

## Messages clés :

- Pour les enfants de > 1 mois, passage d'une administration en plusieurs doses par jour (multiple daily dosing, **MDD**) à une administration en une dose par jour (once daily dosing, **ODD**).
- Pour les nouveau-nés et prématurés, passage d'une administration en schéma MDD à une administration en une dose toutes les 24 à max 48 heures (extended interval dosing, **EID**).
- Suppression du dosage du taux pic avec les schémas ODD et EID.
- Le schéma MDD avec dosage du taux pic et résiduel est maintenu en cas d'insuffisance rénale (Clcréat<50 ml/min)

## POSOLOGIE

Nouveau-né et prématuré				
Administration à intervalle prolongé (EID)				
GENTAMICINE	Age gestationnel [semaines]	Jours de vie	Dose [mg/kg/dose]	Intervalle [heures]
Taux résiduel ciblé : ≈ 1 mg/L	≤ 29	≤ 7	5	48
		8-28	4 – 5	36
		≥ 29	4 – 5	24
	30 – 34	≤ 7	4 – 5	36
		≥ 8	4 – 5	24
≥ 35	Tous	4 – 5	24	

Enfants > 1 mois à 18 ans	
Administration en une dose journalière (ODD)	

L'administration par **ODD n'est pas recommandée** en cas de :

- insuffisance rénale (IR)
- brûlures étendues, présence d'un troisième secteur, choc, méningite, endocardite

N'hésitez pas à contacter l'**infectiologue** pour ces situations ou en cas de question **bip 79'59630**.

GENTAMICINE Taux résiduel ciblé : ≤ 1 mg/L	7 mg/kg toutes les 24 heures, max. 500 mg/jour
	Patients avec mucoviscidose : 7.5 – 10.5 mg/kg toutes les 24 heures, max. 500 mg/jour

AMIKACINE Taux résiduel ciblé : < 2.5 mg/L	15 – 22.5 mg/kg toutes les 24 heures, max. 1.5 g/jour
	<i>Pour certaines indications (p.ex. neutropénie, mucoviscidose), des doses plus élevées peuvent être nécessaires -&gt; consultation infectiologue</i>

## Administration en doses journalières multiples (MDD) et insuffisance rénale

GENTAMICINE	Clairance créatinine	Dose [mg/kg/dose]	Intervalle [heures]
Taux pic ciblé : 5 à 10 mg/L Taux résiduel ciblé : ≤ 2 mg/L	> 50 ml/min	2 – 2.5	8
	30 - 50 ml/min		12 - 18
	10 - 29 ml/min		18 - 24
	< 10 ml/min ; hémodialyse		48 – 72 et selon taux

AMIKACINE	Clairance créatinine	Dose [mg/kg/dose]	Intervalle [heures]
Taux pic ciblé : 20 à 30 mg/L Taux résiduel ciblé : < 7.5 mg/L	> 50 ml/min	5 - 7.5	8
	30 - 50 ml/min		12
	10 - 29 ml/min		18 - 24
	< 10 ml/min ; hémodialyse		48

## ADMINISTRATION

- De préférence, perfusion IV sur 30 (-60) minutes. Dilution avec Glucose 5% ou NaCl 0.9%. Une administration en IV lent sur 2-3 min ou en IM est possible.
- Gentamicine: concentration de la perfusion 0.1 – 2 mg/mL, max. 10 mg/mL

# Administration et TDM (therapeutic drug monitoring) de la gentamicine et de l'amikacine en pédiatrie aux HUG

- Amikacine : concentration de la perfusion  $\leq 5$  mg/L
- Pour plus d'infos sur administration et compatibilité : **assistance pharmaceutique bip 79'59358** ou site internet: [http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/ped\\_admin\\_medic\\_inj.pdf](http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/ped_admin_medic_inj.pdf)

