

# Onkologische Krankheitsbilder

*W. Nützenadel*

- 44.1     Gastrointestinale Komplikationen – 746**
  - 44.1.1   Erbrechen – 746
  - 44.1.2   Mukositis – 746
  - 44.1.3   Typhlitis – 747
  - 44.1.4   Diarrhö – 747
  - 44.1.5   Ileus – 747
- 44.2     Hepatopathie – 747**
- 44.3     Lebervenenverschlusskrankheit bzw.  
          sinusoidales Obstruktionssyndrom – 748**
- 44.4     Pankreatitis – 748**
- 44.5     Anorektale Komplikationen: Koloproktitis und  
          Enteritis nach Strahlentherapie – 749**
- 44.6     Ernährungstherapie – 749**
  - Literatur – 749**

Schnittstellen zwischen pädiatrischer Gastroenterologie und Hämatologie/Onkologie sind zum einen onkologische Erkrankungen mit initial auftretenden gastrointestinalen Symptomen wie Durchfälle durch vasoaktives intestinales Peptid (VIP) bei Tumoren der Nebenniere und des Grenzstrangs sowie Hepato- und auch Splenomegalie bei Hepatoblastom, Leberkarzinom, Lymphomen und Leukämien. Eine intraabdominale Raumforderung mit und ohne Bauchschmerzen findet sich beim Wilms-Tumor und beim Neuroblastom sowie bei Lymphomen, Sarkomen, Teratomen und anderen soliden Tumoren. Karzinome sind im Kindesalter selten. Zum anderen sind gastrointestinale Komplikationen durch Infektionen und als Nebenwirkung der Therapie bei onkologischen Patienten häufig, nicht selten mit ungewöhnlichen Symptomen. Ursächliche und komplizierende Faktoren sind dabei eine durch die Grunderkrankung limitierte Diagnostik, ein hohes Infektionsrisiko, eine gestörte Abwehr und toxische Medikamente. Diese Komplexität und das Fehlen evidenzbasierter Empfehlungen führen häufig zu problemorientierten Lösungen.

Das folgende Beispiel charakterisiert den komplexen Sachverhalt: Bei einem 18 Monate alten Kind mit akuter lymphatischer Leukämie treten während der Chemotherapie Bauchschmerzen und hohe Transaminasen auf. Es entwickelt sich ein Krankheitsbild mit septischen Symptomen, Ileus infolge intestinaler Transportstörung. Herpes-zoster-Virus wird in Leber- und Dünndarmgewebe sowie in Knochenmark, Magensaft und Urin nachgewiesen. Im Biopsat und im späteren Resektat des Dünndarms lassen sich keine Ganglienzellen nachweisen. Die Ileussyptomatik persistiert. Dieser Verlauf eines viszeralen Herpes-zoster-Infektion demonstriert die diagnostischen und therapeutischen Besonderheiten bei der Betreuung onkologischer Patienten und ihrer Komplikationen:

- ungewöhnlicher, schwerer Verlauf einer bekannten, sonst eher harmlosen Infektion,
- Symptome, die den üblichen Vorstellungen nicht entsprechen,
- Symptome, die eine andere Ätiologie vermuten lassen,
- invasive Diagnostik, die eine therapierelevante Ätiologie aufdecken kann,
- Notwendigkeit ungewöhnlicher Therapien.

#### 44.1 Gastrointestinale Komplikationen

Die erheblichen gastrointestinalen Nebenwirkungen vieler **Chemotherapien** werden durch die kurze Lebens- und Regenerationszeit der Enterozyten und die Mitosehemmung durch die Chemotherapeutika verständlich. Pathologisch finden sich Zottenatrophie, Inflammation, Ulzerationen, Hämorrhagien und ein verändertes enterisches Mikrobiom. Klinische Symptome sind Mukositis, Diarrhö, Malabsorption, Typhlitis, Sepsis, Perforation, Ileus, Pseudoobstruktion, Blutungen und Erbrechen sowie Hepatopathien und Pankreatitis.

