

6.2 Część VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Levofloxacin Sandoz, przeznaczone do publicznej wiadomości

6.2.1 Część VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Zakażenie bakteryjne to każda choroba wywołana przez bakterie. Bakterie wywołujące zakażenia określa się mianem patogenów.

Pozaszpitalne zapalenie płuc

Pozaszpitalne zapalenie płuc (PZP) jest najczęstszym rodzajem zapalenia płuc. Rozwija się w warunkach poza szpitalem lub innymi placówkami opieki zdrowia. Trudno oszacować liczbę przypadków w roku. W jednym badaniu, w którym monitorowano 46 237 osób w podeszłym wieku, PZP występowało z częstością 18,2 przypadków na 1000 osób na rok, a wśród osób w wieku powyżej 85 lat 52,3 przypadków na 1000 osób na rok. Szacuje się, że w USA pozaszpitalne zapalenie płuc występuje w ciągu roku u około 915 900 osób w podeszłym wieku [File TM Jr, Marrie TJ, 2010], [Fung HB, Monteagudo-Chu MO, 2010], [Jackson ML, Neuzil KM, Thompson WW, et al.].

Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich

Zakażenia skóry i tkanek miękkich należą do częstych chorób, w zakresie od niewielkich czyraków do ciężkich zakażeń tkanek miękkich. Diagnostyka polega na szybkiej ocenie, czy choroba ogranicza się do danego obszaru, czy ma charakter rozległy. W razie stwierdzenia ogólnych objawów stanu zapalnego (gorączka $>38^{\circ}\text{C}$, zwiększenie liczby krwinek białych i inne objawy zapalenia) lub jednego albo więcej współistniejących zaburzeń, wskazane jest zastosowanie antybiotyku [Kujath, P., Eckmann, C., Bouchard, R, et al (2007)].

Odmiedniczkowe zapalenie nerek i powikłane zakażenia dróg moczowych

Częstą przyczyną odmiedniczkowego zapalenia nerek jest zakażenie bakteryjne, które rozprzestrzeniło się w drogach moczowych lub z krwią dotarło do nerek. Ryzyko rozwoju odmiedniczkowego zapalenia nerek w ciągu roku wynosi w przybliżeniu 12-13 przypadków na 10 000 kobiet leczonych ambulatoryjnie, a 3-4 wymagają przyjęcia do szpitala. U mężczyzn wartości te wynoszą, odpowiednio 2-3 i 1-2 przypadki na 10 000 osób [Czaja, CA; Scholes D, Hooton TM, Stamm WE, 2007]. Choroba rozwija się najczęściej u młodych kobiet, co prawdopodobnie odzwierciedla aktywność seksualną w tej grupie wiekowej. Zwiększone ryzyko dotyczy również niemowląt i osób w podeszłym wieku, co jest wynikiem zmian anatomicznych i statusu hormonalnego [Czaja, CA; Scholes D, Hooton TM, Stamm WE, 2007]. Pewien rodzaj odmiedniczkowego zapalenia nerek występuje najczęściej u kobiet w średnim wieku [Malek, RS; Elder, JS (1978)]. Obraz choroby może być nieco inny u dzieci i może prowadzić do błędnego rozpoznania guza Wilmsa [Goodman, TR; McHugh K, Lindsell DR (1998)].

U osób z nawracającymi zakażeniami dróg moczowych dodatkowe badania mogą wykryć istniejące nieprawidłowości. Sporadycznie konieczna jest interwencja chirurgiczna w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa nawrotów. Niektóre badania sugerują w razie niepotwierdzenia nieprawidłowości długotrwałe zapobiegawcze przyjmowanie antybiotyków (codzienne lub po kontakcie seksualnym). Analiza danych z aktualnego piśmiennictwa wskazuje, że u dzieci z ryzykiem nawracających zakażeń dróg moczowych nie przeprowadzono wystarczających badań, które pozwoliłyby wnioskować o korzyściach z długotrwałej antybiotykoterapii [Williams, GJ; Craig, JC (2011)].

