

Dr. Magyar Anna

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

Új gyógyszerek a gastroenterológiában 2007-ben

Az alábbiakban összefoglalom az elmúlt év néhány érdekes eredményét a gastroenterológiai betegségekben alkalmazott gyógyszeres kezelésekből, a teljességre való törekvés igénye nélkül. Néhány új gyógyszerről is beszámolok, de már ismert készítmények új alkalmazásait, a velük való új tapasztalatokat, új evidenciákat is próbálom vázolni. Az új gyógyszerekről szóló beszámolót hét témakör köré csoportosítottam.

HBV hepatitis

Csak röviden számolok be a vírushepatitis kezelésével kapcsolatos 2007-es klinikai vizsgálatokról, mert e könyv hepatitis fejezetében is szerepel a téma. A lamivudine hatékonyságát a vírusrezisztencia és rebound rontja, emiatt egyre több nucleotid/nucleosid analógot próbálnak ki kontrollált klinikai vizsgálatokban. Az adefovir és entecavir ígéretesnek tűnik lamivudin rezisztencia esetén, biztatóak az eredmények HIV betegekben a tenofovir kombinálásával egyéb nucleosid analóggal, és megjelentek közlemények a telbivudinról és clevudinról, valamint az immunmodulátor thymosin-alpha-1-ről.

Indiai szerzők (1) az **akut B hepatitis** kezelésében próbálták meg lamivudin adását napi 100 mg-os dózisban 3 hónapon át placebo kontrollos vizsgálatukban. Azt találták, hogy bár a lamivudin csökkentette a HBV DNA szinteket, sem a biokémiai, sem a klinikai javulás nem volt kifejezettebb a placebohoz képest. Kínai szerzők (2) 139, még nem kezelt, HBeAg negatív HBV hepatitises beteget randomizáltak 2:1 arányban **2 éven át történő lamivudin** ill. placebo szedésre, és a betegeket még fél évig követték. A két csoportban az ITT analízis szerinti komplett vírusválasz 56 és 11% volt, a lamivudin javára. 26% vált HBV DNA negatívvá a lamivudin csoportban a placebo csoport 6%-ával szemben. A 2 évet követő hat hónapos gyógyszermentes periódus után azonban már nem volt szignifikáns különbség a két csoport értékei között. A szerzők tehát hatékonynak találták ebben a betegcsoportban a két éves lamivudin terápiát, de a gyógyszer elhagyását visszaesés követi. Érdekes Dienstag LJ és munkacsoportjának **metaanalízise** (3), melyben a **lamivudint, adefovirt és entecavirt** alkalmazó klinikai vizsgálatok eredményeit hasonlították össze nucleosid naív HBeAG pozitív és negatív beteganyagban. 612 publikációból 28-at találtak a metaanalízisre – előre definiált kritériumok szerint – alkalmasnak. Összehasonlították a histológiai javulást, a HBV DNA szint csökkenést, a májenzimek javulását, a HBeAg seroconverziót. Valamennyi változó tekintetében az **entecavir bizonyult a leghatékonyabbnak**, ezt követte a lamivudine, majd az adefovir, mely még mindig hatékonyabb volt a placebonál.

Sok tanulmányt végeztek adefovir dipivoxillal. Egy athéni munkacsoport két randomizált kontrollált vizsgálatot közölt. Az egyik maratoni vizsgálatban (4) HBeAg negatív betegeknek adtak napi 10 mg **adefovir dipivoxilt 240 hétig**. Az első placebo kontrollos 48 hét után további 48 héten át valamennyi beteg adefovirt szedett, majd 125 beteget nyílt fázisban további 144 héten át kezeltek. A betegek 67%-ában 1000 kópia/ml alá csökkent a HBV DNA szint. 83%-ban javult a necroinflammatio és 73%-ban a fibrosis. A HBV polymerase mutációk kumulatív valószínűsége a 240. hétre 29% volt, vírusrezisztenciával 20%, és ezzel együttjáró ALT emelkedéssel 11%. A kezelést a betegek jól tűrték. A 240 hetes adefovir kezelés tehát HBeAg negatív betegeken jól tolerálható, szignifikánsan javítja a fibrosist, tartósan gátolja a HBV replikációt, javítja a májfunkciókat, és késlelteti a rezisztencia kialakulását. A másik görög tanulmány (5) 42 olyan HBeAg negatív krónikus B hepatitises betegben vizsgálta az adefovir dipivoxil hatását, akiknél tartós lamivudine kezelés kapcsán alakult ki **genotípiás lamivudine**

rezisztencia. 14 betegben a lamivudine-t kicserélték adefovirre, 28 betegben hozzáadták az adefovirt a lamivudine-hoz. Mindkét ágon egy év alatt detektálhatatlan lett a HBV DNA szint, 71 ill. 90%-ban normalizálódott az ALT. A HBV DNA eltűnése hamarabb következett be azokban a betegekben, akiknél az alap DNA szint 107 kópia/ml alatt volt. A kombinált csoportban ez a válasz tovább is fenntartható volt (medián 40 hét), de az adefovir monoterápiás csoportban 21%-ban (3/14) a 15-18. hónapra adefovir rezisztens mutánsok alakultak ki. A szerzők ajánlják az adefovir hozzáadását, legalább 3 évre, lamivudin rezisztencia kialakulása esetén. Francia szerzők (6) 5 HBeAg pozitív, lamivudin rezisztens betegnek próbálták az **adefovir napi 10 mg-os dózisát 20 mg-ra emelni**. Eredményeik alapján megállapították, hogy az adefovirra adott suboptimális válasz oka lehet az aluldozírozás. Olyan lamivudin rezisztens betegeknek, akik 10 mg adefovirra suboptimális választ adnak, indokolt és biztonságos a dózis 20 mg-ra történő emelése, különösen, ha az aminoszteráz értékek emelkedettek és/vagy a májbetegség rapidan progrediál. A vesefunkciót ilyenkor azonban gondosan kell ellenőrizni. Egy átfogó klinikai vizsgálatban (7) az adefovirt hatékonynak és biztonságosnak találták 226 várólistás, lamivudin rezisztens HBV hepatitises és 241 transzplantált, ugyancsak lamivudin rezisztens HBV hepatitises beteg kezelése alapján. A graft reinfekció kivédésében is hatékony az adefovir, akár kap a beteg HB immunglobulint, akár nem.

A rezisztens HBV hepatitis kezelés egyik ígéretes szere az **entecavir**. Colonna RJ és munkacsoportja (8) kontrollált klinikai tanulmányban összehasonlító **genotípiás és fenotípiás rezisztencia monitorozást** végzett 637 entecavirral kezelt nucleosid naív HBV hepatitises betegben. A HBeAg pozitív és negatív beteganyagban a 96. hétre az entecavir 91%-ban PCR-rel detektálhatatlan szintre (<300 kópia/ml) redukálta a HBV DNA-t, és vírus rebound a 96. héten is csak 3%-ban fordult elő. Az összehasonlításhoz szolgáló, hasonló méretű, lamivudinnal kezelt betegpopuláción a betegek 13%-ánál jött létre vírusrebound az első évben, és ezek 74%-ában detektáltak lamivudin rezisztenciát. A részletesebb rezisztencia analízis azt mutatta, hogy az entecavir kezelés két éves periódusa alatt igen ritka a rezisztencia kialakulása nucleosid naív betegekben, és 2 betegben fordult elő lamivudin rezisztens variáns. Tehát a HBV replikáció entecavirral történő rapid és fenntartott gátlása jelentős genetikai barrierrel jelent az entecavir rezisztenciára nucleosid naív betegekben. Tenney DJ és munkacsoportja (9) 192 kezelt lamivudin rezisztens betegben monitorozta a rezisztenciát. Az első évben mindössze a betegek 1%-ában alakult ki entecavir rezisztens rebound, a második év végéig további 9%-ban. Ezen felül 17 új substitúció kialakulását észlelték, de egyik sem befolyásolta a vírus entecavir érzékenységét, és nem vezetett reboundhoz. A 16 vírus reboundot mutató betegnél minden esetben lamivudin rezisztencia állt fenn, és a T184-en és/vagy az S202-n találtak substitúciókat. A szerzők az **entecavirt igen hatékonynak találták lamivudin refrakter betegekben**, rezisztens szekvenciák csak olyan betegekben voltak detektálhatók, akiknél már megelőzően lamivudin/entecavir rezisztens variánsok voltak, és a betegek csak kb. felében volt vírus rebound.

Jain MK és mtsai (10) HBV hepatitises **HIV** fertőzött betegeken mutatták ki, hogy a **lamivudine és tenofovir** szimultán adása hatékonyabban suppressálja a HBV DNA-t, mint a magában adott lamivudine vagy a lamivudint követő tenofovir adás. Az A genotípusú betegek válaszadása jobb volt, függetlenül a terápia típusától. Egy másik USA-beli munkacsoport (11) ugyancsak HIV pozitív HBV hepatitises betegeknek vizsgálta a PEG-IFN- α 2a majd szekvenciálisan adott tenofovir hatását fázis I klinikai vizsgálatban. A betegek a kezelést jól tolerálták, így a jövőben összevethető lesz ennek a szekvenciális kezelésnek a hatékonysága a dupla nucleotid/nucleosid analóg (pl. tenofovir+emtricitabine) kezeléssel, hogy melyik terápia hatékonyabb a seroconversio ill. a tartós válasz tekintetében.

A **clevudine** HBV ellenes antivirális hatású pyrimidine analóg. Koreai szerzők (12) III. fázisú kontrollált, randomizált, multicentrikus klinikai vizsgálatban nézték 24 héten át napi 30 mg-ban adott clevudine hatékonyságát és biztonságosságát, valamint azt, hogy a kezelés befejeztével fennmarad-e a

vírusválasz. 243 HBeAg pozitív beteget randomizáltak clevudin ill. placebo szedésére. A 24. hétre a clevudinos csoportban a vírusszám csökkenés $5.1 \log_{10}$ kópia/ml volt a placebo csoport 0.27-es értékével szemben ($p < 0.0001$). A clevudin csoportban a kezelés elhagyása után is fennmaradt a vírusválasz, a 34. hétre $3.73 \log_{10}$ -re, a 48 héten $2.02 \log_{10}$ -re csökkent a kópiaszám. A 24. hétre a clevudinos csoport betegeinek 59%-ában detektálhatatlan volt a HBV DNA. Még ennél is magasabb volt (68.2%) azon betegek száma, akiben az ALT normalizálódott, és ez fenn is maradt a gyógyszer elhagyásakor. Nem észleltek több mellékhatást a kezelt csoportban, mint placebo mellett, és 24 hét alatt nem alakult ki clevudine rezisztencia. A clevudin tehát ígéretes antivirális szer HBeAg pozitív B vírushepatitisben.

A **thymosin-alpha-1** immunmodulátor, mely a lymphocyták érési folyamatait triggereli, javítja a T-sejt funkciót, és előmozdítja az immundefektusok rekonstrukcióját. Egy kínai munkacsoport (13) összehasonlító randomizált, kontrollált vizsgálatban HBeAg pozitív B hepatitises betegeknek adott heti 2x sc. 1.6 mg thymosin alpha-1 kezelést hat hónapon át, míg a kontroll csoport IFN-alpha kezelést kapott (5 MU naponta 15 napon át, majd heti 3x összesen hat hónapig). Komplettnak azt tekintették, ha a kezelési periódus végére az ALT normalizálódott, a HBV DNA és HBeAg eltűnt. Ez a válasz a thymosin alpha-1-gyel kezelt csoportban 31%-an, az IFN csoportban 45.5%-ban fordult elő. További 6 hónapos követés során azonban a thymosin alpha-1 csoportban 48.3%-ban, míg az IFN csoportban csak 27.3%-ban maradt meg a komplett válasz. A szerzők a hat hónapos thymosin alpha-1 kezelést hatékonynak és biztonságosnak találták a krónikus HBV hepatitis kezelésében, a betegek jobban tolerálták, mint az IFN-t, és a fokozatosan elért válasz tovább maradt fenn. A 48.3%-os komplett válaszadási arány azonban még mindig messze nem ideális. Egy taiwani munkacsoport (14) III. fázisú klinikai vizsgálatának retrospektív analízise szerint a B genotípusba tartozó HBV hepatitises betegek válaszadása a thymosin alpha-1 kezelésre sokkal jobb, mint a C genotípusúak. (52 vs. 24%). Mind a genotípus, mind a precore mutatio a komplett válasz független prediktora.