##### 44.1.1 Erbrechen

Die Schwere, der Zeitpunkt und die Dauer des sehr häufigen Erbrechens sind von der Art der Medikation, ihrer Dosierung, den Dosisintervallen, einer Vor- und Komedikation sowie von der individuellen Reaktion abhängig. Cisplatin, Aktinomycin D, Cyclophosphamid, Ifosfamid und hohe Dosen von Cytosin-Arabinosid lösen meist schweres Erbrechen aus, weniger emetisch wirksam sind Anthrazykline, Methotrexat, Etoposid, Bleomycin, Vincristin und Vinblastin.

Ursächlich sind sowohl enterische als auch zentrale Mechanismen. Das **zentrale Erbrechenszentrum** in der Medulla oblongata wird direkt stimuliert und dabei auch von Stimuli des benachbarten Chemorezeptortriggerzentrums moduliert. Dieses erhält Reize vom enterischen autonomen Nervensystem, dessen Aktivität durch eine erhöhte Ausscheidung von 5-Hydroxytryptamin mit dem Urin erkennbar wird. Therapeutisch gut wirksam sind 5-Hydroxytryptamin<sub>3</sub>-Antagonisten (Ondansetron und Granisetron), meist kombiniert mit Dexamethason. Andere Wirkstoffe sind Metoclopramid und Dimenhydrinat zusammen mit einer Sedierung (z. B. mit Midazolam).

➤ Bei einer Medikation mit zu erwartender Emese ist eine präventive Therapie erforderlich.

##### 44.1.2 Mukositis

Klinisch finden sich:

- Stomatitis mit Glossitis, Cheilitis und oralen Ulzera,
- Ösophagitis,
- Zottenatrophie,
- intestinale Erosionen,
- Ulzerationen,
- Blutungen,
- Diarrhö,
- Bauchschmerzen.

Besonders hochdosiertes **Methotrexat** verursacht eine schwere Mukositis, ebenso Cytarabin, Vinblastin, Aktinomycin D, Doxorubicin, Fluoruracil und Guanidin. Etoposid, Daunomycin, Bleomycin, VP 16 und Idarubicin sind weniger toxisch.

Die **Therapie** erfolgt symptomatisch, meist ist eine Schmerztherapie erforderlich. In Cochrane-Analysen von 2010 und 2011 fanden sich positive Effekte für eine orale Kryotherapie mit Eiswürfeln, Keratocytenwachstumsfaktor, G-CSF („granulocyte colony-stimulating factor“), Immunglobuline, Antibiotika, intravenöses Glutamin und Aloe vera. Die Symptome verschwinden nach Tagen ohne residuale Symptome. Eine i.v. Ernährung ist oft notwendig. Eine begleitende systemische Infektion oder Sepsis ist häufig und erfordert meist eine Breitbandantibiotikatherapie.

### 44.1.3 Typhlitis

Ursächlich für diese Komplikation ist häufig eine **Neutropenie**, die nicht ausschließlich, aber meist im Rahmen einer Chemotherapie auftritt. Daher wird auch der Begriff „neutropenische Enterokolitis“ verwendet. Pathogenetische Faktoren sind neben einer durch Chemo- und Strahlentherapie gestörten Barrierenfunktion der Mukosa eine verändertes enterisches Mikrobiom und auch intramurale Infiltrate des Malignoms. Das betroffene Darmsegment (meist distales Ileum) zeigt eine ödematöse, verdickte Wand, Ulzerationen, Blutungen und Perforationen. Begleitend oder kausal lassen sich Pseudomonaden, Clostridium septicum, Enterobacter spp., Escherichia coli und Candida spp. nachweisen.

Klinisch bestehen Fieber, Erbrechen, eine oft blutige Diarrhö, Bauchschmerzen, abdominale Abwehrspannung und fehlende oder verminderte Darmgeräusche. Das **Sonogramm** zeigt verdickte Darmwände, besonders im rechten Unterbauch, das **Röntgengenbild** häufig Flüssigkeits-Luft-Spiegel sowie bei Perforation freie Luft im Abdomen.

Die **Therapie** erfolgt eher konservativ mit breiter Antibiose gegen aerobe und anaerobe Keime, Antimykotika, Nahrungskarenz und i.v. Ernährung. Die Gabe von granulozytenkoloniestimulierendem Faktor ist zu erwägen. Eine chirurgische Therapie ist meist nicht erforderlich, allenfalls bei Patienten mit einer Perforation notwendig.