Przewlekłe bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego

Zapalenie gruczołu krokowego jest przyczyną około 2 milionów wizyt u urologa rocznie. Szacuje się, że w USA 25% wszystkich mężczyzn zgłaszających problemy urologiczne ma objawy zapalenia gruczołu krokowego. Objawy zapalenia gruczołu krokowego występują na jakimś etapie życia u około 50% mężczyzn, ale u mniej niż 5-10% mężczyzn z objawami zapalenia ma ono podłoże bakteryjne [Habermacher GM, Chason JT, Schaeffer AJ, 2006].

W skali świata rejestruje się około 8 milionów rocznie wizyt ambulatoryjnych związanych z zapaleniem gruczołu krokowego [Wiygul RD., 2005]. Objawy takiego zapalenia występują bardzo często u mężczyzn

w wieku od 35 do 50 lat. Zapalenie gruczołu krokowego faktycznie jest najczęstszym zaburzeniem urologicznym u mężczyzn poniżej 50 roku życia, a trzecim pod względem częstości u mężczyzn w podeszłym wieku.

Plucna postać wąglika: zapobieganie zakażeniom po kontakcie z bakteriami i leczenie

Wąglik jest wysoce śmiertelną chorobą wywołaną przez bakterie *Bacillus anthracis*. Może być przenoszony przez mięso, ale również był stosowany w atakach terrorystycznych. W USA zgłoszono 225 przypadków skórnej postaci wąglika między rokiem 1944 a 2000, a 12 przypadków w 2001 roku po 11-tym września. Plucna postać wąglika była w USA do września 2001 roku wiodącą postacią choroby. W późnym okresie 2001 roku, po pierwszym zamierzonym narażeniu ludzi na przetrwalniki *Bacillus anthracis* w USA, zgłoszono jeszcze 10 przypadków. Zakaźną dawkę *Bacillus anthracis* stanowi około 8 000-10 000 przetrwalników, co odpowiada jednemu głębokiemu wdechowi zakażonego powietrza. Zakażenie nie przenosi się z człowieka na człowieka [The Ohio State University Wexner Medical Center].

6.2.2 Część VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Lewofloksacyna jest antybiotykiem fluorochinolonowym drugiej generacji. Doświadczenie po wprowadzeniu lewofloksacyny do obrotu wskazuje na jej dobrą tolerancję i skuteczne działanie w szeregu sytuacji klinicznych. Opisano tylko kilka przypadków kazuistycznych działań niepożądanych lewofloksacyny, w tym zaburzenia aktywności elektrycznej serca (tzw. wydłużenie odstępu QTc), drgawki, zaburzenia metabolizmu glukozy i zapalenie ścięgna. W badaniach klinicznych wykazano skuteczność lewofloksacyny w dawce od 250 mg do 500 mg raz na dobę w leczeniu ostrego zapalenia zatok przynosowych, zakażeń płuc, skóry i jej struktur, a także zakażeń dróg moczowych.

U pacjentów z czynnikami ryzyka powikłań pozakaźnych lub ze złym rokowaniem, lewofloksacyna może być dobrym wyborem empirycznym. Stosowanie lewofloksacyny należy zarezerwować do leczenia powikłanych zakażeń, nawrotów zakażeń oraz zakażeń wywołanych przez patogeny odporne na antybiotyki beta-laktamowe lub makrolidy [Martin SJ, Jung R, Garvin CG, 2001].

