

## Sideletter zur ÖOG Leitlinie Myopie (Stand: November 2024):

### Epidemiologie, Folgen und gesundheitsökonomische Bedeutung der Myopie

Große internationale Prävalenzstudien zeigen einen klaren Trend zur Zunahme der Myopie in Europa.<sup>1</sup> Während bei Auswertung des gesamten Altersbereichs (25 bis 90 Jahre) 30,6 % der Studienteilnehmer myop waren, zeigte sich in der jüngsten Altersgruppe (25 bis 29 Jahre) eine wesentlich höhere Myopie-Prävalenz von 47,2 %. Auch in Österreich wurde in den letzten Jahrzehnten ein ähnlicher Trend beobachtet.<sup>2</sup>

Problematisch an dieser Entwicklung ist vor allem die Assoziation zwischen Achslängenwachstum und der Zunahme des Risikos für eine signifikante Sehbeeinträchtigung: bei Vorliegen einer Myopie mit  $|SE| \leq |-6|$  Dioptrien (D) lag das kumulative Risiko für eine Sehbehinderung für 60-Jährige bei 5,7 % und für 75-jährige bei 39 %.<sup>3</sup> In einer Analyse zeigte sich ab einer Myopie von -6 D pro Zunahme der Myopie um eine weitere Dioptrie eine Risikozunahme für eine myope Makulopathie um 58 %, für ein Offenwinkelglaukom um 20 % und für eine Netzhautabhebung um 30 %.<sup>4</sup> Diese Daten unterstreichen die medizinische Notwendigkeit von Maßnahmen zur Hemmung der Myopieprogression.

Die angeführten visusbedrohenden Komplikationen bilden in Kombination mit dem Anstieg der Myopieprävalenz eine zunehmend relevante Herausforderung für das Gesundheitssystem. Abgesehen von ethischen Aspekten konnten Analysen der Kosteneffektivität zeigen, dass die Prävention der Myopieprogression im Kindes- und Jugendalter kosteneffektiver ist als die Behandlung von Myopie-assoziierten Erkrankungen im Erwachsenenalter.<sup>5</sup>

### Risikofaktoren und Verhaltensempfehlungen

Risikofaktoren für die progrediente Myopie umfassen einerseits genetische Veranlagungen, andererseits in den letzten Jahrzehnten stark zugenommene Verhaltens- und Umweltfaktoren.

#### **Genetik:**

Studien haben gezeigt, dass die elterliche Refraktion einen deutlichen Hinweis auf die spätere Refraktionsentwicklung des Kindes gibt. Etwa 10 % der Kinder emmetroper oder hyperoper Eltern entwickeln eine Myopie. Dieser Werte steigt auf 30 % Myopierisiko, wenn ein Elternteil, bzw. auf bis zu 60 %, wenn beide Eltern myop sind.<sup>6,7</sup> Zu berücksichtigen ist allerdings auch der oft höhere Bildungsstand myoper Eltern, der auch einen Einfluss auf die folgenden Verhaltensfaktoren haben dürfte.

#### **Naharbeit:**

Verhaltensfaktoren wie die Zeit der Naharbeit und der Leseabstand begünstigen die Entwicklung und Progression der Myopie.<sup>6-8</sup>

#### **Lichtexposition:**

Der Aufenthalt unter freiem Himmel ist ein starker Schutzfaktor gegen die Entwicklung einer Myopie. Eine Metaanalyse bisheriger Studien ergab, dass ca. zwei Stunden täglicher Tageslichtexposition das Risiko für das Auftreten von Myopie halbieren.<sup>9</sup> Eine geringe Lichtintensität von 1000 Lux ist bereits protektiv, höhere Werte vermindern die nötige Expositionszeit.<sup>10</sup>

#### **Empfehlungen der Kommission:**

Insbesondere bei Vorliegen von Risikofaktoren einer progredienten Myopie wird einerseits empfohlen, den Kindern eine Aufenthaltszeit im Freien von durchschnittlich 2 Stunden täglich zu ermöglichen. Andererseits sollten die Kinder angehalten werden, einen Leseabstand von 30 cm nicht zu unterschreiten und die Beschäftigung mit elektronischen Displays in der Nahdistanz, insbesondere in der Freizeit, soweit als möglich einzuschränken.

## Pharmakologische Interventionen - Atropin Augentropfen

Atropin ist ein unspezifischer Antagonist von Acetylcholin an den muskarinischen Rezeptoren des Parasympathikus, dessen myopieregulierende Wirkung seit dem 19. Jahrhundert bekannt ist.<sup>11</sup> Nachdem in initialen Studien mit höher dosiertem Atropin (0,5 % oder 1,0 %) die Myopieprogression deutlich reduziert werden konnte, wurden nachfolgend zur Vermeidung von unerwünschten vorübergehenden Nebenwirkungen (Pupillenerweiterung, Blendung, Verschwommensehen) auch niedrigere Konzentrationen getestet.

