

2. ZHOUBNÝ NOVOTVAR BRONCHU A PLÍCE (C34)

2.1 Nemalobuněčný karcinom

1. linie:

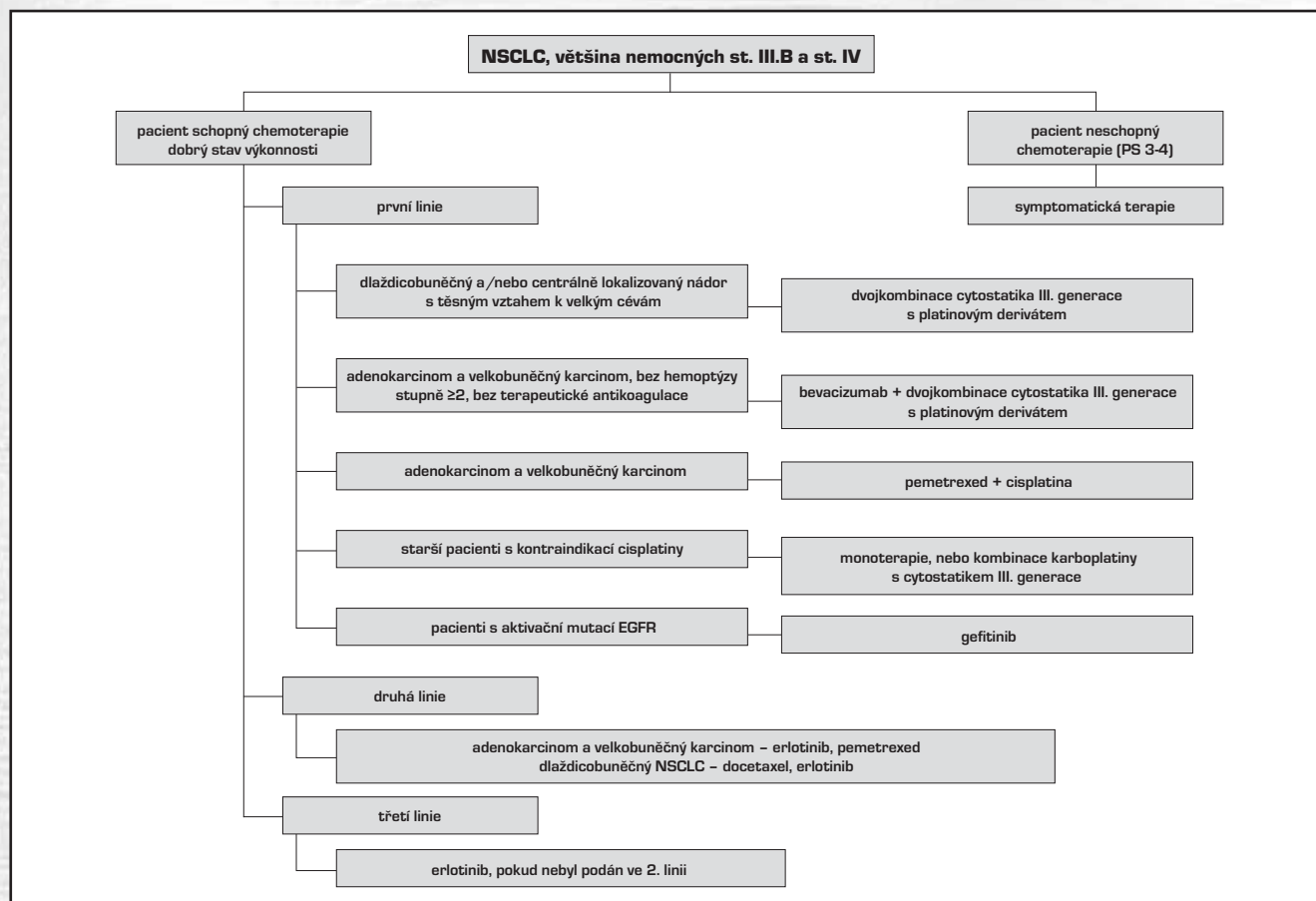
2.1.1 Nádory klinického stadia IIA a IIB – pokud jsou kontraindikace chirurgické léčby. U těchto nemocných se chemoterapie kombinuje s radioterapií konkomitantně nebo sekvenčně. Výjimečně možno zvažovat neoadjuvantní chemoterapii.

