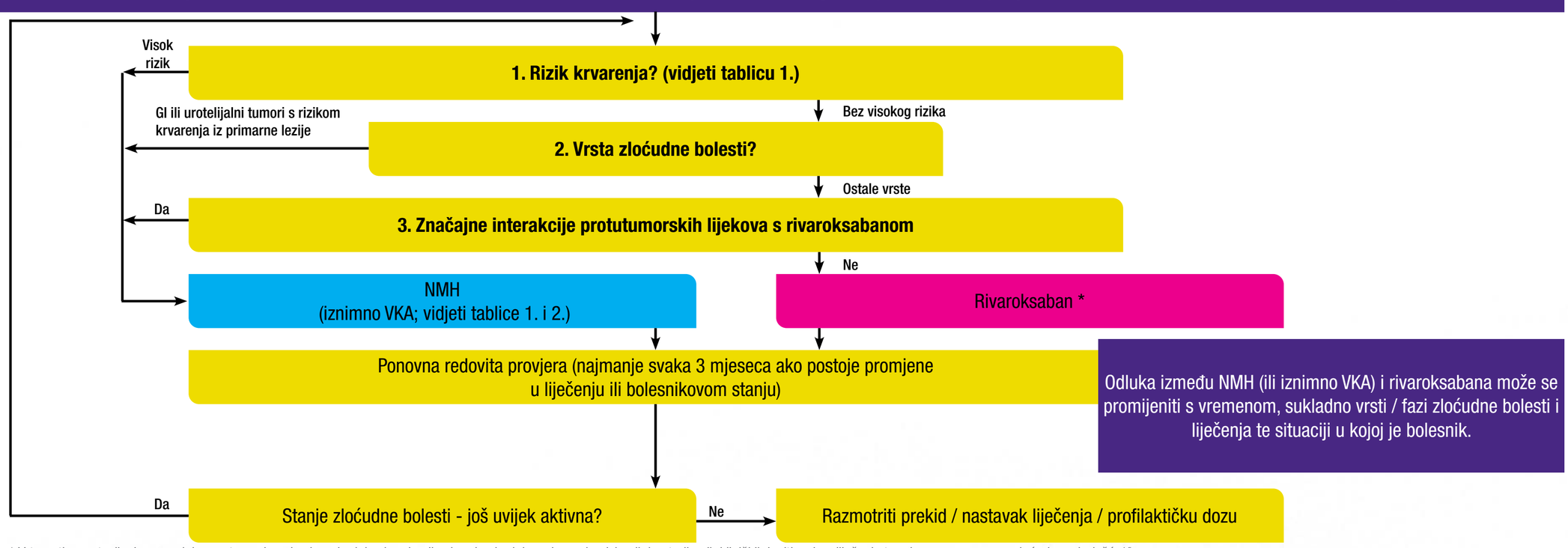
Postupnik za liječenje tromboze povezane sa zloćudnom bolešću rivaroksabanom

Stručni pokrovitelji:
Hrvatsko kardiološko društvo
Hrvatsko Društvo za Internu Medicinu HLZ-a
Croatian Society of Internal Medicine
Hrvatski liječnički zbor
HDIO
Hrvatsko društvo za internističku onkologiju

Tromboza povezana sa zloćudnom bolešću

- Tromboza povezana sa zloćudnom bolešću ima najveću pojavnost u razdoblju aktivnosti zloćudne bolesti i u tijeku protutumorskoga liječenja.[1] Smanjuje se u izliječenih i onih s kompletnom remisijom.
- Definicija aktivne zloćudne bolesti:[2]
  - Dijagnoza u posljednjih 6 mjeseci ili
  - Liječenje u posljednjih 6 mjeseci (npr. kirurško, radijacijsko, sustavno liječenje) ili
  - Aktivna metastatska bolest ili
  - Aktivan recidiv

Tromboza povezana sa zloćudnom bolešću bez kontraindikacije za antikoagulacijsko liječenje (incidentalna / simptomatska; DVT / PE)[2,3]



* U trenutku sastavljanja ovog dokumenta uz rivaroksaban, i edoksaban i apiksaban imaju dokaze iz randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja u liječenju tromboze povezane sa zloćudnom bolešću[4,5]

Tablica 1.
Važniji čimbenici za razmotriti:[2,3]

