

Myopie-Management mit niedrig dosiertem Atropin in der klinischen Praxis

Hakan Kaymak^{1,7,8}, Birte Graff^{2,7,8}, Frank Schaeffel^{3,9}, Achim Langenbacher^{4,8},
Berthold Seitz^{5,10}, Hartmut Schwahn^{6,7}

¹ Dr. med. • ² M.Sc. • ³ Prof. Dr. rer. nat. • ⁴ Univ.-Prof. Dr. hum. biol. • ⁵ Prof. Dr. med. • ⁶ Dr. rer. nat. • ⁷ Internationale Innovative Ophthalmochirurgie GbR c/o Breyer Kaymak and Klabe Augenchirurgie, Düsseldorf, Germany • ⁸ Institut für Experimentelle Ophthalmologie, Universität des Saarlandes, Homburg/Saar, Germany • ⁹ Neurobiologie des Auges, Forschungsinstitut für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Germany • ¹⁰ Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, Germany

Eingereicht 14. Mai 2021; angenommen 22. Juni 2021

Received 14. May 2021; accepted 22. June 2021

Zusammenfassung

Zweck. Das Ziel der Studie war, die Therapiewirkung von niedrigdosiertem Atropin zum Zwecke der Hemmung der Myopieprogression im klinischen Alltag außerhalb von kontrollierten klinischen Studien zu bestimmen.

Material und Methoden. In einer retrospektiven Evaluation wurden für einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten die im klinischen Alltag erhobenen Daten (Refraktion, Achslänge) von 79 mit 0,01%-Atropin behandelten myopen Kindern und 100 unbehandelt gebliebenen Kindern analysiert.

Ergebnisse. Beide Gruppen zeigten eine Myopieprogression mit insgesamt sehr variablen Progressionsraten. Eine zweifaktorielle Varianzanalyse für die Faktoren Alter und Atropinwirkung auf das Augenlängenwachstum zeigte einerseits ein abnehmendes Wachstum mit zunehmendem Alter ($p < 0,0001$) und eine vom Alter unabhängige hemmende

Wirkung des Atropins auf das Längenwachstum ($p < 0,0015$). Dieser Effekt war jedoch mit nur 0,08 mm Wachstumshemmung pro Jahr (28 %) verglichen zur mittleren Augenlängenwachstumsrate der unbehandelten Kinder sehr gering.

Fazit. In dieser klinischen Umgebung ist die Atropinwirkung auf Refraktion und Augenlänge nicht sehr ausgeprägt und nur von geringer klinischer Relevanz. Unsere Analyse zeigt, dass unter den vorhandenen Voraussetzungen die vorteilhafte Wirkung von 0,01%-Atropin auf Myopie nicht in jedem einzelnen Fall sichtbar werden muss, was Eltern und Hausaugenärzten kommuniziert werden sollte.

Schlüsselwörter

Augenlänge, Kinder, Atropin, Myopie, Myopiekontrolle

Myopia treatment with low-dose atropine in clinical practice

Abstract

Purpose. The aim of the study was to determine the therapeutic effect of low-dose atropine for inhibiting myopia progression in clinical practice outside of controlled clinical trials.

Material and Methods. We performed a retrospective analysis on data collected on a regular basis (refraction, axial length) pertaining to 79 children treated with atropine and 100 untreated children over an observation period of 12 months.

Results. Our findings show that myopia progressed in both groups with highly variable progression rates. A two-way ANOVA for age and atropine effects on axial length growth revealed that axial length growth rates decline with age ($p < 0.0001$) and that atropine has a significant inhibitory effect on axial length growth ($p < 0.0015$) independent of age. However, this effect showed only a 0.08 mm inhibition

rate per year (28 %) as compared to the average growth rate in the untreated children, meaning that its magnitude is quite small. Furthermore, the effect of atropine on the refractive power was not significant.

Conclusion. We found that, in this clinical setting, the effects of atropine were not distinctive and of only minor clinical relevance. The results of this study show that the beneficial effects of a treatment with 0.01% atropine eye drops may not be apparent in every individual case, information that should be communicated to the parents of myopic children and general ophthalmologists.

