



STRATEGIE PER RIDURRE LA PROGRESSIONE DELLA MIOPIA

La miopia è diventata una delle principali preoccupazioni per la salute della vista a causa della sua crescente incidenza in tutto il mondo. Il ruolo della genetica nello sviluppo della miopia non è del tutto chiaro, se non per il fatto che il rischio di diventare miopi è maggiore se entrambi i genitori sono miopi. L'aumento dell'incidenza della miopia a livello globale è preoccupante perché la maggior parte della miopia è dovuta all'allungamento assiale (cioè a un bulbo oculare più lungo). Ciò comporta un aumento del rischio di formazione di cataratta, di sviluppo di glaucoma, di distacco della retina e di maculopatia miopica in età adulta. Inoltre, quando la miopia non viene corretta, possono verificarsi deficit funzionali e ripercussioni sulle scelte professionali. Per questo motivo si è cercato di sviluppare interventi per ridurre la progressione della miopia, principalmente riducendo la crescita eccessiva del bulbo oculare durante l'infanzia.

COSA NON FUNZIONA O HA UN EFFETTO MINIMO

- 1. Sottocorrezione:** i dati provenienti da studi clinici prospettici suggeriscono che la sottocorrezione della miopia aumenta o non ha alcun effetto sulla progressione della miopia.⁽¹⁻⁶⁾ La sottocorrezione non rallenta la progressione della miopia e non dovrebbe più essere consigliata.
- 2. Occhiali con fori:** nessun effetto
- 3. Occhiali che bloccano la luce blu:** nessun effetto
- 4. Lenti bifocali:** studi clinici randomizzati condotti negli Stati Uniti, in Finlandia e in Danimarca non hanno mostrato un rallentamento significativo della miopia con le sole lenti bifocali.⁽⁷⁻¹⁰⁾ Gli unici risultati promettenti, con una riduzione del 39%, sono stati riportati da Cheng et al. in un gruppo di bambini cinesi e canadesi, ma non sono stati confermati da altri studi.⁽¹¹⁾
- 5. Lenti addizionali progressive per occhiali:** l'uso di lenti addizionali progressive (PAL) ha prodotto effetti relativamente modesti.⁽¹²⁻¹⁶⁾ Lo studio di valutazione della correzione della miopia (COMET, uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco) ha concluso che l'effetto complessivo del trattamento a 3 anni era statisticamente significativo ma non clinicamente significativo.⁽¹⁷⁾ Gli effetti del trattamento a 3 anni sono diminuiti ulteriormente dopo 5 anni.^(18,19) Complessivamente le lenti multifocali (occhiali bifocali o lenti progressive addizionate) hanno prodotto uno scarso effetto nel rallentare la progressione della miopia.
- 6. Lenti per occhiali correttivi periferici plus / defocus:** sebbene sia stato ipotizzato che il defocus ipermetropico periferico retinico possa determinare un ulteriore allungamento assiale, le lenti asferiche sviluppate per ridurre il defocus ipermetropico periferico relativo non hanno portato a una riduzione significativa del tasso di progressione della miopia o dell'allungamento assiale.⁽²⁰⁻²²⁾ Non è stato riscontrato alcun beneficio nemmeno nelle PAL asferiche positive (PA-PAL), che combinano una correzione del defocus periferico con una zona di addizione progressiva per ridurre il ritardo di accomodazione durante il lavoro da vicino e il defocus ipermetropico nella retina periferica quando si guarda attraverso la porzione di lente per lontano.⁽²³⁾ Si noti che le lenti di nuova concezione che affrontano ancora il defocus periferico sono discusse di seguito e sembrano funzionare.
- 7. Lenti a contatto morbide monofocali diurne / lenti a contatto rigide gas-permeabili:** la riduzione della progressione della miopia e dell'allungamento della lunghezza assiale nei bambini che indossano lenti a contatto monofocali o lenti a contatto rigide gas-permeabili è risultata minima o nulla.⁽²⁴⁻³¹⁾

COSA SEMBRA FUNZIONARE

Interventi comportamentali

- 1. Aumento del tempo trascorso all'aperto:** mentre le evidenze di tutti gli studi iniziali ^(89,90) fino a quelli più recenti ^(91,92) suggeriscono che l'aumento del tempo trascorso all'aperto è efficace nel prevenire l'insorgenza della miopia, non è ancora chiaro se il tempo trascorso all'aperto sia efficace nel rallentare la progressione in occhi già miopi; alcuni studi dimostrano che lo è ⁽⁹²⁾ e altri che non lo è ⁽⁹¹⁾. Studi su bambini di età compresa tra i 6 e gli 8 anni confinati in casa durante l'isolamento dovuto alla pandemia COVID hanno mostrato un significativo spostamento della miopia ^(93,94,99). Il consiglio è quindi che se i genitori sono miopi e il bambino non lo è, almeno 2 ore ⁽⁹⁰⁾ di esposizione alla luce del giorno contribuiranno a prevenire l'insorgenza della miopia. Anche se l'insorgenza della miopia è già avvenuta, 2 ore di esposizione alla luce del giorno rappresentano un piccolo cambiamento comportamentale che potrebbe essere utile.
- 2. Riduzione del tempo trascorso su smartphone/dispositivi digitali/attività di prossimità:** in una revisione sistematica e meta-analisi che ha preso in esame tutti i dati rilevanti pubblicati tra il 1989 e il 2014, è emerso che una maggiore quantità di tempo dedicata a compiti da vicino è associata a un rischio più elevato di miopia; le probabilità di miopia aumentano del 2% per ogni diottria/ora di lavoro da vicino a settimana ⁽⁹⁷⁾. Utilizzando misure oggettive del lavoro da vicino e dell'intensità luminosa, è stato dimostrato che una distanza di lavoro inferiore a 20 cm, indipendentemente dall'intensità luminosa, è un fattore di rischio per la progressione della miopia ⁽⁹⁶⁾. Non solo il lavoro da vicino è correlato a un aumento della miopia, ma anche l'aumento dell'uso di smartphone è correlato a un aumento della miopia ^(98,100): in uno studio molto ampio è stato dimostrato che il possesso di uno smartphone e il suo successivo uso in casa è un fattore di rischio per la progressione della miopia. Le attività lavorative da vicino fanno parte dell'educazione quotidiana nel mondo di oggi. Non è chiaro se una pausa dai lavori da vicino sia protettiva per lo sviluppo della miopia. Tuttavia, evitare che i bambini leggano in condizioni di scarsa illuminazione, soprattutto di notte nei loro letti, sembra essere protettivo. Per i bambini che studiano a casa, i primi dati suggeriscono che l'uso di televisori o proiettori che aumentano la distanza di visione, o almeno una distanza di visione superiore a 20 cm, sembra essere protettivo.