Rizik krvarenja: razmotriti dobro dokumentirane rizične čimbenike za krvarenje, uključujući i: • GI toksičnost (tj. GI komorbiditete, prethodno GI krvarenje, liječenje povezano s GI toksičnošću- potreban oprez i poznavanje nuspojava protutumorskih lijekova) • Trombocitopeniju (< 100 x 10^9/L) • Oštećenu bubrežnu funkciju (GFR < 30 ml / min prema Cockcroft - Gault formuli) • Nedavno krvarenje i/ili krvarenje koje je životno ugrožavajuće • Intrakranijsku leziju • Uzimanje antiagregacijskih lijekova • Koagulopatiju
Ekstremi u tjelesnoj masi (< 40 kg ili ITM > 35 kg / m^2) - dodatno i u tablici 2.
Velika GI operacija ili poremećaji apsorpcije (razmotriti NMH u bolesnika s poremećenom GI apsorpcijom)
Druge, od ranije postojeće bolesti i lijekovi (npr. ASK, ostali antiagregacijski lijekovi)
Redovita kontrola vrijednosti trombocita
Preferencija bolesnika, nakon informiranja bolesnika o koristima i rizicima

Tablica 2.
Preporuke za odabir antikoagulansa za liječenje tromboze povezane sa zloćudnom bolešću[6]

Rivaroksaban	Optimalno	Bolesnik bez GI zloćudne bolesti • Nizak rizik većeg krvarenja • Jednostavnost liječenja kao prioritet za bolesnika • Bez jačih interakcija s drugim lijekovima
	Izbjegavati	• GI i urotelijalni tumori s rizikom krvarenja iz primarne lezije • Anamneza GI krvarenja • Ekstremi u tjelesnoj masi (< 40 kg ili ITM > 35 kg / m^2) • Bubrežna insuficijencija CrCl < 30 ml/min.*
NMH	Optimalno	• Česta emetogena terapija kao npr. kemoterapija, povraćanje, mučnina, poteškoće s uzimanjem lijeka *per os* • Zabrinutost oko GI apsorpcije (sonda za hranjenje, resekcija želuca ili crijeva) • Interakcije uz rivaroksaban ili VKA • Bolesnik motiviran za produljenu primjenu NMH • Poznat povećani rizik krvarenja • Recidiv tromboze povezane sa zloćudnom bolešću za vrijeme antikoagulacijske terapije
	Izbjegavati	• Jaka averzija prema injekcijama • Uznapredovala bubrežna insuficijencija (CrCl<30 mL/min) • Ekstremi u tjelesnoj masi (< 40 kg ili ITM > 35 kg / m^2)
VKA	Optimalno	• Situacije u kojima je nužno praćenje antikoagulacije ili postoji zabrinutost radi apsorpcije i metabolizma • Uznapredovala kronična bubrežna bolest • Ekstremi u tjelesnoj masi (< 40 kg ili ITM > 35 kg / m^2)
	Izbjegavati	• Otežan pristup službi za praćenje antikoagulacije koja ima iskustva u skrbi za bolesnike sa zloćudnim bolestima

*Prema preporukama iz Sažetka opisa svojstava lijeka, ne preporučuje se primjena rivaroksabana u bolesnika s klirensom kreatinina < 15 ml/min budući da nema podataka iz randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja.[7]

Rivaroksaban se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s CrCl 15 – 29 ml/min.[7]

U liječenju tromboze povezane sa zloćudnom bolešću, na Savjetodavnom odboru održanom u Zagrebu 10.3.2020., konsenzusom eksperata granica CrCl postavljena je na 30 ml/min.[2]

Potencijal za interakcije rivaroksabana s drugim lijekovima[7]

- Rivaroksaban se metabolizira s pomoću CYP3A4, CYP2J2 i mehanizmima neovisnima o CYP-izoformama.
- Rivaroksaban je supstrat transportnih proteina P-gp-a i BCRP-a.
- Tvari koje su snažni inhibitori istodobno i CYP3A4 i P-gp-a mogu klinički značajno povećati koncentraciju rivaroksabana u plazmi, što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja.
- Istodobna primjena rivaroksabana jakim induktorima CYP3A4 može dovesti do smanjene koncentracije rivaroksabana u plazmi. a
- Važno je napomenuti da sam rivaroksaban ne inhibira niti inducira nijednu od glavnih CYP-izoformi, poput CYP3A4.

