



A Gyermekszemészeti és Strabológiai Világtársaság (WSPOS) 2023-as konszenzusos nyilatkozata a rövidlátásról



A rövidlátás progressziójának lassítását célzó beavatkozás lehetőségei

A myopia (hétköznapi néven rövidlátás) világszerte egyre gyakoribb. Ma már vannak bizonyítékok arra, hogy a genetikai tényezők mellett számos környezeti tényező is hozzájárul a rövidlátás kialakulásához. Köztudott, hogy a gyermekkori rövidlátás gyakori formáit a szemtengely megnyúlása (azaz a hosszabb szemgolyó) okozza. A rövidlátással kapcsolatos legújabb kutatások eredményeként egyértelművé vált, hogy a folyamatba való korai beavatkozás bizonyos módozatai lassítják a szemtengelyhossz növekedését és ezáltal a rövidlátás potenciális előrehaladtát. A rövidlátók kis százalékánál a szemtengelyhossz megnyúlása kóros mértéket ölt, és ez szürkehályog, zöldhályog, retinaleválás, kancsalság (ún. 'heavy eye' vagy „nehéz szem” szindróma), valamint a rövidlátással összefüggő makulopátia fokozott kockázatával jár. Emellett korrigálatlan rövidlátás esetén romolhat a látásteljesítmény és ez a pályaválasztást is befolyásolhatja. Egyelőre nem teljesen egyértelmű, hogy az új terápiás lehetőségek képesek-e megelőzni vagy csökkenteni ezeket a szövődményeket, bár vannak józan elméleti megfontolások arra nézve, hogy ezt feltételezzük. Ebben a konszenzus nyilatkozatban az általunk ismertett valamennyi beavatkozási lehetőség olyan vizsgálatokon alapul, amelyek statisztikailag és klinikailag szignifikáns hatást mutattak.

Ami nem működik vagy minimális hatással bír

Alulkorrekció: A prospektív klinikai vizsgálatokból származó adatok arra utalnak, hogy a rövidlátás alulkorrekciója növeli, vagy nincs hatása a rövidlátás progressziójára²⁻⁷. Az alulkorrekció nem lassítja a rövidlátás progresszióját és a továbbiakban nem javasolt.

Lyuk szemüveg: Nincs hatása.

Kék fényt szűrő szemüveglencse: Nincs hatása.

Bifokális szemüveglencse: Az Egyesült Államokban, Finnországban és Dániában végzett randomizált klinikai vizsgálatok nem mutatták ki a rövidlátás jelentős lassulását önmagában a bifokális szemüveg alkalmazásával⁸⁻¹¹. Az egyetlen ígéretes eredményt, 39%-os csökkenést Cheng és munkatársai írták le kanadai-kínai gyermekek egy csoportjánál, de ezt más vizsgálatok nem támasztották alá¹².

Progresszív szemüveglencse: A progresszív szemüveglencsék (PALs: progressive addition lenses) használata viszonylag kis kezelési hatást eredményezett¹³⁻¹⁷. A rövidlátás korrekcióját értékelő vizsgálat (COMET, multientrikus, randomizált, kettős vak klinikai vizsgálat) arra a következtetésre jutott, hogy a teljes korrigált 3 éves kezelési hatás statisztikailag szignifikáns ugyan, de klinikailag nem jelentős¹⁸. A 3 éves kezelési hatása 5 év elteltével még tovább csökkent^{19,20}. Összességében a multifokális lencsék (bifokális szemüvegek vagy progresszív lencsék) kis hatást mutattak a rövidlátás progressziójának lassításában.

Perifériás plusz/defókuszáló szemüveglencse: Bár feltételezték, hogy a retina perifériáján tapasztalható hyperopiás defókusz okozhat további axiális megnyúlást, a relatív perifériás hyperopiás defókusz csökkentésére kifejlesztett aszférikus szemüveglencsék nem vezettek a rövidlátás progressziójának lassulásához, vagy a tengelyhossz megnyúlás jelentős csökkenéséhez²¹⁻²³. A pozitívan aszférikus PAL (PA-PALs) lencsék esetében sem találtak pozitív hatást. Ezeknél a lencséknel a perifériás defókusz korrekciót progresszív addíciós zónával kombinálták, hogy közeli munka során csökkentsék az akkomodációs hiányt és távolra nézéskor a retina perifériáján hyperopiás defókuszt hozzanak létre²⁴. Felhívjuk a figyelmet arra, hogy az alábbiakban szó lesz még olyan újabb lencsetípusokról, amelyek a perifériás defókuszt alkalmazzák, és hatékonyak bizonyulnak.

Nappali egyfókuszú lágyszemüveglencse/kemény gázáteresztő kontaktlencse: A rövidlátás progressziójának és a tengelyhossz megnyúlásának csökkentésében nem, vagy csak kis mértékben tapasztaltak pozitív hatást az egyfókuszú kontaktlencsét vagy merev gázáteresztő kontaktlencsét viselő gyermekeknél²⁵⁻³².

Életmódbeli változtatások

A szabadban töltött idő növelése:

Míg a kezdeti vizsgálatoktól ^{33,34} a legújabbakig ^{35,36} minden bizonyíték arra utal, hogy a szabadban töltött idő növelése hatékonyan megelőzi a rövidlátás kialakulását, az még mindig nem világos, hogy a szabadban töltött idő hatékonyan lassítja-e a progressziót a már rövidlátó szemeknél; egyes tanulmányok szerint igen ³⁶, mások szerint nem ³⁵. A COVID- világvárhoz kapcsolódó lezárások idején zárt térben tartózkodó 6-8 éves gyermekek vizsgálatai jelentős myopiás változást mutattak ki ³⁷⁻³⁹. A tanács tehát az, hogy ha a szülők rövidlátók, de a gyermek nem, akkor legalább 2 óra ^{3,4} napfényben való tartózkodás segít megelőzni a rövidlátás kialakulását. A napi 2 óra napfényben eltöltött idő kis életmódbeli változást jelent és még akkor is hasznos lehet, ha a rövidlátás már kialakult. [\[Lásd még a WSPOS „Napfény expozíció és a gyermek szeme” című konszenzus nyilatkozatát\].](#)

