

Retningslinje for forebyggelse af myopi-progression hos danske børn og unge



Indledning

Myopi, nærsynethed, er på hastig fremmarch i verden. Det anslås, at halvdelen af verdens befolkning vil være myope i 2050, og at 10% vil være excessivt myope^{1,2}. Dette kan blive en udfordring, idet højmyopi er forbundet med en øget risiko for synstab senere i livet³. Der er derfor på globalt plan og i Danmark et stigende fokus på at undgå myopi og begrænse udviklingen i myopi, når først den er opstået.

Der er i de senere år markedsført en række produkter, der har vist en vis evne til at begrænse udviklingen i myopi. Nogle af produkterne er tilgængelige på det danske marked, men oftest har forhandleren salgsaftaler med en enkelt eller et begrænset antal udbydere. Tilbuddet til det enkelte barn vil derfor ofte afhænge af, hvad der er tilgængeligt hos den, man opsøger, og ikke nødvendigvis, hvad der er bedst evidens for virker. En anden udfordring er, at lavdosis atropin kræver magistrel ordination fra en læge og vil derfor ikke bliver tilbudt via optometriste. Samtidig er det usikkert om evidens fra Asien, hvor myopi nærmer sig epidemiske proportioner, kan oversættes direkte til danske forhold. Endelig kan myopi dække over en række egentlige sygdomstilstande hos børn, eksempelvis grøn stær eller nethindesygdomme.

Alt i alt er der behov for en dybdegående gennemgang af den nuværende evidens af hvilke interventioner, der bedst begrænser myopi-udviklingen samt praktiske råd om, hvordan denne viden bedst anvendes i håndteringen af det enkelte myope barn.

Udgangspunktet for det konkrete arbejde

Nærværende retningslinje er blevet til på baggrund af et arbejde udført af en arbejdsgruppe nedsat under Dansk Oftalmologisk Selskab (DOS). Retningslinjen er blevet til i et samarbejde mellem DOS, Danske Øjenlægers Organisation (DØO), Dansk Pædiatrisk Oftalmologisk Gruppe (DPOG), Optikerforeningen og Dansk Selskab for Optometri. Synoptik Fonden har givet midler til frikøb af en videnskabeligt trænet person til at samle evidensen for interventionsmodaliteter (se senere). Synoptikgruppen har også været præsenteret i arbejdsgruppen bag retningslinjen. Den konkrete arbejdsproces med retningslinjen har fulgt metodebeskrivelsen udarbejdet af DOS (se DOS hjemmeside).

Oplægget til arbejdsgruppen har været at:

- beskrive hvilke tiltag, der kan modvirke at myopi forværres, når den først optræder, herunder behandlingseffekten af disse tiltag

- beskrive hvilken evidens, der er for at disse tiltag forhindrer senere synstruende komplikationer til myopi (eks myop makulopati, amotio, glaukom)
- forholde sig til hvordan børn og unge med myopi bør håndteres

Arbejdsgruppen er blevet bedt om at besvare følgende spørgsmål:

- Hvilken interventionsmulighed har størst begrænsende effekt på udviklingen af myopi i barne-/ungdomsårene?
- Hvor stor er langtidseffekten af behandlingen?
- Hvilke bivirkninger er der ved behandlingen?
- Hvilke personer skal tilbydes intervention mod myopiudvikling (eks alder, myopigrad, påvist progression)?
- Hvor længe skal interventionen anvendes/hvornår kan interventionen stoppes?

EPIDEMIOLOGI

Definition

Myopi defineres som en sfærisk ækvivalent ≤ -0.5 Dioptri (D). Højmyopi defineres som en sfærisk ækvivalent ≤ -6.0 D ⁴. Myopi skyldes oftest, at øjet er for langt (akselængde myopi) men kan også skyldes, at øjets brydende kræfter er for høje (eks stejle hornhinder, ændret linseplan eller øget brydning i linsen).

Epidemiologi

Prævalensen af myopi stiger med alderen. I en undersøgelse af 445 danske før-skolebørn var der ingen myope ⁵, hvorimod en opgørelse fra 2004 vist at ca. 1/3 af den voksne befolkning er myope, heraf har ganske få procent højmyopi ⁶. I Asien har man set en eksplosion i antallet af myope og højmyope de senere år ⁷, mens det ikke tyder på, der har været en ændring i myopiforekomst i Danmark de seneste 140 år ⁸. Den nyeste opgørelse fra Danmark, baseret på ikke-cycloplegisk refraktion, viste en myopi-prævalens på 25% hos 16-17 årige ⁹.

Udviklingsforløb ved myopi

Langt de fleste nyfødte er langsynede med en kort akselængde og stejle hornhinder. Den største akselængdetilvækst finder sted i de første 18 levemåneder, hvor øjet går fra ca 15-17 mm hos den nyfødte til ca 20-21 mm. Herefter aftager væksthastigheden, og øjet vokser yderligere ca 1 mm frem til skolestart og derefter typisk ca 1 mm yderligere fra skolestart til teenageårene, hvorefter øjets længdevækst normalt stopper, når øjet har nået 22-24 mm. Samtidig med øjets vækst, aftager corneas krumning og linsens brydende kraft ændres, således at øjet typisk når emmetropi i løbet af de første skoleår.

Hos enkelte fortsætter akselængdetilvæksten og øjet ender myopt. Den største myopiudvikling ses jo tidligere myopien starter ¹⁰, og der er ofte en sammenhæng mellem øjets længdevækst og barnets højdevækst ¹¹. Myopitilvækstraten aftager typisk i 11-12 års alderen og hos de fleste er myopien stabil inden 20 års alderen ¹².

Særlig opmærksomhed omkring myopi før skolestart

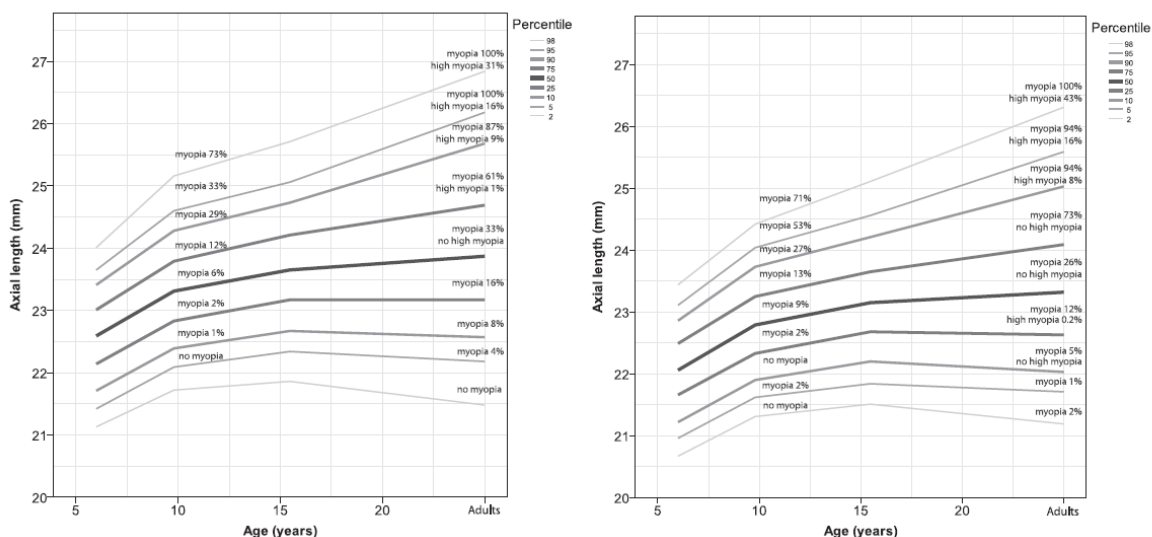
Myopi og særlig højmyopi før skolestart er ekstremt sjældent og bør medføre mistanke om grundlæggende sygdom. Hvis myopi optræder før skolestart, bør barnet udredes for om der findes en patologisk tilstand, der forklarer myopien. Myopi før skolestartsalderen ses eksempelvis hos

ekspræmature, ved kongenit glaukom og hos børn med genetiske nethindesygdomme eller bindevævssygdomme (eksempelvis Stickler syndrom). Derudover kan tidligt indsættende myopi ses ved andre tilstande, der forstyrrer den tidlige synsudvikling og øjets vækst ("form deprivation myopia")¹³. Det skal bemærkes, at studier, der undersøger diverse tiltag mod myopiprogression i barneårene, som hovedregel har ekskluderet alle patologiske former for myopi, hvorfor der ikke er nogen evidens for behandlingstiltag for denne gruppe.