2.1.2 Nádory stadia IIIA a IIIB (v kombinaci s jinými léčebnými modalitami)

- nádory klinického stadia IIIA – neoadjuvantní chemoterapie (před operací),
- nádory klinického stadia IIIA, které nejsou vhodné k radikální resekci – neoadjuvantní chemoterapie (před radioterapií), nebo konkomitantní radiochemoterapie,
- nádory klinického stadia IIIB - v kombinaci s radioterapií. Výjimečně u indikované skupiny nemocných zvažovat i podávání chemoterapie event. chemoradioterapie s neoadjuvantním záměrem,
- u nemocných nevhodných k radikální radioterapii lze podávat chemoterapii samostatně – s paliativním záměrem,
- v případě indikace sekvenční radiochemoterapie se doporučují před ozářením 2 cykly chemoterapie s bezprostřední časovou návazností radioterapie, konkomitantní chemoradioterapie by měla být podávána v režii radioterapeutického centra.

2.1.3 Po provedené kompletní resekci je u stadia IIA, IIB a IIIA indikovaná adjuvantní chemoterapie. Adjuvantní chemoterapii lze zvažovat i u stadia IB.

2.1.4 Stadium IV u nemocných s dobrým stavem výkonnosti bez váhového úbytku většího než 10% tělesné hmotnosti během posledních 6 měsíců.



2. linie:

2.1.5 U vhodně indikovaných nemocných je prokázáno po chemoterapii prodloužení celkového přežití. Doporučená je monoterapie, vhodné léky v této indikaci jsou docetaxel nebo pemetrexed nebo erlotinib. U nemocných s adenokarcinomem a velkobuněčným karcinomem je vhodný pemetrexed, u nemocných s epidermoidním karcinomem docetaxel. Erlotinib je vhodný u všech histologických podskupin nemocných.

3. linie:

2.1.6 Inhibitor tyrozinkinázy EGFR, pokud nebyl použit v 1. nebo 2. linii

Použitá cytostatika

2.1.7 Léky s prokázanou účinností u nemalobuněčného karcinomu plic. Obvykle platinový derivát (cisplatina, karboplatina) + léky s prokázanou účinností u NSCLC (vinorelbin, gemcitabin, paklitaxel, docetaxel, irinotekan, pemetrexed). Počet cyklů 4–6, v neoadjuvantní indikaci 2–4. Po 2. cyklu je nutné přešetření k posouzení efektu léčby.

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
NSCLC – neoadjuvantní				
karboplatina	AUC 6	i.v.	1.	
paklitaxel	200	i.v.	1.	à 3 týdny
NSCLC – adjuvantní				
karboplatina	AUC 5	i.v.	1.	
paklitaxel	175	i.v.	1.	à 3 týdny 3 cykly
karboplatina	AUC 6	i.v.	1.	
paklitaxel	200	i.v.	1.	à 3 týdny
<i>Většinou se používá režim: paklitaxel 175 mg/m² a CBDCA AUC 5 nebo paklitaxel 200 mg/m² a CBDCA AUC 6</i>				
karboplatina	AUC 5	i.v.	1.	
vinorelbin	60	p.o.	1., 8.	à 3 týdny
<i>*Eskalace dávky vinorelbinu na 80 mg/m² od 2. cyklu</i>				
NSCLC – paliativní				
docetaxel	75	i.v.	1.	
cisplatina	80 (75)	i.v.	1.	à 3 týdny
docetaxel	75	i.v.	1.	
cisplatina	75	i.v.	1.	à 3 týdny
cisplatina	80	i.v.	1.	
vinorelbin	25	i.v.	1., 8.	à 3 týdny

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
cisplatina	80	i.v.	1.	
gemcitabin	1200	i.v.	1., 8.	à 3 týdny
cisplatina	50	i.v.	1.	
ifosfamid	3000	i.v.	1.	
mitomycin	8	i.v.	1.	à 3 týdny
cisplatina	75–80	i.v.	1.	
pemetrexed	500	i.v.	1.	à 3 týdny
karboplatina	AUC 6	i.v.	1.	
paklitaxel	200	i.v.	1.	
bevacizumab	7,5 mg/kg	i.v.	1.	à 3 týdny
docetaxel	75	i.v.	1.	
karboplatina	AUC 6	i.v.	1.	à 3 týdny
gemcitabin	1200	i.v.	1., 8.	
karboplatina	AUC 5	i.v.	1.	à 3 týdny
vinorelbin	25	i.v.	1., 8.	
karboplatina	AUC 6	i.v.	1.	à 4 týdny
karboplatina	AUC 5	i.v.	1.	
vinorelbin	60	p.o.	1., 8.	à 3 týdny
<i>*eskalace dávky vinorelbinu na 80 mg/m² od 2. cyklu</i>				
karboplatina	AUC 5–6	i.v.	1.	
paklitaxel	90	i.v.	1., 8., 15	à 4 týdny
docetaxel	75	i.v.	1.	à 3 týdny
pemetrexed	500	i.v.	1.	à 3 týdny
gefitinib	250 mg/den	p.o.		do progresse
erlotinib	150 mg/den	p.o.		do progresse
SCLC				
cisplatina	80	i.v.	1.	
etoposid	100	i.v.	1., 2., 3.	à 3 týdny 4 cykly

