



Interventi per rallentare la progressione della miopia

La miopia è aumentata in prevalenza in tutto il mondo. Oltre ai fattori genetici, ora esistono prove di numerosi fattori ambientali che contribuiscono allo sviluppo della miopia. È noto che le forme comuni di miopia infantile siano dovute all'allungamento assiale (cioè un bulbo oculare più lungo). Come risultato di una rinnovata attività di ricerca sulla miopia, è riconosciuto che alcune forme di intervento precoce rallentino il processo di allungamento assiale e quindi la potenziale severità della miopia. In una piccola percentuale di miopi, il processo di allungamento diventa "patologico" ed è associato ad un aumentato rischio di cataratta, glaucoma, distacco di retina, strabismo (sindrome dell'occhio pesante) e maculopatia miopica¹. Inoltre, quando la miopia non viene corretta possono verificarsi deficit funzionali che influenzano anche scelte di carriera. Non è chiaro in questo momento se i nuovi interventi possano prevenire o ridurre queste complicanze, anche se ci sono valide ragioni ipotetiche per ritenere che lo facciano. In questa dichiarazione di consenso tutti gli interventi che abbiamo descritto si basano su studi che hanno mostrato significatività statistica e clinica.

Cosa non ha effetto o ha un minimo effetto sulla Miopia

Sottocorrezione: Dati di studi clinici prospettici suggeriscono che la sottocorrezione della miopia aumenta o non ha alcun effetto sulla progressione della miopia²⁻⁷. La sottocorrezione non rallenta la progressione della miopia e non dovrebbe più essere sostenuta.

Occhiali con foro stenopeico: nessun effetto.

Occhiali che filtrano la luce blu: nessun effetto.

Occhiali bifocali: studi clinici randomizzati negli Stati Uniti, in Finlandia e in Danimarca non hanno mostrato alcun rallentamento significativo della miopia con i soli occhiali bifocali⁸⁻¹¹. Gli unici risultati promettenti di una riduzione del 39% sono stati riportati da Cheng et al in un gruppo di bambini cino-canadesi, ma questi risultati non sono stati confermati in altri studi¹².

Lenti per occhiali ad addizione progressiva: l'uso di lenti ad addizione progressiva (PAL) ha prodotto effetti terapeutici relativamente ridotti¹³⁻¹⁷. Il trial per la 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 significativo¹⁸. Gli effetti del trattamento a 3 anni sono diminuiti ulteriormente dopo 5 anni^{19,20}. Complessivamente, le lenti multifocali (occhiali bifocali o lenti ad addizione progressiva) hanno prodotto un piccolo effetto nel rallentare la progressione della miopia.

Lenti per occhiali con correzione periferica plus/defocus: sebbene sia stato ipotizzato che la sfocatura ipermetropica sperimentata dalla periferia della retina possa determinare un ulteriore allungamento assiale, le lenti per occhiali asferiche prodotte per ridurre il defocus ipermetropico periferico relativo non hanno portato a una diminuzione significativa del tasso di progressione della miopia o dell'allungamento assiale²¹⁻²³. Inoltre, non è stato riscontrato alcun vantaggio delle lenti PAL positivamente asferizzate (PA-PALs) che combinavano una correzione del defocus periferico con una zona di addizione progressiva per ridurre il ritardo dell'accomodazione durante il lavoro da vicino e il defocus ipermetropico nella retina periferica quando si guarda attraverso la porzione periferica della lente²⁴. Si prega di notare che la tecnologia delle nuove lenti che ancora affrontano la sfocatura periferica sono discussi di seguito e sembrano funzionare.

Lenti a contatto morbide monofocali diurne/lenti a contatto rigide gas permeabili: si è verificato un effetto scarso o nullo nella riduzione della progressione della miopia e dell'allungamento assiale nei bambini che indossavano lenti a contatto monofocali o lenti a contatto rigide gas permeabili²⁵⁻³².

