



Opdatering på tropemedicin og international sundhed

Hepatitis C

170 millioner regnes for at være Hep C inficeret globalt, flertallet heraf kender ikke deres hepatitisstatus. Behandlingen har stort set ikke ændret sig over de sidste mange år og er stadig bivirkningsfuld og ineffektiv. En række nye midler er dog i støbeskeen og **Gane** et al. har testet en oral kombination af to nydesignede lægemidler der kan blive en del af den første kombinationsbehandling uden interferon-indsprøjtninger, forsøget har demonstreret et 5 log fald i virusantal uden tegn på resistensudvikling i en lille forsøgsgruppe.

Lancet: [Volume 376, Issue 9751](#), 30 October 2010-5 November 2010, Pages 1467-1475.

Hepatitis E

Den globale byrde på sundheden kendes ikke sikkert, men det menes at Hepatitis E er ansvarlig for halvdelen af alle akutte hepatitter i endemiske områder, i Kathmandu er mortaliteten blandt gravide indlagt på hospital med Hepatitis E uændret 20-30%.

Feng-Cai et al. randomiserede 112.000 individer til 3 doser vaccine mod Hepatitis E eller placebo i et forsøg i kina, alle blev fulgt op i 12 mdr efter sidste vaccination og 15 tilfælde af hepatitis E blev diagnosticeret, alle tilfælde i placebogruppen, vaccineeffektivitet 100% (95% CI 72-100%). Ingen alvorlige bivirkninger blev registreret. *Lancet* 2010; 376: 895-902

Kommentar: Studiet giver håb om markedsføring af en effektiv hepatitis E vaccine, det er det andet publicerede studie om succes af en hepatitis E vaccine og demonstrerer udviklingen af endnu en effektiv Hepatitis E vaccine. Der er en bekymring hos nogle kommentatorer for, at vacciner der har vist sig effektive, aldrig videreudvikles, det gælder en tidlige hepatitis E vaccine og en 90% effektiv tyfusvaccine.

Lancet 2010 Vol 376 September 11, p869.

Viser analyser, at markedet ikke er stort (eller rigt) nok?

Schistosomiasis

Hvornår holder praziquantel op med at virke i behandling af schistosomiasis? Afløser søges!

Ingen har svaret, men over de sidste år har et række af de nye malariamidler: artemesinin derivater vist en effekt i behandling af sneglefeber og flere kombinationer af lægemidler afprøvet. **Obonyo** et al. har sammenlignet 106 *S.haematobium* inficerede skolebørn behandlet med enkelt-dosis praziquantel med 106 børn behandlet med 3 dages artesunate/sulfalen/pyrimethamin(ASP), resultaterne viser at denne kombination ikke kan konkurrere med praziquantel, 65 % kureret med praziquantel mod 14% kureret med ASP. Færre bivirkninger i ASP gruppen har i denne sammenhæng mindre betydning.

Lancet Infect Dis 2010;10: 603-11.

Thalæssæmi og seglcelleanæmi

230.000 børn fødes årligt med seglcelleanæmi (SCA) og 80% af den globale byrde af denne tilstand bæres af Afrika. Børn med SCA har en voldsomt øget mortalitet, men hvilke tilstande der forårsager den øgede mortalitet er ikke sikkert kendt, falciparum malaria har været mistænkt som hovedårsag.

McAuley et al har i Kenya (seglcelle-allel frekvens 15%) systematisk undersøgt 7164 indlæggelser på børneafdelinger i en række hospitaler og foretaget Hb-elektroforese på indlagte børn for at identificere



børn med SCA. Mod forventet fandtes en reduceret risiko for falciparum malaria (inkl alvorlige manifestationer og mortalitet). Derimod fandtes en øget risiko for ikke-malaria indlæggelse (RR:4,17), og en øget risiko for bakteræmi (RR:8,7) og død. *Blood. 2010;116(10):1663-1668.*

