

# Geneesmiddelenbulletin

Redactie-adres: Postbus 5406, 2280 HK Rijswijk (ZH), telefoon 070-407007. Abonnementen: telefoon 070-406477

Jaargang 21, nr 11

26 september 1987

## FUMAARZUURTHERAPIE BIJ PSORIASIS

### WAT IS HET WAARD?\*

#### INLEIDING

Psoriasis is een chronische, rood-schilferende, niet-besmettelijke huidaandoening met een onbekende etiologie, die bij ongeveer 2% van de Nederlandse bevolking voorkomt. In een aantal gevallen is er tevens sprake van een - doorgaans seronegatieve - arthritis (arthritis psoriatica). In de loop der jaren zijn verschillende, op empirie berustende therapieën ontwikkeld, zowel fysische (PUVA en UV-B), systemische (methotrexaat\*\*, etretinaat\*\*\*), als lokale (ditanol\*\*\*\*, teer, corticosteroiden), die bij een deel van de patiënten goede resultaten opleveren. Aan elk van deze behandelingswijzen kleven bezwaren: ze nemen veel tijd in beslag, ze geven kans op ernstige bijwerkingen en/of ze zijn hinderlijk (zalven!). Bovendien is het effect vrijwel altijd tijdelijk. Daarom wordt nog steeds gezocht naar een veilige, gemakkelijke en doelmatige onderhoudstherapie, die de bovengenoemde bezwaren niet heeft. Van de fumaarzuurtherapie wordt gepropageerd dat deze aan die eisen zou voldoen.

Ondanks het feit dat de therapie nog in een experimentele fase verkeert wordt, gezien de belangstelling ervoor, reeds in dit stadium een voorlopige stand van zaken gegeven.

#### *Geschiedenis en begripsbepaling*

Het was de biochemicus Schweckendiek,<sup>1</sup> die, zelf lijdend aan psoriasis, bij zichzelf een gunstige werking waarnam van fumaarzuur (FZ) en de mono-ethyl (MEFZ)- en dimethyl (DMFZ)esters daarvan. Hij beschouwde psoriasis als een stofwisselingsziekte, waarbij de citroenzuurcyclus, als gevolg van een tekort aan fumaarzuur, is verstoord.<sup>2</sup> Vervolgens zag hij een gunstig effect van een zestal verschillende mengsels van FZ, MEFZ en DMFZ, aangevuld met spoorelementen en gecombineerd met lokale applicatie van FZ en MEFZ door middel van badoliën en zalven bij 23 patiënten.<sup>3</sup> Deze FZ-therapie is vervolgens ge-

modificeerd en toegepast bij een groot aantal patiënten door de Duitse huisarts Schäfer.<sup>4-6</sup>

Bovendien worden, naast de meer gestandaardiseerde medicamenteuze therapie, dieetmaatregelen opgelegd. Vermeden moesten worden de zogenaamde prikkelende stoffen, zoals kruiden die veel etherische oliën bevatten, noten en schillen van citrusvruchten. Ook wijn (en afgeleiden ervan, zoals o.a. sherry en cognac) werd verboden, maar alcohol in de vorm van jenever, whisky enzovoort werd toegestaan. Dit regime wordt ook toegepast in een speciale psoriasiskliniek in Leysin, Zwitserland.

In Nederland werd de FZ-therapie in de alternatieve sfeer door verscheidene natuurartsen overgenomen. Aanvankelijk werd de therapie van Schäfer gevolgd, dat wil zeggen dieetmaatregelen en systemische medicatie van FZ, MEFZ en DMFZ in verschillende onderlinge verhoudingen; nu wordt zoveel mogelijk met alleen DMFZ gewerkt, aangevuld met dieet en eventuele alternatieve, bijvoorbeeld homeopatische, therapie. Dat de FZ-therapie in het alternatieve circuit verzeild is geraakt, is vooral het gevolg van enkele negatief-getinte publikaties van Duitse dermatologische zijde. Dubiel en Happle<sup>7</sup> zagen in een open studie bij uitwendige applicatie van 3% MEFZ bij zes patiënten met uitgebreide psoriasis weliswaar een gunstig effect op de psoriasis maar tevens veel, waaronder nefrotoxische, bijwerkingen (zie verderop), en achtten de FZ-therapie daarom te gevaarlijk. In andere publikaties werd het gebruik van FZ-therapie eveneens afgewezen,<sup>8 9</sup> terwijl in een vraag- en antwoordrubriek Braun-Falco op verder onderzoek aandringt.<sup>10</sup> Dit neemt niet weg dat de FZ-therapie, alhoewel niet geregistreerd, ook in Nederland op grote schaal wordt toegepast, hetzij via Schäfer hetzij via de alternatieve geneeswijzen.