Interventi comportamentali

Aumento del tempo trascorso all'aperto:

Mentre le evidenze da tutti gli studi iniziali^{33,34} fino a quelli più recenti^{35,36} suggeriscono che l'aumento del tempo trascorso all'aria aperta è efficace nel prevenire l'insorgenza della miopia, non è ancora chiaro se il tempo all'aperto sia efficace nel rallentare la progressione negli occhi che sono già miopi; alcuni studi dimostrano che lo faccia³⁶ ed altri no³⁵. Studi su bambini di età compresa tra 6 e 8 anni confinati al chiuso durante il lockdown dovuto alla pandemia COVID ha mostrato un significativo shift miopico³⁷⁻³⁹. Il consiglio, quindi, è che se i genitori sono miopi e il bambino no, almeno 2 ore³⁴ di esposizione alla luce del giorno aiuteranno a prevenire l'insorgenza della miopia. Anche se l'insorgenza della miopia si è già verificata, l'esposizione alla luce diurna di 2 ore è un piccolo cambiamento comportamentale che potrebbe essere utile. [\[Vedi anche WSPOS Sunlight Exposure & Children's Eyes Consensus Statement\]](#).

Tempo ridotto su smartphone/dispositivi digitali da vicino/attività da vicino:

In una revisione sistematica e in una metanalisi che ha esaminato tutti i dati pertinenti pubblicati tra il 1989 e il 2014, era stato suggerito che più tempo è trascorso in attività da vicino più è elevato il rischio di miopia; la probabilità di miopia aumentava del 2% per ogni ora diottrica di lavoro da vicino alla settimana⁴⁰. Utilizzando misure oggettive di lavoro vicino e intensità della luce, una distanza di lavoro di <20 cm indipendentemente dall'intensità della luce, ha dimostrato di essere un fattore di rischio per la progressione della miopia⁴¹. Non solo il lavoro da vicino potrebbe essere implicato ad un aumento della miopia, ma anche un maggiore utilizzo dello smartphone⁴⁰. In un confronto tra i compiti a casa svolti su uno smartphone o un tablet, rispetto a un televisore o proiettore durante il blocco forzato del COVID-19, quest'ultimo ha mostrato uno shift miopico minore nei bambini di età compresa tra 7 e 12 anni rispetto a quelli che utilizzavano smartphone o tablet. Forse ancora più importante, condizioni di scarsa illuminazione durante attività svolte da vicino hanno dimostrato essere un possibile fattore di rischio per la progressione della miopia⁴⁰. Comunque, una recente revisione sistematica e meta-analisi⁴² ha concluso con l'evidenza che l'esposizione di dispositivi intelligenti potrebbe essere associata a un aumentato rischio di miopia. Non è chiaro se si tratti dell'uso di dispositivi digitali di per sé o del cambiamento comportamentale dovuto ad essi.

I compiti svolti da vicino fanno parte dell'educazione quotidiana nel mondo di oggi⁴³. Non è chiaro se prendersi una pausa dai compiti sia protettivo per lo sviluppo della miopia. Tuttavia, impedire ai bambini di leggere in condizioni di scarsa illuminazione, specialmente di notte nei loro letti, può essere protettivo. Per i bambini che vengono istruiti a casa, le prime evidenze suggeriscono che l'uso di televisori o proiettori e l'aumento della distanza di visione, almeno con una distanza superiore a 20 cm, sia protettivo.

Trattamenti ottici

Lenti per occhiali:

Ci sono un certo numero di lenti relativamente nuove, ma le due con maggior dati disponibili al momento sono le lenti D.I.M.S. & H.A.L.