Bagsiden af afrikansk sovesyge

Etniske afrikanere har en markant forøget risiko for en række nyresygdomme. **Genovese** et al har analyseret genomet fra 205 afro-amerikanere med fokal segmentær glomerulosklerose og 1030 afro-amerikanere med svær hypertensiv nefropati og sammenlignet med kontrolgrupper, både afro-amerikanske og individer af anden etnicitet. På kromosom 22 omkring genet for ApoL1 (apolipoprotein L1) er fundet 2 varianter der optræder hos nyresyge, varianter ses ikke hos ikke-afrikanere og ser ud til at være fremkommet efter positiv selektion. ApoL1 udtrykker en faktor i serum der kan lysere trypanosoma brucei rhodiense, men ikke trypanosoma gambiense. De ApoL1 varianter der blev identificeret kunne mere effektivt lysere T.b.rhodensiense end den normale allel ikke forbundet med nyresygdom. Allelfrekvensen er meget høj blandt individer med vestafrikansk etnicitet, og forfatterne spekulerer om denne genetiske variant er en del af årsagen til at T.b.rhodensiense ikke (længere) findes i vestafrika men dens geografiske udbredning er begrænset til central og øst-afrika. *Science vol 329 13 August 2010.*

Virus brugt til at etablere virkende knoglemarv

Hæmoglobinopatiene udgør de hyppigste arvelige sygdomstilstande. En stor del menes drevet frem af Homo sapiens forsøg på at co-eksistere med falciparum malaria, og en homozygot tilstand: "thalassæmia major" medfører ofte et livslangt transfusionsbehov med komplikationer til dette. I en del tilfælde kan HLA-typet knoglemarvstranplantation afhjælpe transfusionsbehovet, men kun hvis der kan findes en matchet donor. **Cavazzana-Calvo** et al beskriver at det er lykkedes deres team vha en lentivirus-vektor at indsætte et ikke defekt beta-hæmoglobin gen i en pts knoglemarv og 2 år efter terapien er pt (med et indtil da livslangt transfusionsbehov) i stand til at opretholde en acceptabel hæmoglobin uden transfusioner.

Nature, Vol 467, 16 September 2010.

Malaria

Er der mindre malaria i Afrika end tidligere og hvorfor? **Prudhomme O'Meara** et al. har forsøgt at give et svar på hvorfor, ved systematisk at gennemgå peer-reviewed data fra Afrika syd for Sahara omhandlende malaria prævalens og incidens over tid. Resultatet er en heterogen datapræsentation hvor resultaterne ikke er entydige. Der er en overvægt af data med faldende incidens og prævalens af falciparum malaria, men ikke en tilfredsstillende forklaring på hvorfor. Data viser ikke, at faldet i incidens/prævalens tidsmæssigt falder sammen med hverken det øgede brug af ITN (Imprægnerede mosquitonet), den øgede tilgang til brug af ACT (Artemisinin Kombinations Behandling) eller, at man i dele af Afrika genoptog DDT-behandling af boliger. *Lancet Infect Dis 2010;10: 545-55*

Artesunate – nu også i Afrika

Instrukserne på de danske infektionsmedicinske afdelinger er alle forandret indenfor de sidste år. Førstevalget af lægemiddel til behandling af kompliceret falciparum malaria blev på baggrund af et studie i asien, der sammenlignede kinin iv med artesunate iv (med overlevelsesholdning til artesunate-modtagere), forandret. Imidlertid kommer 9/10 tilfælde af falciparum importeret til Danmark fra Afrika, og der har indtil nu været tvivl om overlevelsesholdningen kunne forklares af en mere udbredt kinin-resistens i Asien.

Dansk Selskab for Tropemedicin & International Sundhed

Nyhedsbrev 23/1/2011

www.internationalsundhed.dk



Dondorp et al har i 11 centre fra 9 lande randomiseret 5425 afrikanske børn under 15 år med alvorlig falciparum malaria til artesunate eller kinin, begge dele i.v.. Artesunate er på alle væsentlige punkter, inkl mortalitet, kinin overlegen og sidstnævnte er (efter 400 år) pludseligt blevet obsolet til behandling af alvorlig falciparum malaria. *Lancet 2010;376:1647-57, kommentarer s 1621.*

Livsfarlig LAPDAP?

Før ACT (Artemesinin Kombinationers Behandling) blev udbredt var der stor bekymring for hvad der skulle afløse klorokin og SP(sulfadoxin/pyrimethamin) til behandling af falciparum malaria i afrika, alle prognoser viste udbredt og hastigt voksende resistensproblemer med de 2 lægemidler.

