

Myopiebeheersing: Atropine versus Ortho-K

1 juni 2016

Hogeschool Utrecht, optometrie & orthoptie

Uitvoeren van Onderzoek

Marloes Bak
marloes.bak@student.hu.nl

Marjet Dedden
marjet.dedden@student.hu.nl

Samenvatting

Doelstelling: Wereldwijd neemt de prevalentie van myopie toe. Hoog myopen hebben een sterk verhoogde kans op verschillende oculaire complicaties. Om myopie gerelateerde complicaties te voorkomen, moet vroegtijdig de myopie progressie gereduceerd worden. Deze studie onderzoekt welke behandelmethode, lage concentratie atropine of orthokeratologie, het meest effectief is in het reduceren van de myopie progressie bij kinderen.

Methode: Voor deze literatuurstudie zijn artikelen van de databank PubMed met de interventies lage concentratie atropine en orthokeratologie geïnccludeerd. De studies onderzochten kinderen tussen 6 en 12 jaar met een lage of matige myopie gedurende minstens één jaar, waarbij de objectieve refractie was gemeten.

Resultaten: Zes artikelen zijn geïnccludeerd in dit literatuuronderzoek, waarvan drie atropine en drie orthokeratologie onderzoeken. In de atropine onderzoeken werd het sferisch equivalent beschreven. Het sferisch equivalent toonde een toename van gemiddeld $-0,28 (\pm 0,26)$ tot $-0,43 (\pm 0,52)$ dioptrie na 12 maanden toediening lage concentratie atropine. Orthokeratologie onderzoeken beschreven de axiale lengte, welke een toename toonde van gemiddeld $0,16 (\pm 0,20)$ tot $0,22 (\pm 0,09)$ mm na 12 maanden.

Conclusie: De refractiewaarden bij orthokeratologie onderzoeken zijn verkregen middels een refractie over het gecorrigeerde emmetrope oog en dus niet te vergelijken met de waarden bij atropine onderzoeken. Hierdoor kan geen uitsluitel worden gegeven welke behandelmethode het meest effectief is in het reduceren van de myopie progressie.

Keywords: myopia control, myopic progression, atropine, orthokeratology, overnight vision correction, corneal refractive therapy

Abstract

Purpose: The prevalence of myopia is increasing worldwide. People with high myopia experience a stronger increased risk for several ocular complications. In order to prevent these myopia related complications, the progression of myopia should be reduced in an early stadium. The aim of this study is to examine which treatment, either low-concentration atropine or orthokeratology, is more effective in reducing myopia progression in children.

Methods: This study included several articles about the interventions low concentration of atropine and orthokeratology, obtained from the database PubMed. These studies focused on children between six and twelve years old with a low or moderate myopia for a period of at least one year. Objective refraction was measured.

Results: The literature study included six articles; three atropine studies and three orthokeratology studies. The atropine studies described the spherical equivalence, which showed an increase after twelve months. The increases reached from -0,28 ($\pm 0,26$) till -0,43 ($\pm 0,52$) dioptries. The orthokeratology studies described the axial length, which increased after a period of twelve months. The lowest increase was 0,16 ($\pm 0,20$) mm and the highest increase was 0,22 ($\pm 0,09$) mm.

Conclusion: The orthokeratology studies measured an overrefraction, which means that they are not comparable to the values of the atropine studies. For this reason, a preference for one of the myopia control treatment methods cannot be concluded.

Keywords: myopia control, myopic progression, atropine, orthokeratology, overnight vision correction, corneal refractive therapy

Inleiding

Myopie ($S \leq -0,75$ dioptrie) is een oculaire conditie waarbij het brandpunt van intredende lichtstralen voor de retina valt. Dit kan komen door ofwel een te sterk brekend systeem, ofwel een te hoge axiale lengte (Walline et al., 2011). Bij hoog myopen ontstaat de myopie vaak voor het tiende levensjaar. Matige myopie ontwikkelt zich vaak in de tienerjaren of adolescentie. De lenssterkte kan veranderen tot een leeftijd van twaalf, terwijl de axiale lengte toe kan nemen tot een leeftijd van twintig tot vijfentwintig jaar (Jones et al., 2005; Verhoeven, 2015). Vanaf het ontstaan kan de sterkte jaarlijks -0,50 tot -0,75 dioptrie (dpt) toenemen, ook wel progressieve myopie genoemd (Chua et al., 2006; Smith & Walline, 2015).

De etiologie van progressieve myopie staat nog niet vast. Het is bekend dat erfelijkheid een grote invloed heeft op de groei van het oog. Daarnaast spelen omgevingsfactoren zoals educatie, metabolisme, landelijke dan wel stedelijke omgeving en fysieke- en buitenactiviteiten een rol in het emmetropisatie proces (Goldschmidt & Jacobsen, 2014; Verhoeven, 2015). Bovendien zou myopie progressie getriggerd kunnen worden door veranderingen in de accommodatie. Myopen hebben een verhoogde accommodatieve lag, waarbij het centrale brandpunt achter de retina valt (Charman, 1999). Ook kan het perifere beeld achter de retina vallen, bekend als hypermetropie defocus. Het is

zeer waarschijnlijk dat de accommodatieve lag en hypermetrope defocus een stimulans zijn voor het toenemen van de axiale lengte (Charman, 1999; Zhu, Feng, He, Zou, & Zhu, 2014). De retina groeit naar het geprojecteerde beeld, zodat een scherp beeld wordt verkregen (Walline & Van Der Worp, 2010).

De stijgende prevalentie van myopie is zorgwekkend (Huang et al., 2016). Vooral in Azië is de prevalentie hoog. Uit onderzoek is gebleken dat de prevalentie bij jongeren tussen 61% en 84% was (He et al., 2004; Lin, Shih, Hsiao, & Chen, 2004). Voor hoge myopie (axiale lengte ≥ 26 millimeter (mm) of sferisch equivalent < -6 dpt) was de prevalentie 21% (Lin et al., 2004). Ook in de westerse landen neemt de prevalentie toe. In het artikel van Williams et al. (2015) bleek bij personen tussen 25 en 89 jaar de prevalentie van myopie 30,6% en van hoge myopie 2,7%. In de leeftijdscategorie van 25 tot 30 jaar was de prevalentie van myopie 47,2% en van hoge myopie 5,3%. Hieruit blijkt een prevalentie toename bij de jongere generatie. Ook het ontstaan van de myopie verschuift de laatste jaren naar een jongere leeftijd. In de onderzoeksperiode van 1983 tot 2000 bleek bij Taiwanese schoolkinderen het ontstaan van de myopie van elf naar acht jaar verschoven te zijn (Lin et al., 2004).