Lenti per occhiali D.I.M.S. (Defocus-Incorporated Multisegment): queste lenti per occhiali a doppia messa a fuoco sono costituite da una zona ottica centrale con diametro di 9 mm, circondata da una zona medio-periferica anulare che include 396 piccoli segmenti rotondi di circa 1,03 mm di diametro con una potenza di +3,50 diottrie, per consentire contemporaneamente una chiara visione centrale e introdurre un defocus miopico nella retina periferica. In uno studio randomizzato in doppio cieco 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 ± 0,06 D) rispetto al gruppo di controllo che indossava lenti per occhiali monofocali (-0,85 ± 0,08 D). Anche l'allungamento assiale medio era inferiore nel gruppo DIMS rispetto al gruppo con lenti per occhiali monofocali (0,21 ± 0,02 mm vs. 0,55 ± 0,02 mm)⁴⁴. Sebbene il successivo studio a 3 anni abbia dimostrato che l'effetto di controllo della miopia è stato mantenuto nel terzo anno nei bambini che avevano utilizzato gli occhiali DIMS nei 2 anni precedenti e che tale effetto sia stato dimostrato anche nei bambini che sono passati dalle lenti SV alle lenti DIMS, lo studio non è era randomizzato⁴⁵. L'effetto di controllo della miopia delle lenti DIMS era migliore nei bambini con rifrazione periferica relativa (RPR) ipermetrope al basale rispetto a quelli con RPR miope⁴⁶. Inoltre, in condizioni di sguardo temporale e nasale, l'acuità visiva con la lente DIMS è diminuita di 0,23 ± 0,19 logMAR rispetto alla lente a visione singola (SV). Una diminuzione della sensibilità al contrasto nelle lenti DIMS solo nelle condizioni di sguardo nasale e temporale di soli -0,12 ± 0,20 e -0,18 ± 0,20 logCS, rispettivamente, corrisponde ad una sfocatura di circa 0,5 dpt^{47,48}. La visione offuscata medio-periferica era il principale disturbo visivo, che veniva notato solo una o due volte al giorno⁴⁹.

Lenti per occhiali HAL (Highly Aspherical Lenslet): 157 bambini di età compresa tra 8 e 13 anni con miopia da -0,75 D a -4,75 D sono stati randomizzati per ricevere lenti per occhiali con lenti HAL, con lenti leggermente asferiche (SAL), o lenti monofocali (SVL). 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 SAL⁵⁰. 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 mm⁵¹. L'efficacia del controllo della miopia delle lenti per occhiali con lenti asferiche è aumentata con l'aumentare dell'asfericità delle lenti. Durante la

fissazione attraverso la periferia delle lenti HAL e SAL l'acuità visiva e la lettura a basso contrasto sono state leggermente ridotte, mentre l'acuità visiva ad alto contrasto non è stata influenzata. Di 157 partecipanti che hanno completato ciascuna visita, 54 sono stati analizzati nel gruppo HAL, 53 nel gruppo SAL e 50 nel gruppo SVL. La progressione media della miopia a 2 anni nel gruppo SVL è stata di 1,46 (0,09) D. Rispetto a SVL, la variazione media del SER (rifrazione equivalente sferica) è stata inferiore per HAL (di 0,80 [0,11] D) e SAL (di 0,42 [0,11] D; $P \leq .001$). L'aumento medio della lunghezza assiale è stato di 0,69 (0,04) mm per SVL. Rispetto a SVL, l'aumento della lunghezza assiale è stato rallentato in media di 0,35 (0,05) mm per HAL e di 0,18 (0,05) mm per SAL ($P \leq .001$). Rispetto a SVL, per i bambini che indossavano HAL almeno 12 ore al giorno, la variazione media di SER (rifrazione equivalente sferica) è stata rallentata di 0,99 (0,12) D e l'aumento della lunghezza assiale è rallentato di 0,41 (0,05) mm⁵².

Lenti a contatto:

Esistono due tipi di interventi che si avvalgono dell'utilizzo di lenti a contatto: le lenti a contatto multifocali morbide e l'ortocheratologia.

