

Indicatie

Angina pectoris, hartfalen en hypertensie.

Standpunt Ephor

In het rapport over de bètablokkers van november 2012 wordt **carvedilol** voor de indicaties angina pectoris, hartfalen en hypertensie door Ephor niet geadviseerd omdat het bijwerkingenprofiel ongunstig is.(1)

Carvedilol is geregistreerd voor de indicaties angina pectoris, hartfalen en hypertensie.

(2) Carvedilol is niet geregistreerd voor atriumfibrilleren.

Carvedilol is sinds 1992 internationaal in de handel.

Carvedilol is een niet-selectieve bètablokker. Niet-selectieve bètablokkers hebben in vergelijking met selectieve bètablokkers een ongunstiger bijwerkingenprofiel en meer contra-indicaties. Bij hoge doseringen kan de selectiviteit verloren gaan.

Ervaring: het aantal in RCTs bestudeerde ouderen is niet bekend.

Effectiviteit:

Angina pectoris: er zijn geen studies gepubliceerd waarin de effectiviteit van verschillende bètablokkers onderling is vergeleken. Er kan daarom geen belangrijk verschil in effectiviteit tussen carvedilol en andere bètablokkers onderling worden aangetoond. Indien bij de behandeling van angina pectoris bij (kwetsbare) ouderen wordt gekozen voor een bètablokker gaat de voorkeur uit naar selectieve bètablokkers.

Hartfalen: Hoewel de effectiviteit van carvedilol bij ouderen met hartfalen is aangetoond heeft carvedilol, gezien de pulmonale bijwerkingen, niet de voorkeur, zeker niet bij patiënten met hartfalen en COPD.

Hypertensie: Carvedilol is effectief in het verlagen van de bloeddruk bij ouderen. Indien bij de behandeling van hypertensie bij ouderen wordt gekozen voor een bètablokker gaat de voorkeur uit naar de selectieve bètablokkers gezien het verschil in de bijwerkingen en de contra-indicaties met de niet-selectieve bètablokkers.

Bijwerkingen: pulmonaire bijwerkingen kwamen significant vaker voor met carvedilol in vergelijking met bisoprolol. Deze bijwerkingen waren echter niet dosis limiterend en hebben niet tot vroegtijdig staken van de behandeling geleid.

Carvedilol wordt goed verdragen bij patiënten ouder dan 70 met hartfalen.

Carvedilol kan de motoriek, valrisico en voedselinname van een kwetsbare oudere beïnvloeden.

Interactiepotentieel: middel groot met 5-10 geneesmiddelen(groepen).

Farmacokinetiek: bij ouderen is de plasmaconcentratie ongeveer 50% hoger.(11) Bij hartfalen NYHA-klasse III en IV is de plasmaconcentratie 30-40% verhoogd ten opzichte van gezonde personen.

Dosering: bij ouderen een maximale dosis van 2dd 25 mg. Bij nierfunctiestoornissen is geen dosisaanpassing nodig.

Gebruiksgemak: 1-2 x daagse dosering, tabletten mogen worden fijngemalen.

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten >65 zijn er geïncludeerd: niet bekend.

Hoeveel patiënten >75 zijn er geïncludeerd: niet bekend, 1030 in een observationele studie.

Hoeveel patiënten >85 zijn er geïncludeerd: niet bekend.

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-databank 2016)

65-74 jaar: 4586 mannen en 2487 vrouwen.

≥75 jaar: 4879 mannen en 4240 vrouwen.

Effectiviteit

Angina pectoris: er zijn geen studies gepubliceerd waarin de effectiviteit van verschillende bètablokkers onderling is vergeleken. Er kan daarom geen belangrijk verschil in effectiviteit tussen carvedilol en andere bètablokkers onderling worden aangetoond.

Hartfalen: In een RCT werd het effect van carvedilol en metoprolol vergeleken.(3) Patiënten met gemiddelde leeftijd van 62 jaar met chronisch hartfalen (NYHA klasse II-IV), in de voorgeschiedenis een ziekenhuisopname vanwege cardiovasculaire problematiek, een ejectiefractie < 35% en een optimale behandeling met diuretica en ACE-remmers werden geïncludeerd. In totaal werden 1511 en 1518 patiënten behandeld met carvedilol (streefdosering 25 mg 2x daags) respectievelijk metoprolol (streefdosis 50 mg 2x daags). Gemiddelde studieduur: 58 maanden. De primaire uitkomstmaat was mortaliteit door alle oorzaken en de gecombineerde uitkomstmaat was mortaliteit door alle oorzaken of ziekenhuisopname door alle oorzaken. De primaire uitkomstmaat kwam voor bij respectievelijk 34% en 40% van de patiënten in de carvedilol- en metoprololgroep (HR 0,83; 95% BI 0,74-0,93) en de gecombineerde uitkomstmaat bij 74% en 76% van de patiënten (HR 0,94; 95% BI 0,86-1,02). De hazardratio voor de primaire uitkomstmaat was vergelijkbaar voor de subgroepen leeftijd <65 jaar en ≥65 jaar.

