

Dr. Magyar Anna

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

Új gyógyszerek a gasztroenterológiában 2008-ban

Az elmúlt év gasztroenterológiai irodalmát olvasva ismét megállapítható, hogy a legtöbb kutatás az antivirális kezelések és a célzott biológiai terápiák területén folyik. Újabb és újabb motilitásra ható készítményekkel is próbálkoznak a klinikumban, keresve – és sajnos nem megtalálva – az ideális gyógyszert. A savgátlásban áttörő újdonsággal nem találkoztam, a gyomorvédelem optimális megoldásának keresése is folyik. A referátum végén néhány érdekes, már-már a természetgyógyászat határait érintő kérdéssel foglalkozom. Nem referálok a tumor ellenes kezelésekről, sem a probiotikumokról, hivatkozva e kiadvány egyéb fejezeteire.

HBV hepatitis

A krónikus HBV fertőzés kezelésében a lamivudin rezisztencia miatt újabb és újabb nucleosid/nucleotid analógokat próbálnak ki. A leghatékonyabb és legkevésbé eredményez rezisztens mutánsokat az entecavir, de effektív az adefovir és a HIV kezelésében használatos tenofovir is. Újabban a telbivudinnal és clevudinnal is történtek vizsgálatok. Egy új gyógyszer csoport, az eredetileg antibiotikumként használt thiazolidok is jelentékeny antivirális hatást mutatnak, nemcsak a B, de a C hepatitis vírus ellen is. Az alábbiakban néhány klinikai tanulmányt ismertetek röviden. A jelentős létszámú beteget feldolgozó tanulmányok többnyire távolkeletiek, hiszen Kínában és a környező országokban sokkal magasabb a HBV hepatitis előfordulása, mint Európában vagy az USA-ban.

A HBV hepatitis kezelésében alkalmazott igen hatékony és biztonságos nucleosid analóg az entecavir, mely lamivudin rezisztencia esetén is hatásos. Egy 286 beteget feldolgozó, randomizált, multicentrikus kanadai vizsgálatban lamivudin refrakter HBeAg pozitív betegekben az **entecavir** (napi 1 mg/kg dózisban) **96 héten** át adva is klinikailag hatékonynak bizonyult, és nem volt kevésbé biztonságos, mint a lamivudin (1). Egy floridai munkacsoport (2) megvizsgálta 3 nagy randomizált, multicentrikus, III. fázisú, krónikus B hepatitises betegekben entecavirt alkalmazó klinikai vizsgálat adatait abból a szempontból, hogy milyen az entecavir hatékonysága és biztonságossága előrehaladott fibrosisban/cirrhosisban (Ishak score 4-6). A 3 nagy vizsgálatban összesen 1633 kezelt beteg közül 245-nek volt előrehaladott fibrosis/cirrhosis (120 entecavirral, 125 lamivudinnal kezelt beteg). Az entecavir ill. lamivudin ágon a fibrosis javulását (Ishak score alapján) az alábbi arányokban észlelték: a nucleosid naív HBeAg pozitív betegekben 57 vs. 49%-ban, a nucleosid naív HBeAg negatív betegekben 59 vs. 53%-ban, és a lamivudin refrakter HBeAg pozitív betegekben 43 vs. 33%-ban. Az előrehaladott májfibrosisban valamennyi histologiai, virológiai, biokémiai és serologiai változás az entecavir vs. lamivudin csoportban megfelelt a teljes populáció adatainak. Tehát az entecavir krónikus HBV hepatitis esetén májfibrosis/cirrhosis fennállásakor alkalmazva is ugyanolyan hatékony és biztonságos, mint a teljes kezelt populációban. Holland szerzők (3) egy 43 éves férfibeteg esetét írják le. A beteg HBeAg pozitív krónikus B hepatitis miatt 1994-től IFN-t, majd lamivudin kezelést kapott. A lamivudint nem lehetett elhagyni vírus rebound miatt. Mikor 230 hét lamivudin kezelés után rezisztens mutáns miatt vírusáttörés következett be, napi 1 mg entecavir kezelést is bevezettek, és a lamivudint akkor hagyták el, amikor 30 héten át a PCR-ral detektálható legalacsonyabb vírusráta mértékét érték. Az entecavir monoterápia 45. hetében ismét vírusáttörés következett be. Ekkor napi 245 mg tenofovir disoproxil kezelésre váltottak, ami a víruskópia számot 1000 alá vitte. Meghatározták a mutáns törzseket. Ez az első eset, ahol 70 hét entecavir kezelés után lamivudin rezisztens betegben **entecavir mutációt** írtak le. A tenofovir ebben az esetben hatásos kezelés lehet.

A **tenofovir disoproxil fumarat** (TDF) hatékony nucleotid analóg, mely a HIV kezelésben használatos, mint reverz transcriptase gátló, de a HB vírus replikációját is gátolja. A NEJM hasábjain decemberben számoltak be két kettős vak, III. fázisú vizsgálatról (4), melyekben krónikus HBeAg pozitív és negatív HBV hepatitises betegekben a TDF (300 mg/die) és AD (adefovir dipivoxil, 10 mg/die) hatását hasonlították össze. (Kétszer annyi beteg kapott TDF-t, mint AD-t) A gyógyszeresedés 48 héten át tartott, és a primer végpont a 400-as kópiaszám alatti HBV DNA szint elérése ill. a szövettani javulás volt, de valamennyi fontos mutatót vizsgálták. A HBeAg negatív betegekben a vírus-suppressio TDF ill. AD adásakor 93 ill. 63% volt ($P < 0.001$), a HBeAg pozitív betegek esetében 76 vs. 13%. Szignifikánsan több betegnél normalizálódott az ALAT szint a TDF ágon, és gyakrabban tűnt el a HBsAg is. Rezisztencia kialakulását nem észlelték a TDF csoportban, és a vírusválasz hasonló volt a nucleosid naiv és a már lamivudint szedett csoportban. Ebben a dózisban a szerzők a tenofovirt hatékonyabbnak találták a krónikus HBV hepatitis kezelésében az adefovirnál.

A HIV fertőzések száma Ázsiában is nő, és miután itt endemiás a HBV fertőzés, várhatóan sok **HIV-HBV koinfekcióval** kell számolni a jövőben. Ausztrál szerzők (5) prospektív randomizált klinikai vizsgálatot végeztek olyan HIV pozitív HBV hepatitises thaiföldi betegeken, akik még nem kaptak antiretrovirális kezelést. Összehasonlították HAART (highly active antiretroviral therapy) keretén belül adott lamivudin ill. tenofovir monoterápia valamint a lamivudin-tenofovir kombinációs kezelés hatását a HBV infekcióra. 36 beteget kezeltek 48 héten át. Eredményeik igazolták a **tenofovir** alapú kezelés előnyeit a lamivudinnal szemben ebben a betegcsoportban. Ugyanakkor a lamivudinnal való kombináció nem jelentett előnyt a tenofovir monoterápiával szemben.

