



№3–4 2020

ISSN 1814-7151

ҚАЗАҚСТАН
ОФТАЛЬМОЛОГИЯЛЫҚ
ЖУРНАЛЫ

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ КАЗАХСТАНА





ЛИНЗЫ PARAGON - МИРОВОЙ ЛИДЕР НОЧНОЙ ОРТОКЕРАТОЛОГИИ

- ПЕРВЫЕ ЛИНЗЫ ДЛЯ НОЧНОГО НОШЕНИЯ (FDA СЕРТИФИКАЦИЯ)
- ЕДИНСТВЕННЫЕ НОЧНЫЕ ЛИНЗЫ РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ДЛЯ КОНТРОЛЯ МИОПИИ У ДЕТЕЙ (CE СЕРТИФИКАЦИЯ)
- УНИКАЛЬНЫЙ СИГМОИДНЫЙ ДИЗАЙН - ПОЛНАЯ КАСТОМИЗАЦИЯ ЛИНЗЫ В ВАШИХ РУКАХ
- МАКСИМАЛЬНАЯ КИСЛОРОДНАЯ ПРОНИЦАЕМОСТЬ - ДО 163 DK X 10-11
- ОРИГИНАЛЬНОЕ ПРОИЗВОДСТВО В США



ГРНТИ 76.29.56:76.13.35

БЕЗОПАСНОСТЬ МЕТОДА РЕФРАКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ РОГОВИЦЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ БЛИЗОРУКОСТИ

Лаура Батрес¹ Доктор наук; Юлия Бодас¹ магистр;
Гонсало Карраседо Г² врач-офтальмолог, доктор наук

¹ Кафедра Оптометрии и Зрения, Факультет Оптики и Оптометрии,
Мадридский Университет Комплутенсе, Мадрид, Испания

Ортокератология - это клинический метод, при котором используются специально разработанные и подогнанные контактные линзы для временного изменения формы роговицы с целью изменения или устранения рефракционной аномалии у пациента. Основным клиническим применением ортокератологии является коррекция близорукости за счет уменьшения кривизны (уплощения) центра роговицы и утолщения периферии, наряду с этим существуют конструкции линз для других рефракционных нарушений, таких как астигматизм, гиперопия и пресбиопия (1).

В последние годы ортокератология была предложена в качестве лечения прогрессирующей миопии. Установлено, что изменения роговицы, происходящие под воздействием ортокератологических линз, изменяют периферическую рефракцию от гиперметропической до миопической (2). Ряд исследований описывает роль периферической рефракции в контроле прогрессии осевой длины (3-6). О топографических изменениях роговицы, вызванных применением ортокератологических линз, сообщается в ряде исследований (7, 8). В результате успешного ортокератологического лечения создается уплощенная центральная зона, названная зоной лечения, и периферическая накрученная зона, называемая кольцевой зоной, совпадающей с просветом роговицы, наблюдаемым на флуоресцеиновом снимке, под краем оптической зоны и зоной обратной кривой. Очевидно, что зона лечения зависит от расположения линзы в закрытом глазу в ночное время.

Диоптрийное изменение оптической силы роговицы, которое в ортокератологии является результатом уплощения центральной части роговицы, как сообщается, сильно коррелирует с корректировкой нарушения рефракции. Потапова и др. опубликовали исследование, проведенное с применением метода Рефракционной Терапии Роговицы у 29 здоровых пациентов (9). Были оценены топографические изменения роговицы через 1 месяц ношения терапевтических ортокератологических контактных линз. Было обнаружено, что средние К-показания роговицы уменьшились в течение месяца ношения терапевтических контактных линз, что является статистически значимым при сравнении с исходным уровнем ($p < 0,05$).

В другом исследовании, проведенном Лу и соавторами, была проведена оценка эффекта от ношения

ортокератологических линз в течение одной ночи при дальнозоркости по топографическим параметрам (10). Было обнаружено, что центральная роговица стала кручей, а средняя периферия уплощалась, возвращаясь к исходному уровню через 28 часов после снятия линз.

Доктор Цесар Вилла-Коллар (Cesar Villa-Collar) и др. изучают краткосрочные изменения топографии роговицы в течение первых 3 часов ношения ортокератологических линз для Рефракционной Терапии Роговицы при условии, что глаз открыт, и восстановление эффекта в течение дополнительного 3-часового периода после снятия линз (11). В целом, пациенты с -4,00 D показали, что изменения происходили быстрее, чем у пациентов с -2,00 D, и им также потребовалось больше времени для восстановления после удаления линзы. С другой стороны, доктор Кьерос и коллеги сравнили топографические изменения в горизонтальном меридиане при применении терапевтических ортокератологических контактных линз и лазерной рефракционной хирургии для коррекции миопии (LASIK)(12). Они установили статистически значимое увеличение средних К-показаний роговицы, более выраженное после лечения Рефракционной Терапией Роговицы по сравнению с лазерной рефракционной хирургией (LASIK).

Предположительно, роговица принимает форму задней поверхности контактной линзы в результате давления, оказываемого линзой на роговицу. Первоначально полагали, что реакция ткани роговицы на ортокератологию представляет собой изменение общей кривизны роговицы и, как следствие, её уплощение (13). Существует некоторое противоречие в отношении того, что задняя поверхность роговицы пре-

терпевает изменения при ношении ортokerатологических линз. Юн и др. не обнаружили статистически значимых изменений оптического радиуса кривизны задней поверхности роговицы в течение 14 дней применения метода ночной ортokerатологии(14). Однако, Гонсалес-Меса и др. обнаружили, что значительное уменьшение глубины передней камеры и уплощение заднего радиуса роговицы наблюдалось после 15 дней применения ортokerатологических контактных линз (15). Чтобы выяснить, какова реакция роговицы на ортokerатологическое давление, необходимы дополнительные исследования.

Наибольшему изменению от воздействия ортokerатологических контактных линз подвергается эпителий роговицы. Доктор Чу и др. провели исследование на животных для оценки влияния ортokerатологических линз на эпителий роговицы и обнаружили, что по толщине эпителия глаза, на котором была проведена коррекция миопии, истончение роговицы в центре и утолщение в средней периферии усиливается с увеличением времени ношения линз (16). У людей Ван и др. обнаружили, что сразу после снятия ортokerатологических линз, после применения в течение одной ночи, центральный эпителий был на $5,1 \pm 4,5\%$ тоньше исходного уровня, а эпителий в средней периферии показал значительное утолщение (17).

Другие авторы обнаружили, что после одного месяца ношения ортokerатологических линз, центральный эпителий истончился на 7,3%, а толщина среднего периферического эпителия увеличилась на 13%, при этом возврат к исходным значениям произошел через три дня после завершения исследования (18-20). Путем применения ортokerатологических линз для Рефракционной Терапии Роговицы изучали кратковременное влияние ночной ортokerатологии на морфологию клеток роговицы. Ньюто-Бона и др. оценивали эффект ношения ортokerатологических линз на все слои роговицы с помощью конфокального микроскопа (21).

Было обнаружено, что никаких существенных изменений ни в эндотелиальных клетках, ни в плотности стромальных клеток, ни в нервном сплетении не наблюдалось после 1 месяца ношения ортokerатологических линз,

что позволяет предположить, что эпителий роговицы является основной структурой, на которую влияют механические силы, оказываемые ортokerатологическими линзами, в данном случае линзами для Рефракционной Терапии Роговицы.

Этой же группой исследователей было проведено аналогичное исследование, но более долгосрочное, с оценкой изменения морфологии роговицы после одного года ношения ортokerатологических линз. Результаты показали, что со временем существенных изменений в плотности эндотелиальных клеток не наблюдалось, но полимегатизм значительно увеличился, и толщина роговицы, толщина боуманского слоя, толщина суббазального сплетения и толщина эпителия были уменьшены в центральной роговице, но строма была утолщена (22). Помимо эпителия роговицы был изучен эндотелий у пользователей ортokerатологии, и результаты были аналогичны результатам, полученным в исследовании Ньюта-Бона (23).

Ортokerатологическая линза снижает чувствительность роговицы, которая восстанавливается при прекращении ношения линзы. Однако изменения в морфологии нервов, вызванные ношением ортokerатологических линз, по-видимому, восстанавливаются медленнее (24). При ортokerатологии также изучаются биомеханические показатели. Гонсалез-Мейхом и коллеги изучали корреляцию между реакцией роговицы на рефракционную терапию роговицы и биомеханическими свойствами роговицы (25). Они обнаружили более быструю податливость и восстановление у роговицы с более низкой резистентностью.

