

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V09190502

# Inflammatorisk ryg sygdom

Stinne Eika Rasmussen\*, Anders Rasmussen\*, Kresten Krarup Keller & René Drage Østgård

Diagnostisk Center, Regionshospitalet Silkeborg

Ugeskr Læger 2020;182:V09190502

### HOVEDBUDSKABER

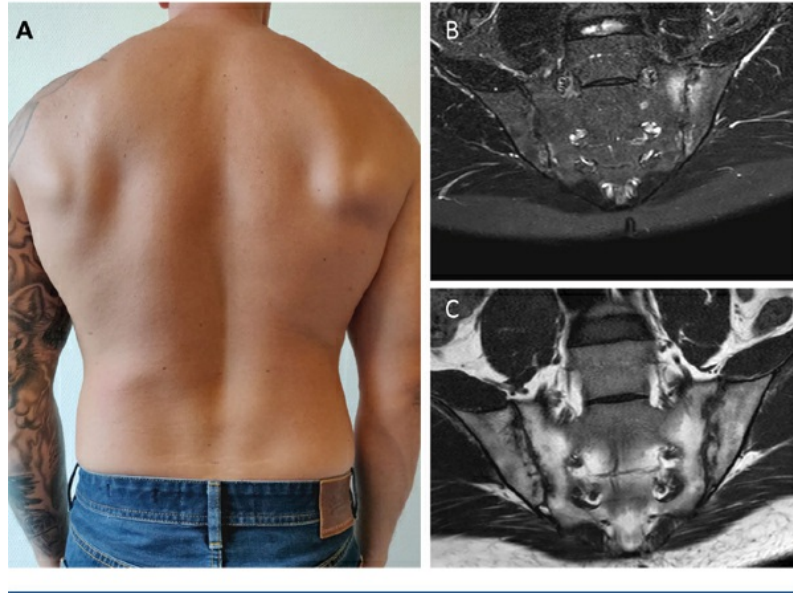
- Man skal få mistanke om spondylarthritis (SpA), hvis patienter under 45 år har haft inflammatoriske lændesmerter gennem mindst tre måneder.
- Forandringer i sacroiliacaleddene set på MR-skanning alene er for uspecifikt et fund – diagnosen hviler på symptomer samt kliniske og billeddiagnostiske fund.
- Nye kriterier for SpA og effektiv behandling har fremskyndet diagnosen og bedret prognosen betydeligt gennem de senere år.

Inflammatorisk ryg sygdom eller spondylarthritis (SpA) er en relativt almindelig gigtsygdom, der som oftest debuterer i 20-30-årsalderen. Symptomer på SpA mistolkes hyppigt, hvilket forsinker diagnosen. På kort sigt udsættes patienten for unødvendige smerter, fordi en effektiv behandling ikke iværksættes. I et længere perspektiv øges risikoen for varige skader og komorbiditeter. Der er kommet øget fokus på SpA gennem de senere år, men der er fortsat en betydelig diagnostisk forsinkelse [1]. Det centrale ved mødet med unge med rygproblemer er derfor at kunne identificere inflammatoriske smerter, som er kardinalsymptomet ved SpA (**Figur 1**).

### RYGSMERTER

Smerter i lænden er årsag til hver tiende nye kontakt til almen praksis. På danske hospitaler registreres der årligt knap 100.000 besøg med lændesmerter som aktionsdiagnose, ca. 10% af besøgene er indlæggelser [2]. Uanset speciale kommer de fleste læger derfor i kontakt med patienter med erkendt eller uerkendt SpA. Progredierende parese eller cancersuspekterede symptomer er velkendte røde flag ved ryg smerter. Artritissmerter overses imidlertid ofte pga. manglende fokus på inflammatoriske tegn. En basisviden om inflammatoriske smerter, initial udredning og håndtering af komplikationer i forbindelse med den antiinflammatoriske behandling er derfor nødvendig.

**FIGUR 1 /** En ung mand med god rygmuskulatur og normale krumninger (lille skoliose) (A). MR-skanning viser på STIR-sekvens (B) knoglemarvsødem primært opadtil lednært i såvel venstre ilium som sacrum og nedadtil i let grad lednært på begge ledflader på både højre og venstre sacroiliacaled. Den T1-vægtede sekvens (C) viser kroniske forandringer med udtalt lednær fedtdegeneration i ilium og sacrum bilateralt og tydelige uregelmæssige ledspalter bilateralt efter erosive forandringer.