Et af de midler man håbede på ville demonstrere sin effektivitet og sikkerhed var kombinationen af dapson og chlorproguanil: LAPDAP. Midlet blev testet og nåede at blive anbefalet bredt. Midlet blev taget i brug, selvom det allerede var kendt at kombinationen af G6PD-mangel (glucose 6 fosfat dehydrogenase mangel, der ses hos 10-25% af beboere i afrika syd for Sahara) og dapson indebærer en overordentlig høj risiko for udvikling af hæmolytisk anæmi. Dr Luziatto beskriver den akkumulation af fejltagelser der førte til brug af Lapdap i afrika, men det er ukendt hvor mange tilfælde af svær anæmi blev forårsaget af Lapdap blandt patienter der blev behandlet for formodet malaria i de 4 år Lapdap blev brugt. *Lancet 2010; 376: 739-41.*

Teknisk udvikling i lægemiddelindustri til at identificere nye malariamidler: Spiroindoloner

Tropemedicinsk interesserede har ofte været frustreret over de store summer der blev brugt på udvikling af lægemidler til livsstilssygdomme i industrialiserede lande, hvor den ventede livsforlængelse ved brug af de nyudviklede lægemidler ville være yderst begrænset. Overfor dette står f.eks malaria-behandlere med truende resistens overfor de senest udviklede malariamidler: artemesinin derivater. Trods 1 mio dødsfald årligt hovedsageligt blandt børn <5 har markedet for malariamidler aldrig været attraktivt for medicinal firmaer, desværre en erkendelse af, at de fleste ofre ikke har råd til andet end de allerbilligste lægemidler. I et forbilledligt samarbejde mellem malaria-forskere og lægemiddelindustrien har **Rottmann** et al. ved hjælp af falciparum celle-kulturer screenet 12000 lægemidler og identificeret 200 midler med potentiale. Videre screening har indskrænket feltet til de midler med effekt på multiresistente falciparum subtyper og forfatterne har identificeret en ny gruppe af lægemidler: spiroindoloner med en lovende farmakokinetisk profil, høj genetisk barriere mod resistens og effekt i en musemodel ved engangsdosering.

Science 329, 1175 (2010).

Kan malaria elimineres?

Sidst det var overskriften på den globale tropemedicinske dagsorden hed det malaria eradikation i stedet for elimination. Det var i 50'erne og verden havde fået 2 nye effektive henholdsvis malaria- og moskito-midler; klorokin og DDT der ved tilbageblik gav verdenssundhedsorganisationen lidt for stor optimisme. De fleste kender historien om resistens-udvikling mod begge midler, om problemer med øget malaria-mortalitet igennem 80'erne og 1990'erne og gentagne skuffelser med vaccineforsøg. I 2007 bad den største private donor: The Bill & Melinda Gates Foundation om at malaria elimination blev et mål, og WHO's generaldirektør M.Chan anbefalede målet.



Tidsskriftet Lancet har i en serie af artikler prøvet at beskrive, ikke mindst på baggrund af de store eradikations-kampagner i 50'- og 60'erne, hvor det er muligt at nå målet, og hvilken grad af intervention og kontinuerlig politisk stabilitet der er et minimum for at nærme sig målet.

Lancet 2010;376:1566-78; 1579-91;1592-603;1604-15.

Udryddet – ikke helt: Malaria i Indien – Voldsomt underestimeret???

Netop som nogle begynder at omtale malaria som et snart forsvindende problem beretter **Dhingra** et al. om resultatet af en mortalitetsanalyse fra Indien. Feltarbejdere udspurgte familier om årsag til/forløb bag 122.000 dødsfald der forekom i 6671 tilfældigt udvalgte områder af Indien i 2001-2003, de besvarede spørgsmål fik af 130 specialuddannede læger tilknyttet en sandsynlig dødsårsag, resultatet var en 1,8% risiko for død af malaria før man fylder 70. Herfra blev udregnet at Indien oplever 205.000 malariadødsfald årligt, 90% i landområder og 86% uden kontakt til sundhedsvæsenet. Områder med høj incidens falder sammen med områder med kendt malariamorbiditet, men estimaterne er væsentligt højere end de 15.000 dødsfald årligt WHO har rapporteret forekom i Indien i 2006, og har medført en spændende diskussion om værdien af verbale dødsanalyser. *Lancet 20120;376; 1368-74, kommentarer p 1716.*

Cancerbehandling for 1US\$ om dagen?