Van de zijde van de Nederlandse Bond van Psoriasis Patiëntenverenigingen (NBPV) is er dan ook sterk op aangedrongen de FZ-therapie bij de universitaire centra op zijn merites te onderzoeken en op deze wijze, bij gebleken effectiviteit, te 'legaliseren'. In dit artikel wordt daarom, bij wijze van uitzondering, ook mededeling gedaan van

\*\*Abitrexate®, Emthexate®, Ledertrexate®, Methotrexaat (div.fabr.), Mexate®  
\*\*\*Tigason®, \*\*\*\*Psoricrème®

nog niet gepubliceerde resultaten uit een dergelijk centrum.

Zoals uit het bovenstaande blijkt kan de FZ-therapie verschillende regimes inhouden. In dit overzicht wordt ervan uitgegaan dat de werkzaamheid van de therapie vooral wordt bepaald door MEFZ en DMFZ. De invloed van de dieetmaatregelen en aanvullende alternatieve geneeswijzen staat niet vast en zal ook moeilijk zijn te evalueren.<sup>11</sup>

## WERKINGSWIJZE

De verklaring voor de werkingswijze wordt, zoals vermeld, onder meer gezocht in de - nog onbewezen - hypothese dat psoriasis berust op een genetische stofwisselingsstoornis, waarbij de citroenzuurcyclus is verstoord tengevolge van een tekort aan fumaarzuur. Er zou dan een stapeling kunnen optreden van abnormale afbraakproducten in de huid, die daar op langere termijn een psoriatische reactie kunnen uitlokken.<sup>2 3 9 12</sup>

Fumaarzuur zou vooral worden gevormd onder invloed van UV-bestraling van de huid. Bij psoriasispatiënten zou echter meer zonlicht nodig zijn, hetgeen een verklaring zou kunnen zijn voor het gunstige effect van UV-licht (lichtbank, hooggebergte). Daarnaast zou onder andere stress een ongunstige invloed hebben op de stofwisseling en dus op de vorming van fumaarzuur.<sup>2 3</sup>

Volgens sommigen is de metabole betekenis zeer beperkt aangezien eenmaal gevormd FZ zeer snel wordt omgezet.<sup>9</sup> Ook de toevoeging van elektrolyten en spoorelementen, als suppletie ter bevordering van de eiwit- en collageensynthese, mist elke experimentele basis.

Anderen wijzen op een mogelijke beïnvloeding van de DNA- en eiwitsynthese.<sup>9 13</sup> In dat verband is MEFZ het onderwerp van een tweetal studies geweest.<sup>14 15</sup> Hierbij kon een remming van de DNA-synthese worden vastgesteld bij menselijke lymfocyten. Ook werd de opnemingsgeremd van radioactief gemerkte aminozuren in door fytohemaglutinine gestimuleerde menselijke lymfocyten. In beide gevallen bleek dit met 10 microg/ml MEFZ het geval te zijn.

In dierexperimenteel onderzoek werd eveneens vastgesteld dat FZ de groei van Ehrlich-ascites tumoren bij de muis kan remmen.<sup>9</sup> Ook kan FZ in concentraties van 0,3-1,2 mg/ml de toxische effecten van mitomycine en aflatoxinen in vitro en in vivo tegengaan.<sup>9</sup>

