

# Skuteczność i tolerancja preparatów emolientowych Cerkobaza i Cerkoderm 15 z fototerapią wąskim pasmem UVB u pacjentów z łuszczycą

## Efficacy and tolerability of Cerkobaza and Cerkoderm 15 emollients in combination with narrow band UVB phototherapy in psoriatic patients

Joanna Narbutt, Anna Woźniacka, Aleksandra Lesiak

*Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi*

Praca finansowana z projektu NCN o numerze UMO-2013/11/B/NZ5/00037 oraz funduszu pracy statutowej UM w Łodzi: 503/1–152–01/503–11–002.

### STRESZCZENIE

**Wprowadzenie:** Łuszczycą jest zapalną przewlekłą chorobą skóry, która w sposób istotny upośledza jakość życia pacjentów. Mimo wprowadzenia wielu nowoczesnych leków jest ona wciąż nieuleczalna i wymaga stałej opieki dermatologicznej. Podstawą prawidłowego leczenia, niezależnie od nasilenia procesu chorobowego, jest prawidłowa pielęgnacja skóry poprzez stosowanie emolientów. Celem pracy było porównanie skuteczności, tolerancji, bezpieczeństwa i satysfakcji z leczenia dwoma preparatami, Cerkoderm 15 i Cerkobaza, u chorych na łuszczycę umiarkowaną (PASI 10–15), poddawanych jednocześnie 20 naświetleniom wąskim pasmem UVB.

**Materiał i metody:** Do badań zakwalifikowano 60 pacjentów z łuszczycą plackowatą: 28 kobiet (średni wiek 43,2; SD ± 2,3) i 32 mężczyzn (średni wiek 41,6; SD ± 3,1). Chorych podzielono na 2 grupy: grupa A otrzymała do stosowania Cerkoderm 15, natomiast grupa B Cerkobazę. Emolienty w obu grupach stosowane były 2 razy dziennie na powierzchnię całego ciała przez cały okres naświetlania. Pacjenci byli naświetlani przez okres 4 tygodni promieniami UVB-NB 5 razy w tygodniu, rozpoczynając od dawki 0,2 J/cm<sup>2</sup>.

**Wyniki:** Po 20 naświetleniach UVB- NB zaobserwowano istotne statystycznie obniżenie wartości PASI zarówno w grupie A, jak i B. Podobne obserwacje dotyczyły wskaźników VAS i DLQI. Ocena końcowa w grupach pacjentów stosujących Cerkoderm 15 lub Cerkobazę wypadła bardzo dobrze. Podobnie ocena satysfakcji z terapii wg lekarza wypadła bardzo korzystnie.

**Wnioski:** Przeprowadzone badania wykazały, że regularne stosowanie emolientów, łącznie z regularną fototerapią wąskopasmową, umożliwia uzyskanie satysfakcjonującej odpowiedzi klinicznej. Badane preparaty: Cerkoderm 15 i Cerkobaza spełniają kryteria emolientów z wyboru, są dobrze tolerowane przez chorych i mogą stanowić opcję terapeutyczną w przypadku łuszczycy leczonej farmakologicznie oraz leczenia skojarzonego z fototerapią wąskopasmową UVB.

**Forum Derm. 2016; 2: 2, 68–72**

**Słowa kluczowe:** emolienty, wąskie pasmo UVB, łuszczycą

### ABSTRACT

**Introduction:** Psoriasis is still incurable inflammatory chronic skin disorder which impairs significantly patients quality of life. Although many modern treatments approaches patients require continuing dermatological care. Accurate skin care with use of emollients in all psoriatic patients independently on disease activity is the basic treatment. The aim of the study was to compare the efficacy, tolerability and safety as well as level of treatment satisfaction with two emollients: Cerkobaza and Cerkoderm 15 among patients with moderate psoriasis (PASI 10–15) exposed simultaneously to consecutive 20 narrow UVB (UVB-NB) irradiations.