**Differenzialdiagnostisch** sind eine Appendizitis sowie pseudomembranöse oder andere Kolitiden zu erwägen.

### 44.1.4 Diarrhö

Durchfälle sind häufig, oft prolongiert mit und ohne Begleitsymptome. Ihre klinische Bedeutung ist nicht immer einfach einzuschätzen.

Zu den ätiologischen und pathogenetischen Faktoren zählen eine durch Chemo- und Strahlentherapie geschädigte Mukosa, ein durch Antibiotika und andere Medikamente verändertes Mikrobiom, eine geschädigte immunologische Abwehr und eine Malabsorption. Die Bedeutung dieser **interferierenden Faktoren** und ihre differenzialdiagnostische Zuordnung sind beim einzelnen Patienten schwer zu beurteilen, die Therapien sind deshalb auch eher symptomatisch ausgerichtet. Darmpathogene, auch solche mit begrenzter Pathogenität wie Kryptosporidien, Mikrosporidien, Candida spp., Zytomegalievirus und Clostridien, sind im Stuhl, evtl. auch im Gewebe zu suchen und ggf. zu eliminieren. Häufig führt auch eine spezifische antimikrobielle Therapie nicht zu einem Rückgang der Symptome. Clostridium difficile oder dessen Toxin kann häufig nachgewiesen werden. Das klinische Bild variiert von mildsymptomatischen Patienten bis zu solchen mit schwerer Diarrhö oder pseudomembranöser Kolitis. Therapeutisch wirksam bei Clostridium-difficile-Infektion ist die i.v. Gabe von Vancomycin; alternativ kann Metronidazol p.o. oder i.v. gegeben werden.

Nach Knochenmarktransplantation kann eine Graft-versus-Host-Reaktion mit einer Diarrhö symptomatisch werden. Diese ist vom sekretorischen Typ, meist mit Hypalbuminämie.

Zusätzlich bestehen in der Regel Haut- und Lebersymptome. Bei unklarer Ätiologie kann eine endoskopische Diagnostik weiterführen. Nicht immer führt die histologische Untersuchung zu einer klaren Diagnose mit der Möglichkeit einer Therapieoptimierung.

Eine diätetische Behandlung der Diarrhö ist nicht indiziert. Wegen der guten Resorption und aufgrund der optimalen Komposition sind **Sondennahrungen**, auch vom Typ der Elementarkost, vorteilhaft. Bei Malabsorption und Unterernährung sollte eine zusätzliche parenterale Ernährung erfolgen.

Therapieversuche mit nichtresorbierbaren Antibiotika wie Colistin und Paromycin oder auch mit Loperamid sind möglich, ihr Effekt ist jedoch häufig nicht überzeugend. Die Gabe von Probiotika wird wegen möglicher infektiologischer Komplikationen sehr zurückhaltend bewertet.

### 44.1.5 Ileus

Zahlreiche intestinale Komplikationen wie Sepsis, Typhlitis, Perforation und intraluminale Infektionen können zu einer Ileussyndromatik führen. Von besonderer Bedeutung ist die Toxizität von **Vincristin** für das enterische Nervensystem. Innerhalb von 2–3 Tagen und meist für die Dauer von 2 Wochen kommt es zu einer Obstipation infolge eines paralytischen Ileus. Auch die Therapie mit **Opiaten** begünstigt Motilitätsstörungen mit Symptomen eines Ileus und/oder einer Obstipation. Die Behandlung des paralytischen Ileus erfolgt symptomatisch mit Klysmata und Magensonde, Nahrungskarenz, Korrektur der Wasser- und Elektrolytstörungen sowie medikamentöser Stimulation der Motorik.

## 44.2 Hepatopathie

Auffällige Leberwerte, besonders Aktivitätssteigerungen der Transaminasen, sind im Rahmen einer Chemotherapie sehr häufig zu beobachten. Schwere Hepatopathien mit klinischen Symptomen sind mit Ausnahme der Lebervenenverschlusskrankheit eher selten. Eine **Hepatotoxizität der Medikamente** und andere Ursachen sind differenzialdiagnostisch zu erwägen.