A **telbivudin**, a természetes D-thymidine nucleosid L-enantiomerje, hatékony szintetikus nucleosid analóg. HBV polimeráz gátló, és elsősorban a DNA dependens DNA szintézist gátolja. Nincs mitochondrialis toxicitása, rendkívül jól tolerálható, kevés a mellékhatása. Chan HL és munkacsoportja Hong-Kongból (15) HBeAg pozitív HBV hepatitises betegeknél hasonlította össze a telbivudin és adefovir hatékonyságát, ill. a váltást adefovirról telbivudine-ra. A nyílt, randomizált, kontrollált összehasonlító vizsgálatban 135 betegüket 3 csoportban kezelték: 52 hétig telbivudinnal vagy adefovirral, ill. 24 hét adefovir kezelés után váltottak telbivudine-ra. 24 és 52 hétnél vizsgálták a HBV DNA csökkenést. 24 hétnél a telbivudin jelentősebb HBV DNA redukciónak okozott, mint az adefovir, és 52 hétnél mindét telbivudinnal kezelt csoportban jelentősebb volt a DNA suppressio, mint a végig adefovirt szedőkben. Kínai szerzők (16) 332 betegen végzett randomizált, kettős vak vizsgálatban HBeAg pozitív (290 fő) és negatív (42 fő) betegeknél hasonlították össze a két éven át adott napi 100 mg lamivudine és napi 600 mg telbivudine hatását. Ebben a tanulmányban a szerzők az 52. héten mért eredményeket összegzik. Mind az e AG pozitív, mind a negatív csoportban a HBV DNA csökkenés szignifikánsan nagyobb volt a telbivudint szedőknél. A jó terápiás válasz, az ALT normalizáció és a HBeAg veszteség is jelentősebb volt a telbivudin szedőkön. Vírusrezisztenciát a telbivudinos csoportban kb. feleannyi esetben észleltek, mint lamivudin mellett. E biztató eredmények is a telbivudin hatékonyságát erősítik meg B hepatitisben. Hasonló felépítésű, és hasonló eredményeket hozott az a Hong-Kong-i szerzők által közölt vizsgálat (17), mely hatalmas HBV hepatitises beteganyagban, 1370 betegen történt. HBeAg pozitív betegeken az egy éves terápiás és szövettani válasz szignifikánsan jobb volt telbivudin, mint lamivudin mellett. Mind a HBeAg pozitív, mind a HBeAg negatív betegeknél a telbivudin jobban suppressálta a HBV DNA-t, mint a lamivudin, és kevesebb rezisztencia alakult ki. Koreai beteganyagban (18) is ugyanilyen eredmények születtek, a telbivudine itt is korábban okozott HBV DNA csökkenést, és ez jelentősebb mértékű volt, mint lamivudin szedéskor.

HCV hepatitis

A C vírus hepatitis kezelésében a pegylált interferon és a purin analóg ribavirin az elfogadott standard terápia. Miután ez a kezelés csak a betegek felében hoz vírusmentességet, számos, a HCV vírus replikációját szelektíven gátló újabb vegyület kipróbálása folyik. J. Sheldon összefoglaló cikkében (19) képet kapunk a HCV proteáz- és polimeráz gátlókkal kapcsolatos legújabb ismeretekről.

(A HCV fertőzéskor a májsejtek sok IFN alphát és bétát termelnek, ezek a fertőzött májsejt antivirális válaszában központi mediátorai. Az interferonok számos gén expresszióját szabályozzák, ezzel akadályozva a vírus replikációját és sejtről-sejtre terjedését. A HCV replikációban alapvető szerepet játszik a serin proteáz NS3 vírusfehérje. Az NS3 serin proteáz gátlása visszaállíthatja az IFN érzékeny signál utakat, és gátat szabhat a HCV replikációnak.)

A serin proteáz HCV vírus fehérje, melynek alapvető szerepe van a vírus replikációban. Az **SCH 503034** egy új peptidomimetikus NS3 proteáz inhibitor. Német szerzők (20) három európai centrumban végzett I/b fázisú nyílt, randomizált, crossover vizsgálatban 1-es genotípusú HCV hepatitises, non responder (PEG-IFN alpha-2b +/- ribavirinre) betegeket kezeltek napi 3x200 ill. 400 mg per os SCH 503034-gyel valamint heti 1x sc. adott 1,5 mcg/kg PEG-IFN alpha-2b-vel. A betegek 1 hétig SCH 503034 monoterápiát, 2 héten át PEG-IFN alpha-2b monoterápiát, majd 2 hétig kombinált kezelést kaptak. Minden kezelési periódus közt kimosási periódust hagytak. A vizsgálat elsődleges célja a kombináció biztonságosságának és tolerálhatóságának megállapítása, a másodlagos cél a gyógyszerek farmakodinamikai és farmakokinetikai sajátosságainak vizsgálata volt. A SCH 503034-ből 14 beteg kapta a 200 mg-os, és 12 a 400 mg-os dózist.

A kombinációs kezelést a betegek jól tolerálták, nem volt klinikailag szignifikáns változás a biztonságossági paraméterekben. A leggyakoribb mellékhatás, a fejfájás, rigor, myalgia és láz a kombinált kezelés és az IFN monoterápia esetén volt gyakoribb. A HCV RNA szint átlagos maximum log(10) változásai az alábbiak szerint alakultak: a kombinációs kezelésnél 200 mg SCH 503034 mellett: -2,45+/-0,22; 400 mg mellett: -2,88+/-0,22; ezzel szemben csak SCH 503034 szedés mellett a megfelelő értékek: -1,08+/-0,22 ill. -1,613/-0,21; csak interferon mellett: 11,08+/-0,22 ill. -1,26+/-0,20 a 200-as és 400-as betegcsoportban. A farmakokinetikai vizsgálatok nem utaltak az IFN és SCH 503034 interakciójára. Az eredmények azt mutatták, hogy az **SCH 503034-peginterferon alpha-2b kezelés kombinációja jól tolerálható**, és ez a kombináció hatékony terápiás lehetőségnek tűnik a nehezen kezelhető, nonresponder betegek esetében.

Többen vizsgálták **telaprevir** (VX-950) antivirális hatását HCV hepatitisben. A telaprevir reverzibilis, szelektív, specifikus HCV NS3/4A proteáz inhibitor. Egy hamburgi (D) munkacsoport (21) kezeletlen 1-es genotípusú C vírus hepatitises betegeket randomizált 3 csoportba. 4 beteg placebót kapott peginterferon alpha-2a-val (180 mcg hetente 1x sc), 8 beteg csak telaprevirt kapott (8 óránként 750 mg-t per os) és 8 beteg telaprevirt és peginterferon alpha-2a-t. A 15. napra a HCV RNA változás az IFN csoportban átlag -1,9 log(10) volt, a telaprevir csoportban -3,99 log(10) és a kombinált kezelést kapókban -5,49 log(10). A kombinált csoport 4 betegében és a telaprevir monoterápiás csoport egy betegében a 15. napra a HCV RNA detektálhatatlan szintre csökkent. Csak enyhe mellékhatásokat észleltek, súlyos advers esemény nem volt. 12 héttel a vizsgálatot követő standard kezelés megkezdése után HCV RNA nem volt detektálható a nyolcból egyetlen betegben sem a kombináltan kezelt csoportban, nyolcból 5 betegben a telaprevir monoterápiás csoportban, valamint 4-ből 1 betegben az IFN + placebo csoportban. A vizsgálat megerősítette a telaprevir alapvető antivirális hatását, és azt, hogy ez a hatás fokozható peginterferon alpha-2a hozzáadásával.

Ugyacsak Hamburgból egy másik munkacsoport (22) **telaprevirrel** kezelt betegek C vírus genotípusainak és phenotípusainak dinamikus változásait vizsgálta. Ismert, hogy a HCV igen magas replikációs rátája és a hibára hajlamos RNA polymerase rezisztens variánsok szelektálódásához vezethet

a proteázgátló kezelés során. A kezelés előtt is meglévő rezisztens vírusok kis populációja a gyógyszer jelenlétében "fitebb" mint a vad-vírusok, és ezek a rezisztens vírusok dominánssá válhatnak. A szerzők kifejlesztettek egy igen érzékeny szekvenciálós módszert, mellyel mintaként 80 klónt analizáltak, hogy identifikálják az NS3 proteáz katalitikus domain-jének mutációit HCV 1. genotípusával fertőzött betegekben, akik három különböző dózírozásban kaptak telaprevirt 2 héten át (8 óránként 450 mg, 8 óránként 750 mg ill. 12 óránként 1250 mg). Alacsony és magas rezisztenciájú mutánsokat detektáltak, ezek jól korreláltak a telaprevir dóziséval és a vírusválasszal. A gyógyszeresedés végén észlelt mutációk változása fordított arányban volt az in vivo vírus fitnesssel és rezisztenciával. A telaprevir szelektív nyomásának hiányában a rezisztens variánsok többségét 3-7 hónapon belül vad típusú vírusok váltották fel. Szerzők megállapítják, hogy telaprevir hatására gyorsan szelektálódhatnak rezisztens HCV mutánsok, ezért **peginterferon alphával vagy egyéb antivirális szerrel történő kombináció szükséges** a rezisztencia kialakulásának elkerüléséhez.

Egy Cambridge-i munkacsoport (23) igen érzékeny szekvenciálós assay-t használt, mellyel vírus variánsok minor populációi detektálhatók, és olyan mutációkat lehet elkülöníteni, melyek in vitro alacsony (V36M/A, T54A, R155K/T) ill. magas (A156V/T és 36/155) telaprevir rezisztenciát mutatnak. 16 beteget kezeltek 2 héten át telaprevirrel ill. telaprevir + PEG-IFN-alpha-2a-val. A telaprevir csoportban 4 betegnél jelentkezett vírus rebound. A HCV RNA szint meredek csökkenésének kezdetén R155K/T és A155V/T variánsokat detektáltak, a rebound fázisban ezeket V36(M/A)/R155(K/T) dupla mutáns variánsok helyettesítették. A többi 12 betegben, akár telaprevirt kaptak magában, akár telaprevir + PEG-IFN-alpha-2a-t, az A156V/T variánst néhány betegben megtalálták, de a vírusszintek végig csökkentek valamennyi betegben. A szerzők azt a következtetést vonják le, hogy a telaprevirre adott antivirális választ a vad típusú vírusok gyors csökkenése adja, és ez utat enged a meglévő telaprevir rezisztens variánsoknak. Ha a beteg magában kapja a telaprevirt, a vírus reboundot a fitebb vírus variánsok szelekciója okozza. A kombinált kezelés azonban mind a vad-típusú, mind pedig a rezisztens vírus variánsokat gátolta. Ebben a vizsgálatban valamennyi betegnél, aki telaprevir + PEG-IFN-alpha-2a kezelést kapott 2 hétig, a HCV-RNA a 24. héten is detektálhatatlan volt, ami arra utal, hogy a **telaprevir rezisztens variánsok PEG-IFN-alpha-2a + ribavirin kezelésre érzékenyek**.

