

Best Practice

Evidence Based Practice Information Sheets for Health Professionals

La gestione del dolore al capezzolo e/o traumi associati all'allattamento

Fonte delle informazioni

Questo foglio informativo di Best Practice è stato tratto da una revisione sistematica della ricerca, pubblicata dal Joanna Briggs Institute intitolata " la gestione del dolore o del trauma del capezzolo associato all'allattamento: una revisione sistematica".¹

I riferimenti principali sui quali questo foglio informativo è basato sono disponibili nel report della revisione sistematica presso il Joanna Briggs Institute e al sito :

www.joannabriggs.edu.au.

Introduzione

Il dolore e i traumi del capezzolo, come complicanze associate all'allattamento, sono considerati tra i più significativi fattori d'impatto sull'allattamento nella prima settimana di puerperio.

L'incidenza riportata varia tra il 34% e il 96%; in un terzo delle madri queste complicanze possono portare a scegliere metodi alternativi di nutrizione del neonato entro le prime sei settimane dopo il parto.

L'allattamento è importante per la salute e lo sviluppo sia della madre che del neonato e fornisce un'ottimale nutrizione a quest'ultimo. Esistono molte opinioni sulla durata ottimale dell'allattamento al seno, ma la strategia globale dell'OMS raccomanda che l'allattamento esclusivo al seno sia promosso per

Questo foglio informativo di Best practice riguarda i seguenti interventi:

Prevenzione del dolore e del trauma del capezzolo

- educazione • bustine del tè • coppette bagnate con acqua • latte materno • lanolina • aerosol spray • pomate • pellicole trasparenti •

Tattamento del dolore del trauma del capezzolo

- Bustine del tè • compresse bagnate con acqua • lanolina • medicazioni in idrogel • paracapezzoli • tecniche di allattamento • pomate •

almeno sei mesi e continui, associato ad altri alimenti, fino al secondo anno di vita.

I fattori che influenzano l'allattamento sono complessi e spesso tra loro correlati.

Tra i fattori che si possono identificare sono inclusi:

- Lo stato socio economico
- La disponibilità di supporti sociali
- Il grado di istruzione

Livelli di evidenza

Tutti gli studi sono stati categorizzati secondo la forza dell'evidenza basata sul seguente sistema di classificazione.

Livello I Evidenza ottenuta da una revisione sistematica di tutti i trials randomizzati controllati rilevanti.

Livello II Evidenza ottenuta da almeno uno studio randomizzato e controllato ben disegnato.

Livello III.1 Evidenza ottenuta da trials controllati ben disegnati senza randomizzazione.

Livello III.2 Evidenza ottenuta da studi analitici di coorte o caso controllo ben disegnati preferibilmente eseguiti da più di un centro o gruppo di ricerca.

Livello III.3 Evidenza ottenuta da serie multiple nel tempo con o senza intervento. Risultati rilevanti in esperimenti non controllati.

Livello IV Opinione di autorità rispettate, basate su esperienze cliniche, studi descrittivi, o reports di comitati di esperti.

- Il livello di interventi assistenziali forniti durante la gravidanza, il parto e nell'immediato post-partum
- Segni fisici e sintomi di dolore e traumi del capezzolo

Si ritiene che l'identificazione ed il trattamento delle cause correlate al dolore del capezzolo possono facilitare una esperienza positiva di allattamento al seno e consentire la continuità di questo modello di nutrizione.

Inoltre donne con persistente dolore al capezzolo devono avere appropriati trattamenti basati sulle evidenze per il trattamento.

Obiettivi

Determinare l'efficacia degli interventi utilizzati nell'allattamento materno sulla prevenzione e/o riduzione del dolore e dei traumi del capezzolo.

Prevenzione dei traumi e del dolore del capezzolo

Formazione

Un RCT confronta l'educazione antenatale standard con un intervento addizionale individuale di tipo educativo di 30 minuti a 158 donne primipare entro le prime 24 ore dal parto.³

La posizione e la tecnica di attaccamento sono valutate durante la sessione educativa e nei giorni successivi in ospedale.

Traumi del capezzolo - Non sono state trovate differenze significative nel grado di traumi del capezzolo (con prevalenza delle ragadi) tra le partecipanti dei due gruppi in tutte le fasi di valutazione.