A **telbivudin** egy potens, specifikus anti HBV hatású L-nucleosid, melyet hongkongi szerzők (6) III. fázisú vizsgálatban 1370 HBeAg pozitív és negatív B hepatitises betegen hasonlítottak össze **lamivudinnal**. A lamivudint 100 mg, a telbivudint napi 600 mg-os napi dózisban adták. Válaszként értékelték, ha a HBV DNA szint 5 log₁₀ kópiaszámnál alacsonyabb lett a HBeAg eltűnésével és a májenzimek normalizálódásával egyidejűleg. Az 52. hétre a HBeAg pozitív betegekben mind a terápiás, mind a histologiai válasz gyakoribb volt a telbivudin csoportban (73.5 vs 67% ill. 64.7 vs. 56.3%). A HBeAg negatív betegekben sem volt kevésbé hatékony a telbivudin a lamivudinnál. Mind a HBeAg pozitív, mind a negatív betegekben a telbivudin hatékonyabbnak mutatkozott a lamivudinnál az átlagos HBV DNA kópiaszám csökkenésben, azon betegek arányában, akiknél a HBV DNA PCR-ral detektálhatatlanná vált, valamint a rezisztencia kialakulásában. A telbivudin inkább a kreatin kináz szintet, a lamivudin az ALAT és ASAT szintet emelte.

Ugyancsak III. fázisú, multicentrikus, kettős vak vizsgálatban (7) 322 kínai betegen 2 éven át vizsgálták a fentihez hasonló dózisban a **telbivudin** hatékonyságát **lamivudin**hoz hasonlítva. A primer végpont az 52. hétnél észlelt HBV DNA szintcsökkenés volt, a szekunder végpontok: a HBV DNA detektálhatatlanná válása, az "e" antigén eltűnése és a seroconversio, a terápiás válasz és a májenzimek változása. A szerek biztonságosságát és a vírusrezisztenciát is vizsgálták. Az 52. hétnél a 290 HBeAg pozitív betegben az átlagos HBV DNA csökkenés jelentősebb volt a telbivudin csoportban: 6.3 log₁₀ vs. 5.5 log₁₀. A telbivudint szedők 67, míg a lamivudint szedők 38%-a vált HBV-DNA negatívvá PCR-ral mérve. A másodlagos végpontokban is hatékonyabb volt a telbivudine a lamivudinnál, és a HBeAg negatív csoportban is hasonló irányú változásokat észleltek. Bár a telbivudin csoportban feleannyi esetben alakult ki rezisztencia, mint a lamivudin csoportban, ez a változás nem volt szignifikáns. A szerzők a telbivudint hatékonyabb antivirális szernek vélik a lamivudinnál 52 héten át történő adás során mind HBeAg pozitív, mind HBeAg negatív betegekben.

Egy másik hongkongi munkacsoport (8) a **telbivudint adefovirral** hasonlította össze HBeAg pozitív B hepatitises betegeken, és az adefovir dipivoxilról telbivudinra való váltás hatását is megvizsgálták randomizált, kontrollált, nyílt vizsgálatban. A 135 addig nem kezelt beteget három csoportba

randomizálták: A: 52 héten át telbivudine, B: 52 héten át adefovir, C: 24 hét adefovir, majd 28 hét telbivudin. A vizsgálat primer végpontja a 24 hetes, a szekunder végpont az 52 hetes HBV DNA redukció volt. 24 hétnél az A csoportban volt a legkedvezőbb a HBV DNA redukció, és itt volt a legtöbb HBV DNA negatív beteg. 52 hétnél az átlagos HBV DNA szint alacsonyabb volt az A és C csoportban, mint a B csoportban. A mellékhatások (felsőlégúti tünetek, fejfájás, hátfájás, hasmenés) a három csoportban hasonlóak voltak. A telbivudin tehát ebben a vizsgálatban 24 hét után hatékonyabb antivirális kezelés volt, mint az adefovir. 52 hétnél a telbivudin és a 24. heti váltás adefovirról telbivudinra jelentősebb vírus-suppresszióhoz vezetett, mint a folyamatos adefovir adás.

Singapuri szerzők (9) a polymerase gátló **clevudine** farmakokinetikáját és farmakodinamikáját vizsgálták. Nucleosid naiv HBV hepatitises betegeknek napi 10, 30 ill. 50 mg clevudine-t adtak 12 héten át, majd további 24 héten át követték a betegeket. A vírust olyan technikával mérték, melynek detektálási küszöbe 4700 kópia/ml, ami 940 IU/ml-nek felel meg. A clevudine szintet folyadék-kromatográfiás és tömegspectometriás módszerrel mérték. 31 beteget vizsgáltak. A 3 betegcsoportban a 12. hétre a vírusszám csökkenés -3.2, -3.7 ill. -4.2 log(10) kópia/ml volt. A 3 csoportban 1/10, 5/11 ill. 2/10 betegnél vált a vírus DNA detektálhatatlanná. A betegek a szert jól tolerálták. A plazma felezési idő 70 órának bizonyult, így nem ez magyarázza a clevudin adáskor néha észlelhető késeltetett vírus reboundot. A 30 mg-os dózisnak volt a legoptimálisabb hatékonysága.

Rossignol és mtsai (10) érdekes review-ban számolnak be egy új antivirális kezelési lehetőségről, mely mind B, mind C hepatitisben hatékonyan ígérkezik. A **thiazolidok** antibiotikumok, melyek anaerob baktériumokra, protozoonokra és számos vírusra hatnak. Első képviselőjükkkel, a nitrazoxanide-dal egy AIDS-es beteg *Cryptosporidium* okozta hasmenését kezelték, és feltűnt, hogy HBV fertőzése is javult. HBV hepatitises betegek többségénél nitrazoxanide hatására eltűnt a HBeAg, vagy seroconversio jött létre, és a betegek negyedénél a HBsAg is eltűnt. 4-es genotípusú HCV hepatitisben PEG-IFN alfa-2a-val együtt adva jelenősen javította a fenntartható vírusválaszt. Számos vizsgálat folyik a nitrazoxaniddal és újabb generációs thiazolidokkal a B és C hepatitis kezelésére. Egy washingtoni kutatócsoport (11) is beszámol a **nitrazoxanid**ról és tizoxanide nevű metabolitjáról. Mindkettő gátolja a C és B vírus replikációját. Sejtkultúrákon végzett in vitro assay-k alapján megállapították, hogy a nitrazoxanide az adefovirra, lamivudinra rezisztens HBV-, valamint a 2'-c-methyl cytidinre és telaprevirre rezisztens HCV-mutánsokat is képes gátolni. A lamivudinnal és adefovirral synergizmusban hat a HBV-re, a rekombináns IFN-alpha-2b-vel és 2'-c-methyl cytidinnel szinergizmusban hat a HCV-re. A nitrazoxanide számos HBV fehérje mennyiségét csökkenti (HBsAg, HBeAg, HBcAg), de nem befolyásolja a HBV RNA transcriptiót. Ezen in vitro eredmények alapján a thiazolidok ígéretes hepatitis elleni szereknek tűnnek.