**Material and methods:** Study group consisted of 60 patients with plaque psoriasis 28 women (mean age 43.2; SD ± 2.3) and 32 men (mean age 41.6; SD ± 3.1). Patients were divided into two groups (each with 30 patients): group A used Cerkoderm 15 and group B used Cerkobaza twice daily for 4 weeks for whole body. Patients were irradiate 5 times a week for 4 weeks, starting with dose 0.2 J/cm<sup>2</sup> UVB-NB.

**Results:** After 20 irradiations significant PASI decrease was observed both in group A and B. Similar observation were related to VAS and DLQI. Satisfaction assessment with use of both emollients was very high by patients as well as by doctors.

**Conclusions:** Performed research shows that regular use of emollients with UVB-NB therapy leads to good clinical outcome. Investigated emollients Cerkoderm 15 and Cerkobaza fulfill the criteria of emollients of choice with high tolerability index and should be additional therapeutic options in patients treated with standard therapies or with combination with UVB-NB phototherapy.

**Forum Derm. 2016; 2: 2, 68–72**

**Key words:** emollients, narrow band UVB, psoriasis

### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt, Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, plac J. Hallera 1, bud. 6, 90–647 Łódź, e-mail: [joanna.narbutt@umed.lodz.pl](mailto:joanna.narbutt@umed.lodz.pl)

## WPROWADZENIE

Łuszczyca jest przewlekłą mediowaną immunologicznie chorobą zapalną dotyczącą 2–3% populacji ogólnej. W Polsce dotyka ona około 1 miliona osób, co stawia ją na czele najczęściej diagnozowanych chorób skóry. Ze względu na brak możliwości całkowitego wyleczenia, w istotny sposób upośledza jakość życia pacjenta, a także sprzyja rozwojowi chorób ogólnoustrojowych, przede wszystkim zespołu metabolicznego [1, 2]. Łuszczyca to choroba niezakaźna, cechująca się długotrwałym przebiegiem oraz nawrotami, co stanowi ogromny problem dla osób dotkniętych tą przypadłością. Pomimo ciągłych badań w tym obszarze nie ma skutecznej metody jej leczenia. Stanowi ona problem zarówno terapeutyczny, przekładający się na jakość życia, jak i społeczny. Nie bez znaczenia pozostaje koszt leczenia i pielęgnacji skóry łuszczycowej. Z tych powodów problem leczenia oraz pielęgnacji skóry w tej grupie pacjentów jest ciągle aktualny.

Większość pacjentów choruje na postać plackowatą łuszczycy o łagodnym przebiegu, wymagającą jedynie terapii miejscowej. Nasilenie procesu chorobowego ocenia się skalą nasilenia zmian skórnych (PASI, *Psoriasis Area and Severity Index*). Zgodnie z obecnie uznanymi wytycznymi u pacjentów, u których PASI wynosi powyżej 10 rozpoznaje się chorobę o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, wymagającą terapii ogólnej. Leczeniem pierwszego rzutu w tej grupie jest naświetlanie wąskim pasmem UVB (długość fali 311–312 nm), które wykazuje właściwości przeciwwzapalne [3, 4].

Zgodnie ze standardami terapeutycznymi rekomenduje się stosowanie preparatów emolientowych, zawierających między innymi mocznik, jako terapii wspomagającej w łuszczycy niezależnie od stopnia zaawansowania, jak i stosowanego leczenia [5–7]. Poza składem emolientów należy zwracać uwagę na postać preparatu. W ocenie autorów przeprowadzonych badań maści i kremy są lepszą opcją terapeutyczną w porównaniu z lotionami [8]. Podkreślają oni również rolę okluzyjną emolientów oraz efekt intensywnego nawilżania z uwagi na mocznik i inne humektanty. Nie rekomendują oni, za Birgin i wsp. [8], stosowania przed UVB 311–313 nm preparatów na bazie wazeliny z kwasem salicylowym. Aplikacja emolientów z mocznikiem (zawartość mocznika powyżej 10%) sprzyja zmiękczeniu i nawodnieniu warstwy rogowej naskórka, przyspiesza odwarstwianie łuski (co wynika między innymi z profilu działania samego mocznika), zmniejsza uczucie świądu i przyspiesza regenerację bariery naskórkowej. Wspomaganie emolientami leczenia podstawowego sprzyja również lepszej penetracji promieni ultrafioletowych do naskórka, wpływając na zwiększenie efektywności terapii ogólnej [5–7]. Dobrym rozwiązaniem może być połączenie mocznika z alfa-hydroksykwasami (AHA, *alpha hydroxy acids*) (kwasem mlekowym, glikolowym

