

Blodtrycksrummet i Praktiken

- en jämförande studie av fyra olika sätt att mäta blodtryck i primärvård
-

**Skriftligt individuellt arbete under handledning enligt vetenskapliga principer,
Allmänmedicin SOSFS 2008:17**

Författare: Louise Alm, ST-läkare i Allmänmedicin, Vårdcentralen Stadsfjärden, Nyköping

Handledare: Björn Hallström, Specialist i Allmänmedicin, Med Dr, Primus, Landstinget
Sörmland

Version: 12.0(160301)

Sammanfattning:

Bakgrund och metod: Blodtrycksmätning är grunden för diagnosättning, utvärdering av behandling, epidemiologi och forskning när det gäller hypertoni. Gold standard är idag ambulatorisk 24-timmarsmätning men i den kliniska vardagen används ofta mätningar gjorda på mottagning vilka ligger till grund för en medicinsk bedömning då patientens blodtryck undersöks. Syftet med studien Blodtrycksrummet i Praktiken var att jämföra resultat mellan ambulatoriskt 24-timmarsblodtryck, blodtryck taget på mottagning av vårdpersonal, blodtryck taget i hemmet och blodtryck taget av patienten på mottagningen, i det så kallade Blodtrycksrummet. Hypotesen var att blodtryck taget i Blodtrycksrummet skulle vara i samma nivå som värden från ambulatoriska 24-timmarsblodtrycksmätningar och således bör samma riktlinjer för mätresultat som ger hypertonidiagnos användas. Enligt sedvanlig powerberäkning framkom att 65 studiedeltagare behövdes men pga att studien skulle hållas inom specialisttjänstgöringens ramar avslutades insamlingen i förtid. Deltagarna rekryterades på Vårdcentralen Stadsfjärden i Nyköping.

Resultat: Totalt deltog 45 personer i studien och samtliga deltagare utförde mätningar av blodtrycket enligt de fyra mätmetoderna. 53 % (24 personer) av deltagarna var kvinnor och 47 % (21 personer) var män. 44 % (20 personer) hade sedan tidigare diagnostiserad hypertoni. Medelvärde (mmHg± standarddeviation) för de respektive blodtrycksmetoderna var följande: 139±12/76±11 (ambulatoriska 24-timmarsblodtryck); 138±18/83±10 (Blodtrycksrummet); 155±20/85±12 (blodtryck taget på mottagningen); 140±13/78±8 (hembloodtryck). Vid analys med parat t-test var skillnaden gentemot 24-timmarsblodtrycket för tryck taget i Blodtrycksrummet systoliskt 1,8 mmHg ($p=0,51$) lägre, medan det diastoliska blodtrycket var -7,2 mmHg ($p<0,0001$) högre. Motsvarande jämförelse mellan 24-timmarsblodtryck och blodtryck taget på mottagningen var systoliskt -16,2 mmHg ($p<0,0001$) och diastoliskt -9,0 mmHg ($p<0,0001$) och för blodtryck taget i hemmet systoliskt -1,4 mmHg ($p=0,50$) och -2,8 mmHg ($p=0,011$). Stora individuella skillnader i blodtrycksvärden sågs mellan de fyra mätmetoderna.

Slutsats: Studiens resultat visade att i jämförelse med Gold Standard (24-timmarsmätning av blodtryck) hamnade det systoliska blodtrycket taget i Blodtrycksrummet och taget i hemmet i samma nivå. Däremot hamnade båda dessa mätmetoder högre än 24-timmarsmätningen vid jämförelse av de diastoliska trycken. Blodtryck taget på mottagning avvek mest och var betydligt högre både systoliskt och diastoliskt jämfört med Gold Standard. Dessa resultat gällde på gruppnivå medan det på individnivå fanns stora variationer i mätvärden mellan de fyra mätmetoderna.

Blodtrycksrummet i Praktiken

- en jämförande studie av fyra olika sätt att mäta blodtryck i primärvård
-

Introduktion

Högt blodtryck (hypertoni) är en av de viktigaste riskfaktorerna för förtidig död i världen¹. Omkring 1,8 miljoner människor beräknas ha högt blodtryck i Sverige vilket motsvarar 27% av alla svenskar över 18 år².