A HCV kezelésében reményt keltő, de még nem bizonyított hatékonyságú további vegyületek a **cyclophylin inhibitorok (Cyp)** és a caspase inhibitorok. A CypB a HCV RNA-dependens RNA-polymerase modulátora a replikáció során. A Cyp-ben rejlő lehetőségeket Flisiak R. és mtsai ismertetik review közleményükben (24). Pockros PJ és munkacsoportja az apoptosis egyik fontos protease enzimének, a caspasenak a gátlásával próbált HCV hepatitises betegeket kezelni multicentrikus, kettős vak, placebo kontrolllos klinikai vizsgálatban (25). A szájon át adható **IDN-6556 antiapoptotikus hatású caspase inhibitor**. 105 főből álló beteganyagukba 80 HCV hepatitises betegen kívül egyéb májbetegeket is bevontak. 80 fő kapott IDN-6556 kezelést napi 5-400 mg dózisban. A legkisebb dózis kivételével valamennyi dózis, a betegek többségében szignifikánsan csökkentette az ALT és AST értékeket. Mellékhatást nem észleltek. A HCV RNA szint azonban nem mutatott szignifikáns változást. Ugyanez a munkacsoport fázis II., multicentrikus (+ single-center), randomizált vizsgálatban egy **toll-like receptor 7 és 8 agonista, a resiquimod** hatását és mellékhatását vizsgálta 16 + 23 HCV hepatitises betegen placebo kontrollal (26). A resiquimod endogen interferon alpha felszabadulást okoz. A multicentrikus vizsgálat 12 betege 0.01 mg/kg dózisban kapta a resiquimodot per os. Ebben a dózisban a szert jól tolerálták. A single-center vizsgálatban 6 beteg kapta a fenti dózist, 11 beteg 0.02 mg/kg-ban szedte a gyógyszert és hatan kaptak placebót. A nagy dózis mellett sok volt a súlyos mellékhatás, 2 beteg abbahagyta a resiquimod szedését. A mellékhatások hasonlóak voltak, mint az IFN-alpha mellékhatásai. A nagy dózis mellett is csak átmeneti vírusszintcsökkenést észleltek.

IBD

A gyulladásos bélbetegségek kezelésében az új fegyver a biológiai terápia. Az emúlt évben több megerősítést kaptak az anti TNF-alpha készítmények, valamint az integrin antagonistá natalizumab. Miután külön fejezet szól a bélbetegségekről, leírásom csak felsorolásszerű.

Az **adalimumab** TNF-alpha gátló humán monoclonális antitest, melynek nagy előnye a subcutan adhatóság. A CHARM study (27) célja az adalimumab hatásának vizsgálata volt **mérsékelt és súlyos Crohn** betegség fenntartó kezelésében és a remissio indukcióban. A vizsgálat nyíltan kezdődött 80 majd 40 mg adalimumab adásával, majd azon betegeket, akiknek legalább 70 ponttal csökkent a CDAI (Crohn Disease Activity Index), randomizálták placebo kontroll mellett hetente vagy 2 hetente történő adalimumab adására (40 mg). A vizsgálatot a 26. és az 56. héten értékelték. Szignifikánsan jobb eredményeket értek el az adalimumab mindkét alkalmazása mellett (a kettő eredménye között lényeges különbség nem volt), mint placebo mellett. A responderek aránya 26 hétnél 40, 47 és 17% volt, 56 hétnél 36, 41 és 12%, $P < 0.001$. A kezelést mellékhatások miatt többen hagyták abba a placebo csoportban, mint a kezelt csoportban. Tehát az adalimumabra reagálók csoportjában a remissio fenntartásában 56 héten át hatékony és biztonságos volt a gyógyszer, mind a hetenkénti, mind a kéthetenkénti adagolásban. Peyrin-Biroulet L és munkacsoportja 2 klinikai vizsgálatban számolt be az adalimumabról (28, 29). Az első tanulmányban 24 olyan beteget vizsgáltak, akik eleinte reagáltak infliximabra, majd a válaszkészségük elveszett, intoleránssá váltak. Ezeknek a betegeknek adtak 1x80 mg, majd heti 40 mg adalimumabot 52 héten át nyílt vizsgálatban. A primer végpont az 52. hétre észlelt klinikai remissio volt, amit 150 alatti CDAI-val jellemeztek. A betegek jól tűrték a szert, 5 beteg vesztette el válaszkészségét. A 4. hétre 67%, az 52. hétre 58% volt a klinikai remisszió aránya, ami jobb volt az alapértéknél (35%). A CRP érték is csökkent, és a betegek 75%-a steroidmentesen remisszióban volt. A szerzők szerint tehát az **adalimumab sikerrel alkalmazható olyan Crohn betegeknek, akik az infliximabra már nem reagálnak vagy intoleránsak**. Másik tanulmányukban ugyanezt vizsgálták 10 **colitis ulcerosás** betegeknek. 160, majd 80 mg adalimumabot adtak. 4 betegnél észleltek kedvező változást, de eredményeik csak **mérsékeltek** voltak. Ugyancsak infliximabra rezisztens vagy intoleráns Crohn betegeket tanulmányozott egy német munkacsoport (30). A 16 beteg 160 mg kezdő, majd heti 80 mg fenntartó dózisú adalimumabot kapott. 16 betegből 10-nél értek el klinikai remissziót, és ez független volt a CARD15 vagy +1059G/C CRP státusztól. A kezelést jól tolerálták, egy súlyos komplikációt észleltek, gombás pneumóniát és néhány jól kezelhető bőrgyógyászati eltérést. A Mayo Klinikán is vizsgálták az adalimumab hatását infliximabra nem reagáló vagy intoleráns betegekben (31). A 4 hetes, multicentrikus, kettős vak, randomizált vizsgálatban amerikai, kanadai és európai munkacsoportok vettek részt. 325 mérsékelt vagy súlyos aktivitású (CDAI: 220-450) felnőtt Crohn beteget vontak be. 160 mg indukciós adalimumab dózis után még 2 hetente 2x kaptak a betegek 80 mg-ot placebo ellenében. A primer végpont a remissio indukciója volt a 4. héten. Ezt a betegek 21%-a érte el, szemben a placebo csoport 7%-ával. Másodlagos végpontként vizsgálták a 70 pontos vagy annál nagyobb CDAI javulást. Ezt a 4. hétre a kezelt betegek 52%-a érte el a placebo csoport 34%-ával szemben. A mellékhatásokban nem volt lényeges különbség. Az **adalimumab tehát a placebonál gyakrabban indukált remissziót infliximabra nem reagáló vagy azt nem toleráló betegekben**. Ugyancsak a Mayo Klinikán zárult le a CLASSIC II vizsgálat is, melyben az adalimumab hosszútávú hatékonyságát és biztonságosságát vizsgálták Crohn betegek fenntartó kezelésében (32). A CLASSIC I vizsgálatban 299, mérsékelt vagy súlyos Crohn betegségben szenvedő, TNF alpha kezelésre naív beteg kapott adalimumabot placebo kontroll mellett 40/20, 80/40 ill. 160/80 mg dózisban a 0. és 2. héten. Ezután valamennyi beteget bevonták a CLASSIC II vizsgálatba, ahol nyílt vizsgálatban kaptak még 2 héten belül 2 x 40 mg adalimumabot, majd az 55 remisszióba került beteget újra randomizálták hetente vagy 2 hetente adott 40 mg adalimumab ill. placebo injekcióra 56 héten át. Azok a betegek, akik nem kerültek remisszióba, minden második héten nyílt vizsgálatban 40 mg adalimumabot kaptak. A dózis hatástalanság esetén emelhető volt heti adagolásra. A primer végpont a reagáló betegek remissziójának (CDAI<150) fenntartása volt 56 héten át. A randomizált 55 beteg közül a kéthetente adalimumabot

kapók 79%-a, a hetente kapók 83%-a volt remisszióban az 56. héten, szemben a placebo csoport 44%-ával. A vizsgálat nyílt karába került 204 beteg közül 46% volt klinikai remisszióban az 56. héten. A gyógyszert jól tolerálták. Az adalimumab tehát a mérsékelt és súlyos Crohn betegség indukciós és fenntartó kezelésében 56 héten át hatékony anti TNF-alpha kezelésre naiv betegekben.

A **certolizumab pegol** pegylált, humanizált Fab' fragmentum, mely nagy affinitással köti meg a TNF alphát. A Mayo klinikáról Sandborn WJ és munkacsoportja (33) közöl egy multicentrikus, randomizált, kontrollált vizsgálatot, melyben 662 felnőtt, mérsékelt és súlyos aktivitású Crohn beteg kapott 400 mg certolizumab pegolt ill. placebót sc. a 0., 2. és 4. héten, majd 4 hetente 26 héten át. A primer végpont a 6. és 26 héten mért klinikai válasz volt. Azokban a betegekben, akiknek 10 mg/l felett volt a kiindulási CRP értéke, a 6. hétre 37%-ban volt klinikai válasz, a placebo csoport 26%-ával szemben. A teljes betegpopuláció tekintetében a certolizumab pegol fenntartó kezelés a placebohoz képest csak szerény eredményt hozott, a remissziók arányában pedig nem volt különbség a placebohoz képest. Valamivel biztatóbbak Schreiber S és munkacsoportjának németországi eredményei (34). Randomizált, kettős vak, placebo kontrollos vizsgálatukban ők is mérsékelt és súlyos Crohn betegek fenntartó kezelését vizsgálták certolizumab pegollal. A 0., 2. és 4. héten adtak 400-400 mg certolizumab pegol indukciós kezelést, majd a 6. héten a respondereket ($428/668=64\%$) az alap CRP szintjük szerint stratifikálva randomizálták heti 400 mg certolizumab pegol ill. placebo adására 24 héten át, majd a betegeket követték a 26. hétig. A 10 mg/l feletti CRP szinttel rendelkező betegekben 62%-ban fennmaradt a klinikai válasz a 26. hétig (placebo: 34%). Az ITT populációban 64%-ban maradt fenn a klinikai válasz certolizumab pegol hatására (placebo 36%). Az indukciós terápiára (a 6. hétre) válaszoló betegekben 48%-ban volt elérhető a remisszió a 26. hétre (placebo 29%). A szer hatékonysága nem függött a steroid vagy immunsuppressív szerek szedésétől, sem a megelőző infliximab használatától. 3%-ban észleltek súlyos infekciót. A szerzők szerint tehát ha a mérsékelt vagy súlyos Crohn betegek válaszolnak a certolizumab pegol indukciós kezelésre, a fenntartó kezelés jobban remisszióban tartja őket, mint a placebo.

Gisbert JP és mtsai (35) **metaanalízist** végeztek az **infliximab colitis ulcerosában** történő adásának hatásosságáról és a toleranciáról. 896 beteget feldolgozó 36 tanulmányt tudtak elemezni. Az infliximabot colitis ulcerosában hatékonyabbnak találták a placebonál, 3-5-nek találták az NNT-t mérsékelt vagy súlyos colitis ulcerosában, és kb. 9 hónapos követés során 40%-ban érhető el remisszió. A hosszútávú hatékonyság még bizonyításra szorul.

Görög szerzők (36) steroid dependens colitis ulcerosában vizsgálták az infliximab hatékonyságát. 16, infliximab infúzióval (5 mg/kg 0., 2. és 6. héten, majd 8 hetente) kezelt steroid dependens beteget hasonlítottak össze 8, metylprednisolonnal (0,8-1 mg/kg/nap) kezelt beteggel. Az infliximabbal kezelt csoportban 68,75%-ban észleltek komplett, hosszútávú remissziót, és 18,75%-ban részleges választ. A különböző klinikai aktivitási indexek is szignifikáns javulást mutattak. Hasonlóak voltak az eredmények a steroiddal kezelt csoportban is (62,5 il. 25%), ahol azonban a betegek cushingizálódtak. Az infliximab jó alternatíva lehet a steroid dependens colitis ulcerosás betegek kezelésében.