oraz cytrynowym). Mocznik działa synergistycznie z AHA zarówno w zakresie nawilżenia skóry, jak i keratolizy. Takie kryterium spełnia linia preparatów Cerkoderm. Wybór preparatów mocznikowych do pielęgnacji skóry w łuszczycy może przynieść wiele korzyści. Poza nawilżeniem oraz keratolizą, preparaty z zawartością mocznika mogą mieć wpływ na obniżenie dawki sterydów, a w okresie remisji nawet całkowite ich wyeliminowanie. Istnieją wyniki badań potwierdzające wydłużenie okresu remisji po zastosowaniu preparatów mocznikowych w formie kremów czy żeli. Ponadto mocznik jako składnik naturalnego czynnika nawilżającego (NMF, *natural moisturizing factor*) nie powoduje uczuleń. Najnowsze badania naukowe wskazują na kolejne korzystne kierunki działania mocznika, szczególnie w łuszczycy. Okazuje się, że mocznik stymuluje ekspresję enzymów zaangażowanych w syntezę ceramidów oraz ekspresję kanałów aquagliceroпротеiny (AQP-3) w keratocytach odpowiedzialnych za transport wody i glicerolu, a których poziom w przypadku łuszczycy maleje [9]. Zatem istnieje wiele przesłanek, aby wybierać preparaty mocznikowe do pielęgnacji skóry z problemami, w tym w łuszczycy.

W polskim piśmiennictwie, pomimo uznanej roli emolientów w leczeniu i pielęgnacji skóry u chorych na łuszczycę, brakuje obiektywnych prac wykazujących tolerancję, bezpieczeństwo oraz satysfakcję z ich stosowania u pacjentów z łuszczycą, podawanych równocześnie terapii UVB-NB.

Celem niniejszego badania było określenie właściwości produktów dermokosmetycznych Cerkoderm 15 i Cerkobaza w zakresie ich skuteczności klinicznej, działania przeciwświądowego według skali wzrokowo-analogowej (VAS, *Visual Analogue Scale*), tolerancji klinicznej (w ocenie pacjenta i lekarza) oraz satysfakcji z leczenia w grupie chorych na łuszczycę. Dodatkowym celem było porównanie wszystkich parametrów pomiędzy preparatem zawierającym 15% mocznika w skojarzeniu z AHA (kwasem mlekowym) a preparatem Cerkobaza, klasyfikowanym jako emolient obojętny niezawierający mocznika.

## MATERIAŁ I METODY

Do badania zakwalifikowano 60 pacjentów z łuszczycą plackowatą (28 kobiet, średni wiek 43,2; SD ± 2,3) i 32 mężczyzn (średni wiek 41,6 lat; SD ± 3,1) o przebiegu umiarkowanym PASI 10–15 (średnia wartość 11,3; OS ± 1,2) leczonych 20 naświetlaniami UVB-NB w Klinice Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w 2015 roku. Pacjenci byli naświetlani wąskimi pasmem UVB o długości fal 311–312 nm, zaczynając od dawki 0,2 J/cm<sup>2</sup>, która była zwiększana przy każdym lub co drugim naświetlaniu, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta [8]. Zabiegi były przeprowadzane w kabinie Dermalight Medisun 2800-PC-AB (Schulze & Böhm GmbH — Brühl, Niemcy) przy zastosowaniu promienników TL100W/01

