 RPT p<0.05)	-	
<b>Tetris</b>											
5	Roy et al (2022)	55	5 to 10 (BT 11, P 9.96)	A 20/32-20/200	T(2h/d 7d/w) vs P(6h/d 7d/w) 12w	BSV VA 0.74 (0.15) LogMAR Change VA 0.21 LogMAR (p<0.001)	28 BSV VA 0.70 (0.18) LogMAR Change VA 0.22 LogMAR (p<0.001)	n/a (p=0.97)	-	-	
<b>Dig Rush</b>											
6	Kelly et al (2016)	28	4 to 10 (BT 6.60, P 6.95)	A/S/M 20/40-20/125	DR(1h/d, 5d/w) vs P(2h/d, 7d/w) 2w (4w crossover)	14 A(7)S(0)M(3) BSV VA 0.46 (0.14) LogMAR Change VA 1.5(0.8) LogMAR lines (p<0.05)	14 A(7)S(0)M(3) BSV VA 0.50 (0.15) LogMAR Change VA 0.7 (0.8) LogMAR lines (sign)	0.07 LogMAR (p=0.02)	RR, RPT DR (0) (NS) SR FT (0) (NS) (between groups p=0.56)	-	
7	Holmes et al (2019)	138	7 to 12 (BT 9.6, SP FT 9.6)	A/S/M 20/40-20/200	DR(1h/d, 5d/w) vs SP FT 4w (8w crossover)	69 A(27)S(15)M(27) BSV VA 0.60 (7.8) letters Change VA 2.3 Letters (p<0.05)	67 A(9)S(11)M(19) BSV VA 59.1 (8.2) letters Change VA 2.4 Letters (p<0.05)	-0.3 Letters (p<0.05)	RR, RPT DR (0) SR FT (0) (between groups p=0.38)	-1.1 Letter (p<0.01)	Diplopia DR(2) SPFT(0) (p=0.25) New Tropia/ Worsening Preexisting DR(10) SPFT (6) (p=0.37)
8	Marmy et al (2022)	182	4 to 6 (BT 5.8, SP FT 5.7)	A/S/M 20/40-20/200	DR(1h/d, 5d/w) vs SP FT 4w (8w secondary outcomes, 16w crossover)	92 (85) A(61)S(15)M(16) BSV VA 0.48 (0.16) LogMAR Change VA 1.1 (0.3) 1.1 (0.3) 1.1 (0.3) LogMAR lines (p<0.05)	90 (84) A(64)S(15)M(21) BSV VA 0.48 (0.17) Change VA 1.1 (0.3) 1.1 (0.3) 1.1 (0.3) LogMAR lines (p<0.05)	4w-0.5 (0.4) p<0.03 8w 0.3 (0.5) LogMAR lines (p=0.60)	RR, RPT n/a (between groups p<0.99)	4w-0.1 8w 0.1 LogMAR lines (p=0.26)	Diplopia DR(6, 2, 4, 8w) SP FT(2, 1, 4, 8w) (p=0.36; p=0.65; 4.8w) New Tropia/ Worsening Preexisting DR (7, 6, 4, 8w) SP FT (7, 4, 8w) (p=0.96; p=0.81; 4.8w) Headache DR (7, 6, 4, 8w) SP FT (7, 4, 8w) (p=0.98; 0.27)
<b>Chinese Game</b>											
9	Yao et al (2019)	85	3 to 13 (BT 5.92, P 5.68)	A, 20/32-20/200	CG(40 min/d 7d/w) vs P(2 or 4 or 6 h/d 7d/w) 12w	33 BSV VA 0.49 (0.28) LogMAR Change VA 0.18 LogMAR (p=0.02)	30 BSV VA 0.46 (0.23) LogMAR Change VA 0.28 LogMAR (p<0.001)	n/a (p=0.01)	TT CG (0.44) (p=0.007) P(0.24) (p=0.13) (between groups p=0.19)	-	
<b>I-BIT system Games</b>											
11	Rajavi et al (2021)	50	4 to 10 (BT 6.7, P 7.6)	A/S/M <20/30	I-BIT(1h/d, 5d/w) vs P(2, 4, 6 h/d, 7d/w) 4w	25 BSV VA 0.30 (0.015) LogMAR Change VA -0.07 (0.015) LogMAR (p=0.01)	25 BSV VA 0.40 (0.03) LogMAR Change VA -0.084 (0.014) LogMAR (p<0.01)	n/a (p=0.545)	-	NS	
12	Herbison et al (2016)	75	4 to 8 (BT 6, PBO 5.6)	A/S/M, ALL	I-BIT(30min/w) vs PBO(30min/w) 4w	26 A(31)S(6)M(17) BSV VA 0.49 (0.17) LogMAR Change VA -0.06 (0.02) LogMAR (p<0.05)	25 (22) A(21)S(1)M(18) BSV VA 0.50 (0.20) LogMAR Change VA -0.03 (0.02) LogMAR (sign)	0.02 LogMAR (p=0.425)	Frisby n/a (between groups NS)	-	Diplopia I-BIT(1) PBO(0)
13	Rajavi et al (2019)	38	3 to 10 (BT 6.5, PBO+P 7.55)	A/S/M <20/30	I-BIT(20-30min/d, 5d/w) vs PBO(20-30min/d, 5d/w) 4w	21 BSV VA 0.29 (0.22) Change VA -0.08 (0.09) (p=0.03)	17 BSV VA 0.23 (0.13) LogMAR Change VA -0.09 (0.09) LogMAR (p<0.001)	n/a (p=0.52)	I-BIT (P < 0.001) PBO (P < 0.001) n/a (between groups NS)	-	
<b>Virtual Reality one</b>											
14	Ethuseiny et al (2021)	20	7 to 38 (VR 8, P 10)	A/S/M 20/40-20/200	VR(1h/d, 6d/w) vs PBO(1h/d, 6d/w) 4w (8, 16 w)	11 A(5) S(2) M(4) BSV VA (0.2) LogMAR Change VA n/a (p=0.05)	9 A(5) S(1) M(3) BSV VA n/a (p<0.05)	n/a (p=0.05)	n/a (between groups p=0.314)	-	
<b>Luminopia</b>											
15	Xiao et al (2021)	105	4 to 7 (L 6.2, Sp 6)	A/S/M 20/40-20/200	L(1h/d, 6d/w) vs SP FT 12w	51 A(27) S(18) M(15) BSV VA 0.58 (0.19) LogMAR Change VA -0.382 (0.157) LogMAR (p<0.05)	54 A(23) S(19) M(13) BSV VA 0.42 (0.133) LogMAR Change VA -0.084 (0.136) LogMAR (p<0.05)	-0.088 LogMAR (p=0.0011)	RBT, RPT L (-0.02) (NS), SP FT (-0.08) (NS) (between groups NS)	-0.02 (0.01) LogMAR (p<0.001)	Diplopia (40) SP FT(1) New Tropia/ Worsening Preexisting (43) SP FT(1) Headache (4) SP FT(1)
<b>Matlab Software</b>											
16	Jost et al (2022)	65	3 to 7 (MS 6.0 P 6.1)	A/S/M 0.2-0.8	MS (4.5 h/w) vs P(2h/d 7d/w) 2w	28 A(14) S(11) M(4) BSV VA 0.46 (0.17) LogMAR Change VA 0.07 LogMAR (p<0.0001)	27 A(15) S(11) M(4) BSV VA 0.40 (0.20) LogMAR Change VA 0.05 LogMAR (p<0.0001)	-0.02 to 0.04 LogMAR (p=0.48)	RBT, RPT MS (0.12) (p<0.05) vs P (0.02) (p<0.05) (between groups NS)	-	
<b>Curesight</b>											
17	Wygnanski-Ja ffe et al (2022)	103	4 to < 9 (C 6.63, P 6.94)	A/S/M 20/32-20/100	C(90 min/d, 5d/w) vs P(2h/d 7d/w) 16w	A(46)S(0)M(5) BSV VA 0.37 (0.144) LogMAR Change VA 0.28 (0.13) LogMAR (p<0.0001)	52 A(49)S(0)M(3) BSV VA 0.23 (0.14) LogMAR Change VA 0.23 (0.14) LogMAR (p<0.0001)	0.034 LogMAR (NS)	RPT C (0.4) (p<0.0001) P (0.4) (p<0.0001) (between groups p=0.76)	p<0.05	New Tropia/ Worsening Preexisting C(1) P(0) (NS) Headache C(2) P(4) (NS)