Dolore del capezzolo - Risulta esserci una diminuzione nel gruppo trattato con una differenza statisticamente significativa osservata tra i gruppi a 2 giorni e a 3 giorni dal parto.

Allattamento - Sebbene non ci siano significative differenze fra i due gruppi in nessuna delle fasi di valutazione rispetto alla durata dell'allattamento, le donne nel gruppo del trattamento che stanno ancora allattando a 3 e a 6 mesi sono meno soddisfatte rispetto a quelle del gruppo di controllo ($p < 0.03$).

Impacchi con bustine di tè Vs compresse bagnate con acqua Vs latte materno Vs educazione

Un RCT compara quattro interventi su 73 donne primipare in allattamento:

solo interventi educativi, impacchi caldi umidi con bustine di tè, compresse d'acqua calda e massaggi con latte intorno al capezzolo ed lasciati asciugare all'aria.⁴

A tutti i gruppi sono state date istruzioni sia scritte che verbali sull'allattamento e nel gruppo di intervento è stato chiesto di eseguire il trattamento assegnato quattro volte al giorno dopo aver allattato. Gli outcomes sono stati stimati una volta al giorno dal primo al settimo giorno.

Traumi del capezzolo - Non ci sono state differenze significative.

Dolore del capezzolo - Il gruppo assegnato al latte materno ha dichiarato un punteggio mediamente più alto per il dolore e la sua intensità, il gruppo degli impacchi caldi umidi il punteggio più basso, benché non siano stati riportati risultati statisticamente significativi.

Allattamento - Tutti i gruppi riportano elevati livelli di suzione energetica, ma non correlazione tra potenza della suzione e dolore.

Comprese bagnate vs latte vs interventi educativi vs lanolina

Un RCT riguardante 177 donne primipare ha confrontato quattro diversi interventi: 1. impacchi caldi con acqua; 2. massaggio del capezzolo con latte materno ed esposizione all'aria; 3. solo interventi educativi; 4. lanolina modificata USP⁵

Dolore del capezzolo - Tutti i gruppi riportano massimo dolore e sofferenza a 4 giorni. Il gruppo degli impacchi caldi riporta dolore meno intenso e meno tensione emotiva a 7 e a 14 giorni.

Allattamento - Il numero di donne che ancora allatta a 6 settimane è comparabile (1. 70.45%, 2. 62.22%, 3. 61.36%, 4. 56.81%)

Nessun singolo agente topico si è dimostrato più efficace di un altro. Gli autori affermano che l'applicazione di

lanolina può non migliorare gli outcomes comparata con gli impacchi caldi.

Impacchi caldi vs latte materno vs nessun trattamento

Novanta donne primipare sono state randomizzate in tre gruppi sperimentali. Al gruppo 1 sono stati applicati impacchi caldo umidi sopra e attorno al capezzolo dopo aver allattato per quattro volte al giorno. Al secondo gruppo è stato applicato latte materno su e attorno al capezzolo e lasciato asciugare per alcuni minuti dopo ogni allattamento.

Nel terzo gruppo nessun trattamento soltanto pulizia e asciugatura dei capezzoli.

Traumi del capezzolo - Gli autori affermano che ci sono significative differenze tra i gruppi per la rottura del capezzolo favorendo il gruppo 3 il quale presenta molte rotture al giorno al primo giorno ma da 2 al 10 giorno riportava meno rotture del capezzolo

Definizioni

Strumento LATCH

Lo strumento **LATCH** è stato considerato affidabile e valido per stabilire la posizione e l'attaccamento del neonato al seno. Specificatamente valuta l'attaccamento al seno (Lact on), rumore della deglutizione (Audible swallow), tipologia del capezzolo (Type of nipple), benessere (Comfort) e l'assistenza (help).

Hydrous lanoline vs Anhydrous lanolin

Quando si fa riferimento ai tre articoli che utilizzano la lanolina occorre considerare che nomi differenti sono utilizzati in ogni articolo. Lanolina anidra è conosciuta come lanolina modificata secondo la farmacopea statunitense ed è citata anche come lanolina modificata (classe medica) rispetto alla lanolina idratata che non è più in commercio a causa di problemi di residui di pesticidi.

Gli autori riportano anche che la durata della rottura è breve per le donne nel gruppo che utilizzava il latte materno.