Potencijalno jače interakcije i očekivani učinci na razine rivaroksabana u plazmi[7-9]

Lijek	Mehanizam	Očekivani rezultat
Protutumorski lijekovi		
Paklitaksel	Umjerena CYP3A4 indukcija; CYP3A4/P-gp kompeticija	
Vinblastin	Jaka P-gp indukcija; CYP3A4/P-gp kompeticija	
Antraciklini		
Doksorubicin	Jaka P-gp indukcija; umjerena CYP3A4 inhibicija; CYP3A4/P-gp kompeticija	
Hormonska terapija		
Abirateron	Umjerena CYP3A4 inhibicija; jaka P-gp inhibicija; CYP3A4/P-gp kompeticija	
Enzalutamid	Jaka CYP3A4 indukcija; jaka P-gp inhibicija; CYP3A4/P-gp kompeticija	
Bikalutamid	Umjerena CYP3A4 inhibicija	
Tamoksifen	Jaka P-gp inhibicija; umjerena CYP3A4 inhibicija; CYP3A4 kompeticija	

Lijek	Mehanizam	Očekivani rezultat
Inhibitori tirozin kinaze		
Imatinib	Umjerena P-gp inhibicija; umjerena CYP3A4 inhibicija; CYP3A4/P-gp kompeticija	
Krizotinib	Umjerena P-gp inhibicija; umjerena CYP3A4 inhibicija; CYP3A4/P-gp kompeticija	
Nilotinib	Umjerena do jaka P-gp inhibicija; umjerena CYP3A4 inhibicija; CYP3A4/P-gp kompeticija	
Lapatinib	Umjerena do jaka P-gp inhibicija; umjerena CYP3A4 inhibicija; CYP3A4/P-gp kompeticija	
Vemurafenib	Umjerena CYP3A4 inhibicija; CYP3A4/P-gp kompeticija	
Vandetanib	Jaka P-gp indukcija; CYP3A4 kompeticija	
Sunitinib	Jaka P-gp indukcija; CYP3A4 kompeticija	

Lijek	Mehanizam	Očekivani rezultat
Imunomodulirajući lijekovi		
Ciklosporin	Umjerena do jaka P-gp inhibicija; umjerena CYP3A4 inhibicija; CYP3A4/P-gp kompeticija	
Deksametazon	Jaka CYP3A4/P-gp indukcija; CYP3A4/P-gp kompeticija	
Takrolimus	Umjerena CYP3A4 indukcija; CYP3A4 kompeticija	
Prednizon	Umjerena CYP3A4 indukcija; CYP3A4 kompeticija	

Legenda

	Razmotriti prilagodbu doze ako su prisutna dva ili više čimbenika koji mogu povećati koncentraciju rivaroksabana
	Razmotriti prilagodbu doze ili alternativni antikoagulans radi mogućeg povećanja koncentracije rivaroksabana
	Ne preporučuje se
	Primjenjivati uz oprez ili izbjegavati
	Kontraindicirano radi smanjene razine rivaroksabana u plazmi

Xarelto® (rivaroksaban) - doziranje u liječenju DVT/PE-a i sprječavanju njihova ponavljanja[5]

Početno visokorizično razdoblje liječenja[5,11] → **Nastavak liječenja[5]** → **Produljeno liječenje koje traje sve dok postoji rizik[5]**

Od 1. do 21. dana

Xarelto® 15 mg
Jedna tableta dvaput na dan
(od dijagnoze PE-a ili DVT-a)

Od 22. dana

Jedanput na dan

Xarelto® 20 mg

Ocjena individualnog rizika

Nakon najmanje 6 mjeseci

Jedanput na dan

Xarelto® 10 mg
ili

Ako postoji visok rizik od ponovnog nastupa VTE-a:
- kompliciране popratne bolesti
- ponavljajući PE ili DVT kod produljenja prevencije[a]

Xarelto® 20 mg

Xarelto u dozi od 15 mg i 20 mg mora se uzimati s hranom kako bi se osigurao visoki stupanj (80-100%) bioraspoloživosti i apsorpcije[5]
[a]tijekom liječenja lijekom Xarelto u dozi od 10 mg jedanput na dan

Kada je preporučena doza 20 mg jedanput na dan, treba razmotriti smanjenje doze s 20 mg jedanput na dan na 15 mg jedanput na dan ako za bolesnika procijenjen rizik od krvarenja premašuje rizik od ponavljajuće duboke venske tromboze i plućne embolije. Preporuka za uzimanje 15 mg temelji se na farmakokinetičkom modelu i nije ispitivana u ovim kliničkim uvjetima.

