

Genderaspekte obstruktiver Atemwegserkrankungen

Gender-Specific Differences in Obstructive Lung Diseases

Autor

I. Koper

Institut

Klinik für Innere Medizin und Pneumologie, Sana Kliniken Ostholstein, Klinik Oldenburg

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1391842>
 Online-Publikation: 30.3.2015
 Pneumologie 2015; 69: 345–349
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Dr. med. Iris Koper
 Klinik für Innere Medizin und
 Pneumologie
 Sana Kliniken Ostholstein,
 Klinik Oldenburg
 Mühlenkamp 5
 23758 Oldenburg/Holstein
iris.koper@sana.de

Serienherausgeber

C. Grohé, Berlin

Zusammenfassung

Weltweit nehmen die obstruktiven Atemwegserkrankungen zu. Asthma weist unterschiedliche geschlechtsspezifische Ausprägungen über die Lebensspanne aus. Die Prävalenz und Mortalität der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) nimmt besonders bei Frauen zu.

Es gibt viele Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede in Epidemiologie, Symptomatik und Therapie bei obstruktiven Lungenerkrankungen. Das Ziel dieser Übersichtsarbeit ist die Beschreibung dieser geschlechtsspezifischen Unterschiede, um dadurch eine optimalere Therapie zu ermöglichen. Allerdings besteht noch ein hoher Forschungsbedarf auf dem Gebiet der Gendermedizin.

Einleitung

Seit der Jahrtausendwende nehmen die Publikationen zum Thema Gendermedizin stetig zu. So haben sich die Veröffentlichungen im Bereich Genderaspekte von Lungenerkrankungen fast verdreifacht [1]. Dieser Entwicklung wurde in Deutschland Rechnung getragen mit der Gründung des Institutes für Gendermedizin 2003 an der Charité in Berlin.

In der Literatur findet man die Begriffe: Sex differences = biologische geschlechtsspezifische Unterschiede und Gender differences = soziokulturelle Unterschiede. Beide Aspekte werden im Bereich der Gendermedizin berücksichtigt, die die genauso gute Behandlung von Frauen wie von Männern zum Ziel hat.

Um eine optimale Diagnostik und Therapie der obstruktiven Atemwegserkrankungen zu erreichen, müssen Genderaspekte berücksichtigt werden.

Abstract

Asthma is a common disease with increasing prevalence worldwide. Sex differences in asthma vary with age. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in females appears to be increasing.

There is increasing clinical evidence for sex differences in incidence, morbidity, and mortality of obstructive lung disease. The purpose of this review is to define sex differences in epidemiology, symptom profiles, and management. This provides valuable information which could aid the management of asthma and COPD. There is still a high amount of research in gender medicine to do.

Asthmaepidemiologie

Die Asthmainzidenz ist vom 4. bis 6. Lebensjahr am höchsten. Im Kindesalter sind Jungen häufiger betroffen als Mädchen, dieses Verhältnis dreht sich im Erwachsenenalter um [2] (Abb. 1). Auch pathophysiologische Unterschiede wie eine höhere Prävalenz von nicht eosinophilem Asthma bei adipösen Mädchen (60,0%) mit Asthma im Vergleich zu Jungen (30,8%) werden beschrieben [3].

Es finden sich Unterschiede in den altersstandardisierten Mortalitätsraten, so sterben an Asthma mehr Frauen als Männer (1,37/100 000 im Vergleich zu 1,16/100 000) [4]. Frauen (über 65 Jahre) haben eine um 44% höhere Mortalität als Männer. Schwarze Frauen in den USA haben die höchsten Mortalitätsraten durch Asthma [5].