Keywords

axial length, children, atropine, myopia, controlling myopia

Einführung

Myopie entsteht durch ein Missverhältnis zwischen Brechkraft und Augenlänge des Auges.¹ Dadurch liegt der Fernbrennpunkt vor der Netzhaut im Glaskörper und auf der Netzhaut entsteht ein unscharfes Bild.¹ Am häufigsten bei Kindern findet sich eine sogenannte Achsenmyopie (langer Bulbus), die auf ein übermäßiges Augenlängenwachstum zurückzuführen ist.² Mit zunehmender Augenlänge erhöht sich die Myopie, und es steigt das Risiko für schwerwiegendere Erkrankungen im Alter, wie zum Beispiel Glaukom, Netzhautablösung und myopische Makuladegeneration, vor allem bei hohen Myopiegraden.^{3,4,5,6} Myopie beginnt meist schon in der Kindheit⁷, typischerweise mit Eintritt in die Grundschule. Die Progression setzt sich während des Teenager-Alters fort und kann bis ins junge Erwachsenenalter anhalten. Eine steigende Prävalenz der Myopie ist nicht nur in den sich weiter industrialisierenden ostasiatischen Ländern, sondern inzwischen auch in Europa zu beobachten.⁸

In den letzten Jahren wurden die Myopieprogression hemmende Strategien und Therapieoptionen entwickelt, darunter weiche oder formstabile multifokale Kontaktlinsen^{9,10}, Orthokeratologie-Linsen^{9,11}, peripher defokussierende Brillengläser^{12,13} und Atropin.^{14,15} In randomisierten klinischen Studien unter streng kontrollierten Bedingungen konnte die Wirksamkeit von niedrig dosiertem Atropin bei vergleichsweise geringen Nebenwirkungen gezeigt werden.¹⁵⁻¹⁸ Die Wirksamkeit der Atropintherapie auf die Hemmung der Myopieprogression ist sehr dosisabhängig.¹⁵ Aber es steigen mit zunehmender Dosis auch die Nebenwirkungen.¹⁹

Von anderen ophthalmologischen Tropf-Therapien ist bekannt, dass die Therapieadhärenz, also das Maß in dem die Patienten die Therapie, wie mit dem Arzt vereinbart worden ist, durchführen, nicht optimal ist.^{20,21} Dadurch können diese Therapien nicht die gleiche Wirksamkeit wie sie in klinischen Studien gezeigt wurde, erreichen.

Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, wie wirksam niedrig dosiertes Atropin im klinischen Alltag außerhalb von kontrollierten klinischen Studien ist. Dazu haben wir die biometrischen Daten und die Refraktionsentwicklung von in unserer Praxis betreuten myopen Kindern retrospektiv analysiert.

Patienten und Methoden

Die Atropintherapie, die wir in den vergangenen 4 Jahren bei myopen Kindern durchgeführt haben, sah vor, dass an 5 Tagen der Woche abends vor dem Zubettgehen jeweils 1 Tropfen einer stark verdünnten Atropinlösung (0,01 %) in jedes Auge gegeben wird. Dieses Schema entspricht der Mindestvorgabe der LAMP-Studie.¹⁵ Ein strengeres, damit auch belastenderes Tropfschema, wurde nicht verordnet, um die Therapietreue der jungen Patienten und ihren Eltern auch über einen langen Zeitraum zu erhalten. Kontrollvisiten sollten alle 6 Monate stattfinden; dabei wurden jeweils Refraktion und Achslänge der Augen neu bestimmt. Die biometrische Bestimmung der Augenlänge der Augen erfolgte mit dem IOL-Master 700 (Carl Zeiss Meditec, Jena, Deutschland). Die subjektive Refraktion wurde teilweise ohne Zyklusplegie durchgeführt.

