

Dr. Magyar Anna

II. Kerületi Önkormányzat Háziorvosi Rendelő, II. ker., Vérhalom tér 10.
Budapest

Új gyógyszerek

Antibiotikumok

Levofloxacin a *Helicobacter pylori* eradikációban

A levofloxacin, ez a széles spectrumú fluorokinolon, mely "légúti kinolon" becenéven került a köztudatba, egyre inkább bevonul a *Helicobacter pylori* eradikációban használatos antibiotikumok közé, nem csak második és harmadik vonalbeli használatban, hanem kezdő antibiotikumként is. Gisbert és Morena (1) metaanalízist végeztek azokból a randomizált kontrollált vizsgálatokból, amelyekben a második vonalbeli, **levofloxacin** tartalmazó eradikációs kezelést a klasszikus négytagú eradikációs sémával mérték össze. A levofloxacin alapú kezelés során az eradikációs ráta 80%-os volt, a 10 napos kezelés hatékonyabb volt a 7 naposnál (81% vs 73%; $p < 0.01$). A levofloxacin alapú kezelés sikereesebb volt, mint a négy-tagú klasszikus kombináció (81% vs. 70%; OR=1.80; 95% CI=0.94-3.46). Levofloxacinnal kevesebb volt általában a mellékhatás (18% vs. 44%; OR=0.27; 95% CI=0.16-0.46) és kevesebb a súlyos mellékhatás is (0.8% v. 8.4%; OR=0.20; 95% CI=0.06-0.67). A metaanalízis meggyőző arról, hogy ha sikertelen a *Helicobacter pylori* eradikáció, a levofloxacin alapú hármas kombinációs kezelés hatékonyabb és kevesebb mellékhatást okoz, mint az általában ajánlott négyes séma. A levofloxacin, amoxicillin és PPI kombinációját 10 napon át adva kitűnő második vonalbeli kezelési lehetőség van a kezünkben.

Wong és mtsai (2) 106, sikertelen *Helicobacter pylori* eradikáción átesett beteget randomizáltak a 2x30 mg lansoprazole, 2x1 g amoxicillin és 2x500 mg **levofloxacin** 7 napos szedésére (LAL) a szokványos 4-tagú terápia (2x30 mg lansoprazole, 3x400 mg metronidazole, valamint 4x adott 120 mg bismuth subcitrate és 500 mg tetracycline) 7 napos adásával szemben. A kezelés utáni *Helicobacter pylori* statust ^{13}C -urea kilégzési tesztel mérték. Az eradikációs ráta 60 ill. 70% volt a két csoportban. A rezisztencia-vizsgálat metronidazolra 76, clarithromycinre 71, amoxicillinre 0 és levofloxacinra 18%-os volt. A levofloxacin rezisztens betegekben a LAL kezelés sikertelen volt. A metronidazolra és clarithromycinre is rezisztens betegekben a LAL kezelés eradikációs rátája 79%-os volt, szemben a négytagú kezelés 65%-os sikerességével. A szerzők a levofloxacin alapú eradikációs kezelést elsősorban azon betegek második vonalbeli kezelésére ajánlják, akiknél clarithromycin és metronidazol rezisztencia áll fenn.

Egy genovai munkacsoport (3) nyílt, randomizált, pilot vizsgálatban 85 betegnél sikertelen *Helicobacter pylori* eradikációt követően azt találta, hogy 2x20 mg rabeprazole, 2x500 mg **levofloxacin** és 2x500 mg tinidazole kombinációjával végzett 4 és 7 napos kezelés egyaránt a betegek több mint 80%-ánál volt sikeres.

Az Am J Gastroenterology-ban megjelent metaanalízisben (4) 4 randomizált kontrollált vizsgálat eredményét dolgozták fel, és ugyancsak megerősítették, hogy sikertelen eradikációt követően a 10 napos levofloxacin alapú hármas eradikációs kezelés hatékonyabb és jobban tolerálható, mint a 7-napos bismuth alapú négytagú terápia.

Ismert, hogy sikertelen *Helicobacter pylori* eradikáció esetén a második eradikáció sem eredményes a betegek mintegy 20%-ában. Mi legyen a harmadik vonalbeli mentő próbálkozás (rescue therapy)? Gisbert madridi munkacsoportja (5) 10 napos **rifabutin** (2x150mg) és **levofloxacin** (2x500mg) alapú eradikációs kezelést hasonlított össze 20-20 olyan betegben, akiknél 2 eradikáció (1. OME, AMO, CLA; 2. OME-BIS-TETR-METR) már sikertelen volt. Mindkét sémában szerepelt 2x1 g

amoxicillin és 2x20 mg omeprazole. A rifabutin és levofloxacin csoportban 60 ill. 50%-ban fordultak elő mellékhatások. A per-protokoll szerinti terápiás hatás a két csoportban 45 ill. 81% volt (95% CI, 21-66% ill. 57-93%) ($p < 0.05$), a beválasztás szerinti elemzés alapján a terápiás effektus 45 ill. 85% ($p < 0.01$). A szerzők hatékonyabbnak találták a 10 napos levofloxacin alapú harmadvonalbeli eradikációs kezelést a rifabutin alapúnál 2 sikertelen *Helicobacter pylori* eradikációt követően. Ugyancsak Gisbert az Am J Gastroenterol hasábjain (6) is megerősíti a levofloxacin használhatóságát harmadik vonalbeli eradikációs sémában 91 betegen végzett prospektív multicentrikus vizsgálatában.

Egy német és két olasz munkacsoport hangsúlyozza a levofloxacin jelentőségét a *Helicobacter pylori* eradikáció elsővonalbeli kezelésében a magas metronidazole és clarithromycin rezisztencia miatt. Antos és mtsai (7) randomizált, kontrollált pilot vizsgálatban 2x40 mg esomeprazole, 2x500 mg **levofloxacin** és 2x1 g amoxicillin (ELA) hatását hasonlították össze 2x20 mg esomeprazole, 2x500 mg clarithromycin és 2x1 g amoxicillin (ECA) hatásával egyhetes kezelésben. Az ELA csoport 28 betegéből 26, az ECA csoport 31 betegéből is 26 vált *Helicobacter* negatívvá. Az ELA csoportban 5 betegnél volt CLA rezisztencia, közülük 3-nál MET rezisztencia is, mindháromnál sikeres volt az ELA kezelés. Levofloxacin rezisztenciát mindkét betegcsoportban 1-1 betegnél észleltek. A 7 napos Levofloxacin alapú kezelés több mint a betegek 80%-ánál volt sikeres, tehát MET- ill. CLA-rezisztens betegek esetében első választásként ajánlható. Nista és mtsai (8) 300 *H. pylori* beteget randomizáltak CLA-AMO-ESO (A), CLA-METR-ESO (B) ill. CLA-LEVO-ESO (C) alapú eradikációra. A 3 csoportból (A)5, (B)7 ill. (C)4 beteg hagyta abba a kezelést mellékhatások miatt. Az eradikációs ráták a beválasztás szerinti és a per-protokoll analízisben az alábbi módon alakultak: A: 75-79%, B: 72-77.4% és C: 87-90.6%. A **levofloxacin** alapú kezeléssel elért sikeres eradikációk száma szignifikánsan magasabb volt, mint az A és B csoporté. A szerzők itáliai beteganyagukban a levofloxacin alapú hármas eradikációs sémát tartják a leghatékonyabb elsővonalbeli kezelésnek *Helicobacter pylori* pozitív betegekben. Egy genovai munkacsoport (9) 169 fős beteganyagon randomizált, kontrollált, nyílt tanulmányban azt vizsgálta, hogy elegendő-e a kezelés (2x20 mg rabeprazole, 2x500 mg levofloxacin és 2x500 mg tinidazole; RLT) rövidebb ideig történő adása a mellékhatások csökkentése végett. Az RLT kezelést 7 ill. 4 napon át adták. A beválasztás szerinti elemzésben az eradikációs ráta a 2 csoportban 95 ill. 94% volt, a per-protokoll elemzésben ugyanez 95 ill. 96% volt. A kitűnő eredmények és a rövid protokoll kevesebb mellékhatása alapján a szerzők ajánlják a 4 napos kezelést.

Egyéb antibiotikumok a *Helicobacter pylori* eradikációban

Egy japán munkacsoport (10) a tetracyclin csoportba tartozó **minocycline**-t találta rabeprazollal és metronidazzal kombinálva, 7 napon át adva hatékonynak második vonalbeli kezelésre. Elsősorban penicillin-allergiás betegeknek jön szóba ez a séma. Graham és munkatársai (11) szekvenciális kezelést ajánlanak, a nagy dózisú amoxicillint és esomeprazolt 12 napon át adták, és a 6. naptól egészítették ki a kezelést a fluorokinolon **gatifloxacin**nal (napi 1x 400 mg). Az eradikációs ráta 80% feletti volt. A szerzők előzetes fluorokinolon rezisztencia vizsgálat után ajánlják ezt a kezelést. A **rifabutint**, ezt a széles spektrumú makrolid antibiotikumot is több munkacsoport javasolta eradikációs kudarc után második vonalbeli kezelésre. Miehlke és mtsai (12) 7 napon át adták 2x150 mg-os dózisban 2x20 mg esomeprazollal és 2x1 g amoxicillinnel, és hasonlóan hatékonyan találták, mint a napi 3x adott 40 mg esomeprazolt 3x1 g amoxicillinnel. A beteg CYP2C19 genotípusa nem befolyásolta a hatékonyságot. Egy ausztrál munkacsoport (13) 12 napon át napi 150 mg **rifabutint** adott, kiegészítve 3x1 ill. 1.5 g amoxicillinnel és 3x80 mg pantoprazollal. Az eradikációs ráta 90% feletti volt, a nagyobb amoxicillin dózissal 96.6%-os volt. 40%-ban jelentkezett enyhe mellékhatás. Olasz szerzők a rendkívül széles spektrumú, fel nem szívódó antibiotikumot, a **rifaximint** is kipróbálták (14) *Helicobacter pylori* eradikációban 3x400 mg dózisban 7 napon át 40 mg esomeprazollal és 2x500 mg clarithromycinnel vagy levofloxacinnal, de az eradikációs ráta mindkét betegcsoportban 60% alatt maradt, így első vonalbeli kezelésnek nem ajánlották.

