

Giuseppe Ruggiero
 Pediatra; Responsabile Nazionale
 Area Dermatologia FIMP

La terapia corticosteroidica topica: l'esempio della gestione della dermatite atopica in età pediatrica

Raccomandazioni di gestione per il Pediatra di Famiglia

In generale si potrebbe dire che buona parte dell'assistenza alle patologie croniche trattate esternamente agli ospedali è efficiente come risultato, anche se la qualità è spesso lontana dall'essere ottimale; si potrebbe aggiungere che molti pazienti non collaborano con le istituzioni e probabilmente meno del 50% segue correttamente il trattamento prescritto. E questo si verifica anche in età pediatrica.

E nel caso della dermatite atopica (DA) in età pediatrica i genitori non sono adeguatamente informati dello stato di salute dei propri figli; pochi genitori sono aiutati a gestire le cure o ad assumere la responsabilità di tali cure. Tutto questo nonostante molti pediatri siano altamente competenti nella diagnosi e nella cura, ma pochi dedicano tempo ed educano i propri pazienti e le loro famiglie a gestire la loro patologia.

Eppure la DA è la condizione dermatologica pediatrica più comune in tutto il mondo; nell'ambito delle malattie cutanee l'eczema rappresenta la principale causa di DALY (anni di vita vissuti in condizioni di salute non ottimale) con una variazione quasi nulla negli ultimi 20 anni¹; è facilmente diagnosticabile e con un trattamento adeguato è relativamente facile da curare e gestire. Ma se scarsamente controllata diventa invalidante per i pazienti e le loro famiglie²⁻⁵ e la scarsa adesione al trattamento spesso si traduce in esiti insoddisfacenti^{3,4,7}. Ad esempio, la paura di usare cortisonici, ovvero la "corticofobia", è un problema frequentemente espresso tra il 40 e il 73% dei pazienti e/o dei loro genitori⁸⁻¹¹ ed è un'importante causa di non-aderenza a un trattamento e di fallimento terapeutico^{8,12-14}.

L'ESEMPIO DELLA DA: UNA MALATTIA DA GESTIRE

La DA è una malattia infiammatoria della pelle, cronicorecidivante, con un'importante componente genetica, che colpisce, nelle nazioni sviluppate, dal 10 al 20% dei bambini e dall'1 al 3% degli adulti^{15,16}. La stragrande maggioranza dei pazienti sviluppa la malattia prima dell'età di 5 anni, una piccola minoranza la sviluppa in età adulta¹⁷. La prevalenza della DA tende a essere più elevata nei gruppi socio-economici più abbienti e con più elevata scolarizzazione.

Prurito, lesioni da grattamento, lesioni eczematose essudanti e/o squamo-crostose sono le principali caratteristiche della malattia. Nei neonati e nei bambini piccoli, vi è un fenotipo caratteristico di coinvolgimento del viso con un risparmio centofacciale, del collo e delle superfici estensorie degli arti. Nei bambini più grandi e negli adulti, le lesioni cutanee spesso sono lichenificate e di solito sono localizzate alle pieghe flessorie degli arti.

La patogenesi della DA è multifattoriale e include primariamente una difettosa barriera epidermica su base genetica, su cui sopravvengono una disregolazione nella risposta immunitaria, un'aumentata suscettibilità all'ambiente esterno e alle infezioni cutanee.

I fattori che possono aggravare i sintomi in pazienti con DA comprendono temperatura, umidità, sostanze irritanti, infezioni, cibo, inalanti e allergeni da contatto, stress emotivo.

La diagnosi di DA è clinica e non si basa su test di laboratorio^{18,19}. Esistono dei criteri diagnostici che sono adeguati per classificare gruppi di pazienti e rendono possibili i confronti fra casistiche di differenti

studi. Tali test, però, hanno dei limiti nella loro applicazione e sono talora inutili nel singolo caso perché la loro sensibilità non è del 100%. Invece le manifestazioni che possono essere utili per la diagnosi possono essere suddivise in: a) **manifestazioni essenziali** che devono essere necessariamente presenti: prurito ed eczema; b) **manifestazioni importanti** che sono viste in molti casi e che possono essere di supporto per la diagnosi: precoce età di inizio, storia di atopica, secchezza cutanea; c) **manifestazioni associate** che possono essere di aiuto per la diagnosi ma non sono specifiche e possono essere di aiuto in caso di ricerche: anomale risposte vascolari, cheratosi pilare, pitiriasi alba, iperlinearità palmare, ecc. (Tab. I) ²⁰ (Figg. 1-5).