Blodtrycksmätning är grunden för diagnossättning, utvärdering av behandling, epidemiologi och forskning när det gäller hypertoni. Gold standard är idag ambulatorisk 24-timmarsmätning men i den kliniska vardagen används ofta mätningar gjorda på mottagning vilka ligger till grund för den medicinska bedömningen då patientens blodtryck undersöks³. Det blir även allt vanligare att patienter mäter sitt blodtryck i hemmet eller på egen hand på mottagning. Flera länder rekommenderar att trycket skall tas med elektronisk mätare istället för med manuella blodtrycksmätare⁴⁻⁶.

Ambulatorisk 24-timmarsmätning har ett referensvärde för normalt medelblodtryck under 135/85 mmHg medan mottagningstryck refererar till 140/90 mmHg. Det europeiska hypertonisällskapet (European Society of Hypertension) slår i sina riktlinjer från 2010⁷ fast att blodtryck taget i hemmet ska följa referensvärdet för ambulatorisk 24-timmarsmätning. Internationell konsensus är att blodtrycket mäts i sittande⁷.

Metoden som bygger på att patienten själv tar blodtrycket i ett så kallat Blodtrycksrum på mottagningen blir allt vanligare. Dock finns det ännu inte någon konsensus för hur dessa mätningar skall bedömas jämfört med ovan nämnda referensvärden.

Under de senaste åren har intresset för blodtryck taget av patienten själv på mottagning, så kallat automated office blood pressure (AOBP), ökat kraftigt. Ett antal studier har gjorts där man kunnat visa att denna typ av mätning får medelvärden som går att likställa med resultatet för ambulatoriska 24-timmarsmätningar (Gold standard) varför dess referensvärden bör användas vid mätningarna⁸⁻¹².

Syfte och frågeställningar

Syftet med studien Blodtrycksrummet i Praktiken var att jämföra resultatet från mätningar utförda enligt fyra, på vårdcentralen redan använda metoder, nämligen ambulatoriskt 24-timmarsblodtryck, blodtryck taget på mottagning av vårdpersonal, blodtryck taget i hemmet och blodtryck taget av patienten på mottagningen, i det så kallade Blodtrycksrummet. Studien skiljde sig från tidigare studier då den utfördes i en klinisk miljö utifrån befintliga rutiner. Detta för att efterlikna den praktiska vardagen och för att på så sätt kunna applicera resultatet i densamma. Hypotesen var att blodtryck taget i Blodtrycksrummet skulle vara i samma nivå som värden från ambulatoriska 24-

timmarsblodtrycksmätningar och således bör samma riktlinjer för mätresultat som ger hypertoni-diagnos användas. Då studien inleddes fanns inte resultat från liknande studier utförda i Sverige publicerade.

Material och metod

Studien utfördes på Vårdcentralen Stadsfjärden i Nyköping, Sörmland. Insamling av data skedde mellan september 2013 och maj 2015. Patienter som i samband med besök hos läkare vidareremitterats för ambulatorisk 24-timmar-smätning av blodtrycket erbjöds att delta i studien. En jämförande studie utfördes där deltagarna fick mäta blodtrycket enligt fyra metoder: Ambulatorisk 24-timmar-smätning, blodtryck taget på mottagningen av vårdpersonal, blodtryck taget i hemmet och blodtryck taget av patienten på mottagningen i det så kallade Blodtrycksrummet.

Att deltagaren var 18 år eller äldre var studiens enda inklusionskriterium och några predefinierade exklusionskriterier förelåg ej. Detta för att efterlikna den kliniska verkligheten.