## FARMACOKINETIEK

Over de farmacokinetiek van FZ en de FZ-esters is nog weinig bekend. De FZ-spiegels in het bloed en de urine zijn nog onvoldoende gedocumenteerd. Dertig minuten tot vier uur na toediening van 1 g FZ aan vrijwilligers was er geen verandering in het bloed aantoonbaar.<sup>16</sup> Mogelijk worden de meer lipofiele esters, zoals MEFZ en DMFZ, beter geresorbeerd.<sup>12 13 19</sup> Bij gezonde personen zou 90% van het door de glomeruli

gefilterde FZ door de tubuli worden teruggeabsorbeerd.<sup>9</sup>

## TOEPASSING EN RESULTATEN

*Combinatiepreparaten.* De tot nu toe in de literatuur beschreven resultaten zijn verkregen met tabletten en capsules van twee sterkten, in combinatie met het beschreven dieet. De 'zwakke' tabletten bevatten ijzer(II)-, kalium-, zink-, koper-, magnesium-, calcium-, mangaan- en lithiumzouten van MEFZ (totaal 60 mg, berekend als MEFZ), met FZ (30 mg) en dimethylfumaraat (30 mg). De 'sterke' tabletten bevatten een mengsel van calcium-, ijzer(II)-, koper- en magnesiumzouten van MEFZ en DMFZ (totaal 120 mg). Er wordt begonnen met de 'zwakke' tabletten, één tablet per dag. Vervolgens wordt wekelijks de dosering verhoogd. Na enkele weken wordt overgeschakeld op de 'sterke' tabletten, of worden beide soorten naast elkaar gebruikt.

Met deze therapie stelt Schäfer, in een ongecontroleerd onderzoek,<sup>5</sup> dat na zes maanden bij 70% van 1500 patiënten een aanzienlijke verbetering was ingetreden, onder wie bij 20% een totale remissie. Bij 15% trad een verslechtering op. Opvallend was tevens de verbetering van de artritis psoriatica bij veel patiënten. In een ander ongecontroleerd onderzoek kwam de Nederlandse arts Kunst tot vergelijkbare resultaten bij 62 patiënten.<sup>20</sup> Van Dijk vond navenante cijfers bij een enquête onder 32 patiënten die in Leysin waren behandeld.<sup>21</sup> Al deze onderzoeken vertonen echter ernstige gebreken in de opzet. Zo ontbreken controlegroepen hetgeen de relatie tussen de uitkomsten en de toegepaste therapie op zijn minst twijfelachtig maakt.

De laatste jaren is in Zwitserland getracht de samenstelling van de FZ-combinaties enigszins te vereenvoudigen en farmaceutisch-technologisch te optimaliseren.<sup>13 22</sup>

Op dit moment is een onderzoek afgesloten in de polikliniek Dermatologie van het Academisch Ziekenhuis te Leiden waarvan de gegevens binnenkort worden gepubliceerd.

*Monotherapie.* Tot nu toe zijn in de literatuur over de monotherapie nog geen gegevens gepubliceerd. Door middel van een aantal dubbelblinde onderzoeken werd in de afdeling Dermatologie van de Vrije Universiteit te Amsterdam, deels in samenwerking met drs D. de Hoop, huidaarts te Bennekom/Ede, de werkzaamheid van de twee hoofdbestanddelen van de FZ-therapie afzonderlijk onderzocht, overigens zonder dieet (eigen onderzoek, nog niet gepubliceerd).

In één van deze onderzoeken werd 240 mg Na-MEFZ, gedurende vier maanden toegediend aan 19 patiënten, niet werkzamer bevonden dan placebo dat gedurende diezelfde periode was gegeven aan eveneens 19 patiënten. Bij een ander, drie maanden durend onderzoek waarbij 720 mg Na-MEFZ met 240 mg Na-MEFZ was vergeleken bij groepen van elk tien patiënten, werd

een verbetering van meer dan 25% gevonden bij zeven, respectievelijk vier patiënten. De gevonden verbetering bestond voornamelijk uit een vermindering van de jeuk, de schilfering en de dikte van de laesies: de uitbreiding bleef nagenoeg gelijk. De verschillen konden ook niet als significant worden omschreven.