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
ilfosfamid	5000	i.v.	1.	
karboplatina	300	i.v.	1.	
etoposid	120	i.v.	1., 2., 3.	à 4 týdny

Pro vybrané pacienty, není standardní v 1. linii, nutná uroprotektce, je nutná profylaktická aplikace G-CSF

EC

etoposid	100 (120)	i.v.	1., 2., 3.	
karboplatina	AUC 5	i.v.	1.	à 3–4 týdny

CAV

cyklofosfamid	1000	i.v.	1.	
doxorubicin	40	i.v.	1.	
vinkristin	1	i.v.	1.	à 3 týdny

Režim možno použít ve 2.–3. linii, jiná varianta dávkování CFA 500 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², VCR 1,4 m²=většinou 2 mg celk. dávka.

topotekan	2,3	p.o.	1.-5.	à 3 týdny
-----------	-----	------	-------	-----------

doxorubicin	50	i.v.	1.	
docetaxel	75	i.v.	1.	à 3 týdny

Nestandardní režim spíše pro resistantní a refrakterní formu.

Thymický karcinom**PAC**

cyklofosfamid	500	i.v.	1.	
doxorubicin	50	i.v.	1.	
cisplatina	50	i.v.	1.	à 3 (4) týdny

Maligní mezoteliom

cisplatina	75–80	i.v.	1.	
pemetrexed	500	i.v.	1.	à 3 týdny

2.1.8 Postavení biologické léčby

Pro biologickou léčbu lze použít erlotinib, bevacizumab a gefitinib.

Bevacizumab v 1. linii u NSCLC prokázaného adenokarcinomu a velkobuněčného karcinomu s chemoterapeutickým režimem založeným na platinovém derivátu (pro kombinaci s bevacizumabem nejsou vhodné režimy s vysokým rizikem trombocytopenie). Po skončení chemoterapie se pokračuje v monoterapii bevacizumabem do progrese nemoci.

Inhibitor tyrozinkinázy EGFR – gefitinib je možno použít u nemocných s prokázanou aktivační mutací EGFR ve kterékoliv linii, včetně první linie.

Současné podávání chemoterapie a erlotinibu nebo gefitinibu není vhodné.

2.1.9 Udržovací léčba

Podávání udržovací léčby po ukončení plánovaného počtu cyklů kombinované chemoterapie je možno (kromě bevacizumabu) zvážit i u pemetrexedu, erlotinibu, popřípadě i u docetaxelu. V České republice však není pro tuto léčbu stanovena úhrada.

2.1.10 Vybrané informace k biologické léčbě**2.1.10.1 Bevacizumab v léčbě NSCLC**

Bevacizumab přidáný k chemoterapeutickému režimu s platinou je indikován k léčbě první linie nemocných s nerezekabilním pokročilým, metastatickým nebo rekurentním nemalobuněčným plicním karcinomem jiného histologického typu než predominantně z dlaždicových buněk.

Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku, na látky produkované ovariálními buňkami čínských křečků (CHO) nebo na jiné rekombinantní lidské nebo humanizované protilátky, těhotenství.

Upozornění

V současné době není k dispozici žádný klinický ani biochemický marker, podle kterého by bylo možno vybírat nemocné k léčbě.

Hypertenze: korigovaná hypertenze není kontraindikací léčby bevacizumabem. U všech nemocných je nutné v průběhu léčby monitorovat krevní tlak, při výskytu nové (nebo zhoršení stávající) hypertenze se doporučuje přerušit léčbu bevacizumabem do úpravy hodnot.