Πίνακας 2 Συγκριτικά αποτελέσματα συστηματικής ανασκόπησης, No Pts=number of patients, AE= amblyopic eye, BSV=baseline visit, DVA=distance visual acuity, VA= visual acuity, SD=standard deviation, FE=fellow eye, A=anisometropic amblyopia, S = strabismic amblyopia, M=mixed type of amblyopia, FB=Falling Blocks, P=patching, SP FT=spectacles full time, h=hour, d=day, w=weeks, sign=statistical significant, n/a=non applicable, PBO=placebo, DR=Dig Rush, BT=binocular treatment, T=tetris, CG=Chinese game, I-BIT= I-BIT system Games, VR= Virtual reality one, MS=MatLab Software L= Luminopia one, C=Curesight, RBT= Randot Butterfly Test, RPT=Randot Preschool Test, TT= Titmus Test, Τα θετικά αποτελέσματα των συγκρίσεων υποδεικνύουν υπεροχή της διόφθαλμης θεραπείας.

Από τις αρχές του 2013 έως το τέλος του 2022, υπάρχουν τέσσερις συνολικά, δημοσιευμένες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της διόφθαλμης θεραπείας της αμβλυωπίας με το παιχνίδι falling blocks (FB), η οποία χορηγήθηκε 1 ώρα την ημέρα, σε ασθενείς με ετερόπλευρη ανισομετρική, στραβισμική ή μεικτού τύπου αμβλυωπία, μέτρια έως σοβαρή. Οι δύο εκ των οποίων, ήταν πολυκεντρικές μελέτες και διενεργήθηκαν από την ομάδα Pediatric Investigator Group (PEDIG), των Holmes et al και Manh et al., οι οποίοι συνέκριναν την θεραπεία FB έναντι της θεραπείας του patching, η οποία χορηγήθηκε 2 ώρες την ημέρα, σε ασθενείς ηλικίας 5 έως 13 ετών και 13 έως 16 ετών αντίστοιχα για 16 εβδομάδες. Οι ερευνητές ανέδειξαν σαφή υπεροχή της θεραπείας του patching έναντι της διόφθαλμης θεραπείας, και στις δύο ηλικιακές ομάδες. Επιπροσθέτως, οι Holmes et al., τόνισαν ότι υπήρχε στατιστικά σημαντική αύξηση της διπλωπίας στην ομάδα των ασθενών που έλαβε τη διόφθαλμη θεραπεία έναντι της ομάδας που έλαβε θεραπεία patching, γεγονός που εγείρει αρκετούς προβληματισμούς για την ασφάλεια της εφαρμογής της θεραπείας σε μικρότερα παιδιά. Αυτό δεν επιβεβαιώθηκε στις υπόλοιπες τρεις κλινικές δοκιμές, οι οποίες συμπεριέλαβαν ασθενείς ηλικίας άνω των 7 ετών.<sup>26,27</sup> Μάλιστα, η κλινική δοκιμή των Manh et al. τερματίστηκε πρώιμα λόγω της σαφούς υπεροχής της θεραπείας του patching και της κακής συμμόρφωσης των ασθενών στη διόφθαλμη θεραπεία με το παιχνίδι.<sup>27</sup> Οι μελέτες ήταν χαμηλού ρίσκου προκατάληψης και υψηλής ποιότητας. Ακολούθησαν άλλες δύο τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, οι οποίες συνέκριναν την θεραπεία με FB έναντι της θεραπείας placebo, των Gao et al. και των Pang et al., σε ασθενείς ηλικίας άνω των 7 ετών, για 6 εβδομάδες.<sup>28,29</sup> Οι Pang et al., απέδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση της οπτικής οξύτητας του αμβλυωπικού οφθαλμού στην ομάδα που έλαβε θεραπεία έναντι της ομάδας ελέγχου, ωστόσο η μελέτη είχε μικρό αριθμό ασθενών από ένα κέντρο, χαμηλή ποιότητα και αυξημένο ρίσκο προκατάληψης.<sup>29</sup> Αντιθέτως, η ομάδα Bravo study team με τους Gao et al., διεξήγαγαν μία πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη, όπου δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά της οπτικής οξύτητας του αμβλυωπικού οφθαλμού μεταξύ των δύο ομάδων.<sup>28</sup> Συνεπώς, η διόφθαλμη θεραπεία με το παιχνίδι falling blocks δεν φαίνεται να είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της νόσου έναντι των καθιερωμένων θεραπευτικών τακτικών και πιο συγκεκριμένα της θεραπείας κάλυψης του επικρατούς οφθαλμού με αυτοκόλλητο.