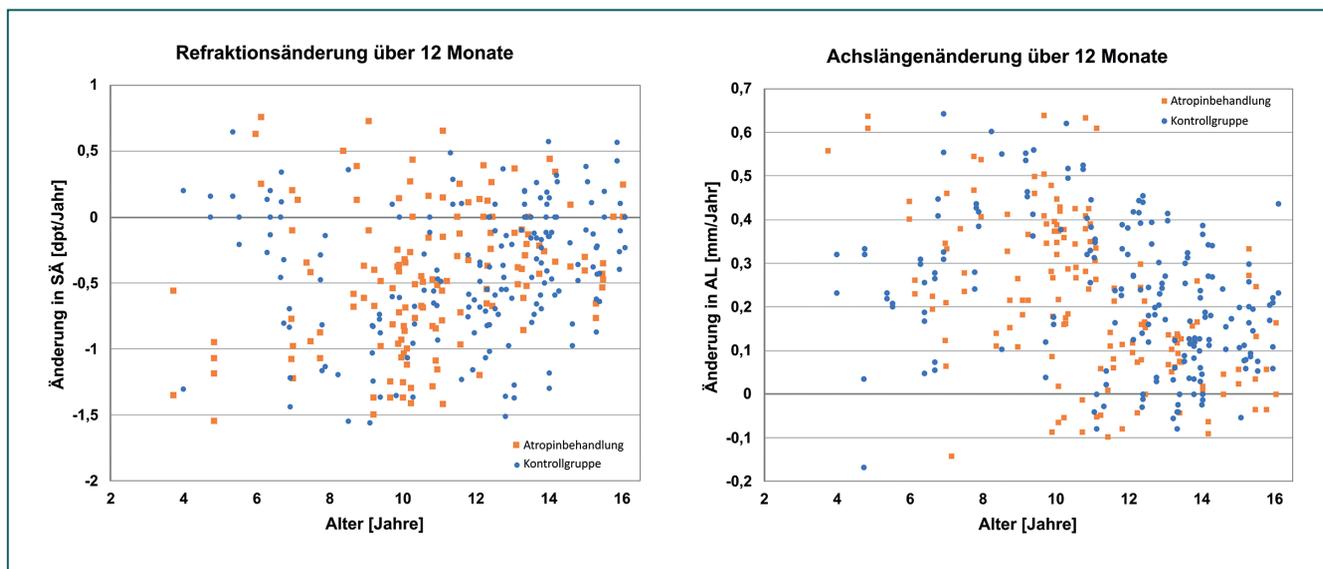


Bild 1: Streudiagramme der Myopieprogressionsraten [dpt/Jahr] und der Augenslängenwachstumsraten [mm/Jahr], aufgetragen gegen das mittlere Alter der Kinder im Beobachtungszeitraum.

Es wurde aber immer dann zyklologisch, wenn die Kinder in der Refraktion eine offensichtliche Tendenz zum Akkommodieren zeigten.

Bei einer Refraktionsänderung von mehr als 0,5 dpt und einem damit verbundenem Visusanstieg wurden neue Brillengläser empfohlen. Für die vorliegende 1-Jahres Analyse wurden Daten von 115 atropinbehandelten Kinder berücksichtigt, die mindestens eine Kontrollvisite wahrgenommen hatten.

Refraktion und auch Augenslänge werden in unserer Praxis routinemäßig auch bei denjenigen myopen Kindern bestimmt, die keine Atropinbehandlung oder sonstige myopiehemmende Intervention erhalten. 212 unbehandelte myope Kinder mit mindestens zwei Visiten dienten als Kontrollgruppe.

Da die tatsächlichen zeitlichen Intervalle zwischen den Visiten sehr unterschiedlich waren, wurden schließlich nur Daten derjenigen Kinder statistisch ausgewertet, bei denen eine Kontrollvisite in einem Zeitraum von 9–15 Monaten nach Beginn der Behandlung liegt. Dies war meist die zweite oder dritte Visite nach Behandlungsbeginn (1. Visite). Dieses Intervall von 9–15 Monaten wird im weiteren Verlauf „12-Monatsintervall“ genannt. Die Wachstumsraten (Wachstum pro Jahr) wurden individuell aus dem tatsächlichen Zeitintervall zwischen diesen beiden Visiten auf einen 12-Monatszeitraum normiert. Frühere oder spätere Kontrollvisiten derselben Kinder wurden in die statistische Analyse nicht eingeschlossen. Schließlich wurden 79 atropinbehandelte Kinder, bei denen Daten für eine Nachuntersuchung im Zeitraum von $12,7 \pm 1,4$ Monaten vorlagen, und 100 myope Kinder ohne Behandlung, bei denen eine Nachuntersuchung im Zeitraum von $12,5 \pm 2,1$ Monaten erfolgte, statistisch ausgewertet. Die statistische Analyse erfolgte als zweifaktorielle Varianzanalyse für die Faktoren: Alter der Kinder und Art der Behandlung (Atropinbehandlung/keine Atropinbehandlung).

Die analysierten Daten wurden in der klinischen Routine erhoben; es wurden keine Daten extra erhoben oder zusätzliche Maßnahmen durchgeführt.

Ergebnisse

Die Patientencharakteristika sind in **Tabelle 1** dargestellt.

Insgesamt berichteten 16,7% der Kinder von Nebenwirkungen; diese waren vor allem Augenbrennen nach dem Tropfen (9,7%), erweiterte Pupillen noch am Tag nach dem abendlichen Tropfen (5,6%), Blendempfindlichkeit (5,6%) und Rötung der Augen (5,6%). Ein Kind (< 1%) berichtete über Probleme beim Lesen in kurzen Leseabständen (15 cm) und ein Kind hatte das Gefühl, häufiger und stärker blinzeln zu müssen. Eine klinisch signifikante Einschränkung der Akkommodationsfunktion durch die Atropinbehandlung konnte nicht festgestellt werden.

