

Smjernice za akutnu upalu srednjega uha za djecu i odrasle: ambulantno i bolničko liječenje

**Kovač Bilić, Lana; Trotić, Robert; Tambić Andrašević, Arjana;
Dawidowsky, Krsto; Birtić, Darija; Velepich, Marko; Roje, Željka; Tiljak,
Hrvoje; Dorner, Sanja**

Source / Izvornik: **Medica Jadertina, 2020, 50, 199 - 205**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:419481>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International](#)/[Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-02**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of
Medicine - FMRI Repository](#)



Smjernice za akutnu upalu srednjega uha za djecu i odrasle: ambulantno i bolničko liječenje

*Guidelines for acute otitis media for children and adults:
hospital and outpatient practice*

**Lana Kovač Bilić, Robert Trotić, Arjana Tambić Andrašević, Krsto Dawidowsky,
Darija Birtić, Marko Velepich, Željka Roje, Hrvoje Tiljak, Sanja Dorner***

Sažetak

Akutna upala srednjega uha učestala je bolest čija dijagnostika i liječenje uključuje suradnju liječnika različitih specijalnosti. U ovim smjernicama navedeni su najčešći uzročnici akutne upale uha, dijagnostika upale uha, diferencijalna dijagnoza, te simptomatsko i antibiotsko liječenje. Posebno je naglašen prvi izbor antibiotika, te njegovo doziranje kod djece i odraslih, antibiotsko liječenje nakon neuspjeha liječenja prvim izborom antibiotika, te liječenje recidiva akutne upale srednjega uha. Navedene su indikacije za liječenje akutne upale srednjega uha, te praćenje takvih bolesnika nakon remisije simptoma od strane otorinolaringologa.

Ključne riječi: akutna upala uha, otitis, prva linija antibiotika

Summary

Acute otitis media is a frequent disease and different medical specialists are involved in the diagnostics and treatment of this disease. Within these guidelines, we indicated the most common pathogens causing acute otitis media, following diagnostic procedures, differential diagnosis distinguishing symptomatic and antibiotic treatment. We particularly emphasized first-line antibiotic treatment and recommended doses in both children and adults, antibiotic therapy after failed response to first-line therapy and treatment of recurrent acute otitis media. We provided treatment indications for acute otitis media and follow-up of patients in remission by otorhinolaryngologists.

Key words: acute otitis media, otitis, first-line therapy

Med Jad 2020;50(3):199-205

Uvod

Akutna upala srednjega uha (*Eng.* Acute Otitis Media-AOM) učestala je patologija koja uključuje različite specijalnosti; liječnike obiteljske medicine, pedijatre, otorinolaringologe, mikrobiologe, te infektolo-

loge. Većina upala uha prolazi bez antibiotskog liječenja, uz prilagođeno analgetsko liječenje i rino-faringealnu higijenu. Postavljanje kliničke dijagnoze je jednostavno i ne predstavlja problem, no često se postavlja dilema treba li primijeniti antibiotik i ako da, koji i koliko dugo. Interdisciplinarna sekcija za

* **Klinički bolnički centar Zagreb**, Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata (doc. dr. sc. Lana Kovač Bilić, dr. med., doc. dr. sc. Krsto Dawidowsky, dr. med.); **Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice**, Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, Zagreb (prof. dr. sc. Robert Trotić, dr. med.); ³ **Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“**, Zavod za kliničku mikrobiologiju (prof. dr. sc. Arjana Tambić Andrašević, dr. med.); **Klinički bolnički centar Osijek**, Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata (doc. dr. sc. Darija Birtić, dr. med.), Klinika za pedijatriju (Sanja Dorner, dr. med.); **Klinički bolnički centar Rijeka**, Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata (doc. dr. sc. Marko Velepich, dr. med.); **Privatna ordinacija za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata**, Split (prof. dr. sc. Željka Roje, dr. med.); **Škola narodnoga zdravlja „Andrija Štampar“**, Zagreb (prof. dr. sc. Hrvoje Tiljak, dr. med.).