A **natalizumab** rekombináns, humanizált IgG4 monoclonalis antitest, mely az alpha4 integrin megkötésével blokkolja a leukocytá adhesiót és következményes migrációt a bélbe. A natalizumab SAM-gátló (Selectiv Adhesion Molecule). MacDonald JK és MacDonald JW (37) metaanalízist végzett a natalizumabot Crohn betegségben alkalmazó vizsgálatokból. Négy megfelelő randomizált, kontrollált vizsgálat elemzése alapján a szerzők megállapították, hogy a natalizumab (300 mg vagy 3-4 mg/kg adagban) hatékony a mérsékelt vagy súlyos Crohn betegség **remisszió indukciójában**. Ez a megállapítás 1, 2 vagy 3 infúzióra vonatkozóan szignifikáns. Különösen olyan betegcsoportban előnyös, ahol mérhetően magas a betegség aktivitása, és a konvencionális kezelések ellenére a betegség aktív. A mellékhatás ritka volt, de ez a négy vizsgálat nem alkalmas a ritka súlyos mellékhatások elemzésére. (SM és Crohn kezelése kapcsán a közelmúltban 2 progressive multifocalis leukoencephalopathia (PML)

esetét közölték natalizumab kezelés mellett. Mindkét beteg meghalt. Retrospectív vizsgálatok felvetették a JC vírus szerepét, mint a PML rizikótényezőjét.)

Sands BE és mtsai Bostonból (38) 79, infliximab terápia mellett nem javuló aktív Crohn beteget randomizált az infliximab mellé adott natalizumab ill. placebo kezelésre. Az infliximabot 5 mg/kg adagban adták 8 hetente, legalább 10 hétig a randomizáció előtt, és utána is folyamatosan. A natalizumabot 3 alkalommal adták infúzióban 300 mg-os dózisban. A vizsgálat primer végpontja a rövidtávú biztonságosság és tolerálhatóság megítélése volt. A mellékhatások (fejfájás, Crohn betegség exacerbatio, hányinger, nasopharyngitis) a 2 betegcsoportban nem különböztek. Két betegben alakult ki anti-natalizumab és 10 betegben anti-infliximab antitest. Az átlag CDAI score a kombinált kezelésre csökkent, míg az infliximab monoterápia mellett változatlan maradt. A kombinációt tehát jól tűrték a betegek és úgy tűnik, jó hatása lehet az infliximabra nem reagáló betegekben. Hyams JS és mtsai (39) 12-17 éves aktív (Pediatric CDAI>30) Crohn-beteg serdülőknek (36 fő) adtak 3 natalizumab infúziót 4 hetente. Elsősorban a gyógyszer biztonságosságának vizsgálata volt céljuk. A leggyakoribb mellékhatás a fejfájás (26%), a láz (21%) és a Crohn exacerbatioja (24%) volt. Klinikai válasz (legalább 15 pont javulás) 55%-ban, remissio (legalább 10 pont javulás) 29%-ban következett be, és a 10. héten volt a legjelentősebb. 3 betegnél találtak anti-natalizumab antitestet. Farmakokinetikai és farmakodinámiás vizsgálatokat is végeztek, és megállapították, hogy a natalizumab ebben a korosztályban is jól tolerálható, és hatékonysága és biztonságossága hasonló, mint felnőttekben. Targan és mtsai (40) közreadták az ENCORE study eredményeit. Ebben a randomizált, placebo kontrolllos, multicentrikus vizsgálatban 509 mérsékelt és súlyos, magas CRP-vel jellemzett Crohn beteget randomizáltak 2 hetente 3 alkalommal adott 300 mg natalizumab infúzió ill. placebo adására. A primer végpont a klinikai válasz indukciója volt (>70 pontos CDAI csökkenés a 8. hétre, ami fennmarad a 12. héten is). A betegek 48%-ban adtak klinikai választ a placebo csoport 32%-ával szemben. 26%-ban volt a válasz fenntartható (plac:16%). A 4. hétre a 2 csoportban a válasz 51 ill. 37%-ban volt megfelelő. A mellékhatások a két csoportban nem különböztek. A klinikai válaszok és a remissio aránya mindvégig jobb volt a natalizumab csoportban, és a gyógyszert jól tolerálták.

Hart AL és mtsai (UK) (41) **perianalis Crohn fekélyben a lokális tacrolimust** találták hatékonynak 19 beteget feldolgozó randomizált vizsgálatban. A tacrolimus a fistulák kezelésében nem hatékony.

HBP-eradikáció

Jelentős új gyógyszer a *Helicobacter pylori* eradikációban nem született az elmúlt évben, egyre többen próbálják az antibiotikum kezelésbe bevonni a második generációs kinolonokat, és szekvenciális kezeléssel, C-vitamin vagy probiotikumok hozzáadásáva fokozni az eradikáció hatékonyságát.

Izraeli szerzők (42) összehasonlították a bakteriális érzékenység alapján **adott célzott kezelés és az empirikus kezelés** hatékonyságát olyan betegekben, akiknél már legalább egy sikertelen HBP eradikáció történt, és mérték a kezelés utáni antibiotikum rezisztencia előfordulását. 49 betegnél gyomorbiopsiából tenyésztést végeztek, és az in vitro érzékenység alapján kezelték a betegeket. A 49 kontroll betegnek empirikus kombinált antibiotikus kezelést adtak. 6 héttel a kezelés befejezése után végezték el az UBT-t. A tenyésztésen alapuló kezelés jobb eredményeket hozott, mint az empirikus terápia. Multivariáns analízis alapján is szignifikáns volt a különbség.

Olasz munkacsoport (43) multicentrikus, randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatban arra keresett választ, hogy vajon eredményesebb-e a **szekvenciális kezelés**, mint a standard terápia a HBP eradikációban. 2 olasz kórházban 300 HBP pozitív ulcusos és dyspepsiás beteget kezeltek. A 10 napos szekvenciális kezelés a következőképpen zajlott: 5 napon át napi 2x40 mg pantoprazole, 2x1 g amoxicillin és 2x1 placebo, majd 5 napon át napi 2x40 mg pantoprazole, 2x500 mg clarithromycin és 2x500 mg tinidazole. A standard kezelés 2x40 mg pantoprazole, 2x500 mg clarithromycine és 2x1g amoxicillin volt. A beválasztás szerinti analízis alapján a szekvenciális kezelés hatékonyabb volt, mint a standard

terápia (89% vs 77%; $p=0.0234$ különbség: 12% /95%CI,3-20%/) A protokoll szerinti analízisben a különbség 14%-os volt (CI 6-21%). Különösen hatékony volt a szekvenciális kezelés azokban a betegekben, akiknél clarithromycin rezisztencia állt fenn. A mellékhatásokban (17%) nem volt különbség a két csoportban. A szerzők megjegyzik, hogy eredményeik értékelésekor tekintetbe kell venni azt, hogy nem volt 100%-os a betegkövetés, a két csoportban a betegek 4.6 ill. 2.7%-a nem volt követhető; az eredmények olasz betegekre vonatkoznak, nem biztos, hogy általánosíthatóak; a szekvenciális terápiában szerepelt a tinidazole is, mely nem volt a standard kezelés része.

Madridi szerzők (44) második vonalbeli HBP eradikációban hasonlították össze a RBC alapú hármas kezelést a **levofloxacin** (L) alapú sémával. 50 beteg kapott 2x400 mg RBC-t (ranitidin bismuth-citrate), 4x500 mg tetracyclint és 4x250 mg metronidazole-t. Másik 50 beteg 2x20 mg omeprazole-t, 2x1000 mg amoxycillint és 2x500 mg levofloxacin-t kapott. A beteg-compliance és a mellékhatások nem különböztek a két csoportban. A per-protokoll terápiás hatékonyság az RBC csoportban 69, a L-csoportban 71% volt, az intention-to treat gyógyulási arány mindkét csoportban 68% volt. A levofloxacin alapú kezelés tehát jó alternatívája a második vonalbeli RBC alapú kezelésnek.

A **moxifloxacin** is próbálgatják a HBP eradikációban. Egy horvát (45) és egy török (46) közlemény egymással nem egybehangzó eredményeket adott közre. Az első munkában 277 nem fekélyes dyspepsiás (NUD) beteget randomizáltak 4 terápiás csoportba. Valamennyi csoport napi 2x30mg lansoprazole mellett kapott 2-2 antibiotikumot. MML: 1x400 mg moxifloxacin-t 2x400 mg metronidazolel. MAL: 1x400 mg moxifloxacin-t 2x1g amoxicillinnel, CML: 2x400 mg metronidazole-t 2x500 mg clarithromycinnel és CAL 2x500 mg clarithromycint 2x1 g amoxicillinnel. A HBP jelenlétét kilégzési teszttel és biopsziával igazolták a kezelés előtt és 6 héttel utána, és a vizsgálták a HBP antibiotikum érzékenységét is. Az ITT és PP analízis szerinti eradikációs ráták az alábbiak szerint alakultak: MML: 93.5% és 96.7%; MAL: 86.4% és 90.5%; CML: 70.4% és 75.8%; CAL: 78.2% és 80.2%. A moxifloxacin protokollok hatékonyabbak voltak (egyetlen kivétel a MAL vs. CAL ITT analízis szerint). 238 betegben primer clarithromycin rezisztencia 10.8%-ban, primer moxifloxacin rezisztencia 5.9%-ban fordult elő. Az érzékeny törzsek eradikációja az MML és MAL csoportban 98.1 ill. 75%-os volt, a rezisztenseké 75 ill. 66.7%. A CML ill. CAL csoportban nem volt különbség a szenzitív ill. rezisztens törzsek eradikációs arányában. A szerzők a **moxifloxacin alapú kezelést hatékonynak** tartják a HBP eradikációban. Törökországban nyilván mások a rezisztencia viszonyok, hiszen itt a standard hármas kezelés eradikációs rátájának aránya mindössze 50%. A szerzők nyílt, prospectív pilot studyban 71 HBP pozitív dyspepsiás beteget vizsgáltak. 7-nek derült ki ulcusa, 64 NUD volt. A betegek 2 héten át kaptak 2x40 mg pantoprazole-t, 1x400 mg moxifloxacin-t és 2x1 g amoxicillint. 4 hét múlva histológiával és rapid ureáz teszttel vizsgálták a HBP jelenlétét. Az eradikációs ráta az ITT analízis szerint 42.2%-os volt, a PP analízis szerint 47.6%-os. A betegek 29.5%-ánál észleltek mellékhatást, és 2.8%-uk emiatt abbahagyta a kezelést. Ebben a pilote vizsgálatban a **moxifloxacin alapú kezelés eradikációs hatékonysága a török betegekben elfogadhatatlanul alacsony volt.**

A probiotikumok szerepét a HBP eradikációban évek óta keresik. A Pisai Egyetem munkacsoportja (47) azt vizsgálta, hogy vajon a standard eradikációs kombináció mellé adott **bovine lactoferrin (bLf) és probiotikumok (Pbs)** javítják-e az eradikációs rátát, és csökkentik-e a kezelés mellékhatásait. 206 HBP pozitív betegen végezték vizsgálataikat. 107 betegnél endoscopy során, a többen UBT-vel és széklet antigen vizsgálattal igazolták a HBP jelenlétét. 101 betegnél történt eradikáció a standard sémával (AMO-CLA-ESO), és 105 betegnek a standard kezelés mellé bLf-t és Pbs-t adtak. Hatékonyknak tartották az eradikációt, ha 8 hét után a HBP-t nem lehetett kimutatni UBT-vel. A 206 betegből 175-nél volt sikeres az eradikáció. Az ITT analízis szerint az első betegcsoportban 101 betegből 73-nál, a második betegcsoportban 105 betegből 93-nál volt sikeres az eradikáció. A második csoport betegei kevesebb mellékhatásról számoltak be. A szerzők konklúziója szerint a bLf és Pbs hozzáadása a standard eradikációs kombinációhoz a bLf révén növeli az eradikáció hatékonyságát, és a Pbs révén csökkenti a kezelés mellékhatásait.

