

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:

www.medicosciences.com



Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis – PFAPA syndrome. Literature review

Norvilė Jotautaitė¹, Akvilė Papievytė¹, Artūras Kriukas¹

¹*Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine*

Abstract

The syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis was first described in 1987 by Marshall et al. It was called Marshall syndrome until the acronym PFAPA (*Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, cervical Adenitis*) was proposed in 1989.

The syndrome belongs to the spectrum of auto-inflammatory diseases, which are characterized by unprovoked, accidental inflammatory episodes without the production of autoantibodies or autoreactive T lymphocytes. The disease most commonly occurs in children under 5 years of age and is characterized by spontaneous episodes of periodic fever that recur every 3-8 weeks and last from 3 to 6 days. One or more other symptoms of PFAPA syndrome also occur: pharyngitis, cervical adenitis, aphthous stomatitis. Sometimes headache or abdominal pain, arthralgia, myalgia, nausea, vomiting, and diarrhea may also occur. The diagnosis is based on the Marshall criteria modified by Thomas and other co-authors in 1999 and excluding diseases that can cause recurrent febrile episodes: familial Mediterranean fever (FMF), tumor necrosis factor receptor-associated periodic fever syndrome (TRAPS), mevalonate kinase deficiency (MKD) and cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS).

Treatment for PFAPA syndrome consists of several treatment strategies. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs or paracetamol may be used to relieve the symptoms of a fever. Glucocorticoids are also effective in terminating an acute episode but do not prevent their recurrence. Colchicine, cimetidine, or tonsillectomy are suitable for the prevention of exacerbations. A larger sample of prospective studies is needed to elucidate the efficacy of these methods in the treatment of PFAPA syndrome.

Aim of the study. Review the prevalence of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome, etiopathogenic factors, clinic, diagnostic and treatment peculiarities based on the available scientific literature.

Material and methods. A search of scientific articles was performed in *PubMed*, *ClinicalKey* databases. The literature review includes 22 scientific publications describing the syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA).

Keywords: periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis, PFAPA syndrome, children, glucocorticoids, tonsillectomy.

Periodinis karščiavimas, aftinis stomatitas, faringitas ir kaklo limfadenitas – PFAPA sindromas. Literatūros apžvalga

Norvilė Jotautaitė¹, Akvilė Papievytė¹, Artūras Kriukas¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas

Santrauka

Pirmą kartą periodinio karščiavimo, aftinio stomatito, faringito ir kaklo limfadenito sindromas buvo aprašytas 1987 metais Marshall ir kitų bendraautorių. Iki tol jis buvo vadinamas Marshallo sindromu, kol 1989 metais pasiūlytas PFAPA (*Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, cervical Adenitis*) akronimas.

Sindromas yra priskiriamas autouždegiminių ligų spektrui, kuriam būdingi niekieno neprovokuoti, atsitiktinai kilę uždegimo epizodai be autoantikūnių ar autoreaktyvių T limfocitų gamybos. Liga dažniausiai pasireiškia vaikams iki 5 metų amžiaus bei pasižymi spontaniais periodinio karščiavimo epizodais, kurie pasikartoja kas 3-8 savaites ir tęsiasi nuo 3 iki 6 dienų. Kartu atsiranda bent vienas ar keli kiti PFAPA sindromo simptomai: faringitas, kaklo limfadenitas, aftinis stomatitas. Rečiau gali pasireikšti galvos ar pilvo skausmai, artralgijos, mialgijos, pykinimas, vėmimas ir viduriavimas. Diagnozė grindžiama 1999 metais Thomas ir kitų bendraautorių modifikuotais Marshall kriterijais, atmetant ligas, galinčias sukelti periodinio karščiavimo epizodus: Šeiminei Viduržemio jūros karštligė, su TNF receptoriumi susijęs periodinis sindromas (TRSPS), su mevalonatkinaze susijęs periodinės karštligės sindromas (MSPKS) ir kriopirinopatijos.