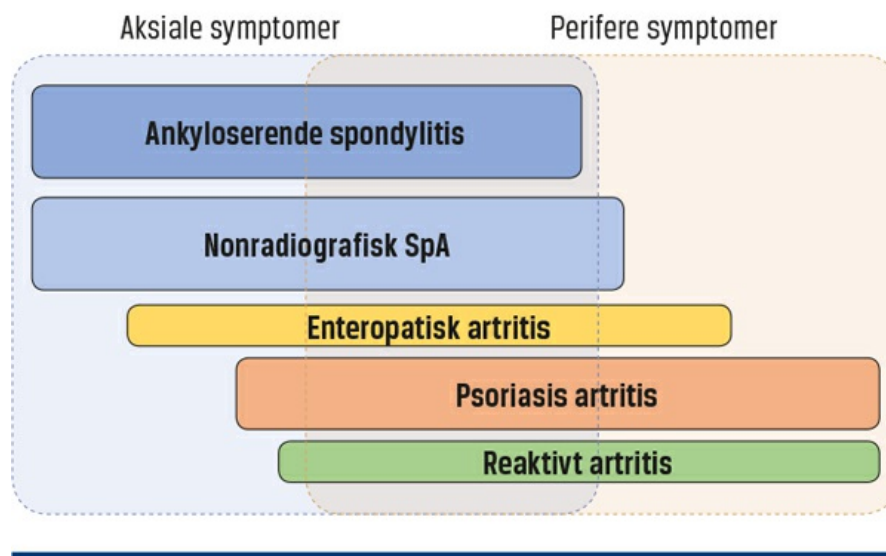
### Inflammatoriske smerter

Rygsmarter inddeles i mekaniske og inflammatoriske smerter. Mekaniske smerter er relateret til belastning og bedres ved hvile. Inflammatoriske smerter karakteriseres ved, at der er smertelindring ved aktivitet, men ikke i hvile [3]. Der er typisk snigende debut og evt. natlig forværring. Der er ledsagende morgenstivhed af mere end 30 minutters varighed. Desuden lindres smerterne betydeligt ved indtagelse af ikkesteroidale inflammatoriske stoffer (NSAID). Inflammatoriske smerter kan også ses ved degenerativ ryg sygdom.

### Spondylarthritis/rygsøjlegigt

SpA er en paraplydiagnose, som dækker et spektrum af kroniske inflammatoriske ryg sygdomme. Ætiologien til de forskellige sygdoms enheder er ikke kendt, men de deler immunologiske patofysiologiske træk [4]. De forskellige undertyper og sygdomspræsentationer har medført en del begrebsforvirring. SpA inddeles klassisk i ankyloserende spondylitis (AS) – også kendt som morbus Bekhterev – nonradiografisk SpA, psoriasisarthritis, enteropatisk arthritis og reaktiv arthritis (Figur 2) [5]. Nonradiografisk SpA dækker over tilstanden, hvor der ikke ses forandringer på røntgenbilleder, men udelukkende er påviselige fund på MR-skanningsbilleder [6]. De øvrige undertyper dækker over tilstande hos patienter med ledsagende psoriasis, inflammatorisk tarmsygdom eller forudgående infektion, når patienterne også har ledhævelser og/eller aksial sygdomsinvolvering. En anden – og måske mere retvisende – inddeling er perifer SpA og aksial SpA afhængigt af lokalisationen for den største symptombyrde (Figur2). Prævalensen er estimeret til ca. 1% for SpA og 0,5% for AS.

**FIGUR 2 /** De forskellige undertyper af spondylarthritis (SpA) med fordeling af aksiale symptomer, blandingstilstand og perifere symptomer. Figuren viser ikke evt. overlap mellem sygdoms-enhederne.



Ved SpA er der lave lændesmerter og/eller ballesmerter pga. inflammation i sacroiliaca (SI)-leddene. Den klassiske patient med AS vil initialt klage over gluteale smerter med varierende sidelokalisation og intensitet [7]. Senere får nogle patienter smerter fra columna thoracalis og cervicalis [8]. I tillæg til aksial involvering kan der hos nogle patienter ses perifere manifestationer med arthritis, entesitis og daktylitis. Entesitis dækker over inflammation i senetilæftninger ved overgangen til knogle. Daktylitis kaldes også pøsefinger og er hævelse af en hel finger eller tå. Ud over de muskuloskeletale manifestationer er anterior uveitis, psoriasis og kronisk inflammatorisk tarmsygdom en del af sygdomsenheden.