Het als sterker werkzaam bekend staande DMFZ werd tenslotte in een dubbelblinde, drie maanden durend onderzoek vergeleken met placebo bij twee groepen van elk 12 patiënten. In de DMFZ-groep stakten vijf patiënten de therapie in verband met ernstige maag- en oesophaguspijn. Van de resterende zeven patiënten verbeterden zes patiënten meer dan 25% van wie drie meer dan 50%. Ook de uitbreiding nam in deze groep af. In de placebogroep verbeterden slechts twee patiënten meer dan 25%. Statistische toetsing was door het hoge uitvalspercentage echter niet goed mogelijk. Bij enkele patiënten werd een verminderde nierfunctie, respectievelijk leukopenie waargenomen (zie ook 'Bijwerkingen'). In een aanvullend dubbelblind onderzoek bij 20 patiënten werd met DMFZ in een dosering van 240 mg per dag in de loop van vier maanden een significante verbetering geconstateerd in vergelijking met placebo. Dit betrof zowel de jeuk, de schilfering en de dikte van de laesies alsook de uitbreiding ervan.

*Lokale applicatie.* Bij zes patiënten met symmetrisch gelokaliseerde uitbreiding werd in een dubbelblind links/rechts-onderzoek 3% Na-MEFZ vergeleken met alleen de zalfbasis (hier gebruikt: vaseline). Er trad geen significant verschil op. Wel veroorzaakte Na-MEFZ bij vier van de zes patiënten jeuk en erytheem, die optraden als de zalf buiten de begrenzing van de laesies werd appliceerd.

## BIJWERKINGEN

Door degene die de FZ-behandeling het meest uitgebreid heeft toegepast (Schäfer) wordt gesteld, dat de bijwerkingen van de therapie gering zijn. De later gesynthetiseerde MEFZ en DMFZ hebben mogelijk niet alleen een sterkere werking maar ook meer bijwerkingen.<sup>12 13 19</sup> Enkele onderzoekers melden dat met name de door hen waargenomen nefrotoxiciteit (zie verderop) een uitgebreide toepassing ervan in de weg staat.<sup>7</sup> Uit dierproeven is berekend dat de letale dosis van MEFZ 6,88 mg/g lichaamsgewicht bedraagt en dat zelfs al bij doses boven 0,086 mg/g toxische reacties van het hart, de nieren en de lever kunnen optreden.<sup>14</sup> Van DMFZ zijn nog onvoldoende toxicologische gegevens beschikbaar. De volgende bijwerkingen worden vermeld:<sup>4-8 10-13 20 21</sup>

- 'Flushing'. De patiënt voelt 10-15 minuten na het innemen een warmtegevoel in het hoofd-/halsgebied en in de armen. Deze, bij de meeste patiënten optredende, flushing is afhankelijk van het individu, de toegepaste verbinding en de dosering en treedt vooral bij elke dosisverhoging op.

Tot acht uur na het innemen kan de roodheid van de huid zichtbaar blijven. In latere fasen worden deze bijwerkingen wel gebruikt als indicator voor het instellen van de hoogte van de dosering. Als oorzaak van de flushing wordt venodilatatie genoemd.<sup>12</sup>

- Gastro-intestinale reacties. Bij circa 5% van de patiënten treden gastro-intestinale reacties op.<sup>5 12</sup> Kunst vermeldt zelfs dat bij 10% van de door hem behandelde patiënten misselijkheid, braakneigingen en maagpijn vóórkomen. Deze reacties treden vaker op bij DMFZ dan bij MEFZ of FZ. Maagbezwaren zijn mogelijk te verminderen door 'coating' van de tabletten of verstreking in de vorm van capsules. Soms worden ook antacida bijgegeven.

- Huidreacties. Deze treden voornamelijk op bij lokale toepassing van zalven van FZ en FZ-esters.<sup>5</sup> Vooral bij gebruik van MEFZ treedt een sterk toxisch erytheem op, dat na staken gewoonlijk verdwijnt.<sup>14</sup> Dit effect is ook waargenomen bij personen die beroepshalve MEFZ verwerken.

- Nefrotoxiciteit. Vooral door het onderzoek van Dubiel en Happle<sup>7</sup> is veel aandacht besteed aan de mogelijke nefrotoxische reacties van FZ-esters, zowel na oraal als na lokaal gebruik. Deze toxiciteit zou afhankelijk zijn van de gebruikte dosis en reversibel zijn,<sup>7</sup> waarbij het met name gaat om de aanwezigheid van eiwit en leukocyten in de urine. Noch Schäfer noch Kunst hebben echter melding gemaakt van een beïnvloeding van de nierfunctie.<sup>5 12 20</sup> Tot nu toe werd door ons bij een drietal patiënten een verslechtering van de nierfunctie gezien, zich uitend in eiwit in de urine en/of stijging van de kreatinine- of ureumconcentratie in het bloed.