PFAPA sindromo gydymas susideda iš kelių gydymo strategijų. Karščiavimo simptomams slopinti gali būti skiriami nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo arba paracetamolis. Gliukokortikoidai taip pat veiksmingai nutraukia ūminį epizodą, tačiau neapsaugo nuo jų kartojimosi. Kolchicinas, cimetidinas ar tonzilektomija tinkami paūmėjimų prevencijai, tačiau reikalingi didesnių imčių perspektyviniai tyrimai norint išsiaiškinti šių metodų veiksmingumą PFAPA sindromo gydyme. **Darbo tikslas** Remiantis prieinamos mokslinės literatūros duomenimis, apžvelgti periodinio karščiavimo, aftinio stomatito, faringito ir kaklo limfadenito (PFAPA) sindromo paplitimą, etiopatogenezinius veiksnius, kliniką, diagnostikos ir gydymo ypatumus. **Medžiaga ir metodai.** Mokslinių straipsnių paieška vykdyta *PubMed*, *ClinicalKey* duomenų bazėse. Į literatūros apžvalgą įtrauktos 22 mokslinės publikacijos, kuriose aprašomas periodinio karščiavimo, aftinio stomatito, faringito ir kaklo limfadenito (PFAPA) sindromas.

Raktažodžiai: periodinis karščiavimas, aftinis stomatitas, faringitas, kaklo limfadenitas, PFAPA sindromas, vaikai, gliukokortikoidai, tonzilektomija.

Ivadas

Periodinio karščiavimo, aftinio stomatito, faringito ir kaklo limfadenito (PFAPA) sindromas priklauso autoždegiminių ligų spektrui, kuriam būdingi neprovokuoti, atsiktinai kilę uždegimo epizodai be autoantikūnių ar autoreaktyvių T limfocitų gamybos [1]. Pirmą kartą sindromas buvo aprašytas 1987 metais G. S. Marshall bei kitų bendraautorių ir pavadintas Marshallo sindromu. 1989 metais, jam apibūdinti pasiūlytas PFAPA akronimas [2]. Šiandien PFAPA sindromas yra laikomas dažniausia pasikartojančio karščiavimo vaikams iki 5-erių metų priežastimi [3], apimanti reguliarius ligos pasikartojimo epizodus, greitą atsaką į gliukokortikoidus ūminio epizodo metu, tonzilių vaidmenį sindromo patogenezėje bei tonzilektomijos efektyvumą jo gydyme [4].

Epidemiologija

PFAPA sindromas yra dažniausia periodinį karščiavimą vaikų amžiuje sukelianti būklė, 90 proc. šio sindromo atvejų pasireiškia vaikams jaunesniems nei 5-erių metų amžiaus [5]. Tikslus sindromo paplitimas išlieka neaiškus, tačiau remiantis viena Norvegijos studija, sergančiųjų dažnis per metus gali siekti 2,3 atvejus 10 000 vaikų iki 5-erių metų amžiaus [2, 4, 6]. PFAPA sindromas būdingas abiejų lyčių vaikams, tačiau 55-65 proc. dažniau pasireiškia berniukams [7].

Etiopatogeneze

Tiksli sindromo etiopatogeneze iki šiol išlieka nežinoma. Buvo manoma, kad pasikartojančius ligos paūmėjimus gali sukelti infekcinis procesas, tačiau dėl mažo atsako į gydymą antibiotikais, gero gliukokortikoidų veiksmingumo, nutraukiant karščiavimo epizodus [2], pasikartojančių ligos epizodų, aftinio stomatito pasireiškimo, retų infekcijų tarp šeimos narių bei neigiamo bakteriologinio tyrimo – ši hipotezė atmesta [8].