A rifaximin új alkalmazásai

A rifaximin alkalmazásának ígéretes területe a haspuffadás kezelése. Ez a sokszor megfoghatatlan panasz, melyben a bélbaktériumok gáztermelésének szerepe vitathatatlan, nehezen uralható. Logikusnak látszik, hogy egy széles spektrumú, fel nem szívódó antibiotikum, a bakteriális túlnövekedés mérséklésével javítja a tüneteket. Pimentel és mtsai (15) kettős vak, randomizált, placebo-kontrollos, multicentrikus vizsgálatot végeztek 87 **irritabilis bél szindrómás** betegnél 10 napon át adott 3x200 mg rifaximin vs. placebo adásával. 80 beteg adatait tudták értékelni, és 68 beteget követtek hosszú távon. A tüneteket kérdőív alapján értékelték 7 nappal a kezelés után, majd 10 héten át. Egy hét után az IBS tünetei globálisan javultak, és ez a javulás még jelentősebb volt a 10 hetes követés során. A puffadásos tünetek jelentősen csökkentek. Az alacsony betegszám ellenére az eredmény figyelemre méltó. Lee HR. (70) és Pimentel M. részletes irodalomjegyzékkel ellátott hosszú összefoglaló közleményben tárgyalják az intestinalis kontaminációs szindróma és a irritabilis bél szindróma kapcsolatát. Bevezetőben megemlítik, hogy az irritabilis bél szindrómát számos pszichológiai/psychiatriai kísérő jelenség tarkítja, és az antidepresszáns kezelés rendszerint javulást eredményez. Részletesebb analízissal és életminőség vizsgálatokkal azonban látható, hogy ez a javulás elsősorban a kísérő psychiatriai jelenségekre, és nem magára az alapbetegségekre vonatkozik. Az IBS keletkezésének egyik mechanizmusa valószínűleg a bakteriális infekció: ezt a formát nevezzük postinfektív irritabilis bél szindrómának (PI-IBS). Ennek létrejöttére, gyakoriságára vonatkozólag számos vizsgálat történt és sok adat van. A gastroenteritis hosszabb lefolyása növeli a PI-IBS keletkezésének rizikóját. Immunológiai és biokémiai vizsgálatok bizonyos eltéréseket találtak (IL-10 szint csökken, IL-12 szint emelkedik). Az IBS és a az intestinalis kontamináció kapcsolatát minden oldalról tanulmányozzák. Nehezebben magyarázható az IBS székrekedés domináns formájának és az intestinalis kontaminációs szindrómának a kapcsolata. Végül röviden ismertetik azokat a terápiás eredményeket, amelyeket IBS-ban az intestinalis kontamináció kezelésével értek el. Az Am J Gastroenterol hasábjain jelent meg egy beiruti munkacsoport (16) tanulmánya. Vizsgálatukhoz olyan betegeket toboroztak, akiknek legalább 12 hete voltak **puffadásos** vagy fokozott gázképződéssel járó panaszaik, és ehhez hasfájás vagy székelési zavarok társultak. Az organikus betegség kizárása után a betegeknél laktulóz H₂ kilégzési tesztet végeztek és rögzítették a tünet score-t. 63 beteg 10 napon át napi 2x400 mg rifaximint kapott, 61 beteg placebot kettős vak, randomizált módon. A rifaximin hatására a 10. napra a tünetek jelentősen csökkentek (41.3 vs. 22.9%; $p=0.03$), és a kezelés után 10 nappal is fennmaradt a tünetcsökkenés (28.6 vs. 11.5%; $p=0.02$). A rifaximin csoportban jelentősen csökkentek a puffadásos panaszok. Azon betegek közt, akiknek tünetei a Római II kritériumok szerint megfeleltek az IBS-nek, a tünetcsökkenés még kifejezettebb volt (40.5 vs. 18.2% $p=0.04$). A hydrogen kilégzés a rifaximin csoportban jelentősen mérséklődött, és ez jól korrelált a puffadásos tünetek enyhülésével. A rifaximin tehát alkalmas lehet a puffadásos panaszok csökkentésére, különösen IBS-s betegek esetében, hatékonyan és biztonságosan.

Az utazók hasmenésének *E. coli* okozta formáiban a rifaximin jól bevált a kemoprevencióban. Taylor és mtsai (17) azt vizsgálták, hogy vajon hasonlóan alkalmas-e a rifaximin az invazív **Shigella** törzsek okozta hasmenés megelőzésében. 25 önkéntesen végeztek kettős vak placebo kontrollos vizsgálatot. A *Shigella flexneri* törzsszel mesterségesen megfertőzött egészséges önkénteseknek 3 napon át 3x200 mg rifaximint adtak placebo ellenében. Hasmenés a 2 csoportban 0 ill. 60%-ban fordult elő, dysenteria szindrómát 0 ill. 10%-ban észleltek. A *Shigella* törzsek kolonizációja 0 ill. 50%-ban volt detektálható. A szerzők a shigellosis megelőzésében rendkívül hatékonynak találták a rifaximint. A rifaximint 83 enyhe és mérsékelt aktivitású **Crohn** betegben (CDAI 200-400) is kipróbálták a remisszió elérésére napi 800 ill. 1600 mg-os adagban placebo kontroll mellett 12 napon át palermoi szerzők (18). Mind a klinikai remisszió, mind a klinikai válaszarány a 2x800 mg rifaximint szedő csoportban volt a legjobb. Bár az eredmény nem volt szignifikáns, szignifikánsan kevesebb volt a terápiás kudarc a nagy dózisú rifaximin csoportban, mint a másik két betegcsoportban, és a szerzők nem észleltek súlyos mellékhatást. A rifaximint ígéretesnek találták a Crohn betegségben a remisszió elősegítésében. Egy randomizált, kettős vak, multicentrikus, placebo-kontrollos vizsgálatban (19) 399 hasmenés

szempontjából veszélyeztetett területre utazó egyénnek adtak **preventíve** 3 napon át 3x200 mg rifaximint, 2x500 mg ciprofloxacint illetve placebot. A betegek székelési naplót vezettek, és 5 napon át rögzítették tüneteiket, és széklet bakteriológiai analízis is történt. Az utolsó hasmenéses széklet medián ideje a rifaximin csoportban 32, a ciprofloxacinnal csoportban 28.8 és a placebo csoportban 65.5 óra volt. Mindkét szer csökkentette a hasmenés előfordulását, de a ciprofloxacinnal bizonyult hatékonyabbnak az invazív kórokozóktól való védelemben. Non invazív kórokozók esetén a rifaximin biztonságos és hatékony szer az utazók hasmenésének megelőzésében.

Acut infekciós eredetű gastroenteritis monodózis kezelése

Egy izraeli munkacsoport (20) randomizált, kontrollált tanulmányban vizsgálta 2 éven át a hospitalizációt igénylő, relatíve súlyos akut gastroenteritises betegeket (139 beteget) háromféle kezelést alkalmazva: csak szupportív kezelés, fluorokinolon (ofloxacin vagy levofloxacin) monodózisban, ill. naponta 2x adva 5 napon át. Az antibiotikumokkal kezelt csoportokban a hasfájás 1.3 nappal, a hányás 1, a hasmenés 0.8 nappal hamarabb szűnt meg, mint a szupportív kezelési csoportban. A monodózisban ill. 5 napos adagban adott antibiotikum hatásában nem volt szignifikáns különbség. A monodózis kinolon kezelés tehát hatékony és nagyon költséghatékony.

A vírushepatitisek kezelésének új gyógyszerei

Újdonságok a hepatitis C kezelésében

A milánói Milazzo és mtsai (21) 8, alfa-interferon plusz ribavirin kezelésre nem reagáló HCV betegnek adtak 24 héten át napi 200 mg **thalidomide**-ot, a szer anti-TNF-alfa valamint CD8+ T sejt stimuláló hatását kihasználva. Az serum aminotransferasék szintje átlag 39, a gamma GT szint átlag 61%-kal csökkent. Valamennyi betegben csökkent a mononuclearis sejtek in vitro TNF-alfa termelése. A perforin- és granzyme-specifikus mRNA expressio nem szignifikánsan nőtt, de a növekedés jól korrelált a biokémiai markerek javulásával. A thalidomide-ot a betegek jól tolerálták. A szerzők a thalidomide-ot ígéretesnek gondolják a HCV fertőzés kezelésében. A Mayo klinika munkacsoportja (22) egy olyan HCV 1b genotípusú hepatitiszes beteg esetéről számol be, akinél az interferon-ribavirin, majd peginterferon-ribavirin kezelés hatástalan volt, és ezután egy új hármas kombinációval (**interferon gamma + interferon alfacon + ribavirin**) sikeresen kezelték.

A CIFN (**consensus interferon**) rekombináns 1-es típusú IFN, mely 166 aminosavból áll. Biológiai aktivitása in vitro 5-10x magasabb a normál interferonénál. Hannoveri szerzők (23) nyílt pilot vizsgálatban 77 non-responder C hepatitiszes betegnek adtak naponta CIFN-t ribavirinnel kombinálva. Az egyik betegcsoport 8 hétig napi 18, majd 40 hétig napi 9 mcg-t kapott, a másik csoport 48 héten át napi 9 mcg-t. A betegek 90%-a 1-es genotípusú C vírussal volt fertőzött. A betegek meglepően nagy számánál, 82%-ánál kaptak korai választ, 65%-ánál kezelés-végi választ, és 30%-ban érték el tartós választ (24 héttel a kezelés elhagyása után mérve). Az indukciós dózis az első fázisban jobb vírusválaszt eredményezett, de a tartós válaszban nem volt különbség a két csoport között. A magasabb indukciós dózis mellett több volt a mellékhatás és súlyos mellékhatások is voltak, melyek a kezelés megszakítását tették szükségessé. Az IFN monoterápia hatástalansága után 39, az IFN+ribavirin hatástalansága után 22%-ban volt elérhető CIFN-nel a tartós válasz. A kontroll májbiopsia a tartós vírusválaszt adókban javulást mutatott, de a relapsust elszenvedő betegekben is jobb volt a szövettani eredmény, mint azokban, akik nonresponderek voltak. Tehát szelektált, non-responder betegek számára egy opció lehet a napi CIFN-ribavirin kezelés adása, de nem ajánlott az indukciós dózis.

Újdonságok a Hepatitis B kezelésében

Számos új nucleosid analóggal történtek randomizált, kontrollált vizsgálatok HBV hepatitiszes betegekben. Csak rövid, összefoglaló áttekintést kívánok adni, hivatkozva a hepatológiai fejezet részletesebb összefoglalójára.