Risikofaktorer for udvikling af højmyopi

Et nyligt systematisk review konkluderede, at der er en rimelig grad af evidens for at højere akselængde og større myopigrad ved baseline samt uddannelsesniveau øger risikoen for udvikling af højmyopi¹⁴. Der er publicerede prædiktionsdiagrammer, der viser risikoen for udvikling af myopi og højmyopi baseret på alder, køn og akselængde, se Figur 1¹⁵. 31% af drengene samt 43% af pigerne, der indplaceres på 98% percentilen i forhold til alder, vil udvikle højmyopi.

Der er en øget opmærksomhed på geners rolle i forhold til højmyopi. Et hollandsk studium af højmyope (≤ -6.0 dioptri) fandt, at en genetisk forandring kunne påvises hos halvdelen af dem med myopi, der var startet ≤ 3 års alderen og hos $\frac{1}{4}$ af dem, hvor det var startet >3 års alderen¹⁶. De hyppigste genetiske forandringer var i gener, der er relateret til retinale dystrofier og bindevævssygdomme.



Figur 1. Figuren er taget fra Tideman et al 2018. Til venstre ses kurven for drenge og til højre ses kurven for piger¹⁵.

Risiko for synstab ved myopi

Myopi og særlig højmyopi er forbundet med en øget risiko for en række andre øjenssygdomme, der potentielt kan give nedsat syn, herunder særligt myop makulopati, nethindeløsning, katarakt og glaukom¹⁷. Risikoen for synstab før 60 års alderen er ikke forskellig fra ikke-myope ved myopigrader >-6.0 . For personer ≥ 60 år øges risikoen for svagsyn (visus ≤ 0.3 på bedst seende øje) med stigende myopigrad. Således er odds ratio (OR) for svagsyn 1.71 ved myopi fra -3 til >-6.0 , 5.54 ved -6 til >-10 , og 7.77 ved myopi -10 til >-15 dioptri. Den kumulerede risiko for svagsyn i 60 års alderen for personer med >-6.0 er 0.8% imod 5.7% hos personer <-6.0 D¹⁸. Det skal bemærkes at risikoberegningen for de højmyope >60 -årige er baseret på et begrænset datamateriale (n=202 personer for 60-årige og n=54 for 70-årige).

Et dansk studium fulgte en gruppe højmyope (<-6.0 D som 14 årige, født i 1948) i 50 år. Som 66-årige havde ingen i gruppen et visus i svagsynsniveau, mens 10% af patienterne havde et visus på 0.3-0.5 på bedst seende øje¹⁹. Synsfeltsudfald var relativt hyppige, men sjældent betydende, når man tog patientens binokulære funktion i betragtning. Synstab pga myop makulopati sås i 5% af øjnene²⁰.

Myopi øger risikoen for at udvikle glaukom²¹. Der er en dosis-respons sammenhæng således, at odds ratio for glaukom stiger fra 1.5 ved mild myopi over 1.7 ved moderat, 2.3 ved moderat til højmyopi og 4.1 ved højmyopi²².

Forekomsten af myop makulopati stiger med alderen og stiger eksponentielt med graden af myopi²³. Et hollandsk studium af myope (≤ -6.0 dioptri eller >26 mm akselængde, alder >45 år) fandt, at 4.8% havde myop makulær atrofi og 2.7% havde myop CNV eller Fuchs spots²⁴.

Risikoen for nethindeløsning efter kataraktkirurgi stiger betydeligt fra 0.4% til 1.9% ved akselængde ≥ 25 mm i forhold til 23-25 mm²⁵.

Genetisk høj risiko for myopi er forbundet med en øget risiko for nethindeløsning, således at for hver 6 dioptri man er mere myop øges risikoen for nethindeløsning 7.2 gange²⁶.

Hvilke tiltag forebygger bedst, at myopi opstår?

Der er efterhånden rimelig evidens for at udendørs ophold reducerer risikoen for, at myopi opstår og sidenhen, at myopien udvikler sig. Jo længere tid udendørs, jo mindre risiko for myopi opstår og jo mindre risiko for, at den progredierer²⁷.

Evidensen for, at fysisk aktivitet reducerer, at myopi opstår og forværres, er begrænset til prospektive kohorte studier men er ikke afprøvet i et randomiseret design²⁸.

Et nyligt systematisk review fandt, at børn med daglig skærmtid på 4 timer havde ca dobbelt så høj forekomst af myopi som dem med ingen eller <1 times daglig skærmb brug ²⁹.

Næ rarbejde har i mange år været anset for en væsentlig risikofaktor for, at myopi opstår og udvikler sig, men evidensen er sparsom ³⁰.

Sundhedsstyrelsen anbefaler 60 minutters daglig aktivitet for børn og 30 minutter for voksne og begrænset skærmb brug (max 1 time/dag for 2-4 årige og max 1-2 timer/dag for <17-årige). Disse råd er ikke underbygget af stærk evidens, men de forekommer fornuftige at efterleve også set i relation til risiko for udvikling af myopi og forværring af myopi.

INTERVENTIONSMODALITETER

Der findes en lang række foreslåede modaliteter til forebyggelse af myopi-progression i børne-/ungdomsårene. Disse kan opdeles i optiske og farmakologiske principper.

Grundprincippet bag de optiske modaliteter er observationer i dyremodeller af, at øjets post-natale vækst styres af synsindtryk. At dette formentlig også i et vist omfang gør sig gældende hos mennesket, har man indirekte bevis for gennem ”form deprivation myopia”, som er det fænomen, at øjet i de tidlige barneår har en for stor længdevækst, hvis der ikke dannes et godt billede på nethinden, eks hvis lysets passage ind i øjet forstyrres af et hængende øjenlåg. Generelt viser dyremodeller, at billeddannelse bag nethinden stimulerer til fortsat længdevækst af øjet (som det eksempelvis ses ved hypermetropi), mens billeddannelse foran nethinden bremser den fortsatte længdevækst af øjet (som det ses, når øjet når sin emmetrope tilstand) ³¹.

Når det myope øje korrigeres med et enkeltstyrkeglas eller -kontaktlinse, så vil lysstrålerne typisk være fokuserede på nethindeplanet i fovea, mens billeddannelsen ofte vil være i et plan bag nethinden i den perifere del af nethinden, da det myope øje ofte er mere ovoidt end helt rundt. Dermed er der teoretisk en risiko for, at øjets længdevækst stimuleres på grund af den perifere billeddannelse.

De optiske interventionsmodaliteter bygger oftest på et princip om at flytte den perifere billeddannelse frem foran nethindens plan i forhold til den centrale billeddannelse, der stadig vil være i nethindens plan i fovea for at få et skrappt syn på afstand ³². Dette gøres ved at tilføje relativt mere plus i periferien af den optiske intervention i forhold til i den centrale optiske zone. Der findes en lang række optiske interventionsmodaliteter på markedet, hvor dette princip er inkorporeret på forskelligvis i både briller (ofte kaldet perifere defokus briller), kontaktlinser og ortho-k linser. Andre optiske principper er Diffusion Optics Technology (DOT), hvor kontrastsensitiviteten nedsættes i periferien og Extended Depth of Focus (EDOF), der øger dybdeskarphe den ved at sprede fokuspunkter over et større område omkring nethinden. Dette resulterer i relativt skarpere billeddannelse på og foran nethinden, mens fokus bag nethinden reduceres ^{33,34}.

Tidligere har man underkorregeret myope børn. Det er man gået bort fra da studier har vist, at underkorrektion er forbundet med en risiko for at øge progressionshastigheden af myopi ³⁵.