Labiau tikėtinas veiksnys PFAPA etiopatogenezeje yra perdėta organizmo reakcija į jį veikiančius aplinkos veiksnius, dėl genetinės predispozicijos ir imuninės sistemos reguliacijos sutrikimų [2]. Tai patvirtina PFAPA paūmėjimo metu suintensyvėjusi serumo citokinų (interleukino-2 (IL-2), interferono- γ (IFN- γ) ir naviko nekrozės faktoriaus α (TNF α)) kiekio aktyvacija bei tonzilėse padidėjęs ankstyvos raidos T limfocitų ir T ląstelių chemoatraktantų skaičius [3]. Panašu, kad tiek įgimtas, tiek įgytas imunitetas atlieka svarbų vaidmenį PFAPA sindromo patogenezėje. Tai patvirtina karščiavimo epizodų metu atsiradusi limfopenija, neutrofilija ir monocitozė su padidėjusiais S100 baltymais. Literatūros duomenimis, pradinis žingsnis – įgimtos imuninės sistemos aktyvavimas, kurį greičiausiai sukelia infliamosomos, po kurių seka T ląstelių sukeltas įgytas imuninis atsakas. Infliamosomos – tai daugiabaltyminiai kompleksai, kurie kontroliuoja kaspazės-1 aktyvavimą. Ji suskaldo pro-interleukiną-1 (pro-IL-1) ir pro-interleukiną-18 (pro-IL-18) į biologiškai aktyvias formas. Keliuose atliktuose tyrimuose buvo stebėtos padidėjusios IL-1 β , IL-6, IL-8 koncentracijos serume ar plazmoje

PFAPA paūmėjimų metų, kas rodo infliamosomų vaidmenį ligos patogenezėje [2].

PFAPA sindromo etiopatogenezėje išryškėja ir genetinių veiksnių sąlygota ligos kilmė su autosominiu dominuojančiu ligos modeliu. Daugėja tyrimų, įrodančių ryšį tarp PFAPA sindromo ir Šeiminės Viduržemio jūros karštligės MEFV geno [9, 10]. Ligos variantams su teigiama MEFV geno mutacija būdingi trumpesni karščiavimo epizodai, ilgesni remisijos laikotarpiai ir geresnis atsakas į gydymą gliukokortikoidais [6].

Klinika

Pirmieji PFAPA sindromo simptomai dažniausiai prasideda vaikams nuo 11 mėnesių iki 5-erių metų amžiaus, tačiau simptomai gali atsirasti ir vyresniems vaikams [7]. PFAPA sukelia spontaniškus periodinio karščiavimo epizodus, kurie įprastai trunka 3-6 dienas ir reguliariai pasikartoja kas 3-8 savaites [11]. Ankstyvoje ligos pradžioje, paūmėjimo epizodai pasireiškia reguliariais intervalais, vėliau paūmėjimų dažnis, trukmė ir klinikinė eiga gali kisti [2, 4]. Kliniškai dažniausiai stebimas febrilus karščiavimas (100 proc.) kartu su vienu ar keliais kitais PFAPA sindromo simptomais: eriteminiu arba eksudaciniu faringitu (> 90 proc.), kaklo limfadenitu (> 75 proc.), aftiniu stomatitu (> 50 proc.). Galimi ir kiti simptomai – galvos ar pilvo skausmai, mialgijos, artralgijos, pykinimas, vėmimas, viduriavimas [12]. Maždaug 60 proc. pacientų būdingas prodrominis simptomas – nuovargis [2]. Laikotarpyje tarp paūmėjimo epizodų, vaikai nejaučia jokių ligos simptomų [13].

Diagnostika

Šiuo metu diagnostika remiasi modifikuotais Marshall kriterijais, kurie buvo pasiūlyti 1999 metais. Kriterijų galia išlieka ribota dėl mažo specifiskumo [14]. Thomas ir bendraautorių modifikuoti diagnostiniai kriterijai pateikti 1 lentelėje [3, 4, 13-15]. Diagnozė grindžiama būdingais klinikiniais simptomais, padidėjusiu C reaktyviu baltymu (CRP) be padidėjusio prokalcitonino ir vitamino D kiekio bei neturint įrodymų, kad karščiavimą sukėlė infekcija. Taip pat yra atmetamos kitos ligos, galinčios sukelti periodinio karščiavimo epizodus: Šeiminė Viduržemio jūros karštligė, su TNF receptoriu susijęs periodinis sindromas (TRSPS), su mevalonatinaze susijęs periodinės karštligės sindromas (MSPKS) ir kriopirinopatijos [10].