Numerose sono le patologie che possono entrare in diagnosi differenziale e/o mimare una DA. Nella Tabella II sono riportati alcuni esempi di patologie che entrano in diagnosi differenziale.

L'efficace gestione della DA, soprattutto in età pediatrica e in particolar modo nell'ambulatorio del Pediatra di Famiglia (PdF), comprende la combinazione di tre presidi terapeutici:

- evitare fattori di aggravamento;
- ripristinare la funzione di barriera della cute;
- l'uso di farmaci antinfiammatori.

La funzione di barriera può essere migliorata con l'idratazione e l'attenta applicazione di creme emollienti. Ci sono diversi farmaci antinfiammatori disponibili per il trattamento della DA. I corticosteroidi topici (TCS) sono appropriati per la maggior parte dei pazienti ²¹, mentre i topici tacrolimus e pimecrolimus (gli inibitori della calcineurina) sono antinfiammatori e agenti di seconda linea e sono stati approvati per uso topico in adulti e bambini ≥ 2 anni di età. Ci sono altre opzioni di trattamento per pazienti con DA grave o refrattaria. Questi includono medicazioni bagnate e in occlusione (*wet dressing*), fototerapia, immunosoppressori somministrati per via sistemica, come la ciclosporina ²² e antimetaboliti, ma queste ulteriori opzioni di trattamento vanno comunque condivise o demandate a consulenti dermatologi.

GESTIONE TERAPEUTICA

1) Saper riconoscere la gravità della malattia

Riconoscere la gravità della malattia è di fondamentale importanza per intraprendere un'adeguata gestione terapeutica. Ciò è possibile da parte del PdF ma anche da parte dei genitori in maniera grossolana valutando gli effetti avversi sulla qualità della vita (v. paragrafo successivo) ²³; ma può essere fatto anche in maniera più precisa attraverso gli *Scoring Systems* che permettono, in modo più scientifico, di definire in termini numerici la gravità della DA nel singolo paziente, di valutarne obiettivamente l'andamento clinico e di calcolare l'impatto di una terapia.

2) Valutare gli effetti avversi sulla qualità della vita

È il prurito, ad esempio, una delle cose che più dà fastidio a un bambino soprattutto dopo il primo anno di vita. Dovrebbe essere fatta sempre una valutazione della sua intensità valutando: a) numero di crisi di grattamento durante il giorno; b) tempo di veglia notturna (quanto tempo il bambino sta con gli occhi aperti a grattarsi); c) presenza e numero di lesioni da grattamento. Il prurito inoltre è la chiave sintomatica per valutare la risposta al trattamento e la riduzione del trattamento non dovrebbe essere iniziata prima che il prurito sia scomparso ²².

3) Evitare fattori di aggravamento

- Evitare contatti con fibre irritanti (lana, nylon).
- Vaccinare normalmente e in sedi di cute non coinvolta.
- Nessuna restrizione per l'esposizione al sole se non la corretta esposizione.
- Nessuna restrizione per lo sport.
- Profilassi per ridurre l'esposizione agli acari della polvere.
- La cute dovrebbe essere pulita minuziosamente.
- Il lavaggio dei capelli dovrebbe essere evitato durante il bagno.
- L'acqua dovrebbe essere moderatamente calda (30-34°C).
- Utilizzare i sostituti dei saponi (*syndets*) ed evitare l'uso di bagnoschiuma.
- Durata del bagno e/o doccia breve (5 minuti).

TABELLA I.

Caratteristiche da considerare nella diagnosi di DA (da Eichenfield et al., 2014, mod.)²⁰.