Adresa za dopisivanje / *Correspondence address:* Doc. dr. sc. Lana Kovač Bilić, Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb; e-mail: lana.k.bilic@gmail.com

Primljeno/Received 2020-07-06; Ispravljeno/Revised 2020-07-20; Prihvaćeno/Accepted 2020-07-27

kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA) Ministarstva zdravstva izdala je smjernice za dijagnostiku i liječenje grlobolje, a za akutnu upalu uha podržava NICE smjernice,¹ uz prilagodbu doziranja antibiotika prilagođenu kretanju rezistencije pneumokoka u Hrvatskoj.^{2,3}

Epidemiologija

Akutna upala srednjega uha najčešća je kod djece u dobi od 6 do 18 mjeseci (vrh incidencije je s 9 mjeseci), a rjeđe se javlja nakon 3. godine života. 80% djece imalo je barem jednu epizodu akutne upale srednjega uha prije treće godine života. Najčešći uzročnici akutne upale srednjega uha su virusi, te od bakterija *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis*. Iznimku čine novorođenčad i dojenčad u dobi do 6 mjeseci kod kojih se češće mogu izolirati enterobakterije, *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus*.⁴

Dijagnostika


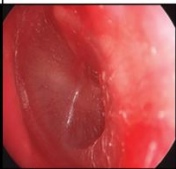
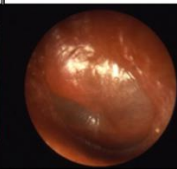
Dijagnosticiranje akutne upale srednjega uha je jednostavno i temelji se na otoskopskom nalazu i općem stanju bolesnika koje obuhvaća bol u uhu, povišenu tjelesnu temperaturu, pospanost, poremećaj

sna, smanjeni apetit, povraćanje, proljev, plač, sekreciju iz nosa i kašalj.⁵

Postoje dva oblika akutne upale srednjega uha (Slika 1).

1. Kongestivna akutna upala srednjega uha – akutna upala sluznice srednjega uha, bubnjić je crvenkast, nema izljeva tekućine u bubnjište, nema izbočenja bubnjića, a strukture bubnjića su održane. U 60-70% slučajeva uzročnik je virus, ali je moguća bakterijska superinfekcija. Oprez je potreban kod nemira i plača djeteta, jer hiperemija bubnjića može imitirati sliku kongestivne akutne upale srednjega uha.
2. Gnojna akutna upala srednjega uha – upala sluznice s izljevom u bubnjište, izbočenim bubnjićem, bez vidljivih struktura bubnjića, ukoliko nema perforacije, te s gnojnim izljevom u zvukovod u slučaju perforacije (otoreja). Opći simptomi su kod perforacije bubnjića manje izraženi, obzirom na to da se oslobađa pritisak na bubnjić i omogućava evakuacija gnoja kroz perforaciju.

Izrazito je važno vidjeti barem ¾ bubnjića za postavljanje dijagnoze, što je kod djece, zbog uskih zvukovoda i cerumena, često otežano.

| | Uredan bubnjić <i>Normal Tympanic Membrane</i> | Kongestivna upala srednjeg uha <i>Congestive Acute Otitis Media</i> | Gnojna upala srednjeg uha <i>Acute Suppurative Otitis Media</i> |
|---|---|---|--|
| |  |  |  |
| | PROZIRNOST <i>TRANSPARENCY</i> | KONGESTIJA <i>CONGESTION</i> | RETRO-TIMPANALNI GNOJ <i>RETROTYMPANAL SUPPURATION</i> |
| TROKUTASTI ODSJAJ <i>LIGHT REFLEX</i> | + | - | - |
| IZBOČENOST BUBNJIĆA <i>TYMPANIC MEMBRANE BULGING</i> | - | - | + |
| VIDLJIVOST MANUBRIUMA <i>VISIBILITY OF THE MANUBRIUM</i> | + | + | - |