Trattamento ottico

- 1. Lenti per occhiali:** esistono due lenti relativamente nuove.
 - a. Lenti per occhiali con tecnologia D.I.M.S. (defocus incorporated multisegment).** Questa lente per occhiali a doppia focalizzazione è costituita da una zona ottica centrale per la distanza di 9 mm di diametro, circondata da una zona anulare medio-periferica che comprende molteplici (396) piccoli segmenti rotondi di circa 1,03 mm di diametro con un potere aggiunto di +3,50 diottrie, per consentire contemporaneamente una visione centrale chiara e introdurre una defocalizzazione miopica nella retina periferica. In uno studio randomizzato in doppia maschera della durata di due anni che ha incluso 183 bambini cinesi miopi (93 gruppo DIMS/90 gruppo di controllo) di età compresa tra 8 e 13 anni, l'effetto di controllo della miopia è stato del 50%. La progressione miopica media nell'arco di due anni è stata inferiore nel gruppo DIMS ($-0,41 \pm 0,06$ D) rispetto al gruppo di controllo che indossava lenti monofocali ($-0,85 \pm 0,08$ D). Anche l'allungamento assiale medio era inferiore nel gruppo DIMS rispetto al gruppo con lenti monofocali ($0,21 \pm 0,02$ mm contro $0,55 \pm 0,02$ mm). ⁽³²⁾ Sebbene il successivo studio a 3 anni abbia dimostrato che l'effetto di controllo della miopia si è mantenuto nel terzo anno nei bambini che avevano utilizzato gli occhiali DIMS nei 2 anni precedenti e si è dimostrato anche nei bambini che sono passati dalle lenti SV alle lenti DIMS, lo studio non era randomizzato. ⁽³³⁾ L'effetto di controllo della miopia delle lenti DIMS è stato migliore nei bambini con refrazione periferica relativa (RPR) ipermetrope al basale rispetto a quelli con RPR miopico. ⁽³⁴⁾ Inoltre, in condizioni di sguardo temporale e nasale, l'acuità visiva con le lenti DIMS è diminuita di $0,23 \pm 0,19$ logMAR rispetto alle lenti a visione singola (SV). Una diminuzione della sensibilità al contrasto nelle lenti DIMS solo nelle condizioni di sguardo nasale e

temporale e di soli $-0,12 \pm 0,20$ e $-0,18 \pm 0,20$ logCS, rispettivamente, corrisponde a un defocus di circa 0,5 dpt.^(35,36) La visione sfocata medio-periferica è stata la principale lamentela visiva, che è stata notata solo una o due volte al giorno.⁽³⁷⁾

- b. Lenti per occhiali con tecnologia H.A.L.T. (Highly Aspherical Lenslet Target): 175 bambini (54 gruppo HAL/ 53 gruppo SAL/ 50 gruppo di controllo) di età compresa tra gli 8 e i 13 anni con miopia compresa tra $-0,75$ D e $-4,75$ D sono stati randomizzati a ricevere lenti per occhiali con lenti altamente asferiche (HAL), lenti per occhiali con lenti leggermente asferiche (SAL) o lenti per occhiali a visione singola (SVL). Invece di focalizzare la luce su due superfici distinte, come nel caso delle lenti defocus concorrenti, queste lenti asferiche deviano i raggi di luce in modo continuo e non lineare, creando una quantità tri-dimensionale di luce davanti alla retina, definita volume di defocus miopico (VoMD). I risultati a un anno hanno dimostrato un rallentamento della progressione della miopia di 0,53 D (67%) e 0,33 D (41%) e un rallentamento dell'allungamento assiale di 0,23 mm (64%) e 0,11 mm (31%) con HAL e SAL.⁽³⁸⁾ Dopo 2 anni, le lenti HAL e SAL hanno rallentato la progressione della miopia rispettivamente di 0,80 e 0,42 D, e l'allungamento assiale di 0,35 e 0,18 mm.⁽³⁹⁾ L'efficacia del controllo della miopia delle lenti per occhiali con asferiche aumenta con l'asfericità delle lenti. L'acuità visiva a basso contrasto e la lettura erano leggermente ridotte, mentre l'acuità visiva ad alto contrasto era inalterata quando si fissava attraverso la periferia delle nuove lenti.⁽⁴⁰⁾