In een andere RCT werden 2289 patiënten (gemiddelde leeftijd 63,3 jaar) met hartfalen (ejectiefractie <25%) geïncludeerd waarvan 1133 patiënten werden behandeld met carvedilol (gemiddelde dagdosering 37 mg) en 1156 patiënten met placebo.(4) Gemiddelde follow-up: 10,4 maanden. In de placebo- en carvedilolgroep overleden 190 respectievelijk 130 patiënten, een risicoreductie van 35% voor mortaliteit bij behandeling met carvedilol (95% BI 19-41% p = 0,0014). Voor het gecombineerde risico op mortaliteit of ziekenhuisopname werd een reductie van 24% gevonden bij behandeling met carvedilol (95% BI 13-33%, p < 0,001). Bij patiënten ≥ 65 jaar werden in vergelijking met patiënten < 65 jaar vergelijkbare hazard ratio's gevonden.

In een studie werd de veiligheid en effectiviteit van carvedilol voor de behandeling van diabetici (leeftijd ≥ 70 jaar) met hartfalen onderzocht bij 252 patiënten met hartfalen en

een linker ejectiefractie $\leq 40\%$.⁽⁵⁾ 29,7% van de patiënten hadden diabetes mellitus. Na een follow-up periode van één jaar was de gemiddelde dagelijkse dosering carvedilol vergelijkbaar in de groep diabetici en non-diabetici (24 ± 17 vs. 23 ± 14 mg per dag). Er werden vergelijkbare verbeteringen van de NYHA-klasse en de ernst van mitralis-regurgitatie bij diabetici en non-diabetici geobserveerd. De ejectiefractie liet in beide groepen een significante verbetering zien. Deze verbetering was significant groter in de groep non-diabetici (+10 vs. +7 punten; verbetering >10 punten: 15 vs. 36%). De incidentie ziekenhuisopnames door verslechtering van hartfalen was vergelijkbaar in beide groepen (19%), maar het risico op mortaliteit door alle oorzaken was significant groter in de groep diabetici (24% vs. 12,4%). Ook de gecombineerde uitkomstmaat mortaliteit door alle oorzaken of ziekenhuisopname door verslechtering van hartfalen kwam significant vaker voor in de groep diabetici (20% vs. 39%). De auteurs concludeerden dat de veiligheid, verdraagbaarheid en effectiviteit van carvedilol, voor de behandeling van ouderen met hartfalen, niet negatief wordt beïnvloed door diabetes mellitus.

Hypertensie: In een review zijn vier studies (n=107) beschreven waarin de effectiviteit van carvedilol en de farmacokinetische eigenschappen tussen jonge en oude hypertensieve patiënten is onderzocht.⁽⁶⁾ Het effect van carvedilol 12,5 mg (indien nodig getitreerd tot 25-50 mg/dag) op de bloeddruk van acht jonge patiënten (leeftijd 39-47 jaar) en 21 oude patiënten (leeftijd 64-79 jaar) werd onderzocht. Gedurende de eerste twee weken werden alle patiënten behandeld met 12,5 mg carvedilol. In totaal lieten 28 van de 29 patiënten op dag 14 een significante bloeddrukverlaging zien. De verlaging van de systolische bloeddruk in liggende positie was significant groter in de groep ouderen. Aan het einde van de studieperiode was de bloeddrukverlaging significant bij zowel ouderen (van gemiddeld 185/103 mmHg naar 167/94 mmHg) als jongeren (van gemiddeld 159/100 mmHg naar 151/92 mmHg; niet significant). In de tweede studie werden patiënten (leeftijd 50-75 jaar) gerandomiseerd tussen carvedilol (n=15, gemiddelde leeftijd 63,9 jaar) en metoprolol (n=14, gemiddelde leeftijd 66,6 jaar). Na een placebo periode van vier weken werd bij een diastolische bloeddruk in liggende positie ≥ 95 mmHg, 25 mg carvedilol of 100 mg metoprolol voorgeschreven. Vier uur later werd de acute respons op de bloeddruk gemeten, waarna de patiënten met carvedilol 50 mg of metoprolol 100 mg 2x daags werden behandeld. Carvedilol en metoprolol lieten beiden na twee weken een significante bloeddrukdaling in zowel liggende (22/13 mmHg vs. 18/14 mmHg) als staande (21/14 mmHg vs. 19/13 mmHg) positie zien. Het verschil was niet significant. Aan het einde van de studieperiode toonde de acute respons van carvedilol vier uur na toediening een significante bloeddrukdaling in liggende positie (11/7 mmHg) en in staande positie (22/12 mmHg). Vier uur na toediening van metoprolol werd geen significante bloeddrukdaling in zowel liggende als staande positie gemeten.