Vid remittering till ambulatorisk 24-timmar-smätning erhöll deltagarna muntlig information om studien av sin behandlande läkare samt skriftlig information med samtyckesformulär. Då deltagaren kom till distriktssköterska, med ansvar för ambulatorisk 24-timmar-smätning, lämnades det skriftliga samtycket och deltagaren utrustades med automatiskt blodtrycksmanschett av märket Omron M3 och erhöll instruktioner angående blodtryckstagning i hemmet och på mottagningen. Egenmätningarna påbörjades dagen efter att 24-timmar-smätningen utförts. Under följande 6 dagar mätte deltagaren blodtrycket i hemmet, en timme efter uppstigning och innan sänggång. Efter att dessa mätningar avslutats besökte deltagaren vårdcentralens Blodtrycksrum (som funnits på vårdcentralen sedan flera år tillbaka) där blodtrycket togs efter 5 min vila med mätare av modell Omron i-C10. Mätaren tar automatiskt 3 tryck med 2 minuters intervall och redovisar ett medelvärde som registrerades av deltagaren. Några förändringar gällande läkemedel gjordes inte under den vecka då mätningarna pågick. Vid första kontakten med distriktssköterska med ansvar för 24-timmar-smätningar kontrollerades att samtliga deltagare hade ett överarmsmått som gjorde det möjligt att använda standardmanschett för de blodtrycksmätare som användes i studien.

Data angående deltagarens ålder, kön och blodtryck taget på mottagningen av vårdpersonal hämtades ur deltagarens journal. Andra uppgifter som kontrollerades var förekomst av tidigare hypertoni-diagnos och eventuellt pågående behandling samt diabetesdiagnos.

Inför studien genomfördes en powerberäkning och bedömningen var att 65 studiedeltagare skulle behöva inkluderas, men pga att studien skulle hållas inom specialisttjänstgöringens ramar avslutades insamlingen i förtid. Deltagarna karakteristika sammanställdes med hjälp av grundläggande deskriptiv statistik. Vid jämförelse mellan mätningsgrupperna användes parade t-test. Statistisk signifikans ansågs föreligga vid en nivå på 5 % ($P < 0.05$). IBM SPSS Statistics version 22 användes för de statistiska beräkningarna.

Etiska överväganden

Etiska överväganden som gjorts inför studien är att deltagarna görs fixerade av sitt blodtryck vilket kan leda till oro och onödigt lidande. För att minska risken för att detta skulle hända gjordes det, i informationen gällande studien, tydligt att deltagandet var frivilligt och kunde avbrytas med

omedelbar verkan. Deltagarna hade även möjlighet att diskutera sina funderingar med studieansvarig läkare. Informerat skriftligt samtycke inhämtades. Studieupplägget godkändes av Regionala etikprövningsnämnden i Stockholm (diarienummer 2012/1827-31/11) och av vårdcentralen Stadsfjärdens verksamhetschef, Dr Cecilia Enockson.

Resultat

Totalt deltog 46 personer i studien vilka utförde 24-timmarsmätning av blodtrycket, tog blodtrycket själva i vårdcentralens blodtrycksrum, fick sitt blodtryck mätt av vårdpersonal samt mätte blodtrycket i hemmet 2 gånger var morgon och kväll i 6 dagar. Resultaten för mätningarna lämnades in i receptionen på vårdcentralen och en deltagare exkluderades pga ofullständig dokumentation varför studien i slutändan bestod av 45 deltagare.

Grundläggande karakteristika visas i Tabell 1.

Tabell 1. Grundläggande karakteristika för de 45 deltagarna

Ålder (medelvärde, år \pm standarddeviation)	65 \pm 10
Kön (antal män/kvinnor)	21/24
Hypertonidiagnos	44 % (20/45))
Hypertonibehandling	40 % (18/45))
Diabetesdiagnos	7 % (3/45)
Både hypertoni- och diabetesdiagnos (%)	2% (1/45))

Det förelåg ingen signifikant skillnad mellan de systoliska blodtrycksmätningarna vid 24-timmarsmätning kontra blodtryck taget i blodtrycksrummet (se Tabell 2 och 3). Mellan de diastoliska mätresultaten fanns det dock i genomsnitt en skillnad på -7,2 mmHg. Även mellan 24-timmarsmätning och blodtryck taget i hemmet förelåg ingen signifikant skillnad vid jämförelse av de systoliska blodtrycken men vid jämförelse av de diastoliska blodtrycken ($P=0,50$ respektive $P=0,01$).