Talán a C-vitaminnak is van adjuváns hatása a HBP eradikációban? Taiwani szerzők (48) 171 HBP pozitív betegnek háromféle kezelést adtak 2x20 mg omeprazole és 2x1 g amoxicillin mellé: 1. C-250: 2x250 mg clarithromycint; 2. V-C250: 2x250 clarithromycint + 500 mg C-vitamint; 3. C500: 2x500 mg clarithromycint. 6 héttel a kezelés után elvégezték a HBP UBT-t. Valamennyi HBP törzsnek E-tesztel meghatározták a clarithromycin érzékenységét. A 3 csoportban hasonlóak voltak a demográfiai jellemzők, a HBP rezisztencia viszonyok és a beteg-compliance. Eredményeik szerint CLA-re érzékeny kórokozó esetében a V-C250 csoportban magasabb volt a sikeres eradikációk aránya, mint a C250 csoportban (ITT: 85 vs. 68%, PP: 90 vs 73%), és hasonló volt, mint a C-500 csoportban. CLA rezisztens fertőzés esetében, mindhárom csoportban szegényesek voltak az eredmények (34%). Tehát CLA-re fogékony HBP fertőzés egyhetes 3-as terápiával történő eradikációja során **C-vitamin hozzáadásával csökkenhet a CLA dózisa.**

Antibiotikumok a belek betegségeiben

Ebben a fejezetben a rifaximinnel kapcsolatos újabb indikációkról és adagolási sémákról szólok, valamint egy metaanalízist ismertetek a Clostridium difficile colitis kezelési ajánlásáról.

Kansasi szerzők (48) 20 **SIBO**-s (small intestine bacterial overgrowth) betegen vizsgálták 4 héten át adott napi **800 mg rifaximin** hatásosságát és biztonságosságát a klinikai tünetekre és a kilégzési tesztre. A kezelés hatékonynak és biztonságosnak találták, különösen a hasmenés predomináns SIBO esetén. A kilégzési tesztet a rifaximin a betegek 50%-ában normalizálta. Ezek az adatok támogatják a rifaximin terápiás használhatóságát a SIBO kezelésében. Olasz szerzők (49) ugyancsak SIBO-ban szenvedő betegeken 7 napon át adott napi 1600 mg rifaximin hatását hasonlították össze 1200 mg-mal. 80 beteget vontak be, a diagnózis alapja a klinikai tüneteken kívül a pozitív H₂/CH₄ kilégzési teszt volt. A kilégzési teszt az 1600 mg-ot szedő csoportban nagyobb arányban normalizálódott (ITT: 80 vs. 58%; P<0.05; PP: 82 vs. 61%; P<0.05). A mellékhatásokban és a beteg compliance-ban nem volt különbség a két csoport között. A vizsgálat szerint tehát a rifaximin **1600 mg**-os dózisban szignifikánsan hatékonyabb a SIBO kezelésében, mint 1200 mg-os dózisban.

Colecchia és mtsai (50) a **rifaximin ciklikus** alkalmazását vizsgálták tünetekkel járó, szövődménymentes **diverticulosisban**. 307 tünetes diverticulosisos beteget randomizáltak havonta 7 napon át 2x400 mg rifaximin plusz >20 g rostbevitel illetve csak rostbevitel alkalmazására két éven át. Kéthavonta végeztek klinikai vizsgálatot és kérdőíves tünetértékelést. Mindkét kezeléssel csökkentek a tünetek, de rifaximinnel jelentősebben. A rifaximines csoportban Kaplan-Meier analízis szerint a tünetcsökkenés valószínűsége magasabb, a szövődmény frekvencia valószínűsége alacsonyabb volt. A rifaximin ciklikus adása tehát hatékony volt a tünetek csökkentésében és szövődmények megelőzésében, és a betegek 24 hónapon át jól tolerálták a gyógyszert. A rifaximin az utazók hasmenésének egyik választható hatékony kezelési lehetősége. Texasi szerzők (51) **akut hasmenésben** szenvedő betegeket 3 csoportba randomizáltak. 1./ 3 napig 3x200 rifaximin; 2./ 4 mg loperamide, majd minden nem formált széklet után még 2 mg, 3./ a két kezelés kombinációja. 310 beteget vontak be a vizsgálatba. Mérték az utolsó nem formált széklet idejét. Ezt az időszakot mind a rifaximin, mind a loperamiddal együtt adott rifaximin jelentősen lerövidítette a csak loperamidos időhöz képest (32.5; 27.3; 69 óra). A híg székletek száma a kombináltan kezelt csoportban volt a legalacsonyabb. A kezelést a betegek jól tűrték. Tehát a **rifaximin-loperamide kombinált kezelés** gyorsabb tüneti javulást és jobb állapotot eredményezett, mint a magában adott rifaximin vagy loperamide.

Érdekes **metaanalízis** jelent meg Nelson R. angol szerző tollából a Cochrane Database Syst Rev.-ban (52) a **Clostridium difficile** okozta felnőttkori hasmenések (CDAD) kezeléséről. 1157 beteget feldolgozó 12 randomizált, kontrollált vizsgálat eredményeit analizálták. Nyolc különböző antibiotikum hatását vizsgálták: vancomycin, metronidazole, fusidic sav, nitrazoxanide, teicoplanin, rifampin, rifaximin és bacitracin. Az antibiotikum párosítások során egyik sem bizonyult hatékonyabbnak a másikkal, bár

a teicoplanin, ez a nehezen hozzáférhető és drága antibiotikum, a vancomycinnél és fusidic savnál szignifikánsan, és a metronidazolnál is hatékonyabb volt. Ha a gyógyszereket egymással kombinálták, akkor sem volt jobb az eredmény. Bizonytalanság van abban, hogy kell-e antibiotikummal kezelni az enyhe CDAD-t, mely magától is meggyógyulhat. Erről egyetlen placebo kontrollos vizsgálat készült, mely a vancomycin adás mellett szól, azonban a kis betegszám miatt csak kritikával értékelhető. Az asymptomaticus hordozókról készült tanulmány amellet szól, hogy placebo mellett a krónikus ürítés hamarabb szűnik meg, mint vancomycin vagy metronidazole mellett. Ha kezelésre szánjuk magunkat, két cél lebegjen előttünk: javítsuk a beteg klinikai állapotát és akadályozzuk meg a kórokozó másra terjedését. Ha antibiotikumot választunk, olyat kell választani, mely mind tüneti, mind bakteriológiai javulást hoz. Ebben a tekintetben a teicoplanin bizonyult a legjobbnak. *(Megj: a teicoplanin glycopeptid antibiotikum, sejtfalszintézis gátló, spektruma a vancomycinéhoz hasonló, G+ baktériumok okozta súlyos fertőzések ellen jó /MRSA, Enterococcus faecalis/, Targocid néven van forgalomban.)*

Protonpumpa gátlók (PPI)

Az elmúlt évben tovább finomodott a PPI-k alkalmazása a reflux betegségben és az NSAID-védelemben, és több olyan összehasonlító tanulmány látott napvilágot, mely az egyes PPI-k hatékonyságát vizsgálta.

A **ProGERD** study 10 éven át folyó, 6215 GERD beteget feldolgozó vizsgálat, melynek 4 éves részeredményéről számolnak be berlini szerzők (53). A gyógyszert használó GERD betegek száma az első 4 évben konstans volt (74-74-73-71%). A gyógyszert szedők többsége PPI-t szedett (79-84-85-87%). A leggyakoribb szedési forma a folyamatos szedés volt (53-49-56-56%), ezt követte az on demand alkalmazás (26-35-29-29%). A folyamatos PPI szedés szoros összefüggést mutatott az erosiv GERD jelenlétével.

Scholten T és mtsai (54) 199 pantoprazollal tünetmentessé tett enyhe GERD betegen vizsgálta **20 mg pantoprazol vagy 20 mg esomeprazole on demand** adását félétven át. Mindkét PPI hatékonynak bizonyult ebben az alkalmazásban, de a gyomorégés átlagos intenzitását a pantoprazole jobban csökkentette, mint az esomeprazole. Glatzel D és munkacsoportja (55) 561 betegen analizálta **40 mg pantoprazole és 40 mg esomeprazole** hatását 28 napon át, majd a tüneteket a gyógyszerek elhagyása után. A kezelés alatt nem volt különbség a két PPI hatékonysága közt, de a szerek elhagyása után a pantoprazole csoportban kisebb volt az esély a visszaesésre, a betegek kevesebb tünetről számoltak be. Az EMANCIPATE studyban (56) malaysiai szerzők vizsgálták **20 mg pantoprazol ill. 20 mg esomeprazole** hatását 6 hónapon át adva endoscoposan igazolt GERD betegeknek. A fenntartó kezelésre azokat a betegeket randomizálták, akiknek 40 mg pantoprazollal 4-8 hét alatt endoscopos negativitást lehetett elérni (1303/1452 beteg). Félétven után a pantoprazol szedők 84, az esomeprazole szedők 85%-a maradt remissióban. A kétféle kezelés hatékonysága és tolerálhatósága között nem volt különbség.

Izraeli szerzők (57) **metaanalízist végeztek az esomeprazole és egyéb PPI-k hatékonyságának összehasonlításáról erosiv oesophagitisben**. Összesen 15316 beteg adatait feldolgozó 10 study elemzésével megállapították, hogy 8 hetes kezelésnél esomeprazzollal 5%-kal nagyobb az esélye az erosio behegedésének (RR,1.05; 95% confidencia intervallum, 1.02-1.08). Az absoul rizikócsökkenés 4%, 25 NNT. A 4. hétre az esomeprazole 8%-kal javította a többi PPI-hez képest a klinikai tünetek enyhülésének esélyét. A szerzők konklúziója a metaanalízis alapján: az esomeprazole-lal a többi PPI-hez képest statisztikailag szignifikánsabb a javulás, azonban ez csak mérsékelt klinikai előnyt jelent a 8 hetes hegesedés és tünetek enyhülése tekintetében. Kevésbé súlyos GERD esetén az esomeprazole előnyének feltehetően nincs jelentősége, súlyosabb GERD esetén lehet jelentősége ezeknek a különbségeknek. Egy berni munkacsoport (58) a **lansoprazollal vetette össze az esomeprazole** szerepét a savkontrollban és a dózis-hatás összefüggését. A nyílt, randomizált, 40 egészséges önkéntesen végzett, 6-szorosan crossover vizsgálatban 5-5 napig adtak 20, 40 és 80 mg esomeprazolt ill. 15, 30 és 60 mg lansoprazolt. Az 5. napon ellenőrizték az átlagos gyomor pH-t, és az átlag időtartamot pH4 felett. Az esomeprazole 20-ról 40 mg-ra való dózisemelése javította a nappali, éjszakai és 24 órás savkontrollt, de 40 mg felett

már nem javította tovább. A lansoprazole mindkét dózisemelése javította a 24 órás és a nappali savkontrollt, de nem javította az éjszakait. Az esomeprazole többnyire szingifikánsan erősebb savkontrollt biztosított, mint a lansoprazole (kivéve: eso 20 mg vs lanso 30 mg; eso 20 mg vs lanso 15 mg éjszaka). Az átlagos medián intragastricus pH minden dózisban magasabb volt az esomeprazole csoportban.

Motilitászavarok

A világban keresik az ideális prokinetikumokat és motilitásgátlókat. Elsősorban a serotonerg pathomechanizmus agonista vagy antagonistá befolyásolásával próbálják a funkcionális betegségek tüneti kezelését megoldani.

Hiyama és mtsai (59) **metaanalízist** végeztek annak eldöntésére, hogy vajon elég hatékonyak-e **funkcionális dyspepsiában a prokinetikumok**. 1951 és 2005 közti időszakból analizáltak 27 olyan klinikai vizsgálatot, melyekben prokinetikumokat adtak funkcionális dyspepsiában szenvedő betegeknek. A használt prokinetikumok: metoclopramide, domperidon, trimebutine, cisapride, itopride és mosapride. Összességében 1844 kezelt beteg és 1591 placebót szedő beteg adataiból végeztek meta-regressziós analízist. A teljes minta analízise alapján 30%-osnak találták annak az esélyét, hogy a beteg a prokinetikumra placebonál jobban reagáljon: 0.295 (95% confidence intervallum: 0.208-0.382, $P < 0.001$). A szerzők azt a következtetést vonják le, hogy a prokinetikumok funkcionális dyspepsiában szignifikánsan hatékonyabbak a placebonál.