Az **entecavir** (Baraclude) (24) 2'-desoxyguanosine nucleosid analóg, melynek intracelluláris trifoszfát formája a HBV replikációt gátolja. Mind HBeAg negatív, mind HBeAg pozitív, mind pedig lamivudin rezisztens HBV fertőzésekben napi 0.5-1.0 mg-os dózisban adva klinikailag is és vírusszám csökkentésben is hatékonyak bizonyultak eddig. Sherman és munkacsoportja (25) egy III fázisú, randomizált, kettős vak, kontrollált klinikai vizsgálatban igazolta az entecavir (1mg/nap) hatékonyságát lamivudinnal (100 mg/nap) szemben legalább 52 héten át adva lamivudin refrakter, HBeAg pozitív betegeknek. Mind a vírusszám csökkentésben, mind a szövettani lelet, mind pedig a májenzimértékek javításában sokkal hatásosabb volt az entecavir, mint a lamivudin. 141 beteg közül 2-nél észleltek vírus rebound-ot, és 10 esetben genetikailag igazolt rezisztenciát. Egy taiwani munkacsoport (26) hasonló III. fázisú randomizált, kontrollált vizsgálata 715, nucleosid analógot még nem kapott, HBeAg pozitív betegen hasonló eredményeket mutatott. Ebben a vizsgálatban 0.5 mg entecavirt adtak 100 mg lamivudin ellenében 52 héten át. A histológiai, biokémiai és vírus-válasz az entecavir csoportban szignifikánsan jobb volt, nem volt több mellékhatás, és nem észleltek entecavir rezisztenciát. Lai és mtsai Hong Kongból (27) 648 HBeAg negatív, nucleosid naiv betegen végeztek entecavir vs. lamivudin kezelést hasonló felállásban. Az ő eredményeik is az entecavir kiváló hatékonyságát igazolták. A 48. hétre 90%-ban (vs. 72%) észlelték a vírus eltűnését. Rezisztencia kialakulásával nem találkoztak. Colunno és mtsai (28) 673 entecavirral kezelt nucleosid naiv HBV beteget vizsgáltak. A 96. hétre a (HBeAg negatív és pozitív) betegek 91%-ában mértek PCR-ral detektálhatatlanul alacsony vírusszintet. A lamivudinnal kezelt kontroll csoportban 13%-ban észleltek vírus reboundot az első évben, 74%-uknál lamivudin rezisztencia miatt. Az entecavir csoportban csak 3% vírus rebound fordult elő a 96. héten. 3 esetben alaphelyzetben lamivudin rezisztencia állt fenn, egy esetben a 48. hétre alakult ki S202G entecavir rezisztencia. Genotipizálást végeztek valamennyi betegnél, akiknél a 48., 96. vagy utolsó héten még lehetett vírus DNA-t detektálni, 7 betegnél találtak lamivudin rezisztencia kialakulását, egyenél parallel lamivudin és entecavir rezisztenciát. Tehát az entecavir adásakor nucleosid naiv betegeken a rezisztencia kialakulása ritka.

Az **adefovir dipivoxil** (Preveon, Hepsera) nucleotid analóg, revers transcriptase gátló. 480 HBeAg pozitív krónikus HBV hepatitiszes beteget vontak be egy Kínában végzett randomizált, kettős vak, placebo kontrollos multicentrikus vizsgálatba (29). Napi 10 mg adefovir dipivoxilt adtak placebo kontroll mellett egy éven át. 12 hét múlva már szignifikáns különbség volt a két betegcsoport vírusszáma között (3.4 vs. 0.1 log₁₀ kópia/ml, p<0.001). Az 52. hétre további eredményeket értek el az adefovir csoportban, csökkent a HBV DNA szint, 28%-ban nem volt detektálható, és 79%-ban normalizálódott az ALT szint. Kevésbé javultak azok a betegek akiket a 40. héten placebo ra randomizáltak. Az adefovir kezeléssel összefüggő HBV mutációt nem észleltek. Rezisztencia nem alakult ki. További 4 éven át tervezik a vizsgálat folytatását nyílt formában. Egy Koreában végzett vizsgálat (30) során 57 lamivudin rezisztens és 48 nucleosid naiv betegnek adtak 48 héten át napi 10 mg adefovirt. A vizsgálat elején és végén analizálták az adefovir rezisztens mutánsokat. 48 hét után a lamivudin rezisztens betegek 18%-ánál észlelték adefovir rezisztens mutánsok kialakulását, míg az előzőleg kezelt csoportban nem találtak mutációt. A lamivudin rezisztens betegek közül azokban a betegekben, ahol a mutációk kialakulását észlelték, a HBV DNA szint kevésbé csökkent. Az ALT normalizálódás arányában és a HbeAg vesztésben azonban e két csoport közt nem volt szignifikáns különbség. Tehát lamivudin rezisztencia esetén gyakoribb az rtA18V/T és rtN236T mutációk kialakulása, és ez összefügg az antivirális kezelés hatékonyságának csökkenésével. Yeon JE és mtsai (31), ugyancsak Szöulből, 67 lamivudin rezisztens beteg genetikai vizsgálatát végezték el adefovir kezelés során. Az RFMP (restriction fragment mass polymorphism) analízis kimutatta, hogy 9 betegben 11 aminosav substitutio fordult elő a HBV polimeráz rt domain-jén. A genotípiás adefovir rezisztencia kumulatív előfordulása 6.4 ill. 25.4% volt a 12. ill. 4. hónap elteltével. E munkacsoport eredményei szerint adefovirral kezelt, lamivudin rezisztens betegekben az adefovir-mutáció kialakulása hamarabb lép fel és gyakoribb, mint az előző tanulmányokban ismertetett nucleosid/nucleotid kezelés naiv betegek esetében.

A **tenofovir disoproxil fumarate (TDF)** (Viread) a HIV hatékony gyógyszere, mely HBV fertőzésben is hatékonyan tűnik, és igen gyors és tartós víruscsökkenést okoz. Mind a tenofovir disoproxil fumarate (TDF), mind az adefovir dipivoxil (ADV) az USA-ban a HIV-1 és HBV kezelésére törzskönyvezett gyógyszer. Peters MG és mtsai (32) HIV és HBV fertőzött betegeiken végzett 48 hetes randomizált, kontrollált vizsgálatban azt találták, hogy mindkét szer (TDF: 300 mg/die, ADV: 10 mg/die) klinikailag jelentős HBV DNA kópiaszám csökkenést hozott, és ebben a betegcsoportban is biztonsággal volt adható. Ismert, hogy 4-5 év adefovir kezelés mellett is 18-28%-ban alakul ki ADV rezisztenciát okozó polimeráz gén mutáció. Egy berlini munkacsoport (33) multicentrikus összehasonlító vizsgálatban 20 HBV betegben (közülük 18 HBeAg pozitív volt) vizsgálta napi 300 mg TDF hatását azután, hogy a betegek lamivudin rezisztencia miatt már átlag 15 hónapig kaptak ADV-t, de a vírus replikáció perzisztált ($>10^4$ kópia/ml). Vizsgálták a HBV polimeráz gén nucleotid/nucleosid analóg rezisztencia mutációit. Az átlag 3.5 hónapos követés alatt a 20 betegből 19-ben a HBV DNA kópiaszám a mérhetetlen (400 kópia/ml) szint alá csökkent. 4 betegben eltűnt a HBeAg, egyben anti HBsAg-re seroconvertálódott. A lamivudin rezisztens mutációk (6 beteg) nem rontották a TDF-re adott válaszkészséget. A szerzők nem detektáltak ADV rezisztens mutánsokat. A TDF tehát ígéretes gyógyszer a lamivudin rezisztens HBV fertőzés kezelésére.

Az **emtricitabine** (Emtriva) ugyancsak a HIV kezelésében használatos nucleoside analóg. Újabban a HBV fertőzés kezelésében is próbálják. Lim SG és mtsi Singapore-ból (34) egy három földrészen folytatott multicentrikus, placebo kontrollos vizsgálatban adták a szert napi 200 mg dózisban 48 héten át 167 nucleosid/nucleotid kezelés naív betegnek. 62%-ban észleltek szövettani javulást, 54%-ban lett detektálhatatlan a HBV DNA, és 65%-ban normalizálódott az ALAT. (A megfelelő placebo kontroll: 25, 2 és 25% volt) Az emtricitabine kezelés végén 13%-ban találtak rezisztencia-mutációkat. A követett betegekben a kezelés után 23%-ban észleltek recidívát. A szerzők konklúziója az, hogy az emtricitabine kezelés mind HBeAg pozitív, mind negatív betegekben hatékony és biztonságos. Lim SG egy másik munkacsoporttal (35) napi 200 mg emtricitabine-t 10 mg **clevudine**-nal együtt ill. magában adva 24 héten át 163 betegnek azt találta, hogy jelentős különbség a két karon nem volt (74 vs. 65%-ban tűnt el a HBV DNA), de a clevudinos karon a kezelés vége után 24 héttel szignifikánsan jobb virológiai és biokémiai választ találtak, tehát a clevudin hozzáadása az antivirális hatás tartósságát segítette.

A **clevudin** nucleosid analóg természetellenes β -L configurációval. Erős HBV ellenes antivirális aktivitása van, és in vitro E-B vírus ellenes hatása is. A mitochondrium struktúráját, a DNA tartalmát vagy funkciót nem befolyásolja. Lee HS és mtsai (36) 12 hetes clevudine kezelés (30 ill. 50 mg/die vs. placebo) antivirális hatásának mértékét és tartósságát vizsgálták 98 HBeAg pozitív betegben. A HBV DNA mérése és az ALT szint monitorozása alapján jelentős antivirális hatást észleltek, mely féléven át fennmaradt a kezelés elhagyása után.

A mesalazine nem csak IBD-ben használatos

Az elsősorban IBD-ben használatos 5-ASA gyulladáscsökkentő hatásának pathomechanizmusa mindmáig nem teljesen ismert. 1997-ben írták le először az 5-ASA (mesalazine, mesalamine) hatékonyságát diverticulosisban. Az elmúlt években több közlemény jelent meg e témában. Két érdekes randomizált, kontrollált vizsgálatot ismertetek 2006-ból a mesalazin nem IBD-ben történő alkalmazásáról. Az egyikben (37) olasz szerzők egy nyílt vizsgálatban a mesalazine-t magában ill. probiotikummal (*Lactobacillus casei*) együtt adták 90 betegnek, akiknek megelőzően rifaximinnel + mesalazinnal gyógyított, szövődmenymentes **diverticulitise** volt. A betegeket 3 csoportba randomizálták: M: mesalazin napi 1.6 g adagban; L: *L. casei* DG 16 milliárd naponta havi 15 napon át, LM: a kettő együtt. A betegek alábbi tüneteit értékelték: obstipatio, diarrhea, hasfájás, rectalis vérzés, nyákös széklet. Egy éves követés után a betegek 88.2%-a teljesen tünetmentes volt. A három csoport közti megoszlás beválasztás szerinti százalékban: M: 76.7%, L: 76.7%, LM: 96%. A betegek mindössze 11%-ában rekuráltak a tünetek. Mind a mesalazin, mind pedig a *Lactobacillus casei* alkalmasnak látszik a diverticulosis tüneteinek megelőzésében, de a kettő együtt még

hatékonyabb. Rodriguez-Torres M és mtsai (38) pilot studyban 13 **hasmenés**es, antiretroviralis kezelés alatt álló, HIV fertőzött betegnek adtak napi 2.4 g mesalamine-t 6 héten át placebo kontroll mellett. Colonoscopiával és biopsiával (BAI: biopsy activity index) ellenőrizték a betegeket, és rögzítették a tüneteiket (DAI: disease activity index). A 2. és 6. héten definiálták a betegek klinikai állapotát két index-szel: PGI: patient global improvement index és CGI: clinical global improvement. A hatodik hétre valamennyi index szignifikánsan javult a mesalamin csoportban a placebo csoporthoz képest. A mesalamin tehát hatékony a HIV-hez társuló krónikus hasmenés és mérsékelt aspecifikus colitis kezelésében.