Lenti a contatto morbide multifocali: queste lenti a contatto morbide multifocali a zone concentriche hanno una struttura definita dal centro alla periferia e includono lenti con anelli concentrici di potere relativo positivo crescente e lenti con una struttura a gradiente che ha un potere positivo relativo crescente verso la periferia della lente stessa. Le lenti a contatto multifocali morbide hanno mostrato una riduzione della progressione della miopia in media del 36,4% e una diminuzione dell'allungamento assiale del 37,9%⁵³⁻⁵⁶. Un tipo ha una struttura ottica a doppia messa a fuoco a grande distanza centrale con un'alternanza di zone di correzione e zone di trattamento. Non è una lente a contatto multifocale nel senso tradizionale come quelle prescritte per la presbiopia. L'uso di questa lente a contatto ha mostrato una variazione dell'errore refrattivo su equivalente sferico in un periodo di 3 anni in 144 bambini di età compresa tra 8 e 12 anni di $-0,51 \pm 0,64$ rispetto a $-1,24 \pm 0,61$ D (riduzione del 59%) delle lenti a contatto monofocali^{57,58}. Allo stesso modo, 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%). Una recente pubblicazione ha dimostrato che queste lenti a contatto morbide dual-focus continuano a rallentare la progressione della miopia nei bambini per un periodo di 6 anni, rivelando un accumulo dell'effetto del trattamento⁵⁹. La relativa ipermetropia periferica a 30° e 40° nasalmente e 40° temporalmente alla fovea era significativamente correlata con una riduzione nella progressione dell'errore refrattivo miopico e nella quantità di allungamento assiale⁶⁰. Lo studio clinico e randomizzato BLINK (Bifocal Lenses in Near-sighted Kids) ha esaminato l'efficacia delle lenti a contatto con una correzione centrale per la miopia più un potere aggiuntivo elevato (+2,50 diottrie) o medio (+1,50 diottrie) nella zona periferica rispetto alle lenti a contatto monofocali (senza aggiunta) in 292 partecipanti di età media $10,3 \pm 1,2$ anni con un errore di rifrazione equivalente sferico medio di $-2,39 \pm 1,00$ D⁶¹. La differenza nella progressione della miopia su base triennale tra il gruppo con potere ipermetropico aggiuntivo rispetto al gruppo con monofocale era di $-0,46$ D e $-0,23$ mm, tra il gruppo con aggiunta di potere ipermetropico alto rispetto al gruppo medio era di $-0,30$ D e $-0,16$ mm e tra il gruppo medio rispetto al gruppo con monofocale era $-0,16$ D e $-0,07$ mm. La significatività statistica è stata raggiunta solo per il gruppo ad alta aggiunta. Inoltre, resta da determinare la distribuzione ottimale del potere di rifrazione per massimizzare il controllo della miopia senza influire sulla funzione visiva.

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 correzione della miopia (fino a -6 D sfera e -1,75 astigmatismo) si ottiene mediante l'assottigliamento dell'epitelio corneale centrale e l'ispessimento dell'epitelio medio-periferico e dello stroma. Studi clinici randomizzati sul controllo della miopia in ortocheratologia hanno dimostrato un allungamento assiale significativamente più lento nei bambini che indossano lenti per ortocheratologia rispetto ai bambini che indossano occhiali monofocali. In una recente metanalisi, l'effetto della OK è stato descritto come modestamente benefico⁶²⁻⁸². L'effetto complessivo è una riduzione del 50% della progressione della miopia in 2 anni con un alto tasso di abbandono in alcuni studi. Alcuni studi suggeriscono anche che l'efficacia relativa del trattamento può diminuire nel tempo^{66,83,84}. Questo vale in una certa misura per tutti i trattamenti per il controllo della miopia⁸⁵. La ricerca per comprendere il meccanismo alla base dell'effetto di controllo della miopia delle lenti per l'OK è in corso sebbene l'ipotesi sia una diminuzione dell'ipermetropia periferica relativa causata dall'inclinazione della superficie corneale medio-periferica. I gruppi di età più giovani e gli individui con dimensioni della pupilla più grandi della media possono avere un effetto maggiore con OK. Il rebound può verificarsi dopo l'interruzione o il passaggio a un trattamento refrattivo alternativo. Le potenziali complicanze includono cheratite microbica, formazione di anelli pigmentati e pattern nervoso corneale alterato (linee fibrillari). Il rischio stimato di cheratite microbica nei bambini che indossano lenti OK è di 13,9/10.000 anni-paziente, rispetto a 7,7/10.000 in tutti i portatori di lenti OK. Ciò contrasta con il rischio nei portatori di lenti corneali permeabili ai gas indossate quotidianamente (1,2/10.000) ed è abbastanza simile al rischio nell'uso prolungato di lenti a contatto morbide^{86,87}.