Ugyanez a munkacsoport (60) **másik metaanalízisben a serotonin agonisták** szerepét vizsgálta funkcionális dyspepsiában. Céljuk a serotonin agonisták és egyéb prokinetikumok összehasonlítása volt. A Medline adatbázisát és a Cochrane Library adatait felhasználva 1951 és 2005 közötti randomizált kontrollált vizsgálatok eredményeit dolgozták fel. Összesen 5 vizsgálatot elemeztek, 467 serotonin agonistát szedő beteget és 322, egyéb prokinetikumot szedő kontroll beteget. A teljes analízisben az esélyhányados 0.019 volt (95% CI: -0.055-0.093; $P = 0.612$), ami azt mutatja, hogy a két csoport válasza a kezelésre nem különbözött. A serotonin agonistával kezelt csoporton belül azonban a mosaprid esetében 6.7%-kal nagyobb esélyt találtak a betegválaszra, mint a kontroll csoportban, ugyanez cisaprid esetében nem különbözött. A szerzők konklúziója, hogy funkcionális dyspepsia terápiájában a mosapride hatékonyabb, mint a cisapride, legalábbis rövidtávú kezelésben.

Számos közlemény jelent meg idén is a **tegaserodról**. Ez az 5-hydroxytriptamin (serotonin) 4-es receptorának (5HT-4) parciális agonista vegyülete az USA-ban van törzskönyvezve az obstipatio predominans irritabilis bél szindróma (IBS) kezelésére nőbetegekben. A közleményekről, melyek a legkülönbözőbb földrészekén próbálják a tegaserod hatékonyságát, rövid összefoglalást ismertetek.

Egy zürichi munkacsoport (61) 322, **krónikusan székrekedésben szenvedő férfibetegnek** adagolt tegaserodot a szokásos 2x6 mg dózisban placebo ellenében, kettős vak, multicentrikus vizsgálatban. A vizsgálat primer végpontja a komplett spontán bélmozgások (complete spontaneous bowel movements: CSBM) számának növekedése volt a kezelés 4 hete során. 322 beteg közül 158 kapott tegaserodot. A tegaserod csoportban a heti CSBM szám legalább eggyel nőtt, és ez fennmaradt a kezelés 12 hete során. A placebo-csoporttal összevetve: 40.5% vs. 29.3%, $P = 0.03$. A szerzők szerint férfiak idült székrekedésében is effektív és jól tolerálható a tegaserod napi 2x6 mg adagolásban. Egy indiai munkacsoport (62) **obstipatio predomináns IBS-ben szenvedő férfiakon** a colon transit időt is vizsgálta tegaserod hatására. 40 férfibetegén végezték el randomizált, kontrollált vizsgálatukat. Izotóp markerekkel mérték a teljes és parciális CTT-t (colon transit time). A teljes CTT, a jobb colonsfél és a bal colonsfél transitideje a kezelés végére szignifikánsan rövidebb volt, mint a placebo csoportban. A betegek melegegedettsége, a székletek frekvenciája és minősége is javult a tegaserod csoportban, bár ez nem volt statisztikailag szignifikáns. Fock KM és Wagner A Singapore-ból **Délkelet-ázsiai beteganyag**on, obstipáló IBS-es betegekben vizsgálták a tegaserod biztonságosságát és tolerálhatóságát, a beteg-compliance-t, valamint azt, hogy a panaszok enyhülése esetén hajlandóak-e a betegek újra

alkalmazni a gyógyszert (63). Ebben a nyílt, postmarketing vizsgálatban 10 ország 869 rendelőintézetében összesen 14373 betegről (18% ffi, 82% nő) sikerült adatokat gyűjteni. 4-12 hétig kaptak tegaserodot olyan IBS betegek, akik nem hasmenés predomináns IBS-ben szenvednek. 4%-ban észleltek legalább 1 mellékhatást, főként hasmenést, hasfájást, és ezek a kezelés első hetében jelentkeztek. 8 betegben fordult elő súlyos adverz esemény, haláleset nem fordult elő. A betegek 79%-a volt a gyógyszerrel nagyon elégedett vagy elégedett, és 76%-uk jelentette ki, hogy a jövőben is szívesen használná a tegaserodot. A compliance 97%-os volt. A délkelet-ázsiai, obstipáció predomináns és nem hasmenéssel járó IBS betegekben tehát a tegaserod biztonságos és jól tolerálható kezelés, mellyel a betegek döntő többsége elégedett. **Kínában** is végeztek egy multicentrikus, kettős vak, placebo kontrollos tegaserod study-t obstipatio predominans IBS-es férfiakon és nőkön (64). 607 beteget randomizáltak 4 hetes tegaserod ill. placebo szedésre. A CSBM szám rapidan és szignifikánsan nőtt a tegaserod csoportban, javult a széklet és a székelés minősége. Az egyetlen mellékhatás, mely a kezelt csoportban gyakrabban fordult elő, a hasmenés volt. A tegaserod az obstipatio tüneteit is enyhítette. A tegaserod ebben a betegcsoportban is kedvezően befolyásolta a tüneteket és adása biztonságos volt. Egy paviai olasz munkacsoport (65) 22 obstipatio predomináns IBS-es nőbetegen végzett **barostat vizsgálatot** az éhezési és postprandialis rectosigmoideális tónus és fázisos kontraktilitás mérése végett. Ezután a betegek 4 héten át szedtek tegaserodot, majd a vizsgálatok ismét megtörténtek. A tünetek súlyossága enyhült, a rectosigmoideális tónus postprandiális módosulása szignifikánsan javult a kezelt betegekben, és ez jól korrelált a puffadásos panaszok csökkenésével. A tegaserod nem hatott a rectosigmoideális motilitási indexre, és a tünetek enyhülése sem állt összefüggésben ezzel. Tehát obstipáció domináns IBS-es nőbetegekben a tegaserod enyhítette a tünetek súlyosságát és kedvezően javította a rectosigmoideális tónus étkezéssel összefüggő változását.

Majewski M és mtsai (USA) leírják a **tegaserod nyelőcső-protéktív hatását** (66). Céljuk az volt, hogy tegaserod szedő refluxbetegeken megvizsgálják, hogyan befolyásolja a gyógyszer a nyál és a nyelőcső protektív tényezőit. 38 refluxbetegot kezeltek tegaseroddal vs. placebóval. Basalis és rágás alatti nyálmintákat gyűjtöttek, valamint 32 betegben nyál és oesophagealis secretiot vizsgáltak a nyelőcsőbe adott NaCl ill. sósav-pepsin infusio alatt. Mérték a pH-t volumet, puffertartalmat, fehérjét, mucint, epidermalis növekedési faktort (EGF), a transforming growth factor alphát (TGF alpha) és a prostaglandin E2 (PGE2) szintet a nyálban és oesophagus perfusatumban. A tegaserod hatására megnőtt mind a nyugalmi, mind a rágás közbeni nyálelválasztás, és nőtt a bicarbonat és nem bicarbonat pufferarány. Rágás közben nőtt a nyál EGF tartalma, míg a PGE2 és TGF alpha tartalom nyugalomban nőtt tegaserod adásakor. A nyelőcső perfusatum volumene is nőtt nyugalomban tegaserod mellett, és az oesophagealis EGF secretio a sósavas, majd sós perfusio hatására fokozódott tegaserod szedőkön. A szerzők megállapítják, hogy a serotonin agonista tegaserod okozta protektív faktor szint növekedés a nyálban, valamint a fokozódó oesophagealis EGF secretio védő hatású a nyelőcső nyálkahártyára, ami terápiásan is segítség lehet a refluxbetegek kezelésében.

Zeng J és mtsai (67) nyílt vizsgálatban nézték a tegaserod hatásait obstipáló betegek **dyspepsiájára és refluxára**. 90 beteget randomizáltak 3 csoportba: **1./** 2x6 mg tegaserod, **2./** 1x40 mg esomeprazole és **3./** 2x6 mg tegaserod plusz 1x40 mg esomeprazole. A klinikai tünetek értékelésben egy gastrointestinalis tünet értékelő skálát (GSRS) használtak, ezen kívül mérték a gyomor ürülését, a colon transitot valamint vízterheléssel a gyomor érzékelő funkcióját és a proximális gyomor működését. Mindhárom betegcsoportban enyhültek a tünetek, de négy hét után a legalacsonyabb tünet score-t a kettős kezelést kapó betegek jelezték. A gyomorürülés és colon transit a tegaserod csoportban szignifikánsan gyorsult az alapállapothoz képest, míg ugyanezek a paraméterek nem változtak az esomeprazole csoportban. Mindkét tegaserod szedő betegcsoportban a negyedik hét végére csökkent a hyperszenzitív betegek aránya, míg ez nem változott az esomeprazole csoportban. Nem észleltek súlyos adverz eseményt. A közlemény konklúziója az, hogy a tegaserod obstipáló betegekben hatékonyan csökkenti a refluxos és dyspepsiás tüneteket, és esomeprazole-lal együtt adva az epigastriális fájdalom, gyomorégés és dyscomfort enyhítésében hatékonyabb, mint az esomeprazole magában.

Új prokinetikum fázis II vizsgálatai folynak, a **pumasetrag 5-HT3 parciais agonista**, gastroprokinetikum, és ígéretes szernek tűnik az IBS és GERD kezelésében (68).

Nem prokinetikum, de igen hatékony ozmotikus hashajtó a nálunk is egyre népszerűbb **polyethylene glycol (PEG)**. Az alabamai munkacsoport (69) randomizált, kontrollált, multicentrikus vizsgálatának az volt a célja, hogy a PEG **hosszútávú hatékonyságát** vizsgálja krónikus obstipációban. 50 centumban 304 obstipatióban szenvedő beteget randomizáltak napi 17 g PEG (MiraLAX 3350) vs. placebo hat hónapon át történő szedésére. Az elsődleges végpont a módosított Római kritériumok szerinti tünetek 50%-os csökkenése volt. Interaktív kérdés-válasz rendszerrel mérték a napi bélműködést, és laboratóriumi paramétereket regisztráltak. A PEG-et szedő betegeknél 52%-ban csökkent az obstipatio a placebo szedők 11%-ával szemben ($p < 0.001$). A készítmény hasonlóan hatékony volt egy 75 éves betegből álló alcsoportban. Nem volt különbség a laboratóriumi paraméterek változásában a PEG- és placebo-csoport között, eltekintve az olyan gastrointestinalis mellékhatásoktól, mint hasmenés, puffadás, hányinger, de ez sem volt szignifikáns. A PEG tehát idült székrekedésben is hatékony és biztonságos hashajtás, 6 hónapon át adva.

Ugyanez a munkacsoport (70) randomizált, kontrollált, multicentrikus összehasonlító vizsgálatban 237 betegben 4 héten át adott **PEG valamint tegaserod** hatását hasonlította össze. A PEG napi dózisa 17 g volt, a tegaserodé 2x6 mg. A primer végpontot, mely ugyanaz volt mint fenti vizsgálatukban, a PEG csoportban a betegek 50%-a, a tegaserod csoportban a betegek 30.8%-a érte el ($p = 0.003$). A validált kérdőívek szerint a PEG-gel kezelt betegekben sokkal több bélmozgása volt, és jobban megoldódott az obstipatio, mint a tegaserodot szedőkön. A mellékhatásokban csak egy különbség volt, a tegaserod sokkal gyakrabban okozott fejfájást. Krónikus székrekedésben mind a PEG, mint a tegaserod hatékony és biztonságos kezelés, de a PEG ebben a vizsgálatban hatékonyabbnak bizonyult a tegaserodnál, és nem okozott fejfájást.