Az IBD kezelésében alkalmazott új biológiai kezelések

Forrong a gasztroenterológia az IBD új biológiai terápiái területén. Az alábbiakban vázlatosan felsorolok néhány randomizált kontrollált vizsgálatot, melyekben a gyulladásos folyamat különböző fázisaiban beavatkozó, többnyire monoclonalis antitest típusú, ígéretes készítmények használatához kaptunk újabb meggyőző bizonyítékokat.

A TNF-alpha ellen ható **infliximab** (Remicade) ma már az IBD terápia része. Elsősorban indukciós, de krónikus kezelésben is használatos Crohn betegségben, továbbá colitis ulcerosa bizonyos eseteiben, valamint refrakter coeliakiában is vannak adatok előnyeire. Az **adalimumab** (Humira) TNF ellenes humán immunglobulin G1 (IgG1) monoclonalis antitest. A CLASSIC-I vizsgálatban (39) 299 mérsékelt vagy súlyos, anti TNF szerrel még nem kezelt Crohn beteg 2 héten belül 2x sc. adott 40/20, 80/40 ill. 160/80 mg adalimumab hatását vizsgálták placebo kontrollal a remisszió indukálásában. A remissziós ráta a 4 csoportban 18, 24, 36 ill. 12% volt. A mellékhatások közül csupán a lokális reakciókban tért el a 3 kezelési csoport a placebo csoporttól. Ebben a betegcsoportban tehát az adalimumab dóziszfüggően hatékony volt a remisszió indukációjában, és a betegek a készítményt jól tolerálták.

A **CDP571** humanizált anti TNF-alfa monoclonalis antitest. Feagan BG és mtsai (40) 271 steroid dependens Crohn betegnek adtak 32 héten át, 8 hetente 10 mg/kg iv. CDP571-t placebo kontrollal. A vizsgálat végpontja a steroid elhagyhatósága volt a 36. héten (CDAI 220 alatt). A kezelt betegek 29.3, a placebo-betegek 36.7%-ában volt elhagyható a steroid kezelés, ami a CDP571 hatástalanságát mutatta a steroid spórolásban.

Az adhesiós molekulák gátlásával hat az **alicaforsen** (ISIS 2302), egy oligodeoxynucleotid, mely szekvencia-specifikusan csökkenti az intercellularis adhesiós molecula 1 mRNS szintjét. Miner PB jr. és mtsai (41) nyílt vizsgálatban 15 aktív colitis ulcerosás betegnek éjszakai beöntés formájában adtak 6 héten át napi 240 mg alicaforsent. Mérték a plasma és a colon szövetminta alicaforsen tartalmát. A betegek reakciókészségét az aktivitási index, endoscopy és egyéb vizsgálatok segítségével mérték. A plazmakoncentráció mérés alapján az átlagos biohasznosulás igen alacsony volt (az iv. adásból ismert AUC érték 0.6%-ánál kevesebb volt). A colonszövetben a koncentráció nagyságrendekkel nagyobb volt. A kezelés végére a DAI 46%-kal csökkent, és 33%-ban észlelték a nyálkahártya teljes gyógyulását. Az alicaforsen enema tehát tehát kitűnő lokális kezelés minimális systemás hatással colitis ulcerosában. Ugyanez a munkacsoport (42) egy másik vizsgálatban enyhe és mérsékelt, aktív bal colonfél colitis ulcerosás betegekben az alicaforsen enemát mesalazin enemával vetette össze. 55 beteg kapott éjszakai beöntés formájában 120 mg, 50 beteg 240 mg alicaforsent, és 54 beteg 4 g mesalazint 6 héten át. Ezt egy 24-hetes megfigyelés követte. A vizsgálat primer végpontja a DAI a 6. héten. Másodlagos végpontok: a klinikai javulás, remisszió, relapsus. A primer végpontban nem volt szignifikáns különbség a vizsgálati karokon. Azonban az alicaforsennel kezelt csoportokban a válasz 2-3x tovább tartott (128 ill. 146 napig a mesalazin 54 napjával szemben). A 240 mg-os alicaforsen csoportban 24%-ban észleltek komplett nyálkahártya gyógyulást, szemben a mesalazin csoport 17%-ával. Egy holland II. fázis vizsgálatban (43) az alicaforsen beöntés minimális hatékony dózist keresték enyhe és mérsékelt bal colonfél colon ulcerosában. 112 beteget randomizáltak 6 héten át adott, 4 különböző dózisu alicaforsen beöntésre, ill. placebo. Az elsődleges végpont a betegség aktivitási indexe volt, és ebben nem találtak különbséget az egyes karokon. A 18. és 30. post-terápiás követési hétre

azonban a 240 mg alicaforsennel kezelt betegeknel a betegség aktivitási index sokkal alacsonyabb maradt az alaphoz képest, mint a placebo csoportban (51 vs 18, ill. 50 vs 14%). A gyógyszer biztonságos volt, a betegek jól tolerálták, és úgy tűnik a tartós válasz alapján, hogy betegség-módosító hatása van.

A **daclizumab** (Zenapax) az interleukin 2 receptor (CD25) elleni humanizált monoclonalis antitest. Aktív colitis ulcerosás betegek indukciós kezelésében próbálták ki (44). 159 mérsékelt colitises betegnek adtak a 0. és 4. héten 1mg/kg-t iv, ill. a 0., 2., 4. és 6. héten 2 mg/kg-t iv. A primer végpont a 8. hétre elért remisszió volt. Az első csoportban a betegek 2%-a, a másodikban 7%-uk, a placebo karon 10%-uk jutott remisszióba. A leggyakoribb mellékhatás a nasopharyngitis (14.6%) és láz (10.7%) volt. Tehát ebben a mérsékelt aktivitást mutató colitis ulcerosás betegcsoportban a daclizumab nem indukált remissziót. A **basiliximab** (Simulect) is az interleukin-2 receptor blokádjá révén ható monoclonalis antitest. Angol szerzők (45) 7 súlyos és 13 mérsékelt aktivitású, steroid rezistens colitis ulcerosás betegnek nyílt, nem kontrollált vizsgálatban adtak egyszeri 40 mg basiliximabot standard steroid kezelés kíséretében. A 8. hétre a betegek 50%-a klinikai remisszióba került, és a 24. héten már 65% volt a remisszióba került betegek aránya. 5 betegnél kellett colectomiát végezni, és egy szorult cyclosporin kezelésre. A kezelést jól tolerálták, bár 2 betegnél herpes zoster alakult ki. A basiliximab tehát ígéretes a mérsékelt, steroid resistens colitis ulcerosa kezelésében, és az egyszeri dózis prolongált remisszióhoz vezet.

Herrlinger KR és munkatársai (46) **rekombináns humán interleukin-11-t** (rhIL-11) próbálták ki enyhe és mérsékelt Crohn betegségben. 12 héten át adták heti 1 mg-os dózisban sc. placebo steroiddal együtt, összevetve placebo injectióval plusz 60 mg/die prednisolonnal kezelt betegekkel. A steroid dózist egy hét után csökkentették. 30 beteg kapta a gyógyszereket 12 héten át. Az rhIL-11-t a betegek jól tolerálták, de szignifikánsan gyengébb hatása volt a rövidtávú remisszió indukcióban, mint a steroidnak. A remisszió 3 hónapos fenntartásában mindkét kezelés gyengének bizonyult.

A gamma interferon potens proinflammatorikus cytokin, mely részt vesz a Crohn betegség gyulladásos folyamataiban. A **fontolizumab** humanizált anti-interferon-gamma antitest (huZAF). A GUT augusztusi számában jelent meg 2 vizsgálat eredménye a fontolizumabról Crohn betegségben holland ill. osztrák szerzők tollából. A holland vizsgálatba (47) 133 mérsékelt és súlyos (CDAI: 250-450) aktivitású Crohn beteget vontak be. A betegek 4 vagy 10 mg/kg fontolizumabot ill. placebot kaptak egy vagy 2 alkalommal 28 nap elteltével. A végpontok: biztonságosság, klinikai válasz (CDAI legalább 100-zal csökken) és a remisszió (CDAI 15 alá megy). Egy dózis után a 28. napon nem volt szignifikáns különbség a végpontokban az egyes karokon. A két dózist kapó betegeken azonban az 56. napra a placebohoz képest megduplázódott a klinikai válasz mindkét dózis esetén. A kezeléssel biztosan összefüggésbe hozható súlyos mellékhatás nem fordult elő. A fontolizumab tehát kétszer alkalmazva 4 vagy 10 mg/kg adagban hatékonynak tűnik az aktív Crohn betegség kezelésében. Az osztrák szerzők (48) az emelt dózisú fontolizumab adagolásának, tolerálhatóságának és biztonságosságának meghatározását tervezték mérsékelt és súlyos Crohn betegségben. 45, 250-450-es CDAI aktivitású Crohn beteget randomizáltak egyszeri 0.1, 1.0 ill. 4.0 mg/kg dózisú fontolizumab ill. placebo adására. Azokat a betegeket, akiknél klinikai választ kaptak, újra randomizálták a 29. naptól az eredeti dózis felének 4 hetenkénti, ill. placebo adására további 3 alkalommal. A vizsgálat primer végpontja a biztonságosság és tolerálhatóság volt, de vizsgálták a szer immunogenitását, klinikai aktivitását, farmakodinamiás hatását. A betegek a kezelést általában jól tűrték. A magasabb dózisok mellett kicsit több volt az influenzaszerű tünet, hányás, asthenia. 2 súlyos mellékhatás fordult elő, de ezek a Crohn betegség rosszabbodásából adódtak. Egy betegben detektáltak fontolizumab elleni antitestet. A betegség aktivitási paraméterekben az egyes betegcsoportok között nem volt különbség, a placebo ágon 60% válaszadót és 40% remissziót észleltek. A 29. napra a legelőnyösebb változások (CRP csökkenés, endoscopos javulás) a legnagyobb dózis mellett álltak be. A fontolizumab tehát jól tolerálható és minimálisan immunogen 4 mg/kg dózsig emelve.