Csökkentett idejű okostelefonozás / közel digitális készülékhasználat / közeli feladatvégzés:

Az 1989 és 2014 között közzétett összes releváns adatot áttekintő szisztematikus összefoglaló és metaanalízis szerint a közeli munkavégzéssel töltött több idő a rövidlátás nagyobb kockázatával jár együtt; a rövidlátás esélye heti egy dioptria-órányi közeli munkavégzés hatására 2%-kal nőtt ⁴⁰. A közeli munkavégzés és a fényintenzitás objektív mérései alapján a <20 cm-es munkatávolság a fényintenzitástól függetlenül a myopia progressziójának kockázati tényezőjének bizonyult ⁴¹. Nemcsak a közeli munkavégzés, hanem a fokozott okostelefon-használat is összefüggésbe hozható a rövidlátás növekedésével ⁴⁰. A COVID-19 zárlat alatt az okostelefonon vagy táblagépen vs. televízió vagy projektoron végzett otthoni munkavégzés összehasonlítása során, a televízióval vagy projektorral végzett munka esetén kisebb myopiás eltolódást tapasztaltak 7-12 éves gyermekeknél, mint az okostelefonokat vagy táblagépeket használóknál. Talán még ennél is fontosabb, hogy a félhomályban végzett közeli munka szintén a rövidlátás progressziójának lehetséges kockázati tényezőjének bizonyult ⁴⁰. Egy nemrégiben készült szisztematikus összefoglaló és metaanalízis ⁴² arra az értelmezésre jutott, hogy az okoseszköz-expozíció összefüggésbe hozható a rövidlátás fokozott kockázatával. Nem világos azonban, hogy ez önmagában a digitális eszközök használatával vagy az ezek miatti viselkedésbeli változással függ össze.

A közeli feladatok manapság az oktatás mindennapos részét képezik ⁴³. Nem világos, hogy a közeli feladatok során tartott szünet védelmet nyújt-e a rövidlátás kialakulása szempontjából. Az azonban védő hatású lehet, ha megóvjuk a gyermekeket attól, hogy félhomályban (főleg este/éjszaka az ágyukban) olvassanak. Az otthon tanuló gyermekek esetében a kezdeti bizonyítékok arra utalnak, hogy a televízió vagy projektor használata és a látótávolság növelése, legalábbis a 20 cm-nél nagyobb olvasótávolság, szintén védő hatásúnak tűnik.

Optikai kezelés

Szemüveglencsék:

Számos viszonylag új lencsetípus létezik, de jelenleg azok, amelyről a legtöbb adat érhető el, a D.I.M.S. és a H.A.L. lencsék.

Defocus-Incorporated Multisegment (D.I.M.S.) szemüveglencsék: Ez a kettős-fókuszú szemüveglencse egy 9 mm átmérőjű központi, távoli optikai zónát tartalmaz, ezt gyűrű alakban középperifériás zóna veszi körül, amely több (396) kis kerek, kb. 1,03 mm átmérőjű, +3,50 dioptriás addíciós szegmenst tartalmaz. Ezáltal egyszerre biztosítja a tiszta központi látást és a miopiás defókuszt a perifériás retinán. Egy kétéves, kettős vak, randomizált vizsgálatban, amelyben 183 rövidlátó, 8-13 éves kor közötti kínai gyermek vett részt (93 DIMS-csoport / 90 kontrollcsoport) a rövidlátás-kontroll hatása 50%-os volt. A DIMS-csoportban két év alatt a rövidlátás átlagos progressziója alacsonyabb volt ($-0,41 \pm 0,06$ D), mint az egyfókuszú szemüveglencsét viselő kontrollcsoportban ($-0,85 \pm 0,08$ D). Az átlagos axiális megnyúlás is kisebb volt a DIMS-csoportban, mint az egyfókuszú szemüveglencsét viselő csoportban ($0,21 \pm 0,02$ mm vs. $0,55 \pm 0,02$ mm) ⁴⁴. Bár az ezt követő 3 éves vizsgálat azt mutatta, hogy a rövidlátás-kontroll hatása harmadik évben is fennmaradt azoknál a gyermekeknél, akik az előző 2 évben DIMS szemüveglencsét használtak, és ez a hatás az egyfókuszú lencséről DIMS-lencsére váltó gyermekeknél is kimutatható volt, a vizsgálat nem volt randomizált ⁴⁵. A DIMS- lencsék rövidlátást szabályozó hatása jobb volt a kiinduláskor relatív túllátó perifériás fénytöréssel (RPR) rendelkező gyermekeknél, mint a rövidlátó RPR-rel rendelkezőknél. ⁴⁶ Ezen túl, temporális és nazális tekintési irányokban a látóélesség a DIMS lencsével $0,23 \pm 0,19$ logMAR-ral csökkent az egyfókuszú (SV) lencséhez képest. A kontrasztérzékenység csökkenése a DIMS-lencsékkel csak nazális és temporális tekintési irányokban jelentkezett, és csak $-0,12 \pm 0,20$, illetve $-0,18 \pm 0,20$ logCS értékkel, ez megfelel a körülbelül 0,5 D defókusznak ^{47,48}. A középperiférián tapasztalt homályos látás volt a fő látási panasz, amelyet naponta csak egyszer vagy kétszer észleltek ⁴⁹.