Um Effekte des niedrig dosierten Atropins auf die Myopieprogression zu evaluieren, sind in **Bild 1** die Myopieprogressionsrate [dpt/Jahr] und die Augenslängenwachstumsrate [mm/Jahr] für jedes Auge dargestellt.

In **Bild 2** wurden die Daten der Kinder (ab 6 Jahre) beider Gruppen nach dem Alter in 10 Altersklassen aufgeteilt, so dass das jährliche Achslängenwachstum jeweils nur bei Kindern desselben Lebensalters verglichen wurde. Die Anzahlen der Kinder unter 6 Jahre pro Gruppe waren zu gering für eine Aussage und sind daher grafisch nicht dargestellt und statistisch ausgewertet. In fast allen Altersklassen ist in der Kontrollgruppe eine stärkere Achslängenzunahme zu beobachten. Die zweifaktorielle Varianzanalyse zeigt, dass die jährliche Wachstumsrate mit zunehmendem Alter sinkt ($p < 0,0001$). Die Varianzanalyse zeigt außerdem eine vom Alter unabhängige Hemmung des Augenslängenwachstums durch die Atropinbehandlung ($p < 0,0015$). Werden für jede

Tabelle 1: Patientencharakteristika

	Atropinbehandlung (n = 79)	Kontrollgruppe (n = 100)	
Alter (Jahr)			p = 0,001
Mittelwert (SD)	10,2 (2,7)	11,2 (3,0)	
Median (Spannweite)	9,9 (3,2 bis 15,5)	11,9 (3,4 bis 15,5)	
Sphärisches Äquivalent [dpt]			p < 0,001
Mittelwert (SD)	-4,10 (2,7)	-2,92 (1,78)	
Median (Spannweite)	-3,13 (-0,625 bis -14,75)	-2,75 (-0,125 bis -9,375)	
Achslänge [mm]			p = 0,003
Mittelwert (SD)	24,85 (1,13)	24,41 (0,96)	
Median (Spannweite)	24,58 (21,11 bis 27,83)	24,46 (21,43 bis 26,94)	

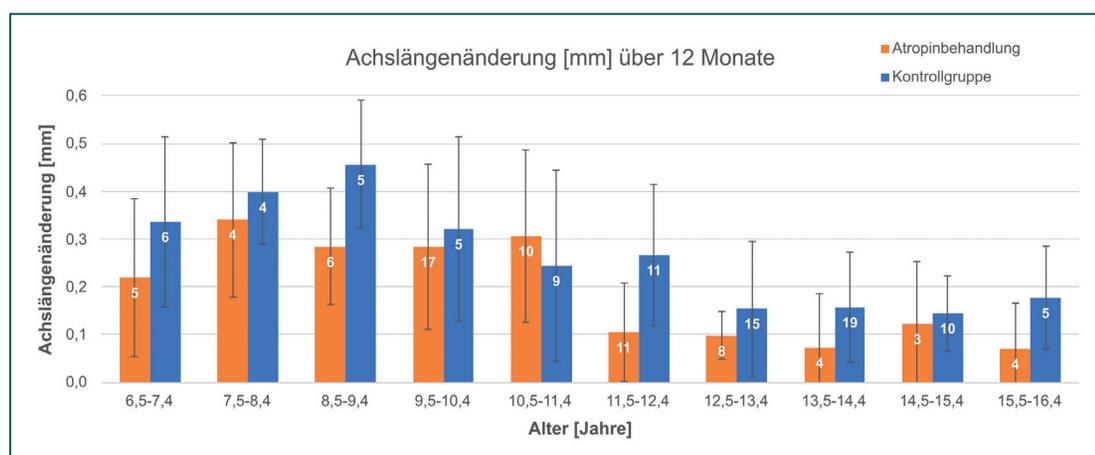


Bild 2: Augenlängenwachstum [mm/Jahr] aufgetragen nach der Altersklasse der Kinder (jeweilige Altersspanne: 1 Jahr).

Altersklasse die Differenzen im Augenlängenwachstum der Atropinkinder und der unbehandelten myopen Kontrollgruppe berechnet, ergibt sich im Mittel eine Hemmung des Augenlängenwachstums von 0,08 mm (28 %) in der mit Atropin behandelten Gruppe gegenüber der unbehandelten myopen Kontrollgruppe. Wird die gleiche Auswertung auf die Refraktion (sphärisches Äquivalent) angewandt, zeigt sich, dass der Effekt des Atropins auf Refraktion nicht signifikant ist (p = 0,6).