6.2.3 Część VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Nie ma.

6.2.4 Część VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Tabela 6-5 Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Ciężkie reakcje alergiczne (Nadwrażliwość/anafilaksja)	Lewofloksacyna może powodować ciężkie reakcje alergiczne (np. obrzęk naczynioruchowy aż do wstrząsu anafilaktycznego), niekiedy po podaniu pierwszej dawki.	W takim wypadku należy natychmiast przerwać leczenie i skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub lekarzem pogotowia ratunkowego, który zastosuje odpowiednie działania ratujące życie.
Zapalenie i zerwanie tkanki łączącej mięsień z kością (Zapalenie ścięgna i zerwanie ścięgna)	Rzadko może wystąpić zapalenie tkanki łączącej mięsień z kością (tzw. zapalenie ścięgna). Najczęściej obejmuje ono ścięgno Achillesa i może prowadzić do jego zerwania. Zapalenie ścięgna i zerwanie ścięgna, czasami obustronne, może występować w ciągu 48 godzin od	Podczas stosowania lewofloksacyny konieczna jest uważna obserwacja pacjentów w wieku powyżej 60 lat, pacjentów otrzymujących lewofloksacynę w dawce dobowej 1000 mg i pacjentów otrzymujących

	<p>rozpoczęcia leczenia lewofloksacyną i zgłaszano je nawet do kilku miesięcy po przerwaniu leczenia. Ryzyko zapalenia ścięgna i zerwania ścięgna jest zwiększone u pacjentów w wieku powyżej 60 lat, pacjentów otrzymujących lewofloksacynę w dawce dobowej 1000 mg i u pacjentów otrzymujących kortykosteroidy. U pacjentów w podeszłym wieku dawkę dobową należy dostosować do klirensu kreatyniny.</p>	<p>kortykosteroidy. Każdy pacjent, u którego wystąpią objawy zapalenia ścięgna, powinien skonsultować się z lekarzem. Jeśli podejrzewa się zapalenie ścięgna, należy natychmiast wstrzymać leczenie lewofloksacyną i rozpocząć odpowiednie leczenie (np. unieruchomienie) chorego ścięgna.</p>
<p>Uszkodzenie mięśni i więzadeł (nieprawidłowy rozpad mięśni, który może wiązać się z zaburzeniami czynności nerek, naderwaniem/zerwaniem mięśnia, zerwaniem więzadła) [Toksyczne działanie na mięśnie i więzadła (rabdomioliza, zerwanie mięśnia, zerwanie więzadła)]</p>	<p>Lewofloksacyna może powodować uszkodzenie mięśni i więzadeł (nieprawidłowy rozpad mięśni, który może wiązać się z zaburzeniami czynności nerek, naderwaniem/zerwaniem mięśnia, zerwaniem więzadeł).</p>	<p>Pacjentom należy doradzić, aby w razie uszkodzenia mięśni lub więzadła niezwłocznie skontaktowali się z lekarzem przed dalszym leczeniem.</p>
<p>Choroba związana z zakażeniem <i>Clostridium difficile</i></p>	<p>Biegunka, zwłaszcza ciężka, uporczywa i (lub) krwawa, występująca podczas lub po zakończeniu leczenia lewofloksacyną (także kilka tygodni po zakończeniu leczenia), może być objawem choroby związanej z zakażeniem <i>Clostridium difficile</i> (ang. <i>Clostridium difficile</i>-associated disease, CDAD). Nasilenie CDAD może sięgać od lekkiego do zagrażającego życiu, a najcięższą jej postacią jest rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego.</p>	<p>U pacjentów, u których ciężka biegunka wystąpiła w trakcie leczenia lub po zakończeniu leczenia lewofloksacyną należy rozważyć takie rozpoznanie. Podejrzenie lub potwierdzenie CDAD stanowi podstawę do natychmiastowego przerwania stosowania lewofloksacyny i niezwłocznego rozpoczęcia odpowiedniego leczenia. Stosowanie produktów leczniczych hamujących perystaltykę jelit są w tej sytuacji przeciwwskazane.</p>
<p>Reakcje prowadzące do zmniejszenia liczby krwinek czerwonych (Reakcje hemolityczne)</p>	<p>Podczas stosowania leków przeciwbakteryjnych z grupy chinolonów (tj. lewofloksacyna) pacjenci z utajonym lub stwierdzonym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej mogą być podatni na wystąpienie reakcji hemolitycznej, która powoduje zmniejszenie liczby krwinek czerwonych.</p>	<p>Jeśli konieczne jest zastosowanie u nich lewofloksacyny, należy kontrolować, czy nie występuje zmniejszenia liczby krwinek czerwonych (hemoliza).</p>
<p>Niewydolność nerek, zmniejszone wydalanie</p>	<p>Lewofloksacyna może powodować niewydolność nerek lub zmniejszenie</p>	<p>Pacjentom należy doradzić, aby w razie niewydolności nerek</p>