Με σκοπό την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της διόφθαλμης θεραπείας με το παιχνίδι tetris, διενεργήθηκε μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 55 ασθενείς με ανισομετρική μέτρια έως σοβαρή αμβλυωπία, ηλικίας 5 έως 10 ετών. Η θεραπεία με το παιχνίδι χορηγήθηκε 2 ώρες την ημέρα, έναντι της θεραπείας patching, 6 ώρες την ημέρα. Οι δύο θεραπείες είχαν στατιστικά σημαντική βελτίωση της οπτικής οξύτητας του αμβλυωπικού οφθαλμού μετά από 12 εβδομάδες, φαίνεται να υπήρχε μικρή υπεροχή της θεραπείας κάλυψης, χωρίς ωστόσο να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων.<sup>32</sup> Ωστόσο, υπήρχαν αρκετοί προβληματισμοί για το ρίσκο προκατάληψης της μελέτης και ήταν υψηλής ποιότητας. Αναμένονται περαιτέρω κλινικές δοκιμές για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

Υπάρχουν 3 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες οι οποίες μελέτησαν την αποτελεσματικότητα της διόφθαλμης θεραπείας με το παιχνίδι Dig Rush, το οποίο χορηγήθηκε 1 ώρα την ημέρα, 5 ημέρες την εβδομάδα, σε ασθενείς με ανισομετρική, στραβισμική ή μεικτού τύπου αμβλυωπία, μέτριας έως σοβαρής μορφής.<sup>3,30,31</sup> Οι Kelly KR et al, συνέκριναν την διόφθαλμη θεραπεία με το παιχνίδι Dig Rush έναντι της θεραπείας κάλυψης του κυρίαρχου οφθαλμού, η οποία χορηγήθηκε 2 ώρες την ημέρα 7 ημέρες την εβδομάδα, για 2 εβδομάδες, σε 28 ασθενείς, ηλικίας 4 έως 10 ετών.<sup>3</sup> Υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην οπτική οξύτητα του αμβλυωπικού ματιού μεταξύ των δύο ομάδων, με σαφή υπεροχή της διόφθαλμης θεραπείας κατά 0.07 logMAR, ωστόσο το δείγμα της μελέτης ήταν μικρό, από ένα κέντρο μελέτης, η θεραπεία χορηγήθηκε για μικρό χρονικό διάστημα, και υπήρχαν μερικοί προβληματισμοί όσο αφορά το ρίσκο προκατάληψης της μελέτης.



Διενεργήθηκαν άλλες δύο πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες από την ομάδα PEDIG, από τους Holmes et al και Manny et al, οι οποίες συνέκριναν το συνδυασμό της διόφθαλμης θεραπείας και των γυαλιών οράσεως, έναντι της μονοθεραπείας με γυαλιά, σε 138 ασθενείς ηλικίας 7 έως 12 ετών και 182, ηλικίας 4 έως 6 ετών αντίστοιχα, για 4 εβδομάδες.<sup>30,31</sup> Οι δύο ομάδες ερευνητών απέδειξαν ότι υπήρχε στατιστικά σημαντική βελτίωση της οπτικής οξύτητας του αμβλυωπικού οφθαλμού και στα δύο group ασθενών, ωστόσο οι Holmes et al δεν ανέδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Στην μελέτη συμμετείχαν παιδιά ηλικίας άνω των 7 ετών, τα οποία δε φαίνεται να ωφελήθηκαν από την χρήση της διόφθαλμης θεραπείας.<sup>31</sup> Αντίθετα, οι Manny et al., ανέδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση της οπτικής οξύτητας στο τεμπέλικο μάτι μεταξύ των δύο ομάδων στις 4 εβδομάδες θεραπείας, 0,05 logMAR, χωρίς αυτό να συνεχίζεται και στις 8 εβδομάδες.<sup>30</sup> Οι μελέτες ήταν χαμηλού ρίσκου προκατάληψης και υψηλής ποιότητας. Γίνεται λοιπόν σαφές ότι τα αποτελέσματα της πιλοτικής μελέτης δεν επιβεβαιώνονται από τις ακόλουθες πολυκεντρικές μελέτες, και οι ασθενείς δεν ωφελήθηκαν από την χρήση της θεραπείας για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.