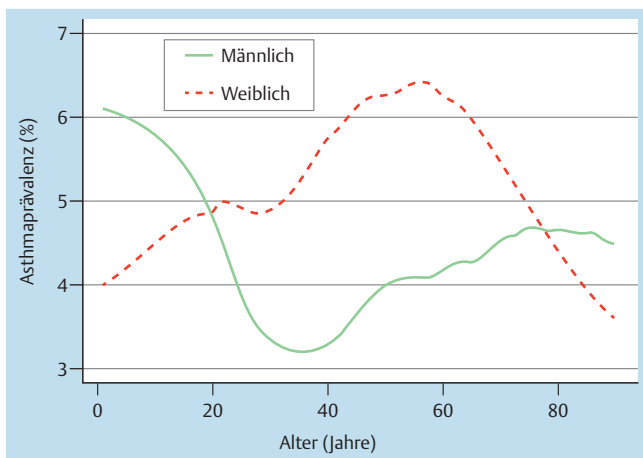


Abb. 1 Asthmaprävalenz bei Männern und Frauen in Relation zum Lebensalter [2].

Asthmasymptomatik

Die klinische Manifestation ist different zwischen den Geschlechtern. Frauen berichten über eine stärkere Symptomatik. Sie leiden besonders in jungen Jahren häufiger unter Husten und Gieren und ihre bronchiale Hyperreaktivität nimmt weniger stark mit zunehmendem Alter ab als die der Männer. Diese berichten dagegen häufiger über nächtliche Symptomatik [6]. Frauen geben mit höherer Wahrscheinlichkeit spezifische Asthmasymptome wie Schlafunterbrechungen, Einschränkung der Aktivität und Kurzatmigkeit an und haben eine geringere asthmabezogene Lebensqualität [7].

Es gibt verschiedene Hypothesen für die geschlechtsspezifischen Unterschiede der Symptomatik. So könnte eine andere Wahrnehmung einer Bronchialobstruktion bei Frauen vorliegen. Dieses wird gestützt von der konstant größeren Angabe von Dyspnoe durch Frauen im Vergleich zu Männern, bezogen auf die gleiche prozentuale Einschränkung des FEV1, ganz gleich ob es sich um eine kleine oder große Einschränkung der Lungenfunktion handelt [8].

Weitere Hypothesen sind für die unterschiedliche Symptomatik eine geringere inspiratorische Muskelkraft bei Frauen und eine erhöhte bronchiale Hyperreagibilität bei Frauen als bei Männern. Sie gebrauchen ihre Inhalations-Devices häufiger inadäquat als Männer [9].

Frauen zeigen eine größere Empfindlichkeit gegenüber Zigarettenrauch. Auffällig ist, dass sich bei Mädchen mit Asthma, die zu rauchen beginnen, die körperliche Tabakabhängigkeit sehr viel schneller entwickelt als bei Mädchen ohne Asthma. Diese Unterschiede existieren bei Jungen nicht [10].

In einer großen Metaanalyse wurde Stress durch Arbeitsbelastung und der Einfluss des Stresses auf Asthmaexazerbationen untersucht. Es wurde kein geschlechtsspezifischer Unterschied gefunden und auch kein signifikanter Einfluss von Stress durch Arbeitsbelastung auf Asthmaexazerbationen [11].

Auch die weiblichen Geschlechtshormone können Unterschiede in der klinischen Manifestation begründen. So fördert Östrogen die bronchiale Hyperreaktivität. Das FEV1 sowie das exhalierete NO zeigen einen zyklusabhängigen Verlauf [12]. Daher existiert der Begriff des prämenstruellen Asthmas. 40% der Frauen mit Asthma erleben eine Exazerbation in der Woche vor der Menstruation, dieses beruht auf einer erhöhten Inflammation in den

Bronchien, dieser Effekt wird eher durch Progesteron als durch Östrogen vermittelt [13].

Der Stellenwert der Hormonersatztherapie in der Therapie des Asthmas wird sehr kritisch bewertet [14]. Interessant ist der Befund, dass eine Hormonersatztherapie bei einem BMI <30 die Prävalenz des Asthmas erhöht [15]. Bei über 11-jährigen Menschen ist Asthma fünf- bis siebenmal häufiger in der Gruppe der adipösen Frauen [16]. Dieses ergab auch eine Metaanalyse, die eine erhöhte Inzidenz von Asthma bei Adipösen zeigte und im Besonderen bei adipösen Frauen [17].