75 patiënten (leeftijd 60-84 jaar) met essentiële hypertensie werden gedurende twaalf weken behandeld met carvedilol (n=32) of pindolol (n=39).⁽⁶⁾ In de carvedilolgroep was de bloeddruk bij 29 onder controle met 25 mg carvedilol per dag. Bij de overige drie patiënten was dosistitratie tot 2x daags 25 mg carvedilol noodzakelijk. In de pindololgroep werden alle patiënten behandeld met 7,5 mg pindolol en was het aantal responders vergelijkbaar met de carvedilolgroep. De bloeddrukverlaging in beide groepen was niet significant verschillend. Carvedilol effectief is in het verlagen van de bloeddruk bij ouderen en is goed verdraagbaar.

Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Het number needed to treat (NNT) voor patiënten met hartfalen (gemiddelde leeftijd 63,3 jaar) voor de primaire uitkomstmaat mortaliteit was 24 per één patiëntjaar follow-up in vergelijking met placebo. Voor de gecombineerde uitkomstmaat mortaliteit of ziekenhuisopname door alle oorzaken was het NNT 18 per één patiëntjaar follow-up in vergelijking met placebo.

Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

Reductie van mortaliteit en ziekenhuisopname bij de behandeling van hartfalen met gereduceerde ejectiefractie werd binnen 10 maanden bereikt.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Nee, bij patiënten ≥ 65 jaar en <65 jaar werden vergelijkbare resultaten gevonden.

Bijwerkingen en veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

In een studie werden 63 patiënten (gemiddelde leeftijd 73 jaar) met hartfalen (54% NYHA klasse II, 46% NYHA klasse III) en matig tot ernstig COPD behandeld met bisoprolol of carvedilol.(7) De streefdosering werd door 49% van alle patiënten verdragen. Dertig procent van de patiënten rapporteerde een bijwerking (19% bisoprolol vs. 49% carvedilol, $p=0,045$). Het expiratoir secondevolume (FEV1) nam in de bisoprololgroep significant toe. Beide bètablokkers reduceerden de hartslagfrequentie en hadden geen effect op het NT-proBNP. Bisoprolol liet een significante verbetering van de pulmonale functie zien en had in vergelijking met carvedilol significant minder bijwerkingen.

In een RCT werden 51 patiënten (gemiddelde leeftijd 66 jaar) met hartfalen en reeds behandeld met carvedilol, metoprolol of bisoprolol geïncludeerd.(8) In totaal hadden 35 patiënten tevens COPD. De primaire uitkomstmaat was FEV1. De patiënten werden zes weken behandeld met een bètablokker anders dan hun initiële bètablokker. Hierna werden de patiënten gedurende zes weken behandeld met de derde bètablokker. Tenslotte werden de patiënten weer op hun initiële bètablokker gezet. Bij patiënten met en zonder COPD was het FEV1 na behandeling met bisoprolol en metoprolol significant hoger in vergelijking met de niet selectieve bètablokker carvedilol. Het FEV1 na behandeling met de selectieve bètablokkers bisoprolol en metoprolol was niet verschillend. De auteurs concludeerden dat het switchen tussen selectieve bètablokkers en niet selectieve bètablokkers goed werd verdragen, maar resulteerde in een significante verandering van het FEV1. Dit verschil was het grootst bij patiënten met COPD.

In een studie werd het behalen van de streefdosis, respectievelijk 1dd10 mg bisoprolol eenmaal en 2dd25 mg carvedilol bij 883 ouderen met hartfalen (leeftijd >65 jaar) onderzocht.(9) Door 24% respectievelijk 25% in de bisoprolol- en carvedilolgroep werd de primaire uitkomstmaat behaald. De behandeling met bisoprolol resulteerde in een significant grotere reductie van de hartslag (gemiddelde verschil: 2,1 slagen per minuut (95% BI 0,5-3.6) en een grotere incidentie van de dosis limiterende bijwerking bradycardie (16% vs. 11%). Pulmonaire bijwerkingen kwamen significant vaker voor in de carvedilolgroep in vergelijking met de bisoprololgroep. Deze bijwerkingen waren

echter niet dosis limiterend en hebben niet tot vroegtijdig staken van de behandeling geleid.