Σε μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη έγινε σύγκριση της διόφθαλμης θεραπείας με το παιχνίδι chinese game, το οποίο χορηγήθηκε 40 λεπτά την ημέρα, έναντι της θεραπείας του patching, 2, 4 ή 6 ώρες την ημέρα ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου, καθώς και του συνδυασμού αυτών των θεραπειών, σε ασθενείς ηλικίας 5 έως 10 ετών, με μέτρια έως ανισομετρική αμβλυωπία, για 3 μήνες σε ένα κέντρο μελέτης. Στην συστηματική ανασκόπηση συμπεριελήφθησαν μόνο οι ομάδες στις οποίες χορηγήθηκε η διόφθαλμη θεραπεία και η θεραπεία του patching. Υπήρχε στατιστικά σημαντική βελτίωση της οπτικής οξύτητας του αμβλυωπικού οφθαλμού και στις δύο ομάδες, ωστόσο υπήρχε σαφής υπεροχή της θεραπείας κάλυψης του επικρατούς οφθαλμού. Η μελέτη ήταν υψηλής ποιότητας, ενώ υπήρχαν αρκετοί προβληματισμοί στο ρίσκο προκατάληψης.<sup>33</sup>

Συμβατές με τα κριτήρια της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι τρεις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, σε ένα κέντρο μελέτης οι οποίες μελέτησαν την αποτελεσματικότητα του συστήματος i-Bit system Games, σε παιδιά με μέτρια έως σοβαρή, ανισομετρική, στραβισμική ή μεικτού τύπου αμβλυωπία, για 4 εβδομάδες.<sup>23,24,34</sup> Οι Rajavi Z et al. το 2021 συνέκριναν την θεραπεία της κάλυψης του επικρατούς οφθαλμού με τη θεραπεία με το σύστημα I-bit games, σε 50 ασθενείς, ηλικίας 4 έως 10 ετών, αποδεικνύοντας στατιστικά σημαντική βελτίωση της οπτικής οξύτητας του αμβλυωπικού ματιού και στις δύο ομάδες, χωρίς να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας, με αρκετούς προβληματισμούς σχετικά με το ρίσκο προκατάληψης της μελέτης, αλλά υψηλή ποιότητα της μελέτης.<sup>34</sup> Οι Herbison N et al. συνέκριναν την αποτελεσματικότητα του I-bit system με την χορήγηση placebo θεραπείας, σε 75 ασθενείς ηλικίας 4 έως 8 ετών. Οι 25 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με I-bit system games, οι 24 με I-bit system DVD (ίδια τεχνολογία απλώς παρακολουθούσαν ταινίες αντί για βιντεοπαιχνίδι) και οι 25 έλαβαν θεραπεία placebo, 30 λεπτά την ημέρα, 5 ημέρες την εβδομάδα. Οι ερευνητές ανέδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση της οπτικής οξύτητας του τεμπέλικου οφθαλμού και στις τρεις ομάδες ελέγχου, ενώ δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά της οπτικής οξύτητας μεταξύ των ασθενών που έλαβαν την θεραπεία και εκείνων που έλαβαν το placebo, σε καμία από τις τρεις υποομάδες, ωστόσο στην ανάλυση μας συμπεριελήφθη μόνο η θεραπεία με I-bit system games, επειδή όλες οι συγκρίσεις μεταξύ των τριών ομάδων έγιναν με τη θεραπεία με τα παιχνίδια. Η μελέτη ήταν υψηλής ποιότητας και χαμηλού ρίσκου προκατάληψης.<sup>23</sup> Σύγκριση μεταξύ της θεραπείας I-bit system games και της placebo θεραπείας πραγματοποίησαν και οι Rajavi Z et al, σε μικρότερο δείγμα ασθενών, 38 ασθενείς ηλικίας 3 έως 10 ετών, καταλήγοντας στο ίδιο συμπέρασμα, με αρκετούς προβληματισμούς σχετικά με το ρίσκο προκατάληψης της μελέτης, αλλά με υψηλή ποιότητα μελέτης.<sup>24</sup> Συνεπώς, η διόφθαλμη θεραπεία I-bit system games δεν φαίνεται να υπερέχει έναντι της placebo θεραπείας, γεγονός που εγείρει αρκετούς προβληματισμούς σχετικά με την αποτελεσματικότητά της.

Έγινε σύγκριση της θεραπείας της αμβλυωπίας με την χρήση του συστήματος VR one έναντι της θεραπείας placebo, σε 20 ασθενείς ηλικίας από 7 έως 38 ετών, σε μία τυχαιοποιημένη πιλοτική cross over κλινική μελέτη. Οι ασθενείς μετά το πέρας των 4 εβδομάδων είχαν την δυνατότητα ανεξάρτητα από τη θεραπεία που έλαβαν να αλλάξουν ομάδα, με αποτέλεσμα όλοι οι ασθενείς να έχουν την δυνατότητα να λάβουν τη διόφθαλμη θεραπεία. Ωστόσο δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική βελτίωση της οπτικής οξύτητας του αμβλυωπικού οφθαλμού των ασθενών τις πρώτες 4 εβδομάδες σε κανένα από τα δύο group, ούτε υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Οι ερευνητές ανέδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση της στεροσκοπική όρασης, μετά το πέρας των 4 εβδομάδων.<sup>35</sup>

Υπάρχει μόνο μία πολυκεντρική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, από την ομάδα Luminopia Pivotal Trial Group, για την αξιολόγηση της χρήση του συστήματος Luminopia one μία ώρα την ημέρα, 6 ημέρες την εβδομάδα, συγκριτικά με την οπτική θεραπεία, σε 105 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή, ανισομετρική, στραβισμική ή μεικτού τύπου αμβλυωπία, ηλικίας 4 έως 7 ετών, για 12 εβδομάδες. Υπήρχε στατιστικά σημαντική βελτίωση της οπτικής οξύτητας του αμβλυωπικού ματιού και στις δύο ομάδες με σαφή υπεροχή της διόφθαλμης θεραπείας κατά μία γραμμή σε κλίμακα logMAR.<sup>5</sup> Η μελέτη ήταν χαμηλού ρίσκου προκατάληψης και υψηλής ποιότητας.