Highly Aspherical Lenslet (H.A.L.) szemüveglencsék: A vizsgálatban 157, 8-13 éves korú, $-0,75$ D és $-4,75$ D közé eső refrakcióval rendelkező, rövidlátó gyermeket randomizáltak aszerint, hogy H.A.L (highly aspherical lenslets), S.A.L (slightly aspherical lenslets), illetve egyfókuszú szemüveglencsét (SVL) kapjanak. Az egyéves eredmények a rövidlátás progressziójának $0,53$ D (67%) és $0,33$ D (41%), valamint a tengelyirányú megnyúlás $0,23$ mm (64%) és $0,11$ mm (31%) lassulását mutatták a HAL és a SAL lencsék esetében ⁵⁰. Két év elteltével a HAL és a SAL lencsék $0,80$ és $0,42$ D-vel lassították a rövidlátás progresszióját, illetve $0,35$ és $0,18$ mm-rel a tengely

irányú megnyúlást⁵⁷. Az aszférikus lencsetagokkal ellátott szemüveglencsék rövidlátás-szabályozó hatékonysága a lencsetagok aszfericitásával nőtt. Az alacsony kontrasztú látóélesség és az olvasási képesség kissé csökkent, míg a magas kontrasztú látóélesség nem változott, amikor az új lencsetípusok perifériáján keresztül fixáltak. Az összes kontrollvizsgálatot 157 résztvevő teljesítette, közülük 54-nek az adatai a HAL csoportban, 53-nak a SAL csoportban és 50-nek az SVL csoportban kerültek elemzésre. Az SVL csoportban a rövidlátás 2 év alatt bekövetkezett átlagos progressziója 1,46 (0,09) D volt. Az SVL-el összevetve a SER (szférikus egyenértékű fénytörés) átlagos változása a HAL csoportban (0,80 [0,11] D-val) és a SAL csoportban (0,42 [0,11] D-vel; $P \leq .001$) volt kisebb. A tengelyhossz átlagos növekedése 0,69 (0,04) mm volt az SVL esetében. Az SVL-hez képest a tengelyhossz növekedése a HAL esetében átlagosan 0,35 (0,05) mm-rel, a SAL esetében pedig 0,18 (0,05) mm-rel lassult ($P \leq .001$). Az SVL-hez képest a HAL-t naponta legalább 12 órán át viselő gyermekeknél a SER átlagos változása 0,99 (0,12) D-vel, a tengelyhossz növekedése pedig 0,41 (0,05) mm-rel lassult⁵².

Kontaktlencsék:

Kétféle lehetőség adódik a kontaktlencsével való beavatkozásra: a lágymultifokális kontaktlencse és az ortokeratológia.

Lágymultifokális kontaktlencsék: Ezek a lágymultifokális, koncentrikus elrendezésű kontaktlencsék centrálisan a távoli dioptriát tartalmazzák. A lencse kialakítása szerint tartalmazhat gyűrű elrendezésben relatív plusz dioptriás különálló zónákat, de lehet a dizájn fokozatosan emelkedő dioptriájú is, a hozzáadott dioptria erőssége itt is a lencse perifériája felé növekszik. A lágymultifokális kontaktlencsék átlagosan 36,4%-kal csökkentették a rövidlátás progresszióját, és 37,9%-kal csökkentették az axiális megnyúlást⁵³⁻⁵⁶. Az egyik típus a széles távoli centrális zónával rendelkező, kettős fókuszú optikai kialakítású, váltakozó korrekciós és kezelési zónákkal. Ez nem multifokális kontaktlencse, abban a hagyományos értelemben véve, ahogyan a fogalmat a presbyopiára javasolt kontaktlencsék esetében használjuk. Ennek a kontaktlencsének a használata esetén 144, 8-12 éves korú gyermeknél, 3 év alatt a szférikus ekvivalens változása $-0,51 \pm 0,64$ D volt, összevetve az egyfókuszú lencsét viselőkkel, akiknél ugyanez az érték $-1,24 \pm 0,61$ D-nak adódott^{57,58}. Hasonlóképpen, a tengelyhossz átlagos változása $0,30 \pm 0,27$ mm volt a $0,62 \pm 0,30$ mm-hez képest (52%-os csökkenés). Egy nemrégiben megjelent közlemény kimutatta, hogy ezek a kettős fókuszú lágymultifokális kontaktlencsék 6 év alatt is lassítják a rövidlátás progresszióját gyermekeknél, ami a kezelés hatásának összeadódását mutatja⁵⁹. A relatív perifériáshyperopia 30° és 40° fokban nazálisan és 40° fokban temporálisan a foveához képest szignifikánsan korrelált a myopiásmiópiás refraktív hiba progressziójának és a tengelyhossz megnyúlás mértékének csökkenésével⁶⁰. A randomizált klinikai BLINK vizsgálatban (Bifocal Lenses in Near-sighted Kids) hagyományos egyfókuszú kontaktlencsék és olyan kontaktlencsék hatását vetették össze, amelyek centrális zónája korrigálja a rövidlátást, és nagy (+2.5), illetve közepes (+1.5) erősségű perifériás addíciós zónát tartalmaznak. A tanulmányban 292, $10,3 \pm 1,2$ éves gyermek adatait elemezték, az átlagos szférikus ekvivalens $-2,39 \pm 1,00$ D⁶¹ volt. A rövidlátás progresszió 3 éves korrigált értéke a nagy addícióval ellátott csoportot összehasonlítva az egyfókuszú lencsét viselőkkel $-0,46$ D és $-0,23$ mm, a nagy addícióval ellátott csoportot a közepes addíciójú csoporttal összevetve $-0,30$ D és $-0,16$ mm, a közepes addíciójú csoportot az egyfókuszú lencsét viselőkkel pedig $-0,16$ D és $-0,07$ mm volt. Statisztikai szignifikanciát csak a nagy addícióval ellátott csoport esetében értek el. Ennek fényében a törőerő optimális eloszlásának meghatározása, amely maximalizálja a miopia kontrollját, miközben nem befolyásolja a funkcionális látást, még várat magára.