Werden die Kinder nach Grad des Augenlängenwachstums gruppiert, zeigt sich: 51 % der Atropinkinder und 47 % der myopen Kinder der Kontrollgruppe zeigten leichte Progression von weniger als -0,5 dpt/Jahr; 26 % der Atropinkinder und 28 % der Kinder der Kontrollgruppe zeigten moderate Progression (von -0,5 bis -1,0 dpt/Jahr); 23 % der Atropinkinder und 25 % der myopen Kinder der zeigten schwere Progression (mehr als -1 dpt/Jahr).

Diskussion

Die hier analysierten Daten entstammen keiner randomisierten und kontrollierten Studie, sondern der klinischen Routine und wurden wohl unter Bedingungen erhoben, unter denen

Kinder in Deutschland eine Myopietherapie mit Atropin erhalten.

Der Effekt von niedrig dosiertem Atropin (0,01 %) auf die Myopieprogression in der klinischen Routine war im Durchschnitt nicht groß. Statistisch signifikante Effekte wurden nur dann sichtbar, wenn alle Patienten zusammen verglichen wurden. Die mit der Atropinbehandlung beabsichtigte hemmende Wirkung auf die Myopieprogression würde daher wohl nicht in jedem Einzelfall erkennbar werden; dies wurde ebenfalls aus der asiatischen LAMP-Studie von Yam et al.^{14,15} berichtet.

Wir fanden eine Wachstumshemmung bei Atropinbehandlung, die nicht vom Alter der Kinder abhängig war. Li und Kollegen²² hingegen fanden, dass die Augen jüngerer Kinder weniger stark auf die Atropinbehandlung ansprachen.

Wir fanden außerdem lediglich einen Effekt auf die Achsenlänge, aber nicht auf die Refraktion. Das kann darauf zurückzuführen sein, dass die Refraktionsbestimmung nicht durchgängig unter Zykloplegie durchgeführt worden ist. Um den Effekt von Myopie-Therapien zu quantifizieren, schlugen Brennan et al.²³ daher die „cumulative absolute reduction of axial elongation“ vor. Die Achsenlänge ist der relevantere Wert zur Abschätzung des individuellen Risikos pathologischer Veränderungen aufgrund hoher Myopie, da diese

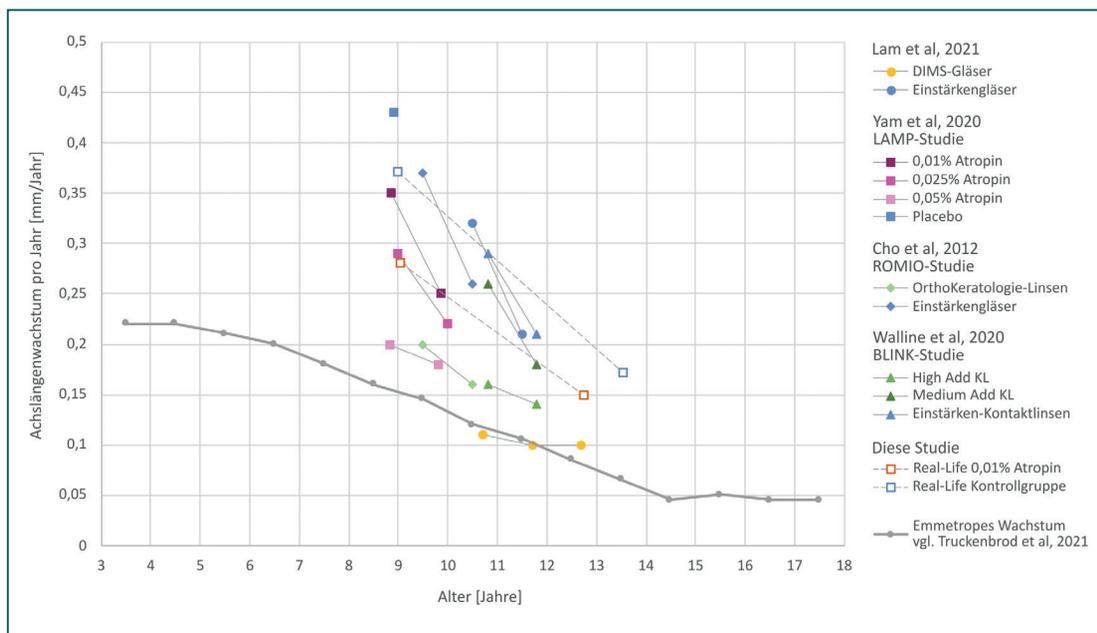


Bild 3: Jährliches Achslängenwachstum in Abhängigkeit vom Alter verschiedener Patientengruppen: Wachstumsraten des emmetropen Achslängenwachstums (hellgrau), überlagert mit den errechneten Wachstumsraten, welche in den einzelnen Studien zu den Therapieoptionen gefunden wurden, jeweils die behandelten Gruppen und die dazu gehörigen unbehandelten myopen Kontrollgruppen (hellblau).