## TDM

- Faire un **TDM** si le traitement est poursuivi pendant **> 48 heures**
- Mesurer le **taux résiduel avant de recevoir la 3<sup>ème</sup> dose** ou après le dernier changement posologique car l'état d'équilibre est généralement atteint après 3 doses seulement.
- Le taux pic ne doit pas être contrôlé en routine.** Il devrait être mesuré si :
  - Administration selon un schéma MDD afin de surveiller l'effet antibactérien
  - Présence d'un « troisième secteur » ou la non réponse au traitement
  - Estimation de la demi-vie
  - Nouveau-né: administration de doses  $< 4$  mg/kg (gentamicine)
  - Le taux pic est à mesurer après la 3<sup>ème</sup> dose, 30 minutes après la fin de la perfusion
- Un changement de la dose causera un changement proportionnel des concentrations plasmatiques mesurées (taux pic et résiduel). Un changement de l'intervalle influence le taux résiduel et dans une moindre mesure le taux pic. Pour diminuer de moitié le taux résiduel mesuré, il faut rallonger l'intervalle d'une demi-vie estimée.
- En cas de taux très élevés s'assurer qu'il n'y a pas de surdosage ou que l'intervalle ait été raccourci.
- En cas de taux très élevés ou bas, considérer aussi un problème pré-analytique : prélèvement sur la voie d'administration du médicament ou sur une chambre implantable, extravasation du médicament, mauvais moment de prélèvement, présence de bêta-lactames dans l'échantillon et délai  $> 2$  heures entre le prélèvement et l'analyse.
- Pour des questions sur le TDM et l'adaptation: **pharmacologie clinique bip 79'58036**

## Nouveau-né et prématuré

- Le **schéma de posologie prend en compte l'immaturité de la fonction rénale**, le contrôle de la concentration se fait habituellement avant la 3<sup>ème</sup> dose, à l'équilibre. En cas de suspicion de problèmes rénaux particuliers au début du traitement, suivre le « protocole 1<sup>ère</sup> dose » plus bas tenant compte de l'accumulation à venir.
- Si le traitement est prolongé pendant  $> 10$  jours, répéter le TDM.

## GENTAMICINE

### PROTOCOLE STANDARD, DOSAGE A L'EQUILIBRE Taux résiduel ciblé $\approx 1$ mg/L

Taux résiduel	Intervalle actuel	Action proposée
$> 3$ mg/L	<i>(Est correctement choisi pour l'âge)</i>	Ne pas donner la prochaine dose. Contrôler la concentration dans 24 heures.
$> 2$ mg/L	24 heures	Augmenter l'intervalle actuel à 36 heures, continuer avec cet intervalle. Refaire un dosage avant la 3 <sup>e</sup> dose.
	36 heures	Augmenter l'intervalle actuel à 48 heures, continuer avec cet intervalle. Refaire un dosage avant la 3 <sup>e</sup> dose.
	48 heures	Ne pas donner la prochaine dose. Contrôler la concentration dans 24 heures.
$< 0.5$ mg/L	24 heures	Si la dose est correcte, continuer le traitement sans changement.
	36 heures	Diminuer l'intervalle à 24 heures. Refaire un dosage avant la 3 <sup>e</sup> dose.
	48 heures	Diminuer l'intervalle à 36 heures. Refaire un dosage avant la 3 <sup>e</sup> dose.
<b>A DOSER UNIQUEMENT SI INDIQUÉ : Taux pic ciblé 5 – 10 mg/L ou 8-10x la CMI du germe</b>		
Taux pic	Action proposée	
$< 5$ mg/L	Augmenter la dose proportionnellement à l'augmentation souhaitée du taux pic ; si le taux résiduel est $> 0.5$ mg/L : augmenter également l'intervalle (environ d'une demi-vie estimée)	
$> 10$ mg/L	Diminuer la dose proportionnellement à la diminution souhaitée du taux pic.	

<b>PROTOCOLE 1<sup>ÈRE</sup> DOSE si suspicion atteinte rénale</b>	
Donner la 1 <sup>ère</sup> dose selon schéma de posologie, faire un dosage 24 heures après l'administration	
< 1.1 mg/L	Donner la prochaine dose, continuer avec un intervalle de 24 heures
1.2 - 2.3 mg/L	Donner la prochaine dose dans 12 heures, continuer avec un intervalle de 36 heures
2.4 – 3.2 mg/L	Donner la prochaine dose dans 24 heures, continuer avec un intervalle de 48 heures
> 3.3 mg/L	Ne pas donner la dose. Contrôler la concentration dans 24 heures et adapter la posologie en fonction du résultat.