I 2020 vil 70% af de globalt opståede 16 mio nye cancertilfælde/år forekomme i udviklingslande. Konsekvensen af at få en cancerdiagnose der, har indtil videre været en mangel på behandlingstilbud. En række organisationer tester interventioner og WHO har lave en liste over 17 essentielle kemoterapeutika til cancerbehandling. Analyser af effekt af behandling viser at prisen varierer meget fra 85\$ pr DALY(disability adjusted life years) ved behandling af tidlig brystcancer med operation og strålebehandling til 4986\$ pr DALY ved behandling af metastatisk brystcancer. Prisen for behandling af tidlig brystcancer er sammenlignelig med hvad en operation for grå stær koster i udviklingslande (89\$ pr DALY).

N Engl J Med 363;9 august 26, 2010

Uddannelse gør en forskel!

Globalt bliver vi klogere og klogere, hvad betyder det for sundheden? **Gakidou** et al. har analyseret data for en 40 års periode fra 1970 til 2009, og sammenholdt data for skolegang hos piger med børnedødelighed. Det har længe været kendt at den enkeltfaktor der har størst indflydelse på børnedødelighed (mere en husstandindkomst og faders uddannelse) er moders skolegang.

I udviklingslande observeredes gennemsnitlig skoletid hos piger at gå fra 2,2 år i 1970 til 7,2 år i 2009. Forfatterne konkluderer på baggrund af 915 census'er og nationale surveys at 51% af reduktionen i mortalitet set globalt hos børn i alderen 0-5 skyldes en bedre uddannelse af deres mødre.

Dvs 4,2 mio dødsfald undgået via bedre uddannelse! *Lancet 2010; 376: 959-74.*



Børnedødelighed

Millenium development Goal 4: I 2015 skal børnedødeligheden være en reduceret til 1/3 af 1990, hvordan går det efter de første 19 af 25 år? Unicef, verdensbanken og en række store medspillere har analyseret det foreløbige resultat, børnedødeligheden er fra 1990-2009 faldet fra 89/1000 til 60/1000, i absolutte tal fra 12,4mio/år til 8,1 mio årligt i 2009. En række regioner inkl Afrika syd for Sahara følger dog ikke helt nok med. *Lancet Vol 376 September 18, 2010, p931-3.*

Rotavirus – vaccine i udviklingslande?

Over ½ mio dødsfald årligt skyldes rotavirus diare. Næsten halvdelen af alle dødsfald forekommer i afrika hvor 6 af de 7 lande med flest dødsfald fra rotavirus diare skal findes. **Armah** et al. randomiserede 5400 børn, 4-12 uger gamle fra Kenya, Mali og Ghana til 3 doser placebo eller levende rotavirusvaccine givet oralt. Børnene blev fulgt i 2 år efterfølgende, en subgruppe var HIV-positive men ingen alvorlige bivirkninger blev registreret. Vaccinen gav en 40% beskyttelse mod rotavirus diare i de 2 års follow-up, ingen signifikant mortalitetsforskel blev registreret (forsøget var ikke designet til at måle dette). Ingen tilfælde af intussusception blev registreret. *Lancet 2010; 376: 606–14.*

Tilsvarende randomiserede **Zaman** et al. 2036 børn fra 2 lokaliteter i asien, henholdsvis Bangladesh og Vietnam til Placebo/vaccine som ovenfor. Vaccinen gav en 48,3% beskyttelse mod rotavirus diare i de næsten 2 års follow-up, ingen signifikant mortalitetsforskel blev registreret (forsøget var ikke designet til at måle dette). Ingen tilfælde af intussusception blev registreret. *Lancet 2010; 376: 615–23.*

Selvom resultatet fra både afrika og asien ikke kan måle sig med den vaccineeffekt, der er observeret ved forsøg i den industrialiserede verden, giver den højere mortalitet af sygdommen i udviklingslande et godt argument for at vaccinen skal tilføjes børnevaccinationsprogrammet i udviklingslande.

Lancet 376 August 21, 2010 p568-9.

Bagsiden af intensiv behandling og sundhedseksport?