Diagnose des Asthmas

Weibliche Asthmatikerinnen werden seltener diagnostiziert als männliche. Frauen suchen häufiger ungeplant ihren Arzt auf als Männer. Das weibliche Geschlecht ist ein unabhängiger Risikofaktor für eine schwere Asthmaexazerbation. Frauen werden häufiger als Männer notfallmäßig stationär aufgenommen trotz besserer Lungenfunktion und weniger Hyperkapnie. Frauen benötigen dann längere Krankenhausaufenthalte als Männer.

Asthmathherapie

Weibliche Asthmatikerinnen erhalten seltener eine Therapie (in allen Altersklassen). Statt topischer Steroide erhalten Frauen häufiger als Männer Psychopharmaka [6]. Frauen benötigen häufiger als Männer ihre Notfallmedikation. Männer sind inkomplianter bei der Anwendung ihrer Asthmathherapie [18].

Es liegen keine Studien vor, die eine unterschiedliche Wirkung von β_2 -Sympathomimetika bei den Geschlechtern zeigen konnten. Bei der Wirkung der inhalativen Steroide gibt es Hinweise, dass bei „nativen Asthmatikern“, die in ihrem Leben Nieraucher waren, bei Männern das FEV1 signifikant stärker ansteigt unter inhalativen Steroiden als bei Frauen [19].

Für den Leukotrienantagonisten Montelukast zeigte sich, dass die Asthmasymptomatik sich bei der Therapie bei Jungen im Alter von 2 bis 9 Jahren im Gegensatz zu den gleichaltrigen Mädchen signifikant besserte, in der Altersklasse der Zehn- bis Vierzehnjährigen zeigten die Mädchen im Vergleich zu den Jungen ein deutlich besseres Ansprechen [20] (Abb. 2). So kann der Merksatz gelten: Montelukast wirkt bei kleinen Jungen und etwas älteren Mädchen.

Epidemiologie der COPD

Die Prävalenz der COPD bei Frauen steigt stetig an und ebenso die Todesraten an COPD [21]. Im Jahr 2000 starben in den USA erstmals mehr Frauen als Männer an COPD [22]. 2002 waren in den USA 51% der Toten durch COPD Frauen. In Europa waren 2002 260 000 Tote durch COPD (2,7% aller Todesfälle) zu beklagen, entsprechend 3,3% der Männer und 2,1% der Frauen. Für England und Wales konnte ein Rückgang der Mortalität von 2000–2009 für Männer um 24%, für Frauen dagegen ein Anstieg von 2% beobachtet werden [23]. In einer Untersuchung von de Torres und Mitarbeitern an 272 Männern und 272 Frauen mit einem FEV1 von 50% betrug die Mortalität der Männer 40% versus 18% bei den Frauen. Die Mortalität aufgrund einer respiratorischen Erkrankung zeigte auch einen höheren Wert bei den Männern von 24% vs. 10% bei den Frauen [24]. Ringbaek und Mitarbeiter haben

die Mortalität von COPD auf die allgemeine Mortalität von Frauen und Männern standardisiert. Es wurden 869 Patienten (494 Männer und 375 Frauen) mit einem FEV1 von 33%, die einen Schwerbehinderungsantrag stellten, mit einer mittleren Beobachtungszeit von 13,1 Jahren nachverfolgt. Es zeigte sich, dass in Bezug auf Mortalität bei Patienten mit schwerer COPD der Vorteil, eine Frau zu sein, nicht mehr nachzuweisen ist, ja sogar Frauen mit COPD eine höhere Mortalitätsrate als Männer aufweisen [25] (Abb. 3). Bei der Einschätzung der Patienten mittels BODE-Index weist dieser hinsichtlich der einfließenden Faktoren bei Männern und Frauen eine unterschiedliche Gewichtung auf [26].

Diagnostik der COPD

Bei Frauen mit COPD wird die Diagnose deutlich seltener und verspätet gestellt als bei Männern mit COPD [27]. In der Diagnostik der COPD werden Frauen bei gleicher Anamnese deutlich seltener einer Spirometrie zugeführt als Männer, erst wenn diese erfolgt, wird die Diagnose auch gestellt.