Slika 1. Otoskopske karakteristike normalnog bubnjića i bubnjića kod akutne upale srednjega uha
Figure 1 Otoscopic findings of normal tympanic membrane and tympanic membrane in acute otitis media

Diferencijalna dijagnoza

Sekretorna upala srednjega uha – sekretorni otitis (*eng. secretory otitis media – SOM*) – izljev u bubnjište, serozni ili gnojni, bez upalne promjene bubnjića, bez općih simptoma, poput boli u uhu i povišene tjelesne temperature. Često postoji kao posljedica akutne upale srednjega uha u trajanju 3-4 tjedna. Ukoliko traje dulje od 3 mjeseca, prelazi u kroničnu sekretornu upalu srednjega uha – kronični sekretorni otitis (*eng. chronic secretory otitis media – CSOM*).

Bulozna akutna upala srednjega uha – bulozni otitis – češći je kod odraslih u sklopu gripe, često je prisutan gnojni ili hemoragički izljev nakon puknuća buloznog mjehurića. Liječenje je lokalno – analgetske kapi u uho.

Akutna upala zvukovoda – češće prisutna ljeti, može se proširiti do uške i dovesti do hrskavične upale uške (*perichondritis*). Terapija je lokalna, antibiotskim kapima ili mašću uz primjerenu analgeziju. Poseban oprez potreban je kod odraslih dijabetičara jer se može raditi o nekrotizirajućoj upali zvukovoda. Zbog edema zvukovoda otežana je vizualizacija bubnjića i procjena stanja srednjega uha.

Liječenje

Simptomatsko

1. Analgetici, antipiretici

Kontrola boli i smanjivanje značajnije povišene temperature, neizbježno je u liječenju akutne upale srednjega uha. Prisutni su izraziti bolovi prvih nekoliko dana i kod odraslih i kod djece, s tim da kod male djece traju dulje. Danas je preporuka kombinacija paracetamola i ibuprofena u liječenju boli kod akutne upale srednjega uha.⁶

2. Rinofaringealna higijena

Preporučuje se fiziološka otopina kojom se ispiru nosne šupljine zbog odstranjenja uzročnika, smanjivanja viskoznosti sekreta, te vlaženja suhe sluznice, osobito nakon infekcije, 5-6x dnevno. Posebnu važnost imaju hipertonične otopine kao prirodni dekongestivi koji se mogu koristiti učestalo i dugotrajno. Vazokonstriktori kao dekongestivi mogu se preporučiti od 2. godine života, ali se nikako ne preporučuje njihova dugotrajna upotreba (ne dulje od 5-7 dana). Ne preporučuje se upotreba efedrina, kako kod djece, tako ni kod odraslih, zbog neželjenih psihotropnih, kardiovaskularnih i neuroloških učinaka. Pseudoefedrin može se koristiti tek kod starijih od 15 godina.⁷ Preporučuje se učestalo brisati i ispuhivati nos malom djetetu i učiti ga samostalnom ispuhivanju nosa.

Antibiotsko

Simptomi AOM traju tri do sedam dana i u većini slučajeva već trećega dana dolazi do spontanog poboljšanja, bez potrebe za antibiotskom terapijom. Antibiotik treba odmah primijeniti u sljedećim indikacijama:¹

1. Kod AOM s otorejom (perforacijom bubnjića)
2. Kod djece mlađe od 2 godine s obostranim otitisom
3. Ako je opće stanje jako loše i/ili su prisutni znaci teške bolesti
4. Ako postoje ko-morbiditeti koji bi mogli olakšati pojavu komplikacija
5. Ako treći dan ne dolazi do spontanog poboljšanja
6. Ako u prva tri dana opserviranja dođe do naglog ili značajnog pogoršanja.