С другой стороны, помимо проницаемости эпителия роговицы, Ен и др. изучали биомеханические свойства роговицы после ношения ортokerатологических линз для Рефракционной Терапии Роговицы (26). Ортokerатология вызывала снижение гистерезиса роговицы и фактора резистенции роговицы, но изменения не были клинически значимыми по сравнению с больными и постхирургическими случаями. Ортokerатология вызывала снижение гистереза роговицы и фактора устойчивости роговицы, но изменения не были клинически значимыми по сравнению с больными и постхирургическими случаями.

Азиатские пациенты с более низким исходным гистерезисом роговицы медленнее реагировали на терапию, основываясь на результатах ранней не откорректированной остроты зрения и измерений избыточной рефракции.

Существует несколько исследований, касающихся результатов по зрению с ортokerатологическими контактными линзами. Ожидается, что близорукость до -4,00 D корректируется без осложнений. Коффлер и др. показали, что с помощью линз Рефракционной Терапии Роговицы может быть откорректирована близорукость до -7,00 D (27). Кроме того, у всех пациентов без коррекции улучшилась острота зрения. Они пришли к выводу, что ортokerатологические линзы для Рефракционной Терапии Роговицы являются эффективным способом временной коррекции близорукости для определенной группы пациентов с близорукостью. Те, у кого проявляется сфе-

рическая рефракция между 1,00 и 6,00 D и астигматизм до 1,50 D, могут рассчитывать на хороший результат от применения этих линз.

Было показано, что изменения астигматизма с различными конструкциями торических ортokerатологических линз эффективны для снижения астигматизма более 1,50 D по сравнению с безопасностью и эффективностью торических и сферических ортokerатологических линз при умеренном и высоком астигматизме, демонстрируя, что торический дизайн помогает уменьшить смещение центрирования линз (28).

Результаты влияния на зрение были также оценены у детей. Уоллин и др. разработали исследование COOKI (исследование ортokerатологии у детей при ночном применении) для изучения влияния на качество зрения и побочных эффектов ортokerатологии у детей (29). Вывод заключался в том, что ночное применение контактных линз для изменения формы роговицы эффективно для молодых пациентов с близорукостью, и ни один ребенок не испытывал серьезных побочных эффектов во время исследования.

Совершенствование материалов, применяемых для изготовления линз, не только увеличило скорость, с которой ортokerатология может достичь своего максимального эффекта, но и повысило безопасность метода. Первоначально в качестве материала для изготовления линз, используемых в ортokerатологии, применяли полиметилметакрилат, имеющий очень малую проницаемость для кислорода, вследствие чего они были небезопасными для длительного ношения. Материал, используемый в современных газопроницаемых линзах для длительного ночного применения, имеет значение «Dk» (коэффициент кислородопроницаемости) в диапазоне от 49 до 163, что указывает на высокую проницаемость для кислорода и снижение риска инфицирования.

В период с 1997 по 2007 год было зарегистрировано 123 случая микробного кератита у пациентов с ортokerатологией. Большинство зарегистрированных случаев были обнаружены у детей в восточной Азии возрасте от 9 до 15 лет, главным образом, из-за ненадлежащего ухода за линзами, несоблюдения пациентом инструкций практикующего врача и продолжения ношения линз, несмотря на испытываемый дискомфорт. Основными найденными микроорганизмами были Синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*) и Акантамеба (*Acanthamoeba*).

Другие исследования показали, что частота микробного кератита составляет 7,7 случаев на 10 000 пациентов за один год ношения терапевтических линз, что делает пациентов, носящих ортokerатологические линзы, только немногим более восприимчивыми к инфекции, чем те, кто ежедневно пользуются мягкими контактными линзами - при показателе 4,1 на 10 000 пациентов, и менее восприимчивыми, чем пациенты, применяющие 30-дневное продолжительное ношение силиконовых гидрогелевых линз, у которых показатель инфицирования 14,4 на 10 000 пациентов за один год ношения (2). Также частота заболеваемости при ортokerатологическом методе несколько меньше, чем при лазерной рефракционной

хирургии (LASIK) с заболеваемостью 9 случаяев на 10 000 пациентов/год (30).

Аранс-Джил и др. показали случай микробного кератита, вызванного Акантамебой (*Acanthamoeba*) у пациента с ортokerатологическими линзами после купания в плавательном бассейне, который находился в неудовлетворительном состоянии (не поддерживался в чистоте) (31). Еще два случая язвы были описаны в 2005 году, вызванные бактериальной инфекцией, вероятно, из-за неправильной чистки и обслуживания линз пациентами (32).

Очевидно, что очистка и поддержание ортokerатологических линз имеет решающее значение для уменьшения или предотвращения возможной глазной инфекции. Исследования для оценки лучшей системы для поддержания ортokerатологических линз не проводились. Проводили только исследование у пользователей ортokerатологических линз для сравнения используемых растворов и пришли к выводу, что пациенты, носящие линзы для коррекции формы роговицы, по степени оценки удобства, остроты дневного зрения без дополнительных средств, а также в уходе и обращении предпочли раствор Boston Simplus раствору Boston Advance(33).

Отек роговицы, воспаление, симптомы сухого глаза, окрашивание роговицы и пигментация роговицы рассматривались как нежелательные явления при ношении ортokerатологических контактных линз. Доктор Хак и коллеги провели исследование для оценки реакции отека роговицы на две линзы рефракционной терапии роговицы для коррекции близорукости с различными значениями кислородопроницаемости Dk/t, носимые в течение одной ночи (19). Они обнаружили, что материал с более высоким отношением Dk/t вызывает значительно меньший отек роговицы и стромы в течение ночи, чем материал с более низким Dk/t, что усиливает необходимость назначения линз с высоким Dk/t для ношения в течение ночи. При этом влияние Dk/t на центральное истончение эпителия и парацентральное утолщение не является значительным. Подобные отеки роговицы были зарегистрированы и в других ортokerатологических схемах.

Появление пигментированного кольца в роговице у пациентов, носящих ортokerатологические линзы, привлекло интерес со стороны клинического сообщества, потому что об этом сообщалось у значительного числа азиатских пациентов из Гонконга и Тайваня (34, 35). Ра и др. сообщили, что различные случаи у пользователей ортokerатологических линз были более заметными у пациентов с темной радужной оболочкой и у пациентов с более высокими исходными рефракционными нарушениями (36). Они пришли к выводу, что это, по-видимому, не влияет на остроту зрения и не является неблагоприятным фактором по своей природе. Также Гонсалез-Мейхом и его коллеги сообщали о двух случаях пигментации кольца у пациентов с Кавказа, что снижает потенциальную роль этнической связи (37).

В отношении воспаления поверхности глаза доктор Гонсалез-Перес и др. (38, 39) оценивали концентрацию различных медиаторов воспаления, связанных с сухостью глаза после терапии ортokerатологией, постоянного ношения мягких контактных линз и после Лазерной рефракционной хирургии (LASIK). Было обнаружено увеличение некоторых противовоспалительных молекул у носителей ортokerатологических линз, связанное с изменениями эпителия, производимыми линзами обратной геометрии.

Доктор Корраседо и коллеги оценивали признаки и симптомы сухого глаза у пользователей ортokerатологических линз, и они не подтвердили, что ортokerатология вызывает симптомы или

признаки сухости глаз, что может быть потенциальным преимуществом по сравнению с мягкими контактными линзами с точки зрения появления сухости, вызываемой контактными линзами. Увеличение медиаторов воспаления в слезе пациентов, носящих ортokerатологические линзы, не имеет клинического значения. С другой стороны, пигментация роговицы, кажется, совпада с ежедневным ношением газопроницаемых линз и ортokerатологической терапией в ночное время (40). Краткосрочное изучение тех же исследователей показало улучшение плотности кубковых клеток и уменьшение симптоматики сухого глаза у пациентов, носящих ортokerатологические линзы (41).

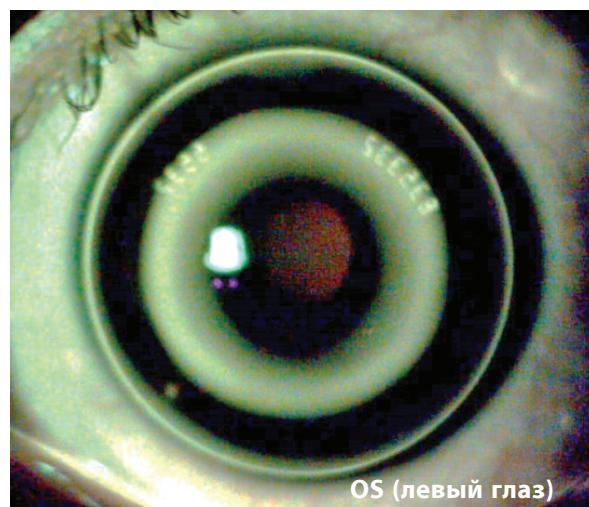
И в заключение, тяжесть изменений роговицы и нежелательных явлений, о которых сообщалось выше, следует оценивать с точки зрения свойства обратимости терапии. Очевидно, что тяжесть была бы выше, если бы изменения роговицы ортokerатологией были необратимыми. Наиболее важные исследования об этом были проведены с помощью ортokerатологических линз (22), демонстрируя, что большинство изменений роговицы, вызванных ортokerатологическими линзами, обратимы после прекращения их применения (42).