HCV hepatitis

A HCV hepatitis világszerte elfogadott kezelése ma a pegilált interferon és ribavirin, de a kezelés elhagyása utáni fenntartható vírusválasz (SVR) alapján mindössze a betegek fele tekinthető gyógyultnak. Emiatt számos területen folyik kutatás a HCV hepatitis hatékonyabb kezelésére. Nagyon ígéretes HCV ellenes szerek a HCV specifikus proteáz gátlók (telaprevir: VX-950, *Vertex* és boceprevir: SCH 503034) és a polimeráz gátlók (valopicitabine: NM 283, *Idenix*; R1626 és a HCV-796), melyekkel számos nagy klinikai vizsgálat van folyamatban. Az elmúlt évek új anti-HCV gyógyszerei közt vannak még immunmodulátorok és ribavirin analógok. Mindezekről, a kombinációs lehetőségekről és a gyógyszerek helyéről az C vírus hepatitis kezelésében részletes összefoglalókat olvashatunk (12, 13, 14).

A legújabb anti-HCV szerek közé tartozik a fentebb már említett thiazolide antibiotikum, a **nitrazoxanide**. A Stanford egyetemről közölték annak a randomizált, kettős vak, placebo kontrolllos multicentrikus vizsgálatnak az eredményeit, melyet 50 egyiptomi, HCV (4-es genotípusú) fertőzésben szenvedő betegen végeztek, és mely a nitrazoxanide monoterápia hatékonyságát és biztonságosságát

vizsgálta 24 héten át (15). A 23 nitrazoxanide-dal kezelt betegből 7-nél vált detektálhatatlanná a C vírus (30.4%), közülük 6 beteget még 24 héten át követtek, és 4-nél volt tartós a vírusválasz. Ez az összes kezelt beteg 17.4%-a. A mellékhatások nem különböztek a placebo csoportétól. A responderek azok közül kerültek ki, akiknek relatíve alacsony volt (<400 000 IU/ml) a kezdeti vírustitere.

A jól bevált **peginterferon alfa-2a** (180mcg/hét) **plusz ribavirin** (1000/1200 mg/nap) kezelést prospektív randomizált, kontrollált vizsgálatban 510 betegen alkalmazva az Austrian Hepatitis Study Group megerősítette, hogy az alacsony HCV RNA szintű (<400 000 IU/ml) 1-es és 4-es genotípusú betegekben, ha 4 hét alatt rapid vírusválasz érhető el (150 fő), elegendő a 24 hetes kezelés a SVR eléréséhez (16). 108 non-responder HCV hepatitises betegen végzett nyílt, randomizált olasz vizsgálatban a ribavirinnel (15 mg/kg/nap) együtt adott **PEG-IFN alfa-2a** (heti egyszer 180 mcg) ill. **PEG-IFN alfa-2b** (heti egyszer 1.5 mcg/kg) hatását hasonlították össze (17). Sem a korai vírusválaszban, sem a 48. hétre vírusmentessé váló betegek számában (25.9 vs. 27.7%) nem volt különbség a két interferon között. Az utókövetés során a betegek 20.4 ill. 18.4%-ában észleltek fenntartható vírusválaszt, és itt sem volt szignifikáns különbség a kétféle interferont kapó csoport között. Ugyancsak olasz szerzők (18) a SMIEC II. vizsgálatban 210 IFN naiv HCV hepatitises beteget vizsgáltak. PEG-IFN alfa-2a adása után a 12. hétnél a betegek 58%-ánál észleltek korai vírusválaszt. Ezeket a betegeket tovább randomizálták IFN monoterápiára ill. ribavirinnel való kezelésre. A két csoportban nem volt szignifikáns különbség a tartós vírusválaszban (1/4 genotípus: 60.3 vs. 67.2%, 2/3 genotípus: 66.7 vs. 73.1%). Azokat a betegeket, akiknél nem észleltek korai vírusválaszt, két csoportba randomizálták, az első csoport ugyancsak IFN-ribavirint kapott, a másodikban ezt napi 200 mg **amantadin** adásával egészítették ki. Az amantadint szedő csoportban kifejezetten több tartós vírusválaszt észleltek (31.9 vs. 16.7%), és a különbség még kifejezettebb volt az 1, 4 genotípusba tartozó betegek esetében (29.7 vs. 9.4%). Ez a vizsgálat megerősíti azt, hogy a nehezen kezelhető (1, 4 genotípusú) betegek esetében előnyös lehet az amantadin hozzáadása a kezeléshez. Ezeknek az eredményeknek ellentmond az a placebo kontrolllos, multicentrikus vizsgálat, melyet német szerzők végeztek (19) 604 kezelés-naiv HCV-1 hepatitises beteget bevonva. Ők nem találták gyakoribbnak a fenntartható vírusválaszt 48 hetes kezelés során, ha az amantadint hozzáadták az IFN-ribavirin kombinációhoz.

A **telaprevirrel** foglalkozó homburgi munkacsoport (20) két gyulladásos marker viselkedését vizsgálta telaprevir (HCV NS3.4A proteáz gátló: VX-950) és/vagy PEG IFN alfa-2a hatására 54 HCV-1 hepatitises betegen. A betegek 14 napon át kaptak placebot vagy telaprevirt IFN-nal vagy anélkül 2 multiplex-dózis vizsgálatban, és közben mérték a neopterin szintet, ami a monocyta/makrofág aktivitás makere, valamint az ALAT szintet, ami a hepatocyta károsodást jelzi. A telaprevir valamennyi betegben több mint 2-log HCV RNA csökkenést eredményezett és ezt a neopterin és ALAT szint csökkenése kísérte. Az interferonos csoportokban akár telaprevirrel, akár placeboval adták együtt a PEG IFN alfa-2a-t, a neopterin szint emelkedett, miközben az ALAT szint csökkent. A szerzők azt a következtetést vonják le, hogy a serin proteáz inhibitor telaprevir enyhíti a gyulladást, szemben az interferonnal, amely a monocyta/makrofág aktivitást fokozza, de a hepatocyta károsodást csökkenti. Ha IFN-t telaprevirrel kombinálnak, az IFN immunmodulátor aktivitása intakt marad.

Két randomizált, kontrollált, multicentrikus klinikai vizsgálatot olvashattunk ausztrál (21) és amerikai (22) munkacsoportoktól egy új HCV ellen hatékony polimeráz gátlóról, az **R1626**-ról. Az R1626 egy olyan nukleozid analóg (R1749) prodrugja, mely in vitro erősen szelektív (nem strukturális protein 5B) HCV replikáció gátló. Multicentrikus, placebo kontrollált, randomizált fázis 1/b vizsgálatban az R1626 biztonságosságát, farmakokinetikáját és antivirális hatékonyságát vizsgálták HCV(1-es genotípus) hepatitisben. Keresték a maximális tolerálható dózist. Kezelés-naiv betegeknek adtak 2 héten át naponta 2x szájon át 500, 1500, 3000 ill. 4500 mg-t placebo ellenében, és a paramétereket a gyógyszer elhagyása után még két héten át kontrollálták. A betegek még a 2x3000 mg-os dózist is jól tolerálták, a 4500-as adagnál már szaporodtak a mellékhatások, mérsékelt, reverzibilis haematológiai eltérések.