Dolore del capezzolo - Non ci sono differenze statistiche nel riportare dolore tra i tre gruppi con elevato grado di dolore al terzo giorno .

Lanolina vs latte materno

Ventitre madri che allattano per la prima volta sono randomizzate con l'applicazione di latte materno/colostro sul capezzolo prima dell'allattamento, post allattamento ed esposizione all'aria e applicazione di hydrous lanoline sul seno dopo l'allattamento

Traumi del capezzolo - Tutte le partecipanti hanno riportato traumi durante il periodo dello studio e sono molto comuni le ragadi sulla areola.

Gli autori riportano una positiva correlazione tra i traumi del capezzolo e ingorgo in entrambi i gruppi, quale può suggerire che il capezzolo è duro da afferrare è il principale rischio di trauma

Dolore del capezzolo -Dolore molto intenso è stato riportato nel post partum a 3 giorni in entrambi i gruppi

Questi risultati devono essere valutati con cautela perché il campione era piccolo e 19 delle partecipanti avevano fisicamente preparato i loro capezzoli prima del parto e ciò può influenzare i risultati.

La Hydous lanolina è stato ritirata a causa del sospetto di presenza di pesticidi.

Aereosol spray

È stato valutato uno studio clinico su 200 partecipanti, in cui due aerosol spray erano stati somministrati in maniera randomizzata su entrambe i seni. Il controllo era un placebo di acqua distillata e il trattamento era Chlorhexidina (0.2%)/alcool. Le partecipanti erano istruite a nebulizzare un breve spruzzo prima e dopo ciascuna poppata.

Traumi del capezzolo - Entrambi i gruppi mostrano una significativa diminuzione ($p < 0.01$) nella gravità e nell'incidenza dei traumi del capezzolo, dalla prima settimana alla quarta.

Dolore del capezzolo - Il dolore del capezzolo migliorava dalla prima alla quarta settimana in coloro che sperimentavano leggero dolore in entrambi i gruppi (nel gruppo di controllo da 36 % a 9% e nel gruppo dei trattati da 23% a 0%). Complessivamente il disagio si ridusse in maniera maggiormente significativa nel gruppo delle trattate rispetto al gruppo di controllo. ($p < 0.01$).

Allattamento - Un totale di 49 madri ha interrotto l'allattamento prima della fine della quarta settimana del periodo osservato, 18/100 nel gruppo della clorexidina/alcool e 31/100 nel gruppo di controllo.

3 donne su 18 nel gruppo della clorexidina, e 11 su 31 nel gruppo

di controllo motivarono l'interruzione dell'allattamento con la presenza di dolenzia e ragadi al capezzolo. L'interruzione dell'allattamento fu particolarmente marcata fra la terza e la quarta settimana.

Aereosol spray e/o pomata vs nessun trattamento

Un RCT ha comparato uno spray e/o una pomata con nessun trattamento, in 219 donne primipare e multipare. Le donne incluse nello studio furono randomizzate al gruppo di controllo, con utilizzo delle routine esistenti nei reparti dove erano ammesse, o nel gruppo del trattamento che evitava di utilizzare tutti i metodi fisici, chimici o meccanici (gusci o schermi) di cura del capezzolo né in ospedale e né dopo la dimissione.

Traumi del capezzolo - Il 34% delle partecipanti al gruppo di controllo ha sperimentato diversi livelli di trauma del capezzolo, dall'eritema alla ragade rispetto al 27% del gruppo di intervento.

Dolore del capezzolo - Tutte le partecipanti sperimentarono dolore al capezzolo di qualsiasi entità. Gli autori affermano che l'utilizzo di un succhiotto (alla dimissione, $p < 0.05$) e l'utilizzo del biberon (alla seconda settimana $p < 0,05$) è associato con un'alta incidenza di dolore del capezzolo.

Allattamento - Alla dimissione la maggioranza dei neonati erano allattati in entrambi i gruppi. Tuttavia, alla

seconda settimana, nel gruppo di controllo i bambini allattati diminuirono a 17/85 e nel gruppo dei trattati a 24/111 nel gruppo di trattamento. Gli autori riportano che nessuna di queste madri smise di allattare a causa di dolenzia ai capezzoli.

I risultati in questo studio suggeriscono che l'utilizzo di aerosol spray non è meglio che non fare realmente nulla.