- Overige bijwerkingen. Van Dijk komt na enquêtering van 32 Nederlandse patiënten tot de volgende nog niet genoemde bijwerkingen: 'flauw gevoel' (7/32), duizeligheid (3/32) en temperatuurverhoging (4/32). Bij vijf patiënten moest de behandeling worden gestaakt, van wie bij één blijvend. Kunst vermeldt dat bij een belangrijk aantal patiënten een stijging van de SGPT en/of een lymfopenie optrad.<sup>20</sup> Op 62 patiënten kwam dit bij 19 patiënten te zamen voor, vijf patiënten hadden alleen een verhoogde SGPT-waarde, terwijl 12 patiënten uitsluitend een lymfopenie ontwikkelden. Beide afwijkingen verdwenen binnen enkele weken na staken van de FZ-behandeling.<sup>20</sup> In het eigen onderzoek werd een patiënt met een reversibele leukopenie (zowel granulocyto- als lymfopenie) gezien na gebruik van dimethylfumaraat, terwijl een relatieve lymfopenie (minder dan 15%) werd waargenomen bij 14 van 25 met DMFZ behandelde patiënten.

## CONCLUSIE

De werkzaamheid van de fumaarzuur(FZ)-therapie bij psoriasis is nog onvoldoende door goed onderzoek ondersteund, terwijl voorts voldoende toxicologisch vooronderzoek ontbreekt. Ook is er geen bewijs voor de hypothese dat bij psoriasis van een fumaarzuurtekort sprake is. Op grond

van de beschikbare gegevens kunnen FZ en de FZ-esters echter ook niet zonder meer als onwerkzaam worden beschouwd. Mede gezien het placebogevoelige karakter van psoriasis zijn dubbelblinde studies noodzakelijk, zowel voor de monotherapie met FZ en FZ-esters als voor de gebruikte combinaties. Nader farmacokinetisch en -dynamisch onderzoek is bovendien noodzakelijk. Bij 'systemische' toepassing zal geregelde controle van het bloedbeeld en van de lever- en nierfuncties noodzakelijk zijn en zal maaglijden voorlopig als een absolute contra-indicatie gel-

den, evenals graviditeit. Doseringen boven 480 mg als mono-ethylfumaarzuur (MEFZ) of 240 mg als dimethylfumaarzuur (DMFZ) per dag zullen moeten worden vermeden.

*Totdat meer gegevens beschikbaar komen over de effectiviteit, werkingwijze, toxiciteit en dosering dient de FZ -therapie dan ook als experimenteel te worden beschouwd en in feite dus alleen te worden ingesteld als onderdeel van een goed opgezet dubbelblind onderzoek.* Lokale applicatie van MEFZ is in elk geval niet zinvol gebleken.