Caratteristiche essenziali - Devono essere presenti
• Prurito
• Eczema (acuto, subacuto, cronico)
– Morfologia tipica e pattern* specifici per l'età
– Anamnesi di andamento cronico o recidivante
* I pattern comprendono:
1. Coinvolgimento del volto, del collo e delle superfici estensorie in neonati e bambini
2. Attuali o precedenti lesioni flessurali in qualsiasi gruppo di età
3. Risparmio delle regioni inguinali e ascellari
Caratteristiche importanti - Sono presenti nella maggior parte dei casi, costituendo un supporto alla diagnosi
• Età precoce di insorgenza
• Atopia
– Storia personale e/o familiare
– Reattività delle immunoglobuline E
• Xerosi
Caratteristiche associate - Queste associazioni cliniche aiutano a suggerire la diagnosi di DA ma non sono sufficientemente specifiche da poter essere utilizzate per la definizione o la rilevazione di DA a scopo di ricerca e studi epidemiologici
• Risposte vascolari atipiche (ad es. pallore del volto, dermografismo bianco, alone bianco ritardato)
• Cheratosi pilare/pitiriasi alba/iperlinearità palmare/ittiosi
• Modificazioni oculari/periorbitali
• Altri reperti regionali (ad es. modificazioni periorali/lesioni periauricolari)
• Accentuazione perifollicolare/lichenificazione/prurigo
Condizioni di esclusione - Si noti che per porre diagnosi di DA vanno escluse alcune condizioni, come:
• Scabbia
• Dermatite seborroica
• Dermatite da contatto (irritativa o allergica)
• Ittiosi
• Linfoma cutaneo a cellule T
• Psoriasi
• Dermatosi da fotosensibilità
• Malattie da immunodeficienza
• Eritrodermia da altre cause

4) Applicazione di emollienti

Un valido e costante trattamento emolliente riduce le fasi infiammatorie e di conseguenza riduce la frequenza dell'utilizzo di farmaci; inoltre l'applicazione regolare di emollienti è capace di contrastare efficacemente l'induzione dell'atrofia cutanea da parte degli steroidi.

L'applicazione andrebbe fatta almeno due volte al giorno e il momento migliore per applicare l'emolliente è dopo il bagno e/o doccia; l'uso dell'emolliente dovrebbe essere continuo anche per eruzioni cutanee lievi. L'applicazione degli emollienti dovrebbe essere sempre mostrata da parte del Pdf e le prescrizioni rivedute e di-

TABELLA II.Diagnosi di DA: diagnosi differenziale, sovrapposizioni e complicanze, e prevalenza relativa per gruppi di età (da Siegfried e Hebert, 2015, mod.)²⁴.

	Diagnosi	Prevalenza relativa		
		Neonati	Bambini	Adolescenti/adulti
Patologie infiammatorie cutanee	Dermatite seborroica	Comune	Non comune	Comune
	Psoriasi	Meno comune	Meno comune	Comune
	Dermatite nummulare	Meno comune	Comune	Meno comune
	Dermatite da contatto*	Comune	Comune	Comune
	Dermografismo*	Meno comune	Comune	Comune
	Pitiriasi alba*	Comune	Comune	Non comune
	Sovrapposizione	Comune	Comune	Comune
Infezioni	Impetigine*	Comune	Comune	Meno comune
	Sifilide secondaria	Rara	Rara	Rara
	Dermatite da mollusco*	Comune	Comune	Meno comune
	Eczema erpetico*	Non comune	Non comune	Rara
	Eczema vaccinatum*	Rara	Rara	Rara
	Eczema da coxsackie*	Emergente	Emergente	Rara
	Esantema virale	Comune	Comune	Meno comune
	Tigna (come diagnosi differenziale)	Non comune	Non non comune	Non comune
Infestazioni Malattie genetiche Malattie da immunodeficienza Altre	Candidosi	Comune	Meno non comune	Meno comune
	Scabbia (la prevalenza varia a seconda delle regioni)	Può essere comune	Può essere comune	Può essere comune
	Cheratosi pilare	Meno comune	Comune	Non comune
	Ittiosi volgare*	Comune	Comune	Comune
	Modificazioni cutanee correlate a HIV/AIDS (la prevalenza varia a seconda delle regioni)	Meno comune	Meno comune	Può essere comune
	Eruzioni cutanee	Meno comune	Comune	Comune