Το 2022 δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα της σύγκρισης της διόφθαλμη θεραπείας με το σύστημα Matlab και της θεραπείας κάλυψης τους κυρίαρχου οφθαλμού για δύο εβδομάδες. Συμπεριελήφθησαν στη μελέτη 65 ασθενείς ηλικίας 3 έως 7 ετών με μέτρια αμβλυωπία, οι 28 έλαβαν διόφθαλμη θεραπεία με το σύστημα Matlab, παρακολουθώντας 3 ταινίες την εβδομάδα περίπου 4,5 ώρες, ενώ οι 27 έλαβαν θεραπεία με patching δύο ώρες ημερησίως. Υπήρχε στατιστικά σημαντική βελτίωση της οπτικής οξύτητας του αμβλυωπικού οφθαλμού και στις ομάδες ασθενών, χωρίς ωστόσο να υπάρχει στατιστική σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων.<sup>36</sup> Η μελέτη ήταν υψηλής ποιότητας και χαμηλού ρίσκου προκατάληψης, ωστόσο υπήρχε μικρή σειρά ασθενών, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία για μικρό χρονικό διάστημα, συνεπώς απαιτούνται περαιτέρω κλινικές μελέτες για την αποτελεσματικότητα του συστήματος.

Τέλος, υπάρχει μία μόνο πολυκεντρική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, η οποία συνέκρινε την χρήση της διχοπτικής θεραπείας με το σύστημα Curesight 90 λεπτά την ημέρα για 5 ημέρες την εβδομάδα, με την θεραπεία κάλυψης του επικρατούς οφθαλμού με αυτοκόλλητο δύο ώρες κάθε ημέρα για 7 ημέρες την εβδομάδα, σε 103 παιδιά ηλικίας 3 έως 9 ετών, με μέτρια, ανισομετρική, στραβισμική ή μεικτού τύπου αμβλυωπία. Οι ερευνητές ανέδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση της οπτικής οξύτητας του αμβλυωπικού οφθαλμού και στις δύο ομάδες (0.28 και 0.23 logMAR αντίστοιχα), με μικρή υπεροχή της ομάδας που έλαβε τη διόφθαλμη θεραπεία χωρίς όμως είναι στατιστικά σημαντική.<sup>38</sup> Πρόκειται χαμηλού ρίσκου προκατάληψης και υψηλής ποιότητας. Αναμένονται περαιτέρω κλινικές δοκιμές για την αξιολόγηση της θεραπείας.

Σε 14 από τις 17 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές έγινε αξιολόγηση της στερεοσκοπικής όρασης πριν και μετά την έναρξη της θεραπείας, όπως απεικονίζεται στον πίνακα 2. Η ομάδα των ασθενών που έλαβε τη θεραπεία με το παιχνίδι Chinese game, είχε στατιστικά σημαντική βελτίωση της στερεοσκοπικής όρασης, χωρίς τα επίπεδα να αγγίζουν τη στατιστική σημαντικότητα έναντι της θεραπείας του patching. Επιπροσθέτως, στατιστικά σημαντική βελτίωση της στερεοσκοπικής όρασης εμφάνισαν και οι ασθενείς που έλαβαν τις θεραπείες Curesight, Matlab, και ibit system games, καθώς και οι ομάδες σύγκρισης τους, παρόλο που δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων.<sup>24,36,38</sup> Ωστόσο, μόνο μία κλινική μελέτη ανέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της στερεοσκοπικής όρασης μεταξύ των ασθενών που έλαβαν την θεραπεία FB και εκείνων που έλαβαν θεραπεία placebo, σε μία από της δύο μορφές κλινικής αξιολόγησης που υπεβλήθησαν οι ασθενείς, στο Titmus test.<sup>29</sup>

Όσο αφορά την ασφάλεια χορήγησης της διόφθαλμης θεραπείας, μία μελέτη ανέδειξε στατιστικά σημαντική μείωση της οπτικής οξύτητας στον έτερο οφθαλμό, (-1.1 letter  $p>0.01$ ), καθώς επίσης και μία κλινική μελέτη ανέδειξε σημαντική εμφάνιση διπλωπίας μεταξύ των ασθενών που έλαβαν διόφθαλμη θεραπεία και εκείνων που έλαβαν μία από τις καθιερωμένες θεραπευτικές τακτικές, κάτι που δεν επιβεβαιώθηκε από καμία επόμενη κλινική μελέτη.<sup>26,31</sup>

## Συζήτηση

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση, πραγματοποιήθηκε μια ολοκληρωμένη αναζήτηση της βιβλιογραφίας από μια ποικιλία βάσεων δεδομένων για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της διόφθαλμης θεραπείας, σε ασθενείς με ετερόπλευρη αμβλυωπία. Συμπεριελήφθησαν 17 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες με 1567 ασθενείς. Αρχικά, έγινε σαφής διαχωρισμός ανάμεσα στις δύο βασικές κατηγορίες της διόφθαλμης θεραπείας της αμβλυωπίας, με βάση τα διχοπτικά ερεθίσματα που παρουσιάζονται στους δύο οφθαλμούς. Η πρώτη κατηγορία περιλαμβάνει την εμφάνιση μειωμένης αντίθεσης εικόνων στον κυρίαρχο οφθαλμό, ενώ η δεύτερη κατηγορία την παρουσίαση συμπληρωματικών οπτικών ελλειμμάτων μεταξύ των δύο οφθαλμών, σε συνδυασμό με μειωμένη αντίθεση της εικόνας που λαμβάνει ο επικρατής οφθαλμός. Με βάση τα αποτελέσματα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης φαίνεται οι διόφθαλμες θεραπείες που βασίστηκαν στην δεύτερη κατηγορία τείνουν να είναι περισσότερο αποτελεσματικές για την αντιμετώπιση της νόσου.