1 lentelė. Thomas ir bendraautorių modifikuoti klasikiniai PFAPA sindromo diagnostikos kriterijai

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Reguliariai pasikartojantys karščiavimo epizodai ankstyvame amžiuje (jaunesniems nei 5-erių metų amžiaus vaikams); 2. Pasireiškia bent vienas iš šių klinikinių simptomų, kai nėra viršutinių kvėpavimo takų infekcijos: <ol style="list-style-type: none"> 2.1 Aftinis stomatitas, 2.2 Kaklo limfadenitas, 2.3 Faringitas; 3. Ciklinės neutropenijos atmetimas; 4. Nėra jokių simptomų tarpuose tarp epizodų; 5. Nesutrikęs vaiko augimas ir vystymasis. |
|--|

Gydymas

Remiantis literatūros apžvalga, PFAPA gydymas susideda iš keturių gydymo strategijų:

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo ir antipiretikai

PFAPA sukeltiems karščiavimo simptomams slopinti gali būti skiriami nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU) arba paracetamolis. Nors NVNU efektyviau mažina karščiavimą nei paracetamolis, tačiau neretai monoterapijos NVNU nepakanka ir reikia pridėti vienkartinės paracetamolio dozes [4].

Gydymas gliukokortikoidais

Gliukokortikoidai veiksmingai sumažina PFAPA ūminių karščiavimo epizodų trukmę beveik 95 proc. pacientų, tačiau epizodai kartojasi toliau [7]. Atsitiktinių imčių klinikiniame tyrime, įprasta 0,5-2 mg/kg prednizolono dozė pasirodė veiksminga simptomams slopinti [16]. Karščiavimas praeina per kelias valandas, vėliau išnyksta ir kiti simptomai [4]. Toks greitas atsakas į gydymą gliukokortikoidais laikomas savitu PFAPA sindromo diagnostiniu bruožu [16]. Vartojant gliukokortikoidus vaikams, galimos trumpalaikis šalutinis vaistų poveikis: vėmimas, elgesio pokyčiai (neramumas), miego sutrikimai, tačiau jų galima išvengti skiriant dozę 4-6 valandas prieš miegą. Kol kas nėra tikslių duomenų dėl ilgalaikio šalutinio gliukokortikoidų poveikio, reguliariai vartojant vienkartinę jų dozę [4].

Profilaktika kolchicinu ir cimetidinu

Kolchicinas – alkaloidas, seniai žinomas preparatas podagrai gydyti. Veikimo mechanizmas grindžiamas įvairių ląstelių funkcijų (mikrovamzdelių susidarymo, ląstelių sukibimo) ir uždegimo slopinimu. 2009 metais šio preparato vartojimo indikacijos prasitplėtė ir kolchicinas buvo oficialiai patvirtintas Amerikos Maisto ir vaistų administracijos (FDA) Šeiminei Viduržemio jūros karštligei gydyti [16]. Ilgainiui kolchicino veiksmingumas buvo tiriamas ir vaikams, sergantiems PFAPA. 2016 m. atliktame atsitiktinių imčių kontroliuojamame tyrime, 18 vaikų grupėje, gydytų kolchicinu (skiriant 0,5 mg per parą, jei < 5 metai; 1 mg per parą, jei 5-10 metų; 1,5 mg per parą, jei > 10 metų), karščiavimo epizodai buvo geriau kontroliuojami nei kontrolinėje vaikų grupėje ($p < 0,01$) [10]. Kiti tyrimai nustatė teigiamą kolchicino atsaką ir geresnes išėitis sindromo gydyme pacientams, turintiems heterozigotines MEFV geno mutacijas [9, 17].