Ortokeratológia: Az éjszakai ortokeratológia (OK) során a páciens éjszakára fordított geometriájú kontaktlencsét visel, ami átmenetileg lelapítja a szaruhártyát, hogy napközben szemüveg vagy kontaktlencse nélkül tiszta látást biztosítson. A rövidlátás korrekciója (akár -6.0 Dsph és $-1,75$ Dcyl-ig) a szaruhártya hámszögű elvékonyodásával, és a középperifériás szaruhártya hámszögű megvastagodásával érhető el. Randomizált klinikai kutatásokban, amelyek az ortokeratológia myopia-kontroll hatását vizsgálták, az ortokeratológiai lencsét használó gyermekeknél szignifikánsan lassabb tengelynyúlást mutattak ki, mint az egyfókuszú szemüveget viselő gyermekeknél. Egy nemrégiben készült metaanalízisben az OK hatását mérsékelten előnyösnek írták le⁶²⁻⁸². Az átfogó hatás a rövidlátás progressziójának 50%-os csökkenését mutatta 2 év alatt, magas kiesési aránnyal egyes vizsgálatban. Néhány tanulmány arra is utal, hogy a kezelés relatív hatékonysága idővel csökkenhet^{66,83,84}. Ez bizonyos mértékig érvényes minden rövidlátás kontroll terápiaira⁸⁵. Az OK lencse rövidlátás-szabályozó hatásának hátterében álló mechanizmus megértésére irányuló kutatások még folynak, bár a hipotézis szerint a relatív perifériás hiperopia csökkenése a középső perifériás szaruhártya-felszín domborúbbá válása miatt következik be. A fiatalabb korcsoportokban és az átlagosnál nagyobb pupillaátmérővel rendelkező egyének esetében nagyobb lehet az OK hatása. Az orthokeratológiai kezelés abbahagyása, illetve más refraktív terápia való áttérés után bumerángthatás (rebound) léphet fel. A lehetséges szövődmények közé tartozik a különböző mikrobák által okozott szaruhártyagyulladás, a pigmentgyűrűképződés és a szaruhártya idegmintázatának átrendeződése (fibrilláris vonalak). A fertőzőesés keratitis becsült kockázata OK lencsét viselő gyermekek körében 13,9/10 000 betegév, szemben az összes OK lencsét viselő páciens esetében mért 7,7/10 000 betegév kockázattal. Ez nagyban különbözik a napi, gázáteresztő lencsét viselők kockázatától (1,2/10 000), és inkább a kiterjesztett hordás idejű lágymultifokális kontaktlencsét viselők kockázatához hasonló^{86,87}.

Farmakológiai kezelés

Atropin szemcsepp:

Az atropin nem szelektív módon blokkolja a muszkarinreceptorokat. A muszkarinreceptorok megtalálhatók az emberi ciliáris izomzatban, a retinában és az ínhártyában is. Bár az atropin pontos mechanizmusa a rövidlátás szabályozásában nem ismert, úgy vélik, hogy közvetlenül vagy közvetve a retinára vagy az ínhártyára hat, gátolva a sclera elvékonyodását, illetve megnyúlását, és

ezáltal a szem növekedését. Tanulmányok kimutattak némi klinikai hatást gyerekeknél a rövidlátás progressziójának lassításában. Az Atropine for the Treatment of Myopia vizsgálatok (ATOM 1 és 2) randomizált, kettősvak, placebo-kontrollált vizsgálatok voltak, amelyekben egyenként 400 szingapúri gyermek vett részt⁸⁸⁻⁹². Az ATOM 1 vizsgálat adatai alapján az 1%-os atropin szemcsepp 2 éven keresztül esténként az egyik szembe adagolva 77%-kal lassította a rövidlátás progresszióját, és csökkentette a tengelyhossz megnyúlását (a kontrollcsoportban az átlagos tengelyhossz-növekedés 0,39 mm volt, míg az atropincsoportban nem volt növekedés). Az ATOM 1 tanulmányban a gyerekek 12,1 %-ánál (akik általában fiatalabbak és rövidlátóbbak voltak) a rövidlátás 0,5D-nél nagyobb mértékben progrediált az 1%-os atropinnal végzett 1 éves kezelés alatt. Az ATOM 2 vizsgálat dóziszfüggő választ mutatott ki a rövidlátás progressziójának lassulása tekintetében 0,5%-os, 0,1%-os és 0,01%-os atropin kezelés mellett. A progresszió 75%-kal, 70%-kal és 60%-kal csökkent, a szférikus ekvivalens 0,30 D, 0,38 D és 0,48 D-val változott a magasabb koncentrációtól az alacsonyabb felé haladva, 2 év alatt. Amikor azonban az atropint abbahagyták, a rövidlátás fokozódott, a bumeránghatás pedig a korábban nagyobb dózisu cseppet használó gyermekeknél volt nagyobb. Ez azt eredményezte, hogy a korábban a 0,01%-os csoportba sorolt gyermekeknél 36 hónaponál a myopia progressziója szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a 0,1%-os és a 0,5%-os csoportban. A fiatalabb gyermekeknél és azoknál, akiknél az 1. évben nagyobb volt a rövidlátás progressziója, nagyobb valószínűséggel volt szükség újbóli kezelésre. Az 5. év végére a 0,01%-os csoportban volt a legalacsonyabb a rövidlátás progressziója. A becslések szerint a 0,01%-os atropin összességében legalább 50%-kal lassította a rövidlátás progresszióját.

Az alacsonyabb dózisu atropin hatékonyságát tajvani kohorszvizsgálatok is alátámasztják. Lehetnek azonban olyan gyermekek, akik rosszul reagálnak az atropinra. A 0,01%-os atropin minimális pupillatágulatot okozott (átlagosan 0,8 mm), kisebb mértékű akkomodációs veszteséggel járt (2-3 D), és nem rontotta a közeli látásélességet (a 0,01%-os atropint használó gyermekeknek nem volt szükségük progresszív kiegészítő lencsére). Mindazonáltal a tengelyhossz növekedésének mértékét vizsgáló újabb vizsgálatokban a 0,01%-os atropin minimális előnnyel járt.^{93,94}