In der 3-Jahres LAMP-Studie (low-concentration atropine for myopia progression) erhielten mehr als 400 Kinder randomisiert Atropin in Konzentrationen zu 0,05 %, 0,025 %, 0,01 % versus Placebo.<sup>12</sup> Im ersten Jahr reduzierte sich das Achslängenwachstum im Vergleich zur Placebogruppe ( $\Delta = 0,41$  mm) bei Atropin 0,05 % um 0,21 mm, bei Atropin 0,025 % um 0,12 mm und bei Atropin 0,01 % um 0,05 mm; korrespondierend dazu verlangsamte sich die Myopieprogression um 0,54 D, 0,35 D und 0,22 D. Nebenwirkungen traten in den 3 Atropin-Behandlungsgruppen nicht wesentlich häufiger auf als in der Placebogruppe. Im dritten Behandlungsjahr wurde bei der Hälfte der Kinder die Behandlung beendet, um die Beschleunigung der Myopieprogression nach Therapieabbruch zu untersuchen<sup>13</sup>: dieser sogenannte Rebound-Effekt war ausgeprägter bei jüngeren Kindern und höheren Konzentrationen. Bei weitergeführter Behandlung zeigte sich mit allen Atropin-Konzentrationen eine anhaltende Wirksamkeit, die größte weiterhin mit 0,05 %igem Atropin. Eine weitere Erkenntnis dieser Studie war, dass für eine vergleichbare progressionshemmende Wirkung jüngere Kinder eine höhere Atropin-Konzentration benötigten als ältere Kinder.<sup>14</sup>

Während der Großteil der randomisierten kontrollierten Studien zur Atropin-Therapie aus Asien stammt, wurden zuletzt auch zunehmend Ergebnisse von Studien mit kaukasischen Kindern publiziert. In der CHAMP-Studie, einer multizentrischen Studie mit teilnehmenden Kliniken in Nordamerika und Europa, wurden über einen Nachbeobachtungszeitraum von 3 Jahren Atropin 0,01 % und 0,02 % mit Placebo verglichen.<sup>15</sup> Durch Therapie mit Atropin 0,01 % wurde das Achslängenwachstum im Vergleich zu Placebo um 0,13 mm und die Myopieprogression um 0,24 D verlangsamt. Interessanterweise war die Wirksamkeit von Atropin 0,02 % geringer als jene von Atropin 0,01 %. Eventuell können einige überraschende Ergebnisse der CHAMP Studie dadurch erklärt werden, dass eine standardisierte Durchführung in Zeiten der COVID Epidemie erschwert war. In einer weiteren rezenter Studie wurde bei nordamerikanischen Kindern Atropin 0,01 % über einen 2-Jahreszeitraum mit Placebo verglichen: hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich Achslängenwachstum und Myopieprogression.<sup>16</sup> Demgegenüber berichteten große Studien mit kaukasischen Kindern aus Irland und Spanien über ein signifikant geringeres Achslängenwachstum durch Atropin 0,01 % im Vergleich zur Placebogruppe über eine Studiendauer von 2 bzw. 5 Jahren.<sup>17,18</sup>

Als mögliche Ursachen für die potentiell bessere Wirksamkeit von niedrigdosiertem Atropin bei asiatischen Kindern im Vergleich zu kaukasischen Kindern werden Unterschiede in der Irispigmentation (Atropin bindet an Melanin) und die Rate der Myopieprogression diskutiert. Eine mögliche Schlussfolgerung aus den genannten Beobachtungen ist, die Atropin-Therapie bei kaukasischen Kindern, im Falle des Ausbleibens passagerer Nebenwirkungen, mit etwas höheren Konzentrationen zu beginnen.

Entgegen ursprünglichen Bedenken dürften Begleitstoffe den therapeutischen Effekt von Atropin nicht wesentlich beeinflussen.<sup>19</sup>

### Empfehlungen der Kommission:

Grundsätzlich soll die Wahl der Atropin-Konzentration (0,05 %, 0,025 %, 0,01 %) abhängig vom Alter des Kindes und der Progressionsrate erfolgen. Empfehlenswert ist die Applikation der höchsten Atropinkonzentration die gerade noch zu keinem Auftreten von Nebenwirkungen führt, bei Auftreten von Nebenwirkungen wird auf eine niedrigere Konzentration gewechselt.

## Optische Interventionen – Brillen und Kontaktlinsen

Das wirksame Prinzip der optischen Methoden ist – wie auch bei Atropin – noch nicht vollständig geklärt. Im allgemeinen generieren die aktuellen optischen Methoden eine zweite in der Peripherie – teilweise aber auch im parazentralen / zentralen Bereich – vor der Netzhaut liegende zweite Bildschale.<sup>20</sup> Dies scheint ein Stoppsignal für das Augenwachstum darzustellen.

Nach heutigem Wissensstand könnte unser visuelles System in der Lage sein, durch axiale chromatische Aberrationen (Dispersion des optischen Systems) entstandene und dadurch von der Wellenlänge des Lichts und der Ametropie abhängige Unschärfekreise auf der Ebene der Photorezeptoren zu analysieren und zumindest kurzzeitig darauf zu reagieren. Ob diese Fähigkeit den therapeutischen Effekt der zweiten, vor der Netzhaut liegenden Bildschale erklärt oder ob andere Phänomene wie Reduktion des Bildkontrasts oder (im Falle von Multisegmentgläsern) Erhöhung der Ortsfrequenzen auf der Netzhaut ursächlich sind, ist noch nicht geklärt.

Anders als beim pharmakologischen Ansatz, bei dem man derzeit von einer gut definierten Wirksubstanz ausgeht (nur die Konzentration variiert), variieren die Parameter verschiedener optischer Produkte (Form, Größe und Stärke der optisch wirksamen Zonen, bei Kontaktlinsen zusätzlich Wechselwirkungen mit der Augenoberfläche) erheblich. Die Zahl der optischen Designs nimmt immer noch zu.<sup>21</sup> Bis zu einer vollständigen Klärung der Wirkprinzipien ist daher ein Wirknachweis für jedes Produkt durch entsprechende Studien unverzichtbar und kann nicht durch den Hinweis auf die Zugehörigkeit zu einer Produktklasse (defokussierende Brillen oder Kontaktlinsen, Orthokeratologie) ersetzt werden.