Globalt er sundhedsvæsenets evne til at tackle komplikationer til mere og mere intensive procedurer, hårdere kemoterapi og mere intens immunosuppression øget betragteligt på Intensiv afdelinger over hele verden. I kølvandet er fulgt bagsiden af den "nødvendige" bredspektrede behandling en række af disse patienter kræver: Tiltagende resistente mikroorganismer der følger med patienter(og sundhedspersonale) verden rundt. **Kumarasamy** et al beskriver detektivarbejdet med at følge en plasmidmedieret resistenspakke som nyligt er identificeret i Indien og betegnet NDM-1(New Delhi Metallobetalactamase) der medfører resistens mod carbapenemer, indtil nu vores sidste-linie antibiotika til behandling af patienter med resistente infektioner. Analysen der blev provokeret af identifikation af NDM-1 i en pt returneret fra Indien til Sverige, viser til alles forskrækkelse at resistensgenet er udbredt i Indien, Pakistan & Bangladesh, ikke bare på hospitaler, men findes hos patienter der indlægges med samfundserhvervede infektioner tydende på udbredelse af resistensgenet overalt. Analyser i Storbritannien (siden kolonitiden tætte kontakter til alle ovennævnte lande) fandt tilsvarende NDM-1 hos mange patienter. Forfatterne indikerer at et udbredt antibiotika-misbrug på hele det indiske subkontinent kan være en årsag til udbredelse af resistente bakterier, og gør opmærksom på, at denne opgørelse kun beskriver indledningen af en global udbredelse af dette og andre resistensgener. *Lancet Infect Dis 2010;10: 597–602.*



HIV/AIDS

Tenofovir gel kan nedsætte kvinders risiko for at blive HIV-smittede

Forsøg har vist at omskæring nedsætter HIV-negative heteroseksuelle mænds risiko for at blive hiv-positive med 60%. Kvinder har ikke til nu haft samme mulighed for at nedsætte deres risiko, alle analyser af kondombrug viser samstemmende at det ikke altid er muligt især for kvinder i Afrika at insistere på brug af disse. **Abdool Karim** et al har randomiseret 889 hiv-negative kvinder i Sydafrika til placebo eller en tenofovir-holdig vaginal gel og fulgt kvinderne i 30 måneder. Kvinder med regelmæssigt og højt forbrug af tenofovir-gel nedsatte deres risiko for at blive HIV-positive med 54%, risikoreduktionen faldt til 39% hos kvinder med mere begrænset anvendelse af gelen. Blandt de smittede (Randomiseret til tenofovir) sås ikke tenofovir-resistens i deres HIV-virus. *Science* 329, 1168 (2010).

Kommentar: Mange gelformulationer er blevet afprøvet med skuffende resultat, næsten samtidig med denne positive nyhed faldt et af de andre midler: PRO2000, hvor man håbede på effekt, igennem med et negativt resultat. *Lancet* 2010;376;1329-37.

Kloakering – er det pengene værd?

Gennem de sidste par år har flytning fra land til by globalt set betydet, at $> \frac{1}{2}$ af alle mennesker nu bor i byer. I udviklingslande vokser befolkningstallet så hurtigt at infrastrukturen har svært ved at følge med. Et stort problem er manglende kloakering og elendig infrastruktur, skal et begrænset budget bruges på kloakering?, på at bygge latriner eller? **Norman** et al har analyseret publikationer fra de sidste 45 år der sammenligner kloakering med andre interventioner og ser på diare-hyppighed og parasitbyrde imellem de forskellige grupper. I alt 25 studier blev analyseret, resultatet viste, trods metodologiske vanskeligheder, en nedsat risiko for diare i områder med kloakering på RR:0,70 (CI:0,91-0,79), i områder med svær forurening op mod 60% beskyttelse mod diare ved kloakering *Lancet Infect Dis* 2010;10: 536-44.

HIV-behandling i Afrika– timing og indflydelse på antal TB-tilfælde

Antallet af Tuberkulose tilfælde i Afrika er eksploderet efter Hiv-epidemien har taget fat over de sidste 20 år. HIV-behandling er nu blevet et tilbud i de fleste afrikanske lande, og nogle eksperter forsøger at sælge ideen om at starte "alle" HIV-positive i behandling som et middel til at reducere smitte. **Williams** et al følger op på denne ide ved at udarbejde matematiske modeller for antallet af TB-tilfælde sekundært til HIV-smitte baseret på den kendte Tb og HIV-epidemiologi fra en række afrikanske lande og under forudsætning af at alle individer testes årligt og sættes i behandling enten med det samme eller efter 1, 2 eller 5 år. Ved at starte behandling umiddelbart vil antal Tb-tilfælde i 2050 reduceres med 98,4%. Det lyder besnærende, men kræver en lang række forudsætninger, hvis svagheder forfatterne ikke kommer ind på i diskussionen. *PNAS* | November 9, 2010 | vol. 107 | no. 45 | 19489.