^a Frequenti complicazioni di DA.

scusse con i pazienti e i loro genitori durante l'anno, cosa che avviene in una percentuale minore di casi tra i PdF²⁵. Usare prodotti dermocosmetici che hanno determinate caratteristiche:

- il contenuto nominale al momento del confezionamento, espresso in peso o in volume;
- la data fino alla quale il prodotto cosmetico continuerà a svolgere la sua funzione iniziale ("data di durata minima");
- l'indicazione della data di durata minima non è obbligatoria per i prodotti cosmetici che abbiano una durata minima superiore ai trenta mesi. Per tali prodotti è riportata un'indicazione relativa al periodo di tempo in cui il prodotto, una volta aperto, è sicuro e può essere utilizzato senza effetti nocivi per il consumatore;
- l'elenco degli ingredienti: sono indicati in ordine decrescente di peso; ingredienti presenti in concen-

trazioni inferiori all'1% possono essere elencati in ordine sparso, dopo quelli presenti in concentrazioni superiori all'1%;

- i prodotti sterili mantengono la loro sterilità dopo l'uso e non avendo nessuna possibilità di retro contaminazione dall'orifizio erogatore non vi è necessità di indicare il periodo di validità del prodotto dopo l'apertura.

5) Farmaci antinfiammatori

Farmaci antinfiammatori disponibili per il trattamento della DA sono molteplici e la loro efficacia è stata ampiamente dimostrata negli ultimi decenni in studi randomizzati controllati^{20 26}.

I **corticosteroidi topici** (TCS) sono sicuramente i più appropriati per la maggior parte dei pazienti. L'azione antinfiammatoria si realizza attraverso il legame con recettori specifici su numerose cellule dell'immunità (linfociti

FIGURA 1.

DA in un infante in fase infiammatoria.



FIGURA 3.

DA al volto di un lattante con lesioni di grattamento.



FIGURA 2.

DA in un infante con localizzazione agli arti.



FIGURA 4.

DA in un infante con localizzazione alla superficie estensoria degli arti.



T, macrofagi, cellule dendritiche, ecc.) con conseguente inibizione del rilascio di citochine pro-infiammatorie²¹. Trovano indicazione in tutte le fasi infiammatorie e riducono il prurito secondario all'infiammazione²⁶⁻²⁸. La potenza dell'agente corticosteroidico scelto deve essere personalizzata in base alla gravità della dermatite, la sede cutanea coinvolta, l'entità della superficie colpita e l'età del paziente²¹. Esacerbazioni cliniche possono richiedere l'uso temporaneo di un agente topico più potente per un breve periodo di tempo.

I TCS sono il primo farmaco da impiegarsi nella terapia delle fasi acute della DA e l'uso, associato a un libero utilizzo di emollienti, permette di mantenere uno SCORAD tra 15-20. In genere basta applicare una sola somministrazione al giorno; infatti studi clinici mostrano come la singola somministrazione giornaliera abbia la stessa efficacia rispetto alla doppia somministrazione giornaliera²⁹⁻³⁰. Sono da preferire in età pediatrica e nelle zone dove la cute è più sottile (ad es. palpebre e collo) preparati a ridotto assorbimento

FIGURA 5.

DA in una bambina con localizzazione agli arti superiori, superfici flessorie.