A **tacrolimus** (FK506) közel 20 éve ismert, elsősorban transplantatio során használt T-sejt ellenes hatású makrolid immunosuppressív szer. Az IBD refrakter formáiban használatos. Baumgart DC és munkacsoportja (49) hosszútávú hatásosságát és biztonságosságát vizsgálta. Retrospektíve átnézték 53 felnőtt IBD-s betegüket (11 Crohn, 40 CU és 2 pouchitis), közülük 18 steroid dependens, 35 steroid refrakter volt. A tacrolimust 0.1 mg/kg/nap adagban orálisan (2 esetben kezdetben iv. 0.01 mg/kg/nap) adták. A betegek 77%-a azathioprint is kapott. A kezelést átlagosan 25 hónapig folytatták. A betegeket átlag 39 hónapig követték – módosított klinikai aktivitási index-szel (M-CAI) jellemezve állapotukat. A CU-s betegek 78%-ánál, a CD-s betegek 90%-ánál és mindkét pouchitis-es betegnél azonnali klinikai választ észleltek, és a betegek 30 napon belül remisszióba kerültek. A CU-s és CD-s betegeknél a M-CAI statisztikailag szignifikánsan csökkent. A CU-s betegek 22.5%-ánál vált szükségessé a colectomia a kezelés megkezdését követő 1.6-41.3. hónapban. A steroid szedő betegek 90%-ában a steroid csökkenthető vagy elhagyható volt. Mellékhatások: átmeneti sekrémelkedés, tremor, paraesthesia, hyperkalaemia, hypertonia, opportunisták fertőzések – mindössze 1-5%-ban fordultak elő. Refrakter IBD-ben biztonságos és hatékony a hosszútávú tacrolimus kezelés. Egy japán munkacsoport (50) hasonlóan refrakter colitis ulcerosás betegekben a remisszió indukciójában hatékonynak és biztonságosnak találta a per os tacrolimust. A hatékonyság dóziszfüggő volt, a hatékony céldózis kéthetes kezelésben 10-15 ng/ml.

A **ghrelin** egy növekedési hormon releasing peptid, melynek potenciális endogen gyulladás-csökkentő hatása van. Trinitrobenzene sulphattal előidézett kísérletes colitisben, egérben vizsgálták spanyol szerzők (51) a ghrelin hatását. A ghrelin jelentősen javította a colitis klinikai képét, növelte a túlélést. Downregulálta a gyulladásos és Th1 típusú immunválaszt számos gyulladásos mediátor modulálásával. Több szinten javította a mucosa immuntoleranciáját. A szerzők ígéretesnek látják a ghrelint a Th-1 mediált betegségek (Crohn, RA, SM) kezelésében.

Motilitásra ható gyógyszerek

A **lubiprostone** (Amitiza) szájon át szedhető biciklikus zsírsav, mely szelektíven aktiválja a gastrointestinalis hám apicalis membránjának 2-es típusú chlorid-csatornáit (CIC-2) (52). Ezáltal megnöveli a bél folyadék kiválasztását. Megelőző III fázisú multicentrikus vizsgálatokban már igazolódott a lubiprostone hatása idiopathiás obstipatióban, növelte a spontán bélmozgások frekvenciáját, javította a széklet állagát, csökkentette az obstipatio tüneteit. A betegek jól tolerálták 2x24 mcg dózisban, 30%-ban észleltek émelygést. Camilleri és mtsai a Mayo Klinikáról (53) abból kiindulva, hogy a lubiproston gyomorfunkcióra és teljes bél-transitra gyakorolt hatása emberben még nem tisztázott, 30 egészséges önkéntesen végzett randomizált, kontrollált, összehasonlító vizsgálatot. 2x24 mcg lubiproston hatását vizsgálták placebo kontrollal. A transitot scintigráfias módszerrel (aktív szénre adszorbeált ^{111}In), a gyomorvolumen SPECT-tel ($^{99\text{mTc}}$ kolloid kénnel jelölt étel) és a MTV-t (maximális tolerálható volumen) és postprandialis tüneteket ensure ivási teszttel és tünet-skálával mérték.

A lubiproston gyorsította a vékonybél és colon transitot, megnövelte az éhomi gyomor volument, és lassította a gyomor ürülését. Csökkentette a maximális tolerálható volumen értékét a placebohoz képest. Az MTV így is a normál tartományon belül maradt. A postprandiális gyomorvolumenre nem volt hatással, nem rontotta a postprandialis tüneteket, de 30 perccel a teljes teltséget okozó étel fogyasztása után már csökkentette a teltséget. Midezek alapján alkalmas az obstipatio kezelésére. A lubiproston (és a protonok: szelektív CIC-2 agonisták) izgalmas hatását elemzik egy experimentális cikkben Moeser A és mtsai (54). Ismert, hogy a PGE₂ a bél nyálkahártya barrier funkcióját a chlorid secretio és paracellularis permeabilitás befolyásolásával javítja, és ez a 2-es típusú chlorid csatornákon keresztül valósul meg. A szerzők ischaemiásan károsított sertés ileumon vizsgálták a lubiproston hatását, és azt találták, hogy transepithelialis resistenciát dóziszfüggően fokozta, szignifikánsan csökkentette a normális nyálkahártyáénak megfelelő szintig a mucosa felől a serosa felé irányuló 3H mannitol fluxot, és visszaállította az occludint a szoros

junctionokhoz. A protonoknak tehát szelektív szerepe lehet az ischaemiás nyálkahártya károsodások gyógyításában.

Új motilitásfokozó szer a **renzapride** (BRL24924), mely 5HT₄ (full) agonista és 5HT₃ antagonist. Jan Tack és mtsai (55) pilot vizsgálatban 17 obstipatio predomináns IBS-s betegnek adtak placebo kontroll mellett napi 1x vagy 2x2 mg renzapride-ot 28 napon át. Mérték a colon transit időt és regisztrálták a betegek panaszait. A renzaprid lecsökkentette a gastrintestinalis tranzitidőt (plac: 2.9"1.6, rens. 1x: 2.6"1.4, rens. 2x: 1.9"1.6 nap). A 2x-i dózis a placebohoz képest szignifikánsan gyorsította a segmentalis colon-transitot a coecumban, colon ascendensben valamint a colon descendensben. Csökkentette a hasfájást, növelte a hasfájásmentes napok számát, és javította a széklet konzisztenciáját. Placebohoz képest nem volt több mellékhatás renzapride mellett. Lehet, hogy újabb ígéretes szer az obstipatio domináns IBS kezelésére.

COX-2 gátlás

A rofecoxib volt az első adenoma prevenció szempontjából vizsgált szelektív COX-2 gátló, a vizsgálatot azonban félbehagyták cardiovascularis rizikót növelő hatása miatt, és az FDA bevonta a gyógyszert. A celecoxibnél is észleltek hasonló mellékhatást, ezért két nagy celecoxib vizsgálatot (APC és PreSAP) is leállítottak, és leközltek az észlelt cardiovascularis hatásokat. A New Eng J Med 2006. augusztusi számában az APC és PreSAP tanulmány primer végpontokra vonatkozó eredményeit közltek, azaz a **celecoxib** hatását a colorectalis adenoma ill. carcinoma megelőzésében.

Az APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) (56) vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akiknél már colorectalis adenoma eltávolítás történt. A betegeket a kisdózisú aspirin-szedés tekintetbe vételével randomizálták 3 csoportba. 679 beteg kapott placebót, 685 beteg napi 2x200, 671 beteg napi 2x400mg celecoxibot 3 éven át. A randomizálást követően egy és három év múlva végeztek colonoscopiát. Az egyes csoportokban összehasonlították az újonnan kialakult adenomák előfordulását. A kontroll colonoscopy 1 év múlva a betegek 89,5%-ánál, 3 év múlva 75,7%-ánál történt meg. Az új adenomák kumulatív előfordulása 3 évnél a placebo csoportban 60,7% volt, a 2x200-as celecoxib csoportban 43,2% és a 2x400-as csoportban 37,5%. Súlyos nem kívánt esemény a placebo csoportban 18,8%-ban fordult elő szemben a celecoxib szedők 20,4 ill. 23%-ával. A placeboval összehasonlítva a celecoxib megnövelte a betegek cardiovascularis rizikóját (az alacsony dózis esetén a rizikóarány 2,6;95% fiducia intervallum, 1,1-6,1; a magas dózisonál a rizikóarány 3,4;95% fiducia intervallum, 1,5-7,9). A szerzőknek azt a következtetést vonták le, hogy bár a celecoxib a colorectalis adenomák hatékony megelőzési lehetősége lenne, a cardiovascularis események gyakoribbá válása miatt rutinszerűen nem ajánlható ebben az indikációban.

A másik 3 éves multicentrikus randomizált, kettős vak vizsgálat (PreSAP) (57) 3 éven át adott napi 400 mg celecoxib (Celebrex) hatását vizsgálta 32 ország 107 centrumában 1561 betegen, akiknél coloectalis adenoma eltávolítás történt. Miután a colorectalis rákokban és adenomatosus polypusokban COX-2 overexpressio figyelhető meg, a COX-2 gátlástól a tumorok recidivájának csökkenése várható. 933 beteg szedte a celecoxibot, 628 kapott placebot. A vizsgálat primer végpontja az 1 ill. 3 év után végzett colonoscopy során talált adenoma volt. 1 év után a betegek 88,7%-ánál, 3 év után 79,2%-uknál végezték el a colonoscopiát. A három év alatt detektált adenomák kumulatív aránya a celecoxib csoportban 33,6% volt szemben a placebo csoport 43,9%-ával (relatív rizikó: 0,64;95% fiducia intervallum, 0,33-0,73; P<0,001). Súlyos cardiovascularis esemény a celecoxib csoportban 2,5%-ban fordul elő, a placebo csoportban 1,9%-ban (relatív rizikó 1,30; 95% fiducia intervallum; 0,65-2,62). Tehát a napi 400 mg celecoxib szignifikánsan csökkentette a colorectalis adenoma előfordulását 3 évvel polypctomia után. (A munkának magyar résztvevője is volt!)

Az IBD-s betegek gyakori reumatológiai panaszai esetén komoly gondot jelent a NSAID adás, mert gyakran az alapbetegség fellángolásához vezet. Az **etoricoxib** (Acroxia) egy magas COX-2 szelektivitású NSAID, melyet El Miedany és munkatársai (58) ismert IBD-s (50% CU, 50% Crohn) betegeknek adtak multicentrikus, kettős vak, placebo kontrollos vizsgálatukban annak eldöntésére, hogy fokozza-e a gyógyszer az alapbetegség aktivitását. A gyógyszert reumatológiai panaszok esetén adták 20-120 mg-os dózisban, a panasztól függően. 76 beteget vizsgáltak, 70 beteg kapott placebot. A kezelés kezdetekor valamint 1 és 3 hónapos kezelés után mérték az IBD aktivitását és a mellékhatásokat. Az alapbetegség aktiválódása esetén a NSAID-ot elhagyták. Az etoricoxib-szedő és kontroll csoport között nem volt szignifikáns különbség. A betegek 10.53%-a észlelte az IBD súlyosbodását, és hagyta abba a kezelést, a kontroll csoportban ez a szám 11.43% volt. Az átlagos betegség aktivitási index egyik csoportban sem változott. Mindkét betegcsoportban a betegek 88%-a számolt be arról, hogy megelőzően PPI-vel együtt kapott NSAID kezelés az alapbetegség fellángolásához vezetett. Azon betegeknél, akiknek abba kellett hagyniuk a gyógyszereszedést, a mellékhatások az első hónapban jelentkeztek. A szerzők megállapítják, hogy az etoricoxib biztonsággal adható az IBD-s betegek nagy részének, nem okozza az alapbetegség fellángolását vagy gastrointestinalis komplikációt. (Megj: vajon javultak-e a placebotól a reumatológiai panaszok?)