A LAMP vizsgálatban (Low-Concentration Atropine for Myopia Progression = alacsony koncentrációjú atropin a rövidlátás progressziója ellen) 438, 4-12 éves hongkongi gyermek vett részt. A gyermekeket 0,01%, 0,025% és 0,05% atropinnal kezelték, a SER progressziójának 27%-os, 43%-os és 67%-os csökkenése, valamint a tengelyhossz növekedésének 12%-os, 29%-os és 51%-os lassulása volt tapasztalható egy év elteltével⁹⁵. Érdekes, hogy a refrakcióra gyakorolt hatás nagyobb volt, mint a tengelyhosszra gyakorolt hatás. A 0,05%-os atropin szemcsepp és a 0,025%-os atropin szemcsepp hatékonysága a második évben hasonló maradt ($p > 0,1$), a 0,01%-os atropin csoportban kissé javult ($p = 0,04$)⁹⁶. A LAMP-II vizsgálatban a 0,05%-os atropin szemcseppek hatékonysága kétszerese volt a 0,01%-os szemcseppekének, ezért a 0,05%-os koncentrációt tekintették optimálisnak. A harmadik évben a gyermekeket minden csoportban 1:1 arányban 2 alcsoportba randomizálták: az egyikben tovább folytatták a kezelést, a másikban pedig felfüggesztették a kezelést⁹⁷. A harmadik év során a folyamatos atropin kezelés minden koncentráció esetén jobb hatást ért el, mint abban a csoportban, ahol a kezelés véget ért. A tanulmány szerint kínai gyermekeknél 3 éven keresztül a 0,05%-os atropin maradt az optimális koncentráció. A rebound hatásban mutatkozó különbségek mind a 3 vizsgált atropin koncentrációban klinikailag csekélynek bizonyultak. A kezelés idősebb életkorban történő abbahagyása és az alacsonyabb koncentráció kisebb bumeránghatással járt⁹⁸.

Egy nemrégiben végzett hálózat metaanalízis, amely 16 randomizált, kontrollált vizsgálat 30 páronkénti összehasonlítását foglalta magában (3272 résztvevő), az 1%-os, 0,5%-os és 0,05%-os atropin-koncentrációt ítélte a 3 legelőnyösebbnek a rövidlátás kontrollja szempontjából, mindkét korábban említett elsődleges kimenetelt értékelve. 1%-os atropin esetén (átlagos különbség a kontrollhoz képest): SER: 0,81; tengelyhossz-megnyúlás (AXL): -0,35; 0,5%-os atropin esetén: SER: 0,70; AXL: -0,23; 0,05% atropin esetén: SER: 0,62; AXL: -0,21⁹⁹. A rövidlátás kontrollja szempontjából, amit a teljes rövidlátás progressziójának relatív kockázata alapján értékelték (RR), a 0,05%-os koncentráció bizonyult a legelőnyösebbnek (RR, 0,39). A káros hatások kockázata az atropin koncentráció növelésével emelkedett, bár ez a tendencia a távoli legjobb korigált látóélesség (BCVA) esetében nem volt nyilvánvaló.

Az American Academy of Ophthalmology jelentése arra a következtetésre jutott, hogy az atropin alkalmazását a rövidlátás progressziójának megelőzésére I. szintű bizonyítékok támasztják alá¹⁰⁰. Általánosságban elmondható, hogy rövidlátás kontrollja során az atropin dóziszfüggő választ mutat^{101,102}. Az alacsony koncentrációjú atropin (0,01%-0,1%) hatékonysága 30-60%-os a myopia kontrolljában. Az alacsony dózisu atropinnal kezelt gyermekek 20-30%-ának előnyös lehet a magasabb koncentráció, különösen azon fiatalabb gyermekek esetében, akiknek a családjában már előfordult nagyfokú rövidlátás. A gyerekek 60-80%-ában a nagy dózisu atropin (0,5%-1%) hatékonyabb. 10%-uk pedig rosszul reagálhat. A nagyobb dózisu atropint használó gyermekeknek fényre sötétedő szemüvegre lehet szükségük, olvasáshoz addícióval vagy anélkül. A kezelés leállításánál a bumeránghatás kisebb az alacsonyabb dózisuoknál, míg a nagy dózisu atropint cseppentő gyermekeknél lassú leépítésre van szükség, nem szabad hirtelen abbahagyni a cseppentést. Előfordulhat, hogy a páciensek életük különböző szakaszaiban különböző dózisuokat igényelnek.

Következtetések

Elegendő bizonyíték áll rendelkezésre ahhoz, hogy progresszív gyermekkori rövidlátás esetén a rövidlátás megelőzésére és ellenőrzésére irányuló intézkedéseket klinikai gyakorlatban alkalmazzuk. Bár a hatásmechanizmusra és a hosszú távú hatásokra vonatkozó ismereteink továbbra is hiányosak, az előnyök meghaladják a kockázatokat, ha azokat megfelelően kezelik. Az ilyen, különösen a farmakológiai beavatkozások hatékonysága azonban nem egyértelmű a kötőszöveti rendellenességek, a retina dystrophiái, a vitreoretinopathiák, a koraszülöttek retinopathiájához társuló myopia és a pseudophakiás gyermekek myopiája esetén.