Symptomatik der COPD

Hinsichtlich der Symptomatik und ihrer Lebensqualität berichten Frauen öfter über Dyspnoe als Männer (63% versus 44%). Frauen zeigen eine geringere körperliche Belastbarkeit als Männer und sie haben eine kleinere Muskelkraft als Männer. Dieses beruht teilweise sicher auf anatomischen Unterschieden, aber die geringere körperliche Belastbarkeit der Frauen stellt sich nicht nur bei den absoluten Werten, sondern auch in Prozent vom Sollwert im Sechsinminutengehstest, adjustiert auf Größe, Alter und Geschlecht, dar [28]. Frauen empfinden also häufiger als Männer eine Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Frauen schätzten ihren Gesundheitsstatus signifikant schlechter ein als Männer (40% versus 28%) [29]. Dieses konnte in vielen Studien gezeigt werden. Frauen haben auch – bestimmt durch den Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) – eine schlechtere symptombezogene Lebensqualität als Männer und geben häufiger Depressionen an [30].

Frauen erleiden früher als Männer eine erste mittelschwere bis schwere Exazerbation ihrer COPD [31]. Das altersadjustierte Risiko für einen Krankenhausaufenthalt bei Patienten mit COPD ist für Frauen höher als für Männer – unabhängig vom Grad des Tabakkonsums [32]. Daten aus einer Untersuchung der Quebec provincial health insurance an Patienten über 66 Jahren (im mittleren Alter von 77 Jahren), die drei und mehr Rezepte über Atemwegspräparate pro Jahr erhalten haben, zeigen, dass Frauen nach einem Krankenhausaufenthalt später als Männer rehospitalisiert werden und länger leben, wobei sich die Todesraten an COPD aber auch an allen anderen Erkrankungen nicht unterscheiden [33].

COPD und Tabakkonsum

Hinsichtlich der Auswirkungen des Rauchens entwickeln Männer häufiger ein Emphysem als Frauen. Diese weisen dagegen eher eine obstruktive Ventilationsstörung auf [34] und sie erfahren einen schnelleren Abfall des FEV1 über die Zeit als Männer [35]. Stoppen Frauen das Rauchen, so profitieren sie hinsichtlich des

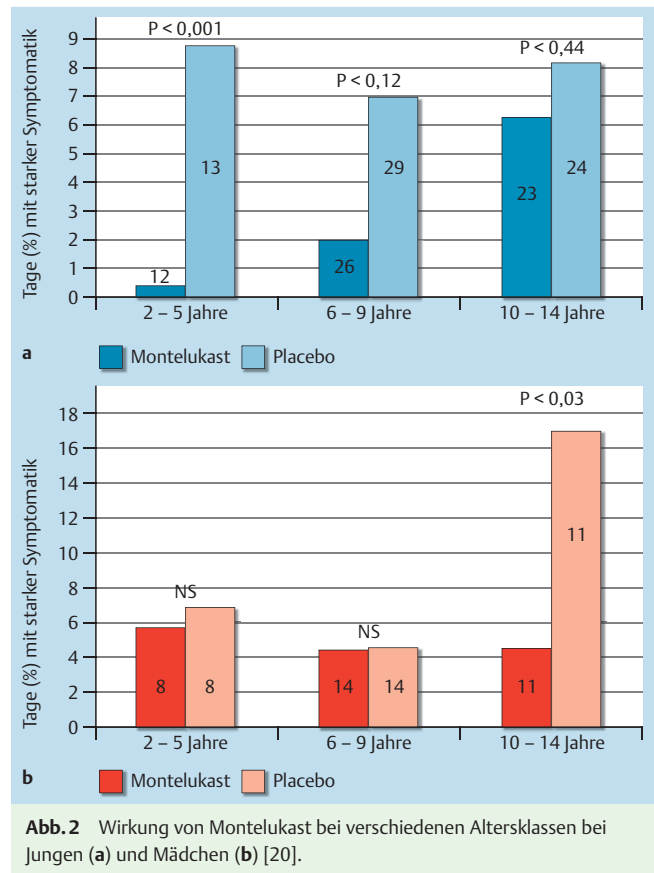


Abb. 2 Wirkung von Montelukast bei verschiedenen Altersklassen bei Jungen (a) und Mädchen (b) [20].