## Enfants > 1 mois à 18 ans

<b>GENTAMICINE</b>		
<b>Régime thérapeutique en une dose journalière (ODD)</b>		
Taux résiduel ciblé $\leq 1$ mg/L		
<b>Taux résiduel mesuré</b>	> 1 mg/L	Différer l'intervalle de 12 heures, refaire un dosage après deux doses.
<b>Taux pic</b>	<i>Ne pas doser</i>	
<b>Régime thérapeutique en plusieurs doses journalières (MDD) et IR</b>		
Taux résiduel ciblé $\leq 2$ mg/L		
Taux pic ciblé : 5 – 10 mg/L ou 8-10x la CMI du germe		
<b>Taux mesurés</b>		
Pic > 10 mg/L	Diminuer la dose proportionnellement à la diminution souhaitée du taux pic. Contrôler le taux après 3 doses.	
Pic < 5 mg/L	Augmenter la dose proportionnellement à l'augmentation souhaitée du taux pic. Si le taux résiduel mesuré est > 0.5 mg/L, augmenter aussi l'intervalle. Contrôler le taux résiduel avant et le taux pic après la 3 <sup>ème</sup> dose après le changement.	
Résiduel > 2 mg/L	Augmenter l'intervalle, adapter la dose au besoin. Contrôler le taux résiduel avant et le taux pic après la 3 <sup>ème</sup> dose après le changement.	

<b>AMIKACINE</b>		
<b>Régime thérapeutique en une dose journalière (ODD)</b>		
Taux résiduel ciblé < 2.5 mg/L		
<b>Taux résiduel mesuré</b>	$\geq 2.5$ mg/L	Augmenter l'intervalle de 12 heures, refaire un dosage après deux doses.
<b>Taux pic</b>	<i>Ne pas doser</i>	
<b>Régime thérapeutique en plusieurs doses journalières (MDD) et IR</b>		
Taux résiduel ciblé < 7.5 mg/L		
Taux pic ciblé : 20 – 30 mg/L ou 8-10x la CMI du germe		
<b>Taux mesurés</b>		
Pic > 30 mg/L	Diminuer la dose proportionnellement à la diminution souhaitée du taux pic. Contrôler le taux après 3 doses.	
Pic < 20 mg/L	Augmenter la dose proportionnellement à l'augmentation souhaitée du taux pic, prolonger l'intervalle. Contrôler le taux résiduel avant et le taux pic après la 3 <sup>ème</sup> dose après le changement.	
Résiduel $\geq 7.5$ mg/L	Augmenter l'intervalle, adapter la dose au besoin. Contrôler le taux résiduel avant et le taux pic après la 3 <sup>ème</sup> dose après le changement.	

## INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

- La gentamicine et l'amikacine sont des antibiotiques de type aminoglycosides.
- Leurs effets antibactériens dépendent de la concentration sérique maximale atteinte (= taux pic, taux post-dose) qui devrait être supérieur à 5 mg/L (gentamicine) resp. 20 mg/L (amikacine). Leurs effets indésirables rénaux et auditifs sont associés à la concentration sérique minimale (= taux résiduel, taux avant-dose) qui ne devrait pas dépasser 2 mg/L (gentamicine) resp. 7.5 mg/L (amikacine). Cependant, la durée du traitement est un facteur de risque plus important et en cas de traitement prolongé, il faut cibler des taux résiduels plus bas que ces limites.
- Les effets néphrotoxiques sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. Une diminution de la clairance rénale n'apparaît normalement qu'après quelques jours de traitement.
- Traditionnellement, ces antibiotiques sont administrés en plusieurs doses par jour, toutes les 8 à 12 heures (MDD). Pendant les dernières années, plusieurs études ont évalué l'administration en une seule dose par jour (ODD). L'ODD devrait augmenter l'efficacité et diminuer la toxicité en produisant des taux pic en dessous de la cible habituelle et des taux résiduels plus bas.
- Les méta-analyses des études néonatales et pédiatriques ont montré une supériorité de l'ODD vs le MDD pour atteindre des concentrations pic et résiduelles ciblées. Une supériorité en termes d'efficacité n'est pas démontrée. Une réduction du risque de néphrotoxicité primaire n'a pas été démontrée en pédiatrie et néonatalogie, mais chez l'adulte. Chez les enfants, le risque de la néphrotoxicité secondaire (défini comme la présence d'une protéinurie et de phospholipides dans les urines) était diminué avec le schéma ODD. Une réduction du risque de l'ototoxicité n'a pas été démontrée.
- Le schéma ODD permet d'atteindre des taux pic suffisamment élevés, le monitoring du taux pic n'est plus recommandé avec ce schéma de traitement, sauf dans des situations particulières.
- Pharmacocinétique : la distribution des aminoglycosides est rapide et limitée au compartiment du liquide extracellulaire. Le volume de distribution - paramètre essentiel pour la concentration pic – correspond à peu près au liquide extracellulaire. Celui-ci étant plus grand chez le nouveau-né (env. 45% du poids corporel), la dose relative pour atteindre la même concentration au pic est plus grande chez le nouveau-né que chez l'adulte. Les aminoglycosides sont éliminés par les reins. La demi-vie dépend surtout de la filtration glomérulaire. Pour les deux molécules, elle est entre 4 et 8 heures (jusqu'à > 13 heures) chez les nouveau-nés en fonction de l'âge gestationnel, l'âge postnatal et l'état clinique, entre 3 et 5 heures chez le nourrisson et entre 1 et 3 heures chez les enfants et les adolescents. Les aminoglycosides ne sont éliminés que très lentement des tissus et ils présentent une phase d'élimination secondaire avec une demi-vie terminale de 30 à 700 heures. L'accumulation des aminoglycosides devient importante en cas de traitement de longue durée ou en cas de traitement à répétition et le risque d'effets néphro- ou ototoxique augmente avec la durée du traitement.

Pour des questions sur l'infection / l'indication des aminoglycosides : **infectiologie bip 79'59630**

Pour des questions sur le TDM / l'adaptation en fonction des taux : **pharmacologie clinique bip 79'58036**

Pour des questions sur l'administration et la compatibilité : **assistance pharmaceutique bip 79'59358**

**Références** : Young T, Mangum B, Neofax 2007: a manual of drugs used in neonatal care. 20 ed. 2007 Raleigh: Acorn Publishing / Medicines for children. RCPCH Royal College of Paediatrics and Child Health. 2003 / The Harriet Lane handbook of pediatric antimicrobial Therapy. 1st ed. 2009 Philadelphia: Elsevier Mosby / Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM, Pediatric dosage handbook. 15<sup>th</sup> ed. 2008 Lexicomp / Contopoulos-Ioannidis DG, Giotis ND, Baliatsa DV et al. Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis. Pediatrics 2004;114:e111-8. / Rao SC, Ahmed M, Hagan R. One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates. Cochrane Database Syst Rev 2006;CD005091 / Nestaas E, Bangstad HJ, Sandvik L et al. Aminoglycoside extended interval dosing in neonates is safe and effective: a meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005;90:F294-300 / Neonatal formulary. Online comments. 4 ed. Vol. 2003 London: BMJ / Smyth AR, Tan KH. Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2006;CD002009. / Touw DJ, Westerman EM, Sprij AJ. Therapeutic drug monitoring of aminoglycosides in neonates. Clin Pharmacokinet 2009;48:71-88 / Henderson JL, Polk RE, Kline BJ. In vitro inactivation of gentamicin, tobramycin, and netilmicin by carbenicillin, azlocillin, or mezlocillin. Am J Hosp Pharm 1981;38: 1167-70 / Hammett-Stabler CA, Johns T. Laboratory guidelines for monitoring of antimicrobial drugs. National Academy of Clinical Biochemistry. Clin Chem. 1998;44:1129-40 / Berza M, Ionnadis JP, Cappelleri JC, Lau, J. Single or multiple daily doses of aminoglycosides : a meta-analysis. BMJ 1996;312:338-44.