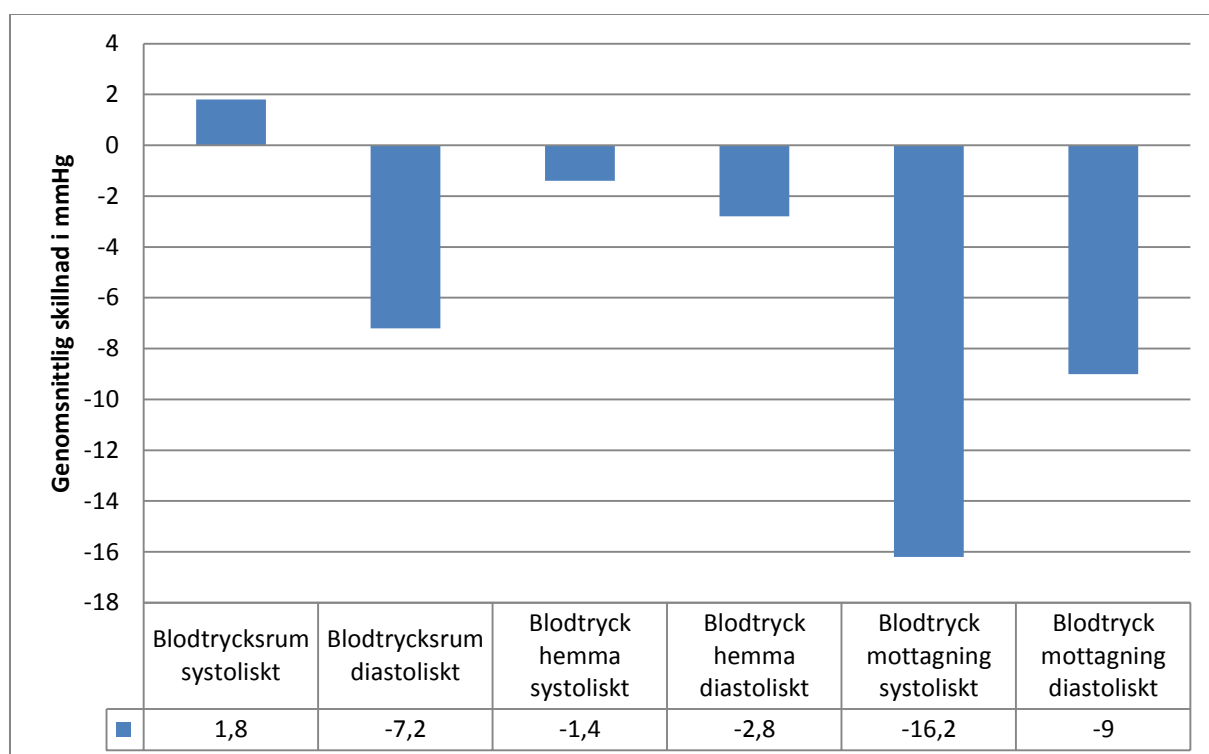
Störst skillnad förelåg mellan 24-timmarsmätning av blodtryck och tryck taget av vårdpersonal på mottagningen, där skillnaden mellan de systoliska blodtrycken i genomsnitt var -16,2 mmHg och för de diastoliska blodtrycken -9,0 mmHg.

Tabell 2. Medelblodtryck i mmHg med de olika mätmetoderna

24-timmarsblodtryck	139 \pm 12/76 \pm 11
Blodtryck taget i Blodtrycksrummet	137 \pm 18/83 \pm 10
Blodtryck taget på mottagningen	155 \pm 20/85 \pm 12
Blodtryck taget hemma	140 \pm 13/78 \pm 8

Tabell 3. Statistisk analys med parade t-test för skillnad mellan de olika mätsätten (med 24-timmarsmätning som referens)

	Medeldifferens (mmHg)	Standarddeviation	95% konfidensintervall	p-värde
Syst 24-timmarsmätning - Syst blodtrycksrummet	1,8	18,7	-3,8 till 7,4	0,51
Diast 24-timmarsmätning - Diast blodtrycksrummet	-7,2	10,0	-10,2 till -4,2	<0,0001
Syst 24-timmarsmätning - Syst blodtryck hemma	-1,4	14,2	-5,7 till 2,8	0,50
Diast 24-timmarsmätning - Diast blodtryck hemma	-2,8	7,0	-4,9 till -0,7	0,01
Syst 24-timmarsmätning - Syst blodtryck mottagning	-16,2	19,8	-22,2 till -10,3	<0,0001
Diast 24-timmarsmätning - Diast blodtryck mottagning	-9,0	9,6	-11,9 till -6,2	<0,0001