Als nicht wirksam zeigten sich monofokale formstabile Kontaktlinsen und die Unterkorrektur mit monofokalen Gläsern oder Kontaktlinsen.<sup>22</sup> Es gibt Hinweise, dass eine Unterkorrektur die Myopieprogression sogar fördern könnte.<sup>23</sup>

## Brillengläser (Multisegmentgläser, Gleitsichtgläser)

Aktuell werden Multisegmentgläser mit DIMS-Technologie und HALT-Technologie empfohlen. Beide Gläser verwenden zwischen 400 und maximal 1020 periphere kleine Sammellinsen mit einem Durchmesser von bis zu 1 mm und einer Brechkraft von ca. 3.5 D zur Erzeugung Richtung Glaskörper verschobener Foci. Beide Produkte konnten eine Hemmung der Myopieprogression von gut 50 % nachweisen. Für die DIMS-Technologie gibt es dazu 1-, 2- 3- und 6-Jahresdaten<sup>24–26</sup> und Ergebnisse über die Verträglichkeit<sup>27,28</sup>, für die HALT-Technologie 1-Jahresdaten<sup>29</sup>. Weitere kleinere Studien konnten ebenfalls den myopiehemmenden Effekt bestätigen, häufig lag dabei dieser jedoch unter 50 %. Bei Gläsern der HALT-Technologie gibt es im europäischen Raum noch keine positive Stellungnahme zur Verkehrssicherheit.

Gleitsichtbrille: Abhängig vom Akkommodationsnahpunkt werden bei Kindern Gleitsichtgläser zur Unterstützung der Akkommodation verschrieben. Beim Blick durch den Fernbereich wirkt der inferiore Teil des Gleitsichtglases peripher defokussierend für den entsprechenden superioren Teil der Netzhaut. Eine geringe Hemmung der Myopieprogression wurde für Gleitsichtgläser nachgewiesen.<sup>30,31</sup> Der Effekt scheint aber geringer zu sein als bei Multisegmentgläsern.

Für alle anderen am österreichischen Markt vertretenen Produkte liegen noch keine positiven Studienergebnisse in englischer oder deutscher Sprache vor. Eine Stellungnahme der Kommission für Refraktion, Optometrie & Kontaktologie bleibt für diese Produkte daher vorerst noch aus.

Eine vielversprechende 1-Jahres Interimsanalyse einer 3-Jahres Studie gibt es zu Gläsern der DOT-Technologie<sup>32</sup>, die auf Kontrastminderung basiert. Die Gläser sind in Österreich noch nicht erhältlich, die 3-Jahres Ergebnisse noch nicht verfügbar. Eine Evaluierung zu diesem Produkt ist daher ebenfalls noch nicht erfolgt.

Empfehlungen der Kommission:

Nach heutiger Studienlage werden Brillengläser mit DIMS oder HALT-Technologie empfohlen.

Ergänzung:

Bei von vornherein grenzwertiger Akkommodationsbreite sollte, wegen der durch Atropin zu erwartenden Nahbeschwerden, eine optische Regulationsmethode bevorzugt werden.

Andererseits sind in Fällen einer manifesten juvenilen Hypoakkommodation oder eines akkommodativen Konvergenzschielens Bifokal- oder Gleitsichtbrillen kombiniert mit der Myopieregulierung durch Atropin alternativlos.

## Defokussierende und orthokeratologische Kontaktlinsen

Zur Myopieprogressionskontrolle eingesetzte Kontaktlinsen wirken teils durch eine zur Peripherie hin ansteigende Additionszone (multifokale weiche und formstabile Linsen). Auf demselben Prinzip wirken orthokeratologische Kontaktlinsen (Ortho-K) durch Abflachung der zentralen Hornhaut mit Aufsteilung der mittleren Peripherie.<sup>33</sup>

Andere Kontaktlinsen besitzen konzentrisch aufgebaute ringförmige Pluszonen (als kombiniertes Design im zentralen Bereich auch mit Ortho-K-Linsen möglich) oder ein asphärisches Design mit vermehrter Schärfentiefe (EDOF-Design). Dadurch entsteht eine mehr oder weniger scharf abgebildete und mehr oder weniger peripher betonte zweite Bildschale vor der Netzhaut.

Mehrere Meta-Analysen belegen die Wirksamkeit von ausgewählten multifokalen und orthokeratologischen Kontaktlinsen.<sup>31,34</sup>

Multifokale Tages-Kontaktlinsen: Eine zweiarmige Studie mit multifokalen Tageslinsen im Vergleich zu monofokalen Linsen an 253 Kindern und einer Dauer von sechs Jahren mit Crossover-Design nach 3 Jahren fand folgende Ergebnisse: In den ersten 3 Jahren reduzierte sich das Achslängenwachstum im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $\Delta = +0,62$  mm) um 0,32 mm; korrespondierend dazu verlangsamte sich die Myopieprogression um 0,73 D (59 %).<sup>35</sup>