Arteriální tromboembolie: výskyt arteriální tromboembolie (mozkové cévní příhody, přechodné ischemické ataky, infarkt myokardu) v anamnéze nebo věk nad 65 let souvisí se zvýšeným rizikem vzniku arteriálních tromboembolických příhod během léčby bevacizumabem. Proto je nutné věnovat těmto pacientům během léčby přípravkem bevacizumab zvýšenou pozornost, věk nebo pozitivní anamnéza však samy o sobě nejsou kontraindikací.

Dávkování

Doporučená dávka bevacizumabu je 7,5 mg/kg a 15 mg/kg tělesné hmotnosti jednou za 3 týdny podávaná ve formě intravenózní infuze.

Klinický přínos u nemocných s nemalobuněčným plicním karcinomem byl prokázán jak pro dávku 7,5 mg/kg, tak pro dávku 15 mg/kg.

Bevacizumab se podává spolu s chemoterapeutickým režimem s platinou, a to až po 6 léčebných cyklů, po nichž se podává bevacizumab samotný až do progresu onemocnění.

První dávka bevacizumabu by měla být podávána během 90 minut ve formě nitrožilní infuze. Jestliže je první infuze dobře snášena, druhá infuze může být podávána během 60 minut. Jestliže je dobře snášena infuze podávaná během 60 minut, všechny následující infuze mohou být podávány během 30 minut. První dávka bevacizumabu má být podána po chemoterapii, všechny následující dávky mohou být podávány před nebo po chemoterapii.

O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci bylo rozhodnuto k 31. 1. 2011.

2.1.10.2 Erlotinib v léčbě karcinomu NSCLC

Erlotinib je indikován k léčbě nemocných s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic v případě, že alespoň jednou došlo k selhání předchozí chemoterapeutické léčby a k udržovací léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic se stabilizací nemoci po 4 cyklech standardní chemoterapie první linie s platinou. Erlotinib se podává vždy až do progresu nebo do projevu nesnášenlivosti, pokud tyto nelze zvládnout redukcí dávky.

Kontraindikace

Vážná přecitlivělost na erlotinib nebo na kteroukoliv z pomocných látek.

Kuřákům je třeba doporučit přerušit kouření, protože u kuřáků jsou plazmatické koncentrace erlotinibu nižší než u nekuřáků.

Silné induktory CYP3A4 (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, barbituráty, přípravky obsahující třezalku tečkovanou) mohou snižovat účinnost erlotinibu, zatímco silné inhibitory CYP3A4 (např. azolové antifungální látky [ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol], inhibitory proteáz, erytromycin nebo klaritromycin) mohou navodit jeho zvýšenou toxicitu. Je třeba se vyvarovat současné léčby látkami tohoto typu.

V žádné prospektivní studii dosud nebyla definována podskupina nemocných, která by z léčby erlotinibem neměla prospěch. Při retrospektivní analýze studie BR.21 nebyl nalezen rozdíl mezi nemocnými s mutacemi EGFR a nemocnými bez mutací, výhoda léčby erlotinibem byla dokumentována i v podskupině nemocných mužů – kuřáků s dlaždicobuněčným karcinomem.

Dávkování

150 mg denně, při projevech toxicity redukce na 100 (50) mg denně (v případě kožní toxicity lze po odeznění příznaků zvážit event. zpětné zvýšení dávky).

2.1.10.3 Gefitinib v léčbě NSCLC

Gefitinib je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi EGFR-TK.

Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Kojení.

Upozornění

Induktory CYP3A4 mohou urychlit metabolismus gefitinibu a snížit koncentrace gefitinibu v plazmě a tak snížit účinnost léčby gefitinibem. U pacientů s genotypem pomalých metabolizátorů pro substráty CYP2D6 může vést léčba účinnými inhibitory CYP3A4 ke zvýšení plazmatických koncentrací gefitinibu. Při zahájení léčby inhibitory CYP3A4 by měli být pacienti pečlivě sledováni s ohledem na nežádoucí účinky gefitinibu. Pokud dojde u pacientů ke zhoršení respiračních symptomů jako je dyspnoe, kašel a horečka, podávání přípravku IRESSA je třeba přerušit a pacient by měl být rychle vyšetřen. Doporučuje pravidelně kontrolovat jaterní funkce. Léčivé přípravky vyvolávající výrazné a trvalé zvýšení hodnoty žaludečního pH, jako jsou inhibitory protonové pumpy a H₂ antagonisté, mohou snížit biologickou dostupnost a koncentraci gefitinibu v plazmě, a tak snížit účinnost. Gefitinib by neměl být podáván během těhotenství, pokud to není nezbytné.