Клинический случай 1. Девушка в возрасте 14 лет, с миопией, установленной с 11-летнего возраста, проживающая в г. Мадрид, Испания. Никогда не носила контактные линзы. Обратилась с жалобой на плохое зрение вдали, с частыми изменениями рецепта. Во время ее последнего осмотра было рекомендовано ортokerатологическое лечение для контроля близорукости. У ее матери была близорукость, у отца - нормальное зрение. Другой актуальной истории по системным заболеваниям или по заболеваниям по зрению нет.

Определенная рефракция: OD -2,00 D VA 0,0 logMAR у OI -1,75 D VA 0,0 logMAR. Топография: OD: 43,00 D x 43,50 D; e (0,42); OS: 42,80 D x 43,80 D e (0,46). Лечение миопии началось с ортokerатологии. Параметры подобранных линз составляли (рис. 1): OD CRT standard 85-525-32-10,50 и OS CRT DA 83-525/ 550-32-10,50. Периодические проверки проводились в течение 12 месяцев с измерением осевой длины.



OD (правый глаз)



OS (левый глаз)

Рисунок 1. Подобранные линзы

Результат. Развитие высокой контрастности остроты зрения (VA) и изменение осевой длины показаны в таблице 1. Сравнение начальной топографии и результата через 12 месяцев показано на рисунке 2. После 12 месяцев применения оценивали обратимость лечения через

1 месяц без ношения ортokerатологических линз. Значения осевой длины не изменились. Субъективная рефракция через месяц без ношения линз была аналогична исходному состоянию.

Таблица 1 - Значения Остроты Зрения (VA) и Осевой Длины

	Без рефракции		С рефракцией		Осевая длина (мм)	
	Острота зрения правого глаза VA OD	Острота зрения левого глаза VA OS	Острота зрения правого глаза VA OD	Острота зрения левого глаза VA OS	OD	OS
исходное состояние	0,68	0,68	0,00	0,00	25,00	24,73
1 ночь	0,30	-0,2	-0,1	-0,2	--	--
1 неделя	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	--	--
1 месяц	-0,1	-0,2	-0,1	-0,2	25,00	24,78
3 месяца	-0,16	-0,18	-0,16	-0,18	24,96	24,78
6 месяцев	-0,2	-0,1	-0,2	-0,1	24,89	24,72
12 месяцев	-0,14	-0,2	-0,14	-0,2	24,94	24,78
по окончании лечения	0,66	0,44	-0,14	-0,14	25,02	24,86

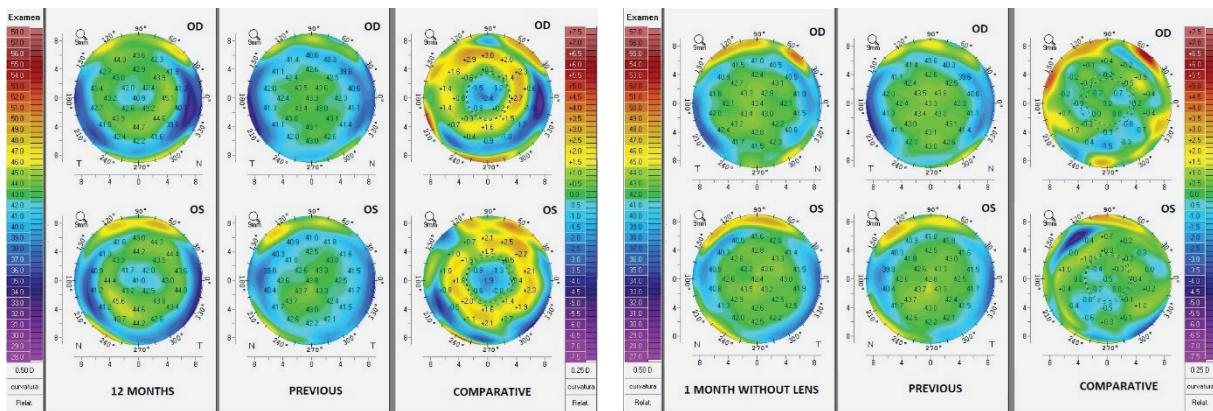


Рисунок 2. Сравнительные топографии во время лечения и после лечения

Заключение. Наблюдалась стабилизация остроты зрения и рефракции в течение всего времени ношения линз, а также стабилизация осевой длины, что указывает на стабилизацию прогрессирования близорукости. В настоящее время ортokerатология предлагается в качестве эффективного и безопасного лечения близорукости по сравнению с другими альтернативами фармакологической или оптической коррекции.

Клинический случай 2. Девушка, в возрасте 15, носит мягкие контактные линзы. Обратилась в клинику с диагнозом миопия, установленная с 10-летнего возраста, у всей семьи - близорукость.

Рефракция при обращении: OD -3,00 D, OS -3,25 D; VA RE: 0,08 LE: 0,04 (LogMAR); Топография: OD: 43,8D x

44,1D e(0,67); OS: 43,7D x 44,6D e (0,72).

На рисунке 1 показана центрированная и оптимальная флюорограмма во время установки линз. OD CRT Ортokerатологическая рефракционная терапия роговицы. Правый глаз 8,5-550-32-10,50 и OS CRT Ортokerатологическая рефракционная терапия роговицы Левый глаз DA 8,5-550&575-31-10,50.

После того, как поставили линзы, пояснили введение и удаление линзы с использованием искусственной слезы, а также важность хорошей гигиены и поддержания чистоты.

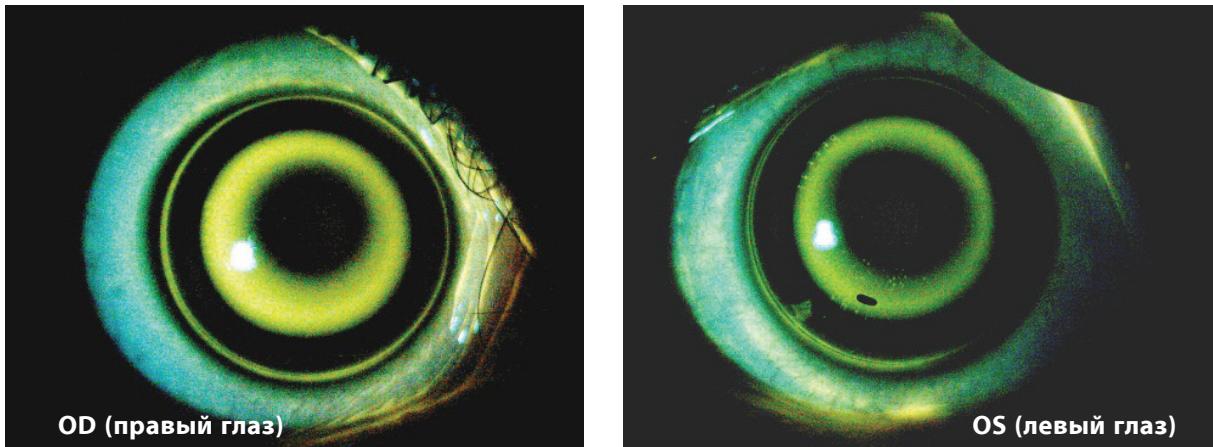


Рисунок 3. Флюорограмма Ортokerатологических контактных линз

Результат. Через 3 месяца в топографии наблюдался рисунок центрального острова (рис. 2). Это вызвало снижение остроты зрения (VA), более заметное через 3 месяца (таблица 1). Кроме того, оценки Эфрана показали центральное окрашивание 2 степени

(изображение 3). Была проведена повторная подборка линз, чтобы определить причину происхождения центрального острова, и была отмечена хорошая флюорограмма. Проверили, как пациент вставляет линзы, наблюдая, что пациент не использует искусственные слезы, когда вставляет линзы; процедуру манипуляции и очистки линз повторили, чтобы избежать возможных осложнений.