Den hyppigst anvendte farmakologiske interventionsmodalitet er atropin øjendråber i forskellige koncentrationer, der alle er lavere end dem, der bruges i pupiludvidende øjemed. Atropin er en non-selektiv muscarin acetylcholin receptor antagonist. Virkningsmekanismen er ikke kendt i detaljer

men atropin ændrer på de optiske forhold i øjet således, at øjets forreste kammer bliver dybere og linseplanet dermed rykkes bagud samt at choroideatykkelsen tiltager ³⁶.

I de senere år har man i Asien beskrevet forskellige former for lysterapi for at forhindre myopiprogression. Ideen har sit udspring i observationer af at ophold udendørs begrænser myopi og at man i Kina havde tilgængeligt apparatur med rød lys (low level red light), som blev brugt til amblyopibehandling ³⁷. Den nærmere virkningsmekanisme er ukendt.

Behandlingseffekter

I forbindelse med denne retningslinje blev en stor netværksmeta-analyse udført ³⁸. I alt blev 74 randomiserede studier, der involverede 12.154 forsøgsparticipanter <18 år analyseret. Efter 1 års intervention blev der fundet en statistisk signifikant effekt på akselængdetilvæksten af følgende nedenstående interventionsmodaliteter. Effekten er opgivet i forhold til placebo og enkeltstyrkeglas (single-vision) eller -kontaktlinser:

Atropin øjendråber:

- 1.0 %: -0.28 (95% CI: -0.30 til -0.26) mm
- 0.1% og Ortho-K: -0.24 (95% CI: -0.37 til -0.11) mm
- 0.05 %: -0.21 (95% CI: -0.30 til -0.13) mm
- 0.5 %: -0.20 (95% CI: -0.26 til -0.14) mm
- 0.1%: -0.18 (95% CI: -0.24 til -0.12) mm
- 1.0 % i 6 måneder efterfulgt af 0.01 %: -0.17 (95% CI: -0.23 til -0.11) mm
- 0.025 %: -0.13 (95% CI: -0.21 til -0.05) mm
- 0.02 %: -0.12 (95% CI: -0.20 til -0.04) mm
- 0.1% i 6 måneder efterfulgt af 0.01 %: -0.10 (95% CI: -0.17 til -0.03) mm
- 0.01% %: -0.10 (95% CI: -0.18 til -0.01) mm
- 0.005 %: -0.08 (95% CI: -0.14 til -0.02) mm

Kontaktlinsebaserede modaliteter:

- Ortho-K med 5 mm behandlingszone: -0.32 (95% CI: -0.41 til -0.24) mm
- Ortho-K med asfærisk basiskurve: -0.29 (95% CI: -0.37 til -0.22) mm
- Atropin 0.1 % og Ortho-K: -0.24 (95% CI: -0.37 til -0.11) mm
- Ortho-K med øget kompressionsfaktor på 1.75 D: -0.23 (95% CI: -0.28 til -0.17) mm
- Bifokal CL: -0.19 (95% CI: -0.26 til -0.12) mm
- CL med positive sfærisk aberration (+SA): -0.14 (95% CI: -0.20 til -0.08) mm
- MiSight CL: -0.14 (95% CI: -0.18 til -0.10) mm
- Multifokal CL med addition +2.50 D: -0.13 (95% CI: -0.16 til -0.10) mm
- Multifokal CL med addition +2.00 D: -0.12 (95% CI: -0.17 til -0.07) mm
- Ortho-K: -0.11 (95% CI: -0.20 til -0.03) mm
- Multifokal CL med addition +1.50 D: -0.07 (95% CI: -0.11 til -0.03) mm

- Extended depth of focus (EDOF) +1.75 D CL: -0.10 (95% CI: -0.13 til -0.07) mm
- EDOF +1.25 D CL: -0.10 (95% CI: -0.13 til -0.07) mm

Vedrørende de kontaktlinsebaserede modaliteter bør man være opmærksom på at ikke alle afprøvede linser findes tilgængelige på markedet i Danmark og at de multifokale linser, som har vist effekt, har afstandskorrekturen i centrum og addition i periferien.

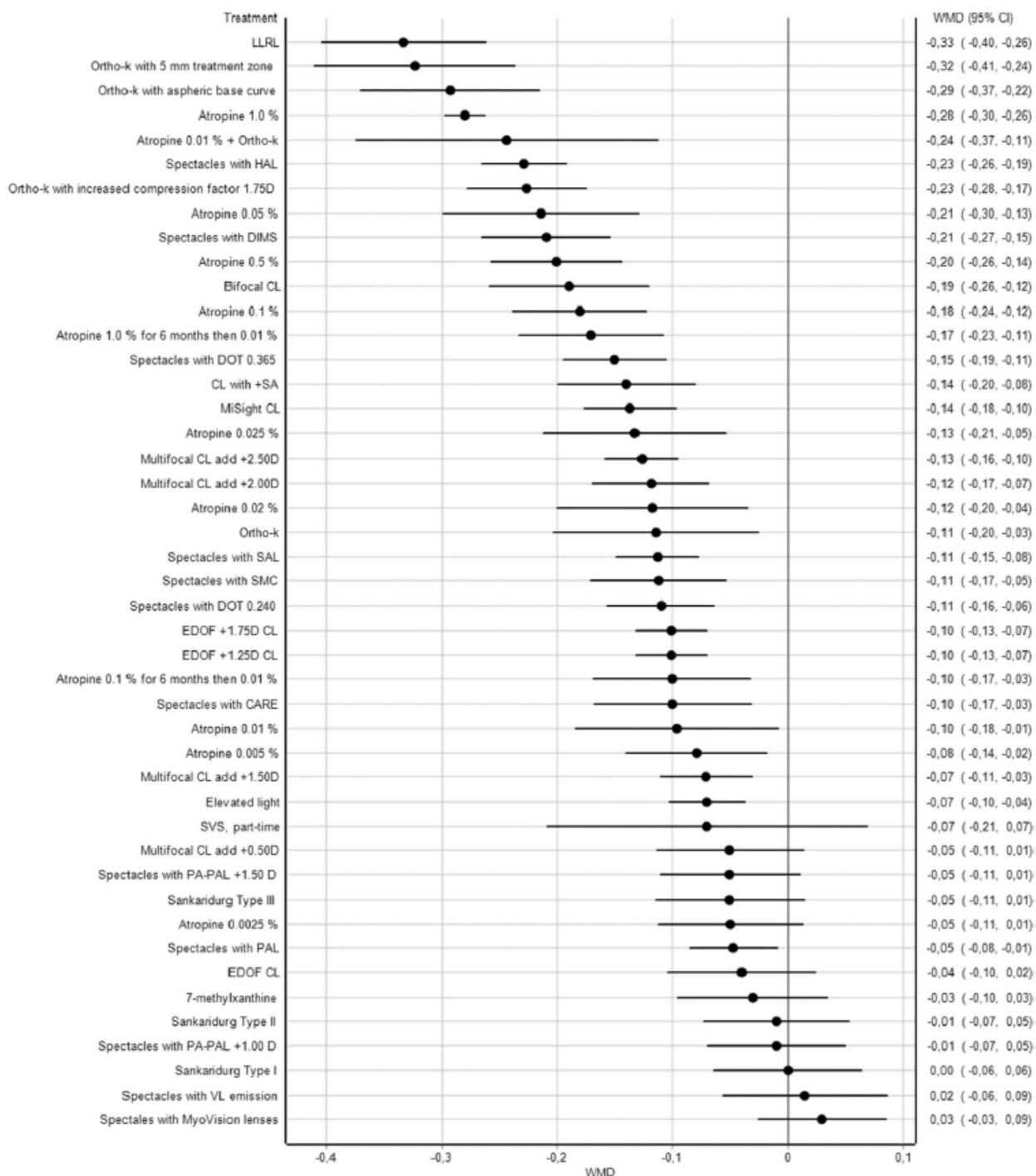
Brillebaserede modaliteter:

- Highly aspherical spectacle lenslets (HAL): -0.23 (95% CI: -0.26 til -0.19) mm
- Defocus incorporated multiple segments (DIMS): -0.21 (95% CI: -0.27 til -0.15) mm
- Diffusion optics technology (DOT) 0.365: -0.15 (95% CI: -0.19 til -0.11) mm
- DOT 0.240: -0.11 (95% CI: -0.16 til -0.06) mm
- Slightly aspherical lenslets (SAL): -0.11 (95% CI: -0.15 til -0.08) mm
- Sharmir Myopia Control (SMC): -0.11 (95% CI: -0.17 til -0.05) mm
- Cylindrical annular refractive element (CARE): -0.10 (95% CI: -0.17 til -0.03) mm
- Progressive addition lenses (PAL): -0.05 (95% CI: -0.08 til -0.01) mm

Andre modaliteter:

- Low Level Red Light: -0.33 (95% CI: -0.40 til -0.26) mm
- Øget lysmængde: -0.07 (95% CI: -0.10 til -0.04) mm

Samlet set viste analysen altså, at man efter 1 års intervention havde opnået op mod 0.33 mm mindre akselængdetilvækst sammenlignet med brug af enkeltstyrke glas/kontaktlinser alene. Langt de fleste interventioner viste dog væsentlig mindre effekt. En grafisk fremstilling af resultaterne findes i figur 2 nedenfor.