Savgátlók

A PPI-k kitűnő hatásainak legfőbb tényezője a protonpumpa irreverzibilis gátlása. Azonban leírtak olyan gyomornyálkahártya védő PPI hatásokat is – apoptosis gátlás, gyulladáscsökkentés, szabadgyökfogó hatás – melyek nem magyarázhatók a protonpumpa gátlással. Mindezek a PPI-k **antioxidáns** effektusára utalnak. Ennek igazolására végzett vizsgálatot Becker JC és munkacsoportja (59). Az antioxidáns védelemben és főként a vascularis védelemben központi szerepet játszik egy mediátor, a HEME-oxygenase-1 (HO-1). Humán sejtkultúrákon (gyomornyálkahártya hámsejt és endothelsejt) monitorozták a HO-1 expressziót és a következményes szabadgyök-képződést **omeprazole és lansoprazole** jelenlétében. Mindkét szer csökkentette a szabadgyök képződést, a lansoprazol kifejezettebben, mint az omeprazole. A 2 PPI oxidatív stressz elleni védő hatását antagonizálni lehetett ZnBG-vel (Zn-deuteroporphyrin 2,4-bis glycol), ami egy HO-1 inhibitor. Mindkét PPI erősen indukálta a HO-1 expressziót az (mRNA és protein szint), és fokozták a HO-1 aktivitását. A PPI-knek ezt a hatását nem antagonizálták a COX-gátlók. Eredményeik arra utalnak, hogy a vizsgált PPI-k (omeprazole és lansoprazole) antioxidáns hatással rendelkeznek, és ez a HO-1 antioxidáns védő fehérjén keresztül valósul meg, nemcsak a gyomornyálkahártya epithelen, hanem az endothelen is. A PPI-k-nek ez a hatása független a protonpumpa gátlástól, és biztosan szerepet játszik a gyomorvédelemben, különösen a NSAID gastropathia ellen. Lehet, hogy a PPI-ket még a vasoprotectionban is használni fogjuk!

Új H₂-receptor antagonistá a **lafutidine**. Mind a postprandiális nappali, mind az éjszakai savszekréciót gátolja, és állatkísérletben mucosa-védő hatását is igazolták. Egy japán munkacsoport (60) hat egszseséges fiatal önkéntes férfin végzett vizsgálatot 10 mg lafutidine, 20 mg famotidine ill. kontrollként víz adásával per os, 30 perccel egy standard étkezés után. Mérték a gastrointestinalis peptidek szintjét. Mindkét H₂RA emelte az intragastricus pH-t, de a lafutidine adást követően szignifikánsan nőtt a plazma calcitonin gene-related peptide (CGRP) és somatostatin szintje. A lafutidinek ez a hatása szerepet játszhat a postprandiális savgátlásban és gyomorvédelemben.

Statinok a gastroenterológiában

A statinok a kardiológiában egyre szélesebb körben használatosak a cardiovascularis betegségek primer és secunder prevenciójában, újabban acut coronaria syndromában. A zsírmáj (NAFLD-non alcoholic fatty liver disease) a metabolikus syndroma része, következménye lehet a NASH (nem alkoholos steatohepatitis), majd az esetek egy részében májcirrhosis. Effektív kezelés nincs. Spanyol szerzők (61) az **atorvastatin** hatását vizsgálták dyslipidaemiás, NAFLD-s betegeken. 25 bevont betegük közül 22 teljesítette a vizsgálatot. A betegek egy éven át kaptak lipid-szintjüktől függően 10-80 mg

atorvastatin, és a BMI, serum lipidek, májfunkciók mérésével és a máj UH-vizsgálatával regisztrálták állapotukat 3 havonta. A vizsgálat végpontja a májenzimek normalizálódása és a máj denzitás-változása volt. 6 hónap elteltével a betegek 36.3%-ának normalizálódtak a transaminase értékei. A többiek még 12 hónapig szedték a statint, és akkor további 20%-uknál lehetett normál transaminase értéket mérni, de a többiekénél is 10%-kal javultak az értékek. Az átlagos se chol 268.5"44.2-ről 186.8"14.4-re csökkent. A BMI is csökkent, de a betegek a vizsgálat során diétáztak. Mellékhatást nem észleltek. A szerzők tehát hatékonynak és biztonságosnak találták és ajánlják az atorvastatin hyperlipidaemiával együtt járó zsírmáj esetén.

A geranylgeranyl transferase egy olyan enzimfehérje, mely szerepet játszik a sejtdifferenciálódásban és sejtnövekedésben. Egy 2005-ben megjelent közlemény szerint a HCV RNA replikációt a gazdaszervezet geranylgeranylációja és zsírsavak regulálják. A sejtfehérjék geranylgeranylációjának gátlása gátolja a vírus replikációját. A HMG-CoA reduktáz gátlók közül elsőként a lovastatinról igazolódott ez a hatás. Ikeda és mtsai (62) kifejlesztettek egy rendszert (OR6 assay) mellyel pontosan tudják sejtenyészetben mérni a HCV RNA replikációt. Ebben a rendszerben 5 statinnak (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, simvastatin és pravastatin) tudták vizsgálni az anti HCV aktivitását. A HCV replikációt legerősebben a **fluvastatin** gátolta. Az atorvastatin és simvastatin hatása mérsékeltebb volt. A lovastatin hatása volt a leggyengébb. Ezt a hatást mevalonate vagy geranylgeraniol hozzáadása a rendszerhez felfüggesztette. Meglepő módon a pravastatinnak semmi hasonló hatása nem volt. Az interferon és statinok együttadása esetén a vírusreplikáció gátlás kifejezettebb volt. Az eredmények felvetik annak lehetőségét, hogy a statinok, elsősorban a fluvastatin adása interferonnal kombinálva hatékony szer lehetne a HCV hepatitis kezelésében.

Egy másik közleményben californiai szerzők (63) a statinok **hepatotoxicitását** vizsgálták C hepatitises, hyperlipidaemia miatt kezelt betegekben. Három, kor, nem és BMI alapján hasonló betegcsoportban nézték a biokémiai változásokat egy éven át:

1. 166 anti HCV pozitív, hyperlipaemiás, statin szedő beteg
2. 332 anti HCV pozitív beteg, aki nem szedett statint
3. 332 anti HCV negatív, hyperlipaemiás, statin szedő beteg.

A statin kezeléssel levő májbetegekben gyakoribb volt az enyhe és mérsékelt májenzimemelkedés, mint a statint nem szedő csoportban (22.9 vs. 13.3%), de kevesebb volt a súlyos változás (1.2 vs. 6.6%). A statin kezelést kapó 2 betegcsoportban nem volt szignifikáns különbség sem az enyhe, mérsékelt és súlyos biokémiai változások, sem a terápia megszakításának szükségessége között. A szerzők véleménye szerint C hepatitisben sincs magasabb rizikója a statin hepatotoxicitásnak, a kezelés biztonságosan adható.

Portális hypertonia, ascites

Májcirrhosisban a portális hypertensioért részben a cyclicus guanosine 3',5' monophosphate (cGMP)-nitric oxide rendszer dysregulatioja is felelős. A szerzők (64) a phosphodiesterase-5 gátlás (**varde-nafil**) hatását vizsgálták cirrhosis okozta portális hypertoniában. 18 egészséges és 18 Child A cirrhosisos betegnek adtak szájon át 10 mg vardenafil, és előtte, majd utána 1 és 48 órával doppler sonographiával mérték a hepatikus és splanchnikus véráramlást, a vérnyomást és pulzust. 5 betegben invazív módszerrel mérték a vena hepatica szabad nyomását és wedged pressure-jét. A portális venás flow a betegekben 0.82 l/min-ről 26%-kal nőtt, az egészségesekben 0.75 l/min-ről 19%-kal. Szignifikánsan emelkedtek az a. coeliaca és a. hepatica ellenállás-értékei. A systemás vérnyomás csökkent. Az 5 cirrhosisos beteg közül 4-ben csökkent a vena hepatica wedged pressure gradiense. A bevétel után 1 órával mért vardenafil plazma szintek a cirrhosisos betegekben magasabbak voltak. (14 vs. 9 mcg/l). Lehet, hogy a vardenafil új terápiás eszköz lesz a portális hypertonia kezelésében, mert a phosphodiesterase gátlás a sinusoid ellenállás csökkentésével növeli a portális áramlást és a csökkenti a portális nyomást. (Megj.: vardenafil a merevedést javító Levitra hatóanyaga.)

A szelektív vasopressin antagonisták (pl. tolvaptan) aquareticumok, melyek elsősorban a

chronicus szívelégtelenség és a hyponatraemia kezelésének ígéretes szereit. A vesében gátolják a vasopressin okozta vízreabsorptiót. Ilyen szelektív **V2 receptor antagonistá az RWJ-351647**. Baltimore-i szerzők (66) furosemid és spironolacton kezelésén lévő asciteses, májcirrhosisos betegeiknél vizsgálták az RWJ-351647 egyszeri orális dózisának biztonságosságát és tolerálhatóságát placebo kontroll mellett. 24 betegnél alkalmaztak egyszeri 1, 2 ill. 5 mg-t. A szer az együtt adott diureticumok farmakokinetikáját nem befolyásolta. Dózisfüggően nőtt a diuresis és a szabad víz clearance és csökkent a vizelet osmolalitás, az 5 mg-os dózissal elérve a szignifikáns hatást placebohoz képest. A RWJ-351647 adás után 24 órával 4 beteg súlya csökkent több mint 2 kg-mal. A placebohoz képest nem volt több mellékhatás, és az aquaresis ellenére nem változtak szignifikánsan sem a vérkémia, sem a VP és renin értékek. A RWJ-351647 tehát diuretikumokkal kezelt ascites esetén hatékony és jól tolerálható aquareticumnak tűnik.

A **bosentan** (Tracleer) nem szelektív endothelin receptor antagonistá (endothelin A/B), melyet próbáltak bevezetni a súlyos szívelégtelenség kezelésébe (REACH-1, ENABLE), és hatékonynak tűnik a pulmonalis hypertonia enyhítésében. A portopulmonalis hypertonia igen magas mortalitással járó betegség. Egy svájci és egy osztrák munkacsoport (66, 67) számol be 1-1 cirrhosisos férfibetegről, akiknek jelentős pulmonalis hypertensio súlyosbította állapotát. Az egyik, 41 éves betegnek veseelégtelensége is volt, és bosentan alacsony dózisait (napi 2x 31.25 majd 62.5 mg) alkalmazva a beteg perctérfogata nőtt, vesefunkciós értékei javultak, nem szorult oxygenre, teljesítőképessége javult, és Child C cirrhosisa B stádiumba került. A másik, 76 éves, C hepatitises, cirrhosisos beteg teljesítőképessége 2 hetes bosentan kezelés után klinikailag jelentősen javult, és NT-proBNP szintje 4928-ról 640 ng/ml-rs csökkent. Mindkét szerző ígéretesnek látja a bosentan adását cirrhosisal együtt járó pulmonalis hypertonia kezelésében.