Trattamento farmacologico

Gocce di atropina:

L'atropina blocca i recettori muscarinici in modo non selettivo. I recettori muscarinici nell'uomo si trovano nel muscolo ciliare, nella retina e nella sclera. Sebbene l'esatto meccanismo 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. Gli studi hanno mostrato alcuni effetti clinici sul rallentamento della progressione della miopia nei bambini. Gli studi Atropine for the Treatment of Myopia (ATOM 1 e 2) erano studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, ciascuno dei quali ha coinvolto 400 bambini di Singapore⁸⁸⁻⁹². Lo studio ATOM 1 ha suggerito che gocce di atropina all'1% ogni

notte in un occhio per un periodo di 2 anni ha rallentato la progressione miopica del 77% e ridotto l'allungamento della lunghezza assiale (aumento medio della lunghezza assiale di 0,39 mm nei controlli rispetto a nessuna crescita nel gruppo atropina). In ATOM 1, il 12,1% dei bambini (che tendevano ad essere più giovani e più miopi) ha avuto una progressione della miopia superiore a 0,5D dopo 1 anno di trattamento con atropina 1%. Lo studio ATOM 2 ha dimostrato una risposta dose-dipendente con 0,5%, 0,1% e 0,01% di atropina che rallenta la progressione della miopia del 75%, 70% e 60% con variazioni di equivalente sferico di 0,30 D, 0,38 D e 0,48 D rispettivamente nell'arco di 2 anni. Tuttavia, quando l'atropina è stata interrotta, si è verificato un aumento della miopia, con un effetto rebound maggiore nei bambini precedentemente trattati con dosi più elevate. Ciò ha comportato una progressione della miopia significativamente inferiore nei bambini precedentemente assegnati al gruppo dello 0,01% a 36 mesi rispetto a quello dei gruppi dello 0,1% e dello 0,5%. I bambini più piccoli e quelli con una maggiore progressione miopica nell'anno 1 avevano maggiori probabilità di richiedere un nuovo trattamento. Entro la fine dei 5 anni, la progressione della miopia è rimasta più bassa nel gruppo dello 0,01%. È stato stimato che, complessivamente, l'atropina allo 0,01% ha rallentato la progressione della miopia di almeno il 50%.

L'efficacia dell'atropina a basso dosaggio è confermata da studi di coorte taiwanesi. Tuttavia, ci possono essere bambini che rispondono male all'atropina. L'atropina 0,01% ha causato una dilatazione pupillare minima (in media 0,8 mm), una minore perdita di accomodazione (2-3 D) e nessun problema di visione da vicino (i bambini trattati con atropina 0,01% non avevano bisogno di lenti aggiuntive progressive). Tuttavia, in studi più recenti che hanno esaminato il tasso di allungamento assiale, lo 0,01% di atropina ha avuto un beneficio minimo^{93,94}.

Nello studio LAMP (Low-Concentration Atropine for Myopia Progression) che ha coinvolto 438 bambini di Hong Kong di età compresa tra 4 e 12 anni, trattati con atropina 0,01%, 0,025% e 0,05%, è stata osservata una riduzione della progressione dell'equivalente sferico (SE) di 27%, 43% e 67% e un rallentamento della crescita della lunghezza assiale rispettivamente del 12%, 29% e 51% dopo un anno⁹⁵. Di interesse, l'effetto sulla rifrazione su equivalente sferico era maggiore di quello sulla lunghezza assiale. L'efficacia al secondo anno dei colliri con atropina allo 0,05% e dei colliri con atropina allo 0,025% è rimasta simile ($p > 0,1$) ed è leggermente migliorata nel gruppo con atropina allo 0,01% ($p = 0,04$)⁹⁶. Nello studio LAMP-II, l'efficacia delle gocce oculari di atropina allo 0,05% era doppia rispetto a quella delle gocce oculari allo 0,01% e pertanto la concentrazione allo 0,05% è stata considerata la concentrazione ottimale. Nel terzo anno, i bambini di ciascun gruppo sono stati randomizzati con un rapporto 1:1 al trattamento continuato e ai sottogruppi di interruzione⁹⁷. Durante il terzo anno, il trattamento continuato con atropina ha ottenuto un effetto migliore a tutte le concentrazioni confrontate con il regime di washout. Lo 0,05% di atropina è rimasta la concentrazione ottimale per 3 anni nei bambini cinesi. Le differenze negli effetti di rebound erano clinicamente non significative in tutte e 3 le concentrazioni di atropina studiate. L'interruzione del trattamento in età avanzata e una minore concentrazione sono state associate a un rebound minore⁹⁸. Una recente meta-analisi di rete che ha coinvolto 30 confronti a coppie di 16 trials controllati randomizzati (3272 partecipanti) ha classificato le concentrazioni di atropina dell'1%, 0,5% e 0,05% come le 3 più vantaggiose per il controllo della miopia, come valutato per entrambi gli esiti primari: 1% di atropina (differenze medie rispetto al controllo): rifrazione, 0,81; allungamento della lunghezza assiale (AXL), -0,35; 0,5% di atropina: rifrazione, 0,70; AXL, -0,23; 0,05% di atropina: rifrazione, 0,62; AXL, -0,21⁹⁹. 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 all'aumentare della concentrazione di atropina, sebbene questa tendenza non fosse evidente per il BCVA a distanza.