Figur 2. Figuren viser den vægtede gennemsnitlige forskel (WMD) i mm akselængdetilvækst efter 1 års intervention målt i forhold til placebo, enkeltstyrkeglas eller -kontaktlinser ved de forskellige interventionsmodaliteter.

Der var væsentlig færre studier, der rapporterede behandlingseffekten efter længere tids intervention. Efter 3 års intervention havde atropin 0.01 %, 0.02 %, 0.05 %, og 1.0 %, MiSight kontaktlinser, HAL briller og briller med progressiv addition stadig signifikant effekt på akselængdetilvæksten.

Den maksimale behandlingseffekt ved det længste opfølgningstidspunkt for studierne i figur 2 er oplistet i tabel 1. Som det ses er det maksimale effekter målt på akselængdetilvækst 0.5 mm efter 2 års behandling, langt de fleste behandlingseffekter er betydeligt mindre.

Tabel 1.

Maximal behandlingseffekt målt som behandlingseffekten mod placebo	Reference
Atropin	
Atropin 0.01% mod placebo, 12 mdr: AL: 0.10 (0.17; 0.04) SER: 0.25 (0.07; 0.43)	Chia et al. (2023) ³⁹
Atropin loading dose 0.1% i 6 mdr + 0.01% i 6 mdr mod placebo: AL: 0.10 (0.17; 0.02) SER: 0.24 (0.05; 0.42)	Hansen et al. (2023) ⁴⁰
Atropin 0.01% mod placebo, 24 mdr AL: 0.14 (0.20; 0.08) SER: 0.22 (0.09; 0.35)	Hieda et al. (2021) ⁴¹
Atropin 0.01% mod placebo, 12 mdr AL: 0.05 (-0.11; +0.01) SER: 0.14 (-0.03; +0.29)	Lee et al. (2022) ⁴²
Atropin 0.05% mod placebo, 24 mdr AL: 0.17 middel (SD 0.02) SER: 0.24 (0.04)	Moriche-Carretero et al. (2021) ⁴³
Atropin 0.01% mod placebo, 24 mdr. AL: 0.002 (-0.106; 0.102) SER: 0.02 (-0.19; 0.15)	Repka et al. (2023) ⁴⁴
Atropin 0.01% mod placebo, 12 mdr AL: ikke nævnt SER: 0.19 (middel)	Saxena et al. (2021) ⁴⁵
Atropin 0.01% mod placebo, 12 mdr: AL: 0.09 (0.03; 0.15) SER: 0.26 (0.12; 0.41)	Wei et al. (2020) ⁴⁶
Atropin 0.01% mod placebo, 24 mdr AL: 0.42±0.23 (middel (SD)) Atropin + ortho-K mod placebo, 24 mdr: AL: 0.31±0.23 Ortho-K mod placebo: AL: 0.43±0.22	Xu et al. (2023) ⁴⁷
Atropin 0.01% mod placebo, 36 mdr: AL:- 0.13 (-0.19; -0.07) SER: 0.24 (0.11; 0.37) Atropin 0.02% mod placebo, 36 mdr: AL: -0.08 (-0.13; -0.02) SER: 0.10 (-0.02; 0.22)	Zadnik et al. (2023) ⁴⁸
Atropin 0.05% mod placebo, 24 mdr: AL: 0.50±0.04 (middel, SD) SER: 1.26±0.08	Zhu, Tang, et al. (2023) ⁴⁹
Brillebaserede interventioner	
Highly aspherical lenslets mod placebo (single vision), 24 mdr: AL: 0.35 (0.23; 0.47) SER: 0.77 (0.51; 1.04)	Bao et al. (2022) ⁵⁰
Slightly aspherical lenslets mod placebo (single vision), 24 mdr: AL: 0.18 (0.06; 0.30) SER: 0.42 (0.10; 0.62)	
Progressive addition lenses mod single-vision, 12 mdr: AL: 0.04 (-0.11; 0.03)	Berntsen et al. (2012) ⁵¹

SER: 0.07 (-0.40; 0.23)	
Positively aspherized progressive addition lenses (+1.5D) mod single vision, 24 mdr:	
AL: 0.08 (middel)	Hasebe et al. (2014) ⁵²
SER: 0.27	
DIMS (defocus incorporated multiple segments) briller versus single vision, 24 mdr:	
AL: 0.32±0.04 (mean, SD)	Lam et al. (2020) ⁵³
SER: 0.55±0.09	
Violet transmitterende briller mod alm briller, 24 mdr:	
AL: 0.03 (-0.10; 0.04)	Mori et al. (2021) ⁵⁴
SER: 0.11 (-0.17; 0.39)	
Deltids brillebrug mod fuldtids brillebrug, 12 mdr:	
AL: 0.07 (-0.20; -0.06)	Prousalı et al. (2022) ⁵⁵
SER: 0.05 (-0.50; -0.39)	
Diffusion optics spectacle mod alm alm briller, 12, mdr:	
AL: 0.15 (0.00; 0.20)	Rappon et al. (2023) ⁵⁶
SER: 0.22 (-0.53; -0.27)	
Shamir myopi control linse mod single vision, 12 mdr:	
AL: 0.11 (middel)	Yuval et al. (2023) ⁵⁷
SER: 0.16	
Progressive addition linser mod single vision, 24 mdr:	
AL: 0.06	Zhu et al. (2022) ⁵⁸
SER: 0.23 ±0.08 (middel, SD)	
Kontaktlinse-baserede interventioner	
Dual focus mod single vision kontaktlinse, 10 mdr:	
AL: 0.107±0.08	Anstice et al. (2011) ⁵⁹
SER: 0.25 ±0.27	
MiSight kontaktlinse mod control, 36 mdr:	
AL: 0.28 (0.36 til 0.20)	Chamberlain et al. (2019) ⁶⁰
SER: 0.67 (0.49 til 0.84)	
Positiv sfærisk aberration kontaktlinser mod control 24 mdr:	
AL: 0.143 (0.188 til 0.098)	Cheng et al. (2016) ⁶¹
SER: 0.137 (0.007 til 0.281)	
Ortho-K linser mod single vision briller, 24 mdr:	
AL: 0.27 ±0.06	Cho & Cheung (2012) ⁶²
Ortho-K linser mod single vision briller, 24 mdr:	
AL: 0.22 (middel)	Choi et al. (2023) ⁶³
Defocus incorporated soft contact lens (DISC) mod single vision, 24 mdr:	
AL: 0.11 (middel)	Lam et al. (2014) ⁶⁴
SER: 0.20 (middel)	
High add power mod single-vision, 36 mdr:	
AL: 0.23(0.30; 0.17)	Walline et al. (2020) ⁶⁵
SER: 0.46 (0.29; 0.63)	
Repeated low-level red light	
Repeated low-level red-light, 12 mdr:	
AL: 0.26 (0.20 til 0.31)	Jiang et al. (2022) ³⁷
SER: 0.59 (0.72 til 0.46)	
AL (akselængde) angivet i mm, SER (sfærisk equivalent refraction) angivet i dioptri. Effektmål er angivet som middelværdi, middel (95% konfidensinterval) eller middel ±standard deviation (SD).	
Kun studier hvor behandlingseffekten er opgjort i forhold til placebo er medtaget. Den oplyste behandlingseffekt er således den effekt (i gavnlig retning) som interventionsgruppen udviser i forhold til placebo-gruppen.	