Deze toenemende prevalentie van myopie zorgt voor een toename van comorbiditeit van myopie met pathologische complicaties. Vooral hoog myopen hebben een sterk verhoogde kans op verschillende oculaire complicaties (Flores-Moreno, Lugo, Duker, & Ruiz-Moreno, 2013). Deze kans op myope complicaties neemt evenredig toe met de axiale lengte (Shih et al., 2016). Wanneer complicaties optreden, wordt dit aangeduid met pathologische of degeneratieve myopie (Jones & Luensmann, 2012). Voorbeelden van complicaties bij vooral hoog myopen zijn myope macula degeneratie (5-11%; Ohno-Matsui, Lai, Lai, & Cheung, 2016), myope retinopathie (bestaande uit perifere retinopathie en maculopathie), posterior stafyloma (23%; Ohno-Matsui et al., 2016), ablatio retinae (odds ratio 1,3/dpt; Jones & Luensmann, 2012), glaucoom (relatief risico 3,1; Saw, Gazzard, Shi-Yen, & Chua, 2005) en cataract (odds ratio 4,4; Saw et al., 2005). Ook verhoogt pathologische myopie de kans op strabismus. Uit de studie van Tanaka et al. (2010) werd duidelijk dat 4,7%-16,2% een heterotropie had. Hoog myopen hadden daarnaast een verhoogde kans op het ontwikkelen van een esotropie gerelateerd aan hoge myopie, voorheen 'heavy eye syndrome'. Hierbij is door superotemporale verplaatsing van de myope oogbal en dislocatie van de musculus rectus superior en lateralis een progressieve esotropie aanwezig, vaak in combinatie met een hypotropie (Tan & Demer, 2015).

Deze complicaties kunnen zorgen voor een visuele beperking. In Nederland ontwikkelde één op de drie hoog myopen een ernstig visuele beperking tijdens zijn of haar leven. Bij een axiale lengte vanaf 30 mm was deze kans meer dan 90% (Hofman et al., 2015).

Orthoptisten en optometristen moeten ervoor zorgen dat de myopie zich niet ontwikkelt tot een hoge myopie, om zo myopie gerelateerde complicaties te voorkomen. Kinderen bij wie de myopie voor het tiende levensjaar ontstaat en wiens ouder(s) myoop is/zijn, hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van een hoge myopie (Shih et al., 1999). Beroepsbeoefenaars moeten voorlichting en advies geven aan deze ouder(s) en patiënten over de mogelijke effectieve behandelmethode(n) om myopie progressie vroegtijdig te reduceren.

Uit onderzoek is gebleken dat buiten spelen een beschermende werking heeft op de myopie progressie (Ojaimi et al., 2005). Door toenemende prestatiedruk en de verstedelijking is het niet realistisch dat myopie alleen kan worden gereduceerd door leefstijladviezen (Shih et al., 2016). Methoden als ondercorrectie van myopie, bi- en multifocale brillen en rigid gas permeable lenzen bleken geen effect te hebben op de myopiebeheersing. Orthokeratologie, het dragen van zachte multifocale contactlenzen, prismatische bifocale brillen en farmaceutische middelen zoals atropine of pirenzepine bleken wel effectief (Huang et al., 2016; Smith & Walline, 2015).

Dit onderzoek richt zich op atropine en orthokeratologie. In 2008 liep Nederland voorop met het aanpassen van ortho-k lenzen ten opzichte van Australië, Canada, Engeland, Japan, Noorwegen en de Verenigde Staten. Van alle voorgeschreven lenzen bleek in Nederland 5,6% een ortho-k lens (Efron et al., 2010). Atropine, welke de meest effectieve methode is gebleken, wordt nog weinig toegepast in Europa (Polling, Kok, Tideman, Meskat, & Klaver, 2016). Wanneer wordt gekeken naar protocollen in verschillende ziekenhuizen binnen Nederland, blijkt geen eenduidigheid te bestaan over voor te schrijven concentraties atropine (Albert Schweitzer ziekenhuis, 2015; Erasmus MC, z.d.; Flevoziekenhuis, 2014).

De werking van atropine op de reductie van myopie progressie is nog onzeker. De non-selectieve muscarine acetylcholine antagonist verlamt de musculus ciliaris en musculus sphincter pupillae, waardoor het oog niet meer kan accommoderen en de pupil dilateert. De voornaamste oogheelkundige bijwerkingen zijn fotofobie en leesproblemen, in geval van atropine 0,5% respectievelijk 72% en 38% (Polling et al., 2016). Fotofobie is meestal van voorbijgaande aard. Echter bij langdurige blootstelling aan ultraviolet (UV) licht kan in theorie schade worden aangebracht aan de lens en de retina. Daarom wordt een bril met meekleurende glazen en leesadditie geadviseerd. Tevens worden jeukende, geïrriteerde ogen, hoofdpijn en verhoogde traansecretie vermeld. De systemische bijwerkingen zijn allergie, droge mond, blozen en constipatie (Bijwerkingencentrum Lareb, 2016; Clark & Clark, 2015; Shih et al., 2016).

De totale myopie progressie in twee jaar bleek bij hogere concentraties atropine 0,5% en 0,1% effectiever in het reduceren van myopie dan atropine 0,01% (respectievelijk -0,30 dpt, -0,38 dpt en -0,49 dpt). Echter gaven hogere concentraties atropine aanzienlijk meer

bijwerkingen dan lagere concentraties (Chia, Lu, & Tan, 2016; Li et al., 2014). Na het staken van de atropine behandeling neemt de myopie wederom toe, het rebound-effect. Bij atropine 0,5% is dit effect groter dan bij atropine 0,01%, namelijk -0,87 en -0,28 dpt/jaar (Chia et al., 2014). Door deze voordelen is in dit onderzoek alleen lage concentratie atropine (0,01% en 0,05%) geïnccludeerd.

Orthokeratologie, ofwel het dragen van nachtlenzen, is een techniek waarbij de cornea wordt vervormd door middel van rigid gas permeable lenzen. De ortho-k lenzen worden gedurende de nacht gedragen en verwijderd bij ontwaken. Tijdens de nacht wordt de cornea reversibel afgevlakt, waardoor de myopie reduceert (Wen et al., 2015). Orthokeratologie kan bij patiënten met myopie van S-0,75 tot S-5,00 en astigmatisme volgens de regel tot C-2,50 worden toegepast (Swarbrick, 2004; Van Der Worp & Ruston, 2006). Fysiologisch gezien wordt de epitheellaag centraal dunner en perifeer dikker (Li et al., 2016; Lin et al., 2014). Dit geeft centraal een emmetroop beeld en in de periferie een myope defocus. Deze defocus resulteert in perifere brandpunten voor de retina, leidend tot een remming van de groei van het oog (Walline & Van Der Worp, 2010).

Orthokeratologie kan voor complicaties zorgen. Microbiële keratitis is de meest ernstige en zicht bedreigende complicatie (Nilsson, 2002). De incidentie van microbiële keratitis was 7,7 per 10.000 patiënten (Bullimore, Sinnott, & Jones-Jordan, 2013). Dit risico was vergelijkbaar met andere lenzen die 's nachts werden gedragen. Bij microbiële keratitis is medische behandeling nodig om irreversibele visusvermindering te voorkomen (Bullimore, et al., 2013). Van de kinderen die ortho-k lenzen droegen, had 59% corneale staining, ofwel oppervlakkige epitheelbeschadigingen (Walline, Rah, & Jones, 2004) en 44% lensbinding, adhesie tussen lens en cornea (Chan, Cho, & Cheung, 2008). Bij lensbinding en aanhouden van de centrale corneale staining wordt geadviseerd de lenzen uit te laten tot volledig herstel (Liu & Xie, 2016), bij lensbinding vaak binnen 24 uur en bij ernstige corneale staining binnen 4 à 5 dagen (Efron, 2012). Contra-indicaties voor het aanmeten van ortho-k lenzen zijn alle cornea dystrofieën en degeneraties, virussen en ontstekingen aan het voorste oogsegment en zeer droge ogen (Van Der Worp & Ruston, 2006).