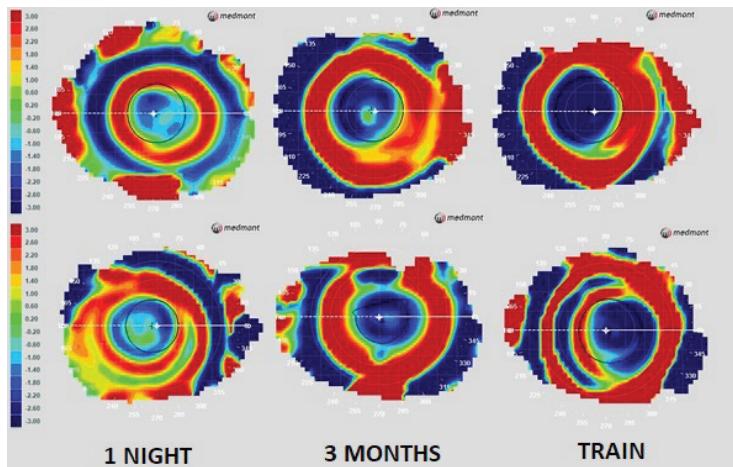
Рисунок 4. Топографии, полученные во время лечения.
Верхний (OD), нижний (OS)

Таблица 2 - Острота зрения VA logMAR

	Без рефракции		С рефракцией	
	Острота зрения VA OD	Острота зрения VA OS	Острота зрения VA OD	Острота зрения VA OS
исходное состояние	0,9	0,9	0,08	0,04
1 ночь	0,3	0,1	0,00	0,00
1 неделя	0,00	0,00	0,00	0,00
1 месяц	0,1	0,04	0,1	0,04
3 месяца	0,1	0,2	0,1	0,2
6 месяцев	0,00	0,08	0,00	0,08
12 месяцев	0,3	0,7	0,1	0,1

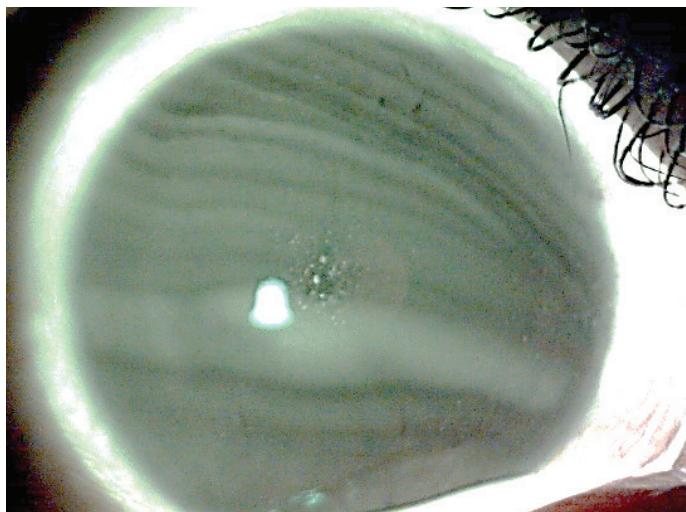


Рисунок 5. Окрашивание центральной роговицы

Выводы. Когда наблюдается центральный остров, это может быть связано с чрезмерным центральным прогибом или может быть вызвано окрашиванием центральной роговицы из-за прилипания линзы, поэтому мы должны узнать, что является источником. При установке и снятии ортokerатологической контактной линзы важно использовать искусственные слезы, чтобы уменьшить окрашивание роговицы и связанные с ним будущие осложнения. Поэтому, если центральный остров сохраняется из-за несоблюдения инструкции по применению, практикующий врач должен прекратить лечение, чтобы избежать дальнейших осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Swarbrick HA. Orthokeratology review and update. *Clin Exp Optom.* 2006;89(3):124-43.
2. Koffler BH, Sears JJ. Myopia control in children through refractive therapy gas permeable contact lenses: is it for real? *Am J Ophthalmol.* 2013;156(6):1076-81 e1.
3. Zhong Y, Chen Z, Xue F, Zhou J, Niu L, Zhou X. Corneal power change is predictive of myopia progression in orthokeratology. *Optom Vis Sci.* 2014;91(4):404-11.
4. Berntsen DA, Kramer CE. Peripheral defocus with spherical and multifocal soft contact lenses. *Optom Vis Sci.* 2013;90(11):1215-24.
5. Chen Z, Niu L, Xue F, Qu X, Zhou Z, Zhou X, et al. Impact of pupil diameter on axial growth in orthokeratology. *Optom Vis Sci.* 2012;89(11):1636-40.
6. Charman WN, Mountford J, Atchison DA, Markwell EL. Peripheral refraction in orthokeratology patients. *Optom Vis Sci.* 2006;83(9):641-8.
7. Queiros A, Lopes-Ferreira D, Yeoh B, Issacs S, Amorim-De-Sousa A, Villa-Collar C, et al. Refractive, biometric and corneal topographic parameter changes during 12 months of orthokeratology. *Clin Exp Optom.* 2020;103(4):454-62.
8. Kim WK, Kim BJ, Ryu IH, Kim JK, Kim SW. Corneal epithelial and stromal thickness changes in myopic orthokeratology and their relationship with refractive change. *PLoS One.* 2018;13(9):e0203652.
9. Potapova N, Wang G, Haji S, Asbell P. Corneal topography in corneal refractive therapy (CRT): a 1-month follow-up. *Eye Contact Lens.* 2004;30(3):166-8.
10. Lu F, Sorbara L, Simpson T, Fonn D. Corneal shape and optical performance after one night of corneal refractive therapy for hyperopia. *Optom Vis Sci.* 2007;84(4):357-64.
11. Villa-Collar C, Gonzalez-Mejome JM, Queiros A, Jorge J. Short-term corneal response to corneal refractive therapy for different refractive targets. *Cornea.* 2009;28(3):311-6.
12. Queiros A, Gonzalez-Mejome JM, Villa-Collar C, Gutierrez AR, Jorge J. Local steepening in peripheral corneal curvature after corneal refractive therapy and LASIK. *Optom Vis Sci.* 2010;87(6):432-9.
13. Walline JJ, Holden BA, Bullimore MA, Rah MJ, Asbell PA, Barr JT, et al. The current state of corneal reshaping. *Eye Contact Lens.* 2005;31(5):209-14.
14. Yoon JH, Swarbrick HA. Posterior corneal shape changes in myopic overnight orthokeratology. *Optom Vis Sci.* 2013;90(3):196-204.
15. Gonzalez-Mesa A, Villa-Collar C, Lorente-Velazquez A, Nieto-Bona A. Anterior segment changes produced in response to long-term overnight orthokeratology. *Curr Eye Res.* 2013;38(8):862-70.
16. Choo JD, Caroline PJ, Harlin DD, Papas EB, Holden BA. Morphologic changes in cat epithelium following continuous wear of orthokeratology lenses: a pilot study. *Cont Lens Anterior Eye.* 2008;31(1):29-37.
17. Wang J, Fonn D, Simpson TL, Sorbara L, Kort R, Jones L. Topographical thickness of the epithelium and total cornea after overnight wear of reverse-geometry rigid contact lenses for myopia reduction. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(11):4742-6.
18. Haque S, Fonn D, Simpson T, Jones L. Corneal and epithelial thickness changes after 4 weeks of overnight corneal refractive therapy lens wear, measured with optical coherence tomography. *Eye Contact Lens.* 2004;30(4):189-93; discussion 205-6.