Veränderungen unmittelbar mit dem zu lang gewachsenen Augapfel in Zusammenhang stehen.

Die Therapieadhärenz bei Tropf-Therapien, deren Durchführung der Eigenverantwortung unterliegen, kann gering und sehr variabel sein.^{20,21} In der hier vorliegenden retrospektiven Analyse wurde kein Kontrollinstrument eingesetzt, um die Adhärenz zu überprüfen. Es wurde zwar den Eltern erklärt, dass eine konsequente und regelmäßige Anwendung der Atropintropfen notwendig sei, um eine Hemmung der Myopieprogression zu erreichen. Stichprobenartige Überprüfungen zeigten allerdings, dass zum Teil bis zu 50% weniger Atropin bestellt wurde, als rein rechnerisch hätten bestellt werden sollen.

In einer zusammenfassenden Darstellung sind in **Bild 3** die gängigen Therapieoptionen nebeneinandergestellt. Dabei wurde wie in **Bild 2** die durchschnittliche jährliche Achslängenänderung (Augenwachstumsrate) gegen das Alter der Kinder aufgetragen, und zwar so, wie es sich im Mittel 1 Jahr oder 2 Jahre nach Therapiebeginn mit der jeweiligen Therapieoption einstellt. Daneben sind auch die Wachstumsraten der Kontrollgruppen dieser Studien (in blauer Farbe) eingetragen; diese repräsentieren jeweils das myope (übermäßige) Augenwachstum der unbehandelten Kinder. Die durchgehende graue Linie zeigt das von uns aus den Arbeiten von Truckenbrod und Kollegen²⁴ extrahierte Wachstum von Kindern, die im Erwachsenenalter weiterhin emmetrop sind (emmetropes Augenwachstum). In der klinischen Praxis des Myopiemanagements kann das emmetrope Augenwachstum als Zielgröße für die Therapieeffizienz herangezogen werden.

Die Daten der vorliegenden Studie (ungefüllte Rechtecke) wurden zum Vergleich (**Bild 2**) in zwei Altersgruppen

aufgeteilt. Diese wurden so gewählt, dass die dem Alter der Kinder der LAMP-Studie^{14,15} nach dem ersten Jahr der Atropinbehandlung entsprechen. Die in dem 12-Monatsintervall gefundene atropininduzierte Wachstumshemmung entspricht in etwa dem, was in der asiatischen LAMP-Studie erst bei einer höheren Atropindosis (0,025%) erreicht wurde.¹⁵ Betrachtet man jedoch das deutlich stärkere myope Wachstum der LAMP-Kontrollgruppe relativiert sich diese Aussage. Emmetropes Augenwachstum ist in der asiatischen Bevölkerung, wie Sanz-Diez et al.²⁵ zeigen, wenig anzufinden. Dennoch unterscheidet sich das emmetrope Wachstum der Asiaten nach unseren Analysen kaum von dem emmetropen Augenwachstum deutscher Kinder (bearbeitet aus Truckenbrod et al.²⁴).

Vergleichbare Ergebnisse finden sich für die Therapieoptionen der Orthokeratologie-Linsen („OrthoK“) aus der ROMIO-Studie von Cho et al.¹¹ und der bifokalen Kontaktlinsen aus der BLINK-Studie von Walline et al.¹⁰ Es ist aus in der in **Bild 3** gewählten Darstellung zu erkennen, dass in diesen klinischen Studien die Therapieeffizienz der Orthokeratologie-Linsen¹¹ und der bifokalen Kontaktlinsen mit hoher Nahaddition¹⁰ in etwa der Therapieeffizienz der Maximaldosis von 0,05% Atropin in der asiatischen LAMP-Studie^{14,15} entsprechen. Bei dieser Dosis wäre nach neueren Untersuchungen von Joachimsen et al.²⁶ jedenfalls bei deutschen Kindern die Toleranzschwelle für die langfristige Atropintherapie überschritten.