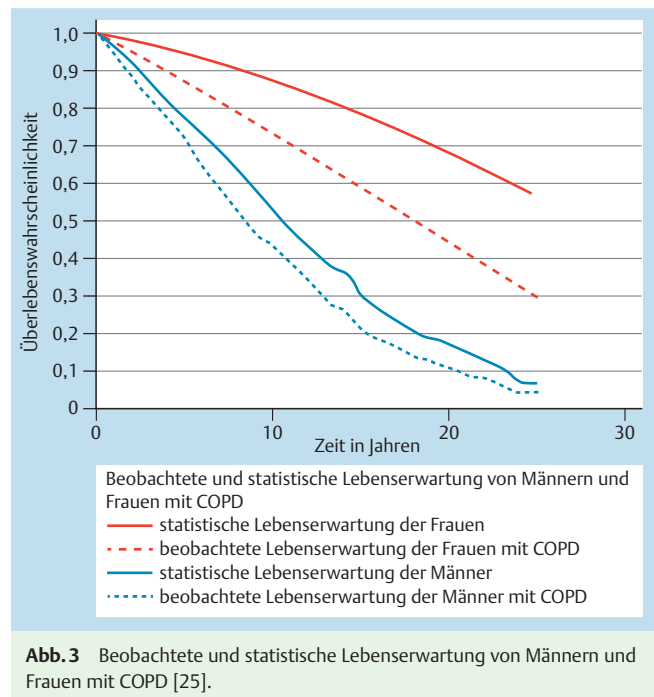


Abb. 3 Beobachtete und statistische Lebenserwartung von Männern und Frauen mit COPD [25].

FEV1 mehr davon als Männer, hinsichtlich ihrer Symptomatik (z.B. Auswurf) weniger. Das mag der Grund dafür sein, dass Frauen die Nikotinkarenz nicht so lange durchhalten wie Männer [36].

Merkbox 1**Geschlechtsspezifische Unterschiede beim Asthma:**

- ▶ Das weibliche Geschlecht stellt einen unabhängigen Risikofaktor für eine schwere Asthmaexazerbation dar.
- ▶ Frauen haben eine andere (stärkere) Wahrnehmung einer Bronchialobstruktion als Männer.
- ▶ Im Alter nimmt die bronchiale Hyperreagibilität bei Männern stärker ab als bei Frauen.
- ▶ Frauen weisen eine größere Empfindlichkeit gegenüber Zigarettenrauch auf als Männer.
- ▶ Weibliche Geschlechtshormone („prämenstruelles Asthma“)
- ▶ Junge Frauen mit Asthma klagen öfter über Husten als über Dyspnoe.
- ▶ Männer berichten häufiger nächtliche Beschwerden.
- ▶ Frauen benötigen häufiger als Männer ihre Notfallmedikation.

Merkbox 2**Geschlechtsspezifische Unterschiede bei der COPD:**

- ▶ Männer haben häufiger ein Emphysem als Frauen.
- ▶ Entsprechend 3,3% der Männer und 2,1% der Frauen sterben an COPD in Europa.
- ▶ Frauen berichten häufiger über Dyspnoe als Männer (63% versus 44%).
- ▶ Frauen geben häufiger als Männer eine Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit an.
- ▶ Frauen schätzen ihren Gesundheitsstatus signifikant schlechter ein als Männer (40% versus 28%).
- ▶ Bei Patienten mit COPD und Sauerstofflangzeittherapie überleben Frauen länger als Männer.

Therapie der COPD

Männer verursachen höhere jährliche Therapiekosten als Frauen, und sie nehmen in einem höheren Prozentsatz als Frauen langwirksame β_2 -Sympathomimetika, Anticholinergika, Theophyllin und Mukolytika ein [37]. Es liegen nur wenige Untersuchungen mit dem Thema Genderaspekte an inhalativen Medikamenten in der Therapie der COPD vor. Für die beiden Geschlechter konnte kein Unterschied bei der Anwendung von Fluticason/Salmeterol in Bezug auf Exazerbationsraten gezeigt werden [38].