(Philips — Eindhoven, Holandia). Średnia kumulacyjna dawka UVB-NB u pacjenta wynosiła 12,7 j/cm<sup>2</sup>. Przed fototerapią chorych podzielono na 2 grupy: grupa A (n = 30) otrzymała do stosowania Cerkoderm 15, natomiast grupa B (n = 30) Cerkobazę. Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną świadomą zgodę na udział w badaniu. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Przed leczeniem u wszystkich chorych określono wskaźnik PASI, nasilenie świądu według skali VAS oraz przeprowadzono ocenę jakości życia kwestionariuszem DLQI (*Dermatology Quality of Life Index*). Od pierwszego dnia naświetlania wszyscy pacjenci stosowali emolienty 2 razy dziennie na całe ciało. Chorzy nie stosowali żadnego innego leczenia miejscowego. Po 20 naświetlaniach ponownie oceniano wskaźnik PASI, nasilenie świądu według skali VAS oraz indeks DLQI, jak również tolerancję i satysfakcję z leczenia. Satysfakcję ze stosowania preparatów przez pacjenta oceniano na podstawie ankiety, badając kolejno: konsystencję, rozprowadzalność, wydajność, wchłanianie oraz ogólną końcową ocenę pacjenta. Ponadto lekarz dokonał końcowej oceny skuteczności i tolerancji klinicznej stosowanych preparatów.

## WYNIKI

Wyjściowe średnie PASI przed leczeniem wynosiło 11,3, a po 20 naświetlaniach 4,1 w grupie stosującej Cerkobazę oraz 2,9 w grupie stosującej Cerkoderm 15 ( $p < 0,05$  dla obu porównań).

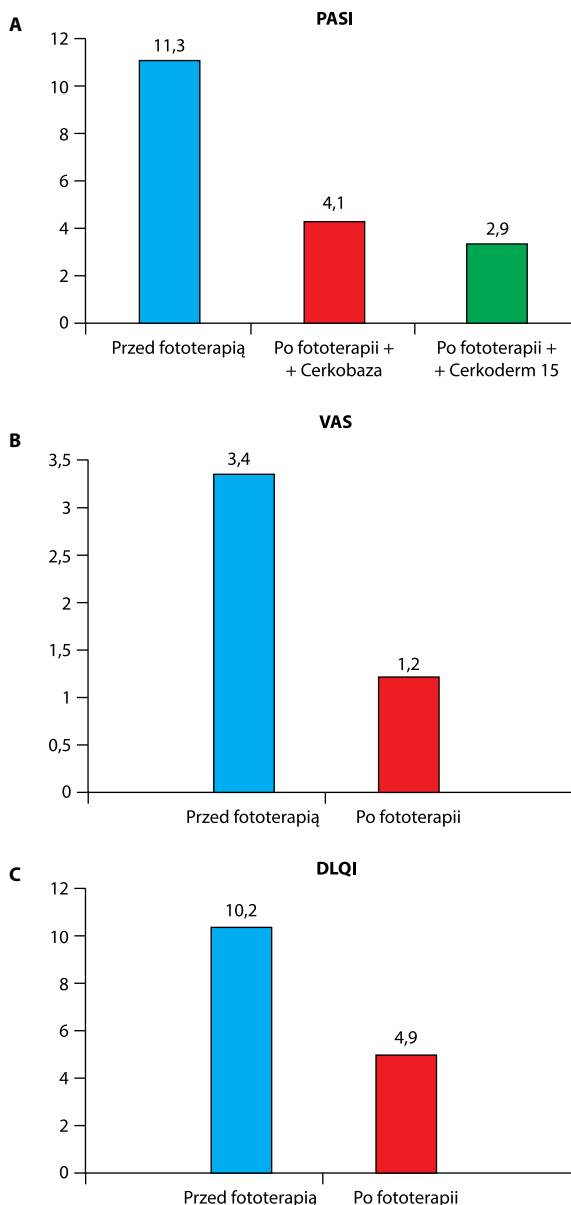
W trakcie terapii w obu grupach obserwowano również obniżenie nasilenia świądu ocenianego według skali VAS, z średniej wartości 3,4 do 1,2 ( $p < 0,05$ ). Średnia wartość punktacji badanej za pomocą skali DLQI wyniosła u wszystkich chorych 10,2, a po zakończeniu terapii obniżyła się istotnie do 4,9 ( $p < 0,05$ ). Dla ocenianych parametrów DLQI i VAS nie obserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy Cerkobazą i Cerkodermem 15 (ryc. 1A-C).