Pellicole di medicazione vs nessun trattamento

Un RCT che include 50 primipare e multipare ha valutato l'efficacia di una pellicola rispetto a nessun trattamento. Le partecipanti fungevano da proprio controllo in quanto i seni venivano assegnati in modo randomizzato a uno dei due gruppi. Il trattamento consisteva nell'utilizzo di una pellicola di polietilene (Blisterfilm) specificatamente progettato per questo studio.

Traumi del capezzolo - Fu individuata una differenza statisticamente significativa rispetto al totale delle lesioni a favore del gruppo trattato con il film ($p < 0.001$).

Dolore del capezzolo - Il dolore al capezzolo è stato riportato dal 94% delle partecipanti di entrambi i gruppi. Tuttavia, il disagio associato alla rimozione della pellicola può essere un problema e può avere inciso nell'uscita dei soggetti dallo studio del 16%.

Trattamento del dolore e del trauma del capezzolo

Bustine di tè vs impacchi di acqua vs nessun trattamento

Un RCT ha comparato tre interventi, uno con bustine di tè calde, uno con impacchi di coppette per il seno bagnate di acqua calda e nessun trattamento a parte il permettere di asciugare il capezzolo. Le 65 donne primipare furono poi randomizzate in uno dei tre gruppi: bustine di tè vs coppette bagnate di acqua, vs coppette bagnate di acqua vs nessun trattamento e bustine di tè vs nessun trattamento.

Traumi del capezzolo - Gli autori affermano di non aver trovato rapporti

tra i danni visibili al capezzolo ed il dolore allo stesso.

Dolore del capezzolo - Gli autori trovarono una differenza significativa nella riduzione del dolore tra i due gruppi che utilizzarono gli impacchi rispetto il gruppo delle non trattate, tuttavia le coppette bagnate di acqua e le bustine di tè furono ugualmente efficaci nella riduzione del dolore al capezzolo.

La dimensione del campione in questo studio era piccola e per permettere affermazioni conclusive che sono richiesti ulteriori studi.

Gli autori suggeriscono che le bustine di tè non devono essere usate come prima scelta poiché possono cambiare il gusto e l'odorato del capezzolo.

Medicazione in idrogel/lanolina e paracapezzoli

Un RCT ha comparato le medicazioni in idrogel con lanolina modificata e paracapezzoli su 42 primipare e multipare che erano state inviate per il trattamento di dolore al capezzolo.

Traumi del capezzolo - Entrambi i gruppi riportarono una riduzione del trauma al capezzolo in tutta la durata di questo studio ($p < 0.001$).

Dolore del capezzolo - Entrambi i gruppi mostrarono un miglioramento per il dolore al capezzolo in generale e del dolore da poppata ($p < 0.001$). Fu individuata una riduzione statisticamente significativa rispetto al dolore da poppata in favore del gruppo trattato con la lanolina ($P < 0.05$).

Posizione e attacco - Non sono state trovate differenze statisticamente

significative tra i gruppi, ma in entrambi sono state osservati al follow-up miglioramenti nella tecnica dell'allattamento ($p < 0.001$).

Allattamento - Sono stati rilevati significativi miglioramenti ($p < 0.001$) in entrambi i gruppi del livello di soddisfazione per l'allattamento al follow-up. La interruzione precoce dello studio fu anche dovuta all'alta incidenza di infezioni nel gruppo che utilizzava l'idrogel (7/21, $p < 0.05$).

Paracapezzoli vs nessun trattamento

Uno studio quasi sperimentale su venti donne, che riportavano dolore al capezzolo associato all'allattamento nell'immediato post partum, comparò il posizionamento di un paracapezzolo sopra ad un capezzolo, in maniera continuativa per quattro giorni, rispetto a nessun trattamento all'altro capezzolo.

Dolore del capezzolo - La massima intensità del dolore era percepita durante i primi due minuti di attacco e la massima intensità dolorosa si verificò il secondo giorno dello studio. Questo riguardò entrambi i seni, sia in quello trattato che quello non trattato.

Tecnica di allattamento vs pomata di Mupirocin vs pomata di Acido Fusidico vs cloxacillina / Eritromicina orali

Un RCT ha comparato quattro interventi su madri con dolore ai capezzoli, con evidenza obiettiva di ragadi e positive alla ricerca dello Stafilococco Aureo.