2. Lenti a contatto: esistono due tipi di interventi con lenti a contatto con due differenti geometrie.

- a. Dual Concentric Ring Design e sistema EDOF. Queste lenti a contatto morbide multifocali a zone concentriche hanno un design a distanza centrale e comprendono lenti con anelli concentrici come zone distinte di pluspotere relativo e lenti con design a gradiente che presentano un pluspotere relativo crescente verso la periferia della lente. Le lenti a contatto morbide multifocali hanno dimostrato una riduzione della progressione della miopia in media del 36,4% e una diminuzione dell'allungamento assiale del 37,9%.⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾ Con la lente a contatto MiSight, che contiene un'ampia area centrale di correzione della distanza di 3,36 mm circondata da zone concentriche di poteri alternati per lontano e per vicino per produrre due piani focali, la variazione dell'errore refrattivo sferico equivalente in un periodo di 3 anni in 144 bambini di età compresa tra gli 8 e i 12 anni è stata di $-0,51 \pm 0,64$ contro $-1,24 \pm 0,61$ D (riduzione del 59%) rispetto alle lenti a contatto monofocali.^(45,46) Analogamente, la variazione media della lunghezza assiale è stata di $0,30 \pm 0,27$ mm rispetto a $0,62 \pm 0,30$ mm (riduzione del 52%). Da notare che l'efficacia della lente MiSight potrebbe essere stata leggermente sovrastimata in quanto i soggetti del braccio di trattamento erano più anziani di circa 1 anno rispetto al gruppo di lenti monofocali. Una recente pubblicazione ha dimostrato che queste lenti a contatto morbide a doppia focalizzazione continuano a rallentare la progressione della miopia nei bambini in un periodo di 6 anni mostrando un accumulo dell'effetto. L'ipermetropia periferica relativa a 30° e 40° nasali e 40° temporali rispetto alla fovea è risultata significativamente correlata alla riduzione della progressione dell'errore refrattivo miopico e all'entità dell'allungamento assiale.⁽⁴⁸⁾
- b. Lo studio clinico randomizzato BLINK (Bifocal Lenses in Near-sighted Kids) ha esaminato l'efficacia delle lenti a contatto con una correzione centrale della miopia più un potere di addizione elevato (+2,50 diottrie) o medio (+1,50 diottrie) alla zona concentrica periferica rispetto alle lenti a contatto monofocali (senza addizione) in 292 partecipanti di età pari a $10,3 \pm 1,2$ anni con un errore refrattivo sferico equivalente medio di $-2,39 \pm 1,00$ D.⁽⁴⁹⁾ La differenza nella progressione della miopia a tre anni aggiustata tra il gruppo ad alto potere di addizione e il gruppo a visione singola è stata di $-0,46$ D e $-0,23$ mm, tra il gruppo ad alto potere di addizione e il gruppo a medio potere di addizione è stata di $-0,30$ D e $-0,16$ mm e tra il gruppo a medio potere di addizione e il gruppo a visione singola è stata di $-0,16$ D e $-0,07$ mm. La significatività statistica è stata raggiunta solo per il gruppo ad alto potere aggiuntivo. Rimane quindi da determinare la distribuzione ottimale del potere refrattivo per massimizzare il controllo della miopia senza impattare sulla visione funzionale.

- 3. Ortocheratologia:** Nell'ortocheratologia notturna (OK) il paziente indossa lenti a contatto a geometria inversa durante la notte per appiattire temporaneamente la cornea e fornire una visione chiara durante il giorno senza occhiali o lenti a contatto. La riduzione della miopia (fino a -6 D) è ottenuta grazie all'assottigliamento dell'epitelio corneale centrale, e all'ispessimento epiteliale e stromale medio-periferico. Studi clinici randomizzati sul controllo della miopia con l'ortocheratologia hanno dimostrato un allungamento assiale significativamente più lento nei bambini che indossano lenti ortocheratologiche rispetto ai bambini che indossano occhiali monofocali. In una recente meta-analisi, l'effetto dell'OK è stato descritto come modestamente benefico.⁽⁵⁰⁻⁶⁹⁾ L'effetto complessivo è una riduzione del 50% della progressione della miopia in 2 anni, con un alto tasso di abbandono in alcuni studi. Pochi studi suggeriscono anche che l'efficacia relativa del trattamento può diminuire nel tempo.^(54,70,71) La ricerca per comprendere il meccanismo alla base dell'effetto di controllo della miopia della lente OK è in corso, anche se l'ipotesi è una riduzione dell'ipermetropia periferica relativa causata dalla variazione della curvatura della superficie corneale medio-periferica. Le fasce d'età più giovani e i soggetti con dimensioni pupillari superiori alla media possono avere un effetto maggiore con la lente OK. Il rimbalzo può verificarsi dopo l'interruzione o il passaggio a un trattamento refrattivo alternativo. Le potenziali complicanze includono cheratite microbica, formazione di anelli pigmentati e alterazione del pattern nervoso corneale (linee fibrillari). Il rischio stimato di cheratite microbica nei bambini che indossano lenti OK è di 13,9/10.000 anni-paziente, contro i 7,7/10.000 di tutti i portatori di OK. Questo dato contrasta con il rischio nei portatori di lenti corneali gas-permeabili a uso quotidiano (1,2/10.000) ed è abbastanza simile al rischio nei portatori di lenti a contatto morbide a uso prolungato.^(72,73)