### OBJEKTIV UNDERSØGELSE

Undersøgelse af en patient, hos hvem der er mistanke om inflammatorisk ryg sygdom indeholder almindelig rygundersøgelse inkl. målrettet neurologisk undersøgelse og supplerende til dette SI-ledtest. Bevægemønstret er pga. inflammationen karakteriseret ved langsom igangsætning og stivhed – uden at bevægeudslaget nødvendigvis er indskrænket. De fem test i **Figur 3** anvendes til vurdering af SI-ledssmerter [9]. Testene er positive, når de reproducerer patientens kendte symptomer.

Columnas involvering vurderes ved bevægeligheden i alle plan. I tillæg kan man benytte modificeret Schobers test, hvor fleksionen over lænden vurderes. Et punkt ti cm over og fem cm under den lumbosakrale overgang dvs. linjen mellem »smilehullerne« (spina iliaca posterior superiores) optegnes. Ved patientens maksimale foroverbøjning forlænges området normalt med

mere end fire cm.

Ud over ryggen vurderes de perifere led og enteser for hævelse og ømhed. Hud og negle inspiceres for psoriasis, og abdomen palperes.

**FIGUR 3 /** Kliniske sacroiliaca (SI)-ledtest. **A.** Fabertest. Med patienten liggende på ryggen med flekteret, abduceret og udadroteret hofte samt flekteret knæ og foden hvilende på det modsatte lår fører undersøgeren knæet mod lejet, mens modsatte hofte fikseres. **B.** Posterior pelvic pain provocation test. Med patienten liggende på ryggen med 90 graders hoftefleksion lægger undersøgeren tryk ned gennem femur til SI-leddet. **C.** Separationstest. Med patienten liggende på ryggen placerer undersøgeren sin håndrod medialt på hver hoftekam. Herefter presses lateralt, hvilket medfører en separation af SI-leddene. **D.** Kompressionstest. Med patienten liggende på siden med let flekteret hofte og knæ presses direkte ned på hoftekammen med kompression af SI-leddene til følge. **E.** Gaenslens test. Med patienten liggende på ryggen med det ene ben maksimalt flekteret i hofte- og knæled presses patientens flekterede knæ mod brystet, mens det modsatte ben presses mod underlaget. Ingen af testene er tilstrækkelige til at afdække, om smerterne stammer fra SI-leddene. Den diagnostiske sikkerhed stiger med antallet af positive test. Generelt forudsiges der med tre positive test en prædiktiv værdi for SI-ledoprindelse på 75-80%. Fabertest og posterior pelvic pain provocation test er de mest specifikke.



## DIAGNOSE

SpA diagnosticeres ved en kombination af kliniske og parakliniske undersøgelser samt billeddiagnostik. Før udbredelsen af MR-skanning var tiden fra første symptom til diagnose gennemsnitligt ni år pga. manglende billeddiagnostiske fund på røntgenbilleder [10].

Udbredelsen af MR-skanning førte til udviklingen af nye klassifikationskriterier, Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS)-kriterier, hvor man gik fra røntgenbaseret diagnostik til MR-skanningspåvist inflammation [11, 12]. De røntgenbaserede kriterier (New York-kriterierne) gælder dog fortsat ved diagnosen af AS [13].

ASAS-kriterierne: De obligatoriske indgangssymptomer er rygsmerter i over tre måneder og debut inden 45-årsalderen. De nuværende kriterier for SpA har en billeddiagnostik og en »ren« klinisk arm. Fordi der er god adgang til MR-skanningsundersøgelser anvendes der kun den billeddiagnostiske arm i Danmark. Denne kræver påvist sakroiliitis på MR-skanning eller røntgenbillede. Herudover kræves der mindst ét klinisk SpA-karakteristikum, for at diagnosen kan stilles. SpA-karakteristika er: psoriasis, inflammatorisk tarmsygdom, anterior uveitis, perifer arthritis, inflammatoriske rygsmerter, entesitis (hæl), daktylitis, positivt resultat for humant leukocytantigen (HLA)-B27, godt respons på NSAID, familiær disposition og forhøjet C-reaktivt

protein (CRP)-niveau [12].