Popis skraćenica

ASK - acetilsalicilatna kiselina
BCRP - protein rezistencije karcinoma dojke (engl. *Breast Cancer Resistance Protein*)
CrCl - klirens kreatinina
CYP - enzimi citokroma P450
DVT - duboka venska tromboza
GFR - stopa glomerularne filtracije (engl. *Glomerular Filtration Rate*)
GI - gastrointestinalni
ITM - indeks tjelesne mase
NMH - niskomolekulski heparin
NOAK - oralni antikoagulans koji nije antagonist vitamina K (engl. *Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants*)
PE - plućna embolija
P-gp - P-glikoprotein (engl. *P-glycoprotein*)
VKA - antagonist vitamina K (engl. *Vitamin K Antagonist*)

Bayer d.o.o.
Radnička cesta 80
10000 Zagreb
Tel. 01 6599900
www.bayer.hr

Samo za zdravstvene radnike
MA-M_RIV-HR-0143-1 25 Aug 2021

SKRAĆENI SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA
Xarelto 10 mg / 15 mg / 20 mg filmom obložene tablete
▼ **Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Sastav:** *Djelatna tvar:* **10 mg / 15 mg / 20 mg** rivaroksabana. *Pomoćne tvari:* celuloza, mikrokristalična, karmelozanatrij, umrežena, laktoza hidrat, hipromeloza, natrijev laurilsulfat, magnezijev stearat, makrogol 3350, titanijev dioksid (E 171), željezov oksid, crveni (E 172). **Indikacije**: *10 mg*: Prevencija venske tromboembolije (VTE) u odraslih bolesnika koji se podvrgavaju elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje umjetnog kuka ili koljena. Liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i prevencija ponavljajućeg DVT-a i PE-a u odraslih. *15 mg/20 mg*: Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija koji imaju jedan ili više čimbenika rizika poput kongestivnog zatajenja srca, hipertenzije, dobi ≥ 75 godina, šećerne bolesti, pretrpljenog moždanog udara ili tranzitorne ishemijske atake. Liječenje DVT-a i PE-a i prevencija ponavljajućeg DVT-a i PE-a u odraslih. Liječenje VTE-a i prevencija ponavljajućeg VTE-a u djece i adolescenata u dobi manjoj od 18 godina i tjelesne težine od 30 kg do 50 kg (za 15 mg) / veće od 50 kg (za 20 mg) nakon najmanje 5 dana početnog liječenja parenteralnim antikoagulansom. Posebne populacije (samo za 15 mg/ 20 mg): prilagodba doziranja u odraslih bolesnika s umjereno ili teško oštećenom funkcijom bubrega s DVT-om /PE-om ako procijenjeni rizik od krvarenja premašuje rizik od ponavljajućeg DVT-a/PE-a. Xarelto se ne preporučuje u djece i adolescenata s umjereno ili teško oštećenom funkcijom bubrega. Xarelto se može početi i nastaviti primjenjivati u bolesnika kojima može biti potrebna kardioverzija. **Doziranje i način primjene**: Za peroralnu primjenu. Xarelto 10 mg se može uzimati s hranom ili bez nje. Xarelto 15 mg/20 mg treba uzeti s hranom. *Prevencija VTE-a u odraslih bolesnika koji se podvrgavaju elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje umjetnog kuka ili koljena*: 10 mg jedanput na dan. Početnu doza treba uzeti 6 - 10 sati nakon zahvata pod uvjetom da je postignuta hemostaza. Trajanje liječenja ovisi o individualnom riziku bolesnika, koji je određen vrstom ortopedskog kirurškog zahvata: veliki kirurški zahvat na kuku 5 tjedana, na koljenu 2 tjedna. *Prevencija moždanog udara i sistemske embolije*: 20 mg jedanput na dan (maksimalna preporučena doza). U bolesnika s umjereno (CLcr 30-49 ml/min) ili teško (CLcr 15-29 ml/min) oštećenom funkcijom bubrega preporučena doza je 15 mg jedanput na dan. *Liječenje DVT-a, liječenje PE-a i prevencija ponavljajućeg DVT-a i PE-a*: inicijalno liječenje akutnog DVT-a ili PE-a: 15 mg dvaput na dan kroz prva 3 tjedna. Za nastavak liječenja i prevenciju ponavljajućeg DVT-a i PE-a uzima se 20 mg jedanput na dan. Kad je indicirana produljena prevencija ponavljajućih DVT-a ili PE-a (nakon završetka liječenja u trajanju od najmanje 6 mjeseci zbog DVT-a ili PE-a), preporučena doza je 10 mg jedanput na dan. Kad se smatra da je rizik od ponavljajućih DVT-a ili PE-a visok, kao u bolesnika s kompliciranim komorbiditetima ili u kojih je ponavljajući DVT ili PE nastao tijekom produljene prevencije uz Xarelto 10 mg jedanput na dan, potrebno je razmotriti Xarelto 20 mg jedanput na dan. Bolesnici s nevalvularnom fibrilacijom atrija koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI) s postavljanjem stenta: postoji ograničeno iskustvo sa smanjenom dozom lijeka Xarelto 15 mg jedanput na dan (ili Xarelto 10 mg jedanput na dan za bolesnike s umjereno oštećenom funkcijom bubrega [CLcr 30-49 ml/min]), dodatno uz inhibitor receptora P2Y12 tijekom najdulje 12 mjeseci u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija kojima je potrebna terapija peroralnim antikoagulansom, i koji se podvrgavaju PCI-u s postavljanjem stenta. **Kontraindikacije**: preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari; aktivno klinički značajno krvarenje; lezija ili stanje s rizikom od većeg krvarenja; istodobno liječenje s bilo kojim drugim antikoagulansom osim u specifičnim situacijama kad se mijenja antikoagulacijska terapija ili kad se nefrakcionirani heparin daje u dozama potrebnim za