References

- Haarman AEG, Enthoven CA, Tideman JW, et al. The Complications of Myopia: A Review and Meta-Analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020 Apr 9;61(4):49.
- Chung K, Mohidin N and O'Leary DJ. Undercorrection of myopia enhances rather than inhibits myopia progression. *Vision Res* 2002; 42: 2555–2559.
- Adler D and Millodot M. The possible effect of undercorrection on myopic progression in children. *Clin Exp Optom* 2006; 89: 315–321.
- Li SY, Li SM, Zhou YH, et al. Effect of undercorrection on myopia progression in 12-year-old children. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015; 253: 1363–1368.
- Wildsoet CF, Chia A, Cho P, et al. IMI-interventions for controlling myopia onset and progression report. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019; 60: M106–M131.
- Walline JJ, Lindsley KB, Vedula SS, et al. Interventions to slow progression of myopia in children. *Cochrane Database of Syst Rev* 2020; 1: CD004916.
- Logan NS and Wolffsohn JS. Role of un-correction, undercorrection and over-correction of myopia as a strategy for slowing myopic progression. *Clin Exp Optom* 2020; 103: 133–137.
- Fulk GW, Cyert LA, Parker DE. A randomized trial of the effect of single-vision vs. bifocal lenses on myopia progression in children with esophoria. *Optom Vis Sci*. 2000;77: 395–401.
- Goss DA. Effect of bifocal lenses on the rate of childhood myopia progression. *Am J Optom Physiol Opt*. 1986;63:135– 141.
- Parsinen O, Hemminki E, Klemetti A. Effect of spectacle use and accommodation on myopic progression: final results of a three-year randomised clinical trial among schoolchildren. *Br J Ophthalmol*. 1989;73:547–551.
- Grosvenor T, Perrigin DM, Perrigin J, Maslovitz B. Houston Myopia Control Study: a randomized clinical trial. Part II. Final report by the patient care team. *Am J Optom Physiol Opt*. 1987;64:482–498.
- Cheng D, Woo GC, Drobe B, Schmid KL. Effect of bifocal and prismatic bifocal spectacles on myopia progression in children: three-year results of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132:258–264.
- Leung JT, Brown B. Progression of myopia in Hong Kong Chinese schoolchildren is slowed by wearing progressive lenses. *Optom Vis Sci*. 1999;76:346–354.
- Edwards MH, Li RW, Lam CS, Lew JK, Yu BS. The Hong Kong progressive lens myopia control study: study design and main findings. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:2852– 2858.
- Yang Z, Lan W, Ge J, et al. The effectiveness of progressive addition lenses on the progression of myopia in Chinese children. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2009;29:41–48.
- Hasebe S, Ohtsuki H, Nonaka T, et al. Effect of progressive addition lenses on myopia progression in Japanese children: a prospective, randomized, double-masked, crossover trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:2781–2789.
- Berntsen DA, Sinnott LT, Mutti DO, Zadnik K. A randomized trial using progressive addition lenses to evaluate theories of myopia progression in children with a high lag of accommodation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:640– 649.
- Gwiazda J, Hyman L, Hussein M, et al. A randomized clinical trial of progressive addition lenses versus single vision lenses on the progression of myopia in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:1492–1500.
- Gwiazda JE, Hyman L, Everett D, et al. Five-year results from the correction of myopia evaluation trial (COMET). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 1166.
- COMET2 Correction of Myopia Evaluation Trial 2 Study Group for the Pediatric Eye Disease Investigator Group.. Progressive-addition lenses versus single-vision lenses for slowing progression of myopia in children with high accommodative lag and near esophoria. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:2749–2757.
- Sankaridurg P, Donovan L, Varnas S, et al. Spectacle lenses designed to reduce progression of myopia: 12-month results. *Optometry and Vision Science* 2010;87(9):631–41.
- Sankaridurg P, Donovan L, Varnas S, et al. Spectacle lenses designed to reduce progression of myopia: 12-month results. *Optom Vis Sci*. 2010;87:631–641.
- Kanda H, Oshika T, Hiraoka T, et al. Effect of spectacle lenses designed to reduce relative peripheral hyperopia on myopia progression in Japanese children: a 2-year multicenter randomized controlled trial. *Jpn J Ophthalmol*. 2018 Sep;62(5):537–543
- Hasebe S, Jun J, Varnas SR. Myopia control with positively aspherized progressive addition lenses: a 2-year, multicenter, randomized, controlled trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:7177–7188.
- Horner DG, Soni PS, Salmon TO, et al. Myopia progression in adolescent wearers of soft contact lenses and spectacles. *Optom Vis Sci* 1999; 76: 474–479.
- Walline JJ, Jones LA, Sinnott L, et al. A randomized trial of the effect of soft contact lenses on myopia progression in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 4702–4706.
- Marsh-Tootle WL, Dong LM, Hyman L, et al. Myopia progression in children wearing spectacles vs. switching to contact lenses. *Optom Vis Sci* 2009; 86: 741–747.
- Kelly TS, Chatfield C and Tustin G. Clinical assessment of the arrest of myopia. *Br J Ophthalmol* 1975; 59: 529–538.
- Perrigin J, Perrigin D, Quintero S, et al. Silicone-acrylate contact lenses for myopia control: 3-year results. *Optom Vis Sci* 1990; 67: 764–769.
- Stone J. The possible influence of contact lenses on myopia. *Br J Physiol Opt* 1976; 31: 89–114.
- Katz J, Schein OD, Levy B, et al. A randomized trial of rigid gas permeable contact lenses to reduce progression of children's myopia. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 82–90.
- Walline JJ, Jones LA, Mutti DO, et al. A randomized trial of the effects of rigid contact lenses on myopia progression. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 1760–1766.
- Jones LA, Sinnott LT, Mutti DO, et al. Parental history of myopia, sports and outdoor activities, and future myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:3524–3532.
- Rose KA, Morgan IG, Ip J, et al. Outdoor activity reduces the prevalence of myopia in children. *Ophthalmology*.2008;115:1279–1285.
- Xiong S, Sankaridurg P, Naduvilath T, Zang J, Zou H, Zhu J, Lv M, He X, Xu X. Time spent in outdoor activities in relation to myopia prevention and control: a meta-analysis and systematic review. *Acta Ophthalmol*. 2017 Sep;95(6):551–566
- Cao K, Wan Y, Yusufu M, Wang N. Significance of outdoor time for myopia prevention: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *Ophthalmic Res*. 2020;63:97–105.