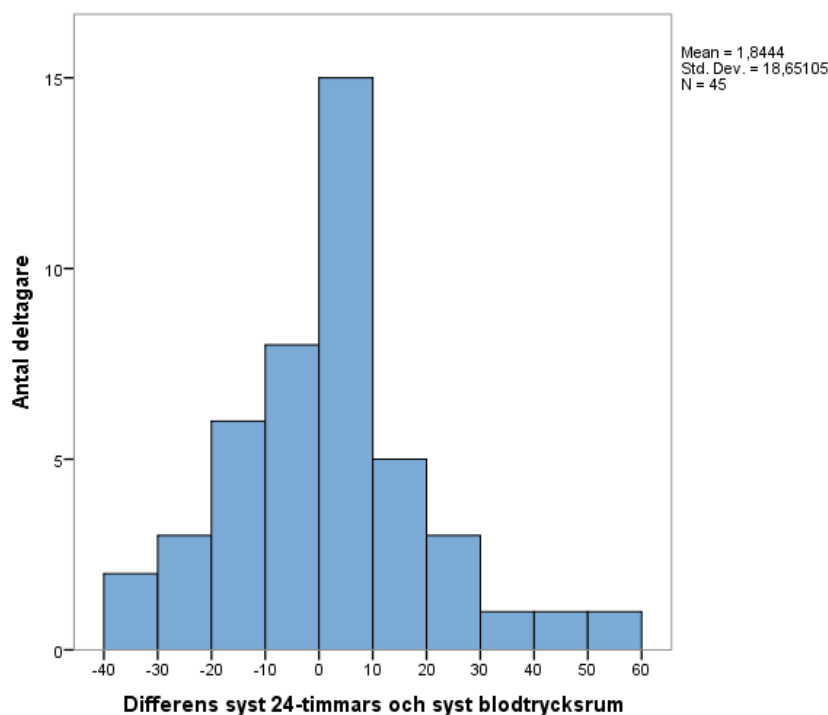


Figur 1. Genomsnittlig skillnad mellan 24-timmarsmätning av blodtryck och de övriga mätmetoderna (värdet är differensen mellan 24-timmarsmätningarna och de andra respektive mätsätten).

Det förelåg stora individuella skillnader mellan de olika mätsätten vilket exemplifierades i figur 2. De 45 deltagarnas systoliska blodtryck mätt i Blodtrycksrummet hade en genomsnittlig differens på 1,8 mmHg jämfört med 24-timmarsmätningarna. De individuella differenserna spände dock från -37 mmHg till 59 mmHg med en standarddeviation på 18,7 mmHg. Liknande spridning kunde även ses vid jämförelse av de andra mätmetoderna både för systoliskt och diastoliskt blodtryck (tabell 4).

Tabell 4. Skillnader mellan 24-timmarsmätning av blodtrycket och de övriga mätmetoderna

	Minimum (mmHg)	Maximum (mmHg)
Syst 24-timmarsmätning - Syst blodtrycksrummet	-37	59
Diast 24-timmarsmätning - Diast blodtrycksrummet	-28	24
Syst 24-timmarsmätning - Syst blodtryck hemma	-36	58
Diast 24-timmarsmätning - Diast blodtryck hemma	-18	24
Syst 24-timmarsmätning - Syst blodtryck mottagning	-27	82
Diast 24-timmarsmätning - Diast blodtryck mottagning	-18	24

**Figur 2. Differens mellan systoliska individuella mätvärden för 24-timmarsmätning och blodtrycksrummet.**

Diskussion

Studiens resultat visade att i jämförelse med Gold Standard (24-timmarsmätning av blodtryck) hamnade det systoliska blodtrycket taget i Blodtrycksrummet och taget i hemmet i samma nivå. Däremot hamnade båda dessa mätmetoder högre än 24-timmarsmätningen vid jämförelse av de diastoliska trycken. Blodtryck taget på mottagning avvek mest och var betydligt högre både systoliskt och diastoliskt jämfört med Gold Standard. Det förelåg stora individuella skillnader, varför bedömning på individnivå fortfarande är svår.