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Atropina collirio: l'atropina blocca i recettori muscarinici in modo non selettivo. I recettori muscarinici sono presenti nel muscolo ciliare umano, nella retina e nella sclera. Sebbene il meccanismo esatto dell'atropina nel controllo della miopia non sia noto, si ritiene che l'atropina agisca direttamente o indirettamente sulla retina o sulla sclera, inibendo l'assottigliamento o l'allungamento della sclera e quindi la crescita dell'occhio. Alcuni studi hanno dimostrato un certo effetto clinico sul rallentamento della progressione della miopia nei bambini. Gli studi sull'atropina per il trattamento della miopia (ATOM 1 e 2) erano studi randomizzati, in doppia maschera, controllati con placebo, ciascuno dei quali ha coinvolto 400 bambini di Singapore.⁽⁷⁴⁻⁷⁸⁾ Lo studio ATOM 1 ha suggerito che il collirio all'1% di atropina somministrato ogni sera in un occhio per un periodo di 2 anni ha rallentato la progressione miopica del 77% e ha ridotto l'allungamento della lunghezza assiale (aumento medio della lunghezza assiale di 0,39 mm nei controlli contro nessuna crescita nel gruppo atropina). Lo studio ATOM 2 ha dimostrato una risposta correlata alla dose: l'atropina allo 0,5%, 0,1% e 0,01% ha rallentato la progressione della miopia di circa il 75%, 70% e 60%, con variazioni dell'equivalente sferico rispettivamente di 0,30 D, 0,38 D e 0,48 D nell'arco di due anni. La progressione della miopia è risultata significativamente inferiore nei bambini precedentemente assegnati al gruppo 0,01% a 36 mesi rispetto a quelli dei gruppi 0,1% e 0,5%. I bambini più giovani e quelli con una maggiore progressione miopica nel primo anno avevano maggiori probabilità di richiedere un nuovo trattamento. Alla fine dei 5 anni, la progressione miopica è rimasta più bassa nel gruppo 0,01%. Si stima che, complessivamente, l'atropina 0,01% abbia rallentato la progressione della miopia di almeno il 50%. L'efficacia di dosi più basse di atropina è confermata da studi di coorte taiwanesi. Tuttavia, è possibile che vi siano bambini che rispondono male all'atropina. In ATOM1, il 12,1% dei bambini (più giovani, con una miopia più elevata e con un tasso maggiore di progressione miopica) hanno avuto una progressione della miopia superiore a 0,5 D dopo 1 anno di trattamento con atropina 1%. L'atropina 0,01% ha causato una dilatazione pupillare minima (0,8 mm), una perdita minima dell'accomodazione (2-3 D) e nessuna perdita visiva per vicino rispetto a dosi più elevate. I bambini che hanno assunto atropina 0,01% non hanno avuto bisogno di lenti progressive aggiuntive. Tuttavia, in studi più recenti che hanno esaminato il tasso di allungamento assiale, l'atropina allo 0,01% ha avuto un beneficio minimo.^(79,80) Nello studio LAMP (Low-Concentration Atropine for Myopia Progression), che ha coinvolto 438 bambini di

Hong Kong di età compresa tra i 4 e i 12 anni, trattati con atropina allo 0,01%, allo 0,025% e allo 0,05%, si è registrata una riduzione della progressione dell'equivalente sferico (SE) del 27%, del 43% e del 67% e un rallentamento della crescita della lunghezza assiale del 12%, del 29% e del 51%, rispettivamente dopo un anno. ⁽⁸¹⁾ È interessante notare che l'effetto sulla rifrazione sferica equivalente è stato maggiore di quello sulla lunghezza assiale. L'efficacia al secondo anno del collirio allo 0,05% di atropina e del collirio allo 0,025% di atropina è rimasta simile ($p > 0,1$) ed è leggermente migliorata nel gruppo con atropina allo 0,01% ($p = 0,04$). ⁽⁸²⁾ Nello studio LAMP-II, l'efficacia del collirio allo 0,05% di atropina è stata doppia rispetto a quella del collirio allo 0,01% e pertanto lo 0,05% è stato considerato la concentrazione ottimale. Nel terzo anno, i bambini di ciascun gruppo sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 ai sottogruppi di trattamento continuato e di abbandono. ⁽⁸³⁾ Durante il terzo anno, il trattamento continuato con atropina ha ottenuto un effetto migliore in tutte le concentrazioni rispetto al regime di abbandono. L'atropina allo 0,05% è rimasta la concentrazione ottimale per 3 anni nei bambini cinesi. Le differenze negli effetti di rimbalzo sono state clinicamente piccole in tutte e 3 le concentrazioni di atropina studiate. Una recente meta-analisi di rete, che ha coinvolto 30 confronti a coppie di 16 studi randomizzati e controllati (3272 partecipanti), ha classificato le concentrazioni di atropina all'1%, allo 0,5% e allo 0,05% come le tre più vantaggiose per il controllo della miopia, come valutato per entrambi gli esiti primari: 1% atropina (differenze medie rispetto al controllo): refrazione, 0,81; allungamento della lunghezza assiale (AXL), -0,35; 0,5% atropina: refrazione, 0,70; AXL, -0,23; 0,05% atropina: refrazione, 0,62; AXL, -0,25. ⁽⁸⁵⁾ In termini di controllo della miopia, valutato in base al rischio relativo (RR) per la progressione complessiva della miopia, lo 0,05% è stato classificato come la concentrazione più vantaggiosa (RR, 0,39). Il rischio di effetti avversi tendeva ad aumentare con l'aumentare della concentrazione di atropina, anche se questa tendenza non era evidente per la BCVA a distanza. Un rapporto dell'American Academy of Ophthalmology ha concluso che l'uso dell'atropina per prevenire la progressione miopica è supportato da evidenze di livello I. ⁽⁸⁶⁾ In generale, esiste una risposta correlata alle dosi di atropina per il controllo della miopia. ^(87,88) L'atropina a basso dosaggio (0,01%-0,1%) ha un'efficacia del 30-60% nel controllo della miopia. Il 20-30% dei bambini ai quali viene somministrata l'atropina a basso dosaggio può trarre beneficio da una concentrazione più elevata, soprattutto i bambini più piccoli con una storia familiare di miopia elevata. L'atropina ad alte dosi (0,5%-1%) è più efficace del 60-80%. Il 10% può comunque rispondere male. I bambini che assumono dosi più elevate di atropina possono richiedere occhiali fotocromatici con o senza aggiunta di lettura. Le dosi più basse sono anche associate a un minore effetto rebound quando vengono interrotte, mentre i pazienti che assumono atropina ad alte dosi richiedono una riduzione progressiva e lenta e non devono essere interrotti improvvisamente. I pazienti possono anche avere bisogno di dosi diverse in momenti diversi della loro vita.