19. Haque S, Fonn D, Simpson T, Jones L. Corneal refractive therapy with different lens materials, part 1: corneal, stromal, and epithelial thickness changes. *Optom Vis Sci.* 2007;84(4):343-8.
20. Lu F, Simpson T, Sorbara L, Fonn D. Malleability of the ocular surface in response to mechanical stress induced by orthokeratology contact lenses. *Cornea.* 2008;27(2):133-41.
21. Nieto-Bona A, Gonzalez-Mesa A, Nieto-Bona MP, Villa-Collar C, Lorente-Velazquez A. Short-term effects of overnight orthokeratology on corneal cell morphology and corneal thickness. *Cornea.* 2011;30(6):646-54.
22. Nieto-Bona A, Gonzalez-Mesa A, Nieto-Bona MP, Villa-Collar C, Lorente-Velazquez A. Long-term changes in corneal morphology induced by overnight orthokeratology. *Curr Eye Res.* 2011;36(10):895-904.
23. Cheung SW, Cho P. Does a two-year period of orthokeratology lead to changes in the endothelial morphology of children? *Cont Lens Anterior Eye.* 2018;41(2):214-8.
24. Lum E, Golebiowski B, Swarbrick HA. Changes in corneal subbasal nerve morphology and sensitivity during orthokeratology: Recovery of change. *Ocul Surf.* 2017;15(2):236-41.
25. Gonzalez-Mejome JM, Villa-Collar C, Queiros A, Jorge J, Parafita MA. Pilot study on the influence of corneal biomechanical properties over the short term in response to corneal refractive therapy for myopia. *Cornea.* 2008;27(4):421-6.
26. Yeh TN, Green HM, Zhou Y, Pitts J, Kitamata-Wong B, Lee S, et al. Short-term effects of overnight orthokeratology on corneal epithelial permeability and biomechanical properties. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54(6):3902-11.
27. Koffler BH, Smith VM. Myopia reduction using corneal refractive therapy contact lenses. *Eye Contact Lens.* 2004;30(4):223-6; discussion 30.
28. Jiang J, Lian L, Wang F, Zhou L, Zhang X, Song E. Comparison of Toric and Spherical Orthokeratology Lenses in Patients with Astigmatism. *J Ophthalmol.* 2019;2019:4275269.
29. Walline JJ, Rah MJ, Jones LA. The Children's Overnight Orthokeratology Investigation (COOKI) pilot study. *Optom Vis Sci.* 2004;81(6):407-13.
30. Solomon R, Donnenfeld ED, Azar DT, Holland EJ, Palmon FR, Pflugfelder SC, et al. Infectious keratitis after laser in situ keratomileusis: results of an ASCRS survey. *J Cataract Refract Surg.* 2003;29(10):2001-6.
31. Arance-Gil A, Gutierrez-Ortega AR, Villa-Collar C, Nieto-Bona A, Lopes-Ferreira D, Gonzalez-Mejome JM. Corneal cross-linking for Acanthamoeba keratitis in an orthokeratology patient after swimming in contaminated water. *Cont Lens Anterior Eye.* 2014;37(3):224-7.
32. Macsai MS. Corneal ulcers in two children wearing paragon corneal refractive therapy lenses. *Eye Contact Lens.* 2005;31(1):9-11.
33. Rah MJ, Deng L, Johns L, Lang J. A comparison of multipurpose and conventional 2-step rigid gas-permeable solutions with Paragon corneal refractive therapy lenses. *Optometry.* 2009;80(4):193-6.
34. Liang JB, Chou PI, Wu R, Lee YM. Corneal iron ring associated with orthokeratology. *J Cataract Refract Surg.* 2003;29(3):624-6.
35. Cho P, Chui WS, Mountford J, Cheung SW. Corneal iron ring associated with orthokeratology lens wear. *Optom Vis Sci.* 2002;79(9):565-8.
36. Rah MJ, Barr JT, Bailey MD. Corneal pigmentation in overnight orthokeratology: a case series. *Optometry.* 2002;73(7):425-34.
37. Gonzalez-Mejome JM, Gonzalez-Perez J, Garcia-Porta N, Diaz-Rey A, Parafita-Mato MA. Pigmented corneal ring associated with orthokeratology in Caucasians: case reports. *Clin Exp Optom.* 2012;95(5):548-52.
38. Gonzalez-Perez J, Villa-Collar C, Gonzalez-Mejome JM, Porta NG, Parafita MA. Long-term changes in corneal structure and tear inflammatory mediators after orthokeratology and LASIK. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(9):5301-11.
39. Gonzalez-Perez J, Villa-Collar C, Sobrino Moreiras T, Lema Gesto I, Gonzalez-Mejome JM, Rodriguez-Ares MT, et al. Tear film inflammatory mediators during continuous wear of contact lenses and corneal refractive therapy. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(8):1092-8.
40. Carracedo G, Gonzalez-Mejome JM, Pintor J. Changes in diadenosine polyphosphates during alignment-fit and orthokeratology rigid gas permeable lens wear. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(8):4426-32.
41. Carracedo G, Martin-Gil A, Fonseca B, Pintor J. Effect of overnight orthokeratology on conjunctival goblet cells. *Cont Lens Anterior Eye.* 2016;39(4):266-9.
42. Lorente-Velazquez A, Madrid-Costa D, Nieto-Bona A, Gonzalez-Mesa A, Carballo J. Recovery evaluation of induced changes in higher order aberrations from the anterior surface of the cornea for different pupil sizes after cessation of corneal refractive therapy. *Cornea.* 2013;32(4):e16-20.

SAFETY IN CORNEAL REFRACTIVE THERAPY FOR MYOPIA CONTROL

Laura Batres¹ PhD; Julia Bodas¹ Msc; Gonzalo Carracedo G² OD, PhD

¹ Department of Optometry and Vision, Faculty of Optic and Optometry, Universidad complutense de Madrid, Madrid, Spain

Orthokeratology is a clinical technique that uses specially designed and fitted contact lenses to reshape the cornea temporarily for modifying or avoiding the patient refractive error. The main clinical application of orthokeratology is the reduction of myopia through flattening the center of the cornea and steepening the periphery, although there are lens designs for other refractive errors as an astigmatism, hyperopia and presbyopia(1).

In the last years orthokeratology has been proposed as a treatment for myopia progression. It has been established that the corneal changes provoked by orthokeratology lenses modify the peripheral refraction, from hyperopic to myopic peripheral refraction(2). The role of peripheral refraction in the axial length progression control has been described in several studies(3-6). The corneal topographic changes induced by orthokeratology lens wearing have been reported in several studies(7, 8). A successful orthokeratology treatment makes a central flattened zone named treatment zone and a peripheral steepened zone called ring zone, coinciding with the corneal clearance seen in the fluorescein pattern, under the edge of the optic zone and the reverse curve zone. It is clear that centration of the treatment depends of the lens location in the closed eye during the night. The dioptric change in apical corneal power that results from central corneal flattening in orthokeratology has been reported to correlate strongly with the change in refractive error. Potapova et al. published a study performed with CRT fitted in 29 healthy patients(9). They evaluated the topographic changes after 1 month of wearing CRT contact lenses. They found that mean corneal K-readings decreased at month of wearing, being statistically significant when was compared with baseline ($p<0.05$).

In another study performed by Lu et al. they evaluated the effect of one night CRT wearing for hyperopia in the topographic parameters(10). They found that the central cornea steepened, and the mid-periphery flattened, returning to baseline at 28 hours of discontinuation.

Villa-Collar et al. investigate the short-term variations in corneal topography within the first 3 hours of CRT lens wear under open eye conditions and the recovery of the effect during an additional 3-hour period after lens removal(11). Overall, patients with -4.00 D showed that changes progressed more rapidly than in the patients with -2.00 D, and they also took more time to recover after lens removal. On another hand, Queiros et al. compared the topographic changes in the horizontal meridian between CRT contact lenses and LASIK refractive surgery(12). They found a statistically significant

increase in the mean corneal K-readings more pronounced after CRT treatment than LASIK.

It was assumed that the cornea is molded towards the back surface shape of the contact lens as a result of the pressure exerted by the lens over the cornea. Initially, was generally supposed that the corneal tissue response to orthokeratology was an overall bending and consequent a flattening(13). There is some controversial regarding corneal back surface suffers changes by the orthokeratology wearing. Yoon et al. found that no statistically significant changes in posterior corneal apical radius of curvature during 14 days of overnight orthokeratology(14). However, Gonzalez-Mesa et al. found that a significant reduction in anterior chamber depth and flattened of posterior corneal radius was observed after 15 days of wear CRT contact lenses(15). More studies should be conducted to clarify what is the corneal response to orthokeratology pressure.

The corneal epithelium is the most altered tissue for orthokeratology lenses. Choo et al. performed a study in an animal model to evaluate the effect of CRT lenses over corneal epithelium and they found that epithelial thickness in myopic corrected eyes showed progressive thinning in the center and progressive thickening in the mid-periphery with increased lens wearing time(16). With humans, Wang et al. found that immediately after removal of the CRT lens, after one night of wearing, the central epithelium was $5.1\pm4.5\%$ thinner than baseline and the epithelium in the mid-periphery showed significant thickening(17). Others authors found after one month of CRT wearing that the central epithelium thinned by 7.3%, and the mid-peripheral epithelium thickened by 13% being recovered the baseline values three days after the study

completion(18-20). A short-term effect of overnight orthokeratology on corneal cell morphology has been studied with CRT lenses. Nieto-Bona et al. evaluated with a confocal microscope the effect of orthokeratology lens wearing over all layers of the cornea(21). They found that no significant changes in either endothelial cell, neither stromal cell density or nerve plexus were observed after 1 month of CRT wearing, suggesting that the corneal epithelium is the principal structure affected by the mechanical forces exerted by the orthokeratology lenses, in this case CRT. The same research group performed the same study but long-term, evaluating the corneal morphology after one year of CRT wearing finding that no significant changes in endothelial cell density were observed over time but polymegathism increased significantly and corneal thickness, Bowman layer thickness, sub-basal plexus thickness and epithelial thickness were reduced in the central cornea but the stroma was thickened(22). Apart of corneal epithelium, only it has been studied the endothelium in orthokeratology wearers and the results were similar to Nieto-Bona et al. study (23)

Orthokeratology lens reduces the corneal sensitivity that it recovers with cessation of lens wear. Changes to nerve morphology induced by OK lens wear, however, appear to recover more slowly (24). Biomechanical parameters have also been studied in orthokeratology. González-Méijome et al. studied the correlation between corneal response to corneal refractive therapy and the biomechanical properties of the cornea (25). They found a faster response and recovery for corneas with lower resistance. On the other hand, besides corneal epithelium permeability, Yeh et al. studied the corneal biomechanical properties after CRT lens wearing (26). Orthokeratology caused a decreasing corneal hysteresis and corneal resistance factor, but the changes were not clinically significant compared with diseased and postsurgical cases. Asian individuals with lower baseline corneal hysteresis responded slower to the therapy based on early uncorrected VA and over-refraction measurements.