New York-kriterierne: Ved patologiske fund på konventionel røntgenundersøgelse stiger den diagnostiske sikkerhed. Røntgenundersøgelse af SI-leddene kan vise hhv. sakroiliitis, der ses som subkondrale sklerosende forandringer, og erosioner, der medfører en vekslende afsmalning og breddeøgning af ledspalte og efter en årrække evt. også ankylose af leddene. Det er langtfra hos alle, der har SpA, og hvor der ses knoglemarvødem på en MR-skanning, at der udvikles knoglenyddannelse. For at kriterierne for AS er opfyldt, kræves der sikre røntgenverificerede forandringer bilateralt eller svære forandringer unilateralt samt mindst ét klinisk kriterie. Det kliniske kriterie er opfyldt ved mindst ét af følgende: 1) inflammatoriske lændesmerter i mindst tre måneder, 2) indskrænket columnabevægelighed i frontalt og sagittalt plan, 3) indskrænket thoraxekspansion til < 5 cm [13]. Hvis kriterierne for AS er opfyldt, klassificeres tilstanden som AS uanset SpA-undertype.

MR-skanning er central i vurderingen af inflammation, men kan give fortolkningsproblemer. ASAS-kriterierne er sensitive, men bliver til en vis grad anset for at være uspecifikke. Både degeneration og belastning – især graviditet og fysisk aktivitet – kan give opladning på ikkeinflammatorisk baggrund på en MR-skanning. I et dansk studie opfyldte 25% af patienter med uspecifikke rygsmerter MR-skanningskriteriet [14, 15]. Derfor arbejdes der på at hæve minimumskravet til MR-skanningspositiv sakroiliitis.

De mange fejlkilder ved MR-skanning understreger vigtigheden af positive kliniske test og af, at det er specialister, der stiller diagnosen [8]. En fejlagtig gigtdiagnose medfører betydelig psykisk påvirkning og uhensigtsmæssig behandling med risiko for bivirkninger. Henvielse af patienter til reumatolog bør ske ved: alder under 45 år, inflammatoriske lændesmerter i mere end tre måneder og en klinisk mistanke om aksial sygdom, som styrkes af flere positive objektive test.

## Paraklinik

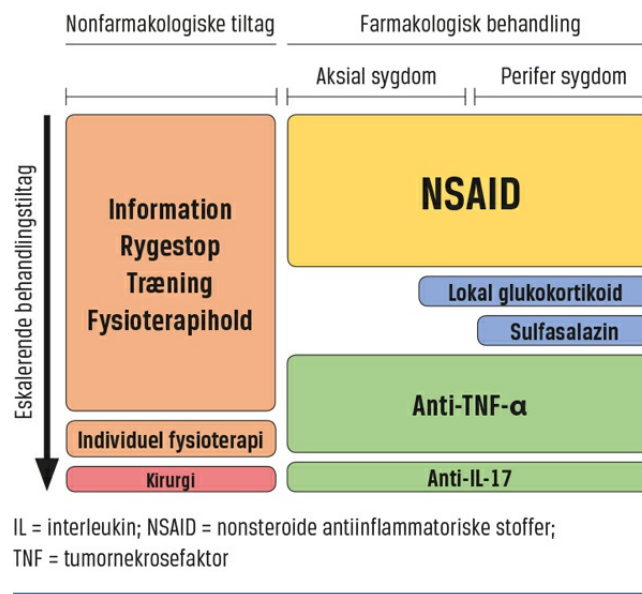
Der findes ingen diagnostiske biokemiske test for SpA. De to vigtigste laboratorietest ved mistanke om SpA er vævstypeundersøgelse for HLA-B27 og måling af CRP-niveauet. Tilstedeværelsen af HLA-B27 kan støtte i diagnostikken, idet 90-95% af patienterne med AS har vævstypen mod knap 10% af Danmarks befolkning. Forekomsten er mindre ved de andre undertyper, men tilstedeværelse af HLA-B27 er associeret med en dårligere prognose i forhold til varig livskvalitet og sygdomsprogression [16]. Forhøjet CRP-niveau kan være et udtryk for inflammatorisk aktivitet i ryggen, men kun omkring halvdelen af de patienter, som har inflammatorisk ryg sygdom, har forhøjet CRP-niveau [17].

## BEHANDLING

Behandlingen sigter mod at nedsætte inflammation, mildne ekstraartikulære manifestationer og reducere komorbiditet [18]. Foruden nonfarmakologiske tiltag (sygdomsuddannelse, rygestop og træning) er behandlingsmulighederne inflammationsdæmpende behandling med NSAID og

biologisk terapi (Figur 4). Intraartikulære glukokortikoidinjektioner og sulfasalazinbehandling er reserveret til patienter med perifer SpA [19]. Formålet med behandlingen er at dæmpe patientens symptomer og forhindre udvikling af strukturelle forandringer.