A végstádiumú májbetegség másik súlyos szövődménye a hepatorenalis syndroma, melynek kezelésében az utóbi években a **terlipressin**ről (triglycil lysin vasopressin, Glypressin), erről a vasopressin analógról jelent meg számos közlemény. Fabrizi és mtsai (68) meta-analízist végeztek a témából. Összesen 154 esetet feldolgozó 10 klinikai vizsgálatot elemeztek, ezek közül csupán 2 volt randomizált, kontrollált tanulmány. Terlipressin kezelésre reagáló betegek közös aránya 0.52 volt (95% CI, 0.42;0.61), $P=0.0001$; $I^2=24.6\%$. A válaszadók közül a terlipressin elhagyása utáni visszaesés összesített aránya 0.55 volt (95% CI; 0.40; 0.69), $P=0.00001$; $I^2=44.3\%$. A drop-out arány 0%. A mellékhatások összesített aránya 0.29 (95%;CI 0.17; 0.42), $P<0.0001$, $I^2=66.6\%$. A mortalitás összesített esélyaránya (OR) azok esetében akik nem voltak responderek 5.746 volt (95%CI, 1.5;21.9). Nem találtak olyan prediktív tényezőt, mellyel előre lehetett volna jelezni a respondereket. A meta-analízis szerint tehát a terlipressin hatékony és biztonságos kezelés hepatorenalis syndromában, de sajnos elhagyása után magas a visszaesők aránya. Indiai szerzők (69) randomizált, kontrollált pilot vizsgálatukban 40 cirrhosisos, asciteses betegnél a paracentesist követően hasonlították össze a terlipressin hatását az albumin pótlás hatásával a keringési paraméterekre, vesefunkcióra: az effektív artériás térfogat, amit a plazma renin és aldosteron aktivitásával monitoroztak, egyik betegcsoportban sem csökkent, a veseparaméterek nem romlottak. Nem találtak szignifikáns különbséget a két betegcsoportban. A terlipressin tehát ugyanolyan hatékony a paracentesist követő keringésromlás kivédésben, mint az albumin infusio.

Irodalom:

1. Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Jan 1;23 (1):35-44.
2. Wong WM, Gu Q, Chu KM, Yee YK, Fung FM, Tong TS, Chan AO, Lai KC, Chan CK, Wong BC. Lansoprazole, levofloxacin and amoxicillin triple therapy vs. quadruple therapy as second-line treatment of resistant *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 1;23 (3):421-7.
3. Giannini EG, Bilardi C, Dulbecco P, Mamone M, Santi ML, Testa R, Mansi C, Savarino V. A study of 4 – and 7 – day triple therapy with rabeprazole, high-dose levofloxacin and tinidazole rescue treatment

- for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Jan 15;23 (2):281-7.
4. Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, Chey WD. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta- analysis. *Am J Gastroenterol.* 2006 Mar;101 (3):488-96.
 5. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, Moreno-Otero R, Pajares JM.: Third-line rescue therapy with levofloxacin is more effective than rifabutin rescue regimen after two *Helicobacter pylori* treatment failures. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Oct 10.
 6. Gisbert JP, Castro-Fernandez M, Bermejo F, Perez-Aisa A, Ducons J, Fernandez-Bermejo M, Bory F, Cosme A, Benito LM, Lopez-Rivas L, Lamas E, Pabon M, Olivares D; The H. pylori Study Group of the Asociacion Espanola de Gastroenterologia. Third-line rescue therapy with levofloxacin after two H. pylori treatment failures. *Am J Gastroenterol.* 2006 Feb;101 (2):243-7.
 7. Antos D, Schneider-Brachert W, Bastlein E, Hanel C, Haferland C, Buchner M, Meier E, Trump F, Stolte M, Lehn N, Bayerdorffer E. 7-day triple therapy of *Helicobacter pylori* infection with levofloxacin, amoxicillin, and high-dose esomeprazole in patients with known antimicrobial sensitivity. *Helicobacter.* 2006 Feb;11 (1):39-45.
 8. Nista EC, Candelli M, Zocco MA, Cremonini F, Ojetti V, Finizio R, Spada C, Cammarota G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Levofloxacin-based triple therapy in first-line treatment for *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Gastroenterol.* 2006 Sep;101 (9):1985-90.
 9. Giannini EG, Bilardi C, Dulbecco P, Mamone M, Santi ML, Testa R, Mansi C, Savarino V. Can *Helicobacter pylori* eradication regimens be shortened in clinical practice? An open-label, randomized, pilot study of 4 and 7-day triple therapy with rabeprazole, high-dose levofloxacin, and tinidazole. *J Clin Gastroenterol.* 2006 Jul;40 (6):515-20.
 10. Murakami K, Sato R, Okimoto T, Watanabe K, Nasu M, Fujioka T, Kodama M, Abe T, Sato S, Arita T. Effectiveness of minocycline-based triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006 Jan;21 (1 Pt 2):262-7.
 11. Graham DY, Abudayyeh S, El-Zimaity HM, Hoffman J, Reddy R, Opekun AR. Sequential therapy using high-dose esomeprazole-amoxicillin followed by gatifloxacin for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Sep 1;24 (5):845-50.
 12. Miehlik S, Hansky K, Schneider-Brachert W, Kirsch C, Morgner A, Madisch A, Kuhlisch E, Bastlein E, Jacobs E, Bayerdorffer E, Lehn N, Stolte M. Randomized trial of rifabutin-based triple therapy and high-dose dual therapy for rescue treatment of *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Jul 15;24 (2):395-403
 13. Borody TJ, Pang G, Wettstein AR, Clancy R, Herdman K, Surace R, Llorente R, Ng C. Efficacy and safety of rifabutin-containing 'rescue therapy' for resistant *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Feb 15;23 (4):481-8.
 14. Taylor DN, McKenzie R, Durbin A, Carpenter C, Atzinger CB, Haake R, Bourgeois AL. Rifaximin, a nonabsorbed oral antibiotic, prevents shigellosis after experimental challenge. *Clin Infect Dis.* 2006 May 1;42 (9):1283-8.
 15. Pimentel M, Park S, Mirocha J, Kane SV, Kong Y. The effect of a nonabsorbed oral ntibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006 Oct 17;145 (8):557-63.
 16. Sharara AI, Aoun E, Abdul-Baki H, Mounzer R, Sidani S, Elhadj I. A randomized double-lind placebo-controlled trial of rifaximin in patients with abdominal bloating and flatulence. *Am J Gastroenterol.* 2006 Feb;101 (2):326-33.
 17. Taylor DN, McKenzie R, Durbin A, Carpenter C, Atzinger CB, Haake R, Bourgeois AL. Rifaximin, a nonabsorbed oral antibiotic, prevents shigellosis after experimental challenge. *Clin Infect Dis.* 2006 May 1;42 (9):1283-8.
 18. Prantera C, Lochs H, Campieri M, Scribano ML, Sturniolo GC, Castiglione F, Cottone M. Antibiotic treatment of Crohn's disease: results of a multicentre, double blind, randomized, placebo-controlled trial

- with rifaximin. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Apr 15;23 (8):1117-25.
19. Taylor DN, Bourgeois AL, Ericsson CD, Steffen R, Jiang ZD, Halpern J, Haake R, Dupont HL. A randomized, double-blind, multicenter study of rifaximin compared with placebo and with ciprofloxacin in the treatment of travelers' diarrhea. *Am J Trop Med Hyg.* 2006 Jun;74 (6):1060-6.
 20. Zamir D, Weiler Z, Kogan E, Ben-Valid E, Hay E, Reitblat T, Polishchuk I. Single-dose quinolone treatment of acute gastroenteritis. *J Clin Gastroenterol.* 2006 Mar;40 (3):186-90.
 21. Milazzo L, Biasin M, Gatti N, Piacentini L, Niero F, Zanone Poma B, Galli M, Moroni M, Clerici M, Riva A. Thalidomide in the treatment of chronic hepatitis C unresponsive to alpha-interferon and ribavirin. *Am J Gastroenterol.* 2006 Feb;101 (2):399-402.
 22. Balan V, Rosati MJ, Anderson MH, Rakela J. Successful treatment with novel triple drug combination consisting of interferon-gamma, interferon alfacon-1, and ribavirin in a nonresponder HCV patient to pegylated interferon therapy. *Dig Dis Sci.* 2006 May;51 (5):956-9.
 23. Cornberg M, Hadem J, Herrmann E, Schuppert F, Schmidt HH, Reiser M, Marschal O, Steffen M, Manns MP, Wedemeyer H. Treatment with daily consensus interferon (CIFN) plus ribavirin in non-responder patients with chronic hepatitis C: a randomized open-label pilot study. *J Hepatol.* 2006 Feb;44 (2):291-301.
 24. Robinson DM, Scott LJ, Plosker GL. Entecavir: a review of its use in chronic hepatitis B. *Drugs.* 2006;66 (12):1605-22;
 25. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw YF, Cianciara J, Boron-Kaczmarek A, Martin P, Goodman Z, Colonno R, Cross A, Denisky G, Kreter B, Hindes R; AI463026 BEHoLD Study Group. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2006 Jun;130 (7):2039-49.
 26. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, Lok AS, Han KH, Goodman Z, Zhu J, Cross A, DeHertogh D, Wilber R, Colonno R, Apelian D; BEHoLD AI463022 Study Group. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2006 Mar 9;354 (10):1001-10.
 27. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, DeHertogh D, Wilber R, Zink RC, Cross A, Colonno R, Fernandes L; BEHoLD AI463027 Study Group. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2006 Mar 9; 354 (10):1011-20.
 28. Colonno RJ, Rose R, Baldick CJ, Levine S, Pokornowski K, Yu CF, Walsh A, Fang J, Hsu M, Mazzucco C, Eggers B, Zhang S, Plym M, Kleszczewski K, Tenney DJ. Entecavir resistance is rare in nucleoside naive patients with hepatitis B. *Hepatology.* 2006 Dec;44 (6):1656-65.
 29. Zeng M, Mao Y, Yao G, Wang H, Hou J, Wang Y, Ji BN, Chang CN, Barker KF. A double-blind randomized trial of adefovir dipivoxil in Chinese subjects with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2006 Jul;44 (1):108-16.
 30. Lee YS, Suh DJ, Lim YS, Jung SW, Kim KM, Lee HC, Chung YH, Lee YS, Yoo W, Kim SO. Increased risk of adefovir resistance in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B after 48 weeks of adefovir dipivoxil monotherapy. *Hepatology.* 2006 Jun;43 (6):1385-91.
 31. Yeon JE, Yoo W, Hong SP, Chang YJ, Yu SK, Kim JH, Seo YS, Chung HJ, Moon MS, Kim SO, Byun KS, Lee CH. Resistance to adefovir dipivoxil in lamivudine resistant chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil *Gut.* 2006 Oct;55 (10):1488-95.
 32. Peters MG, Andersen J, Lynch P, Liu T, Alston-Smith B, Brosgart CL, Jacobson JM, Johnson VA, Pollard RB, Rooney JF, Sherman KE, Swindells S, Polsky B; ACTG Protocol A5127 Team. Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic hepatitis B virus and HIV infection: ACTG A5127. *Hepatology.* 2006 Nov;44 (5):1110-6.
 33. van Bommel F, Zollner B, Sarrazin C, Spengler U, Huppe D, Moller B, Feucht HH, Wiedenmann B, Berg T. Tenofovir for patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) infection and high HBV DNA level during adefovir therapy. *Hepatology.* 2006 Aug;44 (2):318-25.
 34. Lim SG, Ng TM, Kung N, Krastev Z, Volfova M, Husa P, Lee SS, Chan S, Shiffman ML, Washington