A prodrug dózisfüggően alakult át a hatékony vegyületté (R1479), és mind a dózissal, mind az idővel arányos volt a HCV RNA redukció. A négyféle dózisonál az átlagos vírus-RNA redukció a 14. napra a következőképpen alakult: 500 mg: 0.32 log(10) (0.22; 0.01-0.71), 1500 mg: 1.2 log(10) (0.8; 0.49-2.46), 3000 mg: 2.6 log(10) (2.7; 1.27-3.93), 4500 mg: 3.7 log(10) (4.1; 2.15-4.39). Ezidő alatt nem észlelték rezisztencia kialakulását. Ezek az adatok az R1626 használhatóságát támasztják alá a HCV hepatitis kezelésében. A másik vizsgálatban az R1626-ot 4 héten át peginterferon alfa-2a-val és ribavirinnel vagy anélkül adták ugyancsak még nem kezelt 1-es genotípusú HCV hepatitises betegeknek. 2x vagy 3x 1500 (21 ill. 32 fő), ill. 2x3000 mg-ot adtak IFN-nal együtt (31 fő). A 3x1500 mg R1626-ot szedő csoportban ribavirint is adtak az IFN mellé. A 4. hétre a HCV RNA 26, 69 ill. 74%-ban vált detektálhatatlanná. Az R1626 mind a peginterferon alfa-2a-val, mind a ribavirinnel szinergista hatásúnak bizonyult. Vírusrezisztenciát nem észleltek. A mellékhatások mérsékeltek voltak. Hét betegnél észleltek súlyos mellékhatást, leginkább a neutropenia korlátozta a dózis emelését.

Klade és munkatársai (23) terápiás vakcinációval próbálkoztak kezelésre nonresponder C hepatitises betegekkel. Az **IC41 szintetikus peptid vakcinát** használták. Ez 7 releváns C vírus T-sejt epitopját és a T-helper sejt (Th)1Tc/Tc1 adjuváns poly-L-arginint tartalmazza. Egészséges önkénteseken már igazolták, hogy a vakcina biztonságos, és indukálni képes HCV specifikus interferon-gammát termelő CD4+ és CD8+ sejteket. Hatvan HLA-A2 pozitív terápiarezisztens HCV hepatitises beteget randomizáltak 6 vakcinációra (különböző dózisokban), illetve HCV peptid vagy poly-L-arginine adására. Az oltott betegek 67%-ában észleltek T-sejt proliferációt (a peptiddel kezelt csoportban csak 17%), és csak a vakcinált betegekben (42%-ukban) detektáltak IFN-gamma választ, és három betegben, akinél az IFN válasz a legerősebb volt, a HCV RNA szint is átmenetileg csökkent. Az IC41 vakcina tehát képes HCV specifikus Th1/Tc1 választ indukálni a nonresponder HCV hepatitises betegek egy csoportjában.

IBD – gyulladásos bélbetegségek

Az elmúlt évtizedben szemléletváltás történt a gyulladásos bélbetegségek kezelésében. A patomechanizmus egyre pontosabb ismerete egyre kifinomultabb, célzott biológiai kezelések bevezetését tette lehetővé. Miután jelen kiadványban ezt a témát a szakértők részletesen feldolgozták, csak néhány review-ra, state of art közleményre és metaanalízisre szeretném felhívni a figyelmet, valamint egy-két új készítményt vagy régi gyógyszert újszerű szemlélettel alkalmazó klinikai vizsgálat eredményeit ismertetem vázlatosan.

A **Crohn betegség biológiai kezelésének** "State of the art"-ját olvashatjuk Jones és Panaccione tollából a Curr Opin Gastroent júliusi számában (24). A rövid összefoglalóban a szerzők ismertetik a három elfogadott tumor nekrozis faktor ellenes kezelés (infliximab, adalimumab és certolizumab) eddigi eredményeit, hatékonyságát és biztonságosságát, megjegyzi azonban, hogy számos ellentmondás is rejlik e kezelésekben, ami további biológiai célpontok keresését teszi szükségessé. A szelektív adhéziós molekula gátló natalizumabnak is megvan a terápiás helye a fentiekre nem reagáló betegekben. Az IL-12 ellenes monoclonalis antitest kezelésnek is van jövője, és újabban az IL-23 tűnik megfelelő terápiás targetnek. Egy Lille-i munkacsoport 24 Crohn studyt feldolgozó metaanalízise szerint (25) az infliximab, adalimumab és certolizumab lumenális Crohnban hatékony, de fistulázó Crohn betegségben csak az infliximabra van kellő evidencia. Az anti TNF-alfa szerek biztonságosságának megítéléséhez még hiányoznak a hosszabb távú vizsgálatok. Behm és Bickston (26) kilenc vizsgálatot értékelő meta-analízisben azt vizsgálta, hogy mi a szerepe a TNF-alfa ellenes antitesteknek a Crohn betegség remissziójának fenntartásában. Konklúziójuk szerint az infliximab 5 vagy 10 mg/kg dózisban 8 hetente adva alkalmas a remisszió fenntartására ill. a fistula begyógyulásának fenntartására azokban a Crohn betegekben akik jól válaszoltak az indukciós kezelésre. Az adalimumab hetente vagy 2 hetente adott 40 mg-os adagban alkalmas azon betegek remisszióban tartására, akik reagáltak az adalimumab indukciós kezelésre, és ugyanígy a 4 hetente adott certolizumab pegol is effektív szer a remisszió fenntartásban.

az indukciós kezelésre reagáló betegekben. E szerek egymáshoz viszonyított hatékonyságára nem történtek összehasonlító vizsgálatok. Mellékhatásaik hasonlóak. Osztrák szerzők érdekes elméleti összefoglalójában (27) a további lehetséges terápiás targetekről olvashatunk: IL-6, IL-12, IL-17, IFN-gamma és egyén proinflammatorikus citokinek, integrin alfa(4)beta(7) molekulák, intracellularis adhesiós molekula-1 (ICAM-1), chemokine receptorok (CCR9), stb. Újabb terápiás célról írnak német szerzők (28) összefoglaló közleményükben. IBD-ben két dysregulált T-sejt populáció áll az érdeklődés középpontjában, az aktivált effektor T-sejtek és a regulátoros T sejtek. Mindkét T sejtszoptra jellemző az ectopeptidasok (dipeptidyl peptidase IV és aminopeptidase N) jelentős expressioja. Az ectopeptidase-ok a bioaktív polypeptideket hydrolizálják, ezáltal szerepük van az immunaktiváció kontroljában és a sejt-kommunikáció szabályozásában. Gátlásuk in vitro és in vivo is limitálja az immunaktiváció folyamatát, és így felmerül alkalmazhatóságuk a Crohn betegség kezelésében.