Afrikansk udgave af røntgenbusserne?

I Afrika syd for Sahara bærer befolkningen en overvældende del af verdens byrde af Tb (og HIV og Malaria og...). Det er almindeligt kendt og kan få nogle til at tænke, at forsøg på at inddæmme smittespredningen er uoverskueligt, og uholdbart ikke mindst pga for mange tilfælde og for få sundhedsarbejdere. **Corbett** et al undersøgte 2 strategier i Hovedstaden i Zimbabwe: tæt befolkede byområder blev randomiseret til hvert ½ år at få: 1: dør til dør besøg af feltarbejdere der ledte efter individer med langvarig hoste; 2: en uge hvert ½ år fik naboskabet besøg af en varebil, denne annoncerede via højtaler eller omdeling af brochurer et tilbud om sputum-undersøgelse af personen eller nogen i samme husholdning med langvarig hoste (prøveglas blev medgivet). Strategi nummer 1 havde begrænset effekt, men strategi nummer 2 fandt 255 tb tilfælde over 3 år, og i området faldt antallet af nye tilfælde markant med en ny RR: 0,59. *DETECTB, Lancet 2010;376;1244-53*

TB: Teknologi hvor der er brug for den?

Det vakte stor opsigt for nogle år siden, da det blev rapporteret fra en sydafrikansk klinik, at der havde været lokal spredning af en xdr-tb (extremely drug resistant tuberculosis) i en sundhedsklinik, og at alle ofrene (alle Hiv-positive) var døde indenfor et år. Et problem, især i ulande, er vanskeligheden ved at stille den korrekte diagnose og endnu mere at identificere tilfælde af resistent tuberkulose. **Boehme** et al har i Sydafrika, Peru, Azerbadjan og Indien testet en ny måde at stille Tb-diagnosen på samtidig med at teknikken kan identificere rifampicin-resistent tuberkulose på sputum-prøver. X-pert Mtb/Rif er en maskine, hvor der bruges molekylær-teknik til at identificere infektion med Mtb og samtidig identificere tilstedeværelsen af mutationer knyttet til rifampicin resistance. Resultatet kan aflæses efter 2 timer, og laboratorie-teknikere kan trænes til at bruge maskinen på to arbejdsdage. Resultet fra X-pert blev sammenlignet med dyrkning og resistensmåling samt mikroskopi af Ziehl-Nielsen farvede præparater. X-pert var i stand til at identificere 98,2% af 561 mikroskopi-positive tb-tilfælde, og ved test på 3 prøver at identificere 90,2% af 171 mikroskopi-negative dyrkningspositive tb-tilfælde. Testen var ligeledes specific med 5 falsk positive prøver på 609 patienter uden tuberkulose. Endelig kunne X-pert identificere 97,2% af 205 patienter med rifampicin-resistent tuberkulose. Om teknikken får en plads i fremtidens tb-diagnosik i udviklingslande er stadig et åbent spørgsmål, omkostningerne er stadig betydeligt højere end vanlig Ziehl-Nielsen farvning og mikroskopi. *N Engl J Med 2010;363:1005-15.*

At lære af Østen?

Alle dokumentarfilm fra Kina inkluderer billeder af unge og ældre kinesere der øver den ældgamle motions- og kamp-teknik der kaldes tai-chi, proponenter af teknikken påstår den gavner både krop og sind. **Wang** et al har i USA randomiseret 66 patienter med diagnosen fibromyalgi til standard terapi eller tai-chi ugentligt i 12 uger. Resultatet var bemærkelsesværdigt med markant forbedret symptomscore hos patienter der gennemgik et tai-chi træningsprogram, resultaterne holdt sig i de 24 uger efter programmet patienterne blev fulgt. Måske skal plads ryddes på græsplænerne ved vores reumatologiske afdelinger!

N Engl J Med 2010;363:743-54.