Πιο συγκεκριμένα, υπήρχε σαφής υπεροχή της θεραπείας με το σύστημα Luminopia one, έναντι της μονοθεραπείας με γυαλιά, σε παιδιά κάτω των 7 ετών, ενώ οι θεραπείες με το σύστημα matlab και curesight, πέτυχαν σημαντική βελτίωση της οπτικής οξύτητας του αμβλυωπικού οφθαλμού, εμφανίζοντας μεγαλύτερη βελτίωση συγκριτικά με την θεραπεία κάλυψης του κυρίαρχου οφθαλμού σε επίπεδα μικρότερα του 0,05 logMAR, που αποτελεί και το κρίσιμο σημείο μη κατωτερότητας μίας θεραπείας, χωρίς τα αποτελέσματα της σύγκρισης να είναι στατιστικά σημαντικά.<sup>18,20</sup> Η διόφθαλμη θεραπεία της αμβλυωπίας με τις υπάρχουσες θεραπευτικές τακτικές, δεν φαίνεται να υπερτερεί στην βελτίωση της στεροσκοπικής όρασης, έναντι των καθιερωμένων θεραπευτικών τακτικών, δεν εγείρει όμως προβληματισμούς όσο αφορά την ασφάλεια της χρήσης της, καθώς δεν υπάρχουν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ούτε εμφάνιση αναστροφής αμβλυωπίας. Επίσης, δεν αναδείχθηκε καμία θεραπεία αποτελεσματική σε παιδιά άνω των 9 ετών.

Είναι γνωστό ότι η θεραπεία της αμβλυωπίας αποτελεί μία μακροχρόνια θεραπεία, η διακοπή της οποίας ακόμη και μετά από επιτυχημένη αντιμετώπιση της νόσου μπορεί να οδηγήσει σε υποτροπή. Είναι σημαντικό να σημειωθεί σε πολλές από τις μελέτες, η περίοδος θεραπείας είναι αρκετά περιορισμένη, δύο ή τέσσερις εβδομάδες, και η μέγιστη διάρκεια αυτών είναι οι δεκαέξι εβδομάδες, διάστημα σημαντικά μικρό. Επιπροσθέτως, δεν υπάρχουν μακροχρόνια αποτελέσματα από την χρήση αυτών των θεραπειών, ώστε να αξιολογηθεί με ασφάλεια η πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών και η πιθανότητα υποτροπής της νόσου. Επίσης, δεν υπάρχει καμία δημοσιευμένη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη για την αξιολόγηση της διόφθαλμης θεραπείας έναντι της θεραπείας αποκλεισμού του κυρίαρχου οφθαλμού με την χορήγηση ατροπίνης. Τέλος, σημαντικό ανασταλτικό παράγοντα στην μαζική εφαρμογή των θεραπειών αυτών, αποτελεί το υψηλό κόστος που μπορεί να έχουν.

Κοινός παρονομαστής των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, οι οποίες συμπεριελήφθησαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση αποτέλεσε ο ορισμός της ετερόπλευρης αμβλυωπίας. Όλοι οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον 2 ή 3 γραμμές ανάλογα με τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού της κάθε κλινικής δοκιμής διαφορά μεταξύ των δύο οφθαλμών. Επίσης, σε καμία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη δεν συμπεριελήφθησαν



ασθενείς με γωνία στραβισμού μεγαλύτερη των 10 διοπτριών, λόγω της ανησυχίας των ερευνητών για την επίδραση που μπορεί να έχει η διόφθαλμη θεραπεία στην επιδείνωση της διπλωπίας ή της ήδη υπάρχουσας τροπίας. Εάν η οπτική θεραπεία δεν έχει ολοκληρωθεί πριν από την έναρξη της πρόσθετης θεραπείας που θα μελετηθεί, είναι αδύνατο να διαχωριστεί ένα η βελτίωση της οπτικής οξύτητας οφείλεται στην διόρθωση του διαθλαστικού σφάλματος ή στην υπό μελέτη θεραπεία. Με εξαίρεση δύο από τρεις κλινικές μελέτες που διενεργήθηκαν για την αξιολόγηση της θεραπείας με το i-BIT system games και εκείνης για τη θεραπεία με το παιχνίδι tetris, οι υπόλοιπες περιλάμβαναν στα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού την χρήση θεραπευτικών γυαλιών με σταθερό διαθλαστικό σφάλμα για τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες, με τις περισσότερες να απαιτούν διάστημα χρήσης μεγαλύτερο των οκτώ εβδομάδων πριν από την ένταξη των ασθενών στη μελέτη, 6,7,22

Η διόφθαλμη θεραπεία της αμβλυωπίας απαιτεί αρκετό χρόνο ενασχόλησης (περίπου μία ώρα ημερησίως) μακριά από τις σχολικές εργασίες ή άλλες δραστηριότητες που διαφορετικά οι ασθενείς θα μπορούσαν να εκτελεστούν με τη χρήση του θεραπευτικού αυτοκόλλητου-patch ή με την χορήγηση κολλυρίου ατροπίνης. Φαίνεται, επίσης, ότι μόνο τα μεγαλύτερα παιδιά μπορούν κατανοήσουν και να αλληλοεπιδράσουν με αυτές τις συσκευές και τα παιχνίδια. Οι παθητικές διόφθαλμες δραστηριότητες, όπως η παρακολούθηση ταινιών, μπορεί να είναι μια πιο πρακτική προσέγγιση για ακόμη μικρότερα παιδιά ή ασθενείς με νευρογνωστικές ή άλλες αναπτυξιακές διαταραχές.<sup>12</sup> Ένας ακόμη σημαντικός περιορισμός είναι η παροχή συγκεκριμένων παιχνιδιών ή ταινιών οι οποίες δεν είναι πάντα αρκετά ελκυστικές για τους ασθενείς, με αποτέλεσμα την κακή συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία. Ωστόσο, στο μέλλον είναι δυνατόν να επιτευχθεί συγχώνευση της παθητικής προσέγγισης της διόφθαλμης θεραπείας στην οθόνη του ηλεκτρονικού υπολογιστή, η οποία θα χρησιμοποιείται από τους ασθενείς για την εργασία, το διάβασμα και την ψυχαγωγία τους, κάτι που θα παρέχει την ποικιλία η οποία μπορεί να επιτύχει μεγαλύτερη συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία.