Frauen und Männer profitieren von körperlichem Training hinsichtlich ihrer Lebensqualität, ganz gleich welche Trainingsmodalität gewählt wurde [39]. Von einer länger durchgeführten Trainingstherapie über 18 Monate profitieren Frauen nicht. Nur Männer haben davon einen zusätzlichen Benefit [40]. Liegt als Komorbidität der COPD eine Depression vor, so brechen Frauen im Vergleich zu Männern eine ambulante Rehabilitation vermehrt ab [41].

Bezüglich einer Sauerstofflangzeittherapie (LOT) liegen ein gutes halbes Dutzend Studien vor, die widersprüchliche Ergebnisse zeigen. Die Tendenz ist, dass Frauen unter LOT länger überleben als Männer.

Nach einem stationären Aufenthalt wegen einer COPD überleben Frauen im Mittel länger als Männer und werden auch später rehospitalisiert als diese [42].

Fazit

Es ist evident, dass es deutliche Unterschiede zwischen Männern und Frauen bei der Diagnose, der Therapie und im Verlauf der COPD gibt, allerdings besteht noch ein hoher Forschungsbedarf.

Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- 1 Townsend EA, Miller VM, Prakash YS. Sex Differences and Sex Steroids in Lung Health and Disease. *Endocrine Reviews* 2012; 33: 1–47
- 2 Carey MA, Card JW, Voltz JW et al. It's all about sex: male-female differences in lung development and disease. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18: 308–313
- 3 Jensen ME et al. Airway and systemic inflammation in obese children with asthma. *Eur Respir J* 2013; 42: 1012–1019
- 4 Des Meules M, Manuel D, Cho R. Mortality: life and health expectancy of canadian women. *BMC Women's Health* 2004; 4: S9
- 5 Kynyk JA, Mastronarde JG, McCallister JW. Asthma, the sex difference. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2011; 17: 5–11
- 6 Grohe C. Sex and Gender Differences in Pulmonary Diseases. In: Oerfelt-Prigione S, Regitz-Zagrosek V, Hrsg. *Sex and Gender Aspects in Clinical Medicine*. London: Springer; 2012: 45–63
- 7 McCallister JW, Holbrook JT, Wei CY et al. Sex differences in asthma symptom profiles and control in the American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. *Respir Med* 2013; 107: 1491–1500
- 8 Becklake M, Kauffman F. Gender differences in airway behaviour over the human life span. *Thorax* 1999; 54: 1119–1138
- 9 McCallister JW, Mastronarde JG. Sex Differences in Asthma. *J Asthma* 2008; 45: 853–861
- 10 Guo SE, Ratner PA, Okoli CTC et al. The gender-specific association between asthma and the need to smoke tobacco. *Heart Lung* 2014; 43: 77–83
- 11 Heikkila K, Madsen IE, Nyberg ST et al. Job strain and the risk of severe asthma exacerbations: a meta-analysis of individual-participant data from 100000 European men and women. *Allergy* 2014; 69: 775–783
- 12 Clark N, Valerio MA, Gong ZM. Self Regulation and Women with Asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 222–227
- 13 Saxena PC, Shukla SK, Kriplani JK et al. A Review on Premenstrual Asthma: An Underrecognised Entity. *Journal of internal Medicine of India* 2007; 10: 21–23
- 14 Pforte A. Geschlechtsspezifische Differenzen bei Lungenerkrankungen. *Pneumologie* 2008; 5: 407–414
- 15 Real FG, Svanes C, Björnsson EH et al. Hormone replacement therapy, body mass index and asthma in perimenopausal women: a cross sectional survey. *Thorax* 2006; 61: 34–40
- 16 Weiss ST, Shore S. Obesity and asthma: directions for research. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 963–968
- 17 Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 112–119
- 18 McCallister JW, Mastronarde JG. Sex Differences in Asthma. *Journal of Asthma* 2008; 45: 853–861
- 19 Dijkstra XXXX, Vonk JM, Jongepier H et al. Lung function decline in asthma: association with inhaled corticosteroids, smoking and sex. *Thorax* 2006; 61: 105–110
- 20 Johnston NW, Mandhane PJ, Dai J et al. Attenuation of the September Epidemic of Asthma Exacerbations in Children: A Randomized, Controlled Trial of Montelukast Added to Usual Therapy. *Pediatrics* 2007; 120: e702–e712
- 21 Thun MJ, Carter BD, Feskanich D et al. 50-Year Trends in Smoking-Related Mortality in the United States. *N Engl J Med* 2013; 368: 351–364
- 22 Han MK, Postma D, Mannino DM et al. Gender and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1779–1784
- 23 Mannino DM, Kiri VA. Changing the burden of COPD mortality. *International Journal of COPD* 2006; 1: 219–233