Vid blodtryckstagning som utfördes av patienten själv, antingen i hemmet eller i Blodtrycksrummet på vårdcentralen, var medelblodtrycket lägre än då vårdpersonal tog blodtrycket. Detta resultat överensstämmer med vad Tae-Young et al fann då de studerade skillnader mellan tryck som togs med en automatisk mätare i ett blodtrycksrum (på engelska automated office blood pressure, AOBP) kontra om doktorn tog trycket. De visade att det förstnämnda hade både högre sensitivitet och specificitet¹³.

I studien Blodtrycksrummet i Praktiken sågs ingen signifikant skillnad mellan medelvärden för systoliskt blodtryck tagna i blodtrycksrummet och 24-timmarsmätning av blodtryck. En kanadensisk studie utförd av Myers kunde stärka antagandet att de två mätmetodernas medelvärden är likställda och att ett blodtryck $\geq 135/85$ mmHg ger en hypertonidiagnos vid mätresultat från blodtrycksrummet¹⁴. Myers drog även slutsatsen att AOBP är ett bra instrument för att följa risken för kardiovaskulärhändelse hos patienter över 65 år. Studien kunde visa att ett AOBP mellan 135-144/80-85 mmHg var associerat med en signifikant ökad risk för kardiovaskulärhändelse när deltagarna följdes i medeltal 4,9 år.

Det har förekommit osäkerhet kring om AOBP kan användas av alla patientkategorier. I en artikel om myter kring blodtryckstagningen visar författaren på att resultat från både patienter med och utan hypertoni behandling vilken bekräftar att AOBP kan likställas med nuvarande Gold Standard, 24-timmarsmätning, och att samma referensvärde skall användas för de båda metoderna¹⁵. Man har också kunnat bekräfta att mätningar som patienten utför själv på mottagningen i blodtrycksrummet gör att risken för "vitarockeneffekten" utesluts¹⁶. På grund av det låga antalet deltagare i studien Blodtrycksrummet i Praktiken kunde inte några sådana slutsatser dras.

De så kallade blodtrycksrummen ser på vårdinrättningar och apotek olika ut vilket lett till frågor om hur det bör vara utformat. Omständigheterna kring detta studerades av Armstrong et al och de kunde visa att AOBP inte behövde tas i ett tyst rum utan kunde utföras med samma goda resultat i ett avskilt hörn i ett väntrum där det satt andra patienter. Dock ansåg de att ett enskilt rum är att föredra om verksamheten har möjlighet att avsätta ett rum¹⁷.

Studien Blodtrycksrummet i Praktiken utfördes i en redan befintlig klinisk miljö där inga justeringar gjordes för att resultatet skulle kunna vara en direkt spegling av den verksamhet som redan föreligger. Resultatet visar på att användandet av blodtrycksrummet har tydliga fördelar framför blodtryck taget av vårdpersonal. Det ger en mer korrekt visning av patientens medelblodtryck samt frigör personal. Vid insamling av deltagare till studien registrerades endast de som tackade ja till att delta och det där således oklart hur många som avböjde. Detta anses vara en svaghet i studien.

Det föreligger numera goda kunskaper kring hur AOBP bör utföras och tolkas. De senaste åren har antalet studier kring ämnet ökat dramatiskt och detta har gjort att både europeiska och internationella riktlinjer nu rekommenderar att AOBP används som metod vid blodtrycksmätning i kliniska miljöer¹⁸⁻¹⁹. I de senaste studierna har man studerat grupper där man i den kliniska vardagen använder sig av blodtrycket som en predikterande faktor för risk¹⁴⁻¹⁵. I dagens samhälle där allt effektiviseras har kliniska årskontroller för patientgrupper som har lindrig hypertoni börjats byts ut mot att patienten själv lämnar in uppgifter om mätresultat från Blodtrycksrummet samt kommer för provtagning. Resultatet och konsekvenserna av detta är ännu inte studerat och det föreligger således ett behov av vidare kliniska studier inom området.