Bemerkenswert sind die 1- bis 3-Jahresergebnisse einer ersten klinischen Studie zu neuen peripher defokussierenden Brillengläsern (D.I.M.S.) von Lam et al.¹³ Sie zeigen nach jeweils einem, zwei und drei Jahren der Therapie eine vergleichs-

weise hohe Therapieeffizienz. Interessant ist dabei vor allem der direkte Vergleich der Ergebnisse der LAMP-Studie^{14,15}, da sich die Patienten aus derselben ethnischen Gruppe mit denselben soziokulturellen Bedingungen rekrutieren.

Fazit

- Unsere retrospektive Analyse zeigt, dass auch in einer nicht-kontrollierten und -randomisierten Studie, ein statistisch signifikanter, aber klinisch schwacher Effekt von nieder dosiertem Atropin auf Augenlängenwachstum beobachtet werden kann.
- Allerdings waren die Effekte unter den gegebenen Bedingungen nicht bei allen Patienten erkennbar, was den Eltern vermittelt werden sollte, um übersteigerte Erwartungen zu verhindern.
- Alternative Therapieoptionen können bei den Patienten gegebenenfalls eine stärkere Hemmung der Myopieprogression bewirken.

Korrespondierender Autor



Dr. Hakan Kaymak

E-Mail:

dr.h.kaymak@gmail.com

h.schwahn@augenchirurgie.clinic

Literatur

- Bader, F., Dorn F. (2012). Physik. (eds. Westermann, Schrödel). Braunschweig.
- Kaymak, H., Neller, K., Graff, B., Körgehaar, K., Langenbucher, A., Seitz, B., Schwahn, H. (2021). Optometrische Schulreihenuntersuchungen : Erste epidemiologische Daten von Kindern und Jugendlichen der 5. bis 7. Klasse. *Ophthalmologie*, 6, 1-8.
- Haarman, A. E. G., Enthoven, C. A., Tideman, J. W. L., Tedja, M. S., Verhoeven, V. J. M., Klaver, C. C. W. (2020). The Complications of Myopia: A Review and Meta-Analysis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 61, 49.
- Saw, S-M., Gazzard, G., Shih-Yen, E. C., Chua, W-H. (2005). Myopia and associated pathological complications. *Ophthalmic Physiol. Opt.*, 25, 381-391.
- Flitcroft, D. I. (2012). The complex interactions of retinal, optical and environmental factors in myopia aetiology. *Progr. Retin. Eye Res.*, 31, 622-660.
- Wong, T. Y., Ferreira, A., Hughes, R., Carter, G., Mitchell, P. (2014). Epidemiology and disease burden of pathologic myopia and myopic choroidal neovascularization: an evidence-based systematic review. *Am. J. Ophthalmol.*, 157, 9-25.
- Zadnik, K., Sinnott, L. T., Cotter, S. A., Jones-Jordan, L. A., Kleinstein, R. N., Manny, R. E., Tselker, J. D., Mutti, D. O. (2015). Prediction of Juvenile-Onset Myopia. *JAMA Ophthalmol.*, 133, 683-689.
- Williams, K. M., Bertelsen, G., Cumberland, P., Wolfram, C., Verhoeven, V. J. M., Anastasopoulos, E., Buitendijk, G. H. S., Cougnard-Grégoire, A., Creuzot-Garcher, C., Erke, M. G., Hogg, R., Höhn, R., Hysi, P., Khawaja, A. P., Korobelnik, J-F., Ried, J., Vingerling, J. R., Bron, A., Dartigues, J-F., Fletcher, A., Hofman, A., Kuijpers, R. W. A. M., Luben, R. N., Oxele, K., Topouzis, F., von Hanno, T., Mirshahi, A., Foster, P. J., van Duijn, C. M., Pfeiffer, N., Delcourt, C., Klaver, C. C. W., Rahi, J., Hammond, C. J. (2015). Increasing Prevalence of Myopia in Europe and the Impact of Education. *Ophthalmology*, 122, 1489-1497.
- Walline, J. J., Lindsley, K. B., Vedula, S. S., Cotter, S. A., Mutti, D. O., Ng, S. M., Tselker, J. D. (2020). Interventions to slow progression of myopia in children. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 1, 1, CD004916.
- Walline, J. J., Walker, M. K., Mutti, D. O., Jones-Jordan, L. A., Sinnott, L. T., Giannoni, A. G., Bickle, K. M., Schulle, K. L., Nixon, A., Pierce, G. E., Berntsen, D. A. (2020). Effect of High Add Power, Medium Add Power, or Single-Vision Contact Lenses on Myopia Progression in Children: The BLINK Randomized Clinical Trial. *JAMA.*, 571-580.
- Cho, P., Cheung, S-W. (2012). Retardation of myopia in Orthokeratology (ROMIO) study: a 2-year randomized clinical trial. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 53, 7077-7085.
- Lam, C. S. Y., Tang, W. C., Tse, D. Y., Lee, R. P. K., Chun, R. K. M., Hasegawa, K., Qi, H., Hatanaka, T., To, C. H. (2020). Defocus Incorporated Multiple Segments (DIMS) spectacle lenses slow myopia progression: a 2-year randomised clinical trial. *Br. J. Ophthalmol.*, 104, 363-368.
- Lam, C. S., Tang, W. C., Lee, P. H., Zhang, H. Y., Qi, H., Hasegawa, K., To, C. H. (2021). 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.*, 2020-317664.
- Yam, J. C., Jiang, Y., Tang, S. M., Law, A. K. P., Chan, J. J., Wong, E., Ko, S. T., Young, A. L., Tham, C. C., Chen, L. J., Pang, C. P. (2019). 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*, 126, 113-124.
- Yam, J. C., Li, F. F., Zhang, X., Tang, S. M., Yip, B. H. K., Kam, K. W., Ko, S. T., Young, A. L., Tham, C. C., Chen, L. J., Pang, C. P. (2020). Two-Year Clinical Trial of the Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: Phase 2 Report. *Ophthalmology*, 127, 910-919.
- Hieda, O., Hiraoka, T., Fujikado, T., Ishiko, S., Hasebe, S., Torii, H., Takahashi, H., Nakamura, Y., Sotozono, C., Oshika, T., Morimoto, T., Nishida, K., Nishikawa, N., Song, Y-S., Tokutake, T., Nishi, Y., Shigeno, Y., Kurihara, T., Negishi, K., Tsubota, K., Ono, M., Nakai, T., Tan, D., Tanaka, S., Kinoshita, S. (2021). 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.
- Chia, A., Lu, Q-S., Tan, D. (2016). Five-Year Clinical Trial on Atropine for the Treatment of Myopia 2: Myopia Control with Atropine 0.01% Eye-drops. *Ophthalmology*, 123, 391-399.
- Wei, S., Li, S-M., An, W., Du, J., Liang, X., Sun, Y., Zhang, D., Tian, J., Wang, N. (2020). 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.
- Cooper, J., Eisenberg, N., Schulman, E., Wang, F. M. (2013). Maximum atropine dose without clinical signs or symptoms. *Optom. Vis. Sci.*, 90, 1467-1472.
- Reardon, G., Kotak, S., Schwartz, G. F. (2011). Objective assessment of compliance and persistence among patients treated for glaucoma and ocular hypertension: a systematic review. *Patient Prefer Adherence*, 5, 441-463.
- Olthoff, C. M. G., Schouten, J. S. A. G., van de Borne, B. W., Webers, C. A. B. (2005). Noncompliance with ocular hypotensive treatment in patients with glaucoma or ocular hypertension an evidence-based review. *Ophthalmology*, 112, 953-961.
- Li, F. F., Zhang, Y., Zhang, X., Yip B. H. K., Tang, S. M., Kam, K. W., Young, A. L., Chen, L. J., Tham, C. C., Pang, C. P., Yam, J. C. (2021). Age effect on treatment responses to 0.05%, 0.025%, and 0.01% atropine: Low-concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study. *Ophthalmology*, S0161-642.
- Brennan, N. A., Toubouti, Y. M., Cheng, X., Bullimore, M. A. (2020). Efficacy in myopia control. *Progr. Retin. Eye Res.*, 100923.
- Truckenbrod, C., Meigen, C., Brandt, M., Vogel, M., Sanz Diez, P., Wahl, S., Jurkutat, A., Kiess, W. (2021). Longitudinal analysis of axial length growth in a German cohort of healthy children and adolescents. *Ophthalmic Physiol. Opt.*, 41, 532-540.
- Diez P. S., Yang, L-H., Lu, M-X., Wahl, S., Ohlendorf, A. (2019). Growth curves of myopia-related parameters to clinically monitor the refractive development in Chinese schoolchildren. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 257, 1045-1053.
- Joachimsen, L., Farassat, N., Bleul, T., Böhringer, D., Lagrèze, W. A., Reich, M. (2021). Side effects of topical atropine 0.05% compared to 0.01% for myopia control in German school children: a pilot study. *Inter. Ophthalmol.* 41, 2001-2008.