American Academy of Pediatrics i American Academy of Family Physicians dodatno preporučuju primjenu antibiotika kod djece mlađe od 6 mjeseci⁸⁻¹⁰

Tablica 1. Prva linija izbora antibiotika
Table 1 First-line antibiotic therapy

| Antibiotik <i>Antibiotic</i> | Doziranje i trajanje liječenja <i>Dosing interval and treatment duration</i> |
|---|---|
| Amoksicilin* <i>Amoxicillin</i> - dobro djeluje na <i>Streptococcus pneumoniae</i> , čak i na većinu izolata koji imaju smanjenu osjetljivost na penicilin i na 80% izolata <i>Haemophilus influenzae</i> (3) - works well on <i>Streptococcus pneumoniae</i> , even on most isolates that are less sensitive to penicillin and on 80% of <i>Haemophilus influenzae</i> (3) isolates | 60 mg/kg tjelesne mase podijeljeno u tri doze dnevno kroz 7 dana / <i>body mass divided into three doses daily through 7 days</i> do 7 kg** 3x125 mg dnevno kroz 7 dana / <i>daily through 7 days</i> 8-14 kg** 3x250 mg dnevno kroz 7 dana / <i>daily through 7 days</i> 15-29 kg** 3x500 mg dnevno kroz 7 dana / <i>daily through 7 days</i> 30-40 kg** 3x750 mg ili 3x1000 mg dnevno kroz 7 dana / <i>daily through 7 days</i> odrasli 3x1000 mg dnevno kroz 7 dana / <i>daily through 7 days</i> |

| | |
|---|--|
| <p>Amoksicilin + klavulanska kiselina* <i>Amoxicillin + clavulanic acid</i></p> <p>- preporučuje se u slučaju postojanja konjunktivitisa zbog veće vjerojatnosti infekcije <i>Haemophilus influenzae</i> (20% smanjene osjetljivosti na amoksicilin) <i>- recommended in case of conjunctivitis due to greater probability of infection Haemophilus influenzae (20% lower sensitivity to amoxicillin)</i></p> <p>- ukoliko nakon 2-3 dana primjene amoksicilina nema poboljšanja <i>- if there is no improvement after 2-3 days of treatment with amoxicillin</i></p> | <p>60 mg/kg tjelesne težine amoksicilinske komponente, podijeljeno u tri doze dnevno kroz 7 dana (EUCAST) <i>60 mg/kg of body mass of amoxicillin components divided into three doses daily through 7 days (EUCAST)</i></p> <p>Ili/or</p> <p>70 mg/kg tjelesne mase amoksicilinske komponente, podijeljeno u dvije doze dnevno kroz 7 dana (prema uputama o lijeku hrvatskih formulacija) <i>70 mg/kg of body mass of amoxicillin components divided into three doses daily through 7 days (according to guidelines on medication of Croatian formulation)</i></p> |
|---|--|

* Prema podacima iz 2018. god. u Hrvatskoj doziranje amoksicilina od 40 mg/kg, podijeljeno u tri doze dnevno pokriva 90%, a doziranje od 60 mg/kg, podijeljeno u tri doze dnevno 96% pneumokoka – za Hrvatsku su predložene doze prilagođene višem doziranju. Alternativno, amoksicilin se može primjenjivati u dozi od 80-90 mg/kg tjelesne težine, podijeljeno u dvije doze dnevno.¹¹

** U NICE smjernicama djeca su grupirana po dobi kojoj odgovaraju određene lako mjerljive doze. Kako je u Hrvatskoj uobičajenije doziranje prema tjelesnoj težini, odgovarajuće doze su pripojene grupama po tjelesnoj masi.