održavanje otvorenog centralnog venskog ili arterijskog katetera; bolest jetre povezana s koagulopatijom i rizikom od krvarenja uključujući cirozu jetre, Child-Pugh stadij B i C; trudnoća i dojenje. **Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**: Preporučuje se kliničko praćenje u skladu s praksom tijekom uzimanja antikoagulansa. Primjena se mora prekinuti ako se pojavi teško krvarenje. S porastom dobi može biti povećan rizik od krvarenja. Potrebno je prekinuti primjenu lijeka Xarelto pri prvoj pojavi teškog kožnog osipa ili na bilo koji drugi znak preosjetljivosti povezan s lezijama sluznice. Ne preporučuje se: u bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega (CLcr < 15 ml/min); u djece i adolescenata s umjereno ili teško oštećenom funkcijom bubrega (brzina glomerularne filtracije < 50 ml/min/1,73 m2); u bolesnika s povećanim rizikom od krvarenja; pri istodobnoj primjeni snažnih inhibitora CYP3A4 i P-gp-a, kao što su azolni antimikotici ili inhibitori HIV proteaze; pri istodobnoj primjeni jakih induktora CYP3A4 osim pri pomnom nadzoru mogućih znakova tromboze; pri istodobnom liječenju s dronedaronom; bolesnicima koji u anamnezi imaju trombozu, a dijagnosticiran im je antifosfolipidni sindrom; u bolesnika s PE-om koji su hemodinamički nestabilni ili bi mogli dobiti trombolizu ili plućnu embolektomiju; u bolesnika s umjetnim srčanim zaliscima. Xarelto se ne smije primjenjivati za tromboprofilaksu u bolesnika koji su nedavno podvrgnuti transkateterskoj zamjeni aortnog zaliska (engl. *transcatheter aortic valve replacement*, TAVR); *Primjena s oprezom*: kod povišenog rizika od krvarenja; teško oštećene funkcije bubrega (CLcr 15 - 29 ml/min); u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (Xarelto 15 mg / 20 mg) ili s umjereno oštećenom funkcijom bubrega (CLcr 30-49 ml/min)(Xarelto 10 mg); uz istodobnu primjenu lijekova koji povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi; pri istodobnoj primjeni s lijekovima koji utječu na hemostazu; pri izvođenju neuroaksijalne anestezije ili spinalne/epiduralne punkcije. Bolesnici s aktivnom zloćudnom bolešću: potrebno je provesti procjenu nadilazi li korist antitrombotske terapije rizik od krvarenja zasebno za svakog bolesnika. U bolesnika s rizikom od ulcerozne GI bolesti može se razmotriti prikladna profilaksa. Iako liječenje rivaroksabanom ne zahtijeva rutinsko praćenje izloženosti, mjerenje razine rivaroksabana kalibriranim kvantitativnim anti-faktor Xa testom može biti korisno u iznimnim situacijama. Xarelto sadrži laktozu. **Nuspojave**: *Često*: anemija, omaglica, glavobolja (u djece: *vrlo često*), krvarenje u oko, hipotenzija, hematom, epistaksa (u djece: *vrlo često*), hemoptiza, krvarenje iz desni, krvarenje u gastrointestinalnom traktu, bolovi u gastrointestinalnom traktu i abdomenu, dispepsija, mučnina, konstipacija, proljev, povraćanje (u djece: vrlo često), povišene transaminaze, svrbež, osip, ekhimoza, kožno i potkožno krvarenje, bol u ekstremitetima, krvarenje u urogenitalni sustav (menoragija je vrlo često uočena kod liječenja DVT-a, PE-a i prevencije ponovnog javljanja kod žena < 55 godina, često u adolescentica nakon menarhe), oštećena funkcija bubrega, vrućica (u djece: *vrlo često*), periferni edem, smanjenje opće snage i energije, postproceduralno krvarenje, kontuzija, sekrecija iz rane. *Manje često*: trombocitoza, trombocitopenija (u djece: *često*), alergijska reakcija, alergijski dermatitis, angioedem i alergijski edem, cerebralno i intrakranijalno krvarenje, sinkopa, tahikardija (u djece: *često*), suha usta, oštećenje funkcije jetre, povišeni bilirubin (u djece: *često*), alkalna fosfataza u krvi i GGT, urtikarija, hemartroza, loše osjećanje, povišeni LDH, lipaza, amilaza. *Rijetko*: žutica, povišeni konjugirani bilirubin (u djece: *manje često*), kolestaza, hepatitis (uključujući hepatocelularno oštećenje), krvarenje u mišiće, lokalizirani edemi, vaskularna pseudoaneurizma. *Vrlo rijetko*: anafilaktička reakcija uključujući šok, Stevens-Johnsonov sindrom / toksična epidermalna nekroliza, DRESS sindrom. *Nepoznata učestalost*: kompartment sindrom ili (akutno) zatajenje bubrega kao sekundarna posljedica krvarenja. **Način izdavanja lijeka**: Lijek se izdaje na recept. **Datum revizije teksta**: 06/2021. **Brojevi odobrenja za stavljanje lijeka u promet**: EU/1/08/472/001-024, EU/1/08/472/036-040, EU/1/08/472/042-045, EU/1/08/472/048-049. **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**: Bayer AG, 51368 Leverkusen, Njemačka.
Za dodatne informacije o lijeku obratite se na: Bayer d.o.o., Radnička cesta 80, Zagreb, Hrvatska; tel. 01/6599-900; medical.croatia@bayer.com. Prije propisivanja molimo vidjeti cjelokupne važeće sažetke opisa svojstava lijeka na: www.ema.europa.eu. Priređeno prema verziji: EU/13 Sve nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode putem www.halmed.hr, a mogu se prijaviti i kompaniji Bayer putem telefona 099/2175 150 ili na pv.croatia@bayer.com.
MA-XAR-HR-0063-1 24 Aug 2021