moczu (Zaburzenia czynności nerek, zmniejszenie wydalania)	wydalania moczu.	lub zmniejszenia objętości wydalanego moczu niezwłocznie skontaktowali się z lekarzem przed dalszym leczeniem.
Poważne reakcje skórne: powstawanie pęcherzy/uczulenie na światło (Ciężkie reakcje skórne: ciężkie reakcje pęcherzowe/nadwrażliwość na światło)	Podczas leczenia lewofloksacyną zgłaszano przypadki ciężkich pęcherzowych reakcji skórnych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka.	Pacjentom należy doradzić, aby w razie wystąpienia reakcji w obrębie skóry i (lub) błon śluzowych niezwłocznie skontaktowali się z lekarzem przed dalszym leczeniem.
Nieprawidłowe stężenie glukozy we krwi (Zaburzenia glikemii)	Tak jak w przypadku wszystkich chinolonów, zgłaszano zaburzenia stężenia glukozy we krwi, w tym hipo- i hiperglikemię, występujące zwykle u pacjentów z cukrzycą stosujących jednocześnie doustne leki hipoglikemizujące (np. glibenklamid) lub insulinę. Zgłaszano przypadki śpiączki hipoglikemicznej.	U pacjentów z cukrzycą zaleca się uważne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi.
Uszkodzenie układu nerwowego (zmiany nastroju/myśli samobójcze/uszkodzenie nerwów, co może spowodować zaburzenia czucia, ruchu, czynności gruczołów lub narządów albo innych aspektów zdrowia, zależnie od rodzaju nerwów objętych działaniem/drgawki oraz drgawki trwające dłużej niż 5 minut albo więcej niż jeden napad drgawek w ciągu 5 minut, bez powrotu pacjenta do stanu prawidłowego między napadami [Neurotoksyczność (reakcje psychotyczne/zachowania samobójcze/neuropatia obwodowa/drgawki i stan padaczkowy)]	Chinolony mogą obniżyć próg drgawkowy i wywoływać napady drgawek.	Stosowanie lewofloksacyny jest przeciwwskazane u pacjentów z padaczką w wywiadzie oraz (jak inne chinolony) wymaga szczególnej ostrożności u pacjentów ze skłonnością do drgawek albo otrzymujących jednocześnie leki, które obniżają próg drgawkowy (np. teofilinę). Jeśli u pacjenta wystąpią napady drgawek, należy przerwać podawanie lewofloksacyny.
	U pacjentów otrzymujących chinolony, w tym lewofloksacynę, notowano występowanie reakcji psychotycznych. Bardzo rzadko, niekiedy po podaniu tylko jednej dawki lewofloksacyny, postępowały one do myśli samobójczych i zachowań zagrażających bezpieczeństwu pacjenta.	Jeśli u pacjenta wystąpią takie reakcje, należy przerwać podawanie lewofloksacyny i zastosować odpowiednie postępowanie. Należy zachować ostrożność podczas stosowania lewofloksacyny u pacjentów z psychozą lub u pacjentów z chorobą psychiczną w wywiadzie.
	U pacjentów otrzymujących fluorochinolony, w tym lewofloksacynę, zgłaszano przypadki uszkodzenia nerwów, co może, zależnie od rodzaju nerwów objętych działaniem, zaburzać czucie, ruch, czynność gruczołów lub narządów	Jeśli u pacjenta wystąpią objawy neuropatii, należy przerwać stosowanie lewofloksacyny w celu zapobieżenia wystąpieniu