### Ocena satysfakcji z terapii według pacjentów

Oceniając konsystencję Cerkobazy ponad 1/3 pacjentów określiła ją jako „bardzo dobrą” (36%). Jedyne 6% pacjentów oceniło ją „bardzo źle”, a 6% jako „słabą”. Jako „dość dobrą” lub „dobrą” oceniło konsystencję 54% chorych.

W ocenie 88% pacjentów Cerkobaza rozprowadzała się „dobrze” lub „bardzo dobrze”, według 7% jako „dość dobrze”, a jedynie 5% chorych uznało ten parametr jako „niesatysfakcjonujący”.

Wchłanianie Cerkobazy została oceniona przez 80% pacjentów jako „bardzo dobra” lub „dobra” (punktacja: 4 lub 5). Podobne obserwacje dotyczą wydajności Cerkobazy — 82% badanych było zadowolonych (ocena 4 lub 5 punktów), a jedynie 18% było nie w pełni zadowolonych z tego parametru (ocena na 1, 2 lub 3 punkty).



**Rycina 1A-C.** Skala PASI przed i po (A); VAS przed i po (B) oraz DLQI przed i po (C); DLQI (*Dermatology Quality of Life Index*) — dermatologiczny indeks jakości życia; PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) — skala nasilenia zmian skórnych; VAS (*Visual Analogue Scale*) — skala wzrokowo-analogowa

Ocena końcowa Cerkobazy wypadła bardzo dobrze, ponieważ 90% badanych uznało ją jako „dobrą” lub „bardzo dobrą” (punktacja 4 lub 5) (tab. 1, ryc. 2).

Konsystencję Cerkodermu 15 88% badanych oceniło jako „poprawną”, „dobrą” lub „bardzo dobrą”, jedynie 12% uznało ją za „niesatysfakcjonującą”.

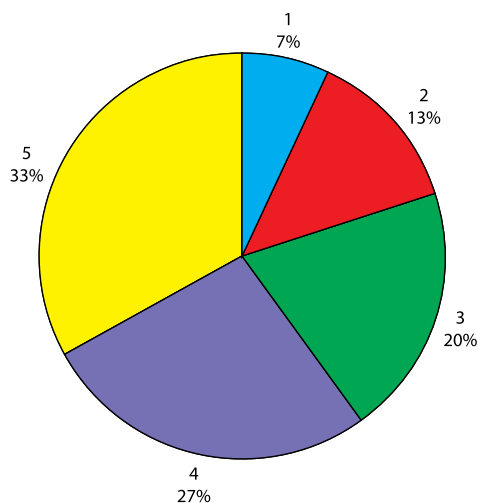
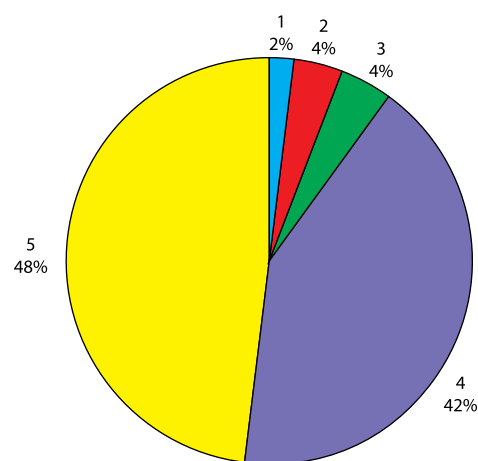
Rozprowadzanie Cerkodermu 15 zostało ocenione „dobrze” oraz „bardzo dobrze” przez 94% badanych. Wchłanianie Cerkodermu 15 91% pacjentów oceniło na „bardzo dobrze” lub „dobrze”, natomiast jego wydajność 85% badanych uznało jako „dobrą” lub „bardzo dobrą”. Jedyne 15%