Un report dell'American Academy of Ophthalmology ha concluso che l'uso dell'atropina per prevenire la progressione miopica è supportato da prove di livello I¹⁰⁰. In generale, c'è una risposta dose-dipendente nell'atropina per il controllo della miopia^{101,102}. L'atropina a basso dosaggio (0,01%-0,1%) ha un'efficacia del 30-60% nel controllo della miopia. Il 20-30% dei bambini che iniziano con atropina a basso dosaggio possono trarre beneficio da una maggiore concentrazione, in particolare i bambini più piccoli con una storia familiare di miopia elevata. L'atropina ad alte dosi (0,5%-1%) è più efficace, al 60-80%. Il 10% potrebbe ancora rispondere male. I bambini con atropina a dosi più elevate possono richiedere occhiali fotocromatici con o senza addizione per la lettura. Dosi più basse sono anche associate a un minore effetto di rebound quando vengono interrotte, mentre i bambini che assumono atropina ad alte dosi richiedono una riduzione lenta e non devono essere interrotti improvvisamente. I pazienti possono anche aver bisogno di dosi diverse in momenti diversi della loro vita.

Conclusioni

Esistono prove sufficienti per giustificare l'adozione di misure di prevenzione e controllo della miopia nella pratica clinica nei bambini con miopia progressiva dell'infanzia. Sebbene permangano lacune nella conoscenza del meccanismo d'azione e dei risultati a lungo termine, i benefici superano i rischi se adeguatamente gestiti. Tuttavia, l'efficacia di tali interventi, soprattutto farmacologici, non è chiara nei casi di miopia patologica dovuta a disturbi del tessuto connettivo, distrofie retiniche, vitreoretinopatie, retinopatia della miopia associata alla prematurità e nella miopia osservata nei bambini con pseudofachia.

Bibliografia

1. Haarman AEG, Enthoven CA, Tideman JW, et al. The Complications of Myopia: A Review and Meta-Analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020 Apr 9;61(4):49.
2. Chung K, Mohidin N and O'Leary DJ. Undercorrection of myopia enhances rather than inhibits myopia progression. *Vision Res* 2002; 42: 2555–2559.
3. Adler D and Millodot M. The possible effect of undercorrection on myopic progression in children. *Clin Exp Optom* 2006; 89: 315–321.
4. 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.
5. 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.
6. Walline JJ, Lindsley KB, Vedula SS, et al. Interventions to slow progression of myopia in children. *Cochrane Database of Syst Rev* 2020; 1: CD004916.
7. 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.
8. 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.
9. Goss DA. Effect of bifocal lenses on the rate of childhood myopia progression. *Am J Optom Physiol Opt.* 1986;63:135– 141.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Kelly TS, Chatfield C and Tustin G. Clinical assessment of the arrest of myopia. *Br J Ophthalmol* 1975; 59: 529–538.
29. 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.
30. Stone J. The possible influence of contact lenses on myopia. *Br J Physiol Opt* 1976; 31: 89–114.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Rose KA, Morgan IG, Ip J, et al. Outdoor activity reduces the prevalence of myopia in children. *Ophthalmology.*2008;115:1279–1285.
35. 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
36. 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.