#### Ursachen anormaler Leberwerte bei onkologischen Patienten

- Toxische Medikamentenreaktion (einzelner Medikamente oder ihrer Kombination)
- Sepsis und Infektionen
- Graft versus Host Disease
- Lebervenenverschlusskrankheit
- Cholestase bei parenteraler Ernährung
- Obstruktion der Gallenwege
- Primärer Lebertumor oder Tumordinfiltration
- Infektiöse Hepatitis (viral, fungal, bakteriell)
- Hämolyse
- Hämophagozytose

Fast alle **Chemotherapeutika** haben ein hohes Risiko für hepatotoxische Nebenwirkungen. Dazu tragen ihre geringe therapeutische Breite, die genetisch bedingten Unterschiede ihrer Metabolisierung, die Kombination vieler Medikamente und auch der Ernährungszustand des Patienten bei. Die hepatische Metabolisierung der meisten Zytostatika verläuft biphasisch mit Hydroxylierung, Dealkylierung und Dehalogenierung durch das System der P<sub>450</sub>-Zytochrome, gefolgt von der Bildung polarer und leicht auszuscheidender Verbindungen mittels Konjugation durch zahlreiche Enzyme (Sulfotransferase, Glukuronyltransferase, Gluthation-5-Transferase, Acetyltransferase). Die Enzyme des P<sub>450</sub>-Systems unterliegen einem erheblichen Polymorphismus, sind durch eine Voroder Komedikation induzierbar und zeigen Veränderungen während der kindlichen Entwicklung sowie durch Fasten und Unterernährung. Häufig wird ein isolierter zytotoxischer Effekt mit erhöhten Transaminasen bei wenigen oder fehlenden klinischen Symptomen beobachtet, seltener sind cholestatische Symptome mit Ikterus, Juckreiz und erhöhter Aktivität der alkalischen Phosphatase. Die morphologischen Befunde sind variabel: Nekrose, Inflammation, Fibrose, mikrovesikuläre Steatose und selten Zirrhose. Die Entwicklung einer langfristigen Schädigung scheint von der Dauer, der Dosis und den Dosisintervallen der Chemotherapie sowie anderen Kofaktoren wie Alter, Alkoholkonsum, Diabetes mellitus und Übergewicht abhängig zu sein. Methotrexat, besonders im Rahmen der Hochdosistherapie, führt sehr häufig zu hohen Transaminasenwerten mit Normalisierung innerhalb weniger Tage; bei niedrigdosierter langfristiger Gabe wie bei juveniler rheumatoider Arthritis ist eine Leberfibrose häufig. Neben Methotrexat führen auch zahlreiche andere Zytostatika wie Asparaginase, Bleomycin, Cisplatin, Cytarabin, Daunorubin, Doxyrubicin, Vincristin, Actomycin B und Thioguanin zu einer hepatozellulären Schädigung. Cholestatische Symptome finden sich im Rahmen einer Therapie mit Ciclosporin, Busulfan, Interleukin, Tamoxifen und auch anderer Zytostatika.

### 44.3 Lebervenenverschlusskrankheit bzw. sinusoidales Obstruktionssyndrom

Die primären Veränderungen betreffen die sinusoidalen Endothelzellen. Somit ist der Begriff „sinusoidales Obstruktionssyndrom“ der Pathogenese näher als die älteren Bezeichnungen „Lebervenenverschlusskrankheit“ und „venookklusive Krankheit“.

➤ **Diese Komplikation ist von erheblicher klinischer Relevanz. Nach Konditionierung zur Knochenmarktransplantation sind bis zu 40 % der Patienten betroffen.**

Die Lebervenenverschlusskrankheit wird auch bei anderen Chemotherapien beobachtet. Sie ist wahrscheinlich die Folge der Kombination hoher Dosen verschiedener Zytostatika (Busulfan, Cyclophosphamid, Aktinomycin D und besonders