De afgelopen jaren is veel onderzoek gedaan naar methoden die de myopie progressie tegengaan. In Nederland bestaat nog geen eenduidig protocol voor welke concentratie atropine moet worden toegepast. In deze studie wordt de effectiviteit op myopie progressie van lage concentratie atropine, vanwege eerder besproken voordelen, vergeleken met orthokeratologie. Dit heeft geleid tot de volgende onderzoeksvraag:

Wat is het verschil in reductie van de myopie progressie tussen behandeling met lage concentratie atropine (0,01 % of 0,05%) en orthokeratologie bij kinderen van 6-12 jaar met lage en matige myopie (< S-0,50 - ≥ S-6,00)?

Methode

Om een antwoord te verkrijgen op de onderzoeksvraag zijn wetenschappelijke artikelen gezocht in de databank PubMed. Hierbij zijn verscheidene MeSH zoektermen gebruikt en is gezocht in MeSH Terms en Title/Abstract.

De syntax in PubMed was als volgt: (((myopia[MeSH Terms]) OR myopia[Title/Abstract])) AND (((((((atropine[MeSH Terms]) OR atropine[Title/Abstract]) OR atropa belladonna*[MeSH Terms]) OR hyoscyamine[MeSH Terms]) OR hyoscyamine[Title/Abstract]) OR orthokeratologic procedure*[MeSH Terms]) OR orthokeratologic procedure*[Title/Abstract]) OR orthokeratology[Title/Abstract]) OR overnight vision correction[Title/Abstract]) OR corneal refractive therapy[Title/Abstract])) AND ((children[Title/Abstract]) OR children[MeSH Terms]).

Na het invoeren van de syntax zijn de artikelen door beide auteurs gescreend op Title en Abstract. De inhoudelijke selectie is gedaan door alle overgebleven artikelen Full Text te bestuderen. De inclusie- en exclusiecriteria zijn toegepast om onderscheid te maken in bruikbaarheid.

De inclusiecriteria omvatten: lage tot matige myopie $< S -0,50 - \geq S -6,00$ dpt, astigmatisme tot $\geq C -2,00$, patiënten van 6 tot 12 jaar, refractie gemeten bij follow-up, interventie met atropine (0,01% of 0,05%) of orthokeratologie en een studieduur langer dan 1 jaar. De exclusiecriteria zijn: myopie $< S -6,00$ dpt, andere interventie dan atropine of orthokeratologie, in de voorgeschiedenis behandeling gehad voor myopiebeheersing, case serie, editorial en meta-analyse.

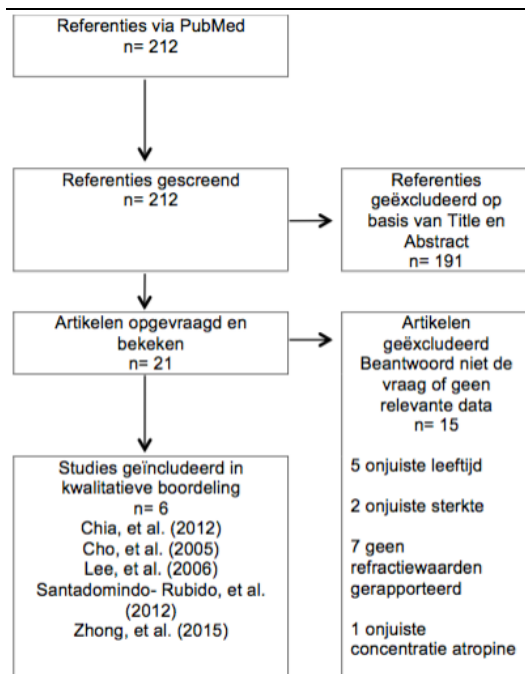
Hierna zijn de data van de artikelen individueel verwerkt door de beoordelingslijsten, ontwikkeld door de Hogeschool Utrecht, in te vullen (Sinoo, 2013). Tot slot zijn de meningsverschillen besproken.

Voor het beoordelen van het risico op bias is gebruik gemaakt van het boek 'The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions' (Higgins, Altman, & Sterne, 2011). De volgende soorten bias zijn geclassificeerd: interventie gerandomiseerd, blind onderzoek voor deelnemers en behandelaars, blind onderzoek voor onderzoekers, interventie groepen gelijk behandeld, incomplete uitkomsten en overige vormen van bias. Hierbij is gekeken of er sprake is van een hoog, laag of onduidelijk risico op bias.

Indien de axiale lengte na 12 maanden niet gegeven was, maar wel de toename van de axiale lengte na 12 maanden, is deze berekend met de volgende formule:

Axiale lengte na 12 maanden = beginwaarde axiale lengte + toename axiale lengte na 12 maanden

Resultaten



Figuur 1: Flowchart zoekstrategie

Figuur 1 toont de zoekstrategie. Met behulp van de syntax zijn 212 artikelen gevonden in PubMed. Title en Abstract zijn beoordeeld door de inclusie- en exclusiecriteria toe te passen. Zo werden 191 artikelen geëxcludeerd. De overige 21 artikelen werden Full Text bestudeerd en kwalitatief beoordeeld. Na deze beoordeling zijn er 6 artikelen geïnccludeerd voor de studie. De verdeling van de interventie is als volgt: 3 atropine onderzoeken en 3 orthokeratologie onderzoeken.

In deze studie zijn de volgende zes onderzoeken geïnccludeerd: Chia et al. (2012); Cho, Cheung, & Edwards (2005); Lee et al. (2006); Santodomingo-Rubido, Villa-Collar, Gilmartin, & Gutiérrez-Ortega

(2012); Wu, Yang, & Fang (2011); Zhong, Chen, Xue, Miao, & Zhou (2015). In tabel 1 is een overzicht gemaakt van de kritische beoordeling van systematische fouten in een onderzoek. Hierbij is het risico op bias gegradeerd.

Tabel 1: Critical appraisal

Auteur	Interventie gerandomiseerd	Blind onderzoek deelnemers, behandelaars	Blind onderzoek onderzoekers	Interventie groepen gelijk behandeld	Incomplete uitkomsten	Overige vormen van bias
Atropine						
Chia et al. (2012)	+	+	+	+	+	+
Lee et al. (2006)	-	-	?	+	?	+
Wu et al. (2011)	-	-	?	?	?	+
Orthokeratologie						
Cho et al. (2005)	-	-	+	?	+	+
Santodomingo-Rubido et al. (2012)	-	-	?	+	?	+
Zhong et al. (2015)	-	-	-	-	-	-

Legenda	
+	Laag risico
?	Onduidelijk risico
-	Hoog risico
-	Geen controle groep

Interventie gerandomiseerd

In de studie van Chia et al. (2012) is de interventie van verschillende concentraties atropine gerandomiseerd. In de atropine onderzoeken van Lee et al. (2006) en Wu et al. (2011) zijn de deelnemers retrospectief geselecteerd, zodoende was er geen sprake van randomisatie. In de orthokeratologie onderzoeken van Cho et al. (2005), Santodomingo-Rubido et al. (2012) en Zhong et al. (2015) werden de patiënten en ouders volledig geïnformeerd over het dragen van ortho-k lenzen en een monofocale bril. De deelnemers konden hierna zelf voor een behandelmethode kiezen.