Slutsats

Studiens resultat visade att i jämförelse med Gold Standard (24-timmarsmätning av blodtryck) hamnade det systoliska blodtrycket taget i Blodtrycksrummet och taget i hemmet i samma nivå. Däremot hamnade båda dessa mätmetoder högre än 24-timmarsmätningen vid jämförelse av de diastoliska trycken. Blodtryck taget på mottagning avvek mest och var betydligt högre både systoliskt och diastoliskt jämfört med Gold Standard. Dessa resultat gällde på grupp nivå medan det på individnivå fanns stora variationer i mätvärden mellan de fyra mätmetoderna. Studieresultatet stödjer de nuvarande europeiska riktlinjer som rekommenderar att blodtrycket tas av patienten själv i ett så kallat blodtrycksrum som mätmetod i den kliniska vardagen vilket ger mätresultat som mer liknar Gold standard. Detta skulle därmed kunna frigöra personalens tid på vårdcentralen samtidigt som mer korrekta värden skulle kunna uppmätas.

Tillkännagivanden

Studien är utförd i enlighet med Socialstyrelsens rekommendationer för vetenskapligt arbete under specialisttjänstgöring i Allmänmedicin. Ett varmt tack riktas till handledare Björn Hallström och statistiker Nicklas Pihlström samt till distriktsköterska Christina Kolehmainen vars arbete med insamling av data var avgörande för studien slutförande.

Referenser

- 1 Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006;367:1747–57
- 2 SBU. Hembloodtrycksmätning. *SBU Alert-rapport* nr 2010-04
- 3 Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring, *J Hum Hypertens* 2010 Dec;24(12):779-85.
- 4 Mancia G, Fagard F, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2013; 31:1281-1357
- 5 Weber ME, Schiffrin EL, White WB et al. Clinical practice guidelines for management of hypertension in the community- a statement of the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertension* 2014; 32:3-15
- 6 Daskalopoulou SS, Rabi DM, Zarnke KB et al. The 2015 Canadian Hypertension Education Program (CHEP) Recommendations for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention and Treatment of Hypertension. *Can J Cardiol* 2015; 31:549-568
- 7 Parati G, Stergiou GS, Asmar R et al. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertension* 2010 Dec;24(12):779-85
- 8 Myers MG, Valdivieso M, Kiss A. Use of automated office blood pressure measurement to reduce the white coat response. *J Hypertens* 2009; 27:280-286.
- 9 Myers MG. A Proposed algorithm for diagnosing hypertension using automated office blood pressure measurement. *J Hypertens* 2010;28:703-708.

- 10 Andreadis EA, Angelopoulos ET, Tsakanikas AP, Agaliotis GD, Kravvariti SD, Mousoulis GP. Automated office versus home measurements of blood pressure in the morning hypertension. *Blood Press Moni* 2012 Feb;17(1):24-34
- 11 Andreadis EA, Angelopoulos ET, Tsakanikas AP, Agaliotis GD, Mousoulis GP. Why use automated office blood pressure measurements in clinical practice? *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2011; 18(3): 89-91
- 12 Andreadis EA, Agaliotis GD, Angelopoulos ET, Tsakanikas AP, Chaveles IA, Mousoulis GP. Automated office blood pressure and 24-h ambulatory measurements are equally associated with left ventricular mass index. *American journal of hypertension* 2011; 24 (6):661-666.
- 13 Tae-Young C, Mooyong R, Ji.Hyun K et al. Multiple office blood pressure measurement with an automated device is superior to blood pressure measured by the doctor in the diagnosis of hypertension: a prospective multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2015; 17(65):10.1016/S0735-1097(15)61429-2.
- 14 Myers MG, Kaczorowisk J, Paterson JM et al. Thresholds for diagnosing hypertension based on automated office blood pressure measurements and cardiovascular risk. *Hypertension* 2015; 66:489-495.
- 15 Myers MG. The great myth of office blood pressure measurement. *J Hypertens* 2012; 30:1894-1898.
- 16 Myers MG, Kaczorowski J, Dawes M et al. Automated office blood pressure measurement in primary care. *Can Fam Physician* 2014; 60: 127-132.
- 17 Armstrong D, Matangi M, Brouillard D et al. Automated office blood pressure- being alone ant not location is what matters most. *Blood pressure Monitoring* 2015; 20:204-208.
- 18 Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 3-15
- 19 Daskalopoulou SS, Rabi DM, Zarnke KB et al. Canadian Hypertension Education Program. The 2015 Canadian hypertension recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol.* 2015; 31: 549-568