Multifokale Monats-Kontaktlinsen: In der BLINK-Studie wurden 294 Kinder randomisiert mit weichen Monatslinsen versorgt: Monofokal oder multifokal (zentral Fernrefraktion) entsprechend einer Addition von +1,5 D oder +2,5 D. In den drei Jahren Studiendauer reduzierte sich das Achslängenwachstum im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $\Delta = +0,66$  mm) mit der Addition +1,5 D um -0,08 mm (12 %,  $\Delta = +0,58$  mm) und mit Addition +2,5 D um -0,23 mm (35 %,  $\Delta = +0,42$  mm); die korrespondierende Hemmung der Myopieprogression betrug 0,16 D (Add. +1,5 D) und 0,45 D (Add. +2,5 D).<sup>36</sup>

Kontaktlinsen im EDOF-Design zeigten hingegen eine Verlangsamung des Bulbuslängenwachstums von ca. 25 %.<sup>37</sup>

Mit orthokeratologischen Kontaktlinsen konnte eine Verlangsamung des Achslängenwachstums um etwa 40 % nachgewiesen werden.<sup>38</sup> Eine Meta-Analyse ergab einen Bulbuslängenunterschied im Vergleich zu den Kontrollgruppen von 0,7 mm in 2 Jahren.<sup>39</sup> Die Quantifizierung der Myopieprogression muss bei Ortho-K über die Messung der Bulbuslänge erfolgen.

Da die peripher defokussierende Wirkung von Ortho-K mit der Korrekturhöhe korreliert, ist eine orthokeratologische Regulationstherapie bei geringer Myopie nicht effizient.<sup>39</sup> Ebenso sollte wegen des zunehmenden Keratitisrisikos bei einer Zunahme der Myopie auf mehr als drei bis vier Dioptrien auf andere Regulationsmethoden umgestellt werden.

Generell bergen Kontaktlinsen, insbesondere im Kindesalter, die Gefahr zwar seltener, aber potentiell erheblicher Schädigung des Auges durch Infektion (Keratitis mit visusbedrohender Narbenbildung). Bei orthokeratologischen Linsen ist dieses Risiko höher und vergleichbar mit über Nacht getragenen konventionellen Kontaktlinsen.<sup>40-43</sup> Daher ist eine detaillierte Aufklärung der Eltern und Kinder über mögliche Komplikationen unerlässlich.

Eine Dezentrierung zeigte zumindest bei Orthokeratologielinsen keine wesentliche Auswirkung auf die Hemmung der Myopieprogression.<sup>44</sup> Da aber noch keine Daten vorliegen, die eine irreguläre Verformung des Augapfels in diesem Fall ausschließen, ist grundsätzlich auf eine optimale Zentrierung regulierender Kontaktlinsen zu achten.

**Empfehlungen der Kommission:**

Bezüglich Höhe der Myopieprogression und des Alters unterscheidet sich die Indikation zur Myopieregulation mit defokussierenden Kontaktlinsen nicht von Multisegmentbrillen und Atropin. Insbesondere bei bereits bestehender höherer Myopie haben defokussierende Kontaktlinsen im Vergleich zu Multisegmentbrillen Vorteile in Bezug auf Gesichtsfeld und Bildgröße. Orthokeratologische Linsen zeigen eine gute Effektivität der Regulierung in einem engeren Anwendungsbereich, über das Risikoprofil dieser Methode muss detailliert aufgeklärt werden.

## Bedeutung des Rebound-Effekts

Da in der Bewertung der Methoden der Myopieregulierung immer wieder angeführt, ist der sogenannte Rebound-Effekt erwähnenswert: Nach Absetzen einer Orthokeratologie oder von Atropin in Dosierungen über 0,1 % zeigte sich ein beschleunigtes Achsenlängenwachstum, sodass der regulierende Effekt teilweise wieder verloren ging.<sup>45,46</sup> Für niedrige Atropinkonzentrationen<sup>45,47</sup> und die DIMS-Brillengläser<sup>26</sup> konnte dies nicht gezeigt werden. Zudem ist dieser Effekt nur in Fällen nachgewiesen, in denen die Intervention noch in der aktiven Wachstumsphase unterbrochen wurde. Es gibt bisher keinen Hinweis, dass bei eingetretener Stabilität ein Rückfall zu erwarten ist. Tritt ein Rebound ein, kann ein gutes Ansprechen bei Wiederbeginn der Therapie erwartet werden.<sup>45,46</sup> Eine Myopieregulation sollte daher erst nach stabilen Verlaufskontrollen von Refraktion und Achsenlänge im therapiefreien Intervall als abgeschlossen angesehen werden.

## Kombinationstherapien

Atropin kann auch mit optischen Methoden kombiniert werden. Ein zusätzlicher Therapieeffekt konnte sowohl durch Kombination von niedrig dosiertem Atropin mit Ortho-K nachgewiesen werden<sup>48-52</sup>, als auch durch Kombination von Atropin mit defokussierenden Kontaktlinsen<sup>53,54</sup> und Kombination von Atropin mit Brillengläsern der DIMS-Technologie<sup>55,56</sup>. Im Rahmen der Kombinationstherapiestudien konnten keine zusätzlichen Nebenwirkungen festgestellt werden.

Der zusätzliche Therapieeffekt könnte einerseits auf voneinander getrennten Wirkmechanismen von Atropin und optischen Methoden basieren. Andererseits kann niedrig dosiertes Atropin zu einer leichten Mydriasis führen die wiederum optische Phänomene von Ortho-K oder Segmentgläsern verstärkt.