Blind onderzoek voor deelnemers, behandelaars en onderzoekers

In de atropine studie van Chia et al. (2012) waren de deelnemers, behandelaars en onderzoekers gemaskeerd. Dit was realiseerbaar door de verschillende concentraties atropine die gerandomiseerd werden toegewezen. In de overige onderzoeken zijn de deelnemers en behandelaars niet geblindeerd. Echter is maskering van de deelnemers door de fysieke aard van de behandeling onmogelijk (orthokeratologie of bril en atropine druppel of geen druppel). In de atropine onderzoeken van Lee et al. (2006) en Wu et al. (2011) en de orthokeratologie studie van Santodomingo-Rubido et al. (2012) is het onbekend of de onderzoekers geblindeerd zijn. In de orthokeratologie studie van Cho et al. (2005) was de onderzoeker wel gemaskeerd in tegenstelling tot die van Zhong et al. (2015).

Interventie groepen gelijk behandeld

In de atropine onderzoeken van Chia et al. (2012), Lee et al. (2006) en orthokeratologie studie van Santodomingo-Rubido et al. (2012) zijn de interventiegroepen gelijk behandeld. In de orthokeratologie studie van Cho et al. (2005) en atropine studie van Wu et al. (2011) is dit onbekend. De orthokeratologie studie van Zhong et al. (2015) is niet meegenomen in de beoordeling vanwege het ontbreken van een interventie- en controlegroep.

Incomplete uitkomsten

In de orthokeratologie studie van Cho et al. (2005) en de atropine studie van Chia et al. (2012) is duidelijk beschreven wat de reden van drop-out was. In de ortho-k studie van Zhong et al. (2015) zijn vijf deelnemers geëxcludeerd wegens een gewijzigde sterkte. Wanneer patiënten zo'n nadelig effect ondervonden en hierdoor eerder geneigd waren te stoppen, is er sprake van een hoog risico op bias (Higgins et al., 2011). In de atropine onderzoeken van Lee et al. (2006) en Wu et al. (2011) en orthokeratologie studie van Santodomingo-Rubido et al. (2012) is het onbekend waarom de deelnemers tijdens het onderzoek zijn uitgesloten van deelname.

Overige vormen van bias

Onder overige vormen van bias worden de baseline karakteristieken van de interventie- en controlegroep vergeleken. In de onderzoeken van Chia et al. (2012), Cho et al. (2005), Lee et al. (2006), Santodomingo-Rubido et al. (2012) en Wu et al. (2011) was er sprake van een laag risico op deze bias. In alle onderzoeken was geen significant verschil in beginwaarden van leeftijd, geslacht, sferisch equivalent en axiale lengte tussen de interventie- en controlegroep. De orthokeratologie studie van Zhong et al. (2015) heeft een onbekend risico op bias.

Tabel 2 toont de demografische gegevens van de onderzoeken, gerangschikt op interventie. In de tabel staat het soort onderzoek, de etniciteit, de gemiddelde leeftijd aan het begin van de studie, het aantal deelnemers met percentage vrouwen, het aantal drop-outs, de tijdsduur van het onderzoek en de maanden tussen de controles.

Tabel 2: De demografische gegevens

Auteur		Soort onderzoek	Etniciteit		Gemiddelde leeftijd aan het begin van de studie (SD)		Deelnemers (n)			Drop-outs (n)			Tijdsduur (maanden)	Maanden tussen follow-up (totaal)
			Aziatisch	Kaukasisch	I	C	Totaal	I n (Vrouw, %)	C n (Vrouw %)	Totaal	I	C		
Atropine														
Chia et al. (2012)	A0,01%	RCT	90,5%	?	9,5 ± 1,5	-	400	0,01% 84 (48,8)	-	45	0,01% 9	-	24	4(6)
Lee et al. (2006)	A0,05%	RCCS	100%	-	8,38 ± 1,47	8,11 ± 1,12	57	21 (42,9)	36 (50)	-	-	-	I: 19,9 ± 8,98 C: 21,5 ± 10,1	-
Wu et al. (2011)	A0,05%/ A0,1%	RCCS	100%	-	8,47 ±1,82	8,25 ± 1,88	117	97 (44,3)	20 (45)	-	-	-	≥ 36	6 (6)
Orthokeratologie														
Cho et al. (2005)	PCS	100%	-		9,57 ± 1,46*	9,58 ± 0,69	78	43 (53,5)	35 (54,3)	8	8	-	24	6(4)
Santodomingo-Rubido et al. (2012)	PCS	-	100%		9,6 ± 1,6	9,9 ± 1,9	61	31 (51,6)	30 (50)	8	2	6	24	6(4)
Zhong et al. (2015)	PCS	100%	-		9,6 ± 1,7*	-	88	88 (58,0)	-	24	24	-	24	6(4)

A0,01%: atropine 0,01%; A0,05%:atropine 0,05%; A0,1%: atropine 0,1%; C: controle; I: interventie; PCS: prospectieve cohort studie; RCCS: retrospectieve case control studie; RCT: randomized controlled trial

Uit tabel 2 blijkt dat Chia et al. (2012) een randomized controlled trial atropine studie is. De orthokeratologie onderzoeken van Cho et al. (2005), Santodomingo-Rubido et al. (2012) en Zhong et al. (2006) zijn prospectieve cohort studies. Lee et al. (2006) en Wu et al. (2011) zijn retrospectieve case control studies met als interventie atropine.

In de atropine studie van Chia et al. (2012) had 90,5% van de deelnemers een Aziatische etniciteit, deze is van de overige deelnemers niet beschreven. Opvallend is dat alleen de orthokeratologie studie van Santodomingo-Rubido et al. (2012) Kaukasische deelnemers onderzocht in tegenstelling tot de Aziatische etniciteit bij alle overige artikelen.

De leeftijd liep uiteen van 8,1 ($\pm 1,1$) bij de atropine studie van Lee et al. (2006) tot 9,9 ($\pm 1,9$) jaar bij de orthokeratologie studie van Santodomingo-Rubido et al. (2012). Het aantal deelnemers varieerde van 57 bij de atropine studie van Lee et al. (2006) tot 117 bij Wu et al. (2011), eveneens een atropine studie. Verder is zichtbaar dat de orthokeratologie en controlegroep bij Cho et al. (2005) en Santodomingo-Rubido et al. (2012) gelijk verdeeld waren. In de atropine studie van Chia et al. (2012) en de orthokeratologie studie van Zhong et al. (2015) werd geen gebruik gemaakt van een controlegroep. In de studie van Lee et al. (2006) bevatte de controlegroep meer deelnemers dan de atropinegroep, 36 respectievelijk 21. Bij Wu et al. (2011) was dit tegenovergesteld, met 97 deelnemers in de atropinegroep en 20 in de controlegroep. Ook laat de tabel zien dat in de orthokeratologie studies de vrouwen in de meerderheid waren met percentages van 51,6% bij Santodomingo-Rubido et al. (2012) tot 58,0% bij Zhong et al. (2015). In de atropine studies waren de vrouwen in de minderheid met 42,9% bij Lee et al. (2006) tot 48,8% bij Chia et al. (2012).

Vervolgens is te zien dat de atropine onderzoeken van Lee et al. (2006) en Wu et al. (2011) geen drop-outs kenden. In de orthokeratologie studies varieerde het aantal drop-outs van 8 bij Cho et al. (2005) en Santodomingo-Rubido et al. (2012) tot 24 bij Zhong et al. (2015). Chia et al. (2012) beschreven 9 drop-outs in de groep met atropine 0,01%.