Η υπεροχή της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης έγκειται στο γεγονός της ένταξη μόνο τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, υψηλής ποιότητας με εξαίρεση μία κλινική μελέτη. Είναι η πρώτη φορά, κατά τη γνώση των ερευνητών, που έγινε διαχωρισμός των κατηγοριών της διόφθαλμης θεραπείας της αμβλυωπίας, και αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας τους στις δύο βασικές υποομάδες. Έγινε σύγκριση της συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενέργειων από την χρήση των διόφθαλμων θεραπειών έναντι της θεραπείας ελέγχου, συγκεκριμένα της πιθανότητας εμφάνισης διπλωπίας, νέας τροπίας ή επιδείνωσης της ήδη υπάρχουσας, καθώς και κεφαλαλγίας. Έγινε σύγκριση της βελτίωσης της οπτικής οξύτητας του αμβλυωπικού και του κυρίαρχου οφθαλμού μεταξύ των δύο ομάδων, καθώς και της στερεοσκοπικής όρασης. Ωστόσο, ορισμένοι περιορισμοί της μελέτης μας πρέπει να αναγνωριστούν. Πρώτον, με βάση τα κριτήρια αναζήτησης της συστηματικής ανασκόπησης εντάχθηκαν λίγες βιβλιογραφικές αναφορές για την κάθε μία θεραπεία ξεχωριστά, μόνο στην αγγλική γλώσσα, κάτι που μπορεί να επηρεάσει την αξιοπιστία της μελέτης μας. Δεύτερον, δεν έγινε ανάλυση και καταγραφή της βελτίωσης της οπτικής οξύτητας στον αμβλυωπικό οφθαλμό και στον έτερο οφθαλμό στους τύπους της αμβλυωπίας ξεχωριστά, ούτε ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου. Τέλος, δεν έγινε αξιολόγηση της συμμόρφωσης των ασθενών στη θεραπεία. Στο μέλλον, η διενέργεια και άλλων κλινικών μελετών θα ρίξει περισσότερο φως στη διερεύνηση της επίδρασης της διόφθαλμης θεραπείας στην αντιμετώπιση της αμβλυωπίας.

### Συμπεράσματα

Με βάση τα αποτελέσματα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης η διόφθαλμη θεραπεία της αμβλυωπίας, με την παρουσίαση οπτικών συμπληρωματικών ελλειμμάτων στους δύο οφθαλμούς σε συνδυασμό με την μειωμένη αντίθεση της εικόνα στον αμβλυωπικό οφθαλμό τείνει να είναι πιο αποτελεσματική για την αντιμετώπιση της ετερόπλευρης νόσου, με το σύστημα εικονικής πραγματικότητας luminopia one να εμφανίζει σαφή υπεροχή έναντι της μονοθεραπείας με γυαλιά σε παιδιά ηλικίας έως 7 ετών, και το curesight eye-tracking system να τείνει να είναι πιο αποτελεσματικό από την θεραπεία κάλυψης του κυρίαρχου οφθαλμού, σε ασθενείς μικρότερους των 9 ετών.

### Βιβλιογραφία

1. Rajavi Z. , Sabbaghi H., Sharifi E.A., et al. The role of Interactive Binocular Treatment system in amblyopia therapy , J Curr Ophthalmol. 2016 Aug 9;28(4):217-222.
2. Papageorgiou E, Asproudis I, Maconachie G, et al. The treatment of amblyopia: current practice and emerging trends. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2019 Jun;257(6):1061-1078.
3. Kelly KR, Jost RM, Dao L, et al. Binocular iPad Game vs Patching for Treatment of Amblyopia in Children: A Randomized Clinical Trial. JAMA Ophthalmol 2016;134(12):1402–8.
4. Pascual M, Huang J, Maguire MG, et al. Risk factors for amblyopia in the Vision in Preschoolers study. Ophthalmology. 2014;121(3):622–629.
5. Xiao S, Angjeli E, Wu HC, et al Luminopia Pivotal Trial Group. Randomized Controlled Trial of a Dichoptic Digital Therapeutic for Amblyopia. Ophthalmology. 2022 Jan;129(1):77-85.
6. Holmes JM, Levi DM., Treatment of amblyopia as a function of age. Vis Neurosci. 2018 Jan;35:E015.
7. Multi-Ethnic Pediatric Eye Disease Study Group. Prevalence of amblyopia and strabismus in African American and Hispanic children ages 6 to 72 months: the Multi-Ethnic Pediatric Eye Disease Study. Ophthalmology. 2008;115:1229–1236.
8. Repka MX. Amblyopia outcomes through clinical trials and practice measurement – room for improvement: the LXXVII Edward Jackson Memorial Lecture. Am J Ophthalmol. 2020;219(Nov):A1–A26.
9. Williams C (2009) Amblyopia. BMJ Clin Evid 2009:0709
10. Fronius M, Cirina L, Ackermann H, Kohlen T, Diehl CM (2014) Efficiency of electronically monitored amblyopia treatment between 5 and 16 years of age: new insight into declining susceptibility of the visual system. Vis Res 103:11–19
11. Writing Committee for the Pediatric Eye Disease Investigator Group, Cotter SA, Foster NC, Holmes JM, Melia BM, Wallace DK, Repka MX, Tamkins SM, Kraker RT, Beck RW et al (2012) Optical treatment of strabismic and combined strabismic anisometropic amblyopia. Ophthalmology 119:150–158
12. Holmes JM, Levi DM., Treatment of amblyopia as a function of age. Vis Neurosci. 2018 Jan;35:E015.
13. Pediatric Eye Disease Investigator Group. A randomized trial of patching regimens for treatment of moderate amblyopia in children. Arch Ophthalmol. 2003;121(5):603–611.