	albo wpływać na inne aspekty zdrowia (neuropatia obwodowa). Ich wystąpienie może być nagłe.	nieodwracalnych zmian.
Toksyczne działanie na serce (zmiany w EKG, potencjalnie zagrażające życiu przyspieszenie rytmu serca, które rozpoczyna się w dolnej części mięśnia komórek serca) [Kardiotoksyczność (wydłużenie odstępu QT)/zaburzenia rytmu typu <i>torsade de pointes</i>]	Należy zachować ostrożność podczas stosowania fluorochinolonów, w tym lewofloksacyny, u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka zaburzeń czynności serca, takimi jak wydłużenie odstępu QT. Osoby w podeszłym wieku i kobiety mogą być bardziej wrażliwe na działanie leków wydłużających odstęp QT.	Należy zachować ostrożność podczas stosowania fluorochinolonów, w tym lewofloksacyny, u tych pacjentów.
Uszkodzenie wątroby (Hepatotoksyczność)	Podczas stosowania lewofloksacyny zgłaszano przypadki ostrej niewydolności wątroby, aż do niewydolności zakończonej zgonem, głównie u pacjentów z ciężką chorobą podstawową, np. posocznicą.	Pacjentów należy poinformować o konieczności przerwania leczenia i zwrócenia się do lekarza w razie wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów choroby wątroby, takich jak: jadłowstręt, żółtaczkę, ciemne zabarwienie moczu, świąd lub tkliwość uciskowa brzucha.
Zaostrzenie przebiegu przewlekłej choroby, która powoduje łatwe męczenie się i osłabienie siły mięśniowej (tzw. <i>myasthenia gravis</i>) [Zaostrzenie miastonii]	Fluorochinolony, w tym lewofloksacyna, blokują przewodnictwo nerwowo-mięśniowe i mogą nasilać osłabienie mięśni u pacjentów z miastenią. W okresie po wprowadzeniu do obrotu notowano u pacjentów z miastenią otrzymujących fluorochinolony ciężkie działania niepożądane, w tym zakończone zgonem i wymagające zastosowania oddychania wspomaganego.	Nie zaleca się stosowania lewofloksacyny u pacjentów z miastenią w wywiadzie.
Poważne zaburzenia widzenia	Podczas stosowania lewofloksacyny notowano rzadkie przypadki zaburzeń widzenia.	Jeśli u pacjenta wystąpią zaburzenia widzenia lub jakiegokolwiek zmiany dotyczące oczu, należy niezwłocznie skonsultować się z okulistą.
Interakcje lekowe (cyklosporyna, grupa substancji hamujących powstawanie zakrzepów krwi przez zmniejszenie czynności witaminy K) [Interakcje lekowe (cyklosporyna, antagoniści witaminy K)]	Pacjent może być bardziej podatny na wystąpienie działań niepożądanych cyklosporyny stosowanej jednocześnie z lewofloksacyną. U pacjentów otrzymujących jednocześnie lewofloksacynę i antagonistę witaminy K (np. warfarynę) możliwe jest zwiększenie wartości parametrów krzepnięcia krwi (PT, INR) i (lub) ryzyko krwawienia.	Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu cyklosporyny (leku stosowanego po przeszczepieniu narządu). U pacjentów stale stosujących witaminę K należy kontrolować parametry krzepnięcia krwi.

Tabela 6-6 Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane
Uszkodzenie ścięgna u dzieci i młodzieży w okresie wzrostu (toksyczne działanie na stawy u dzieci i młodzieży w okresie wzrostu)	Stosowanie lewofloksacyny u dzieci i młodzieży w okresie wzrostu jest przeciwwskazane. Lewofloksacyny w roztworze do infuzji nie wolno stosować w tej grupie pacjentów.
Nieskuteczność leku na skutek rozwoju oporności bakterii	Bardzo prawdopodobny jest rozwój oporności niektórych bakterii na fluorochinolony, w tym na lewofloksacynę. Dlatego nie zaleca się jej stosowania w leczeniu niektórych zakażeń. Lewofloksacynę należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty.
Zaburzenie oka, w którym siatkówka odkleja się od znajdującej się pod nią naczyniówki (odwarstwienie siatkówki)	Jeśli u pacjenta wystąpią zaburzenia widzenia lub jakiegokolwiek zmiany dotyczące oczu, należy niezwłocznie skonsultować się z okulistą.