Cimetidinas – H₂ receptorių blokatorius, pasižymintis imunomoduliuojamuoju poveikiu. Dviejuose pradiniuose cimetidino veiksmingumo PFAPA sindromo gydyme buvo nustatyta, kad šis preparatas maždaug trečdaliui pacientų gali sukelti ligos remisiją [18, 19].

Chirurginis gydymas

Pirmą kartą apie tonzilektomijos/adenotonzilektomijos veiksmingumą gydant PFAPA sindromą 4 vaikams buvo paskelbta 1989 m. [20]. Nuo to laiko atlikta nemažai tonzilektomijų šiam sindromui gydyti, tačiau vis dar diskutuojama dėl operacijos tikslingumo. Du nedidelių atsitiktinių imčių tyrimai parodė, jog

pacientams, sergantiems PFAPA, po operacijos karščiavimo epizodai ir kiti ligos simptomai buvo retesni (nuo 1 k./2 mėnesius iki < 1k./2 metus) nei tiems, kuriems ji nebuvo atlikta [20, 21]. 2019 metų Cochrane duomenų bazėje publikuotos apžvalgos duomenimis šie tyrimai buvo įvertinti kaip vidutiniškai kokybiški, kadangi maža tyrimų imtis kelia susirūpinimą rezultatų kokybe [22]. Tikėtina, jog chirurginis gydymas yra efektyvus, tačiau ligos eiga yra gerybinė, per kurį laiką ji praeina savaime, gliukokortikoidai dažniausiai padeda nutraukti ūminį epizodą, o operacija visuomet yra susijusi su komplikacijų rizika – pooperaciniu kraujavimu [7].

Apibendrinimas

PFAPA sindromas vis dar yra paslaptis dėl genetinės predispozicijos bei pilnai neišaiškinto ligos mechanizmo. Nepaisant to, kad sindromas ganėtinai dažnai pasireiškia vaikystėje, jis gali išlikti ir suaugus. Vienas svarbiausių uždavinių – PFAPA sindromo diferencijavimas nuo kitų monogeninių autouždegiminių ligų. Gydymui naudojami gliukokortikoidai efektyviai kontroliuoja periodinio karščiavimo epizodus. Operacinis gydymas taip pat gali būti efektyvus ligos paūmėjimų retinimui ar jų stabdymui. Visgi PFAPA sindromas – dažniausiai gerybinio pobūdžio liga, turinti gerą atsaką į gydymą gliukokortikoidais ir paprastai praeinanti savaime per keletą metų, todėl operacija nėra pirmo pasirinkimo gydymo metodas.

Literatūra

1. B BK, Matkowska-kocjan A, Szenborn L. The Pathogenesis of Periodic Fever , Aphthous

Stomatitis , Pharyngitis , and Cervical Adenitis Syndrome : A Review of Current Research. 2015;2015:13–5.

2. Batu ED. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: main features and an algorithm for clinical practice. Rheumatol. Int. [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 2019;0:0. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-019-04257-0>

3. Theodoropoulou K, Vanoni F, Hofer M. Periodic Fever , Aphthous Stomatitis , Pharyngitis , and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome : a Review of the Pathogenesis. 2016;1–7.

4. Wekell P. Quarterly Medical Review Periodic fever , aphthous stomatitis , pharyngitis , and cervical adenitis syndrome – PFAPA syndrome. Presse Med. [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2019; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.08.016>

5. Bs NSA, Sartori-valinotti JC, Mb AJB. PT. Clin. Dermatol. [Internet]. Elsevier B.V.; 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.02.021>

6. Amarilyo G, Rothman D, Manthiram K, Edwards KM, Li SC, Marshall GS, et al. Consensus treatment plans for periodic fever , aphthous stomatitis , pharyngitis and adenitis syndrome (PFAPA): a framework to evaluate treatment responses from the childhood arthritis and rheumatology research alliance (CARRA) PFAPA work group. Pediatric Rheumatology; 2020;1–7.