**Tabela 1.** Ocena satysfakcji pacjentów ze stosowania Cerkobazy (n = 30)

Parametr	Skala				
	1	2	3	4	5
Konsystencja	6%	6%	26%	28%	34%
Rozprowadzalność	2%	3%	7%	42%	46%
Wchłanianiałość	6%	9%	5%	42%	38%
Wydajność	4%	8%	6%	42%	40%
Ocena końcowa	2%	4%	4%	42%	48%

**Tabela 2.** Ocena satysfakcji pacjentów ze stosowania Cerkodermu 15 (n = 30)

Parametr	Skala				
	1	2	3	4	5
Konsystencja	6%	6%	18%	30%	40%
Rozprowadzalność	3%	3%	6%	42%	46%
Wchłanianiałość	6%	3%	6%	45%	40%
Wydajność	3%	12%	3%	40%	42%
Ocena końcowa	2%	4%	4%	42%	48%

**Rycina 2.** Ogólna ocena preparatu Cerkobaza; 1 — „bardzo źle”; 2 — „źle”; 3 — „poprawnie”; 4 — „dobrze”; 5 — „bardzo dobrze”**Rycina 3.** Ogólna ocena preparatu Cerkoderm 15; 1 — „bardzo źle”; 2 — „źle”; 3 — „poprawnie”; 4 — „dobrze”; 5 — „bardzo dobrze”

oceniło ten parametr jako „niesatysfakcjonujący”. W ocenie końcowej 90% badanych przyznało produktowi największą liczbę punktów (4 i 5), podczas gdy 6% oceniło produkt jako „niesatysfakcjonujący” (tab. 2, ryc. 3).

### Ocena satysfakcji z terapii według lekarza

Ocena satysfakcji z terapii przy użyciu emolientów: Cerkobaza jako przedstawiciel emolientów obojętnych oraz Cerkoderm 15 reprezentujący emolient z 15% zawartością moczniaka jest spójna w ocenie pacjentów z oceną lekarza.

W 56% przypadków lekarz ocenił efekt stosowania Cerkobazy jako „bardzo dobry”, a w 44% przypadkach jako „dobry”. Cerkoderm 15 oceniono w 95% przypadków jako „bardzo dobry” lub „dobry”, a w 5% jako „dość dobry”. Całkowita lekarska ocena terapii z zastosowaniem zarówno Cerkobazy, jak i Cerkodermu 15 w 60% przypadków wypadła „bardzo dobrze”, zaś w 40% „dobrze”.

Nie obserwowano podrażnienia ani nasilenia objawów subiektywnych, na przykład świądu, niezależnie od stosowanego produktu.

## DYSKUSJA

Stosowanie emolientów jest powszechnie uznane za postępowanie prowadzące do zmniejszenia utraty wody przez naskórek i zwiększenia uwodnienia warstwy rogowej naskórka. Dane z piśmiennictwa wskazują, że regularne stosowanie emolientów w istotny sposób poprawia funkcje bariery naskórkowej oraz uwodnienie warstwy rogowej poprzez obniżenie procesów proliferacji i różnicowania, a także zmniejsza złuszczenie, uczucie pieczenia i świądu u chorych na łuszczycę [10–14]. Ponadto ich codzienna aplikacja zwiększa efektywność stosowanych terapii miejscowych, w tym miejscowych glikokortykosteroidów [13]. Wyniki badań klinicznych, w których badano skuteczność miejscowych glikokortykosteroidów w porównaniu z placebo (emolienty) u pacjentów z łuszczycą, dowiodły efektywność preparatów obojętnych na poziomie 15–47% [5, 12]. Ta szeroka rozpiętość skuteczności może wynikać z różnych podłoży i składników wykorzystywanych w produktach o charakterze emolientów. Stosowanie emolientów jest z reguły dobrze tolerowane, aczkolwiek mogą one wywołać zapalenie skóry z podrażnienia, alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, zmiany trądzikowe, a nawet przebarwienia [5]. W przeprowadzonych badaniach wykazano, że korzystanie z preparatów nawilżających, na przykład z emulsji typu olej w wodzie (o/w), przed fototerapią zwiększa penetrację promieni ultrafioletowych, poprawiając skuteczność tej formy terapii [14, 15]. Emolienty zawierające parafinę działając okluzyjnie mogą tę penetrację zmniejszać [16, 17]. W przeprowadzonym badaniu wykazano wysoką skuteczność fototerapii w połączeniu z miejscową regularną aplikacją emolientów z mocznikiem oraz Cerkobazy — emolientu obojętnego. Na obniżenie wskaźnika PASI nieco lepiej działał emolient zawierający mocznik, aczkolwiek Cerkobaza również istotnie wpływała na zmniejszenie nasilenia procesu chorobowego.