**FIGUR 4 /** Behandlingsalgoritmen ved spondylarthritis fordelt på hhv. nonfarmakologiske og farmakologiske tiltag. De farmakologiske tiltag er endvidere inddelt efter aksial og perifer sygdom. Stigende behandlingsintensitet er vist ved pilen til venstre. Modificeret efter ASAS-group.org



### Nonfarmakologiske tiltag

Træningsterapi og sygdomsuddikation er en central del af behandlingen af inflammatorisk ryg sygdom.

Rygning stimulerer inflammatorisk aktivitet, hvorfor rygestop bør have høj prioritet [20]. Hjemmetræning har veldokumenteret effekt over for smerter, og resultaterne forbedres, hvis træningen foregår i samarbejde med en fysioterapeut [21]. Patienter, som opfylder AS-kriterierne, har ret til vederlagsfri holdtræning, og patienter med svært fysisk handicap kan få individuel træning [8].

### Medicinsk behandling

NSAID er førstevalgspræparat og gives i op til maksimale doser under hensyntagen til patientens gastrointestinale, kardiovaskulære og renale risikoprofil [22]. Behandlingsresponsen evalueres efter to uger, og minimum to forskellige præparater forsøges før optrapning i behandlingsregimet. Ibuprofen og naproxen anbefales af Sundhedsstyrelsen.

Ved vedvarende sygdomsaktivitet trods NSAID-behandling, er der indikation for biologisk terapi [18]. Påbegyndelse af biologisk terapi er en specialistopgave, som beror på en konferencebeslutning. Tumornekrosefaktor (TNF)--hæmmer og IL-17-hæmmer har dokumenteret

effekt ved både perifer og aksial SpA.

TNF-hæmmer er førstevalg inden for biologisk terapi. Præparatvalget sker under hensyntagen til eventuelle associerede sygdomme (psoriasis, mb. Crohn/colitis ulcerosa, anterior uveitis) [23]. MR-skanningsverificeret inflammatorisk aktivitet, forhøjet CRP-niveau, kort sygdomsvarighed og positiv HLA-B27 er positive prædiktorer for effekt af TNF $\alpha$ -hæmmer.

Ved terapisvigt bør diagnosen og indikation revurderes, og efterfølgende bør der overvejes skift til en anden TNF-hæmmer eller en IL-17-hæmmer [24, 25]. Behandlingsvalget afhænger af, om patienten har oplevet effekt, eller responset er aftaget [26].

Flere andre biologiske lægemidler end en TNF-hæmmer eller en IL-17-hæmmer er uden succes blevet afprøvet til behandling af SpA [27, 28].

## HÅNDBTERING

Patienterne monitoreres i reumatologisk regi, men pga. ekstraartikulære manifestationer, komorbiditeter og bivirkninger af den biologiske behandling, kommer både hospitalslæger og praktiserende læger i kontakt med sygdommen.

Infektionstendensen hos patienter, der har SpA og er i farmakologisk behandling, er øget. Da effekten opnås via supprimering af immunresponset, skal den biologiske terapi pauseres ved infektioner og operationer. Betydelig stigning i CRP-niveauet kræver opmærksomhed og infektionsudredning, jf. tidligere nævnt manglende tendens til inflammationsudløst fasereaktantforhøjelse [17].

Komorbiditetsmæssigt har patienter med SpA pga. den kroniske inflammation en øget aterosklerose med deraf øget risiko for iskæmisk hjertesygdom og cerebrale tromboser [29]. Ligeledes er der pga. ændret knogleremodellering et tab af trabekulær knogle [30]. Det medfører øget risiko for osteoporose og atypiske frakturer.

## KONKLUSION

At kunne skelne inflammatoriske smerter fra mekaniske smerter er nøglen til at opdage SpA. Tidlig diagnostik sparer disse patienter for betydelige smerter og bedrer prognosen. Ved mistanke om SpA – dvs. ved tilstedeværelse af inflammatoriske smerter og positive kliniske test – udredes patienten med MR-skanning. Denne bør foretages et sted, hvor skanningskvaliteten er god, og der kan foretages en kvalificeret vurdering.

Patienterne følges af reumatologer, men optimal behandling varetages i et samspil mellem mange specialer.