Egy belga review (29) az IBD-ben alkalmazható **féreg-kezelésekről** ír. Bizonyos féregbetegségek mind a veleszületett, mind az adaptív immunreakciókat módosíthatják, és számos példa van az irodalomban arra, hogy férgek adásával bizonyos immunbetegségekben jó terápiás eredmények érhetők el. Negatív eredménnyel zárult az a metaanalízis (30), melyben az I. típusú **interferonok** remisszió indukciós hatását vizsgálták colitis ulcerosában. Ismert, hogy az I. típusú interferonok képesek helyreállítani a Th1/Th2 egyensúlyt Th2 domináns betegségekben, mint pl. colitis ulcerosában. A szerzők négy, kritériumaiknak megfelelő klinikai vizsgálat analízise alapján megállapították, hogy az I. típusú interferonok alkalmassága nem megfelelő colitis ulcerosában a remisszió indukciójára. És végül érdekes **“state of the art” összefoglalót olvashatunk a colitis ulcerosa** kezelésének jelenlegi állásáról (31). A klasszikus gyógyszeres kezelés a mesalamin, mely hatékonyabb és előnyösebb beteg-compliance szempontjából mind napi egyszeri (2g) dózisban, mind MMX technológiájú capsulában adva. A pH érzékeny filmbevonó lehetővé teszi, hogy a capsula az ileumban váljon hatékonyá. Próbálkoznak nagy dózisok (4.8 g) adásával is, ami elsősorban az indukciós kezelésben tűnik jónak. Az azathioprin és metothrexat világszerte használatos colitis ulcerosában is, de az eredmények nem olyan meggyőzőek, mint Crohn betegségben. Hatástalanságuk esetén a micophenolate mofetil is próbálható. A colitis ulcerosa kezelésében is szerepet kap a biológiai kezelés, infliximabbal és adalimumabbal vannak pozitív eredmények. A súlyos colitis ulcerosa gyógyszeres indukciós kezelésében a szteroid a főszerep. Az összefoglaló megemlíti a további, jelenleg még vizsgált kezelési lehetőségeket: a visilizumabot (anti-CD3 monoclonalis antitest), a tetomilastot (sejthomeostasis és gyulladás egyik kulcsenzimének, a foszfodiészteráz-4-nek gátlója), a foszfatidylcholine-t (a bélnyálkahártya barrier-funkciójában van alapvető szerepe) és egyéb biológiai szereket (interferon, rituximab, abatacept).

Refracter colitis ulcerosa rövidtávú indukciós kezelésében hasznos lehet a **tacrolimus**, de adása gondos előny/kockázat mérlegelést és igen gondos követést tesz szükségessé (32). Japán szerzők (33) 27 refrakter colitis ulcerosás betegen végzett randomizált, kontrollált vizsgálatban a tacrolimus tartós adását tanulmányozták. 10-15 ng/ml vérszintre törekedtek a remisszió eléréséhez és 5-10 ng/ml-re a fenntartásához. A medián kezelési idő 11 hónap volt, a követési idő mediánja 17 hónap. A módosított Truelove-Witts súlyossági index alapján értékelték a szer hatékonyságát. A betegek 77.8%-ában érték el klinikai választ, és 70.4%-ában remissziót. A vizsgálat végén (65 hónap) 62.3%-os volt a colectomia mentes túlélés. A 19 szteroiddal kezelt betegükből 18-nál el lehetett hagyni vagy csökkenteni lehetett a szteroidot. A leggyakoribb mellékhatások: tremor, vesefunkció romlás, infekciók, hóhullám, hyperkalaemia, fejfájás, epigastriális fájdalom és hányinger. Mindezek alapján a japán, refracter colitis ulcerosás beteganyagon a szerzők hatékonynak és jól tolerálhatónak tartják a tacrolimust tartós adásban. Egy ausztrál munkacsoport (34) pilot studyban 8 refracter proctitis ulcerosás betegnél **rectalis tacrolimus** krémet alkalmazott naponta 2x3 ml (0.3 mg/ml) adagban, a tünetek szerint emelve a dózist. Nyolc hét elteltével a 8 betegből 6 került remisszióba, 6 betegből 5-nél a szteroidot csökkenteni lehetett vagy el lehetett hagyni. Nem volt jelentős mellékhatás.

Két III. fázisú, kettős vak, placebo kontrollált vizsgálat eredményeit foglalják össze Lichtenstein és mtsai (35). A két vizsgálatban összesen 517 ambuláns, aktív, enyhe és mérsékelt colitis ulcerosás beteget kezeltek **MMX (Multi Matrix System)** mesalazine-nal 8 héten át. A dózisok: 1x2.4 g, 2x1.2 g, 1x4.8 g ill. placebo. A napi 2.4 ill. 4.8 g MMX mesalazine-t szedő betegek közt a klinikai és endoszkópos remisszió aránya hasonló volt, és jelentősen magasabb a placebo csoportnál a betegség kiterjedése, súlyossága, a beteg neme és a megelőző kezelésmenetség szerinti alcsoportokban. Azokban a betegekben azonban, akik előzőleg már kaptak alacsony dózisú 5-aminosalicylsavat, a 4.8 g MMX mesalazine sokkal hatékonyabb volt a placebonál, míg a 2.4 g nem jelentett szignifikáns klinikai előnyt.

Az **ustekinumab** humán monoclonális antitest az interleukin-12/23 p40 alegysége ellen. Az IL-12 és IL-23 proinflammatorikus cytokinek, melyeknek szerepe van a Crohn betegség patomechanizmusában. Egy 104 betegen végzett kettős vak, randomizált, kontrollált, cross-over vizsgálatban (36) placebo és ustekinumab felváltva történő sc. ill. iv. adását vizsgálták, valamint egy nyílt vizsgálatban 27 olyan beteg kapott sc. vagy iv. ustekinumabot, akik infliximabra előzőleg nem reagáltak. Az ustekinumabra vs. placebora kapott klinikai válasz aránya a 4. és 6. héten 53 vs 30%, a 8. hétre 49 vs. 40% volt. Azon betegek, akik már kaptak infliximabot, ennél is jobb eredményt mutattak ustekinumabra. Az infliximabra nem reagálók válasza ustekinumabra ugyancsak jobb volt a 8. hétre. A mellékhatások és súlyos mellékhatások száma nem volt több az ustekinumab csoportban, mint placebo mellett. Tehát mérsékelt és súlyos Crohn betegségben az ustekinumab klinikai választ indukált, különösen azokban, akik már kaptak infliximabot.