Afsluitend wordt de tijdsduur in maanden en de tijd tussen de controles getoond. Te zien is dat bij de atropine studie van Chia et al. (2012) en de orthokeratologie onderzoeken van Cho et al. (2005), Santodomingo-Rubido et al. (2012) en Zhong et al. (2015) de onderzoeksduur 24 maanden was. Tussen de controles zat telkens een periode van 6 maanden. In de atropine studie van Wu et al. (2011) bedroeg de onderzoeksduur minstens 36 maanden met elke 6 maanden een follow-up. Bij het atropine onderzoek van Lee et al. (2006) is onderscheid gemaakt tussen de interventie- en controlegroep, waarbij de tijdsduur 19,9 ($\pm 8,98$) en 21,5 ($\pm 10,1$) maanden was. De follow-up periode bij Lee et al. (2006) is niet beschreven.

In tabel 3 zijn de resultaten van de artikelen weergegeven. Eerst is het meetmoment tijdens de follow-up beschreven, vervolgens de beginwaarde van het sferisch equivalent en deze

waarde na 12 maanden. Hierna staat de toename vermeld na 12 maanden. Vervolgens staan deze waarde voor de axiale lente weergegeven.

Tabel 3: Resultaten van de sferische equivalenten en axiale lengten en waarden na 12 maanden

Auteur	Meet moment (uur)	Beginwaarde SE (dpt)	SE na 12 maanden (dpt)	Toename SE na 12 maanden (dpt)	Beginwaarde AL (mm)	AL na 12 maanden (mm)	Toename axiale lengte na 12 maanden (mm)
Atropine							
Chia et al. (2012) A0,01%	-	-4,5 ± 1,5	-4,9 ± 1,5	-0,43 ± 0,52	25,2 ± 1,0	25,4 ± 1,0	0,24 ± 0,19
Lee et al. (2006) A0,05%	-	-1,58 ± 1,37	-	-0,28 ± 0,26	-	-	-
Wu et al. (2011) A0,05%/ A0,1%	-	-2,45 ± 1,63	-	-0,31 ± 0,26	-	-	-
Orthokeratologie							
Cho et al. (2005)	-	-2,27 ± 1,09	-	+2,29 ± 1,20	24,50 ± 0,71	24,66*	0,16 ± 0,20
Santodomingo-Rubido et al. (2012)	<2	S: -2,20 ± 1,09 C: -0,29 ± 0,29	S: -0,22 ± 0,27 C: -0,33 ± 0,33	-	24,49 ± 0,78	24,71 ± 0,81	0,22 ± 0,09
Zhong et al. (2015)	2-4	-2,88 ± 0,96	-0,29 ± 0,82	-	24,53 ± 0,61	24,74 ± 0,59	0,21 ± 0,16

A0,01%: atropine 0,01%; A0,05%: atropine 0,05%; A0,1%: atropine 0,1%; AL: axiale lengte; SE: sferisch equivalent; S: sferisch; C: cilindrisch; * berekend: beginwaarde axiale lengte + toename axiale lengte na 12 maanden

Na de auteur staat het meetmoment na het uitdoen van de lenzen tijdens de follow-up weergegeven. Deze is in de orthokeratologie studies van Santodomingo-Rubido et al. (2012) en Zhong et al. (2015) gegeven, namelijk binnen twee uur na het uitdoen van de lenzen en binnen 2-4 uur.

Vervolgens is de beginwaarde van het sferisch equivalent gegeven, behalve bij de orthokeratologie studie van Santodomingo-Rubido et al. (2012), waar werd gerekend met sferische en cilindrische waarden. De beginwaarden varieerden tussen -1,58 (±1,37) dpt bij de atropine studie van Lee et al. (2006) tot -4,5 (±1,5) dpt bij de atropine studie van Chia et al. (2012).

Het sferisch equivalent na 12 maanden en de toename hiervan ten opzichte van de beginwaarde is daarna beschreven. In de atropine studie van Chia et al. (2012) is de beginwaarde van -4,5 (±1,5) dpt na 12 maanden toegenomen tot -4,9 (±1,5) dpt, resulterend in een toename van gemiddeld -0,43 (±0,52) dpt. De atropine onderzoeken van Lee et al. (2006) en Wu et al. (2011) hadden een toename van gemiddeld -0,28 (±0,26) en -0,31 (±0,26) dpt na 12 maanden. In de orthokeratologie studie van Cho et al. (2005) nam in 12 maanden de beginwaarde van -2,27 (±1,09) gemiddeld toe met +2,29 (±1,20). De orthokeratologie onderzoeken van Santodomingo-Rubido et al. (2012) en Zhong et al. (2015) beschreven een sferisch equivalent na 12 maanden van -0,22 (±0,27) respectievelijk -0,29 (±0,82).

Verder is zichtbaar dat de atropine studie van Chia et al. (2012) en de orthokeratologie onderzoeken van Cho et al. (2005), Santodomingo-Rubido et al. (2012) en Zhong et al. (2015) de axiale lengten beschreven. Deze varieerden aan het begin van de onderzoeken van 24,49 ($\pm 0,78$) mm bij de orthokeratologie studie van Santodomingo-Rubido et al. (2012) tot 25,2 ($\pm 1,0$) mm bij de atropine studie van Chia et al. (2012).

Vervolgens staan de axiale lengten na 12 maanden en de toename hiervan ten opzichte van de beginwaarden weergegeven. In de atropine studie van Chia et al. (2012) is de axiale lengte van 25,2 ($\pm 1,0$) mm toegenomen tot 25,4 ($\pm 1,0$) mm, resulterend in een toename van gemiddeld 0,24 ($\pm 0,19$) mm. Ook in de orthokeratologie onderzoeken namen de axiale lengten na 12 maanden toe met gemiddeld 0,16 ($\pm 0,20$) tot 0,22 ($\pm 0,09$) mm.

Discussie

De atropine en orthokeratologie onderzoeken beschreven de myopie progressie in sferisch equivalent. De atropine onderzoeken lieten een toename van -0,28 ($\pm 0,26$) tot -0,43 ($\pm 0,52$) dioptrie na 12 maanden zien. Bij de orthokeratologie studies werd de myopie progressie 2 tot 4 uur na het uithalen van de lenzen gemeten. Dit resulteerde in een refractiewaarde over het gecorrigeerde (emmetrope) oog. In de studie van Lin et al. (2014) is de myopie progressie van atropine 0,125% vergeleken met orthokeratologie, gemeten na 3 weken discontinuering van contactlensgebruik. In deze periode herstelde de cornea tot de oorspronkelijke vorm, zodat de daadwerkelijke myopie gemeten kon worden. Hieruit bleek dat orthokeratologie een betere reductie gaf op de myopie progressie en axiale lengte dan atropine 0,125%, voor myopie progressie respectievelijk 0,28 ($\pm 0,18$) en 0,34 ($\pm 0,21$) dpt/jaar en axiale lengte respectievelijk 0,28 ($\pm 0,08$) en 0,37 ($\pm 0,09$) mm/jaar. Bij beide interventies was er een hogere reductie op de myopie progressie bij hoog myopen dan bij laag myopen.