Tablica 2. Antibiotičko liječenje nakon neuspjeha terapije amoksicilinom¹²
Table 2 Choice of antibiotic after amoxicillin therapy failure¹²

| | Antibiotik / Antibiotic |
|---|--|
| Neuspjeh nakon dva dana liječenja <i>Failure after two-day treatment</i> | Amoksicilin + klavulanska kiselina <i>Amoxicillin + clavulanic acid</i> |
| Liječenje recidiva <i>Recurrence treatment</i> | Cefpodoksim <i>Cefpodoxime</i> |

Tablica 3. Liječenje antibiotikom ukoliko prvi izbor nije bio amoksicilin ili je došlo do neuspjeha na drugi izbor antibiotika¹³
Table 3 Antibiotic treatment if the amoxicillin was not the first-line therapy or there was a failure on the second-line antibiotic therapy¹³

| Liječenje <i>Treatment</i> | Antibiotik <i>Antibiotic</i> |
|--|--|
| Pregled i obrada ORL <i>Exam and ORL processing</i> | Prema antibiogramu <i>According to antibiogram</i> |
| Paracenteza i uzimanje aspirata/brisa <i>Paracentesis and aspirate/swab</i> | Tijekom čekanja antibiograma započeti empirijski: <i>While waiting antibiogram initiated empirically:</i> |
| Ugradnja ventikacijskih cjevčica <i>Installation of ventilation tubes</i> | - kod lakših infekcija: cefpodoksim / <i>in mild infections: cefpodoxime</i> - kod težih infekcija: ceftriakson / <i>in severe infections: ceftriaxone</i> - cefpodoxime intramuskularno ili intravenozno 50 mg/kg dnevno (1-3 dana) / <i>cefpodoxime intramuscularly or intravenously 50 mg/kg daily (1-3 days)</i> |

Tablica 4. Antibiotičko liječenje kod preosjetljivosti na penicilin (ne anafilaktičkoga tipa)
 Table 4 Antibiotic treatment in penicillin allergic patients (non-anaphylactic type)

| | |
|---|--|
| Djeca / Children | Cefpodoksim / Cefpodoxime |
| Odrasli / Adults | Cefuroksim aksetil ili cefpodoksim Cefuroxime axetil or cefpodoxime |
| Dijete i odrasli s težom kliničkom slikom i/ili ukoliko nisu odreagirali na standardnu peroralnu terapiju ¹⁴ Child or adult with difficult clinical presentation without response to standard peroral treatment ¹⁴ | Ceftriakson intramuskularno ili intravenozno, 50 mg/kg dnevno u trajanju od 3 dana Ceftriaxone intramuscularly or intravenously 50 mg/kg daily for 3 days |

Tablica 5. Antibiotičko liječenje kod anafilaktičke reakcije na β-laktamske antibiotike
 Table 5 Antibiotic treatment in anaphylactic type reaction to β-lactam antibiotics

| | |
|------------------|---|
| Djeca / Children | Ko-trimoksazol* ili azitromicin* / Co-trimoxazole or azithromycin |
| Odrasli / Adults | Moksifloksacin ili azitromicin* / Moxifloxacin or azithromycin |

* Lijek izbora samo kod anafilaktičke reakcije na penicilin, jer makrolidi nisu idealni antibiotici za *Haemophilus influenzae*, a rezistencija *Streptococcus pneumoniae* na makrolide je u Hrvatskoj iznad 30%. Rezistencija *Streptococcus pneumoniae* na ko-trimoksazol kreće se oko 20%.³

Indikacija za ORL liječenje

1. Sumnja na akutnu upalu srednjega uha kod djece < 2 godine ili ukoliko je teško ili nemoguće vizualizirati bubnjić
2. Ako je potrebna paracenteza – dojenče ≤ 3 mjeseca (mogućnost infekcije enterobakterijama, *P. aeruginosa* i *S. aureus*)
 - rezistencija nakon amoksicilina i drugog izbora antibiotika
 - rezistencija nakon prvog antibiotika koji nije amoksicilin
 - komplikacija akutne upale srednjega uha (antritis, mastoiditis, meningitis, paraliza ličnoga živca, sepsa...)
 - imunodeficijencija
 - izrazito bolno uho kod djeteta s jakim izbočenjem bubnjića

Prevenција akutne upale srednjega uha

1. Cijepljenje protiv *Streptococcus pneumoniae* (danas obavezno cijepljenje po Kalendaru cijepljenja RH)
2. Održavanje higijene nosa i učenje ispuhivanja nosa
3. Poticanje dojenja minimalno do 6 mjeseci života
4. Prestanak pušenja u okruženju djeteta
5. Smanjiti učestalost korištenja dude varalice ili ispijanja bočice u ležećem položaju