A **rosiglitazon** a peroxysoma proliferator aktivált receptor gamma altípusának (PPAR- γ) ligandja, PPAR agonista, melyet insulin sensitizerként 2-es típusú diabetesben használunk. A PPAR- γ a bélnyálkahártyában nagy mennyiségben expresszálódik, és csökkent termelődése valószínűleg szerepet játszik az IBD patomechanizmusában. Szerepe van a gyulladásos folyamatok kontrolljában, a sejtproliferációban, az apoptózisban és az immunmodulátor és gyulladásos mediátorok termelésének szabályozásában. Lewis és mtsai (37) multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebo kontroll vizsgálatban 105 enyhe és mérsékelt aktivitású colitis ulcerosás betegnek adtak 12 héten át napi 2x4 mg rosiglitazont. A betegség aktivitását a Mayo score-al mérték. A vizsgálat primer végpontja a klinikai válasz volt (≥ 2 Mayo score csökkenés). A primer végpontot a 12. hétre 23 beteg (44%) érte el a placebo csoport 23%-ával szemben. A klinikai remissziós arány (≤ 2) 17 vs. 2% volt. Ennél alacsonyabb volt az endoszkópos remisszió (8%). A rosiglitazont tehát hatékonynak találták enyhén és mérsékeltén aktív colitis ulcerosában.

Olasz szerzők (38) egy alacsony molekulásúlyú heparin (LMWH), a parnaparin natrium MMX formáját találták hatékonynak colitis ulcerosa kezelésében. 10 bevont betegből 9 teljesítette a 8 hetes per os **Parnaparin-MMX** kezelést, és közülük 7 került klinikai, de csupán egy endoszkópos remisszióba.

Motilitás

A gyomor-bél motilitás ideális gyógyszerei hiányoznak. A motilitás gátlására számos lehetőség áll rendelkezésre, krónikus használatra alkalmas, mellékhatásmentes motilitásfokozók azonban sem a felső, sem az alsó gasztrointesztinális traktusban nem állnak rendelkezésünkre. Évről-évre újabb szerek jelennek meg, melyek elsősorban az enterális idegrendszer serotonin mediált működését célozzák, a serotonin agonisták (tegaserod, plucaloprid, mosaprid, itoprid, renzaprid) némileg fokozzák a motilitást, hányás-csillapításban, postprandiális distress szindrómában, gastroparesis esetén, habituális obstipatióban, IBS-ben használatosak. A serotonin antagonisták (alosetron, ramosetron) terápiás területe elsősorban a hasmenés-domináns IBS. Külön említést érdemelnek a szelektív, perifériás ópiát antagonisták (methylnaltrexon, alvimopan), melyeket elsősorban az ópiáttal krónikusan kezelt betegek súlyos szorulásának enyhítésére használnak. Az alsó oesophagealis sphincter transiens relaxációinak ritkítására, a sphinctertónus fokozására, azaz a refluxbetegség kezelésére ideális gyógyszer a 2008-as évben sem született.

A funkcionális dyspepsia dysmotilitással járó formái igen nehezen orvosolhatóak a felső gastrointesitalis motilitást hatékonyan befolyásoló készítmények hiányában. Az American Journal of Gastroenterology-ban két randomizált, kontrollált vizsgálat eredményét közlik (39). A vizsgálatokban funkcionális dyspepsia dysmotilitással járó formájának kezelése **tegaseroddal** történt. A tegaserod az irritábilis bél szindróma obstipációval járó formáiban jól bevált serotonin-4 receptor agonista. A két egyformán zajló multicentrikus, kettős vak, randomizált, placebo kontrollos vizsgálatba olyan 18 évesnél idősebb nőbetegeket vontak be, akiknek felső hasi dyscomfort volt a panaszuk dysmotilitásra jellemző tünetekkel. A betegek 2x6 mg tegaserodot kaptak placebo ellenében. A betegek regisztrálták a tünetmentes napok számát és a tünetek súlyosságát score formájában (CADSS: composite average daily severity score). 2667 beteget vontak be. Mindkét paraméterben mérsékelt, de szignifikáns javulás volt észlelhető, a metaanalysis eredményei szerint nőtt a tünetmentes napok száma: 4.6% (95% CI 2.29, 6.96), és csökkent a tünetek súlyossága: 0.14 (95% CI 0.21, 0.07). A súlyosabb panaszokkal induló betegekben határozottabb volt a javulás. A tegaseroddal tehát enyhe javulást lehet elérni postprandialis distress szindrómában, de ennek klinikai jelentősége kérdéses.

Japán szerzők (40) colonoscopiás előkészítésben próbáltak alkalmazni prokinetikumokat: az anticholinesterase és D2 dopamin antagonistá hatású **itopride hydrochloridot** és az 5-HT₄ agonista és 5HT-3 antagonistá hatású **mosapride citratot**. 613 beteg colonoscopiás előkészítésre orális polyethylene glycol vagy magnesium citrat oldatot kapott, és az orális lavage előtt 100 ml vizet tisztán vagy benne 50 mg itoprid hydrochloridot ill. 5 mg mosapride citratot. A prokinetikumok alkalmazása nem segítette elő a jobb bél tisztítást, de szignifikánsan kevesebb volt a betegek hasi panasza a vizsgálat során. A **renzapride** is prokinetikum, 5-HT₄ serotonin full agonista és részleges antagonistá az 5-HT₃ és 5-HT_{2b} receptoron. Angol szerzők (41) sem hasmenéssel, sem székrekedéssel nem járó irritábilis bél szindrómában (non-D és non-C IBS) adtak napi 1, 2 vagy 4 mg renzapridet 8 héten át 168 betegüknek placebo kontroll-lal. A primer végpont az IBS tünetek megszűnte volt a beteg regisztrálása alapján. A másodlagos végpont a hasfájás ill. a hasi dyscomfort szűnése volt. Nem különbözött a renzaprid- és placebo csoportban azon betegek aránya, akik legalább 50%-os tünetenyhülést regisztráltak. A post hoc analízis azonban a nőknél a renzapride hatására az első 4 hétben kifejezett (18.2% /95%CI -5-42%, P: 0.066/), később mérsékelt (6% /95% CI- 21-33%, P: 0.339/) javulást derített ki. Egy angliai randomizált, kontrollált, fázis 2b klinikai vizsgálatban is a renzaprid hatékonyságát és megfelelő dózisát vizsgálták (42) IBS obstipatio predomináns formájában 12 héten át adva napi 2 ill. 4 mg-os dózisban placebo mellett. Bár a hasi tünetek enyhülésében a renzaprides csoportokban nem észleltek szignifikáns különbséget a placebo ághoz képest, a 4 mg-os adagolás mellett számszerűen több volt a javulás, különösen nők esetében. Statisztikailag szignifikáns javulást csupán a székelések frekvenciájában és a széklet konzisztenciájában észleltek a 4 mg-os csoportban. A vizsgálat megerősítette a renzaprid prokinetikus hatását, és azt sugallja, hogy nők obstipatio predomináns IBS-ében tünetenyhülést hozhat.