Reference: 1. Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S, Bamber L, Martinez C. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population-based cohort study.Thromb Haemost 2017;117(1):57-65.; **2.** Konsenzus radne skupine održane u Zagrebu 10. 3. 2020. u suradnji s predstavnicima Hrvatskog kardiološkog društva, Hrvatskog internističkog društva i Hrvatskog društva za internističku onkologiju; **3.** Carrier M, Blais N, Crowther M i sur. Treatment algorithm in cancer-associated thrombosis: Canadian expert consensus Current Oncol. 2018; 25(5):329-337.; **4.** Young AM, Marshall A, Thirlwall J i sur. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). J Clin Oncol 36:2017-2023.; **5.** Raskob GE, van Es N, Verhamme P i sur. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. N Eng J Med. 2018;378(7):615-624. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. DOI: 10.1056/NEJMoa1915103; **6.** Al-Samkari H, Connors JM. The Role of Direct Oral Anticoagulants in Treatment of Cancer-Associated Thrombosis Cancers (Basel). 2018 Aug 15;10(8).; **7.** Xarelto: rivaroxaban SmPC, dostupno na www.ema.europa.eu , pristup 23.8.2021.; **8.** Lee AY, Peterson EA. Treatment of cancer-associated thrombosis. Blood 2013;122:2310–17.; **9.** Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation, EP Europace, 2021; euab065, https://doi.org/10.1093/europace/euab065 **10.** Limone B.L., Hernandez A.V., Michalak D i sur. Timing of recurrent venous thromboembolism early after the index event: a meta-analysis of randomized controlled trials.Thromb Res. 2013;132(4):420–6.