Bivirkninger ved behandling

Den mest effektive intervention i netværksmetaanalysen var behandling med low level red light. I det oprindelige studium anvendte man en diode laser på 650 nm to gange dagligt i 3 minutter ad gangen med minimum 4 timers interval 5 dage om ugen ³⁷. Desværre har der været beskrevet retinal skade efter behandlingen ⁶⁶. Nogle af de markedsførte apparater overskrider sikkerhedsgrænserne for retinal skade ⁶⁷. Indtil der findes apparater på det danske marked, som er godkendt af myndighederne, og hvor man er sikker på, at sikkerhedsgrænserne ikke overskrides, kan det ikke anbefales at bruge denne interventionsform.

Ortho-K og de øvrige kontaktlinsebaserede modaliteter er forbundet med en risiko for mikrobiel keratitis. I netværksmetaanalysen fandtes en risiko for korneale infiltrater på 1.2% efter 1 års intervention ³⁸. Et japansk multicenterstudium med 1438 børn, der anvendte Ortho-K linser, fandt en incidens af mikrobiel keratitis på 5.4 per 10.000 brugsår ⁶⁸. Meta-analysen publiceret af forfatterne bag denne retningslinje viste, at corneale infiltrater var en sjælden bivirkning ved myopibehandling. For at rangliste risikoen, måtte der laves to separate netværk, hvoraf referencegruppen for det første var enkelt-styrke-briller og for det andet netværk var enkelt-styrke kontaktlinser. I førstnævnte netværk indgik studier med ortho-k linser, atropin dråber, low level red light therapy og briller med perifer defokus og vi fandt, at der ikke var forskel på risikoen for corneale infiltrater imellem behandlingerne. I det andet netværk indgik optiske interventioner af forskellige typer bløde dagslinser, og i dette netværk blev der heller ikke fundet signifikant forskel på risikoen for corneale infiltrater imellem grupperne ³⁸. Ortho-K er en hård kontaktlinse, hvor der findes mange forskellige designs. Linsen kan kræve tilvænning at bruge. I et dansk randomiseret studium udgik 11 ud af 30 børn randomiseret til Ortho-K linser inden studiets opfølgningsperiode på 18 måneder var slut ⁶⁹. Risikoen (odds ratio) for uønskede effekter ved Ortho-K behandling er beskrevet til at være 3.79 gange større end ved almindelige kontaktlinser og 9.33 gange større end uden kontaktlinser ⁷⁰.

Atropin har en pupildilaterende effekt og påvirker akkomodationen. I netværksmetaanalysen fandt vi, at risikoen (odds ratio) for lysfølsomhed var betydeligt højere for dem i atropin behandling end dem uden atropinbehandling (OR 10.5 for atropin 0.01%, OR 37.0 for atropin 0.02% og OR 23.2 for atropin 0.05%) mens der ikke var en højere forekomst af allergiske reaktioner i nogen af interventionsmodaliteterne ³⁸. Et nyligt dansk RCT fandt ingen signifikant effekt af lavdosis atropin på akkomodationsevnen, nærvissus, eller fotopisk pupildiameter og der var ingen børn, som havde behov for farveskiftende briller eller nærtillæg under atropinbehandling ⁷¹.

Rebound effekt ved behandlingsophør

Ved rebound forstås det fænomen, at effekten af behandling ændres efter behandlingsophør således, at akselængden (eller refraktionen) ændrer sig mere i uhensigtsmæssig retning i den behandlede gruppe end i kontrolgruppen. Den samlede myopigrad kan således ende med at være større i interventionsgruppen efter endt behandling end i kontrolgruppen til trods for god effekt af interventionen, mens denne står på.

Rebound efter lav-dosis atropinbehandling er velbeskrevet og rebound er årsagen til at den laveste dosis (0.01%) i ATOM1+2 studierne blev vurderet til at være den mest effektive målt på refraktionen set i et 3 års perspektiv (2 års intervention, 1 års wash-out) trods betydelig reduktion i myopi-progressionen i 1.0%, 0.5% og 0.1% grupperne under behandling ⁷². Målt på reduktion i akselængdetilvækst i samme studier var 1.0% atropin den mest effektive behandling efter washout (0.29 ± 0.37 mm svarende til en reduktion på 44%, imod hhv. 17%, 15% og 12% øgning i akselængde for doserne 0,5%, 0,1% og 0.01%) ⁷³. Rebound under fortsat behandling med lavdosis atropin blev også observeret i et nyligt dansk RCT efter dosis-skift fra 0.1% til 0.01% ⁷⁴.

Det er uklart, om ortho-K linser er forbundet med rebound, da der ikke findes nogen veldesignede studier, der har undersøgt det. Da Ortho-K linser afflader cornea, ændrer epitheltykkelsen og øger choroidaltykkelsen skal akselængdeændringer korrigeres for disse to parametre for, at en evt. rebound kan vurderes ⁷⁰.

Langtidseffekter af behandling

Ved litteratursøgningen til netværksmetaanalysen fandt vi 71 studier, der beskrev effekten af myopi-interventioner på akselængden efter 1 år, 29 studier efter 2 år og 7 studier efter 3 år, men der var kun tilstrækkelige data til en netværksmetaanalyse efter 1 års intervention ³⁸. Efter 3 års intervention var atropin 0.01%, 0.02%, 0.05% og 1.0%, MiSight kontaktlinser, HAL briller og progressive briller stadig effektive. Der var også en effekt af at synge en særlig ”myopia ballad” sang to gange dagligt.

Knap ¼ af deltagerne i ATOM1+2 studierne deltog i et opfølgende studium 10 og 20 år efter de oprindelige studier ³⁹. Der var ikke en beskyttende effekt af lavdosis atropin på myopiudvikling efter studieafslutning. Der var større myopi progression hos de yngste, ved højere atropin dosis (0.1% og 0.5% end 0.01%) og for dem som fik rebehandling. For ATOM1 deltagerne var der ikke forskel i forekomst af myopi-relaterede komplikationer, mens der var højere forekomst af myop makulopati hos dem, der havde fået de højeste atropin-koncentrationer i ATOM2 studiet. Samlet set var der således ikke en positiv effekt af atropinbehandling i barneårene, der vedvarer ind i voksenårene.

For Ortho-K linser findes kun få studier, der beskriver langtidsresultaterne. Et japansk, retrospektivt studium opgjorde 10 års effekten på 53 børn med Ortho-K, og fandt, at myopiudviklingen havde stabiliseret sig efter det første års behandling ⁷⁵. Et prospektivt, ikke-randomiseret spansk studie fandt en myopi-udvikling over 11 år hos 10 børn, der brugte Ortho-K, på 1.11 mm i akselængde ⁷⁶. Et dansk studie fandt stabil behandlingseffekt over 3 års behandling med Ortho-K hos 17 børn, hvoraf de første 18 måneder var i et randomiseret set-up ⁷⁷.

MiSight kontaktlinsen blev fulgt i 3 år i et randomiseret studium, herefter blev alle deltagere skiftet over til MiSight og fulgt i yderligere 3 år ⁷⁸. Her så man, at progressionsraten i MySight gruppen holdt sig stabil efter de første 3 år, og at progressionsraten aftog betydeligt efter 60 mdr, svarende til, at deltagerne var fyldt 15 år i gennemsnit ⁷⁹.

Brilleglas med perifer defokus af typen highly aspherical lenslets (Stellest®, EssilorLuxottica) er blevet undersøgt over 5 år, heraf de første 2 år i et randomiseret design. I alt 43 børn anvendte Stellest brillen i 5 år og de havde en samlet akselængdetilvækst på 0.67 mm svarende til 1.27 D ⁸⁰.