Le donne furono randomizzate a ricevere: soltanto una revisione della

tecnica di base di attacco al seno; trattamento locale topico di pomata di mupirocina al 2%; trattamento locale topico con pomata di *fusidic acid*, o somministrazione orale di cloxacillina / eritromicina 500 mg ogni sei ore per 10 giorni.

Traumi del capezzolo - Alla prima valutazione tutte le madri presentavano rotture, fissurazioni ed ulcere del capezzolo con o senza essudato purulento.

L'esame colturale del capezzolo rilevava che 31% aveva una crescita minima di S. Aureo, il 18% una crescita moderata, 51% una importante crescita.

Dolore del capezzolo - Alla prima valutazione il 7% riferiva lieve dolore del capezzolo, il 63% moderato dolore e il 30% dolore severo.

La dimensione del campione in questo studio era molto piccolo. Fu interrotto precocemente per l'alta incidenza di fallimento del trattamento come evidenziato dalla persistenza del dolore del capezzolo, dalla guarigione di poche ferite e dall'alto rischio di sviluppare una mastite nel gruppo che non riceveva antibiotici per via sistemica.

Il rischio di sviluppare una mastite era del 25% nel gruppo delle donne non trattate rispetto al 5% delle donne trattate.

Implicazioni per la pratica

I seguenti interventi sono stati utilizzati nella clinica ed hanno implicazioni per la pratica. Ancora una volta c'è bisogno di ulteriori studi per rafforzare queste scoperte e molte delle implicazioni sono basate su singoli studi.

- È stato dimostrato che gli antibiotici sistemici diminuiscono il rischio di sviluppare mastite nelle donne con una coltura positiva allo Stafilococco Aureo. **Livello II**
- È stato dimostrato che l'utilizzo delle pellicole di medicazione ha ridotto la comparsa di lesioni e il dolore del capezzolo, **Livello II**, tuttavia furono riportati bassi livelli di soddisfazione con questo tipo di trattamento.

Punti supplementari

- L'utilizzo di ciucci e di biberon è stato collegato con l'aumento dei livelli di dolore al capezzolo. **Livello II**
- Esiste una correlazione positiva tra ingorgo mammario e trauma del capezzolo. Ciò può suggerire che in questi casi il capezzolo più difficile da afferrare, comporti l'insorgenza di lesioni e di ingorghi **Livello II**

Raccomandazioni

Queste raccomandazioni sono basate sui risultati statisticamente significativi della revisione. C'è bisogno di ulteriori studi per rafforzare questi risultati in quanto la maggioranza delle implicazioni è basata su singoli studi. Non sono stati individuati studi che affrontino il contemporaneo utilizzo di più un intervento. I fattori che influenzano il dolore al capezzolo e/o il trauma potrebbero essere meglio gestiti attraverso una serie di interventi associati, tuttavia, finché non verranno condotti studi correttamente disegnati, l'efficacia di singoli o multipli interventi rimarrà non chiarita.

Interventi finalizzati alla prevenzione/trauma del capezzolo

- Le coppette bagnate con acqua calda sono raccomandate per la prevenzione del dolore al capezzolo. **Livello II**
- Mantenere il capezzolo pulito e asciutto è raccomandato per la prevenzione delle ragadi. **Livello II**

Interventi finalizzati al trattamento del dolore e trauma del capezzolo

- Le bustine del tè o le coppette bagnate con acqua calda sono raccomandate per la riduzione del dolore al capezzolo. **Livello II**
- È raccomandabile non applicare pellicole trasparenti a causa dell'alta incidenza di infezioni. **Livello II**
- Il massaggio con il latte materno intorno al capezzolo dopo la poppata riduce la durata delle ragadi. **Livello II**