A diabetes mellitus sokéves fennállásának az esetek 30-50%-ában szövődménye a gyomorürülés zavara. Stevens és mtsai (43) 25 olyan beteget vizsgáltak, akinek átlag 20 éve volt már diabeteze. A betegek napi 3x200 mg **itopridet** ill. placebot kaptak egy-egy héten át crossover elrendezésben 7-14 nap kimosási periódussal. Jelzett szilárd és folyékony tesztétel elfogyasztása után mérték a gyomorürülést scintigráfiával, a vércukrot, és a beteg regisztrálta panaszait. Az itopride mind a szilárd, mind a folyékony étel ürülését kismértékben gyorsította. A betegek 48%-ának volt placebo mellett lassult gyomorürülése, és az ő esetükben az itoprid mellett a folyadék ürülése mérsékeltén gyorsult, a szilárd ételé nem változott. Az itopride sem a vércukrot, sem a szubjektív panaszokat nem befolyásolta. Talley és mtsai (44) két III. fázisú multicentrikus vizsgálat eredményét közlik itopriddel funkcionális dyspepsiában. A szoros kritériumok alapján gondosan beválogatott funkcionális dyspepsiás betegek napi 3x100 mg itopridet kaptak placebo ellenében 8 héten át. A különböző módokon regisztrált tünetekben nem volt lényeges különbség az itopride és placebo között. Ráadásul az itoprid mellett a

prolactin szint emelkedését észlelték. Ez a vizsgálat ezen az Észak-amerikai és nemzetközi beteganyagon funkcionális dyspepsiában nem találta hatékonynak az itopridet.

A **plucalopride** nagy receptoraaffinitású, szelektív 5-HT₄ agonista. Camilleri és mtsai (45) multicentrikus, randomizált, placebo-kontrollos III. fázisú vizsgálatban súlyos krónikus székrekedésben szenvedő betegeken próbálták a plucalopride hatását. A betegek 12 héten át kaptak 2 vagy 4 mg-t placebo ellenében. A primer végpont azon betegek aránya, akiknek a 12. hét végére heti több mint 3 spontán, komplett székkürítése van. A másodlagos végpontok a betegnaplókából és kérdőívek-ből levont adatok. 620 beteget analizáltak. 2 mg mellett a betegek 30.9%-a, 4 mg mellett 28.4%-uk érte el a primer végpontot szemben a placebo csoport 12%-ával. A 12 hét alatt a betegek 47.3 ill. 46.6%-a regisztrálta a komplett székkürítések számának emelkedését, szemben a placebo csoport 25.8%-ával. Valamennyi másodlagos végpont (tünetek, elégedettség, stb.) javult a plucalopridot szedő csoportban. A leggyakoribb mellékhatás fejfájás és hasfájás volt. Nem észleltek szingifikáns cardiovascularis mellékhatást. Tehát 12 hét alatt a plucalopride szignifikánsan javította a bélműködést és enyhítette a tünetek súlyosságát.

A **ramosetron** serotonin (5-HT₃) antagonist. Japán szerzők (46) a ramosetron hatékonyságát vizsgálták hasmenés domináns IBS-ben, és azt, hogy van-e különbség a nemek között a ramosetron hatásában. 418 beteget randomizáltak 1, 5, 10 mcg ramosetron ill. placebo szedésére. Havonta regisztrálták, hogy hány beteg számol be teljes tünetmentességről. Ez az arány a következőképp alakult: 5 mcg: 26.92, 10 mcg: 42.57, placebo: 43.01. A válaszarány férfiakban és nőkben megegyezett. A 10 mcg-os adagolást is jól tolerálták a betegek. A ramosetron tehát mind nőkben, mind férfiakban hatékony és biztonságos szer a hasmenés domináns IBS kezelésében.

Az **asimadoline** kappa opioid agonista, mely IBS modellben enyhíti a fájdalmat és javítja a bélműködést. Egy randomizált, placebo kontrollált klinikai vizsgálatban (47) IBS-ben szenvedő betegeknek adtak 3 különböző dózisú asimadoline-t 12 héten át (0.15, 0.5 és 1.0 mg-ot). 596 beteget randomizáltak a vizsgálatba. Az elsődleges végpont a fájdalom- és tünetmentes hónapok száma volt. Az ITT populációban nem volt szignifikáns különbség az elsődleges végpontban a kezelt és placebo csoport között. A hasmenés predomináns IBS betegek közt azonban, ha kezdetben legalább mérsékelt fájdalomuk volt, 0.5 mg asimadoline mellett az elsődleges végpontot 46.7%-ban érték el (vs. 20.0%), és ugyancsak különbség volt az IBS tünetekben, a fájdalom score-ban, a fájdalommentes napokban, a sürgető székelési ingerek számában és a székelési frekvenciában az asimadoline javára. A gyógyszer megítéléséhez további vizsgálatok szükségesek.

Nehezen uralható probléma a tumoros betegek fájdalomcsillapítása során az opioidok súlyos székrekedést okozó mellékhatása. Az elmúlt években számos opiát antagonistát próbáltak ki ennek a kellemetlen opiát mellékhatásnak a kivédésére. Egy metaanalysis szerint (48), mely az opioid okozta bél-dysfunctio kezelésére adott gyógyszerekkel (naloxone, nalbuphine, methylnaltrexone, alvimopan) történt vizsgálatokat analizálta, az alvimopan és a methylnaltrexon tűnik ígéretes szernek az opioidok okozta székrekedés megoldására. Már Magyarországon is forgalomban van a **methylnaltrexone**, mely mü-opioid-receptor antagonistá hatású vegyület. Ez a kvaterner amin kevésbé jut át a vér-agy gáton, ezért meghagyva az opioid központi idegrendszeri hatását, gátolni tudja a perifériás hatást, ezáltal enyhíti a kínzó obstipatiót. A New England Journal of Medicine májusi számában jelent meg az a 133 beteget feldolgozó III. fázisú, randomizált, kontrollált, multicentrikus vizsgálat, melyben olyan betegeken vizsgálták a methylnaltrexon hatását placebo ellenében, akik tartós opiát szedők voltak, és több mint 3 napon át szedett laxatívumokkal sem lehetett áttörni az obstipatiót (49). Két héten át kaptak másnaponta 0.15 mg/kg sc. methylnaltrexont. A vizsgálat primer végpontja az első adag gyógyszer adását követő 4 órán belüli sikeres defekálás ill. az első 4 dózis közül legalább 2 esetben sikeres székkürítés 4 órán belül. A betegek megszokott hashajtóikat továbbra is használhatták, (de nem 4 órán belül a study