There are several studies regarding visual outcomes with orthokeratology contact lenses. It is expected to get reductions of myopia up -4.00 D without

complications. Koffler et al. found that they can correct myopia up -7.00 D with CTR lenses (27). Also, all patients improved their visual acuity without correction. They concluded that the CRT lens is an effective modality for temporary myopic correction for a restricted subset of myopic candidates. Those with a spherical manifest refraction between 1.00 and 6.00 D and up to 1.50 D of astigmatism can expect a good outcome with these lenses.

Changes in the astigmatism with different toric orthokeratology lens designs have been shown to be effective in reducing astigmatism greater than 1.50 D compared the safety and efficacy of toric versus spherical orthokeratology lenses in moderate and high astigmatism, demonstrating that the toric design helps to reduce lens decentration (28).

Visual outcomes have also been evaluated in children. Walline et al. designed a COOKI study to investigate the effects on visual quality and adverse events of orthokeratology fitted in children(29). The conclusion was Overnight corneal reshaping contact lenses are efficacious for young myopic patients, and no children experienced a serious adverse event during the study.

Advancement in lens material not only has increased the rate at which orthokeratology can reach its maximum effect, but also it has increased safety. The original lens material used in orthokeratology, polymethyl methacrylate, had a negligible oxygen transmission, causing them to be unsafe for extended wear. The material used in today's overnight extended wear gas permeable lenses have a Dk value ranging from 49 to 163, indicating high oxygen permeability and reduced risk of infection. There has been a total of 123 instances of microbial keratitis in orthokeratology patients reported between 1997 and 2007. Most of the reported cases were found in East Asian children ranging in age from 9 to 15 years of age, mainly due to inappropriate lens care, patient not following practitioner's instructions, and continuation of lens wear despite discomfort. Common organisms found were *Pseudomonas aeruginosa* and *Acanthamoeba*. Another studies found an incidence of microbial keratitis of 7.7 per 10,000 patient/year of wear, making orthokeratology wearers only slightly more susceptible to infection than daily soft contact lens wearers at 4.1 per 10,000 and better than 30-day extended wear silicone hydrogel lens wearers to be 14.4 per 10,000 patient/year of wear(2). Also, the incidence of orthokeratology is slightly less than LASIK surgery with an incidence of 9 per 10,000 patient/year(30). Arance-Gil et al. showed a case of microbial keratitis by *Acanthamoeba* in a CRT lens wearer after having bathed in a swimming pool that was poorly maintained(31). Another two cases of ulcers have been described in 2005 provoked by bacterial infection, probably due to wrong cleaning and maintenance of the lenses (32).

It is clear that cleaning and maintenance of orthokeratology lenses is critical for diminishing or avoiding future ocular infection. No studies have been performed to evaluate the best system to maintain the orthokeratology lenses. Only there is a study compared different solutions in CRT wearers and they concluded that patients preferred Boston Simplus to Boston Advance with corneal reshaping

lens wear when evaluated for comfort, unaided daytime vision, and care and handling (33).

Corneal edema, inflammation, dry eye symptoms, corneal staining and corneal pigmentation has been considered as adverse events during orthokeratology contact lens wear. Haque et al. performed a study to assess the corneal swelling response to two myopic correction corneal refractive therapy (CRT) lenses of varying Dk/t values, worn for a single night(19). They found that the higher-Dk/t material caused significantly less overnight corneal and stromal swelling than the lower-Dk/t material, which reinforces the need to prescribe lenses with high Dk/t for overnight wear. Neither central epithelial thinning nor paracentral thickening are significantly affected by Dk/t. Similar corneal swelling has been reported with other orthokeratology designs.

The presence of a pigmented ring in the cornea of orthokeratology wearers has attracted interest from the clinical community because this has been reported in a significant number of Asian patients from Hong Kong and Taiwan(34, 35). Rah et al. reported various cases in CRT wearers being more prominent in patients with dark iris and in patients with higher baseline refractive errors(36). They concluded that it does not appear to affect visual acuity nor does it appear to be adverse in nature. Also, Gonzalez-Mejome et al. reported two cases of pigmentation ring in Caucasian wearers, reducing the potential role of an ethnic link(37).

Regarding inflammation of the ocular surface Gonzalez-Perez et al. (38, 39) evaluated the concentration of different mediators of inflammation, related with dry eye after orthokeratology, soft contact lenses in continuous-wear basis and LASIK surgery. They found an increase of some pro-inflammatory molecules in orthokeratology wearers, related with the epithelial changes done by the reverse geometry lenses. Carracedo et al. evaluated the signs and symptoms of dry eye in CRT wearers and they did not find that orthokeratology produced symptoms or signs of ocular dryness, which could be a potential advantage over soft contact lenses in terms of contact lens-induced dryness. This increasing of inflammatory mediators in tears of orthokeratology wearers is not clinically relevant. On another hand, the corneal staining seems similar with gas

permeable lens in daily wear basis and overnight orthokeratology(40). A short-term study of the same researchers shown improves in goblet cells density and dry eye symptomatology in orthokeratology wearers (41).

Finally, the severity of corneal changes and adverse events reported above should be evaluated in terms of reversible capability of the therapy. It is evident that the severity would be greater if corneal changes by orthokeratology are irreversible. The most important studies about that have been performed with CRT lenses (22), demonstrating that the majority of corneal changes provoked by orthokeratology lenses are reversible after contact lens discontinuation(42).

Case 1. Diagnosis and treatment. A 14-year-old woman with myopia since age 11, living in Madrid, Spain. She has never worn contact lenses. She refers poor far distance vision with frequent changes in prescription. During her last check-up, orthokeratology treatment was recommended to control the myopia. Her mother had myopia and her father was emmetropic. There is no other relevant systemic or ocular history.

Current refraction: OD -2.00 D VA 0.0 logMAR y OS -1.75 D VA 0.0 logMAR. Topography: OD: 43.00 D x 43.50 D; e (0.42); OS: 42.80 D x 43.80 D e (0.46). Myopia control treatment began with orthokeratology. The parameters of fitted lenses were (image 1): OD CRT standard 85-525-32-10.50 and OS CRT DA 83-525/550-32-10.50. A periodic checks-up were made during 12 months with axial length measurement.



Image 1. Fitted lenses

Results. The evolution of high contrast VA and axial length variation are shown in Table 1. The comparison of the initial topography and after 12 months is shown in image 2. After 12 months, the

reversibility of the treatment was assessed after 1 month without orthokeratology lenses. The axial length values did not change. Subjective refraction after a month without wearing the lenses was similar than baseline.