**KORRESPONDANCE:** René Drage Østgård. E-mail: [reneoest@rm.dk](mailto:reneoest@rm.dk)

\*) Stinne Eika Rasmussen og Anders Rasmussen bidrog ligeligt til udarbejdelsen af artiklen

**ANTAGET:** 31. marts 2020

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 29. juni 2020

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**LITTERATUR:** Findes i artiklen på Ugeskriftet.dk

## SUMMARY

### Inflammatory spinal arthritis

Stinne Eika Rasmussen, Anders Rasmussen, Kresten Krarup Keller & René Drage Østgård

Ugeskr Læger 2020;182:V09190502

Spondyloarthritis (SpA) is an inflammatory arthritis mainly affecting the axial skeleton and large peripheral joints. Age of onset is typically 20-35 years. However, symptoms of SpA is often overlooked or interpreted as common low back pain, postponing an effective treatment. In this review, symptoms of SpA with emphasis on inflammatory pain and clinical findings are summed-up. Furthermore, diagnostic challenges, and treatments are covered.

## LITTERATUR

1. Sørensen J, Hetland ML, all departments of rheumatology in Denmark. Diagnostic delay in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2015;74:E12.
2. Flachs EM, Eriksen L, Koch MB et al. Sygdomsbyrden i Danmark – sygdomme. Sundhedsstyrelsen, 2015
3. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS). *Ann Rheum Dis* 2009;68:784-8.
4. Brown MA, Kenna T, Wordsworth BP. Genetics of ankylosing spondylitis – insights into pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12:81-91.
5. Zochling J, Brandt J, Braun J. The current concept of spondyloarthritis with special emphasis on undifferentiated spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1483-91.
6. Sieper J, Poddubny D. Axial spondyloarthritis. *Lancet* 2017;390:73-84.
7. Rudwaleit M, Metter A, Listing J et al. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum* 2006;54:569-78.
8. Loft AG, Schlemmer A, Hendricks O et al. National behandlingsvejledning: aksial spondyloarthritis herunder ankyloserende spondylitis. Dansk Reumatologisk Selskab, 2017.
9. Thawrani DP, Agabegi SS, Asghar F. Diagnosing sacroiliac joint pain. *J Am Acad Orthop Surg* 2019;27:85-93.
10. Feldtkeller E. Age at disease onset and delayed diagnosis of spondyloarthropathies. *Z Rheumatol* 1999;58:21-30.



11. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D et al. The development of assessment of spondyloarthritis International Society Classification Criteria for Axial Spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 2009;68:770-6.
12. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R et al. The development of assessment of spondyloarthritis International Society Classification Criteria for Axial Spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777-83.
13. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.
14. Arnbak B, Jurik AG, Hørslev-Petersen K et al. Associations between spondyloarthritis features and magnetic resonance imaging findings: a cross-sectional analysis of 1,020 patients with persistent low back pain. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:892-900.
15. Weber U, Jurik AG, Zejden A et al. Frequency and anatomic distribution of magnetic resonance imaging features in the sacroiliac joints of young athletes: exploring "background noise" toward a data-driven definition of sacroiliitis in early spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2018;70:736-45.
16. Kotsis K, Voulgari PV, Drosos AA et al. Health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: a comprehensive review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2014;14:857-72.
17. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum* 2009;60:717-27.
18. van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R et al. 2016 Update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:978-91.
19. Molto A, Sieper J. Peripheral spondyloarthritis: concept, diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018;32:357-68.
20. Wendling D, Prati C. Smoking and spondyloarthritis: a bad connection. *Rheumatol Int* 2015;35:1951-3.
21. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. The Cochrane Review of physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2005;32:1899-906.
22. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs for axial spondyloarthritis: a Cochrane review. *J Rheumatol* 2016;43:607-17.
23. Lægemeddelrekommandation for biologisk behandling af aksiale spondylartropatier (aksial SPA). Medicinrådet, 2019.
24. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from The MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:571-92.
25. Deodhar A, Poddubnyy D, Pacheco-Tena C et al. Efficacy and safety of ixekizumab in the treatment of radiographic axial spondyloarthritis: sixteen-week results from a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with prior inadequate response to or intolerance of tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:599-611.
26. Deodhar A, Yu D. Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2017;47:343-50.
27. Deodhar A, Gensler LS, Sieper J et al. Three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies evaluating the efficacy and safety of ustekinumab in axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:258-70.
28. Baeten D, Ostergaard M, Wei JC et al. Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of

a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1295-302.

29. Molto A, Dougados M. Comorbidities in spondyloarthritis including psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018;32:390-400.
30. Molto A, Etcheto A, van der Heijde D et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA Study. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1016-23.