- 24 Torres JP, Cote CG, Lopez MV et al. Sex differences in mortality in patients with COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 528–535
- 25 Ringbaek T, Seersholm N, Viskum K. Standardised mortality rates in females and males with COPD and asthma. *Eur Respir J* 2005; 25: 891–895
- 26 Torres JP, Casanova C, Montejo de Garcini A et al. COPD heterogeneity: Gender differences in the multidimensional BODE index. *International Journal of COPD* 2007; 2: 151–155
- 27 Chapman KR, Tashkin DP, Pye DJ. Gender Bias in the Diagnosis of COPD. *Chest* 2001; 119: 1691–1695
- 28 Tödt K, Skargren E, Kentson M et al. Experience of fatigue, and its relationship to physical capacity and disease severity in men and women with COPD. *International Journal of COPD* 2014; 9: 17–25
- 29 Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Halbert RJ et al. Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study. *Eur Respir J* 2010; 36: 1034–1041
- 30 Ferrari R, Tanni SE, Lucheta PA et al. Gender differences in predictors of health status in patients with COPD. *J Bras Pneumol* 2010; 36: 37–42
- 31 Celli B, Vestbo J, Jenkins CR et al. Sex Differences in Mortality and Clinical Expressions of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 317–322
- 32 Prescott E, Bjerg AM, Andersen PK et al. Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: results from a Danish longitudinal population study. *Eur Respir J* 1997; 10: 822–827
- 33 Gonzales V, Suissa S, Ernst P. Gender differences in survival following hospitalization for COPD. *Thorax* 2011; 66: 38–42
- 34 Dransfield MT, Washko GR et al. Gender Differences in the Severity of CT Emphysema in COPD. *Chest* 2007; 132: 464–470
- 35 Sørheim I-C, Johannessen A, Gulsvik A et al. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? *Thorax* 2010; 65: 480–485
- 36 Connett JE, Murray RP, Buist AS et al. Changes in Smoking Status Affect Women More than Men: Results of the Lung Health Study. *Am J Epidemiol* 2003; 152: 973–979
- 37 Carrasco-Garrido P, de Miguel-Diez J, Rejas-Gutierrez J et al. Characteristics of chronic obstructive pulmonary disease in Spain from a gender perspective. *BMC Pulmonary Medicine* 2009; 9: 2
- 38 Vestbo J, Soriano JB, Anderson JA et al. Gender does not influence the response to the combination of salmeterol and fluticasone propionate in COPD. *Respiratory Medicine* 2004; 98: 1045–1050
- 39 Holm SM, Rodgers W, Haennel RG et al. Effect of modality on cardiopulmonary exercise testing in male and female COPD patients. *Respir Physiol Neurobiol* 2014; 192: 30–38
- 40 Foy CG, Rejeski WJ, Berry MJ et al. Gender Moderates the Effects of Exercise Therapy on Health-Related Quality of Life Among COPD Patients. *Chest* 2001; 119: 70–76
- 41 Busch M, Scott-Sheldon LAJ, Pierce J et al. Depressed mood predicts pulmonary rehabilitation completion among women, but not men. *Respiratory Medicine* 2014; 108: 1007–1013
- 42 Gonzales V, Suissa S, Ernst P. Gender differences in survival following hospitalization for COPD. *Thorax* 2011; 66: 38–42