Dávkování

Doporučené dávkování je jedna 250 mg tableta jednou denně. Při opomenutí dávky gefitinibu je třeba ji užít, jakmile si pacient vzpomene. Jestliže však zbývá méně než 12 hodin do další dávky, pacient by neměl opomenutou dávku užít. Pacient by neměl užívat dávku dvojnásobnou (dvě dávky ve stejném čase), aby nahradil opomenutou dávku.

2.1.10.4 Vybrané informace k léčbě pemetrexedem

Pemetrexed v léčbě NSCLC

Pemetrexed je v kombinaci s cisplatinou indikován v první linii k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic jiného histologického typu než predominantně z dlaždicových buněk, s úhradou pro léčbu adenokarcinomu a velkobuněčného karcinomu. V monoterapii je indikován ve druhé linii k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic jiného histologického typu než predominantně z dlaždicových buněk.

Kontraindikace

Přecitlivělost na pemetrexed nebo na kteroukoli pomocnou látku. Současné podávání vakcíny proti žluté zimnici. Pemetrexed se nesmí používat v těhotenství, při léčbě musí být přerušeno kojení.

Zvláštní upozornění

Ke snížení výskytu a závažnosti kožních reakcí se podá kortikosteroid den před podáním pemetrexedu, v den jeho podání a v den po jeho podání. Kortikoid by měl být ekvivalentní 4 mg dexametasonu podávanému perorálně 2 denně. Pacienti musí při léčbě pemetrexedem užívat suplementaci kyselinou listovou a vitamínem B12. Během sedmi dnů před první dávkou pemetrexedu se musí podat nejméně pět dávek kyseliny listové (350–1000 µg) a její denní podávání musí pokračovat po celý průběh léčby a po dobu 21 dní po poslední dávce pemetrexedu. Pacienti musí dostat intramuskulární injekci vitamínu B12 (1000 µg) v týdnu před první dávkou pemetrexedu a jednou každé tři cykly poté. Další injekce vitamínu B12 se mohou podávat ve stejný den jako pemetrexed.

U pacientů s poruchou funkce ledvin je nutno zamezit současnému podávání vyšších dávek NSA 2 dny před (u NSA s delším poločasem jako je piroxicam a rofekoxib 5 dnů před) v den a 2 dny po podání pemetrexedu.

Dávkování a způsob podání

V kombinaci s cisplatinou je doporučená dávka přípravku 500 mg/m² tělesného povrchu podávaná jako intravenózní infuze po dobu 10 minut první den každého 21denního cyklu. Doporučená dávka cisplatiny je 75 mg/m², podaná infuzí během dvou hodin přibližně 30 minut po ukončení infuze pemetrexedu v první den každého 21denního cyklu. V monoterapii je doporučená dávka přípravku 500 mg/m² podávaná jako intravenózní infuze po dobu 10 minut v první den každého 21denního cyklu.

Pacienti užívající pemetrexed musejí mít před každou dávkou monitorovaný celý krevní obraz, včetně diferenciálu a počtu destiček. Před každým podáním chemoterapie musí být provedeno biochemické vyšetření za účelem vyhodnocení funkce ledvin a jater. U pacientů s pacientů s clearancí kreatininu pod 45 ml/min se podáním pemetrexedu nedoporučuje.

2.2 Malobuněčný karcinom**2.2.1 Limitované i extenzivní onemocnění**

Ve stadiu limited disease prodlužuje přežití přidání radioterapie, nejlépe co nejdříve po zahájení chemoterapie. U nemocných neprogredujících na I. linii terapie je indikováno preventivní ozáření neurokrania – ve stadiu limitovaném i extenzivním. II. linie je indikována v případě, že I. linií bylo dosaženo objektivní léčebné odpovědi.

Použitá cytostatika a délka léčby

2.2.2 Léky s prokázanou účinností u malobuněčného karcinomu plic. Počet cyklů je zpravidla 4–6.

2.2.3 Volba léčby v II. linii:

- u nemocných s objektivní léčebnou odpovědí trvajícím alespoň 3 měsíce a s následným relapsem zjištěným nejméně po 3 měsících od ukončení chemoterapie I. linie, je možno použít stejné léky jako v I. linii,
- u nemocných, u kterých nebylo dosaženo objektivní léčebné odpovědi I. linií léčby nebo s relapsem v období kratším než 3 měsíce od skončení léčby I. linií je v II. linii nutno podat jiný chemoterapeutický režim.