Wird mit einer pharmakologischen oder optischen Monotherapie nicht der angestrebte Therapieeffekt erzielt, kann eine Kombinationstherapie versucht werden. In Fällen einer sehr frühen Myopie Erstmanifestation oder einer für das Alter unüblich hohen Myopie kann auch sofort mit einer Kombinationstherapie begonnen werden.

## Zusammenfassende Bemerkungen

Die Assoziation zwischen Ausmaß der Myopie und der Zunahme des Risikos für eine spätere signifikante Sehbeeinträchtigung wurde bereits mehrfach gezeigt. Für den asiatischen Raum gibt es für die angeführten progressionshemmenden Interventionen eine sehr fundierte, mit Metaanalysen belegte Studienlage.<sup>31,34</sup> Der klinische Effekt zwischen den unterschiedlichen Interventionen ist dabei vergleichbar und keiner der untersuchten Methoden kann derzeit ein eindeutiger Vorzug gegeben werden.<sup>31</sup> Für die kaukasische Bevölkerung ist die Evidenz derzeit noch nicht in diesem Ausmaß vorhanden, aufgrund des sehr sicheren Nebenwirkungsprofils (insbesondere für Atropin, Brillengläser und tagsüber getragene Kontaktlinsen) empfehlen wir trotzdem die Einleitung der oben beschriebenen progressionshemmenden Interventionen.

Auch wenn die aktuelle Studienlage den Schluss nahelegt, dass durch diese Interventionen das Risiko für spätere Myopie bedingte Komplikationen gesenkt werden kann, fehlt hierfür noch der Beweis. Insbesondere durchgeführte Nachuntersuchungen von Teilnehmern der ATOM-Studien fordern dringend auch Untersuchungen in diese Richtung.<sup>57</sup> Dieser Aspekt sollte auch im Rahmen der Aufklärung vor einer geplanten Intervention nicht vergessen werden.

## Referenzen

1. Williams KM, Verhoeven VJM, Cumberland P, Bertelsen G, Wolfram C, Buitendijk GHS, Hofman A, van Duijn CM, Vingerling JR, Kuijpers RWAM, Höhn R, Mirshahi A, Khawaja AP, Luben RN, Erke MG, von Hanno T, Mahroo O, Hogg R, Gieger C, Cougnard-Grégoire A, Anastasopoulos E, Bron A, Dartigues JF, Korobelnik JF, Creuzot-Garcher C, Topouzis F, Delcourt C, Rahi J, Meitinger T, Fletcher A, Foster PJ, Pfeiffer N, Klaver CCW, Hammond CJ. Prevalence of refractive error in Europe: the European Eye Epidemiology (E(3)) Consortium. *Eur J Epidemiol*. 2015;30(4):305-315. doi:10.1007/s10654-015-0010-0
2. Yang L, Vass C, Smith L, Juan A, Waldhör T. Thirty-five-year trend in the prevalence of refractive error in Austrian conscripts based on 1.5 million participants. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(10):1338-1344. doi:10.1136/bjophthalmol-2019-315024
3. Tideman JWL, Snabel MCC, Tedja MS, Van Rijn GA, Wong KT, Kuijpers RWAM, Vingerling JR, Hofman A, Buitendijk GHS, Keunen JEE, Boon CJF, Geerards AJM, Luyten GPM, Verhoeven VJM, Klaver CCW. Association of Axial Length With Risk of Uncorrectable Visual Impairment for Europeans With Myopia. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(12):1355. doi:10.1001/jamaophthalmol.2016.4009
4. Bullimore MA, Ritchey ER, Shah S, Leveziel N, Bourne RRA, Flitcroft DI. The Risks and Benefits of Myopia Control. *Ophthalmology*. 2021;128(11):1561-1579. doi:10.1016/j.ophtha.2021.04.032
5. Agyekum S, Chan PP, Zhang Y, Huo Z, Yip BHK, Ip P, Tham CC, Chen LJ, Zhang XJ, Pang CP, Yam JC. Cost-effectiveness analysis of myopia management: A systematic review. *Front Public Health*. 2023;11:1093836. doi:10.3389/fpubh.2023.1093836
6. French AN, Morgan IG, Mitchell P, Rose KA. Risk factors for incident myopia in Australian schoolchildren: the Sydney adolescent vascular and eye study. *Ophthalmology*. 2013;120(10):2100-2108. doi:10.1016/j.ophtha.2013.02.035
7. Mutti DO, Mitchell GL, Moeschberger ML, Jones LA, Zadnik K. Parental myopia, near work, school achievement, and children's refractive error. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(12):3633-3640.
8. Flitcroft DI. The complex interactions of retinal, optical and environmental factors in myopia aetiology. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2012;31(6):622-660. doi:10.1016/j.preteyeres.2012.06.004
9. Xiong S, Sankaridurg P, Naduvilath T, Zang J, Zou H, Zhu J, Lv M, He X, Xu X. Time spent in outdoor activities in relation to myopia prevention and control: a meta-analysis and systematic review. *Acta Ophthalmol*. 2017;95(6):551-566. doi:10.1111/aos.13403
10. Wu PC, Chen CT, Lin KK, Sun CC, Kuo CN, Huang HM, Poon YC, Yang ML, Chen CY, Huang JC, Wu PC, Yang IH, Yu HJ, Fang PC, Tsai CL, Chiou ST, Yang YH. Myopia Prevention and Outdoor Light Intensity in a School-Based Cluster Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2018;125(8):1239-1250. doi:10.1016/j.ophtha.2017.12.011
11. de Jong PTVM. Myopia: its historical contexts. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(8):1021-1027. doi:10.1136/bjophthalmol-2017-311625
12. Yam JC, Jiang Y, Tang SM, Law AKP, Chan JJ, Wong E, Ko ST, Young AL, Tham CC, Chen LJ, Pang CP. Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study. *Ophthalmology*. 2019;126(1):113-124. doi:10.1016/j.ophtha.2018.05.029
13. Yam JC, Zhang XJ, Zhang Y, Wang YM, Tang SM, Li FF, Kam KW, Ko ST, Yip BHK, Young AL, Tham CC, Chen LJ, Pang CP. Three-Year Clinical Trial of Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: Continued Versus Washout. *Ophthalmology*. 2022;129(3):308-321. doi:10.1016/j.ophtha.2021.10.002
14. Li FF, Zhang Y, Zhang X, Yip BHK, Tang SM, Kam KW, Young AL, Chen LJ, Tham CC, Pang CP, Yam JC. Age Effect on Treatment Responses to 0.05%, 0.025%, and 0.01% Atropine. *Ophthalmology*. 2021;128(8):1180-1187. doi:10.1016/j.ophtha.2020.12.036