CONCLUSIONI

Esistono prove più che sufficienti per giustificare l'adozione di misure di prevenzione e controllo della miopia nella pratica clinica dei bambini affetti da miopia progressiva dell'infanzia. Sebbene permangano lacune nelle conoscenze accademiche sul meccanismo d'azione e sugli esiti a lungo termine, i benefici superano i rischi se questi vengono gestiti in modo appropriato. Tuttavia, l'efficacia di tali interventi, soprattutto farmacologici, non è chiara nei casi di miopia patologica dovuta a disordini del tessuto connettivo, distrofie retiniche e miopia associata alla retinopatia della prematurità e nella miopia osservata nei bambini dopo l'intervento di cataratta precoce.

BIBLIOGRAFIA

1. Chung K, Mohidin N and O'Leary DJ. Undercorrection of myopia enhances rather than inhibits myopia progression. *Vision Res* 2002; 42: 2555–2559.
2. Adler D and Millodot M. The possible effect of undercorrection on myopic progression in children. *Clin Exp Optom* 2006; 89: 315–321.
3. Li SY, Li SM, Zhou YH, et al. Effect of undercorrection on myopia progression in 12-year-old children. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015; 253: 1363–1368.
4. Wildsoet CF, Chia A, Cho P, et al. IMI-interventions for controlling myopia onset and progression report. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019; 60: M106–M131.
5. Walline JJ, Lindsley KB, Vedula SS, et al. Interventions to slow progression of myopia in children. *Cochrane Database of Syst Rev* 2020; 1: CD004916.
6. Logan NS and Wolffsohn JS. Role of un-correction, undercorrection and over-correction of myopia as a strategy for slowing myopic progression. *Clin Exp Optom* 2020; 103: 133–137.
7. Fulk GW, Cyert LA, Parker DE. A randomized trial of the effect of single-vision vs. bifocal lenses on myopia progression in children with esophoria. *Optom Vis Sci*. 2000;77: 395–401.
8. Goss DA. Effect of bifocal lenses on the rate of childhood myopia progression. *Am J Optom Physiol Opt*. 1986;63:135– 141.
9. Parssinen O, Hemminki E, Klemetti A. Effect of spectacle use and accommodation on myopic progression: final results of a three-year randomised clinical trial among schoolchildren. *Br J Ophthalmol*. 1989;73:547–551.
10. Grosvenor T, Perrigin DM, Perrigin J, Maslovitz B. Houston Myopia Control Study: a randomized clinical trial. Part II. Final report by the patient care team. *Am J Optom Physiol Opt*. 1987;64:482–498.
11. Cheng D, Woo GC, Drobe B, Schmid KL. Effect of bifocal and prismatic bifocal spectacles on myopia progression in children: three-year results of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132:258–264.
12. Leung JT, Brown B. Progression of myopia in Hong Kong Chinese schoolchildren is slowed by wearing progressive lenses. *Optom Vis Sci*. 1999;76:346–354.
13. Edwards MH, Li RW, Lam CS, Lew JK, Yu BS. The Hong Kong progressive lens myopia control study: study design and main findings. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:2852– 2858.
14. Yang Z, Lan W, Ge J, et al. The effectiveness of progressive addition lenses on the progression of myopia in Chinese children. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2009;29:41–48.
15. Hasebe S, Ohtsuki H, Nonaka T, et al. Effect of progressive addition lenses on myopia progression in Japanese children: a prospective, randomized, double-masked, crossover trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:2781–2789.
16. Berntsen DA, Sinnott LT, Mutti DO, Zadnik K. A randomized trial using progressive addition lenses to evaluate theories of myopia progression in children with a high lag of accommodation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:640– 649.
17. Gwiazda J, Hyman L, Hussein M, et al. A randomized clinical trial of progressive addition lenses versus single vision lenses on the progression of myopia in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:1492–1500.
18. Gwiazda JE, Hyman L, Everett D, et al. Five-year results from the correction of myopia evaluation trial (COMET). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 1166.
19. COMET2 Correction of Myopia Evaluation Trial 2 Study Group for the Pediatric Eye Disease Investigator Group. Progressive-addition lenses versus single-vision lenses for slowing progression of myopia in children with high accommodative lag and near esophoria. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:2749–2757.
20. Sankaridurg P, Donovan L, Varnas S, et al. Spectacle lenses designed to reduce progression of myopia: 12-month results. *Optometry and Vision Science* 2010;87(9):631–41.
21. Sankaridurg P, Donovan L, Varnas S, et al. Spectacle lenses designed to reduce progression of myopia: 12-month results. *Optom Vis Sci*. 2010;87:631–641.
22. Kanda H, Oshika T, Hiraoka T, et al. Effect of spectacle lenses designed to reduce relative peripheral hyperopia on myopia progression in Japanese children: a 2-year multicenter randomized controlled trial. *Jpn J Ophthalmol*. 2018 Sep;62(5):537–543
23. Hasebe S, Jun J, Varnas SR. Myopia control with positively aspherized progressive addition lenses: a 2-year, multicenter, randomized, controlled trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:7177–7188.
24. Horner DG, Soni PS, Salmon TO, et al. Myopia progression in adolescent wearers of soft contact lenses and spectacles. *Optom Vis Sci* 1999; 76: 474–479.
25. Walline JJ, Jones LA, Sinnott L, et al. A randomized trial of the effect of soft contact lenses on myopia progression in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 4702–4706.
26. Marsh-Tootle WL, Dong LM, Hyman L, et al. Myopia progression in children wearing spectacles vs. switching to contact lenses. *Optom Vis Sci* 2009; 86: 741–747.