37. Wang J, Li Y, Musch DC, Wei N, Qi X, Ding G, Li X, Li J, Song L, Zhang Y, Ning Y, Zeng X, Hua N, Li S, Qian X. Progression of Myopia in School-Aged Children After COVID-19 Home Confinement. *JAMA Ophthalmol.* 2021 Mar 1;139(3):293-300
38. Hu Y, Zhao F, Ding X, Zhang S, Li Z, Guo Y, Feng Z, Tang X, Li Q, Guo L, Lu C, Yang X, He M. Rates of Myopia Development in Young Chinese Schoolchildren During the Outbreak of COVID-19. *JAMA Ophthalmol.* 2021 Oct 1;139(10):1115-1121.
39. Ma M, Xiong S, Zhao S, Zheng Z, Sun T, Li C. COVID-19 Home Quarantine Accelerated the Progression of Myopia in Children Aged 7 to 12 Years in China. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021 Aug 2;62(10):37. doi: 10.1167/iovs.62.10.37. PMID: 34463719; PMCID: PMC8411864.
40. Huang HM, Chang DS, Wu PC. The Association between Near Work Activities and Myopia in Children-A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015 Oct 20;10(10):e0140419
41. Wen L, Cao Y, Cheng Q, Li X, Pan L, Li L, Zhu H, Lan W, Yang Z. Objectively measured near work, outdoor exposure and myopia in children. *Br J Ophthalmol.* 2020 Nov;104(11):1542-1547.
42. Foreman J, Salim AT, Praveen A, et al. Association between digital smart device use and myopia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Digit Health* 2021;3:e806-e18.
43. He AQ, Liu SA, He SY, Yao H, Chen P, Li Y, Qiu J, Yu KM, Zhuang J. Investigation of children's habits of smartphone usage and parental awareness of myopia control in underdeveloped areas of China. *Int J Ophthalmol.* 2022 Oct 18;15(10):1691-1698.
44. Lam CSY, Tang WC, Tse DY, et al. Defocus Incorporated Multiple Segments (DIMS) spectacle lenses slow myopia progression: a 2-year randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol.* 2020 Mar;104(3):363-368.
45. Zhang H, Lam CSY, Tang WC, et al. Myopia Control Effect Is Influenced by Baseline Relative Peripheral Refraction in Children Wearing Defocus Incorporated Multiple Segments (DIMS) Spectacle Lenses. *J Clin Med.* 2022 Apr 20;11(9):2294.
46. Kaymak H, Neller K, Schütz S, et al. Vision tests on spectacle lenses and contact lenses for optical myopia correction: a pilot study. *BMJ Open Ophthalmol.* 2022 Apr 5;7(1):e000971.
47. Carlà MM, Boselli F, Giannuzzi F, et al. Overview on Defocus Incorporated Multiple Segments Lenses: A Novel Perspective in Myopia Progression Management. *Vision (Basel).* 2022 Apr 2;6(2):20.
48. Lu Y, Lin Z, Wen L, et al. The Adaptation and Acceptance of Defocus Incorporated Multiple Segment Lens for Chinese Children. *Am. J. Ophthalmol.* 2020;211:207-216.
49. Lam CS, Tang WC, Lee PH, et al. Myopia control effect of defocus incorporated multiple segments (DIMS) spectacle lens in Chinese children: results of a 3-year follow-up study. *Br J Ophthalmol.* 2022 Aug;106(8):1110-1114.
50. Bao J, Yang A, Huang Y, Li X, Pan Y, Ding C, Lim EW, Zheng J, Spiegel DP, Drobe B, Lu F, Chen H. One-year myopia control efficacy of spectacle lenses with aspherical lenslets. *Br J Ophthalmol.* 2022 Aug;106(8):1171-1176.
51. Gao Y, Lim EW, Yang A, et al. The impact of spectacle lenses for myopia control on visual functions. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2021 Nov;41(6):1320-1331.
52. Bao J, Huang Y, Li X, et al. Spectacle Lenses With Aspherical Lenslets for Myopia Control vs Single-Vision Spectacle Lenses: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2022;140(5):472-478.
53. Anstice NS and Phillips JR. Effect of dual-focus soft contact lens wear on axial myopia progression in children. *Ophthalmology* 2011; 118: 1152-1161.
54. Li SM, Kang MT, Wu SS, et al. Studies using concentric ring bifocal and peripheral add multifocal contact lenses to slow myopia progression in school-aged children: a metaanalysis. *Ophthalmic Physiol Opt* 2017; 37: 51-59.
55. Lam CSY, Tang WC, Tse DY-Y, et al. Defocus incorporated soft contact (DISC) lens slows myopia progression in Hong Kong Chinese schoolchildren: a 2-year randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol* 2014; 98: 40-45.
56. Paune J, Thivent S, Armengol J, et al. Changes in peripheral refraction, higher-order aberrations, and accommodative lag with a radial refractive gradient contact lens in young myopes. *Eye Contact Lens* 2016; 42: 380-387.
57. Ruiz-Pomeda A, Perez-Sanchez B, Valls I, et al. MiSight Assessment Study Spain (MASS). A 2-year randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018; 256: 1011-1021.
58. Chamberlain P, Peixoto-de-Matos SC, Logan NS, et al. A 3-year randomized clinical trial of MiSight lenses for myopia control. *Optom Vis Sci* 2019; 96: 556-567.
59. Chamberlain P, Bradley A, Arumugam B, et al. Long-term Effect of Dual-focus Contact Lenses on Myopia Progression in Children: A 6-year Multicenter Clinical Trial *Optom Vis Sci.* 2022 Mar 1;99(3):204-212.
60. Sankaridurg P, Bakaraju RC, Naduvilath T, et al Myopia control with novel central and peripheral plus contact lenses and extended depth of focus contact lenses: 2 year results from a randomised clinical trial. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2019; 39: 294-307.
61. Walline JJ, Walker MK, Mutti DO, et al. Effect of high add power, medium add power, or single-vision contact lenses on myopia progression in children: The BLINK Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324: 571-580.
62. Cho P, Cheung SW, Edwards M. The longitudinal orthokeratology research in children (LORIC) in Hong Kong: a pilot study on refractive changes and myopic control. *Curr Eye Res* 2005; 30: 71-80.
63. Walline JJ, Jones LA and Sinnott LT. Corneal reshaping and myopia progression. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 1181-1185.
64. Kakita T, Hiraoka T, Oshika T. Influence of overnight orthokeratology on axial elongation in childhood myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 2170-2174.
65. Cho P, Cheung SW. Retardation of myopia in orthokeratology (ROMIO) study: a 2-year randomized clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 7077-7085.
66. Hiraoka T, Kakita T, Okamoto F, et al. Long-term effect of overnight orthokeratology on axial length elongation in childhood myopia: a 5-year follow-up study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 3913-3919.
67. Brennan NA, Toubouti YM, Cheng X, Bullimore MA. Efficacy in myopia control. *Prog Retin Eye Res* 2021;83:100923
68. Santodomingo-Rubido J, Villa-Collar C, Gilmartin B, et al. Myopia control with orthokeratology contact lenses in Spain: refractive and biometric changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 5060-5065.
69. Charm J and Cho P. High myopia-partial reduction orthok: a 2-year randomized study. *Optom Vis Sci* 2013; 90: 530-539.
70. Chen C, Cheung SW and Cho P. Myopia control using toric orthokeratology (TO-SEE study). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54: 6510-6517.
71. Zhu MJ, Feng HY, He XG, et al. The control effect of orthokeratology on axial length elongation in Chinese children with myopia. *BMC Ophthalmol* 2014; 14: 141.