Thioguanin) oder von Zytostatika plus Ganzkörperbestrahlung. Tierexperimentell lassen sich früh eine Unterbrechung der sinusoidalen Epithelbarriere und ein Verlust des venösen Endothels erkennen. Subepithelial sammeln sich Blutzellen an. Dies führt zu einer Obstruktion der Zentralvene und zur Blockade der venösen Mikrozirkulation. Weiterhin kommt es zum Verlust der Kupffer-Zellen sowie der perisinusoidalen Perizyten, zur Ansammlung von Monozyten, zur Nekrose der Hepatozyten sowie sekundär zur Fibrose der Sinusoide, der Zentralvene und der Lebererven. Die Erkrankung wird als eine **nichtthrombotische Obstruktion** angesehen, obwohl Störungen im Gleichgewicht der Thrombose- und Gerinnungsfaktoren häufig sind. Deren Bedeutung ist strittig, und eine Unterscheidung zwischen primär kausaler Veränderung oder Epiphänomen der Lebererkrankung ist schwierig.

Die **klinischen Kriterien** umfassen eine schmerzhafte Hepatomegalie, eine Ödembildung mit Aszites und eine Bilirubinämie von >2 mg/dl, gefolgt von meist moderaten Erhöhungen der Transaminasen und anderen Symptomen der portalen Hypertension. Bei einer Knochenmarktransplantation treten die Symptome meist 6–20 Tage nach der Transplantation auf. Retrospektiv lassen sich milde (rasche Rückbildung), moderate (Rückbildung mit Diuretika und Schmerzmedikation) und schwere Verläufe (unvollständige Rückbildung der Symptome) unterscheiden. Ein Leberversagen mit Multiorganversagen und hoher Mortalität ist bei schweren Formen relativ häufig. Mittels Sonographie sind der Aszites und die Lebervergrößerung nachweisbar, und Gallenwegserkrankungen sowie infiltrative Erkrankungen der Leber können ausgeschlossen werden. Eine dopplersonographische Darstellung der Lebervenen und der V. portae erbringt Hinweise auf gestörte Flüsse und Flussrichtungen. Die Histopathologie zeigt eine sinusoidale Fibrose, eine subendotheliale Fibrose der Zentralvene sowie Leberzellnekrosen, jedoch stellt die begleitende Gerinnungsstörung meist ein Biopsiehemmnis dar; ggf. kann auch eine transjuguläre Biopsie erfolgen.

In mehreren Studien hat Defibrotid, ein polydisperses Oligonukleotid, das über eine erhöhte Synthese von Prostaglandin I<sub>2</sub> und E<sub>2</sub> die Thrombozytenaggregation hemmt, einen präventiven wie auch kurativen Effekt gezeigt. Symptomatisch erfolgt die Therapie mit Diuretika, Parazentese des Aszites, Substitution der Gerinnungsfaktoren, intensivmedizinischer Betreuung, Anlage eines TIPSS (transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt) und falls erforderlich auch mit einer Lebertransplantation.

### 44.4 Pankreatitis

Klinische Symptome der Pankreatitis sind selten. Dagegen werden **erhöhte Lipase- und Amylasewerte** häufig beobachtet, besonders unter der Therapie mit Asparaginase, aber auch bei Steroid-, Azathioprin-, Ifosfamid- und Cytosin-Arabinosid-Medikation. Seltener kommen Erhöhungen dieser Werte bei der kombinierten Chemotherapie mit Vincristin und anderen Vincaalkaloiden sowie mit Methotrexat, Cisplatin, Bleomycin, Cyclophosphamid und anderen Zytostatika vor.

Es handelt sich vorwiegend um **ödematöse Pankreatiden** mit entsprechenden morphologischen Veränderungen, die mittels Sonographie und Magnetresonanztomographie darstellbar sind. Eine endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie ist bei Gangerweiterung und Steinverdacht indiziert.

Eine spezifische Therapie existiert nicht. Ernährungspausen sind zu vermeiden, eine adäquate Nahrungszufuhr ist bedeutsamer und ist ohne negativen Effekt. Falls notwendig, sollte eine ausreichende **Schmerztherapie** erfolgen.

#### 44.5 Anorektale Komplikationen: Koloproktitis und Enteritis nach Strahlentherapie

Ähnlich den oralen Veränderungen finden sich am Schleimhaut-Haut-Übergang des Anus häufig **Alterationen** wie Rötungen, Rhagaden, Ulzerationen und auch Abszesse oder Fisteln, besonders bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie. Für die Diagnosestellung reichen meist Inspektion und rektale digitale Untersuchung aus, selten ist eine Anoskopie indiziert. Chirurgische Therapien sind bei Fisteln und Abszessen erforderlich, sonst ist eine topische Behandlung möglich. Die Veränderungen bessern sich mit Abklingen der Toxizität der Medikation und Erholung der Granulozytenbildung.