## PODSUMOWANIE

Na podstawie przeprowadzonych badań można wnioskować, że regularne stosowanie emolientów, z mocznikiem

lub bez, łącznie z regularną fototerapią, umożliwiła uzyskanie satysfakcjonującej odpowiedzi klinicznej. Brak zadowolenia pacjentów z prowadzonych terapii może wynikać z nieprzestrzegania zaleceń lekarskich. Cerkoderm 15 i Cerkobaza wykazują dobre właściwości emolientowe i są dobrze tolerowane przez chorych.

## PIŚMIENNICTWO

1. Cohen S.N., Baron S.E., Archer C.B. Guidance on the diagnosis and clinical management of psoriasis. *Clin. Exp. Dermatol.* 2012; 37 (supl. 1): 13–18.
2. Menter A., Korman N.J., Elmets C.A. i wsp. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009; 61: 451–485.
3. Samarasekera E.J., Sawyer L., Wonderling D., Tucker R., Smith C.H. Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: systematic review and network meta-analyses. *Br. J. Dermatol.* 2013; 168: 954–967.
4. Nast A., Boehncke W.H., Mrowietz U. i wsp. German S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short version) *Arch. Dermatol. Res.* 2012; 304: 87–113.
5. Fluhr J.W., Cavallotti C., Berardesca E. Emollients, moisturizers and keratolytic agents in psoriasis. *Clin. Dermatol.* 2008; 26: 380–386.
6. Lebwohl M. The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. *Int. J. Dermatol.* 1999; 38: 16–24.
7. Finlay A. Emollients as adjuvant therapy for psoriasis. *J. Dermatol. Treat.* 1997; 8: 25–27.
8. Birgin B., Fertil E., Ilknur T. i wsp. Effects of topical petrolatum and salicylic acid upon skin photoreaction to UVA. *Eur. J. Dermatol.* 2005; 15: 156–158.
9. Bristow I. Emollients in the care of the diabetic foot. *Diabetic Foot Journal* 2013; 16: 63–66.
10. Aydogan K., Karadogan S.K., Tunali S., Adim S.B., Ozcelik T. Narrowband UVB phototherapy for small plaque parapsoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2006; 20: 573–577.
11. Dawn A., Yosipovitch G. Treating itch in psoriasis. *Dermatol. Nurs.* 2006; 18: 227–233.
12. Raut A.S., Prabhu R.H., Patravale V.B. Psoriasis clinical implications and treatment: a review. *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* 2013; 30: 183–216.
13. Tidman M.J. Improving outcomes in patients with psoriasis. *Practitioner.* 2013; 257: 3.
14. Berne B., Blom I., Spångberg S. Enhanced response of psoriasis to UVB therapy after pretreatment with a lubricating base. A single-blind controlled study. *Acta Derm. Venereol.* 1990; 70: 474–477.
15. Boyvat A., Erdi H., Birol A., Gurgey E. Interaction of commonly used emollients with photochemotherapy. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2000; 16: 156–160.
16. Kristensen B., Kristensen O. Topical salicylic acid interferes with UVB therapy for psoriasis. *Acta Derm. Venereol.* 1991; 71: 37–40.
17. Lebwohl M., Martinez J., Weber P., DeLuca R. Effects of topical preparations on the erythemogenicity of UVB: implications for psoriasis phototherapy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1995; 32: 469–471.