27. Kelly TS, Chatfield C and Tustin G. Clinical assessment of the arrest of myopia. *Br J Ophthalmol* 1975; 59: 529–538.
28. Perrigin J, Perrigin D, Quintero S, et al. Silicone-acrylate contact lenses for myopia control: 3-year results. *Optom Vis Sci* 1990; 67: 764–769.
29. Stone J. The possible influence of contact lenses on myopia. *Br J Physiol Opt* 1976; 31: 89–114.
30. Katz J, Schein OD, Levy B, et al. A randomized trial of rigid gas permeable contact lenses to reduce progression of children's myopia. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 82–90.
31. Walline JJ, Jones LA, Mutti DO, et al. A randomized trial of the effects of rigid contact lenses on myopia progression. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 1760–1766.
32. Lam CSY, Tang WC, Tse DY, et al. Defocus incorporated multiple segments (DIMS) spectacle lenses slow myopia progression: a 2-year randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol* 2020; 104: 363–368.
33. Lam CS, Tang WC, Lee PH, et al. 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 Aug;106(8):1110-1114.
34. Zhang H, Lam CSY, Tang WC, et al. Myopia Control Effect Is Influenced by Baseline Relative Peripheral Refraction in Children Wearing Defocus Incorporated Multiple Segments (DIMS) Spectacle Lenses. *J Clin Med*. 2022 Apr 20;11(9):2294.
35. Kaymak H, Neller K, Schütz S, et al. Vision tests on spectacle lenses and contact lenses for optical myopia correction: a pilot study. *BMJ Open Ophthalmol*. 2022 Apr 5;7(1):e000971.
36. Carlà MM, Boselli F, Giannuzzi F, et al. Overview on Defocus Incorporated Multiple Segments Lenses: A Novel Perspective in Myopia Progression Management. *Vision (Basel)*. 2022 Apr 2;6(2):20.
37. Lu Y, Lin Z, Wen L, et al. The Adaptation and Acceptance of Defocus Incorporated Multiple Segment Lens for Chinese Children. *Am. J. Ophthalmol*. 2020;211:207–216.
38. Bao J, Yang A, Huang Y, et al. One-year myopia control efficacy of spectacle lenses with aspherical lenslets. *Br J Ophthalmol* 2021.
39. Bao J, Huang Y, Yang A, et al. Myopia control with spectacle lenses with aspherical lenslets: a 2-year randomized clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2021;62:ARVO E-Abstract 2888.
40. Gao Y, Lim EW, Yang A, et al. The impact of spectacle lenses for myopia control on visual functions. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2021 Nov;41(6):1320-1331.
41. Anstice NS and Phillips JR. Effect of dual-focus soft contact lens wear on axial myopia progression in children. *Ophthalmology* 2011; 118: 1152–1161.
42. Li SM, Kang MT, Wu SS, et al. Studies using concentric ring bifocal and peripheral add multifocal contact lenses to slow myopia progression in school-aged children: a metaanalysis. *Ophthalmic Physiol Opt* 2017; 37: 51–59.
43. Lam CSY, Tang WC, Tse DY-Y, et al. Defocus incorporated soft contact (DISC) lens slows myopia progression in Hong Kong Chinese schoolchildren: a 2-year randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol* 2014; 98: 40–45.
44. Paune J, Thivent S, Armengol J, et al. Changes in peripheral refraction, higher-order aberrations, and accommodative lag with a radial refractive gradient contact lens in young myopes. *Eye Contact Lens* 2016; 42: 380–387.
45. Ruiz-Pomeda A, Perez-Sanchez B, Valls I, et al. MiSight Assessment Study Spain (MASS). A 2-year randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018; 256: 1011–1021.
46. Chamberlain P, Peixoto-de-Matos SC, Logan NS, et al. A 3-year randomized clinical trial of MiSight lenses for myopia control. *Optom Vis Sci* 2019; 96: 556–567.
47. Chamberlain P, Bradley A, Arumugam B, et al. Long-term Effect of Dual-focus Contact Lenses on Myopia Progression in Children: A 6-year Multicenter Clinical Trial *Optom Vis Sci*. 2022 Mar 1;99(3):204-212.
48. Sankaridurg P, Bakaraju RC, Naduvilath T, et al 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: 294–307.
49. Walline JJ, Walker MK, Mutti DO, et al. 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: 571–580.
50. Cho P, Cheung SW, Edwards M. The longitudinal orthokeratology research in children (LORIC) in Hong Kong: a pilot study on refractive changes and myopic control. *Curr Eye Res* 2005; 30: 71–80.
51. Walline JJ, Jones LA and Sinnott LT. Corneal reshaping and myopia progression. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 1181–1185.
52. Kakita T, Hiraoka T, Oshika T. Influence of overnight orthokeratology on axial elongation in childhood myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 2170–2174.
53. Cho P, Cheung SW. Retardation of myopia in orthokeratology (ROMIO) study: a 2-year randomized clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 7077–7085.
54. Hiraoka T, Kakita T, Okamoto F, et al. Long-term effect of overnight orthokeratology on axial length elongation in childhood myopia: a 5-year follow-up study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 3913–3919.