De uitkomsten van de myopie progressie bij de gebruikte orthokeratologie onderzoeken zijn niet te vergelijken met de atropine onderzoeken, aangezien geen discontinuering van de contactlensgebruik plaatsvond. Wel zou de axiale lengte kunnen worden vergeleken. Echter werd deze niet beschreven in atropine onderzoeken met uitzondering van Chia et al. (2012), welke een toename van gemiddeld 0,24 ($\pm 0,19$) mm na 12 maanden toonde. Uit de review van Smith & Walline (2015) bleek daarentegen dat lage concentratie atropine geen invloed had op de reductie van de axiale lengte. Orthokeratologie onderzoeken benoemden wel de axiale lengte, die varieerde tussen een toename van gemiddeld 0,16 ($\pm 0,20$) tot 0,22 ($\pm 0,09$) mm na 12 maanden. Uit de meta-analyse van Li et al. (2016) bleek bij orthokeratologie de axiale lengte na 12 maanden toe te nemen met 0,06 tot 0,22 mm. De getallen toonden een grotere variatie dan in deze literatuurstudie naar voren komt, waarschijnlijk doordat de meta-analyse 9 studies had geïnccludeerd.

Alle artikelen met atropine als interventie hadden een patiëntengroep met 90,5 tot 100% Aziatische etniciteit. Uit de meta-analyse van Li et al. (2014) bleek dat atropine beter werkte bij Aziatische dan Kaukasische kinderen. Het verschil in effect op myopie progressie bij Aziatische en Kaukasische kinderen ten opzichte van de controlegroep was respectievelijk 0,54 en 0,35 dpt/jaar. Ook bleek orthokeratologie effectiever wat betreft axiale lengte reductie bij Aziatische dan Kaukasische kinderen, met een verschil van 0,06 mm in 2 jaar (Li et al., 2016). De resultaten van de gebruikte artikelen kunnen hierdoor te optimistisch zijn wanneer een uitspraak wordt gedaan met betrekking tot de Nederlandse bevolking.

De mate van drop-out verschilde in de onderzoeken. De atropine onderzoeken van Lee et al. (2006) en Wu et al. (2011) hadden geen drop-outs vanwege de retrospectieve onderzoeksopzet. In de atropine studie van Chia et al. (2012) viel 10,7% van de deelnemers op eigen initiatief af, zonder verdere specificaties. Andere atropine onderzoeken gaven een drop-out tussen 16% en 58% bij atropine 1% (Wu et al., 2011). In de orthokeratologie studie van Cho et al. (2005) was de drop-out 19%, bij Santodomingo-Rubido et al. (2012) 6% en bij Zhong et al. (2015) 27%. De drop-out bij andere orthokeratologie studies varieerde van 7% tot 54% (Wen et al., 2005). Bij Cho et al. (2005) zijn 4 deelnemers afgevallen door complicaties van terugkerende corneale staining en ontstekingen. Santodomingo-Rubido et al. (2012) specificeerden de drop-outs niet. Bij Zhong et al. (2015) vielen 9 deelnemers af door complicaties, zoals terugkerende corneale staining en infiltraten, en 7 deelnemers door non-compliance. In dit onderzoek gaf de atropine studie een lager percentage drop-outs dan de orthokeratologie onderzoeken.

In de atropine studie van Lee et al. (2006) werd dagelijks atropine 0,05% gedruppeld gedurende minstens negen maanden per jaar, zonder verdere specificaties. In de atropine onderzoeken van Chia et al. (2012) en Wu et al. (2011) werd men geacht dagelijks de druppels toe te dienen. Hierdoor zou de myopie progressie bij Lee et al. (2006) minder gereduceerd kunnen zijn, wat niet uit de resultaten blijkt. Cho et al. (2005) en Zhong et al. (2015) noteerden de draagschema's voor de lenzen. Deze verschilden van om de nacht de lenzen dragen tot elke nacht minstens zeven uur de lenzen in. Echter blijkt niet uit de resultaten dat om de nacht de lenzen dragen het effect op de myopie progressie verlaagt.

Bij Chia et al. (2012) was er sprake van compliance wanneer 75% van de tijd atropine werd gedruppeld. Bij atropine 0,01% was 98,8% therapietrouw. In de andere atropine onderzoeken en in de orthokeratologie werd de compliance niet vermeld. Wanneer deze compliance niet hoog was, zouden de resultaten negatiever kunnen lijken.

In de studie van Wu et al. (2011) werd gestart met atropine 0,05%. Indien de myopie na zes maanden meer dan 0,50 dpt was toegenomen, werd de concentratie opgehoogd naar atropine 0,1%. Vierenveertig van de 97 (45%) deelnemers heeft uiteindelijk atropine 0,1%

gedruppeld. In de resultaten is geen onderscheid gemaakt tussen deze concentraties, waardoor de myopie reductie mogelijk positiever lijkt.

Atropine 0,05% en 0,01% zijn commercieel niet verkrijgbaar. Daarom is in de onderzoeken van Chia et al. (2012), Lee et al. (2006) en Wu et al. (2011) atropine 1% verdund met gedestilleerd water. Dit kan hebben geleid tot fluctuerende concentratie atropine en kan zowel een positief als negatief effect hebben op de myopie reductie.

De atropine studie van Chia et al. (2012) gaf een hogere beginwaarde van het sferisch equivalent (-4,5 dpt) dan de andere studies en toonde na 12 maanden de hoogste myopie progressie. In de atropine studie van Wu et al. (2011) bleek dat kinderen met een lagere beginwaarde van het sferisch equivalent een lagere myopie progressie hadden. Dit zou de hoge myopie progressie van Chia et al. (2012) kunnen verklaren.

Uit de orthokeratologie studie van Zhong et al. (2015) is gebleken dat bij kinderen met grotere pupillen de axiale lengte minder snel toenam dan bij kinderen met kleine pupillen bij het dragen van ortho-k lenzen. Ook het starten van orthokeratologie op latere leeftijd werd geassocieerd met minder snelle toename van de axiale lengte (Zhong et al., 2015). De orthokeratologie studie van Cho et al. (2005) en de meta-analyse van Li et al. (2016) toonden dat deelnemers met een hoge myope beginwaarde minder toename van de axiale lengte ondervonden. Per kind zou dus onder andere naar deze aspecten gekeken moeten worden om zo de meest optimale behandeling te adviseren.

Om de objectieve refractiewaarden te verkrijgen, werd in de onderzoeken gebruik gemaakt van cycloplegische druppels. Echter verschilde het druppelprotocol per studie. Zo druppelden de atropine studie van Chia et al. (2012) en orthokeratologie studie Santodomingo-Rubido et al. (2012) drie keer cyclopentolaat 1% met tussenpauzen van respectievelijk 5 en 10 minuten. De atropine onderzoeken van Lee et al. (2006) en Wu et al. (2011) druppelden één keer cyclopentolaat 1% gevolgd door twee keer tropicamide 1% met tussenpauzen van 10 minuten. De orthokeratologie studie van Cho et al. (2006) druppelde slechts één keer cyclopentolaat 0,5%. De orthokeratologie studie van Zhong et al. (2015) druppelde drie keer tropicamide 0,5% en fenylefrine 0,5%. De druppelprotocollen van de atropine onderzoeken kwamen goed overeen, daar waar orthokeratologie onderzoeken verschil toonden. Echter wordt de myopie progressie bij orthokeratologie onderzoeken buiten beschouwing gelaten in dit onderzoek.

De grootste limitatie van deze studie is het niet opmerken hoe de onderzoeken de myopie progressie hebben gemeten, waardoor de uitkomsten niet te vergelijken zijn. Verder zijn de artikelen via één databank, zijnde PubMed, verkregen. Wanneer gebruik zou zijn gemaakt van meer databanken is het mogelijk dat aanvullende artikelen geïncludeerd konden worden. Een sterk punt van deze studie is dat er geen gebruik is gemaakt van

taalfilters. Zodoende zijn onder andere Aziatische artikelen met Engelse abstracts meegenomen in de screening.