Nők krónikus, súlyos, hasmenés domináns IBS-ének (d-IBS) kezelésében jól bevált szer a serotonin antagonist **alosetron**, ha konvencionális kezeléssel nem érünk célt. Az alosetron kezelés leggyakoribb mellékhatása az obstipatio. Krause R munkacsoportja (71) randomizált, kettős vak, placebo kontrollos vizsgálatában többféle dózisban alkalmazta az alosetront, hogy meghatározza hatékonyságát, tolerálhatóságát valamint az obstipatio arányát. 705 súlyos d-IBS beteget randomizáltak napi 1x0.5, 1x1.0 valamint 2x1.0 mg alosetron 12 héten át történő szedésére. Az elsődleges végpont a 12. heti válaszadók aránya volt (azon betegek száma, akiknél mérsékelten vagy jelentősen javultak az IBS klinkai tünetei) a 7-pontos Likert Global Improvement Scale (GIS) szerint. A szekunder végpont a fájdalom és dyscomfort megfelelő enyhülésének valamint a béltünetek javulásának átlaga volt. A GIS-válaszolók aránya a 12. héten szignifikánsan magasabb volt valamennyi alosetron csoportban, mint a placebo csoportban (plac: 54/176=30.7%; 0.5mg: 90/177=50.8%; 1.0mg: 84/175=48%; 2x1mg: 76/177=42.9%). Hasonlóak voltak az átlagos tünetenyhülés értékei. A béltünetek valamennyi alosetronnal kezelt csoportban javultak. A leggyakoribb mellékhatás az obstipatio volt (0.5mg: 9%; 1.0mg: 16%; 2x1mg: 19%;). A 0.5 mg-os csoportban egy intestinalis obstructio és egy ischaemiás colitis fordult elő, a 2x1 mg-os csoportban egy székletimpactatio volt. Valamennyi esemény magától rendeződött. Az alosetron tehát mindhárom fenti dózisban hatékonyan javítja nők súlyos d-IBS-ének tüneteit, a fájdalmat, dyscomfortot és bélpanaszokat. Az alacsonyabb dózis mellett ritkábban fordul elő obstipatio.

Érdekes vizsgálatot közöl Houghton LA manchesteri munkacsoportja (72). Hiperszenzitív IBS betegekben vizsgálták a **pregabalin** hatását a rectalis distensio percepciójára. A pregabalin második generációs alpha(2)delta ligand, mely csökkenti a visceralis allodyniát és hyperalgesiát, de a basalis szenzitivitást nem befolyásolja. 26 Római II kritériumok szerinti IBS beteget randomizáltak ebbe a kettős vak, placebo kontrollált, párhuzamos-csoport vizsgálatba. 3 héten át kaptak placebo ellenében

fokozatosan 2x200 mg-ig feltitrált dózisú pregabalint. A kezelés előtt és után barostat technikával határozták meg a rectalis szenzitivitást. A pregabalin szignifikánsan növelte mind az első érzékelés, mind a székelési inger, mind pedig a fájdalom ingerküszöbét. Ráadásul a pregabalin szignifikánsan növelte a rectalis compliance-t, bár ez a hatás nem mutatott összefüggést a szenzitivitás változásával. Mellékhatásként enyhe szédülés és álmoság jelentkezett, de a gyógyszert a betegek jól tolerálták. A szerzők szerint az alpha(2)delta ligandok ígéretes szerelei lehetnek a visceralis hyperszenzitivitással járó kórképeknek, köztük az IBS-nek.

A funkcionális mellkasi fájdalom (NCCP) valószínűleg a nyelőcső hyperszenzitivitásával függ össze. Rao SS és munkatársai (73) 16, funkcionális mellkasi fájdalomban szenvedő, hyperszenzitiv oesophagussal rendelkező betegen vizsgálták az iv. **theophyllin** hatását placebo ellenében. Impedancia planimetriával mérték a nyelőcső biomechanikai jellemzőit. Egy második, 4 hetes crossover vizsgálatban 24 hasonló betegnek per os teophyllint adtak placebo ellenében. Az iv. teophyllin megemelte a fájdalom ingerküszöböt, és ellazította a nyelőcső falát. A per os adás után csökkent a fájdalmas napok száma, a mellkasi fájdalom epizódok száma és a fájdalom tartama és súlyossága. A tünetek a betegek 58%-ában enyhültek a placebot szedők 6%-ával szemben. A teophyllin ígéretes szernek tűnik a funkcionális mellkasi fájdalom kezelésében.

Irodalom:

1. Kumar M, Satapathy S, Monga R, Das K, Hissar S, Pande C, Sharma BC, Sarin SK.: A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. *Hepatology*. 2007 Jan;45(1):97-101.
2. Chan HL, Wang H, Niu J, Chim AM, Sung JJ.: Two-year lamivudine treatment for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: a double-blind, placebo-controlled trial. *Antivir Ther*. 2007;12(3):345-53.
3. Dienstag JL, Wei LJ, Xu D, Kreter B.: Cross-study analysis of the relative efficacies of oral antiviral therapies for chronic hepatitis B infection in nucleoside-naïve patients. *Clin Drug Investig*. 2007;27(1):35-49.
4. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Goodman Z, Ma J, Brosgart CL, Borroto-Esoda K, Arterburn S, Chuck SL: Adefovir Dipivoxil 438 Study Group. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology*. 2006 Dec;131(6):1743-51.
5. Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, Hadziyannis SJ.: Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007 Feb;45(2):307-13.
6. Hézode C, Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Roudot-Thoraval F, Brillet R, Zafrani ES, Dhumeaux D, Pawlotsky JM.: Efficacy and safety of adefovir dipivoxil 20 mg daily in HBeAg-positive patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus and a suboptimal virological response to adefovir dipivoxil 10 mg daily. *J Hepatol*. 2007 May;46(5):791-6.
7. Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, Tillmann H, Samuel D, Zeuzem S, Villeneuve JP, Arterburn S, Borroto-Esoda K, Brosgart C, Chuck S: Adefovir Dipivoxil Study 45 International Investigators Group. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results. *Liver Transpl*. 2007 Mar;13(3):349-60.
8. 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 naïve patients with hepatitis B. *Hepatology*. 2006 Dec;44(6):1656-65.
9. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Levine SM, Pokornowski KA, Walsh AW, Fang J, Yu CF, Zhang S, Mazzucco CE, Eggers B, Hsu M, Plym MJ, Poundstone P, Yang J, Colonno RJ: Two-year assessment of entecavir resistance in Lamivudine-refractory hepatitis B virus patients reveals different clinical outcomes depending on the resistance substitutions present. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Mar;51(3):902-11.

10. Jain MK, Comanor L, White C, Kipnis P, Elkin C, Leung K, Ocampo A, Attar N, Keiser P, Lee WM: Treatment of hepatitis B with lamivudine and tenofovir in HIV/HBV-coinfected patients: factors associated with response. *J Viral Hepat.* 2007 Mar;14(3):176-82.
11. Johnson RM, Ristig MB, Overton ET, Lisker-Melman M, Cummings OW, Aberg JA: Safety and tolerability of sequential pegylated IFN-alpha2a and tenofovir for hepatitis B infection in HIV(+) individuals. *HIV Clin Trials.* 2007 May-Jun;8(3):173-81.
12. Yoo BC, Kim JH, Chung YH, Lee KS, Paik SW, Ryu SH, Han BH, Han JY, Byun KS, Cho M, Lee HJ, Kim TH, Cho SH, Park JW, Um SH, Hwang SG, Kim YS, Lee YJ, Chon CY, Kim BI, Lee YS, Yang JM, Kim HC, Hwang JS, Choi SK, Kweon YO, Jeong SH, Lee MS, Choi JY, Kim DG, Kim YS, Lee HY, Yoo K, Yoo HW, Lee HS: Twenty-four-week clevudine therapy showed potent and sustained antiviral activity in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2007 May;45(5):1172-8.
13. You J, Zhuang L, Cheng HY, Yan SM, Yu L, Huang JH, Tang BZ, Huang ML, Ma YL, Chongsuvivatwong V, Sriplung H, Geater A, Qiao YW, Wu RX: Efficacy of thymosin alpha-1 and interferon alpha in treatment of chronic viral hepatitis B: a randomized controlled study. *World J Gastroenterol.* 2006 Nov 7;12(41):6715-21.
14. Chien RN, Lin CY, Yeh CT, Liaw YF: Hepatitis B virus genotype B is associated with better response to thymosin alpha1 therapy than genotype C. *J Viral Hepat.* 2006 Dec;13(12):845-50.
15. Chan HL, Heathcote EJ, Marcellin P, Lai CL, Cho M, Moon YM, Chao YC, Myers RP, Minuk GY, Jeffers L, Sievert W, Bzowej N, Harb G, Kaiser R, Qiao XJ, Brown NA: 018 Study Group. Treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis with telbivudine or adefovir: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007 Dec 4;147(11):745-54.
16. Hou J, Yin YK, Xu D, Tan D, Niu J, Zhou X, Wang Y, Zhu L, He Y, Ren H, Wan M, Chen C, Wu S, Chen Y, Xu J, Wang Q, Wei L, Chao G, Constance BF, Harb G, Brown NA, Jia J: Telbivudine versus lamivudine in Chinese patients with chronic hepatitis B: Results at 1 year of a randomized, double-blind trial. *Hepatology.* 2007 Dec 13
17. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, Chen Y, Heathcote EJ, Rasenack J, Bzowej N, Naoumov NV, Di Bisceglie AM, Zeuzem S, Moon YM, Goodman Z, Chao G, Constance BF, Brown NA: Globe Study Group. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2007 Dec 20;357(25):2576-88.
18. Moon YM, Hwang SG, Kim BS, Rim KS, Cho M, Kim DJ, Han JY, Kim YS, Choi HS, Ahn SH: The Efficacy and Safety of Telbivudine in Korean Patients with Chronic Hepatitis B. *Korean J Hepatol.* 2007 Dec; 13(4):503-512.
19. Sheldon J, Barreiro P, Vincent V: Novel protease and polymerase inhibitors for the treatment of hepatitis C virus infection. *Expert Opin Investig Drugs.* 2007 Aug;16(8):1171-81.
20. Sarrazin C, Rouzier R, Wagner F, Forestier N, Larrey D, Gupta SK, Hussain M, Shah A, Cutler D, Zhang J, Zeuzem S: SCH 503034, a novel hepatitis C virus protease inhibitor, plus pegylated interferon alpha-2b for genotype 1 nonresponders. *Gastroenterology.* 2007 Apr;132(4):1270-8.
21. Forestier N, Reesink HW, Weegink CJ, McNair L, Kieffer TL, Chu HM, Purdy S, Jansen PL, Zeuzem S: Antiviral activity of telaprevir (VX-950) and peginterferon alpha-2a in patients with hepatitis C. *Hepatology.* 2007 Sep;46(3):640-8.
22. Sarrazin C, Kieffer TL, Bartels D, Hanzelka B, Müh U, Welker M, Wincheringer D, Zhou Y, Chu HM, Lin C, Weegink C, Reesink H, Zeuzem S, Kwong AD: Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir. *Gastroenterology.* 2007 May;132(5):1767-77.
23. Kieffer TL, Sarrazin C, Miller JS, Welker MW, Forestier N, Reesink HW, Kwong AD, Zeuzem S: Telaprevir and pegylated interferon-alpha-2a inhibit wild-type and resistant genotype 1 hepatitis C virus replication in patients. *Hepatology.* 2007 Sep;46(3):631-9.