- MK, Rigney A, Anderson J, Mondou E, Snow A, Sorbel J, Guan R, Rousseau F; Emtricitabine FTCB-301 Study Group. A double-blind placebo-controlled study of emtricitabine in chronic hepatitis B. *Arch Intern Med*. 2006 Jan 9;166 (1):49-56.
35. Lim SG, Krastev Z, Ng TM, Mechkov G, Kotzev IA, Chan S, Mondou E, Snow A, Sorbel J, Rousseau F. Randomized, double-blind study of emtricitabine (FTC) plus clevudine versus FTC alone in treatment of chronic hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 May; 50 (5):1642-8.
 36. Lee HS, Chung YH, Lee K, Byun KS, Paik SW, Han JY, Yoo K, Yoo HW, Lee JH, Yoo BC. A 12-week clevudine therapy showed potent and durable antiviral activity in hbeag-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2006 May;43 (5):982-8.
 37. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Elisei W. Mesalazine and/or *Lactobacillus casei* in preventing recurrence of symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon: a prospective, randomized, open-label study. *J Clin Gastroenterol*. 2006 Apr;40 (4):312-6.
 38. Rodriguez-Torres M, Rodriguez-Orengo JF, Rios-Bedoya CF, Fernandez-Carbia A, Salgado-Mercado R, Marxuach-Cuetara AM. Double-blind pilot study of mesalamine vs. placebo for treatment of chronic diarrhea and nonspecific colitis in immunocompetent HIV patients. *Dig Dis Sci*. 2006 Jan;51 (1):161-7.
 39. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, Panaccione R, Wolf D, Pollack P. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006 Feb;130 (2):323-33;
 40. Feagan BG, Sandborn WJ, Lichtenstein G, Radford-Smith G, Patel J, Innes A. CDP571, a humanized monoclonal antibody to tumour necrosis factor-alpha, for steroid-dependent Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Mar 1;23 (5):617-28.
 41. Miner PB Jr, Geary RS, Matson J, Chuang E, Xia S, Baker BF, Wedel MK. Bioavailability and therapeutic activity of alicaforsen (ISIS 2302) administered as a rectal retention enema to subjects with active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 May 15;23 (10):1427-34.
 42. Miner PB Jr, Wedel MK, Xia S, Baker BF. Safety and efficacy of two dose formulations of alicaforsen enema compared with mesalazine enema for treatment of mild to moderate left-sided ulcerative colitis: a randomized, double-blind, active-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 May 15;23 (10):1403-13.
 43. van Deventer SJ, Wedel MK, Baker BF, Xia S, Chuang E, Miner PB Jr. A phase II dose ranging, double-blind, placebo-controlled study of alicaforsen enema in subjects with acute exacerbation of mild to moderate left-sided ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 May 15; 23 (10):1415-25.
 44. Van Assche G, Sandborn WJ, Feagan BG, Salzberg BA, Silvers D, Monroe PS, Pandak WM, Anderson FH, Valentine JF, Wild GE, Geenen DJ, Sprague R, Targan SR, Rutgeerts P, Vexler V, Young D, Shames RS. Daclizumab, a humanised monoclonal antibody to the interleukin 2 receptor (CD25), for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging trial. *Gut*. 2006 Nov;55 (11):1568-74
 45. Creed TJ, Probert CS, Norman MN, Moorghe M, Shepherd NA, Hearing SD, Dayan CM; BASBUC INVESTIGATORS. Basiliximab for the treatment of steroid-resistant ulcerative colitis: further experience in moderate and severe disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 May 15; 23 (10):1435-42.
 46. Herrlinger KR, Witthoeft T, Raedler A, Bokemeyer B, Krummnerl T, Schulzke JD, Boerner N, Kueppers B, Emmrich J, Mescheder A, Schwertschlag U, Shapiro M, Stange EF. Randomized, double blind controlled trial of subcutaneous recombinant human interleukin-11 versus prednisolone in active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2006 Apr;101 (4):793-7.
 47. Hommes DW, Mikhajlova TL, Stoinov S, Stimac D, Vucelic B, Lonovics J, Zakuciova M, D'Haens G, Van Assche G, Ba S, Lee S, Pearce T. Fontolizumab, a humanised anti-interferon gamma antibody, demonstrates safety and clinical activity in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Gut*. 2006 Aug;55 (8):1131-7.
 48. Reinisch W, Hommes DW, Van Assche G, Colombel JF, Gendre JP, Oldenburg B, Teml A, Geboes K, Ding H, Zhang L, Tang M, Cheng M, van Deventer SJ, Rutgeerts P, Pearce T. A dose escalating, placebo controlled, double blind, single dose and multidose, safety and tolerability study of fontolizumab, a

- humanised anti-interferon gamma antibody, in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Gut*. 2006 Aug;55 (8):1138-44
49. Baumgart DC, Pintoffl JP, Sturm A, Wiedenmann B, Dignass AU. Tacrolimus is safe and effective in patients with severe steroid-refractory or steroid-dependent inflammatory bowel disease – a long-term follow-up. *Am J Gastroenterol*. 2006 May;101 (5):1048-56.
50. Ogata H, Matsui T, Nakamura M, Iida M, Takazoe M, Suzuki Y, Hibi T. A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut*. 2006 Sep;55 (9):1255-62.
51. Gonzalez-Rey E, Chorny A, Delgado M. Therapeutic action of ghrelin in a mouse model of colitis. *Gastroenterology*. 2006 May;130 (6):1707-20.
52. McKeage K, Plosker GL, Siddiqui MA. Lubiprostone. *Drugs*. 2006;66 (6):873-9
53. Camilleri M, Bharucha AE, Ueno R, Burton D, Thomforde GM, Baxter K, McKinzie S, Zinsmeister AR. Effect of a selective chloride channel activator, lubiprostone, on gastrointestinal transit, gastric sensory, and motor functions in healthy volunteers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006 May;290 (5):G942-7.
54. Moeser A, Nighot PK, Engelke K, Ueno R, Blikslager AT. Recovery of Mucosal Barrier Function in Ischemic Porcine Ileum and Colon is Stimulated by a Novel Agonist of the ClC-2 Chloride Channel, Lubiprostone. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006 Oct 19
55. Tack J, Middleton SJ, Horne MC, Piessevaux H, Bloor JS, Meyers NL, Palmer RM. Pilot study of the efficacy of renzapride on gastrointestinal motility and symptoms in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Jun 1;23 (11):1655-65.
56. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, Redston M, Solomon SD, Kim K, Tang J, Rosenstein RB, Wittes J, Corle D, Hess TM, Woloj GM, Boisserie F, Anderson WF, Viner JL, Bagheri D, Burn J, Chung DC, Dewar T, Foley TR, Hoffman N, Macrae F, Pruitt RE, Saltzman JR, Salzberg B, Sylwestrowicz T, Gordon GB, Hawk ET: APC Study Investigators. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med*. 2006 Aug 31;355(9):873-84.
57. Arber N, Eagle CJ, Spicak J, Racz I, Dite P, Hajer J, Zavoral M, Lechuga MJ, Gerletti P, Tang J, Rosenstein RB, Macdonald K, Bhadra P, Fowler R, Wittes J, Zauber AG, Solomon SD, Levin B; PreSAP Trial Investigators. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med*. 2006 Aug 31;355 (9):885-95.
58. El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, El Gaafary M. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol*. 2006 Feb;101 (2):311-7.
59. Becker JC, Grosser N, Waltke C, Schulz S, Erdmann K, Domschke W, Schroder H, Pohle T. Beyond gastric acid reduction: proton pump inhibitors induce heme oxygenase-1 in gastric and endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006 Jul 7;345 (3):1014-21.
60. Shimatani T, Inoue M, Kuroiwa T, Xu J, Nakamura M, Tazuma S, Ikawa K, orikawa N. Lafutidine, a newly developed antiulcer drug, elevates postprandial intragastricpH and increases plasma calcitonin gene-related peptide and somatostatin concentrations in humans: comparisons with famotidine. *Dig Dis Sci*. 2006 Jan;51 (1):114-20.
61. Gomez-Dominguez E, Gisbert JP, Moreno-Monteagudo JA, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R. A pilot study of atorvastatin treatment in dyslipemid, non-alcoholic fatty liver patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Jun 1;23 (11):1643-7.
62. Ikeda M, Abe K, Yamada M, Dansako H, Naka K, Kato N. Different anti-HCV profiles of statins and their potential for combination therapy with interferon. *Hepatology*. 2006 Jul;44 (1):117-25.
63. Khorashadi S, Hasson NK, Cheung RC. Incidence of statin hepatotoxicity in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Jul;4 (7):902-7.
64. Deibert P, Schumacher YO, Ruecker G, Opitz OG, Blum HE, Rossle M, Kreisel W. Effect of vardenafil, an inhibitor of phosphodiesterase-5, on portal haemodynamics in normal and cirrhotic liver – results of

- a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Jan 1;23 (1):121-8.
65. Thuluvath PJ, Maheshwari A, Wong F, Yoo HW, Schrier RW, Parikh C, Steare S, Korula J. Oral V2 receptor antagonist (RWJ-351647) in patients with cirrhosis and ascites: a randomized, double-blind, placebo-controlled, single ascending dose study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Sep 15;24 (6):973-82.
66. Grander W, Eller P, Fuschelberger R, Tilg H. Bosentan treatment of portopulmonary hypertension related to liver cirrhosis owing to hepatitis C. *Eur J Clin Invest.* 2006 Sep;36 Suppl 3:67-70.
67. Barth F, Gerber PJ, Reichen J, Dufour JF, Nicod LP. Efficiency and safety of bosentan in child C cirrhosis with portopulmonary hypertension and renal insufficiency. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006 Oct;18 (10):1117-9.
68. Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: terlipressin therapy for the hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Sep 15;24 (6):935-44.
69. Singh V, Kumar R, Nain CK, Singh B, Sharma AK. Terlipressin versus albumin in paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhosis: a randomized study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006 Jan;21 (1 Pt 2): 303-7.
70. Lee HR. Pimentel M: Bacteria and irritable bowel syndrome: the evidence for small intestinal bacterial overgrowth *Current Gastroenterology Reports* 2006;8:305-11