Conclusie

In deze literatuurstudie is de volgende onderzoeksvraag gesteld: *Wat is het verschil in reductie van de myopie progressie tussen behandeling met lage concentratie atropine en orthokeratologie bij kinderen van 6-12 jaar met lage en matige myopie?*

Met behulp van de gebruikte literatuur is het niet mogelijk een uitspraak te doen welke behandelmethode het meest effect heeft op de myopie progressie uitgedrukt in sferisch equivalent of axiale lengte. De refractiewaarden bij orthokeratologie onderzoeken zijn verkregen middels een objectieve refractie over het gecorrigeerde emmetrope oog en dus niet te vergelijken met de waarden bij atropine onderzoeken. Hierdoor kan geen uitsluitel worden gegeven welke behandelmethode het meest effectief is in het reduceren van de myopie progressie. Wel toonden de drie atropine studies een myopie progressie van gemiddeld -0,28 tot -0,43 dpt na 12 maanden. De orthokeratologie studies beschreven een toename van de axiale lengte van gemiddeld 0,16 tot 0,22 mm na 12 maanden, waar één atropine onderzoek een toename gaf van 0,24 mm.

Aanbeveling beroepspraktijk

Om een uitspraak te doen over de effectiviteit van beide behandelmethoden moet meer onderzoek worden gedaan. Ten eerste moeten de uitkomsten goed te vergelijken zijn. Dit zou bereikt kunnen worden door jaarlijks de objectieve refractie bij orthokeratologie uit te voeren na 3 weken discontinuering van contactlensgebruik. De axiale lengte kan vaker worden gemeten, zoals elke 6 maanden. Verder is nog onbekend wat het langzaam afbouwen van de concentratie atropine voor invloed heeft op het rebound-effect. Ook moet de myopie progressie na het staken van orthokeratologie worden onderzocht. Duidelijk moet worden wat de optimale behandelingsduur is bij beide behandelmethoden en bij welke soort patiënten (leeftijd, etniciteit, soort myopie) deze het meest effectief zijn.

Auteursrechten

“De auteurs verklaren het volledige auteursrecht op hun werk te bezitten. Zij vrijwaarden de Opleiding Optometrie en Orthoptie van de Hogeschool Utrecht voor alle vorderingen van derden betreffende de inhoud en vorm van het artikel. Vermenigvuldiging en verspreiding van dit artikel is, zonder toestemming van de Opleiding Optometrie of Orthoptie, Hogeschool Utrecht, niet toegestaan. De auteur zal bij eventuele publicatie, gebaseerd op het artikel, de Opleiding Optometrie of Orthoptie slechts vermelden na verleende toestemming”.

Literatuur

- Albert Schweitzer ziekenhuis. (2015, oktober). *Behandeling van bijziendheid met Atropine*. Gedownload op 4 april 2016, van <https://www.asz.nl/specialismen/oogheelkunde/folders/>.
- Bijwerkingencentrum Lareb. (2016, 3 1). *Atropine*. Opgeroepen op 3 2, 2016, van [www.lareb.nl:
http://databank.lareb.nl/Bijwerkingen/Result?formGroup=Oogdruppels&atc=S01FA01&lang=nl&drug=ATROPINE](http://databank.lareb.nl/Bijwerkingen/Result?formGroup=Oogdruppels&atc=S01FA01&lang=nl&drug=ATROPINE)
- Bullimore, M. A., Sinnott, L. T., & Jones-Jordan, L. A. (2013). The Risk of Microbial Keratitis With Overnight Corneal Reshaping Lenses. *Optometry & Vision Science*, 90(9), 937-944.
- Chan, B., Cho, P., & Cheung, S. W. (2008). Orthokeratology practice in children in a university clinic in Hong Kong*. *Clinical and Experimental Optometry*, 91(5), 453-460.
- Charman, W. N. (1999). Near vision, lags of accommodation and myopia. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 19(2), 126-133.
- Chia, A., Chua, W. H., Cheung, Y. B., Wong, W. L., Lingham, A., Fong, A., ... Tan, D. (2012). 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). *American Academy of Ophthalmology*, 119(2), 347-354.
- Chia, A., Chua, W.-H., Wen, L., Fong, A., Goon, Y. Y., & Tan, D. (2014). Atropine for the Treatment of Childhood Myopia: Changes after Stopping Atropine 0.01%, 0.1% and 0.5%. *American Journal of Ophthalmology*, 157(2), 451-457.
- 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% Eyedrops. *Ophthalmology*, 123(2), 391-399.
- Chua, W. H., Balakrishnan, V., Chan, Y. H., Tong, L., Ling, Y., Quah, B. L., & Tan, D. (2006). Atropine for the treatment of childhood myopia. *Ophthalmology*, 113(12), 2285-2291.
- Cho, P., Cheung, S. W., & Edwards, M. (2005). The Longitudinal Orthokeratology Research in Children (LORIC) in Hong Kong: A Pilot Study on Refractive Changes and Myopic Control. *Current Eye Research*, 30(1), 71-80.
- Clark, T. Y., & Clark, R. A. (2015). Atropine 0.01% Eyedrops Significantly Reduce the Progression of Childhood Myopia. *Journal of Ocular Pharmacology And Therapeutics*, 31(9), 541-545.
- Efron, N., Morgan, P. B., Helland, M., Itoi, M., Jones, D., Nichols, J. J., ... Woods, C. A. (2010). International rigid contact lens prescribing. *Contact Lens & Anterior Eye*, 33(3), 141-143.
- Efron, N. (2012). *Contact lens complications* (3^{de} dr.). Edinburgh: Elsevier Saunders.
- Erasmus MC. (z.d.) *Atropine oogdruppels ter voorkoming van hoge myopie*. Gedownload op 4 april 2016, van <http://www.myopiestudie.nl/behandeling-van-progressie/>.
- Flevoziekenhuis. (2014, november). *Druppelinstructie van atropine ter voorkoming van hoge myopie*. Gedownload op 4 april 2016, van <http://www.flevoziekenhuis.nl/patientenfolders-download/oogheelkunde/3339-druppelinstructie-van-atropine-ter-voorkoming-van-hoge-myopie/file>.