UDENLANDSKE ANBEFALINGER

Anbefalinger fra faglige selskaber fra andre lande

Flere lande og faglige selskaber har udarbejdet anbefalinger omkring myopi-håndtering i børneårene. Nedenstående er ikke en fuldstændig liste, men har de væsentligste med. Området er under hastig udvikling og man må derfor jævnligt søge ny viden.

I England/UK arbejder NICE (National Institute for Health and Care Excellence) på retningslinjer omkring behandling af myopi i børneårene samt brug af lavdosis atropin, men disse retningslinjer foreligger endnu ikke. The College of Optometrist tilråder, at man kun begiver sig ud i myopi-kontrolforløb, hvis man har de nødvendige forudsætninger men kommer ikke med konkrete råd eller vejledninger.

American Academy of Ophthalmology (AAO) har vurderet effekten af bløde multifokale, kontaktlinser i forhold til myopi progression og konkluderer, at forskellen mellem de forskellige bløde, multifokale kontaktlinser og enkelt-styrke kontaktlinser eller briller er klinisk begrænset men statistisk signifikant, og at der mangler information omkring behandlingens længde, progression set i et længere tidsperspektiv og progression ved behandlingsophør ⁸¹. Ortho-K linser angives at kunne være effektiv til at begrænse udviklingen af myopi med den største effekt hvis behandlingen startes tidligt (6-8 års alderen) men, at sikkerheden ved behandling kan være en udfordring pga risikoen for mikrobiel keratitis ⁸². AAO har også vurderet effekten af atropin og finder, at de laveste doser giver den mindste effekt men også færre bivirkninger og mindre rebound ved behandlingsophør ⁸³.

Det tyske oftalmologiske selskab ⁸⁴ anbefaler, at nærsynede børn mellem 6 og 14 år kan tilbydes atropin 0.01%, hvis de har udvist en progression på 0.5 dioptri/år og at datagrundlaget herfor er solidt. Ligeledes kan multifokale eller Ortho-K linser anvendes til samme gruppe børn, hvis tilstrækkelig hygiejne er garanteret. En eventuel anbefaling af multisegment linser og kombinationsbehandlinger afventer yderligere studier. Selskabet anfører også, at man må forvente, at behandlingen skal strække sig over mange år.

I Frankrig konkluderer den franske øjenlægeforening, at underkorrektion af myopi ikke virker og bør undgås. Konventionelle bifokale eller progressive brillelglas har minimal eller ingen effekt, mens nyere brillelglas med defokus-designs kan have et potentiale. Multifokale bløde kontaktlinser og ortho-k kan reducere progressionen i nogen grad, men med forbehold for sikkerhed og compliance. Lavdosis atropin fremstår som den mest effektive evidensbaserede behandling, selvom spørgsmål om optimal dosering og langtidsbivirkninger stadig er uafklarede ⁸⁵.

DANSKE ANBEFALINGER

Generelle anbefalinger

Da der ofte er en patologisk årsag bag myopi hos børn før skolestart, anbefales det, at de bliver vurderet og udredt af børneøjelæge.

Børn i alderen 7-10 år kan følges hos praktiserende øjenlæge i samarbejde med optometrist, der udleverer/sælger den refraktive løsning.

Børn >10-årsalderen kan få udskrevet refraktive løsninger alene fra optometrist.

Hos børn med meget høje styrke eller meget hurtigt progredierende myopi bør man overveje om, der er patologiske årsager til myopien, og man bør derfor overveje at få barnet undersøgt hos øjenlæge.

Underkorrektion af myopi anbefales ikke.

Hvordan skal myope børn følges?

Det anbefales at følge myope børn med biometri samt, at den refraktive løsning vælges på baggrund af cycloplegiske refraktionsmålinger.

Hvilke patienter skal tilbydes behandling

Hvis, der er påvist akselængde progression større end forventeligt OG barnet er i høj risiko for at udvikle excessiv myopi, kan forebyggende interventioner overvejes. Interventionerne skal således kun tilbydes børn med progredierende myopi.

Opstartes myopi-progressions intervention bør barnet kontrolleres med akselængdemålinger hver 6 måned.

Hvornår skal behandlingsalternativer afprøves?

Hvis myopi-udviklingen efter opstart af myopi-progressions invention øges mere end forventeligt, kan man overveje at skifte behandlingsmodalitet eller kombinere forskellige modaliteter.

Akselængdetilvæksten for danske børn uden øjensygdomme eller væsentlig ametropi i forhold til alder er vist i tabel 2 nedenfor.

Tabel 2. Årlig tilvækst i akselængde i mm, baseret på Fledelius et al 2014⁸⁶.

Alder i år	5-7.9	8-10.9	11.-13.9	14-15.9	16-20
Årlig tilvækst i mm	0,23	0,15	0,09	0,08	0,05

Behandlingsvarighed

Den forebyggende intervention kan fortsættes så længe, der er myopi-udvikling. Når refraktionen er stabil bør man overveje at stoppe interventionen. Forventeligt vil halvdelen af børnene være stabile efter 15 års alderen ⁸⁷.

Hvilken myopi-progressions intervention skal man vælge?

Der er begrænset evidens for langtidseffekten af de enkelte interventionstyper. For langt de fleste interventionstyper overlapper konfidensintervallerne for behandlingseffekten efter 1 års intervention, mens der er for få data til at man med sikkerhed kan udtale sig om deres indbyrdes effekter udover 1 års intervention. ***Der er således ikke grundlag for at anbefale en type intervention over en anden, og valget om eventuelt at opstarte i myopi-progressions interventionsbehandling og i så fald hvilken type, må derfor afhænge af barnets og familiens personlige præferencer samt evne til at overholde behandlingen.*** Eksempelvis kræver kontaktlinsehåndtering en god forståelse for hygiejniske principper for at reducere risikoen for infektiøs keratitis, omvendt vil nogle brilleformer være kosmetisk uacceptable for andre og atter andre vil have svært ved at acceptere daglige øjendråber.

Arbejdsgruppe

Udpeget af Dansk Oftalmologisk Selskab

Line Kessel, ledende overlæge, professor Rigshospitalet

Flemming Møller, overlæge, lektor, Vejle Sygehus

Udpeget af DØO

Nina Jacobsen, praktiserende øjenlæge

Udpeget af DPOG

Anders Hvid-Hansen, reservelæge

Trine Møldrup Jakobsen, reservelæge

Udpeget af Synoptik

Annette Slynborg, optometrist, udviklingschef, Synoptik

Udpeget af Optikerforeningen

Per Michael Larsen, optometrist, direktør i Optikerforeningen

Udpeget af Dansk Optometrist Selskab

Kjersti Lindblad, optometrist, lektor

Metodekonsulenter udpeget af Dansk Oftalmologisk Selskab

Diana Chabané Schmidt, reservelæge

Yousif Subhi, afdelingslæge, klinisk lektor

Litteratur

1. WHO. *The Impact of Myopia Impact of Increasing and Myopia Prevalence of Myopia*. World Health Organization–Brien Holden Vision Institute (2015).
2. Holden, B. A. *et al.* Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology* **123**, 1036–1042 (2016).
3. Bullimore, M. A. *et al.* The Risks and Benefits of Myopia Control. *Ophthalmology* **128**, 1561–1579 (2021).
4. Flitcroft, D. I. *et al.* IMI – Defining and classifying myopia: A proposed set of standards for clinical and epidemiologic studies. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **60**, M20–M30 (2019).
5. Sandfeld, L., Weihrauch, H., Tubæk, G. & Mortzos, P. Ophthalmological data on 4.5- to 7-year-old Danish children. *Acta Ophthalmol.* **96**, 379–383 (2018).
6. Kessel, L. *et al.* Visual acuity and refractive errors in a suburban Danish population: Inter99 Eye Study. *Acta Ophthalmol. Scand.* **82**, 19–24 (2004).
7. Liang, J. *et al.* Global prevalence, trend and projection of myopia in children and adolescents from 1990 to 2050: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Br. J. Ophthalmol.* 362–371 (2024) doi:10.1136/bjo-2024-325427.
8. Hansen, M. H., Hvid-Hansen, A., Jacobsen, N. & Kessel, L. Myopia prevalence in Denmark - a review of 140 years of myopia research. *Acta Ophthalmol.* **99**, 118–127 (2021).
9. Hansen, M. H. *et al.* Low physical activity and higher use of screen devices are associated with myopia at the age of 16-17 years in the CCC2000 Eye Study. *Acta Ophthalmol.* **98**, 315–321 (2020).
10. Sankaridurg, P. R. & Holden, B. A. Practical applications to modify and control the development of ametropia. *Eye* **28**, 134–141 (2014).
11. Ojaimi, E. *et al.* Effect of stature and other anthropometric parameters on eye size and refraction in a population-based study of Australian children. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **46**, 4424–4429 (2005).
12. Hardy, R. *et al.* Myopia stabilization and associated factors among participants in the correction of myopia evaluation trial (COMET). *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **54**, 7871–7883 (2013).