References

1. Page, T., Lockwood, C., Guest, K. The management of nipple pain and/or trauma associated with breastfeeding: a systematic review. JBI Reports 1(4), Blackwell Publishing Asia.
2. NHMRC, 1999 A guide to the development, implementation and evaluation of clinical practice guidelines, Canberra, NHMRC.
3. Henderson A, Stamp G, Pincombe J. Postpartum positioning and attachment education for increasing breastfeeding: a randomized trial. Birth 2001;28(4):236-42.
4. Buchko BL, Pugh LC, Bishop BA, Cochran JF, Smith LR, Lerew DJ. Comfort measures in breastfeeding, primiparous women. JOGNN: Journal of Obstetric Gynecological and Neonatal Nursing 1994;23(1):46-52.
5. Pugh LC, Buchko BL, Bishop BA, Cochran JF, Smith LR, Lerew DJ. A comparison of topical agents to relieve nipple pain and enhance breastfeeding. Birth 1996;23(2):88-93.
6. Akkuzu, G. and L. Taskin. Impacts of breast-care techniques on prevention of possible postpartum nipple problems. Professional-Care-of-Mother-and-Child 2000;10(2):38-39.
7. Hewat RJ, Ellis DJ. A comparison of the effectiveness of two methods of nipple care. Birth 1987;14(1):41-5.
8. Herd B, Feeney J. Two aerosol sprays in nipple trauma. Practitioner 1986;230(1411):31-8.
9. Centuori S, Burmaz T, Ronfani L, Fragiaco M, Quintero S, Pavan C, Davanzo R, Cattaneo A. Nipple care, sore nipples, and breastfeeding: a randomized trial. Journal of Human Lactation 1999;15(2):125-30.
10. Ziemer MM, Cooper DM, Pigeon JG. Evaluation of a dressing to reduce nipple pain and improve nipple skin condition in breast-feeding women. Nursing Research 1995;44(6):347-51.
11. Lavergne NA. Does application of teabags to sore nipples while breastfeeding provide effective relief? JOGNN: Journal of Obstetric Gynecologic and Neonatal Nursing 1997;26(1):53-8.
12. Brent N, Rudy S, Redd B, Rudy T, Roth L. Sore nipples in breast-feeding women: a clinical trial of wound dressings vs conventional care. Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine 1998;152(11):1077-82.
13. Gosha JL, Tichy AM. Effect of a breast shell on postpartum nipple pain: An exploratory study. Journal of Nurse-Midwifery 1988; 33(2):74-77.
14. Livingstone V, Stringer LJ. The treatment of Staphylococcus aureus infected sore nipples: a randomized comparative study. Journal of Human Lactation 1999;15(3):241-6.



Margaret Graham Building,
Royal Adelaide Hospital, North Terrace,
Adelaide, South Australia 5000
<http://www.joannabriggs.edu.au>
ph: (+61 8) 8303 4880 fax: (+61 8) 8303 4881

The series Best Practice is disseminated collaboratively by:



"The procedures described in *Best Practice* must only be used by people who have appropriate expertise in the field to which the procedure relates. The applicability of any information must be established before relying on it. While care has been taken to ensure that this edition of *Best Practice* summarises available research and expert consensus, any loss, damage, cost, expense or liability suffered or incurred as a result of reliance on these procedures (whether arising in contract, negligence or otherwise) is, to the extent permitted by law, excluded".

This sheet should be cited as:
JBI, 2003 The Management of Nipple Pain and/or Trauma Associated with Breastfeeding, Best Practice Vol 7 Iss 3, Blackwell Publishing Asia, Australia

Acknowledgment

This information sheet was developed by the Centre for Evidenced-based Nursing South Australia (CENSA) a collaborating centre of the Joanna Briggs Institute with a review panel of experts led by Ms Tamara Page, Research Officer - Reviews, CENSA with the assistance of Mr Craig Lockwood, Coordinator Reviews, CENSA and Ms Kylie Guest, Project Officer - Clinical Information, The Joanna Briggs Institute, South Australia.

CENSA would like to acknowledge and thank The Joanna Briggs Institute and members of the review panel whose support, expert advice and commitment to the review proved to be invaluable throughout this activity.

Members of the review panel were:

- Dr Ann Henderson, Lactation Consultant - Women's and Children's Hospital, South Australia.
- Ms Chris McKoy, Director of Nursing - Ashford Hospital, South Australia.
- Ms Margo Canino, Lactation Consultant - Queen Elizabeth Hospital, South Australia.
- Ms Jill Bruce, Lactation Consultant, Flinders Medical Centre, South Australia.
- Dr Caroline Lawlor Smith, General Practitioner South Australia.
- Dr Ellen McIntyre, Senior Research Fellow, Department of General Practice, Flinders Medical Centre, South Australia.

In addition this *Best Practice* Information Sheet has been peer reviewed by experts nominated by JBI collaborating centres.