In een studie werden 1030 patiënten met NYHA klasse II-IV hartfalen geïnccludeerd (leeftijd > 70 jaar) en gedurende zes maanden met carvedilol (gemiddeld 31,2 mg) behandeld.⁽¹⁰⁾ Carvedilol werd als verdraagbaar gedefinieerd wanneer patiënten na zes maanden tenminste drie maanden werden behandeld met een dosering van $\geq 6,25$ mg 2x daags. Carvedilol werd bij 80% van de patiënten goed verdragen. Wanneer de patiënten in drie groepen werden verdeeld (leeftijd 70-75 jaar, leeftijd 76-80 jaar en leeftijd >80 jaar), werd carvedilol bij respectievelijk 84,3%, 76,8% en 76,8% goed verdragen.

Van de zeer vaak (>10%) voorkomende bijwerkingen zijn duizeligheid, asthenie, vermoeidheid, hartfalen en hypotensie voor de kwetsbare oude patiënt het meest belangrijk. Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn bradycardie, bronchitis, pneumonie, orthostatische hypotensie, visusstoornissen, verstoring van de perifere circulatie, oedeem, hypervolemie, misselijkheid, braken, diarree, dyspepsie, gewichtstoename, luchtweginfecties, dyspneu, longoedeem, urineweginfecties, mictiestoornissen, hyperglykemie, hypoglykemie, anemie, depressieve stemming en nierfunctiestoornissen voor de kwetsbare oude patiënt het belangrijkste. Van de soms (0,1-1%) voorkomende bijwerkingen zijn AV-blok, angina pectoris, (pre-)syncope en slaapstoornissen belangrijk. Zelden (0,01-0,1%) wordt de bijwerking trombocytopenie en zeer zelden (< 0,01%) worden de bijwerkingen leukopenie en reversibele urine-incontinentie bij vrouwen gemeld.

Het number needed to harm is niet bekend.

Zijn er leeftijdgerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Niet bekend.

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee, er zijn geen studies gepland.

Anticholinerge effecten

Carvedilol kan vaak (1-10%) visusstoornissen en mictiestoornissen veroorzaken.

Delier

Niet beschreven.

Duizeligheid

Ja zeer vaak (>10%).

Valneiging en/of motorische functie

Carvedilol kan zeer vaak (>10%) duizeligheid, vaak (1-10%) orthostatische hypotensie, visusstoornissen en soms (0,1-1%) syncope veroorzaken. Deze bijwerkingen kunnen de motoriek en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

Sedatieve effecten

Slaperigheid soms (0,1-1%).

Orthostatische effecten

Carvedilol kan vaak (1-10%) orthostatische hypotensie veroorzaken.

Invloed op voedselinname

Carvedilol kan vaak (1-10%) misselijkheid, diarree, braken, dyspepsie en buikpijn veroorzaken. Deze bijwerkingen kunnen de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

Hemostase

Carvedilol kan zelden (0,01-0,1%) trombocytopenie veroorzaken.

Cardiovasculaire bijwerkingen

Carvedilol kan zeer vaak (> 10%) hartfalen, hypotensie, vaak (1-10%) bradycardie, orthostatische hypotensie, soms (0,1-1%) AV-block en angina pectoris veroorzaken.

Cognitie

Niet bekend.

Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid

Pulmonaire bijwerkingen kwamen significant vaker voor in de carvedilolgroep in vergelijking met de bisoprololgroep. Deze bijwerkingen waren echter niet dosis limiterend en hebben niet tot vroegtijdig staken van de behandeling geleid. Carvedilol wordt goed verdragen bij patiënten ouder dan 70 met hartfalen. Carvedilol kan de motoriek, valrisico en voedselinname van een kwetsbare oudere beïnvloeden.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?