Nach Strahlentherapie des Abdomens und des Beckens sind Symptome einer chronischen **Kolitis und Enteritis** nicht ganz selten. Es finden sich eine Fibrose, eine Endarteriitis obliterans und Zeichen einer Gewebeischämie. Endoskopisch zeigen sich eine erythematöse und ödematöse Schleimhaut, teilektaktische Veränderungen und auch Ulzerationen. Gelegentlich bilden sich Strikturen.

**Klinisch** bestehen die Symptome einer Kolitis mit Diarrhö, Blut- und Schleimabgang, Tenesmen und Schmerzen.

Die **Therapie der anorektalen Komplikationen** umfasst topisches Mesalazin und Steroide und eine intensive perianale Hautpflege. Bei starken Blutungen kann eine endoskopische Blutstillung, bei Strikturen eine Dilatation versucht werden.

#### 44.6 Ernährungstherapie

Grunderkrankung und Komplikationen, eine durch Mukositis, Erbrechen, Übelkeit und Appetitlosigkeit stark kompromittierte Nährstoffzufuhr und eine mögliche Malabsorption führen bei sehr vielen onkologischen Patienten zu einer unzureichenden Ernährung. Die **Beurteilung des Ernährungsstatus** sollte deshalb mittels der verfügbaren Standards – Gewichts- und Längenperzentilen, Längensollgewicht, Body-Mass-Index, Hautfaldendicke – regelmäßig erfolgen. Sinnvoll ist auch die gelegentliche Bestimmung von Laborparametern der Ernährung wie Eisen-, Ferritin-, Zink-, Albumin-, Folsäure- und Vitamin-B<sub>12</sub>-Spiegel sowie die Konzentrationen der fettlöslichen Vitamine. Bei Auffälligkeiten sollte eine supportive Ernährungstherapie gewählt werden. Für zahlreiche Komplikationen wie Infektionen, hepatozel-

luläre Schädigung und Hautveränderungen erweist sich der Ernährungszustand als wichtige Determinante. Die Ernährungstherapie umfasst aufgeschlossene Sondennahrungen hoher Kaloriendichte mit und ohne Sondenapplikation. Eine nächtliche kontinuierliche Zufuhr hat sich oft als vorteilhaft erwiesen. Der enteralen Nährstoffzufuhr ist aus physiologischen Gründen immer der Vorzug zu geben. Ist diese nicht möglich, muss parenteral ernährt werden.

#### Literatur

- Allen G, Logan R, Gue S (2010) Oral manifestations of cancer treatment in children: a review of the literature. *Clin Oncol Nurs* 14:481–90
- Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M et al. (2012) Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in pediatric hematopoietic stem-cell transplantation: an open label, phase 3, randomized controlled trial. *Lancet* 379: 1301–1304
- Guglielmelli T, Bringhen S, Palumbo A (2012) Update on the use of defibrotide. *Expert Opin Biol Ther* 12: 353–361
- Rawat D, Gillett PM, Devadason D et al. (2011) Longterm follow-up of children with 6-thioguanine related chronic hepatotoxicity following treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 53: 478–479
- Roberts EA (2004) Drug induced liver injury. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman R et al. (eds) *Pediatric gastrointestinal disease*, 4th edn. Decker, Hamilton, pp 1219–1240
- Shinya I (2004) Drug induced bowel injury. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman R et al. (eds) *Pediatric gastrointestinal disease*, 4th edn. Decker, Hamilton, pp 148–155
- Shulmann HM, Gown AM, Nugent DJ (1987) Hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation. Immunohistochemical identification of the material within occluded central venules. *Am J Pathol* 127: 549–558
- Sinicropo FA (2003) Gastrointestinal complications in cancer medicine. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR et al. (eds) *Cancer medicine*. Decker, Hamilton, pp 2573–2587
- Worthington HV, Clarkson JE (2011) Intervention for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* CD000987