**FIGURA 6.**

Finger tip unit.



sistemico e meno atrofizzanti, come i nuovi CST (ad es. fluticasone propionato, metilprednisolone aceponato, mometasone furoato). La quantità che va applicata è la *finger tip unit* (unità falangetta) (Fig. 6) e fa riferimento a una dose standardizzata pari a 0,5 g e corrispondente a una riga di preparato disposta longitudinalmente sulla falange distale dell'indice della mano di un adulto. Il CST andrebbe utilizzato sino al controllo dell'eczema e, nei soggetti con riacutizzazioni frequenti, in terapia "proattiva" cioè, nelle sedi di riacutizzazione, l'utilizzo intermittente di CST due volte a settimana, anche in assenza di lesioni infiammatorie evidenti. Ciò riduce il numero di ricadute e permette di ottenere il controllo della malattia con quantità di CST inferiori. Tale tipo di approccio terapeutico si è dimostrato estremamente efficace entro 3-6 mesi dall'applicazione. Se un miglioramento della cute di un soggetto con DA, adeguatamente trattato, non dovesse avvenire entro 7/14 giorni di terapia, dovrebbero essere escluse infezioni batteriche e/o virali o essere causa di consulenza dermatologica.

Altri farmaci antinfiammatori topici per il trattamento topico della DA sono tacrolimus e pimecrolimus; sono inibitori della calcineurina e agenti terapeutici di seconda linea³¹⁻³³. Questi agenti interrompono l'attivazione di linfociti e altre cellule infiammatorie, e sono diventati una parte integrante del trattamento della DA essendo indicati nel trattamento della DA, da moderata a grave nei

bambini (dai 2 anni di età in poi) che non hanno risposto alle terapie convenzionali, quali i corticosteroidi topici. La potenza antinfiammatoria degli inibitori topici della calcineurina è simile a quella di un cortisonico topico di media potenza; essi possono indurre una transitoria sensazione di calore e bruciore al sito di applicazione.

CONSIDERAZIONI FINALI

Un risultato terapeutico soddisfacente non può prescindere dalla corretta aderenza del paziente alla terapia: circa il 30% dei pazienti, infatti, non utilizza i farmaci topici prescritti e il 50% dei pazienti non li applica secondo le indicazioni date. Nel caso di terapie topiche la non aderenza è correlata a terapie prolungate, a terapie croniche, anche se semplici come applicazione, ma che richiedono molto tempo. Il costo è anch'esso un ostacolo all'aderenza terapeutica. Il costo di un prodotto emolliente di alta qualità (cioè a basso contenuto di allergeni da contatto) è alto e spesso ne limita l'uso. Inoltre, le quantità necessarie sono solitamente elevate (150-200 g alla settimana nei bambini piccoli, fino a 500 g negli adulti). L'impatto economico della DA sulle famiglie negli USA va da meno di 100 dollari a più di 2000 dollari per paziente all'anno e il costo diretto della DA è pari quasi a 1 miliardo di dollari all'anno³⁴. Ma per ottenere un efficace controllo della DA, il medico che ha in cura il paziente dovrebbe non solo

saper curare, ma dovrebbe anche saper educare i pazienti e familiari circa la natura cronica della malattia, i fattori scatenanti, la sicurezza o gli effetti collaterali della terapia. Inoltre, il medico dovrebbe fornire una dimostrazione di applicazione di prodotti per la cura della dermatite e fornire informazioni scientifiche sulla natura della patologia; ciò potrebbe ridurre gli errori che influiscono negativamente sulla risposta al trattamento. Ma tutto questo viene attuato dal medico del paziente?