13. Flitcroft, I. *et al.* IMI—Management and Investigation of High Myopia in Infants and Young Children. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **64**, 8–11 (2023).
14. Yii, F. *et al.* Factors associated with pathologic myopia onset and progression: A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmic Physiol. Opt.* **44**, 963–976 (2024).
15. Tideman, J. W. L. *et al.* Axial length growth and the risk of developing myopia in European children. *Acta Ophthalmol.* **96**, 301–309 (2018).
16. Haarman, A. E. G. *et al.* Whole exome sequencing of known eye genes reveals genetic causes for high myopia. *Hum. Mol. Genet.* **31**, 3290–3298 (2022).
17. Haarman, A. E. G. *et al.* The complications of myopia: A review and meta-analysis. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **61**, 1–3 (2020).
18. Tideman, J. W. L. *et al.* Association of axial length with risk of uncorrectable visual impairment for europeans with myopia. *JAMA Ophthalmol.* **134**, 1355–1363 (2016).
19. Fledelius, H. C., Jacobsen, N., Li, X. Q. & Goldschmidt, E. Choroidal thickness at age 66 years in the Danish high myopia study cohort 1948 compared with follow-up data on visual acuity over 40 years: a clinical update adding spectral domain optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol.* **96**, 46–50 (2018).
20. Fledelius, H. C., Jacobsen, N., Li, X. Q. & Goldschmidt, E. The Longitudinal Danish High Myopia Study, Cohort 1948: at age 66 years visual ability is only occasionally affected by visual field defects. *Acta Ophthalmol.* **97**, 36–43 (2019).
21. Shan, S. *et al.* Global incidence and risk factors for glaucoma: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J. Glob. Health* **14**, 04252 (2024).
22. Ha, A., Kim, C. Y., Shim, S. R., Chang, I. B. & Kim, Y. K. Degree of Myopia and Glaucoma Risk: A Dose-Response Meta-analysis. *Am. J. Ophthalmol.* **236**, 107–119 (2022).
23. Zou, M. *et al.* Prevalence of myopic macular degeneration worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Ophthalmol.* **104**, 1748–1754 (2020).
24. Haarman, A. E. G. *et al.* Prevalence of Myopic Macular Features in Dutch Individuals of European Ancestry with High Myopia. *JAMA Ophthalmol.* **140**, 115–123 (2022).
25. Thylefors, J., Jakobsson, G., Zetterberg, M. & Sheikh, R. Retinal detachment after cataract surgery: a population-based study. *Acta Ophthalmol.* **100**, e1595–e1599 (2022).

26. Han, X. *et al.* Association of Myopia and Intraocular Pressure with Retinal Detachment in European Descent Participants of the UK Biobank Cohort: A Mendelian Randomization Study. *JAMA Ophthalmol.* **138**, 671–678 (2020).
27. Ho, C. L., Wu, W. F. & Liou, Y. M. Dose-response relationship of outdoor exposure and myopia indicators: A systematic review and meta-analysis of various research methods. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **16**, (2019).
28. Karthikeyan, S. K., Ashwini, D. L., Priyanka, M., Nayak, A. & Biswas, S. Physical activity, time spent outdoors, and near work in relation to myopia prevalence, incidence, and progression: An overview of systematic reviews and meta-analyses. *Indian J. Ophthalmol.* **70**, 728–739 (2022).
29. Ha, A., Lee, Y. J., Lee, M., Shim, S. R. & Kim, Y. K. Digital Screen Time and Myopia: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *JAMA Netw. open* **8**, e2460026 (2025).
30. Dutheil, F. *et al.* Myopia and Near Work: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **20**, 1–22 (2023).
31. Troilo, D. *et al.* Imi – Report on experimental models of emmetropization and myopia. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **60**, M31–M88 (2019).
32. Jonas, J. B. *et al.* IMI Prevention of Myopia and Its Progression. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **62**, 6 (2021).
33. Wolffsohn, J. S. & Gifford, K. L. Optical Strategy Utilizing Contrast Modulation to Slow Myopia. *Ophthalmol. Sci.* **5**, 100672 (2025).
34. Sankaridurg, P. *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.* **39**, 294–307 (2019).
35. Logan, N. S. & Wolffsohn, J. S. Role of un-correction, under-correction and over-correction of myopia as a strategy for slowing myopic progression. *Clin. Exp. Optom.* **103**, 133–137 (2020).
36. Hvid-Hansen, A. *et al.* Low-Dose Atropine Induces Changes in Ocular Biometrics in Myopic Children: Exploring Temporal Changes by Linear Mixed Models and Contribution to Treatment Effect by Mediation Analyses. *J. Clin. Med.* **12**, 1605 (2023).

37. Jiang, Y. *et al.* Effect of Repeated Low-Level Red-Light Therapy for Myopia Control in Children: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Ophthalmology* **129**, 509–519 (2022).
38. Schmidt, D. C. *et al.* Efficacy of interventions for myopia control in children: A systematic review with network meta-analyses. *Acta Ophthalmol.* 1–27 (2025) doi:10.1111/aos.17496.
39. Li, Y. *et al.* Topical Atropine for Childhood Myopia Control: The Atropine Treatment Long-Term Assessment Study. *JAMA Ophthalmol.* 1–9 (2023) doi:10.1001/jamaophthalmol.2023.5467.
40. Hvid-Hansen, A. *et al.* Myopia Control with Low-Dose Atropine in European Children: Six-Month Results from a Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled, Multicenter Study. *J. Pers. Med.* **13**, 325 (2023).
41. Hieda, O. *et al.* Efficacy and safety of 0.01% atropine for prevention of childhood myopia in a 2-year randomized placebo-controlled study. *Jpn. J. Ophthalmol.* **65**, 315–325 (2021).
42. Lee, S. S.-Y. *et al.* Low-concentration atropine eyedrops for myopia control in a multi-racial cohort of Australian children: A randomised clinical trial. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* **50**, 1001–1012 (2022).
43. Moriche-Carretero, M., Revilla-Amores, R., Diaz-Valle, D., Morales-Fernández, L. & Gomez-de-Liaño, R. Myopia progression and axial elongation in Spanish children: Efficacy of atropine 0.01% eye-drops. *J. Fr. Ophthalmol.* **44**, 1499–1504 (2021).
44. Repka, M. X. *et al.* Low-Dose 0.01% Atropine Eye Drops vs Placebo for Myopia Control: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* **141**, 756–765 (2023).
45. Saxena, R. *et al.* Atropine for the Treatment of Childhood Myopia in India: Multicentric Randomized Trial. *Ophthalmology* **128**, 1367–1369 (2021).
46. Wei, S. *et al.* Safety and efficacy of low-dose atropine eyedrops for the treatment of myopia progression in chinese children a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol.* **138**, 1178–1184 (2020).
47. Xu, S. *et al.* Effect of atropine, orthokeratology and combined treatments for myopia control: a 2-year stratified randomised clinical trial. *Br. J. Ophthalmol.* **107**, 1812–1817 (2023).
48. Zadnik, K. *et al.* 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.*

141, 990–999 (2023).