55. Santodomingo-Rubido J, Villa-Collar C, Gilmartin B, et al. Myopia control with orthokeratology contact lenses in Spain: refractive and biometric changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 5060–5065.
56. Charm J and Cho P. High myopia-partial reduction orthok: a 2-year randomized study. *Optom Vis Sci* 2013; 90: 530–539.
57. Chen C, Cheung SW and Cho P. Myopia control using toric orthokeratology (TO-SEE study). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54: 6510–6517.
58. Zhu MJ, Feng HY, He XG, et al. The control effect of orthokeratology on axial length elongation in Chinese children with myopia. *BMC Ophthalmol* 2014; 14: 141.
59. Na M and Yoo A. The effect of orthokeratology on axial length elongation in children with myopia: contralateral comparison study. *Jpn J Ophthalmol* 2018; 62: 327–334.
60. Santodomingo-Rubido J, Villa-Collar C, Gilmartin B, et al. Factors preventing myopia progression with orthokeratology correction. *Optom Vis Sci* 2013; 90: 1225–1236.
61. Lipson MJ, Brooks MM, Koffler BH. The role of orthokeratology in myopia control: a review. *Eye Contact Lens* 2018; 44: 224–230.
62. Wang B, Naidu RK, Qu X. Factors related to axial length elongation and myopia progression in orthokeratology practice. *PLoS One* 2017; 12: e0175913.
63. Zhong Y, Chen Z, Xue F, et al. Corneal power change is predictive of myopia progression in orthokeratology. *Optom Vis Sci* 2014; 91: 404–411.
64. Chen Z, Niu L, Xue F, et al. Impact of pupil diameter on axial growth in orthokeratology. *Optom Vis Sci* 2012; 89: 1636–1640.
65. Lee YC, Wang JH and Chiu CJ. Effect of orthokeratology on myopia progression: twelve-year results of a retrospective cohort study. *BMC Ophthalmol* 2017; 17: 243.
66. Fu AC, Chen XL, Lv Y, et al. Higher spherical equivalent refractive errors is associated with slower axial elongation wearing orthokeratology. *Cont Lens Anterior Eye* 2016; 39: 62–66.
67. Kim J, Lim DH, Han SH, et al. Predictive factors associated with axial length growth and myopia progression in orthokeratology. *PLoS One* 2019; 14: e0218140.
68. Cho P, Cheung SW. Discontinuation of orthokeratology on eyeball elongation (DOEE). *Cont Lens Anterior Eye* 2017; 40: 82–87.
69. Lee TT, Cho P. Discontinuation of orthokeratology and myopic progression. *Optom Vis Sci* 2010; 87: 1053–1056.
70. Santodomingo-Rubido J, Villa-Collar C, Gilmartin B, et al. Long-term efficacy of orthokeratology contact lens wear in controlling the progression of childhood myopia. *Curr Eye Res* 2017; 42: 713–720.
71. Liu YM and Xie P. The safety of orthokeratology—a systematic review. *Eye Contact Lens* 2016; 42: 35–42. 266. Stapleton F, Keay L, Edwards K, et al. The incidence of contact lens-related microbial keratitis in Australia. *Ophthalmology* 2008; 115: 1655–1662.
72. Bullimore MA, Sinnott LT, Lones-Jordan LA. The risk of microbial keratitis with overnight corneal reshaping lenses. *Optom Vis Sci* 2013; 90: 937–944.
73. Wen D, Huang J, Chen H, et al. Efficacy and acceptability of orthokeratology for slowing myopic progression in children: a systematic review and meta-analysis. *J Ophthalmol* 2015; 2015: 360806.
74. Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia. *Ophthalmology* 2006; 113: 2285–2291.
75. Chia A, Chua WH, Cheung YB, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia: safety and efficacy of 0.5%, 0.1%, and 0.01% doses (atropine for the treatment of myopia 2). *Ophthalmology* 2012; 119: 347–354.
76. Tong L, Huang XL, Koh AL, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia: effect on myopia progression after cessation of atropine. *Ophthalmology* 2009; 116: 572–579.
77. Chia A, Chua WH, Wen L, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia: changes after stopping atropine 0.01%, 0.1% and 0.5%. *Am J Ophthalmol* 2014; 157: 451–457.
78. Chia A, Lu QS, Tan D. Five-year clinical trial on atropine for the treatment of myopia 2: myopia control with atropine 0.01% eye-drops. *Ophthalmology* 2016; 123: 391–399.
79. Bullimore MA and Berntsen DA. Low-dose atropine for myopia control: considering all the data. *JAMA Ophthalmol* 2018; 136: 303.
80. Bullimore MA and Richdale K. Myopia control 2020: where are we and where are we heading? *Ophthalmic Physiol Opt* 2020; 40: 254–270.
81. Yam JC, Jiang Y, Tang SM, et al. Low-concentration atropine for myopia progression (LAMP) study: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of 0.05%, 0.025%, and 0.01% atropine eye drops in myopia control. *Ophthalmology* 2019; 126: 113–124.
82. Yam JC, Li FF, Zhang X, et al. Two-year clinical trial of the low-concentration atropine for myopia progression (LAMP) study: phase 2 report. *Ophthalmology* 2020; 127: 910–919.