2.2.4 Příklad standardních chemoterapeutických kombinací

- cisplatina + etopozid,
- karboplatina + etopozid,
- cyklofosamid + doxorubicin + etopozid,
- cyklofosamid + doxorubicin + vinkristin,

- cisplatina + etopozid + ifosfamid,
- karboplatina + etopozid + ifosfamid,
- cisplatina + irinotekan.

2.2.5 Příklady chemoterapií použitelné až po selhání standardních kombinací

- topotekan v monoterapii

2.3 Maligní mezoteliom pleury

Standardní kombinace pro 1. linii je cisplatina + pemetrexed

Doporučení

Podávání chemoterapie v centrech s možností diagnostiky, operativy, radioterapie, lokální endobronchiální léčby a s možností řešení komplikací.

Literatura:

1. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: update 2003. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22:330 – 363.
2. Ardizzoni A, Hansen HH, Dombernowsky P et al. Topotecan, a new active drug in the second line treatment of small-cell lung cancer: A phase II study in patients with refractory and sensitive disease. *J.Clin.Oncol.* 1997; 15:2090-2096.
3. American Society of Clinical Oncology: Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 1997, 15:2996-3018.
4. Domont J., Soria J.Ch., and Le Chevalier T: Adjuvant Chemotherapy in Early –Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Semin Oncol* 2005,32:279-283.
5. Huisman, C., Postmus, P.E., Giaccone, G. et al.: Second-line chemotherapy and its evaluation in small cell lung cancer. *Cancer Treat. Rev.* 1999, 25: 99-206.
6. Krug L.M: An Overview of Chemotherapy for Mesothelioma. *Hematol Oncol Clin Nam* 19, 2005, 1117-1136.
7. Kumar A., Wakelee H.: Second- and Third-Line Treatments in Non-Small Cell Lung cancer. *Current Treatment Options in Oncology* 2006, 7:37-49.
8. Lara, P.N., Natale, R.B., Crowley, J. et al: Phase III Trial of Irinotecan/Cisplatin Compared With Etoposide/Cisplatin in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Clinical and Pharmacogenomic Results From SWOG S0124. *J Clin Oncol*, 27, 2009; 15, 2530 - 2535.
9. Laskin J.J., Sander A.B.: State of the Art in Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Investigation*, 2005, 23:427-442.
10. Pawel J., Schiller J.H., Shepherd F.A. et al.: Topotecan Versus Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Vincristin for the Treatment of Recurrent Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 1999, 17: 658-667.
11. Perry, M.C., Herndon, J.E., Eaton, W.L. et al.: Thoracic radiation therapy added to chemotherapy for small-cell lung cancer: an update of Cancer and Leukemia Group B study 8083. *J. Clin. Oncol.* 1998, 16:2466-2467.
12. Porta R.R., Wittekind CH., Goldstraw P.: Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer* 2005, 49: 25-33.
13. Reck, M., von Pawel, J., Zatloukal, P. et al: Phase III Trial of Cisplatin Plus Gemcitabine With Either Placebo or Bevacizumab As First-Line Therapy for Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: AVAiL. *J Clin Oncol.*, 2009, 28, 1227-1234.
14. Shepherd F.A., Pereira J.R., Ciuleanu T. et al.: Erlotinib in Previously treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2005, 353:123-132.
15. Scagliotti G.: An evaluation of pemetrexed in second-line treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Opin. Pharmacother.* 2005, 6 (16): 2855-2866.
16. Scagliotti G V, Park K, Patil S et al: Survival without toxicity for cisplatin plus pemetrexed versus cisplatin plus gemcitabine in chemonaive patients with advanced non-small cell lung cancer: a risk-benefit analysis of a large phase III study. *Eur J Cancer* 2009; (45): 2298-2303.
17. Winton T., Livingston R., Johnson D. et al.: Vinorelbine plus Cisplatin vs. Observation in Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl j. Med* 2005, 352: 2589-2597.
18. Hirsch FR, Spreafico A, Novello S, et al. The Prognostic and Predictive Role of Histology in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3:1468-1481.
19. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-957.
20. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAiL. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1227-1234.
21. Scagliotti GV, Parikh P, Pavel J, et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients With Advanced-Stage Non Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543-3551.
22. Sculier J Pand Moro-Sibilot D. First-and second-line therapy for advanced nonsmall cell lung cancer, *Eur Respir J* 2009; 33:915-930.
23. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, Westeel V et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2011 Sep 17;378(9796):1079-88. Epub 2011 Aug 8.