Tabela 6-7 Istotne brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne dane
Stosowanie w okresie ciąży i karmienia piersią	Ograniczona jest liczba danych dotyczących stosowania lewofloksacyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. Jednak ze względu na brak danych dotyczących stosowania u ludzi oraz na dane doświadczalne wskazujące na ryzyko uszkodzenia przez fluorochinolony obciążonych chrząstek organizmów w okresie wzrostu, stosowanie lewofloksacyny u kobiet w ciąży jest przeciwwskazane. <u>Karmienie piersią</u> Brak wystarczających danych dotyczących przenikania lewofloksacyny do mleka kobiet karmiących piersią, jednak inne fluorochinolony przenikają do mleka kobiecego. Jednak ze względu na brak danych dotyczących stosowania u ludzi oraz na dane doświadczalne wskazujące na ryzyko uszkodzenia przez fluorochinolony obciążonych chrząstek organizmów w okresie wzrostu, lewofloksacyny nie wolno stosować u kobiet karmiących piersią.

6.2.5 Część VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie leki posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), w której zawarte są szczegółowe informacje przeznaczone dla lekarzy, farmaceutów i innych fachowych pracowników ochrony zdrowia, i dotyczące stosowania leku, zagrożeń i zaleceń w celu ich zminimalizowania. Skróconą wersję ChPL w potocznym języku stanowi ulotka dla pacjenta. Metody przedstawione w obu dokumentach uznaje się za rutynowe sposoby minimalizacji ryzyka.

Dla tego leku nie ma dodatkowych metod minimalizacji ryzyka.

6.2.6 Część VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Nie ma.

6.2.7 Część VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzanych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Nie dotyczy.

Źródła:

- [Czaja, CA; Scholes D, Hooton TM, Stamm WE (2007)]. "Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis". Clin Infect Dis 45 (3): 273–80. doi:10.1086/519268. PMID 17599303
- [File TM Jr, Marrie TJ]. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. Postgrad Med. Mar 2010;122(2):130-41. [Medline].
- [Fung HB, Monteagudo-Chu MO.] Community-acquired pneumonia in the elderly. Am J Geriatr Pharmacother. Feb 2010;8(1):47-62. [Medline].
- [Goodman, TR; McHugh K, Lindsell DR (1998)]. "Paediatric xanthogranulomatous pyelonephritis". International Journal of Clinical Practice 52 (1): 43–5. PMID 9536568
- [Jackson ML, Neuzil KM, Thompson WW, Shay DK, Yu O, Hanson CA, et al]. The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study. Clin Infect Dis. Dec 1 2004;39(11):1642-50. [Medline].
- [Kujath, P., Eckmann, C., Bouchard, R., & Esnaashari, H. (2007)][Complicated skin and soft tissue infections]. Zentralbl Chir, 132(5), 411-418. doi: 10.1055/s-2007-981303
- [Malek, RS; Elder, JS (1978)]. "Xanthogranulomatous pyelonephritis: a critical analysis of 26 cases and of the literature". Journal of Urology 119 (5): 589–93. PMID 660725
- [Martin SJ, Jung R, Garvin CG], A risk-benefit assessment of levofloxacin in respiratory, skin and skin structure, and urinary tract infections., Drug Saf. 2001;24(3):199-222. Review
- The Ohio State University Wexner Medical Center: Antrax, <http://familymedicine.osu.edu/13517.cfm> <accessed 27 May 2014>
- [Williams, GJ; Craig, JC (2011)]. "Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children". In Williams, Gabrielle. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011 (3): CD001534. doi:10.1002/14651858.CD001534.pub3. PMID 21412872