83. T Yam JC, Zhang XJ, Zhang Y, et al. Three-Year Clinical Trial of Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: Continued Versus Washout. *Ophthalmology* 2022 Mar; 129(3): 308-321
84. Li FF, Zhang Y, Zhang X, et al. O Age Effect on Treatment Responses to 0.05%, 0.025%, and 0.01% Atropine: Low-Concentration Atropine for Myopia Progression Study. *Ophthalmology*. 2021 Aug;128(8):1180-1187
85. Ha A, Kim SJ, Shim SR, Kim YK, Jung JH. Efficacy and Safety of 8 Atropine Concentrations for Myopia Control in Children: A Network Meta-Analysis. *Ophthalmology*. 2022 Mar;129(3):322-333.
86. Pineles SL, Kraker RT, VanderVeen DK, et al. Atropine for the prevention of myopia progression in children: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2017; 124: 1857–1866.
87. Chuang MN, Fang PC, Wu PC. Stepwise low concentration atropine for myopic control: a 10-year cohort study. *Sci Rep*. 2021 Aug 30;11(1):17344.
88. Wildsoet CF, Chia A, Cho P, et al. IMI-interventions for controlling myopia onset and progression report. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019; 60: M106–M131.
89. Jones LA, Sinnott LT, Mutti DO, et al. Parental history of myopia, sports and outdoor activities, and future myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:3524–3532.
90. Rose KA, Morgan IG, Ip J, et al. Outdoor activity reduces the prevalence of myopia in children. *Ophthalmology*.2008;115:1279–1285.
91. 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 Sep;95(6):551-566
92. Cao K, Wan Y, Yusufu M, Wang N. Significance of outdoor time for myopia prevention: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *Ophthalmic Res*. 2020;63:97–105.
93. Wang J, Li Y, Musch DC, Wei N, Qi X, Ding G, Li X, Li J, Song L, Zhang Y, Ning Y, Zeng X, Hua N, Li S, Qian X. Progression of Myopia in School-Aged Children After COVID-19 Home Confinement. *JAMA Ophthalmol*. 2021 Mar 1;139(3):293-300
94. Hu Y, Zhao F, Ding X, Zhang S, Li Z, Guo Y, Feng Z, Tang X, Li Q, Guo L, Lu C, Yang X, He M. Rates of Myopia Development in Young Chinese Schoolchildren During the Outbreak of COVID-19. *JAMA Ophthalmol*. 2021 Oct 1;139(10):1115-1121.
95. Ma M, Xiong S, Zhao S, Zheng Z, Sun T, Li C. COVID-19 Home Quarantine Accelerated the Progression of Myopia in Children Aged 7 to 12 Years in China. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021 Aug 2;62(10):37. doi: 10.1167/iovs.62.10.37. PMID: 34463719; PMCID: PMC8411864.
96. Wen L, Cao Y, Cheng Q, Li X, Pan L, Li L, Zhu H, Lan W, Yang Z. Objectively measured near work, outdoor exposure and myopia in children. *Br J Ophthalmol*. 2020 Nov;104(11):1542-1547.
97. Huang HM, Chang DS, Wu PC. The Association between Near Work Activities and Myopia in Children-A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Oct 20;10(10):e0140419
98. Chhabra S, Rathi M, Sachdeva S, Rustagi IM, Soni D, Dhania S. Association of near work and dim light with myopia among 1400 school children in a district in North India. *Indian J Ophthalmol*. 2022 Sep;70(9):3369-3372.
99. Limwattanayingyong J, Amornpetchsathaporn A, Chainakul M, Grzybowski A, Ruamviboonsuk P. The Association Between Environmental and Social Factors and Myopia: A Review of Evidence From COVID-19 Pandemic. *Front Public Health*. 2022 Jun 29;10:918182.
100. He AQ, Liu SA, He SY, Yao H, Chen P, Li Y, Qiu J, Yu KM, Zhuang J. Investigation of children's habits of smartphone usage and parental awareness of myopia control in underdeveloped areas of China. *Int J Ophthalmol*. 2022 Oct 18;15(10):1691-1698.