- Flores-Moreno, I., Lugo, F., Duker, J. S., & Ruiz-Moreno, J. M. (2013). The Relationship Between Axial Length and Choroidal Thickness in Eyes With High Myopia. *American Journal of Ophthalmology*, 155(2), 314-319.
- Goldschmidt, E., & Jacobsen, N. (2014). Genetic and environmental effects on myopia development and progression. *Eye*, 28(2), 126-133.
- He, M., Zeng, J., Liu, Y., Xu, J., Poharel, G. P., & Ellwein, L. B. (2004). Refractive Error and Visual Impairment in Urban Children in Southern China. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 45(3), 793-799.
- Higgins, J. P., Altman, D. G., & Sterne, J. A. (2011). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version*. Opgeroepen op 3 3, 2016, van Assessing risk of bias in included studies:
http://handbook.cochrane.org/chapter_8/8_assessing_risk_of_bias_in_included_studies.htm
- Hofman, A., Brusselle, G. G., Murad, S. D., van Duijn, C. M., Franco, O. H., Goedegebure, A., ... Vernooij, M. W. (2015). The Rotterdam Study: 2016 objectives and design update. *European Journal of Epidemiology*, 30(8), 661-708.
- Huang, J., Wen, D., Wang, Q., McAlinden, C., Flitcroft, I., Chen, H., ... Qu, J. (2016). Efficacy Comparison of 16 Interventions for Myopia Control in Children: A Network Meta-analysis. *Ophthalmology*, 123(4), 697-708.
- Jones, D., & Luensmann, D. (2012). The Prevalence and Impact of High Myopia. *Eye Contact Lens*, 38(3), 188-196.
- Jones, L. A., Mitchell, G. L., Mutti, D. O., Hayes, J. R., Moeschberger, M. L., & Zadnik, K. (2005). Comparison of Ocular Component Growth Curves among Refractive Error Groups in Children. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 46(7), 2317-2327.
- Lee, J. J., Fang, P. C., Yang, I. H., Chen, C. H., Lin, P. W., Lin, S. A., ... Wu, P. C. (2006). Prevention of Myopia Progression with 0,05% Atropine Solution. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 22(1), 41-46.
- Li, S. M., Kang, M. T., Wu, S. S., Liu, L. R., Li, H., Chen, Z., & Wang, N. (2015). Efficacy, safety and acceptability of orthokeratology on slowing axial elongation in myopic children by meta-analysis. *Current eye research*, 1-9.
- Li, S. M., Wu, S. S., Kang, M. T., Liu, Y., Jia, S. M., Li, S. Y., ... Millodot, M. (2014). Atropine Slows Myopia Progression More in Asian than White Children by Meta-analysis. *Optometry and Vision Science*, 91(3), 342-350.
- Lin, H. J., Wan, L., Tsai, F. J., Tsai, Y. Y., Chen, L. A., Tsai, A. L., & Huang, Y. C. (2014). Overnight orthokeratology is comparable with atropine in controlling myopia. *BMC ophthalmology*, 14(1), 40.
- Lin, L., Shih, Y., Hsiao, C., & Chen, C. (2004). Prevalence of Myopia in Taiwanese Schoolchildren: 1983-2000. *ANNALS Academy of Medicine Singapore*, 33(1), 27-33.
- Liu, Y. M., & Xie, P. (2016). The Safety of Orthokeratology - A Systematic Review. *Eye & Contact lens*, 42(1), 35.

- Nilsson, S. E. G. (2002). Bacterial Keratitis and Inflammatory Corneal Reactions: Possible Relations to Contact Lens Oxygen Transmissibility. *Eye & Contact Lens*, 28(2), 62-65.
- Ohno-Matsui, K., Lai, T. Y., Lai, C. C., & Cheung, C. (2016). Updates of pathologic myopia. *Progress in Retinal and Eye Research*, 52, 156-187.
- Ojaimi, E., Rose, K. A., Smith, W., Morgan, I. G., Martin, F. J., & Mitchell, P. (2005). Methods for a population-based study of myopia and other eye conditions in school children: the Sydney Myopia Study. *Ophthalmic Epidemiology*, 12(1), 59-69.
- Polling, J. R., Kok, R. G. W., Tideman, J. W. L., Meskat, B., & Klaver, C. C. W. (2016). Effectiveness study of atropine for progressive myopia in Europeans. *Eye*.
- Santodomingo-Rubido, J., Villa-Collar, C., Gilmartin, B., & Gutiérrez-Ortega, R. (2012). Myopia Control with Orthokeratology Contact Lenses in Spain: Refractive and Biometric Changes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 53(8), 5060-5065.
- Saw, S. M., Gazzard, G., Shi-Yen, E. C., & Chua, W. H. (2005). Myopia and associated pathological complications. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 25(5), 381-391.
- Shih, K. C., Chan, T. C. Y., Ng, A. L. K., Lai, J. S. M., Li, W. W. T., Cheng, A. C. K., ... Fan, D. S. P. (2016). Use of Atropine for Prevention of Childhood Myopia Progression in Clinical Practice. *Eye Contact Lens*, 42(1), 16-23.
- Shih, Y. F., Chen, C. H., Chou, A. C., Ho, T. C., Lin, L. L., & Hung, P. T. (1999). Effects of Different Concentrations of ATropine on Controlling Myopia in Myopic Children. *Journal of Ocular Pharmacology And Therapeutics*, 15(1), 85-90.
- Sinoo, M. (2013). *Beoordelingslijst voor een onderzoek*. Opgeroepen op 3 3, 2016, van www.onderwijsteams.sharepoint.hu.nl/fg/oogzorg_studenten/
- Smith, M. J., & Walline, J. J. (2015). Controlling myopia progression in children and adolescents. *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics*, 13(6), 133-140.
- Swarbrick, H. A. (2004). Orthokeratology (Corneal Refractive Therapy): What is it and how does it work? *Eye Contact Lens*, 30(4), 181-185.
- Tan, R. J. D., & Demer, J. L. (2015). Heavy eye syndrome versus sagging eye syndrome in high myopia. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 19(6), 500-506.
- Tanaka, A., Ohno-Matsui, K., Shimada, N., Hayashi, K., Shibata, Y., Yoshida, T., ... Mochizuki, M. (2010). Prevalence of Strabismus in Patients with Pathologic Myopia. *Journal of Medical and Dental Sciences*, 57(1), 75-82.
- Worp, E. van. der., & Ruston, D. (2006). Orthokeratology: An Update. *Optometry In Practice*, 7, 47-60.
- Verhoeven, V. (2015). What causes myopia?
- Walline, J. J., Rah, M. J., & Jones, L. A. (2004). The children's overnight orthokeratology investigation (COOKI) pilot study. *Optometry & Vision Science*, 81(6), 407-413.
- Walline, J. J., & Worp, E. van. der. (2010). Slowing Down Myopia With Contact Lenses. *Contact Lens Spectrum*.

- Walline, J. J., Lindsley, K., Vadula, S. S., Cotter, S. A., Mutti, D. O., & Twelker, J. D. (2011). Interventions to slow progression of myopia in children (Review). *The Cochrane Library*, 7 (12).
- Wen, D., Huang, J., Chen, H., Bao, F., Savini, G., Calossi, A., ... Wang, Q. (2015). Efficacy and Acceptability of Orthokeratology for Slowing Myopic Progression in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Ophthalmology*.
- Williams, K. M., Verhoeven, V. J., Cumberland, P., Bertelsen, G., Wolfram, C., Buitendijk, G. H., ... Hammond, C. J. (2015). Prevalence of refractive error in Europe: the European Eye Epidemiology (E(3)) Consortium. *European Journal of Epidemiology*, 30(4), 305-315.
- Wu, P. C., Yang, Y. H., & Fang, P. C. (2011). The Long-Term Results of Using Low-Concentration Atropine Eye Drops for Controlling Myopia Progression in Schoolchildren. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 27(5), 461-466.
- Zhong, Y., Chen, Z., Xue, F., Miao, H., & Zhou, X. (2015). Central and Peripheral Corneal Power Change in Myopic Orthokeratology and Its Relationship With 2-Year Axial Length Change. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 56(8), 4514-4519.
- Zhu, M. J., Feng, H. Y., He, X. G., Zou, H. D., & Zhu, J. F. (2014). The control effect of orthokeratology on axial length elongation in Chinese children with myopia. *BioMed Central Ophthalmology*, 24(14), 141-150.