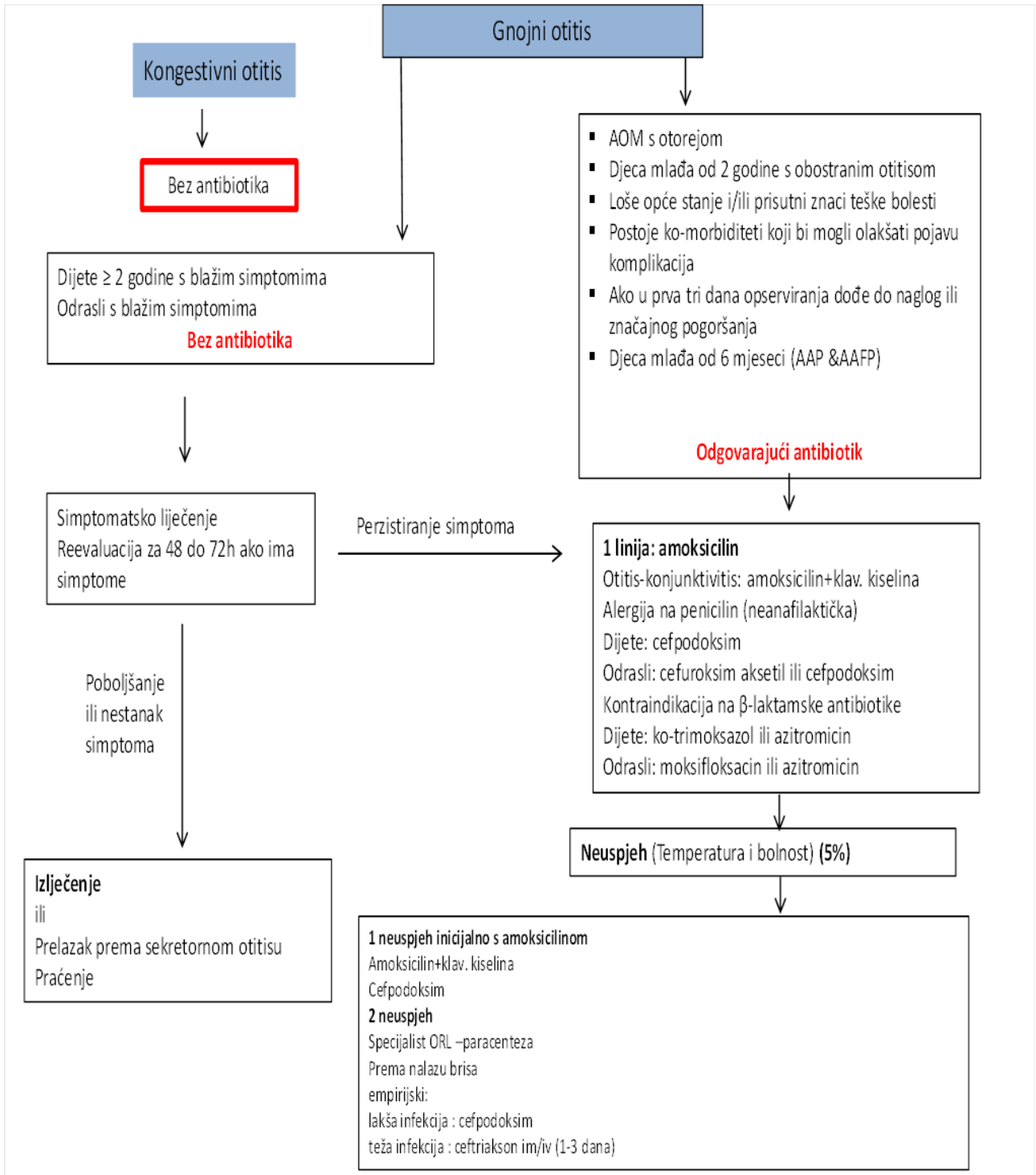
Praćenje

Otoskopska kontrola nije potrebna ukoliko postoji klinički evidentno uspješno liječenje. (Tablica 6.)