Table 1. Visual Acuity and Axial Length values

	without refraction		with refraction		axial length (mm)	
	VA OD	VA OS	VA OD	VA OS	OD	OS
baseline	0.68	0.68	0.00	0.00	25.00	24.73
1n	0.30	-0.2	-0.1	-0.2	--	--
1w	-0.1	-0.1	-0.1	-0.1	--	--
1m	-0.1	-0.2	-0.1	-0.2	25.00	24.78
3m	-0.16	-0.18	-0.16	-0.18	24.96	24.78
6m	-0.2	-0.1	-0.2	-0.1	24.89	24.72
12m	-0.14	-0.2	-0.14	-0.2	24.94	24.78
post-treatment	0.66	0.44	-0.14	-0.14	25.02	24.86

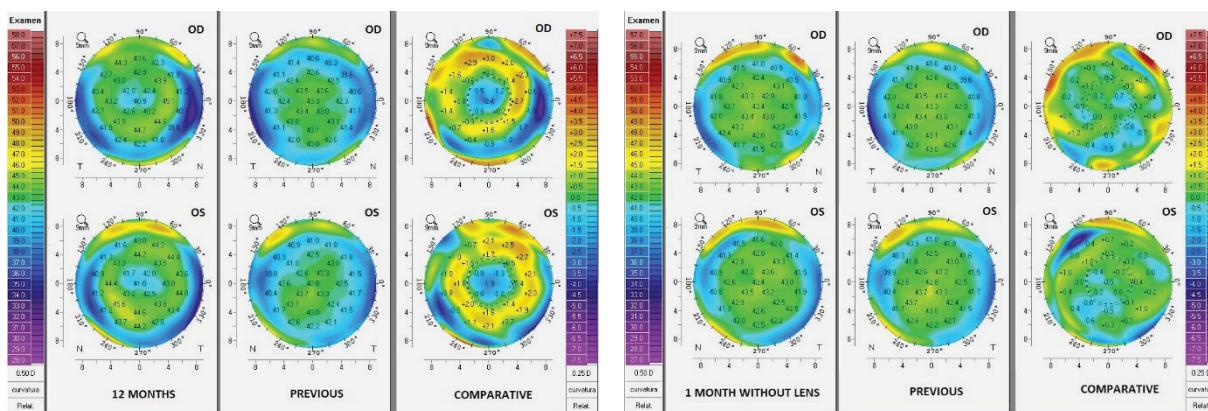


Image 2: Comparative topographies during the treatment and after treatment

Conclusions. It has been observed how the visual acuity and refraction kept stable during all time of wearing, as well as the axial length, which indicates a stabilization of a possible myopic progression. Currently, orthokeratology is proposed as an effective and safe myopic control treatment compared to other pharmacological or optical correction alternatives.

Case 2. Diagnosis and treatment. A 15-year-old woman who wears soft

contact lenses (CL). She came to the clinic because of her myopia since she was 10 years old and her family has myopia. Current refraction: OD -3.00 D, OS -3.25 D ; VA RE: 0.08 LE:0.04 (LogMAR); Topography: OD: 43.8D x 44.1D e(0.67); OS: 43.7D x 44.6D e(0.72).

Image 1 shows a centered and optimal fluorogram during the fitting. OD CRT 8.5-550-32 -10.50 and OS CRT DA 8.5-550&575-31-10.50.

After fitting, the insertion and removal of the lens using an artificial tear (AT) is explained, as well as the importance of good hygiene with the maintenance system.

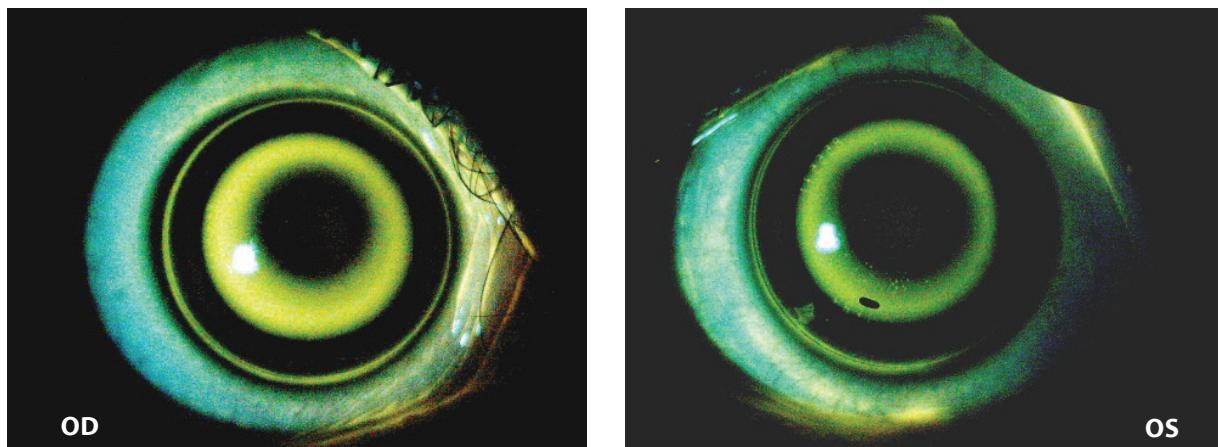


Image 3: Orthokeratology contact lenses fluorogram

Results. After 3 months, a central island pattern was observed in the topography (Image 2). This caused a decrease in VA, being more marked at 3 months (Table 1). Furthermore, the Efron scores showed a central staining of grade 2 (Image 3). The fitting of the lenses was revised to know the origin of the central island, and it was observed

a good fluorogram. The manipulation was checked, observing that the patient did not insert the lenses with tears; the procedure of manipulation and cleaning of the lenses was repeated to avoid possible complications.

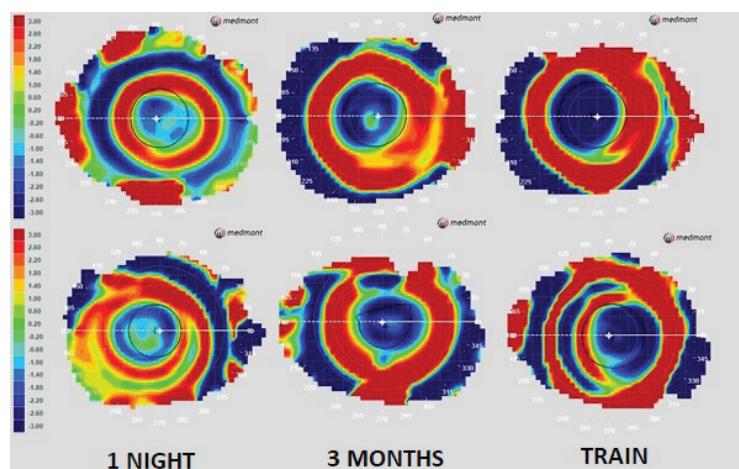


Image 4: Topographies obtained during the treatment.
Upper (OD). Lower (OS)

Table 2: Visual acuity logMAR

	Without refraction		With refraction	
	VA OD	VA OS	VA OD	VA OS
baseline	0.9	0.9	0.08	0.04
1N	0.3	0.1	0.00	0.00
1W	0.00	0.00	0.00	0.00
1M	0.1	0.04	0.1	0.04
3M	0.1	0.2	0.1	0.2
6M	0.00	0.08	0.00	0.08
12M	0.3	0.7	0.1	0.1

Conclusions. When a central island is observed, it may be due to an excessive central sagitta or it may be caused by a central corneal staining by adherence of the lens, so we must know what the origin is. For the insertion and removal of the OK contact lens, it is important to use artificial tears to reduce corneal staining and future complications associated with it. Therefore, if the central island persists due to not comply with guidelines, the practitioner should discontinue the treatment to avoid further complications.