Ja, carvedilol heeft interacties met een middel groot aantal geneesmiddelen(groepen):

- NSAID's
- Verapamil/diltiazem
- Insuline
- Epinefrine
- Bètamimetica
- Orale bloedglucoseverlagers
- Alfablokkers + bètablokkers /calciumantagonisten

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Ja, met astma/COPD, hyperlipidemie, myasthenie, psoriasis, Raynaud, Sjögren, sportbeoefening en Wolff-Parkinson-White-syndroom

Farmacokinetiek

Carvedilol wordt in de lever gemetaboliseerd tot het inactieve glucuronide en door CYP2D6 tot 4- hydroxycarvedilol en 5-hydroxycarvedilol. Deze laatste twee metabolieten zijn waarschijnlijk actief. Verder wordt carvedilol door CYP2C9 en in mindere mate door CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 en CYP2E1 gemetaboliseerd. De eliminatiehalfwaarde-tijd van carvedilol is ongeveer zes uur.

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Ja. Bij ouderen is de plasmaconcentratie ongeveer 50% hoger.(11) Bij hartfalen NYHA-

klasse III en IV is de plasmaconcentratie 30-40% verhoogd ten opzichte van gezonde personen. De C_{max} is tweemaal hoger bij hartfalen NYHA klasse IV dan bij hartfalen NYHA klasse III.

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Ja, de farmacokinetische eigenschappen verschillen niet significant tussen jonge en oude hypertensieve patiënten.(11) Bij ouderen is de plasmaconcentratie echter ongeveer 50% hoger.

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Nee.(11)

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?

Nee. De biologische beschikbaarheid is ca. 25%, bij levercirrose hoger.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte?

Nee.

Dosis

Angina pectoris: startdosis 2 dd 12,5 mg na 2 dagen verhogen tot maximaal 2dd 25 mg.

Hartfalen: startdosis 2dd 3,125 mg per 2 weken te verhogen tot 2 dd 6,5 mg, 2 dd 12,5 mg en maximaal 2dd 25 mg.

Hypertensie: startdosis 1dd 12,5 mg te verhogen tot 1-2 dd 25 mg.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?

Nee.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

De eliminatiehalfwaardetijd van carvedilol bij hypertensieve patiënten met nierfunctiestoornissen was in de verschillende groepen niet significant verschillend.(12) Bij creatinineklaring van >10ml/min is geen aanpassing dosis of dosisinterval noodzakelijk. Bij creatinineklaring van <10ml/min kan geen algemeen advies worden gegeven.

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Bij levercirrose is de biologische beschikbaarheid vier keer en de C_{max} vijf keer groter dan bij gezonde personen. Bij ernstige leverfunctiestoornissen is het gebruik van carvedilol gecontra-indiceerd.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Dosis 1-2 maal daags. Fijnmalen toegestaan.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?

Nee.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Carvedilol kan urine-incontinentie bij vrouwen veroorzaken. Dit verdwijnt na stoppen van de medicatie.(2) Carvedilol kan het beste uitsluitend worden gestaakt om rebound hypertensie, tachycardie, aritmie en angina pectoris te voorkomen.(13)

Referenties

1. <http://www.ephor.nl/media/1068/b%C3%A8tablokkers-geneesmiddelenrapport-2012.pdf>
2. https://db.cbg-meb.nl/ords/f?p=111:2:0:ATC:NO:SESSION:P0_DOMAIN,P0_LANG,P2_RESPPG,P2_SORT,P2_AS_ATC:H,NL,10,PRODA,C07AG02
3. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JCG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7-13.
4. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-1658.
5. Del Sindaco D, Pulignano G, Cioffi G, et al. Safety and efficacy of carvedilol in very elderly diabetic patients with heart failure. *J Cardiovasc Med* 2007; 8: 675-682.
6. Morgan TO, Anderson A, Cripps J, et al. The use of carvedilol in elderly hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38: S129-133.
7. Lainscak M, Podbregar M, Kovacic D, et al. Differences between bisoprolol and carvedilol in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Resp Med* 2011; 105(51): s44-s49.
8. Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM, et al. Differences Between Beta-Blockers in Patients With Chronic Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Crossover Trial. *JACC* 2010; 55(17): 1780-1787.
9. Düngen HD, Apostolovic S, Inkrot S, et al. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 670-680.
10. Krum H, Hill J, Fruhwald F, et al. Tolerability of beta-blockers in elderly patients with chronic heart failure: The COLA II study. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 302-307.
11. Morgan T, Anderson A, Cripps J, et al. Pharmacokinetics of carvedilol in older and younger patients. *J Human Hypertens* 1990; 4: 709-715.
12. Krämer BK, Ress KM, Erley CM, et al. Pharmacokinetic and blood pressure effects of carvedilol in patients with chronic renal failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43: 85-88.
13. Bain KT, Holmes HM, Beers MH, et al. Discontinuing medicines: a novel approach for revising the prescribing stage of the medicine- use process. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(10):1946-52.