14. Pediatric Eye Disease Investigator Group, Wallace DK, et al. A randomized trial of increasing patching for amblyopia. *Ophthalmology*. 2013;120(11):2270–2277.
15. Pediatric Eye Disease Investigator Group. A randomized trial of prescribed patching regimens for treatment of severe amblyopia in children. *Ophthalmology*. 2003;110(11):2075–2087.
16. Pediatric Eye Disease Investigator Group. A randomized pilot study of near activities versus non-near activities during patching therapy for amblyopia. *J AAPOS*. 2005;9(2):129–136.
17. Pediatric Eye Disease Investigator Group. Impact of patching and atropine treatment on the child and family in the amblyopia treatment study. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(11):1625–1632.
18. Pediatric Eye Disease Investigator Group. Atropine vs patching for treatment of moderate amblyopia: follow-up at 15 years of age of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(7):799–805.
19. Pediatric Eye Disease Investigator Group. A randomized trial of atropine regimens for treatment of moderate amblyopia in children. *Ophthalmology*. 2004;111(11):2076–2085.
20. Woodruff G, Hiscox F, Thompson JR, et al. Factors affecting the outcome of children treated for amblyopia. *Eye*. 1994;8:627–631.
21. Parkes LC. An investigation of the impact of occlusion therapy on children with amblyopia, its effect on their families, and compliance with treatment. *Br Orthopt J*. 2001;58:30–37.
22. Newsham D. Parental non-concordance with occlusion therapy. *Br J Ophthalmol*. 2000;84:957–962.
23. Herbison N, MacKeith D, Vivian A et al., Randomised controlled trial of video clips and interactive games to improve vision in children with amblyopia using the I-BiT system. *Br J Ophthalmol*. 2016 Nov;100(11):1511-1516.
24. Rajavi Z. , Sabbaghi H., Sharifi E.A., et al. Comparison between patching and interactive binocular treatment in amblyopia: A randomized clinical trial. *J Curr Ophthalmol*. 2019 Aug 14;31(4):426-431
25. Rahi J, Logan S, Timms C, et al. Risk, causes, and outcomes of visual impairment after loss of vision in the non-amblyopic eye: a population-based study. *Lancet*. 2002;360:594–602.
26. Holmes JM, Manh VM, Lazar EL et al Pediatric Eye Disease Investigator Group, Effect of a Binocular iPad Game vs Part-time Patching in Children Aged 5 to 12 Years With Amblyopia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2016 Dec 1;134(12):1391-1400.
27. Manh VM, Holmes JM, Lazar EL, et al Pediatric Eye Disease Investigator Group, A Randomized Trial of a Binocular iPad Game Versus Part-Time Patching in Children Aged 13 to 16 Years With Amblyopia. *Pediatric Eye Disease Investigator Group*. *Am J Ophthalmol*. 2018 Feb;186:104-115.
28. Gao TY, Guo CX, Babu RJ, et al BRAVO Study Team, Effectiveness of a Binocular Video Game vs Placebo Video Game for Improving Visual Functions in Older Children, Teenagers, and Adults With Amblyopia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2018 Feb 1;136(2):172-181.
29. Pang PCK, Lam CSY, Hess RF, Thompson B., Effect of dichoptic video game treatment on mild amblyopia - a pilot study. *Acta Ophthalmol*. 2021 May;99(3):e423-e432
30. Manny RE, Holmes JM, Kraker RT et al, A Randomized Trial of Binocular Dig Rush Game Treatment for Amblyopia in Children Aged 4 to 6 Years., *Pediatric Eye Disease Investigator Group*. *Optom Vis Sci*. 2022 Mar 1;99(3):213-227
31. Holmes JM, Manny RE, Lazar EL, et al. A Randomized Trial of Binocular Dig Rush Game Treatment for Amblyopia in Children Aged 7 to 12 Years. *Pediatric Eye Disease Investigator Group*, *Ophthalmology*. 2019 Mar;126(3):456-466.

32. Roy S., Saxena R., Dhiman R. Comparison of Dichoptic Therapy Versus Occlusion Therapy in Children With Anisometropic Amblyopia: A Prospective Randomized Study, *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2022 Aug 8;1
33. Yao J, Moon HW, Qu X., Binocular game versus part-time patching for treatment of anisometropic amblyopia in Chinese children: a randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol*. 2020 Mar;104(3):369-375.
34. Rajavi Z, Soltani A, Vakili A, et al. Virtual Reality Game Playing in Amblyopia Therapy: A Randomized Clinical Trial., *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2021 May-Jun;58(3):154-160.
35. Elhusseiny AM, Bishop K, Staffa SJ, Virtual reality prototype for binocular therapy in older children and adults with amblyopia., *JAAPOS*. 2021 Aug;25(4):217.e1-217.e6.
36. Jost RM, Hudgins LA, Dao LM, et al. Randomized clinical trial of streaming dichoptic movies versus patching for treatment of amblyopia in children aged 3 to 7 years. *Sci Rep*. 2022 Mar 9;12(1):4157.
37. Li, S. L. et al. Dichoptic movie viewing treats childhood amblyopia. *J. AAPOS* 19, 401–405.
38. Wagnanski-Jaffe T., Kushner BJ, Moshkovitz A., et al, CureSight Pivotal Trial Group, An eye-tracking-based dichoptic home treatment for amblyopia: a multicenter randomized clinical trial. *Ophthalmology* . 2022 Oct 25;S0161-6420(22)00835-1
39. Brin TA, Chow A, Carter C, et al Efficacy of vision-based treatments for children and teens with amblyopia: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials., *BMJ Open Ophthalmol*. 2021 Apr 9;6(1):e000657.
40. Li Y, Sun H, Zhu X, Efficacy of interventions for amblyopia: a systematic review and network meta-analysis, *BMC Ophthalmol*. 2020 May 25;20(1):203.
41. Tailor V, Ludden S, Bossi M., et al. Binocular versus standard occlusion or blurring treatment for unilateral amblyopia in children aged three to eight years *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Feb 7;2(2):CD011347.
42. Jin L, Fang Y, Jin C., Binocular treatment for individual with amblyopia: A systematic review and meta-analysis, *Medicine (Baltimore)*. 2022 Jul 8;101(27):e28975.
43. Boniquet-Sanchez S, Sabater-Cruz N. Management of Amblyopia with New Technologies for Binocular Treatment, *Vision (Basel)* . 2021 Jun 10;5(2):31. *Current*