24. *Flisiak R, Dumont JM, Crabbé R*: Cyclophilin inhibitors in hepatitis C viral infection. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007 Sep;16(9):1345-54.
25. *Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, McHutchison JG, Gish RG, Afdhal NH, Makhviladze M, Huyghe M, Hecht D, Oltersdorf T, Shapiro DA*: Oral IDN-6556, an antiapoptotic caspase inhibitor, may lower aminotransferase activity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2007 Aug;46(2):324-9.
26. *Pockros PJ, Guyader D, Patton H, Tong MJ, Wright T, McHutchison JG, Meng TC*: Oral resiquimod in chronic HCV infection: safety and efficacy in 2 placebo-controlled, double-blind phase IIa studies. *J Hepatol*. 2007 Aug;47(2):174-82. Epub 2007 May 4.
27. *Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD, Pollack PF*: Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007 Jan;132(1):52-65.
28. *Peyrin-Biroulet L, Laclotte C, Bigard MA*: Adalimumab maintenance therapy for Crohn's disease with intolerance or lost response to infliximab: an open-label study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Mar 15; 25(6):675-80.
29. *Peyrin-Biroulet L, Laclotte C, Roblin X, Bigard MA*: Adalimumab induction therapy for ulcerative colitis with intolerance or lost response to infliximab: an open-label study. *World J Gastroenterol*. 2007 Apr 28;13(16):2328-32.
30. *Seiderer J, Brand S, Dambacher J, Pfennig S, Jürgens M, Göke B, Ochsenkühn T*: Adalimumab in patients with Crohn's disease--safety and efficacy in an open-label single centre study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Apr 1;25(7):787-96.
31. *Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, D'Haens G, Li J, Rosenfeld MR, Kent JD, Pollack PF*: Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007 Jun 19;146(12):829-38.
32. *Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, Panaccione R, Wolf D, Kent JD, Bittle B, Li J, Pollack PF*: Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007 Sep;56(9):1232-9.
33. *Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, Bloomfield R, Schreiber S: PRECISE 1 Study Investigators*. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):228-38.
34. *Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, McColm J, Bloomfield R, Sandborn WJ: PRECISE 2 Study Investigators*. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):239-50.
35. *Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J*: Systematic review: Infliximab therapy in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Jan 1;25(1):19-37.
36. *Gavalas E, Kountouras J, Stergiopoulos C, Zavos C, Gisakis D, Nikolaidis N, Giouleme O, Chatzopoulos D, Kapetanakis N*: Efficacy and safety of infliximab in steroid-dependent ulcerative colitis patients. *Hepatogastroenterology*. 2007 Jun;54(76):1074-9.
37. *MacDonald JK, McDonald JW*: Natalizumab for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;(1):CD006097. Update of: *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3: CD006097.
38. *Sands BE, Kozarek R, Spainhour J, Barish CF, Becker S, Goldberg L, Katz S, Goldblum R, Harrigan R, Hilton D, Hanauer SB*: Safety and tolerability of concurrent natalizumab treatment for patients with Crohn's disease not in remission while receiving infliximab. *Inflamm Bowel Dis*. 2007 Jan;13(1):2-11.
39. *Hyams JS, Wilson DC, Thomas A, Heuschkel R, Mitton S, Mitchell B, Daniels R, Libonati MA, Zanker S, Kugathasan S*: International Natalizumab CD305 Trial Group Natalizumab therapy for moderate to severe Crohn disease in adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007 Feb;44(2):185-91.

40. *Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, Lashner BA, Panaccione R, Present DH, Spehlmann ME, Rutgeerts PJ, Tulassay Z, Volfova M, Wolf DC, Hernandez C, Bornstein J, Sandborn WJ*: International Efficacy of Natalizumab in Crohn's Disease Response and Remission (ENCORE) Trial Group. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology*. 2007 May; 132(5):1672-83.
41. *Hart AL, Plamondon S, Kamm MA*: Topical tacrolimus in the treatment of perianal Crohn's disease: exploratory randomized controlled trial. *Inflamm Bowel Dis*. 2007 Mar;13(3):245-53.
42. *Yahav J, Samra Z, Niv Y, Evans CT, Passaro DJ, Dinari G, Shmueli H*: Susceptibility-guided vs. empiric retreatment of *Helicobacter pylori* infection after treatment failure. *Dig Dis Sci*. 2006 Dec;51(12):2316-21.
43. *Vaira D, Zullo A, Vakil N, Gatta L, Ricci C, Perna F, Hassan C, Bernabucci V, Tampieri A, Morini S*: Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007 Apr 17;146(8):556-63.
44. *Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, Moreno-Otero R, Pajares JM*: Levofloxacin- vs. ranitidine bismuth citrate-containing therapy after *H. pylori* treatment failure. *Helicobacter*. 2007 Feb;12(1):68-73.
45. *Bago P, Vcev A, Tomic M, Rozankovic M, Marusic M, Bago J*: High eradication rate of *H. pylori* with moxifloxacin-based treatment: a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr*. 2007;119(11-12):372-8.
46. *Sezgin O, Altintas E, Uçbilek E, Tombak A, Tellioglu B*: Low efficacy rate of oxifloxacin-containing *Helicobacter pylori* eradication treatment: in an observational study in a Turkish population. *Helicobacter*. 2007 Oct;12(5):518-22. *de Bortoli N, Leonardi G, Cancia E, Merlo A, Bellini M, Costa F, Mumolo MG, Ricchiuti A, Cristiani F, Santi S, Rossi M, Marchi S*. *Helicobacter pylori* eradication: a randomized prospective study of triple therapy versus triple therapy plus lactoferrin and probiotics. *Am J Gastroenterol*. 2007 May;102(5):951-6.
47. *Chuang CH, Sheu BS, Kao AW, Cheng HC, Huang AH, Yang HB, Wu JJ*: Adjuvant effect of vitamin C on omeprazole-amoxicillin-clarithromycin triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Hepato gastroenterology*. 2007 Jan-Feb;54(73):320-4.
48. *Majewski M, Reddymasu SC, Sostarich S, Foran P, McCallum RW*: Efficacy of rifaximin, a nonabsorbed oral antibiotic, in the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Am J Med Sci*. 2007 May;333(5):266-70.
49. *Scarpellini E, Gabrielli M, Lauritano CE, Lupascu A, Merra G, Cammarota G, Cazzato IA, Gasbarrini G, Gasbarrini A*: High dosage rifaximin for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Apr 1;25(7):781-6.
50. *Colecchia A, Vestito A, Pasqui F, Mazzella G, Roda E, Pistoia F, Brandimarte G, Festi D*: Efficacy of long term cyclic administration of the poorly absorbed antibiotic Rifaximin in symptomatic, uncomplicated colonic diverticular disease. *World J Gastroenterol*. 2007 Jan 14;13(2):264-9.
51. *Dupont HL, Jiang ZD, Belkind-Gerson J, Okhuysen PC, Ericsson CD, Ke S, Huang DB, Dupont MW, Adachi JA, De La Cabada FJ, Taylor DN, Jaini S, Martinez Sandoval F*: Treatment of travelers' diarrhea: randomized trial comparing rifaximin, rifaximin plus loperamide, and loperamide alone. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Apr;5(4):451-6.
52. *Nelson R*: Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3):CD004610.
53. *Nocon M, Labenz J, Jaspersen D, Meyer-Sabellek W, Stolte M, Lind T, Malfertheiner P, Willich SN*: Long-term treatment of patients with gastro-oesophageal reflux disease in routine care – results from the ProGERD study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Mar 15;25(6):715-22.
54. *Scholten T, Teutsch I, Bohuschke M, Gatz G*: Pantoprazole on-demand effectively treats symptoms in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Clin Drug Investig*. 2007;27(4):287-96.

55. *Glatzel D, Abdel-Qader M, Gatz G, Pfaffenberger B*: Pantoprazole 40 mg is as effective as esomeprazole 40 mg to relieve symptoms of gastroesophageal reflux disease after 4 weeks of treatment and superior regarding the prevention of symptomatic relapse. *Digestion*. 2006;74(3-4):145-54.
56. *Goh KL, Benamouzig R, Sander P, Schwan T*: EMANCIPATE. Efficacy of pantoprazole 20 mg daily compared with esomeprazole 20 mg daily in the maintenance of healed gastroesophageal reflux disease: a randomized, double-blind comparative trial – the EMANCIPATE study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Mar;19(3):205-11.
57. *Gralnek IM, Dulai GS, Fennerty MB, Spiegel BM*: Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Dec;4(12):1452-8.
58. *Wilder-Smith C, Lind T, Lundin C, Naucclér E, Nilsson-Pieschl C, Röhss K*: Acid control with esomeprazole and lansoprazole: a comparative dose-response study. *Scand J Gastroenterol*. 2007 Feb;42(2):157-64.
59. *Hiyama T, Yoshihara M, Matsuo K, Kusunoki H, Kamada T, Ito M, Tanaka S, Nishi N, Chayama K, Haruma K*: Meta-analysis of the effects of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Mar;22(3):304-10.
60. *Hiyama T, Yoshihara M, Matsuo K, Kusunoki H, Kamada T, Ito M, Tanaka S, Chayama K, Haruma K*: Treatment of functional dyspepsia with serotonin agonists: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Oct;22(10):1566-70.
61. *Fried M, Johanson JF, Gwee KA, Wagner A, Pecher E, Rueegg P*: Efficacy of tegaserod in chronic constipation in men. *Am J Gastroenterol*. 2007 Feb;102(2):362-70.
62. *Harish K, Hazeena K, Thomas V, Kumar S, Jose T, Narayanan P*: Effect of tegaserod on colonic transit time in male patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Aug;22(8):1183-9.
63. *Fock KM, Wagner A*: Asia Pacific Gastroenterology Group. Safety, tolerability and satisfaction with tegaserod therapy in Asia-Pacific patients with irritable bowel syndrome with constipation. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Aug;22(8):1190-8.
64. *Lin SR, Ke MY, Luo JY, Yuan YZ, Wang JY, diTommaso S, Walter V, Huang J*: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial assessing the efficacy and safety of tegaserod in patients from China with chronic constipation. *World J Gastroenterol*. 2007 Feb 7;13(5):732-9.
65. *Di Stefano M, Miceli E, Mazzocchi S, Tana P, Missanelli A, Corazza GR*: Effect of tegaserod on recto-sigmoid tonic and phasic activity in constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2007 Aug;102(8):1720-6.
66. *Majewski M, Jaworski T, Sarosiek I, Sostarich S, Roeser K, Edlavitch SA, Kralstein J, Wallner G, McCallum RW, Sarosiek J*: Significant enhancement of esophageal pre-epithelial defense by tegaserod: implications for an esophagoprotective effect. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Apr;5(4):430-8.
67. *Zeng J, Zuo XL, Li YQ, Wei W, Lv GP*: Tegaserod for dyspepsia and reflux symptoms in patients with chronic constipation: an exploratory open-label study. *J Clin Pharmacol*. 2007 Jun;63(6):529-36.
68. *Evangelista S*: Drug evaluation: Pumosetrag for the treatment of irritable bowel syndrome and gastroesophageal reflux disease. *Curr Opin Investig Drugs*. 2007 May;8(5):416-22.
69. *Di Palma JA, Cleveland MV, McGowan J, Herrera JL*: A randomized, multicenter comparison of polyethylene glycol laxative and tegaserod in treatment of patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2007 Sep;102(9):1964-71.
70. *Di Palma JA, Cleveland MV, McGowan J, Herrera JL*: A randomized, multicenter, placebo-controlled trial of polyethylene glycol laxative for chronic treatment of chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2007 Jul;102(7):1436-41. Epub 2007 Mar 31.

71. *Krause R, Ameen V, Gordon SH, West M, Heath AT, Perschy T, Carter EG*: A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess efficacy and safety of 0.5 mg and 1 mg alosetron in women with severe diarrhea-predominant IBS. *Am J Gastroenterol.* 2007 Aug;102(8):1709-19.
72. *Houghton LA, Fell C, Whorwell PJ, Jones I, Sudworth DP, Gale JD*: Effect of a second-generation alpha2delta ligand (pregabalin) on visceral sensation in hyperszenzitive patients with irritable bowel syndrome. *Gut.* 2007 Sep;56(9):1218-25.
73. *Rao SS, Mudipalli RS, Remes-Troche JM, Utech CL, Zimmerman B*: Theophylline improves esophageal chest pain--a randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol.* 2007 May;102(5):930-8.

825



***A Pro Gastro
termékcsalád
az egészséges
bélflóráért, IMM
az immunrendszer
kiegyensúlyozott
működéséért.***

IMMUN- AKTÍV



KID



Importálja a ProGastro Kft. Tel.: 06/30 972-3830, e-mail: info@progastro.hu

Az egészség a legdrágább értékünk.

Med Help betegségbiztosítás

www.uniqa.hu



Az új generáció
biztosítója.


UNIQA