15. Zadnik K, Schulman E, Flitcroft I, Fogt JS, Blumenfeld LC, Fong TM, Lang E, Hemmati HD, Chandler SP, CHAMP Trial Group Investigators, Aune C, Ayet I, Bell DJ, Bodack M, Colburn J, Cotter S, Dahlmann-Noor A, Glaser S, Hoekel J, Iacono D, Jenewein E, Klaver C, Lichtenstein S, Liu C, Loughman J, Nagy Z, Paul M, Schmitt M, Silbert D, Singh S, Twelker D, Vera-Diaz F, Wang D, Willoughby C, Buck N, Bailey M, Schuck W, Ballering L, Spiegel R, Ong T, Nadal M, Novello M, Kappelhof J, Gonzalez N, Larkin G, Somberg K, Killian A, Castellana J, Crockett S. Efficacy and Safety of 0.01% and 0.02% Atropine for the Treatment of Pediatric Myopia Progression Over 3 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2023;141(10):990. doi:10.1001/jamaophthalmol.2023.2097
16. Repka MX, Weise KK, Chandler DL, Wu R, Melia BM, Manny RE, Kehler LAF, Jordan CO, Raghuram A, Summers AI, Lee KA, Petersen DB, Erzurum SA, Pang Y, Lenhart PD, Ticho BH, Beck RW, Kraker RT, Holmes JM, Cotter SA, Pediatric Eye Disease Investigator Group, Alexopoulos DD, Allen M, Anderson HA, Austin DS, Black SC, Boyle NM, Casey GA, Chandler MA, Chinn R, Clausius DA, Colon BJ, Conner CL, Curtis LT, Dinani Z, Donahue Q, Dubois M, Evans PL, Fimbel BP, Fowler MK, Golden RP, Harper BG, Henderson RJ, Ho DH, Hoepner JE, Hopkins KB, Jenks AS, Kaplon JD, Khan S, Koutnik CA, Kuo AF, Lee J, Martinez MM, Marusic SM, McGregor ML, McMurtrey JR, Miller KB, Mokka PL, Montejó J, Morrell BA, Nylin E, Odom KC, Ortiz G, Parra SA, Perkins KJ, Plum LW, Redenbo EF, Robinson JL, Stutz KM, Sutherland DR, Teodorescu MX, Torgensen LL, Toro DO, Turner PB, Weil NC, Wiecek EK, Wilkins CS, Woodard VC, Woodruff KM, Yin H, Yumang ML, Yamada T, Ekdawi NS, Leske DA, Wallace DK, Christian ML, Glaser SR, Birch EE, Chen AM, Christiansen SP, Enyedi LB, Everett DF, Freedman SF, Good WV, Jenewein EC, London R, Manh VM, Morrison DG, et al. Low-Dose 0.01% Atropine Eye Drops vs Placebo for Myopia Control: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2023;141(8):756. doi:10.1001/jamaophthalmol.2023.2855
17. Loughman J, Kobias-Acquah E, Lingham G, Butler J, Loskutova E, Mackey DA, Lee SSY, Flitcroft DI. Myopia outcome study of atropine in children: Two-year result of daily 0.01% atropine in a European population. *Acta Ophthalmologica.* 2024;102(3). doi:10.1111/aos.15761
18. Moriche-Carretero M, Revilla-Amores R, Gutiérrez-Blanco A, Moreno-Morillo FJ, Martínez-Pérez C, Sánchez-Tena MÁ, Álvarez-Peregrina C. Five-year results of atropine 0.01% efficacy in the myopia control in a European population. *Br J Ophthalmol.* 2024;108(5):715-719. doi:10.1136/bjo-2022-322808
19. Austermann H, Schaeffel F, Mathis U, Hund V, Mußhoff F, Ziemssen F, Schnichels S. Corneal Penetration of Low-Dose Atropine Eye Drops. *JCM.* 2021;10(4):588. doi:10.3390/jcm10040588
20. Loertscher M, Backhouse S, Phillips JR. Multifocal Orthokeratology versus Conventional Orthokeratology for Myopia Control: A Paired-Eye Study. *JCM.* 2021;10(3):447. doi:10.3390/jcm10030447
21. Sankaridurg P, Berntsen DA, Bullimore MA, Cho P, Flitcroft I, Gawne TJ, Gifford KL, Jong M, Kang P, Ostrin LA, Santodomingo-Rubido J, Wildsoet C, Wolffsohn JS. IMI 2023 Digest. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2023;64(6):7. doi:10.1167/iovs.64.6.7
22. Li SY, Li SM, Zhou YH, Liu LR, Li H, Kang MT, Zhan SY, Wang N, Millodot M. Effect of undercorrection on myopia progression in 12-year-old children. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015;253(8):1363-1368. doi:10.1007/s00417-015-3053-8
23. Chung K, Mohidin N, O'Leary DJ. Undercorrection of myopia enhances rather than inhibits myopia progression. *Vision Res.* 2002;42(22):2555-2559. doi:10.1016/s0042-6989(02)00258-4
24. Lam CSY, Tang WC, Tse DYY, Lee RPK, Chun RKM, Hasegawa K, Qi H, Hatanaka T, To CH. Defocus Incorporated Multiple Segments (DIMS) spectacle lenses slow myopia progression: a 2-year randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol.* 2020;104(3):363-368. doi:10.1136/bjophthalmol-2018-313739
25. Lam CS, Tang WC, Lee PH, Zhang HY, Qi H, Hasegawa K, To CH. Myopia control effect of defocus incorporated multiple segments (DIMS) spectacle lens in Chinese children: results of a 3-year follow-up study. *Br J Ophthalmol.* 2022;106(8):1110-1114. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-317664
26. Lam CSY, Tang WC, Zhang HY, Lee PH, Tse DYY, Qi H, Vlasak N, To CH. Long-term myopia control effect and safety in children wearing DIMS spectacle lenses for 6 years. *Sci Rep.* 2023;13(1):5475. doi:10.1038/s41598-023-32700-7