## Messages clés :

- Suppression du dosage du taux pic
- Le taux résiduel ciblé reste 5 – 10 mg/L (sauf situations particulières)
- L'administration en dose intermittente reste le mode de choix
- La relation entre la toxicité et les concentrations sériques n'est pas clairement établie. Des effets néphrotoxiques sont rares sous monothérapie et normalement réversibles.

## Posologie

N'hésitez pas à contacter l'infectiologue **bip 79'59630** en cas de question !

Prématuré et Nouveau-né			
VANCOMYCINE	Age gestationnel [semaines]	Dose [mg/kg/dose]	Intervalle [heures]
Taux résiduel ciblé : 5-10 mg/L (infections sévères 10 – 20 mg/L)	< 26	15	24
	27 – 34	15	18
	35 – 42	15	12
	≥ 43	15	8

Enfant > 1 mois – 18 ans			
VANCOMYCINE	Situation clinique	Dose [mg/kg/dose]	Intervalle [heures]
Taux résiduel ciblé : 5-10 mg/L (infections sévères 10 – 20 mg/L)	Infection modérée	10 (max. 500 mg/dose)	6
	Infection du SNC	15	6
	Infections sévères	15	6
	<b>Insuffisance rénale, Cl<sub>créat</sub></b>		
	30 – 50 mL/min	10	12
	10 - 29 mL/min	10	18 – 24
	< 10 ml/min, hémodialyse	10	Donner 1 dose, puis selon taux

## Administration

- Perfusion IV sur 60 minutes par VVP, concentration max. 5 mg/mL, débit max. 15 mg/kg/h.
- Si restriction hydrique : concentration 10 mg/mL et perfusion par VVC.
- L'injection IM n'est pas recommandée (risque de nécrose tissulaire).
- Pour plus d'info sur l'administration et la compatibilité: **assistance pharmaceutique bip 79'59358** ou [http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/ped\\_admin\\_medic\\_inj.pdf](http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/ped_admin_medic_inj.pdf)

## TDM

- Chez les nouveau-nés et les enfants, le TDM est indiqué pour améliorer l'efficacité du traitement.
- Mesurer le taux résiduel avant la 4<sup>ème</sup> dose après le début du traitement.
- **Taux résiduel ciblé : 5 – 10 mg/L.** Pour des infections sévères, des taux plus élevés (10 – 20 mg/L) peuvent être nécessaires.
- Si le taux résiduel est > 15 mg/L : Augmenter l'intervalle en tranche de 6 heures et contrôler le taux résiduel après 3 doses après le changement.
- Si le taux résiduel est < 5 mg/L avec un intervalle de 6 heures, augmenter la dose selon l'équation ci-dessous et contrôler le taux résiduel après 3 doses après le changement.

$$dose_{nouvelle} = \frac{concentration_{ciblée} \times dose_{ancienne}}{concentration_{mesurée}}$$

Si le taux résiduel est  $< 5 \text{ mg/L}$  avec un intervalle de 12 heures ou plus : raccourcir l'intervalle de 6 heures sans modifier la dose et contrôler le taux résiduel après 3 doses après le changement.

- Un **taux pic** n'est **généralement pas nécessaire**.
- Pour des questions sur le TDM et l'adaptation: **pharmacologie clinique bip 79'58036**