Tablica 6. Otoskopski pregled nakon liječenja
 Table 6 Otoloscopic follow-up after treatment

| | | |
|---|--|--|
| Kongestivna akutna upala srednjega uha Congestive acute otitis media | nakon 48-72 sata od početka simptomatske terapije after 48-72 hours from the beginning of symptomatic therapy | i dalje perzistira povišena temperatura i/ili bol u uhu higher temperature further persists and/or ear pain |
| Gnojna akutna upala srednjega uha Acute suppurative otitis media | nakon 48-72 sata od početka antibiotičke terapije after 48-72 hours from the beginning of antibiotics therapy | i dalje perzistira povišena temperatura i/ili bol u uhu higher temperature further persists and/or ear pain |
| | 4 dana nakon završetka antibiotičke terapije 4 days after the end of antibiotic therapy | ponovno se pojavljuje povišena temperatura i/ili bol u uhu higher temperature again occurs and/or ear pain |

| | |
|--|---|
| dulje razdoblje nakon akutne upale srednjega uha <i>longer period after acute middle ear inflammation</i> | recidivirajuća akutna upala srednjega uha (>3 upale u 6 mj. ili >6 upala u 12 mj.) ili neuspjeh antibiotičke terapije <i>recurrent acute otitis media (>3 inflammations in 6 months or >6 inflammations in 12 months) or antibiotics therapy failure</i> |
|--|---|



Slika 2. Algoritam liječenja akutne upale srednjega uha
Figure 2 Algorithm for the management of acute otitis media

Literatura

1. Otitis media (acute): antimicrobial prescribing. NICE guideline Published: 28 March 2018 www.nice.org.uk/guidance/ng91
2. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables. Version 9.0., 2019. <http://www.eucast.org>
3. Tambić Andrašević A, Tambić T. Rezistencija bakterijskih izolata u 2018. godini. U: Tambić Andrašević A, Tambić T, ur. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2018. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2019;13-120.
4. Turner D, Leibovitz E, Aran A et al. Acute otitis media in infants younger than two months of age: microbiology, clinical presentation and therapeutic approach. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:669-74.
5. Schilder AG, Chonmaitree T, Cripps AW et al. Otitis media. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16063.
6. Truffert E, Fournier Charrière E, Treluyer JM et al. Guidelines of the French Society of Otorhinolaryngology (SFORL): Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and pediatric ENT infections. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2019;136:289-94.
7. Laccourreye O, Werner A, Giroud JP, Couloigner V, Bonfils P, Bondon-Guitton E. Benefits, limits and danger of ephedrine and pseudoephedrine as nasal decongestants. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2015;132:31-4.
8. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2004; 113:1451-65.
9. McWilliams CJ, Goldman RD. Update on acute otitis media in children younger than 2 years of age. *Can Fam Physician* 2011;57:1283-5.
10. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2013;131:e964-99.
11. Gaddey HL, Wright MT, Nelson TN. Otitis Media: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician* 2019; 100:350-356.
12. Marchisio P, Galli L, Bortone B et al. Updated Guidelines for the Management of Acute Otitis Media in Children by the Italian Society of Pediatrics: Treatment. *Pediatr Infect Dis J* 2019;38(12S Suppl):S10-S21.
13. Pitaro J, Waissbluth S, Quintal MC, Abela A, Lapointe A. Characteristics of children with refractory acute otitis media treated at the pediatric emergency department 2019;116:173-6.
14. Leibovitz E, Piglansky L, Raiz S, Press J, Leiberman A, Dagan R. Bacteriologic and clinical efficacy of one day vs. three day intramuscular ceftriaxone for treatment of nonresponsive acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:1040-5.