27. Lu Y, Lin Z, Wen L, Gao W, Pan L, Li X, Yang Z, Lan W. The Adaptation and Acceptance of Defocus Incorporated Multiple Segment Lens for Chinese Children. *Am J Ophthalmol*. 2020;211:207-216. doi:10.1016/j.ajo.2019.12.002
28. Kaymak H, Mattern AI, Graff B, Neller K, Langenbucher A, Seitz B, Schwahn H. Safety of DIMS Spectacle Lenses and Atropine as Combination Therapy for Myopia Progression. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2022;239(10):1197-1205. doi:10.1055/a-1930-7116
29. Bao J, Huang Y, Li X, Yang A, Zhou F, Wu J, Wang C, Li Y, Lim EW, Spiegel DP, Drobe B, Chen H. Spectacle Lenses With Aspherical Lenslets for Myopia Control vs Single-Vision Spectacle Lenses: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2022;140(5):472. doi:10.1001/jamaophthalmol.2022.0401
30. COMET Group. Myopia stabilization and associated factors among participants in the Correction of Myopia Evaluation Trial (COMET). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(13):7871-7884. doi:10.1167/iovs.13-12403
31. Lawrenson JG, Shah R, Huntjens B, Downie LE, Virgili G, Dhakal R, Verkicharla PK, Li D, Mavi S, Kernohan A, Li T, Walline JJ. Interventions for myopia control in children: a living systematic review and network meta-analysis. Cochrane Eyes and Vision Group, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023;2023(2). doi:10.1002/14651858.CD014758.pub2
32. Rappon J, Chung C, Young G, Hunt C, Neitz J, Neitz M, Chalberg T. Control of myopia using diffusion optics spectacle lenses: 12-month results of a randomised controlled, efficacy and safety study (CYPRESS). *Br J Ophthalmol*. 2023;107(11):1709-1715. doi:10.1136/bjo-2021-321005
33. Queirós A, Amorim-de-Sousa A, Lopes-Ferreira D, Villa-Collar C, Gutiérrez ÁR, González-Méijome JM. Relative peripheral refraction across 4 meridians after orthokeratology and LASIK surgery. *Eye Vis (Lond)*. 2018;5:12. doi:10.1186/s40662-018-0106-1
34. Lanca C, Pang CP, Grzybowski A. Effectiveness of myopia control interventions: A systematic review of 12 randomized control trials published between 2019 and 2021. *Front Public Health*. 2023;11:1125000. doi:10.3389/fpubh.2023.1125000
35. Chamberlain P, Bradley A, Arumugam B, Hammond D, McNally J, Logan NS, Jones D, Ngo C, Peixoto-de-Matos SC, Hunt C, Young G. Long-term Effect of Dual-focus Contact Lenses on Myopia Progression in Children: A 6-year Multicenter Clinical Trial. *Optom Vis Sci*. 2022;99(3):204-212. doi:10.1097/OPX.0000000000001873
36. Walline JJ, Walker MK, Mutti DO, Jones-Jordan LA, Sinnott LT, Giannoni AG, Bickle KM, Schulle KL, Nixon A, Pierce GE, Berntsen DA, for the BLINK Study Group. Effect of High Add Power, Medium Add Power, or Single-Vision Contact Lenses on Myopia Progression in Children: The BLINK Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(6):571. doi:10.1001/jama.2020.10834
37. Sankaridurg P, Bakaraju RC, Naduvilath T, Chen X, Weng R, Tilia D, Xu P, Li W, Conrad F, Smith EL, Ehrmann K. Myopia control with novel central and peripheral plus contact lenses and extended depth of focus contact lenses: 2 year results from a randomised clinical trial. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2019;39(4):294-307. doi:10.1111/opo.12621
38. Cho P, Cheung SW. Retardation of myopia in Orthokeratology (ROMIO) study: a 2-year randomized clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(11):7077-7085. doi:10.1167/iovs.12-10565
39. Sun Y, Xu F, Zhang T, Liu M, Wang D, Chen Y, Liu Q. Orthokeratology to control myopia progression: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124535. doi:10.1371/journal.pone.0124535
40. VanderVeen DK, Kraker RT, Pineles SL, Hutchinson AK, Wilson LB, Galvin JA, Lambert SR. Use of Orthokeratology for the Prevention of Myopic Progression in Children: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2019;126(4):623-636. doi:10.1016/j.ophtha.2018.11.026