## Informations supplémentaires

- La vancomycine est un antibiotique de type glycopeptidique. L'effet antibactérien étant temps-dépendant, la concentration résiduelle est un meilleur indicateur de l'effet antibactérien que la concentration pic. Le dosage de la concentration pic n'est nécessaire que pour des situations très particulières.
- Chez les nouveau-nés et les enfants, le TDM est indiqué pour être certain d'atteindre des concentrations résiduelles suffisantes étant donné la grande variabilité pharmacocinétique interindividuelle, surtout de la demi-vie et de la clairance rénale. Le TDM est aussi recommandé chez les patients aux soins intensifs, en cas d'insuffisance rénale, de réponse thérapeutique insuffisante ou de co-traitement avec des substances néphrotoxiques. Pourtant, il n'est pas bien établi quelle concentration résiduelle devrait être atteinte pour quelle indication afin d'augmenter l'efficacité.
- Une grande partie des effets néphro- et ototoxiques rapportés jusque dans les années 1980 étaient liés à la présence d'impuretés dans le produit. Depuis la disponibilité de produits purifiés, la survenue de ces événements a beaucoup diminué. Les éventuels effets néphrotoxiques sont réversibles à l'arrêt de la vancomycine.
- La relation entre la néphrotoxicité et les concentrations sériques n'est pas clairement établie et il n'y a pas d'évidence d'une association entre les concentrations sériques et l'ototoxicité. Le monitoring des concentrations sériques afin de diminuer le risque d'effets indésirables est controversé. Cependant, le dosage de la concentration résiduelle reste indiqué en cas d'insuffisance rénale et de co-traitement avec des substances néphrotoxiques.
- L'administration en IV continu est actuellement proposée aux HUG chez les adultes en cas de traitement prolongé et d'infections compliquées (ostéite, endocardite). La perfusion continue permet d'obtenir des taux thérapeutiques plus rapidement et plus constants que la perfusion intermittente, mais une supériorité clinique n'est pas prouvée actuellement. La perfusion continue nécessite une dose de charge. Chez les enfants, il n'y a que peu de données disponibles. Ce mode d'administration n'a pas été testé en comparaison avec une administration intermittente. Les données actuelles ne permettent donc pas de conclure à un avantage par rapport à la perfusion intermittente qui reste le mode d'administration de premier choix.
- Pharmacocinétique : la distribution de la vancomycine est rapide chez l'adulte (30 à 60 minutes) mais peut aller jusqu'à 3 heures chez le nouveau-né et le prématuré. La vancomycine se distribue dans tous les tissus et liquides, mais la pénétration dans le LCR est faible (7-14%), bien qu'elle augmente en cas de méningite. La vancomycine est éliminée essentiellement par les reins. La demi-vie dépend de la fonction rénale, surtout de la filtration glomérulaire. La demi-vie est environ de 10 heures chez le prématuré, 7 heures chez le nouveau-né à terme, 4 heures chez le nourrisson, 2 à 3 heures chez l'enfant et 5 à 8 heures chez l'adolescent et l'adulte.

Pour des questions sur l'infection / l'indication des aminoglycosides : **infectiologie bip 79'59630**

Pour des questions sur le TDM / l'adaptation en fonction des taux : pharmacologie clinique **bip 79'58036**

Pour des questions sur l'administration et la compatibilité : assistance pharmaceutique **bip 79'59358**

**Références** : Young T, Mangum B. Neofax 2007: a manual of drugs used in neonatal care. 20 ed. 2007 Raleigh: Acorn Publishing / The Harriet Lane handbook of pediatric antimicrobial Therapy. 1st ed. 2009 Philadelphia: Elsevier Mosby / Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric dosage handbook. 15<sup>th</sup> ed. 2008 Lexicomp / Neonatal formulary. Online comments. 4 ed. Vol. 2003 London: BMJ / de Hoog M, Mouton JW, van den Anker JN. Vancomycin: pharmacokinetics and administration regimens in neonates. Clin Pharmacokinet 2004 ;43:417-40 / Moise-Broder PA. Vancomycine. Dans: *Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics. Principles of Therapeutic Drug Monitoring*. Burton ME et al. Editors. 2006 Lippincott Williams & Wilkins. p. 328-40 / Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health Syst Pharm 2009;66:82-98 / Plan O, Cambonie G, Barbotte, E et al. Continuous-infusion of vancomycin therapy for preterm neonates with suspected or documented Gram-positive infections: a new dosage schedule. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2008;93:F418-21 / Borderon JC, Laugier J, Chamboux C et al. [Continuous infusion of vancomycin during the neonatal period]. Pathol Biol (Paris) 1994;42:525-9 (abstract) / Pawlotsky F, Thomas A, Kergueris MF et al. Constant rate infusion of vancomycin in premature neonates: a new dosage schedule. Br J Clin Pharmacol 1998;46:163-7.