49. Zhu, Q. *et al.* 0.05% atropine on control of myopia progression in Chinese school children: a randomized 3-year clinical trial. *Int. J. Ophthalmol.* **16**, 939–946 (2023).
50. Bao, J. *et al.* Spectacle Lenses With Aspherical Lenslets for Myopia Control vs Single-Vision Spectacle Lenses: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* **140**, 472–478 (2022).
51. Berntsen, D. A., Sinnott, L. T., Mutti, D. O. & Zadnik, K. A randomized trial using progressive addition lenses to evaluate theories of myopia progression in children with a high lag of accommodation. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **53**, 640–649 (2012).
52. Hasebe, S., Jun, J. & Varnas, S. R. Myopia control with positively aspherized progressive addition lenses: a 2-year, multicenter, randomized, controlled trial. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **55**, 7177–88 (2014).
53. Lam, C. S. Y. *et al.* Defocus Incorporated Multiple Segments (DIMS) spectacle lenses slow myopia progression: a 2-year randomised clinical trial. *Br. J. Ophthalmol.* **104**, 363–368 (2020).
54. Mori, K. *et al.* Effect of Violet Light-Transmitting Eyeglasses on Axial Elongation in Myopic Children: A Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Med.* **10**, 5462 (2021).
55. Prousalis, E. *et al.* Part-time Versus Full-time Spectacles for Myopia Control (ParMA Study): A Randomized Clinical Trial. *Cureus* **14**, e25995 (2022).
56. Rappon, J. *et al.* Control of myopia using diffusion optics spectacle lenses: 12-month results of a randomised controlled, efficacy and safety study (CYPRESS). *Br. J. Ophthalmol.* **107**, 1709–1715 (2023).
57. Yuval, C. *et al.* Evaluating the Effect of a Myopia Control Spectacle Lens Among Children in Israel: 12-Month Results. *Am. J. Ophthalmol.* **257**, 103–112 (2024).
58. Zhu, X., Wang, D., Li, N. & Zhao, F. Effects of Customized Progressive Addition Lenses vs. Single Vision Lenses on Myopia Progression in Children with Esophoria: A Randomized Clinical Trial. *J. Ophthalmol.* **2022**, 9972761 (2022).
59. Anstice, N. S. & Phillips, J. R. Effect of dual-focus soft contact lens wear on axial myopia progression in children. *Ophthalmology* **118**, 1152–61 (2011).
60. Chamberlain, P. *et al.* A 3-year Randomized Clinical Trial of MiSight Lenses for Myopia

Control. *Optom. Vis. Sci.* **96**, 556–567 (2019).

61. Cheng, X., Xu, J., Chehab, K., Exford, J. & Brennan, N. Soft Contact Lenses with Positive Spherical Aberration for Myopia Control. *Optom. Vis. Sci.* **93**, 353–66 (2016).
62. Cho, P. & Cheung, S.-W. Retardation of myopia in Orthokeratology (ROMIO) study: a 2-year randomized clinical trial. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **53**, 7077–85 (2012).
63. Choi, K. Y. *et al.* Myopia Control Efficacy and Long-Term Safety of a Novel Orthokeratology Lens (MESOK Study)-A Randomized Controlled Clinical Trial Combining Clinical and Tear Proteomics Data. *J. Clin. Med.* **12**, (2023).
64. Lam, C. S. Y., Tang, W. C., Tse, D. Y.-Y., Tang, Y. Y. & To, C. H. Defocus Incorporated Soft Contact (DISC) lens slows myopia progression in Hong Kong Chinese schoolchildren: a 2-year randomised clinical trial. *Br. J. Ophthalmol.* **98**, 40–5 (2014).
65. Walline, J. J. *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* **324**, 571–580 (2020).
66. Liu, H., Yang, Y., Guo, J., Peng, J. & Zhao, P. Retinal Damage after Repeated Low-level Red-Light Laser Exposure. *JAMA Ophthalmol.* **141**, 693–695 (2023).
67. Ostrin, L. A. & Schill, A. W. Red light instruments for myopia exceed safety limits. *Ophthalmic Physiol. Opt.* **44**, 241–248 (2024).
68. Hiraoka, T. *et al.* Incidence of microbial keratitis associated with overnight orthokeratology: a multicenter collaborative study. *Jpn. J. Ophthalmol.* 139–143 (2024) doi:10.1007/s10384-024-01137-4.
69. Jakobsen, T. M. & Møller, F. Control of myopia using orthokeratology lenses in Scandinavian children aged 6 to 12 years. Eighteen-month data from the Danish Randomized Study: Clinical study Of Near-sightedness; Treatment with Orthokeratology Lenses (CONTROL study). *Acta Ophthalmol.* **100**, 175–182 (2022).
70. Sartor, L., Hunter, D. S., Vo, M. L. & Samarawickrama, C. Benefits and risks of orthokeratology treatment: a systematic review and meta-analysis. *Int. Ophthalmol.* **44**, 1–15 (2024).
71. Hansen, N. C. *et al.* Two-Year Results of 0.01% Atropine Eye Drops and 0.1% Loading Dose

for Myopia Progression Reduction in Danish Children: A Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *J. Pers. Med.* **14**, 1–14 (2024).

72. Chia, A. *et al.* Atropine for the treatment of childhood myopia: Changes after stopping atropine 0.01%, 0.1% and 0.5%. *Am. J. Ophthalmol.* **157**, 451–457.e1 (2014).
73. Tong, L. *et al.* Atropine for the Treatment of Childhood Myopia: Effect on Myopia Progression after Cessation of Atropine. *Ophthalmology* **116**, 572–579 (2009).
74. Hansen, N. *et al.* 3-year results of 0.01% and 0.1% loading dose atropine treatment including washout in Danish children with myopia: a placebo-controlled, randomised clinical trial. *Br. J. Ophthalmol.* 1–8 (2025) doi:10.1136/bjo-2024-326918.
75. Hiraoka, T., Sekine, Y., Okamoto, F., Mihashi, T. & Oshika, T. Safety and efficacy following 10-years of overnight orthokeratology for myopia control. *Ophthalmic Physiol. Opt.* **38**, 281–289 (2018).
76. Santodomingo-Rubido, J. *et al.* Eleven years of orthokeratology contact lens wear for slowing myopia progression in children. *Optom. Vis. Sci.* **102**, 346–352 (2025).
77. Jakobsen, T. M., Høeg, K. B. & Møller, F. Myopia control with orthokeratology lenses. A 3-year follow-up study including a cross-over design: Clinical study Of Near-sightedness; Treatment with Orthokeratology Lenses 2 (CONTROL2 study). *Acta Ophthalmol.* **103**, 186–195 (2025).
78. Chamberlain, P. *et al.* Long-term Effect of Dual-focus Contact Lenses on Myopia Progression in Children: A 6-year Multicenter Clinical Trial. *Optom. Vis. Sci.* **99**, 204–212 (2022).
79. Yam, J. C. *et al.* Two-Year Clinical Trial of the Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: Phase 2 Report. *Ophthalmology* **127**, 910–919 (2020).
80. Li, X. *et al.* Myopia Control Efficacy of Spectacle Lenses With Aspherical Lenslets: Results of a 3-Year Follow-Up Study. *Am. J. Ophthalmol.* **253**, 160–168 (2023).
81. Cavuoto, K. M. *et al.* Multifocal Soft Contact Lenses for the Treatment of Myopia Progression in Children: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* **132**, 495–503 (2025).
82. VanderVeen, D. K. *et al.* Use of Orthokeratology for the Prevention of Myopic Progression in Children: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* **126**, 623–

636 (2019).

83. Pineles, S. L. *et al.* Atropine for the Prevention of Myopia Progression in Children: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* **124**, 1857–1866 (2017).
84. Lagreze, W. A. *et al.* Empfehlungen bei progredienter Myopie im Kindes- und Jugendalter - Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands und der Bielschowsky Gesellschaft für Schielforschung und Neuroophthalmologie. 1–14 (2022).
85. Gaucher, D. & Leveziel, N. *Les myopies*. vol. 7 (Elsevier Masson, 2019).
86. Fledelius, H. C., Christensen, A. S. & Fledelius, C. Juvenile eye growth, when completed? An evaluation based on IOL-Master axial length data, cross-sectional and longitudinal. *Acta Ophthalmol.* **92**, 259–264 (2014).
87. COMET Group. Myopia stabilization and associated factors among participants in the Correction of Myopia Evaluation Trial (COMET). *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **54**, 7871–84 (2013).