41. Kam KW, Yung W, Li GKH, Chen LJ, Young AL. Infectious keratitis and orthokeratology lens use: a systematic review. *Infection*. 2017;45(6):727-735. doi:10.1007/s15010-017-1023-2
42. Scanzera AC, Tu EY, Joslin CE. Acanthamoeba Keratitis in Minors With Orthokeratology (OK) Lens Use: A Case Series. *Eye Contact Lens*. 2021;47(2):71-73. doi:10.1097/ICL.0000000000000728
43. Aschauer J, Klimek M, Donner R, Lammer J, Roberts P, Schmidinger G. Akanthamöbenkeratitiden in Jugendlichen mit Orthokeratologielinsen. *Spektrum Augenheilkd*. Published online February 7, 2023. doi:10.1007/s00717-023-00536-1
44. Sun L, Li ZX, Chen Y, He ZQ, Song HX. The effect of orthokeratology treatment zone decentration on myopia progression. *BMC Ophthalmol*. 2022;22(1):76. doi:10.1186/s12886-022-02310-4
45. Chia A, Lu QS, Tan D. Five-Year Clinical Trial on Atropine for the Treatment of Myopia 2: Myopia Control with Atropine 0.01% Eyedrops. *Ophthalmology*. 2016;123(2):391-399. doi:10.1016/j.ophtha.2015.07.004
46. Cho P, Cheung SW. Discontinuation of orthokeratology on eyeball elongation (DOEE). *Cont Lens Anterior Eye*. 2017;40(2):82-87. doi:10.1016/j.clae.2016.12.002
47. Yu S, Gao S, Sun G, Pang X, Li X, Li B, Wang M, Ma N, Huang C, Fu A. Axial elongation after stopping 0.01% atropine in combined orthokeratology lens with 0.01% atropine: a two-year randomized, double-masked, placebo-controlled, cross-over trial. Published online May 16, 2023. doi:10.21203/rs.3.rs-2915207/v1
48. Kinoshita N, Konno Y, Hamada N, Kanda Y, Shimmura-Tomita M, Kaburaki T, Kakehashi A. Efficacy of combined orthokeratology and 0.01% atropine solution for slowing axial elongation in children with myopia: a 2-year randomised trial. *Sci Rep*. 2020;10(1):12750. doi:10.1038/s41598-020-69710-8
49. Yu Y, Liu J. The effect of 0.01% atropine and orthokeratology on ocular axial elongation for myopia children: A meta-analysis (a PRISMA-compliant article). *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(18):e29191. doi:10.1097/MD.00000000000029191
50. Zheng NN, Tan KW. The synergistic efficacy and safety of combined low-concentration atropine and orthokeratology for slowing the progression of myopia: A meta-analysis. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2022;42(6):1214-1226. doi:10.1111/opo.13029
51. Tsai HR, Wang JH, Huang HK, Chen TL, Chen PW, Chiu CJ. Efficacy of atropine, orthokeratology, and combined atropine with orthokeratology for childhood myopia: A systematic review and network meta-analysis. *J Formos Med Assoc*. 2022;121(12):2490-2500. doi:10.1016/j.jfma.2022.05.005
52. Yang N, Bai J, Liu L. Low concentration atropine combined with orthokeratology in the treatment of axial elongation in children with myopia: A meta-analysis. *Eur J Ophthalmol*. 2022;32(1):221-228. doi:10.1177/1120672121998903
53. Jones JH, Mutti DO, Jones-Jordan LA, Walline JJ. Effect of Combining 0.01% Atropine with Soft Multifocal Contact Lenses on Myopia Progression in Children. *Optom Vis Sci*. 2022;99(5):434-442. doi:10.1097/OPX.0000000000001884
54. Erdinest N, London N, Lavy I, Landau D, Ben Ephraim Noyman D, Levinger N, Morad Y. Low-Concentration Atropine Monotherapy vs. Combined with MiSight 1 Day Contact Lenses for Myopia Management. *Vision (Basel)*. 2022;6(4):73. doi:10.3390/vision6040073
55. Huang Z, Chen XF, He T, Tang Y, Du CX. Synergistic effects of defocus-incorporated multiple segments and atropine in slowing the progression of myopia. *Sci Rep*. 2022;12(1):22311. doi:10.1038/s41598-022-25599-z
56. Nucci P, Lembo A, Schiavetti I, Shah R, Edgar DF, Evans BJW. 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;18(2):e0281816. doi:10.1371/journal.pone.0281816

57. Li Y, Yip M, Ning Y, Chung J, Toh A, Leow C, Liu N, Ting D, Schmetterer L, Saw SM, Jonas JB, Chia A, Ang M. Topical Atropine for Childhood Myopia Control: The Atropine Treatment Long-Term Assessment Study. *JAMA Ophthalmol.* 2024;142(1):15-23. doi:10.1001/jamaophthalmol.2023.5467