37. 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
38. 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.
39. 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.
40. 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
41. 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.
42. Foreman J, Salim AT, Praveen A, et al. Association between digital smart device use and myopia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Digit Health* 2021;3:e806-e18.
43. 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.
44. 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 Mar;104(3):363-368.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. Bao J, Yang A, Huang Y, Li X, Pan Y, Ding C, Lim EW, Zheng J, Spiegel DP, Drobe B, Lu F, Chen H. One-year myopia control efficacy of spectacle lenses with aspherical lenslets. *Br J Ophthalmol.* 2022 Aug;106(8):1171-1176.
51. 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.
52. Bao J, Huang Y, Li X, et al. Spectacle Lenses With Aspherical Lenslets for Myopia Control vs Single-Vision Spectacle Lenses: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2022;140(5):472-478.
53. Anstice NS and Phillips JR. Effect of dual-focus soft contact lens wear on axial myopia progression in children. *Ophthalmology* 2011; 118: 1152-1161.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. Walline JJ, Jones LA and Sinnott LT. Corneal reshaping and myopia progression. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 1181-1185.
64. Kakita T, Hiraoka T, Oshika T. Influence of overnight orthokeratology on axial elongation in childhood myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 2170-2174.
65. 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.
66. 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.
67. Brennan NA, Toubouti YM, Cheng X, Bullimore MA. Efficacy in myopia control. *Prog Retin Eye Res* 2021;83:100923
68. 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.
69. Charm J and Cho P. High myopia-partial reduction orthok: a 2-year randomized study. *Optom Vis Sci* 2013; 90: 530-539.
70. Chen C, Cheung SW and Cho P. Myopia control using toric orthokeratology (TO-SEE study). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54: 6510-6517.
71. 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.

72. 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.
73. Santodomingo-Rubido J, Villa-Collar C, Gilmartin B, et al. Factors preventing myopia progression with orthokeratology correction. *Optom Vis Sci* 2013; 90: 1225–1236.
74. Lipson MJ, Brooks MM, Koffler BH. The role of orthokeratology in myopia control: a review. *Eye Contact Lens* 2018; 44: 224–230.
75. Wang B, Naidu RK, Qu X. Factors related to axial length elongation and myopia progression in orthokeratology practice. *PLoS One* 2017; 12: e0175913.
76. 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.
77. Chen Z, Niu L, Xue F, et al. Impact of pupil diameter on axial growth in orthokeratology. *Optom Vis Sci* 2012; 89: 1636–1640.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. Cho P, Cheung SW. Discontinuation of orthokeratology on eyeball elongation (DOEE). *Cont Lens Anterior Eye* 2017; 40: 82–87.
82. Bullimore MA, Johnson LA. Overnight orthokeratology. *Cont Lens Anterior Eye*. 2020 Aug;43(4):322-332
83. 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.
84. Liu YM and Xie P. The safety of orthokeratology—a systematic review. *Eye Contact Lens* 2016; 42: 35–42. 266.
85. Brennan NA, Toubouti YM, Cheng X, Bullimore MA. Efficacy in myopia control. *Prog Retin Eye Res* 2021;83:100923.
86. Bullimore MA, Sinnott LT, Lones-Jordan LA. The risk of microbial keratitis with overnight corneal reshaping lenses. *Optom Vis Sci* 2013; 90: 937–944.
87. 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.
88. Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia. *Ophthalmology* 2006; 113: 2285–2291.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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: 391–399.
93. Bullimore MA and Berntsen DA. Low-dose atropine for myopia control: considering all the data. *JAMA Ophthalmol* 2018; 136: 303.
94. Bullimore MA and Richdale K. Myopia control 2020: where are we and where are we heading? *Ophthalmic Physiol Opt* 2020; 40: 254–270.
95. 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* Jan;126(1):113-124.
96. 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.
97. 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: Phase 3 Report. *Ophthalmology*. 2022 Mar;129(3):308-321.
98. 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
99. 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.
100. 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.
101. 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):1734.
102. 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.