#### Literatuur

- Schweckendiek W. Heilung von Psoriasis vulgaris. *Med Monatsschr Pharm* 1959; 13: 102-103.
- Schweckendiek W. Die Psoriasis vulgaris, eine stoffwechselbedingte Hautkrankheit. *Erfahrungsheilkunde* 1984; 33: 850-858.
- Schweckendiek W. Fumarsäure und Psoriasis. *Erfahrungsheilkunde* 1981; 8: 613-621.
- Schäfer GN. Psoriasis mit Fumarsäure beherscherbar. *Selecta* 1982; 17: 1868-1873.
- Schäfer GN. Fumarsäure hindert die Schuppenflechte. *Selecta* 1984; 15: 1260-1261
- Schäfer GN. Psoriasis. Praktijkervaring met fumaarzuur. *Mod Med* 1986; 403-407.
- Dubiel W, Happle R. Behandlungsversuch mit Fumarsäuremonoäthylester bei Psoriasis vulgaris. *Z Haut Gesl Kr* 1972; 47: 545-550.
- Vonkennel J, Zingsheim M. Ist eine Heilung der Psoriasis über den intermediär Stoffwechsel möglich. *Med Welt* 1961; 12: 1697-1700.
- Raab W. Psoriasis - Behandlung mit Fumarsäure und Fumarsäureestern. *Z Hautkr* 1984; 59: 671-679.
- Braun-Falco O. Fumarsäure bei Psoriasis vulgaris. *Dtsch Med Wochenschr* 1974; 18: 977-978.
- Nieboer C, Dijk E van in: Psoriasis. Ed. Kerkhof PCM van de, Vloten WA van, 1985.
- Schäfer GN in: Arzte-Seminar Fumarsäure-Therapie der Psoriasis. Eine Alternative? Bericht über eine Veranstaltung der Schweizerischen Psoriasis Gesellschaft SPG, 40. Hochman A, Zürich 1985.
- Speiser P in: Arzte-Seminar Fumarsäure-Therapie der Psoriasis. Eine Alternative? Bericht über eine Veranstaltung der Schweizerischen Psoriasis Gesellschaft SPG, 40. Ed. Hochman A, Zürich 1985.
- Hagedorn M, Kalhoff KW, Kiefer G et al. Fumarsäuremonoäthylester: Wirkung auf DNA-Synthese und erste tierexperimentelle Befunde. *Arch Dermatol Res* 1975; 254: 67-73.
- Petres J, Kalhoff KW, Baron D et al. Der Einfluss von Fumarsäuremonoäthylester auf die Nucleinsäure und Proteinsynthese PHA-stimulierter menschlicher Lymphocyten. *Arch Dermatol Res* 1975; 251: 295-300.
- Leyssens L. Enkele kritische beschouwingen rond de fumaarzuurtherapie de bij behandeling van psoriasis. Verslag Belgische Psoriasis Vereniging, 1985.
- Zaura DS, Metcalf J. Identification of seven tricarboxylic acid cycle and related acids in human urine by Gas-Liquid Chromatography. *Anal Chem* 1969; 41: 1781-1787.
- Whelan DT, Hill RE, McClorry S. Fumaric aciduria: a new organic aciduria, associated with mental retardation and speech impairment. *Clin Chim Acta* 1983; 132: 301-308.
- Schweckendiek W. Behandlung von Psoriasis vulgaris mit lipidlöslichen Fumarsäureverbindungen. *Medizin heute* 1966; 16: 219-220.
- Kunst L. Psoriasis behandeling. *Ned Tijdschr Integr Geneesk* 1985; 7: 16-24.
- Dijk van E. Fumaarzuur voor de behandeling van patiënten met psoriasis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1985; 129: 485-487.
- Loenen AC van, Nieboer C. Fumaarzuur, een nieuw wondermiddel bij psoriasis? *Pharm Weekbl* 1986; 121: 417-420.

**Trefwoorden:** fumaarzuur (FZ), fumaarzuuresters, psoriasis, cytostatische werking, flushing, maag darmreacties, huidreacties, nierfunctiestoornissen, leukopenie (lymfopenie)

## GENEESMIDDELENBULLETIN

#### Adviesraad:

Prof. dr E. van der Does, (voorzitter), Rotterdam  
P.C.M. van den Berg, Amsterdam  
S. Flikweert, Nijkerk

Dr H.A. van Geuns, Rijswijk  
Prof. dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen  
Prof. dr C.J. de Groot, Amsterdam  
Dr F. Kalsbeek, 's-Gravenhage  
Dr A.L.M. Kerremans, Helmond  
Dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede

Dr. H. Mattie, Leiden  
Prof. dr M.F. Michel, Rotterdam  
Prof. dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht  
Mw dr B.C.P. Polak, Rotterdam  
Prof. dr F. Schwarz, Bithoven  
R.W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

**Redactiecommissie:** Prof. dr E. van der Does (voorzitter); Prof. dr M.N.G. Dukes (adv. lid), Kopenhagen; Mw L.T.W. de Jong-van den Berg, Groningen; Prof. dr J. Lubsen (adv. lid), Rotterdam; Prof. dr J.P. Nater, Groningen; Mw M. Pannevis, Rotterdam, Dr C.A. Teijgeler (adv. lid), Rijswijk

**Redactiestaf/-secretariaat:** Mw H.H. Kortland-Brinkman / Mw M. Brouwer-Klopper, Mw J.J. Doorschodt-van der Steenhoven

Niets uit deze uitgave mag worden vervaelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever

ISSN: 0304-4629