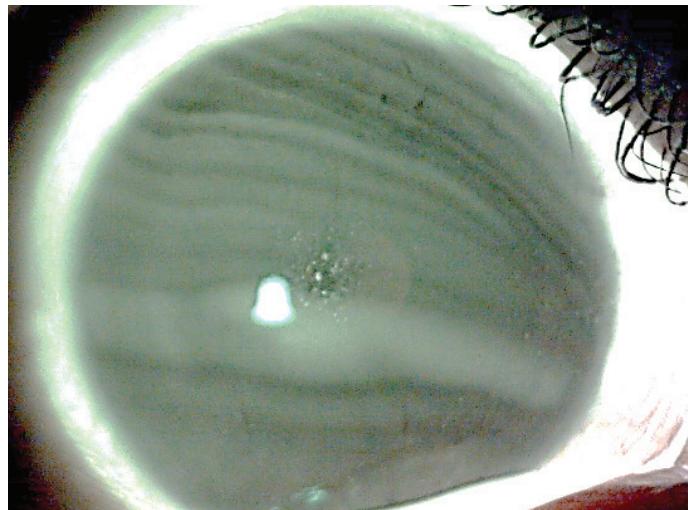


Image 5: Central corneal staining

REFERENCES

1. Swarbrick HA. Orthokeratology review and update. *Clin Exp Optom.* 2006;89(3):124-43.
2. Koffler BH, Sears JJ. Myopia control in children through refractive therapy gas permeable contact lenses: is it for real? *Am J Ophthalmol.* 2013;156(6):1076-81 e1.
3. Zhong Y, Chen Z, Xue F, Zhou J, Niu L, Zhou X. Corneal power change is predictive of myopia progression in orthokeratology. *Optom Vis Sci.* 2014;91(4):404-11.
4. Berntsen DA, Kramer CE. Peripheral defocus with spherical and multifocal soft contact lenses. *Optom Vis Sci.* 2013;90(11):1215-24.
5. Chen Z, Niu L, Xue F, Qu X, Zhou Z, Zhou X, et al. Impact of pupil diameter on axial growth in orthokeratology. *Optom Vis Sci.* 2012;89(11):1636-40.
6. Charman WN, Mountford J, Atchison DA, Markwell EL. Peripheral refraction in orthokeratology patients. *Optom Vis Sci.* 2006;83(9):641-8.
7. Queiros A, Lopes-Ferreira D, Yeoh B, Issacs S, Amorim-De-Sousa A, Villa-Collar C, et al. Refractive, biometric and corneal topographic parameter changes during 12 months of orthokeratology. *Clin Exp Optom.* 2020;103(4):454-62.
8. Kim WK, Kim BJ, Ryu IH, Kim JK, Kim SW. Corneal epithelial and stromal thickness changes in myopic orthokeratology and their relationship with refractive change. *PLoS One.* 2018;13(9):e0203652.
9. Potapova N, Wang G, Haji S, Asbell P. Corneal topography in corneal refractive therapy (CRT): a 1-month follow-up. *Eye Contact Lens.* 2004;30(3):166-8.
10. Lu F, Sorbara L, Simpson T, Fonn D. Corneal shape and optical performance after one night of corneal refractive therapy for hyperopia. *Optom Vis Sci.* 2007;84(4):357-64.
11. Villa-Collar C, Gonzalez-Mejome JM, Queiros A, Jorge J. Short-term corneal response to corneal refractive therapy for different refractive targets. *Cornea.* 2009;28(3):311-6.
12. Queiros A, Gonzalez-Mejome JM, Villa-Collar C, Gutierrez AR, Jorge J. Local steepening in peripheral corneal curvature after corneal refractive therapy and LASIK. *Optom Vis Sci.* 2010;87(6):432-9.
13. Walline JJ, Holden BA, Bullimore MA, Rah MJ, Asbell PA, Barr JT, et al. The current state of corneal reshaping. *Eye Contact Lens.* 2005;31(5):209-14.
14. Yoon JH, Swarbrick HA. Posterior corneal shape changes in myopic overnight orthokeratology. *Optom Vis Sci.* 2013;90(3):196-204.
15. Gonzalez-Mesa A, Villa-Collar C, Lorente-Velazquez A, Nieto-Bona A. Anterior segment changes produced in response to long-term overnight orthokeratology. *Curr Eye Res.* 2013;38(8):862-70.
16. Choo JD, Caroline PJ, Harlin DD, Papas EB, Holden BA. Morphologic changes in cat epithelium following continuous wear of orthokeratology lenses: a pilot study. *Cont Lens Anterior Eye.* 2008;31(1):29-37.
17. Wang J, Fonn D, Simpson TL, Sorbara L, Kort R, Jones L. Topographical thickness of the epithelium and total cornea after overnight wear of reverse-geometry rigid contact lenses for myopia reduction. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(11):4742-6.
18. Haque S, Fonn D, Simpson T, Jones L. Corneal and epithelial thickness changes after 4 weeks of overnight corneal refractive therapy lens wear, measured with optical coherence tomography. *Eye Contact Lens.* 2004;30(4):189-93; discussion 205-6.

19. Haque S, Fonn D, Simpson T, Jones L. Corneal refractive therapy with different lens materials, part 1: corneal, stromal, and epithelial thickness changes. *Optom Vis Sci.* 2007;84(4):343-8.
 20. Lu F, Simpson T, Sorbara L, Fonn D. Malleability of the ocular surface in response to mechanical stress induced by orthokeratology contact lenses. *Cornea.* 2008;27(2):133-41.
 21. Nieto-Bona A, Gonzalez-Mesa A, Nieto-Bona MP, Villa-Collar C, Lorente-Velazquez A. Short-term effects of overnight orthokeratology on corneal cell morphology and corneal thickness. *Cornea.* 2011;30(6):646-54.
 22. Nieto-Bona A, Gonzalez-Mesa A, Nieto-Bona MP, Villa-Collar C, Lorente-Velazquez A. Long-term changes in corneal morphology induced by overnight orthokeratology. *Curr Eye Res.* 2011;36(10):895-904.
 23. Cheung SW, Cho P. Does a two-year period of orthokeratology lead to changes in the endothelial morphology of children? *Cont Lens Anterior Eye.* 2018;41(2):214-8.
 24. Lum E, Golebiowski B, Swarbrick HA. Changes in corneal subbasal nerve morphology and sensitivity during orthokeratology: Recovery of change. *Ocul Surf.* 2017;15(2):236-41.
 25. Gonzalez-Mejome JM, Villa-Collar C, Queiros A, Jorge J, Parafita MA. Pilot study on the influence of corneal biomechanical properties over the short term in response to corneal refractive therapy for myopia. *Cornea.* 2008;27(4):421-6.
 26. Yeh TN, Green HM, Zhou Y, Pitts J, Kitamata-Wong B, Lee S, et al. Short-term effects of overnight orthokeratology on corneal epithelial permeability and biomechanical properties. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(6):3902-11.
 27. Koffler BH, Smith VM. Myopia reduction using corneal refractive therapy contact lenses. *Eye Contact Lens.* 2004;30(4):223-6; discussion 30.
 28. Jiang J, Lian L, Wang F, Zhou L, Zhang X, Song E. Comparison of Toric and Spherical Orthokeratology Lenses in Patients with Astigmatism. *J Ophthalmol.* 2019;2019:4275269.
 29. Walline JJ, Rah MJ, Jones LA. The Children's Overnight Orthokeratology Investigation (COOKI) pilot study. *Optom Vis Sci.* 2004;81(6):407-13.
 30. Solomon R, Donnenfeld ED, Azar DT, Holland EJ, Palmon FR, Pflugfelder SC, et al. Infectious keratitis after laser in situ keratomileusis: results of an ASCRS survey. *J Cataract Refract Surg.* 2003;29(10):2001-6.
 31. Arance-Gil A, Gutierrez-Ortega AR, Villa-Collar C, Nieto-Bona A, Lopes-Ferreira D, Gonzalez-Mejome JM. Corneal cross-linking for Acanthamoeba keratitis in an orthokeratology patient after swimming in contaminated water. *Cont Lens Anterior Eye.* 2014;37(3):224-7.
 32. Macsai MS. Corneal ulcers in two children wearing paragon corneal refractive therapy lenses. *Eye Contact Lens.* 2005;31(1):9-11.
 33. Rah MJ, Deng L, Johns L, Lang J. A comparison of multipurpose and conventional 2-step rigid gas-permeable solutions with Paragon corneal refractive therapy lenses. *Optometry.* 2009;80(4):193-6.
 34. Liang JB, Chou PI, Wu R, Lee YM. Corneal iron ring associated with orthokeratology. *J Cataract Refract Surg.* 2003;29(3):624-6.
 35. Cho P, Chui WS, Mountford J, Cheung SW. Corneal iron ring associated with orthokeratology lens wear. *Optom Vis Sci.* 2002;79(9):565-8.
 36. Rah MJ, Barr JT, Bailey MD. Corneal pigmentation in overnight orthokeratology: a case series. *Optometry.* 2002;73(7):425-34.
 37. Gonzalez-Mejome JM, Gonzalez-Perez J, Garcia-Porta N, Diaz-Rey A, Parafita-Mato MA. Pigmented corneal ring associated with orthokeratology in Caucasians: case reports. *Clin Exp Optom.* 2012;95(5):548-52.
 38. Gonzalez-Perez J, Villa-Collar C, Gonzalez-Mejome JM, Porta NG, Parafita MA. Long-term changes in corneal structure and tear inflammatory mediators after orthokeratology and LASIK. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(9):5301-11.
 39. Gonzalez-Perez J, Villa-Collar C, Sobrino Moreiras T, Lema Gesto I, Gonzalez-Mejome JM, Rodriguez-Ares MT, et al. Tear film inflammatory mediators during continuous wear of contact lenses and corneal refractive therapy. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(8):1092-8.
 40. Carracedo G, Gonzalez-Mejome JM, Pintor J. Changes in diadenosine polyphosphates during alignment-fit and orthokeratology rigid gas permeable lens wear. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(8):4426-32.
 41. Carracedo G, Martin-Gil A, Fonseca B, Pintor J. Effect of overnight orthokeratology on conjunctival goblet cells. *Cont Lens Anterior Eye.* 2016;39(4):266-9.
 42. Lorente-Velazquez A, Madrid-Costa D, Nieto-Bona A, Gonzalez-Mesa A, Carballo J. Recovery evaluation of induced changes in higher order aberrations from the anterior surface of the cornea for different pupil sizes after cessation of corneal refractive therapy. *Cornea.* 2013;32(4):e16-20.
- Disclosure: The authors do not have any financial interest on the materials and instruments used in this study.