72. Na M and Yoo A. The effect of orthokeratology on axial length elongation in children with myopia: contralateral comparison study. *Jpn J Ophthalmol* 2018; 62: 327–334.
73. Santodomingo-Rubido J, Villa-Collar C, Gilmartin B, et al. Factors preventing myopia progression with orthokeratology correction. *Optom Vis Sci* 2013; 90: 1225–1236.
74. Lipson MJ, Brooks MM, Koffler BH. The role of orthokeratology in myopia control: a review. *Eye Contact Lens* 2018; 44: 224–230.
75. Wang B, Naidu RK, Qu X. Factors related to axial length elongation and myopia progression in orthokeratology practice. *PLoS One* 2017; 12: e0175913.
76. Zhong Y, Chen Z, Xue F, et al. Corneal power change is predictive of myopia progression in orthokeratology. *Optom Vis Sci* 2014; 91: 404–411.
77. Chen Z, Niu L, Xue F, et al. Impact of pupil diameter on axial growth in orthokeratology. *Optom Vis Sci* 2012; 89: 1636–1640.
78. Lee YC, Wang JH and Chiu CJ. Effect of orthokeratology on myopia progression: twelve-year results of a retrospective cohort study. *BMC Ophthalmol* 2017; 17: 243.
79. Fu AC, Chen XL, Lv Y, et al. Higher spherical equivalent refractive errors is associated with slower axial elongation wearing orthokeratology. *Cont Lens Anterior Eye* 2016; 39: 62–66.
80. Kim J, Lim DH, Han SH, et al. Predictive factors associated with axial length growth and myopia progression in orthokeratology. *PLoS One* 2019; 14: e0218140.
81. Cho P, Cheung SW. Discontinuation of orthokeratology on eyeball elongation (DOEE). *Cont Lens Anterior Eye* 2017; 40: 82–87.
82. Bullimore MA, Johnson LA. Overnight orthokeratology. *Cont Lens Anterior Eye*. 2020 Aug;43(4):322-332
83. Santodomingo-Rubido J, Villa-Collar C, Gilmartin B, et al. Long-term efficacy of orthokeratology contact lens wear in controlling the progression of childhood myopia. *Curr Eye Res* 2017; 42: 713–720.
84. Liu YM and Xie P. The safety of orthokeratology—a systematic review. *Eye Contact Lens* 2016; 42: 35–42. 266.
85. Brennan NA, Toubouti YM, Cheng X, Bullimore MA. Efficacy in myopia control. *Prog Retin Eye Res* 2021;83:100923.
86. Bullimore MA, Sinnott LT, Lones-Jordan LA. The risk of microbial keratitis with overnight corneal reshaping lenses. *Optom Vis Sci* 2013; 90: 937–944.
87. Wen D, Huang J, Chen H, et al. Efficacy and acceptability of orthokeratology for slowing myopic progression in children: a systematic review and meta-analysis. *J Ophthalmol* 2015; 2015: 360806.
88. Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia. *Ophthalmology* 2006; 113: 2285–2291.
89. Chia A, Chua WH, Cheung YB, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia: safety and efficacy of 0.5%, 0.1%, and 0.01% doses (atropine for the treatment of myopia 2). *Ophthalmology* 2012; 119: 347–354.
90. Tong L, Huang XL, Koh AL, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia: effect on myopia progression after cessation of atropine. *Ophthalmology* 2009; 116: 572–579.
91. Chia A, Chua WH, Wen L, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia: changes after stopping atropine 0.01%, 0.1% and 0.5%. *Am J Ophthalmol* 2014; 157: 451–457.
92. Chia A, Lu QS, Tan D. Five-year clinical trial on atropine for the treatment of myopia 2: myopia control with atropine 0.01% eyedrops. *Ophthalmology* 2016; 123: 391–399.
93. Bullimore MA and Berntsen DA. Low-dose atropine for myopia control: considering all the data. *JAMA Ophthalmol* 2018; 136: 303.
94. Bullimore MA and Richdale K. Myopia control 2020: where are we and where are we heading? *Ophthalmic Physiol Opt* 2020; 40: 254–270.
95. Yam JC, Jiang Y, Tang SM, et al. Low-concentration atropine for myopia progression (LAMP) study: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of 0.05%, 0.025%, and 0.01% atropine eye drops in myopia control. *Ophthalmology Jan*;126(1):113-124.
96. Yam JC, Li FF, Zhang X, et al. Two-year clinical trial of the low-concentration atropine for myopia progression (LAMP) study: phase 2 report. *Ophthalmology* 2020; 127: 910–919.
97. T Yam JC, Zhang XJ, Zhang Y, et al. Three-Year Clinical Trial of Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: Continued Versus Washout: Phase 3 Report. *Ophthalmology*. 2022 Mar;129(3):308-321.
98. Li FF, Zhang Y, Zhang X, et al. O Age Effect on Treatment Responses to 0.05%, 0.025%, and 0.01% Atropine: Low-Concentration Atropine for Myopia Progression Study. *Ophthalmology*. 2021 Aug;128(8):1180-1187
99. Ha A, Kim SJ, Shim SR, Kim YK, Jung JH. Efficacy and Safety of 8 Atropine Concentrations for Myopia Control in Children: A Network Meta-Analysis. *Ophthalmology*. 2022 Mar;129(3):322-333.
100. Pineles SL, Kraker RT, VanderVeen DK, et al. Atropine for the prevention of myopia progression in children: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2017; 124: 1857–1866.
101. Chuang MN, Fang PC, Wu PC. Stepwise low concentration atropine for myopic control: a 10-year cohort study. *Sci Rep*. 2021 Aug 30;11(1):1734.
102. Wildsoet CF, Chia A, Cho P, et al. IMI-interventions for controlling myopia onset and progression report. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019; 60: M106–M131.