7. Renko M. Towards better diagnostic criteria for periodic fever , aphthous stomatitis , pharyngitis and adenitis syndrome. 2019;1385–92.

8. Wekell P, Karlsson A, Berg S, Fasth A, Wekell P. Review of autoinflammatory diseases, with a special focus on periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. 2016;0.
9. Cekic S, Id O, Date R, Date R, Date A, Articles O. Category of manuscript: Pediatric Rheumatology and Pediatric Immunology Title: "Is colchicine more effective to prevent PFAPA episodes in MEFV variants?" A running title: "Prevent of PFAPA episodes" Muhammed Gunes,. 2017;0–2.
10. Butbul Aviel Y, Harel L, Abu Rumi M, Brik R, Hezkelo N, Ohana O, et al. Familial Mediterranean Fever Is Commonly Diagnosed in Children in Israel with Periodic Fever Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome. *J. Pediatr.* [Internet]. Elsevier Inc.; 2019;204:270–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.08.080>
11. Kettunen S, Lantto U, Koivunen P, Tapiainen T, Uhari M, Renko M. Risk factors for periodic fever , aphthous stomatitis , pharyngitis , and adenitis (PFAPA) syndrome : a case-control study. *European Journal of Pediatrics*; 2018;
12. Sag E, Bilginer Y, Ozen S. Autoinflammatory Diseases with Periodic Fevers. *Current Rheumatology Reports*; 2017;1–10.
13. Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome : a review on treatment and outcome. *Pediatr. Rheumatol.* [Internet]. *Pediatric Rheumatology*; 2016;1–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12969-016-0101-9>
14. Vanoni F, Caorsi R, Aeby S, Cochard M, Antón J, Berg S, et al. Towards a new set of classification criteria for PFAPA syndrome. *Pediatric Rheumatology*; 2018;2–5.
15. Manthiram K, Lapidus S, Edwards K. Unraveling the pathogenesis of periodic fever , aphthous stomatitis , pharyngitis , and cervical adenitis through genetic , immunologic , and microbiologic discoveries : an update. 2017;1–7.
16. Soriano A, Soriano M, Espinosa G, Manna R. Current Therapeutic Options for the Main Monogenic Autoinflammatory Diseases and PFAPA Syndrome : Evidence-Based Approach and Proposal of a Practical Guide. 2020;11:1–19.
17. Dusser P, Hentgen V, Neven B, Koné-paut I. Is colchicine an effective treatment in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome? *Jt. Bone Spine* [Internet]. *Société française de rhumatologie*; 2016;2:2–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.08.017>
18. Syndrome AP, Manthiram K, Nesbitt E, Morgan T, Edwards KM. Family History in Periodic Fever , Aphthous Stomatitis , Pharyngitis ,. 2016;138.
19. Pehlivan E, Adrovic A, Sahin S, Barut K, Cinar OK, Kasapcopur O. PFAPA Syndrome in a Population with Endemic Familial Mediterranean Fever. *J. Pediatr.* [Internet]. Elsevier Inc.; 2017;10–2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.08.078>
20. Trial C, Fever P, Stomatitis A, Syndrome A. A Randomized , Controlled Trial of Tonsillectomy in Periodic Fever ,. 2007;289–92.
21. Garavello W, Romagnoli M, Gaini RM. Effectiveness of Adenotonsillectomy in PFAPA Syndrome: A Randomized Study. *J. Pediatr.* [Internet]. Mosby, Inc.; 2009;155:250–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.02.038>

22. Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD, Chong LY, Venekamp RP. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome

(PFAPA). *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;12(12):CD008669. Published 2019 Dec 30. doi:10.1002/14651858.CD008669.pub3