Bibliografia

- 1 Hay RJ, Johns NE, Williams HC, et al. *The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions*. J Invest Dermatol 2014;134:1527-34.
- 2 Smith SD, Hong E, Fearn S, et al. *Corticosteroid phobia and other confounders in the treatment of childhood atopic dermatitis explored using parent focus groups*. Australas J Dermatol 2010;51:168-74.
- 3 Cork MJ, Britton J, Butler L, et al. *Comparison of parent knowledge, therapy utilization and severity of atopic eczema before and after explanation and demonstration of topical therapies by a specialist dermatology nurse*. Br J Dermatol 2003;149:582-9.
- 4 Ben-Gashir MA, Seed PT, Hay RJ. *Quality of life and disease severity are correlated in children with atopic dermatitis*. Br J Dermatol 2004;150:284-90.
- 5 Chamlin SL. *The psychosocial burden of childhood atopic dermatitis*. Dermatol Ther 2006;19:104-7.
- 7 Carroll CL, Balkrishnan R, Feldman SR, et al. *The burden of atopic dermatitis: impact on the patient, family, and society*. Pediatr Dermatol 2005;22:192-9.
- 8 Charman CR, Morris AD, Williams HC. *Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema*. Br J Dermatol 2000;142:931-6.
- 9 Beattie PE, Lewis-Jones MS. *A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases*. Br J Dermatol 2006;155:145-51.
- 10 Hon KL, Kam WY, Leung TF, et al. *Steroid fears in children with eczema*. Acta Paediatr 2006; 95:1451-5.
- 11 Ou HT, Feldman SR, Balkrishnan R. *Understanding and improving treatment adherence in pediatric patients*. Semin Cutan Med Surg 2010;29:137-40.
- 12 Fischer G. *Compliance problems in paediatric atopic eczema*. Australas J Dermatol 1996;37(Suppl 1):S10-3.
- 13 Skoner JD, Schaffner TJ, Schad CA, et al. *Addressing steroid phobia: improving the risk-benefit ratio with new agents*. Allergy Asthma Proc 2008;29:358-64.
- 14 Brown KK, Rehmus WE, Kimball AB. *Determining the relative importance of patient motivations for nonadherence to topical corticosteroid therapy in psoriasis*. J Am Acad Dermatol 2006;55:607-13.
- 15 Schulz-Larsen F, Hanifin J. *Epidemiology of atopic dermatitis*. Immunol Allergy Clin North Am 2002;22:1-24.
- 16 Hanifin JM, Reed ML. *A population-based survey of eczema prevalence in the United States*. Dermatitis 2007;18:82-91.
- 17 Bieber T, Leung DY, editors. *Atopic dermatitis*. New York, NY: Marcel Dekker, Inc. 2002.
- 18 Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, et al. *Consensus conference on pediatric atopic dermatitis*. J Am Acad Dermatol 2003;49:1088-95.
- 19 Hanifin JM, Rajka G. *Diagnostic features of atopic dermatitis*. Acta Derm Venereol 1980;92:44-7.
- 20 Eichenfield LF et al. *Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis*. J Am Acad Dermatol. 2014;70:338-51.
- 21 Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. *Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies*. J Am Acad Dermatol 2014;71:116-32.
- 22 Darsow U, Wollenberg A, Simon D, et al.; European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. *ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010;24:317-28.
- 23 Stalder JF1, Barbarot S, Wollenberg A, et al.; PO-SCORAD Investigators Group. *Patient-Oriented SCORAD (PO-SCORAD): a new self-assessment scale in atopic dermatitis validated in Europe*. Allergy 2011;66:1114-21.
- 24 Siegfried EC, Hebert AA. *Diagnosis of atopic dermatitis: mimics, overlaps, and complications*. J Clin Med 2015;4:884-917.
- 25 Ruggiero G, Gelmetti C, et al. *Atopic dermatitis (AD) management in an Italian pediatric clinic*. G Ital Dermatol Venereol 2012;147:71-81.
- 26 Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. *Systematic review of treatments for atopic eczema*. Health Technol Assess 2000;4:1-191.
- 27 Blume-Peytavi U, Metz M. *Atopic dermatitis in children: management of pruritus*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26(Suppl 6):2-8.
- 28 Elmariah SB, Lerner EA. *Topical therapies for pruritus*. Semin Cutan Med Surg 2011;30:118-26.
- 29 Williams HC. *Established corticosteroid creams should be applied only once daily in patients with atopic eczema*. BMJ 2007;334:1272.
- 30 Prakash A, Benfield P. *Topical mometasone. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the treatment of dermatological disorders*. Drugs 1998;55:145-63.
- 31 Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S, et al. *Randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children*. J Allergy Clin Immunol 1998;102:637-44.
- 32 Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, et al. *Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents*. J Am Acad Dermatol 2002;46:495-504.
- 33 Wollenberg A RS, Girolomoni G, Lahfa M, et al. *Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment*. Allergy 2008;63:742-50.
- 34 Carroll CL, Balkrishnan R, Feldman SR, et al. *The burden of atopic dermatitis: impact on the patient, family, and society*. Pediatr Dermatol 2005;22:192-9.