drug-hoz képest). Azok a betegek, akiknél elérték a végpontokat, 3 hónapos nyílt vizsgálatba kerültek. Az első végpontot a methylnaltrexonos betegek 48%-a teljesítette szemben a 15% placeboval. A másik végpontot 52% érte el szemben a placebo csoport 8%-ával. A nyílt fázis alatt is hasonló volt a betegek válaszkészsége. A sikeres hashajtásig eltelt medián idő szignifikánsan rövidebb volt a methylnaltrexonos csoportban. Az opioid központi hatásában, a fájdalom score-ban nem volt változás. A leggyakoribb mellékhatás a hasfájás vagy flatulencia volt. A szerzők megállapítják hogy előrehaladott betegségben alkalmazott opioid kezelés mellett a methylnaltrexon sc. adva gyors hashajtást okoz, anélkül, hogy a centralis opioid hatást befolyásolná. Az **alvimopan** ugyancsak perifériásan ható, mü-opioid receptor antagonist. Webster és mtsai (50) nem tumoros betegség miatt tartósan szedett opioid okozta bél-dysfunctionban vizsgálták az alvimopan hatását. 522 olyan beteget vontak be a vizsgálatba, akik legalább 30 mg morphiumnak megfelelő opiátot szedtek, és (Római kritériumok szerinti) székrekedésben szenvedtek. 2x0.5, 1x1.0 ill 2x1.0 mg dózisban kaptak alvimopant placebo ellenében 6 héten át. Mindhárom alvimopan dózis mellett szignifikánsan javult a kezelés első három hetében a spontán székürítések száma. A székrekedéssel kapcsolatos tünetek is enyhültek, és ez a hatás 6 héten át fennmaradt. Hasfájás, émelygés és hasmenés volt a leggyakoribb mellékhatás, elsősorban a nagy dózis mellett. A 2x0.5 mg-os dózis bizonyult a legjobbnak haszon-kockázat szempontjából. Az alvimopan az analgesia hatékonyságát nem rontotta.

A **polyethylene glycol (PEG)** népszerű ozmotikus hashajtó, de megfelelően érzékeny analitikai módszer híján eddig nem volt ismert a pontos farmakokinetikája. Pelham és mtsai (51) a PEG-3350 mérésére igen érzékeny folyadék kromatográfiás, tömeg-spektrometriás módszert dolgoztak ki. Evvel igen kis koncentrációban tudják detektálni a PEG-et plazmában (100 ng/ml), székletben (500 mcg/g) és vizeletben (30 ng/ml). Egészséges önkénteseknek adtak 17 g PEG-3350-et, majd vizsgálták a szer farmakokinetikáját. Megállapították, hogy a szájon át adott PEG minimálisan szívódik fel, gyors az eliminációja, 4-6 órás féléletidővel, és gyorsan kiválasztódik, 93%-ban a széklettel, minimális mennyiségben (a beadott dózis 0.19-0.25%-a) a vizelettel. A PEG farmakokinetikája független a kortól, nemtől és veseműködéstől.

Két “természetgyógyászati” közleményt ismertetek a motilitás témakörében. Az egyikben a **yacon szirup (Smallanthus sonchifolius)** hatását vizsgálták a bélmotilitásra egészséges önkéntesekben (52). A yacon gyökertermés, mely nagymennyiségű fructo-oligosaccharidot (FOS – ez nem szóvicc!) tartalmaz. Kettős vak placebo kontrollált vizsgálatban 16 egészséges önkéntesnek adtak napi 20 g yacon szirupot 2 hetes crossover elrendezésben. A radio-opaque marker technikával mért gasztrointesztinális transit idő szignifikánsan csökkent (59.7 +/- 4.3-ről 38.4 +/- 4.2-re). A yacont a betegek jól tolerálták, kitűnő volt a mellékhatás profil, nem volt szignifikánsan gyakoribb a puffadás. Nőtt a napi székürítések frekvenciája (1.1-ről 1.3-ra) és lágyabb lett a széklet, de e két paraméter változása nem volt szignifikáns. Egészségesekben tehát a yacon jelentősen gyorsítja a gasztrointesztinális transit-időt.

Ugyancsak egészségesekben vizsgálták a **gyömbér** hatását a gyomor ürülésére és motilitására (53). Ismert, hogy a gyömbér enyhíti a felső gasztrointesztinális tüneteket, nem ismert azonban hatása a gyomor motilitására. 24 egészséges önkéntesen végeztek randomizált, placebo kontrollált vizsgálatot 1200 mg gyömbér (3db 400 mg-os caps) elfogyasztásával. Egy órával később 1 l tesztleves elfogyasztása során mérték sűrűn végzett UH-os vizsgálatokkal 90 percen át az antrum areát, fundus areát és átmérőt valamint a kontrakciók számát. A betegek érzéseiket és étvágyukat visulais analog skálák segítségével rögzítették. A gyömbér hatására az antrum area gyorsabban csökkent, a gyomorürülés gyorsabb és az antrum-kontrakciók száma több volt, mint placebo mellett. A fundus dimenziókban nem volt különbség, sem a betegek szubjektív érzéseiben. A gyömbérről tehát igazolódott, hogy gyorsítja a gyomor ürülését és stimulálja a kontrakciókat egészséges önkéntesekben.

Savgátlás, gyomorvédelem

Az elmúlt évben forradalmian új savgátlóról szóló közleményt nem találtam. A régi szerek farmakokinetikájának előnyösebbé tételével is jobb eredményeket lehet elérni, ahogy ezt az alábbiak példazzák. A savgátláson kívül a gyomorvédelem egyéb lehetőségeit is kutatják, számos közlemény jelent meg pl. a rebapimide-ről, amely hatékony gastroprotectiv szernek tűnik.

Kanadai szerzők beszámolnak az omeprazol új pro-drugjáról, az **AGN 201904**-ről (54). Ez a lassan felszívódó, sav-stabil vegyület a szisztémás keringésbe kerülve gyorsan konvertálódik omeprazollá, és így a PPI hatás prolongáltabbá válik. A szerzők az AGN 201904 farmakokinetikáját és farmakodinamikáját tanulmányozták. 24 egészséges *Helicobacter pylori* negatív önkéntes férfibeteg napi 600 mg AGN 201904 enterosolvens capsula ill. 40 mg késeltetett felszívódású esomeprazol tablettá adása mellett végeztek intragastricus pH méréseket az 1., 3. és 5. napon, és meghatározták a vér omeprazol, AGN 210904 és gastrin szintjét. Eredményeik szerint az AGN 210904 szignifikánsan erősebb és prolongáltabb savgátlást hozott létre 5 napon át, mint az esomeprazol, és az éjszakai savgátlás is kifejezettebb volt.

A **rebapimide** a 90-es évek vége óta főként Kelet-Ázsiában használt gastroprotectiv szer, mely a nyálkahártya endogen prostaglandin szintjét növeli, a szabadgyök-képződést gátolja és javítja a véráramlást, ezáltal védve a gyomornyálkahártyát a károsodásoktól. Egy kínai munkacsoport (55) azt vizsgálta, hogy krónikus erosiv gastritisben szenvedő betegeken hogyan hat a rebapimide a tünetekre, a szövettani képre, az endogen prostaglandin szintre és a szabadgyök képződésre. Arra is keresték a választ, hogy a *Helicobacter pylori* fertőzés befolyásolja-e a rebapimid indukálta védelmet. 453 endoszkóppal igazolt erosiv gastritisben szenvedő betegnek adtak 8 héten át rebapimidet ill. sucratátot 3:1 arányú elosztásban. A protocol szerinti analízis azt mutatta, hogy az összesített tünet-score a rebapimidet szedő csoportban 5.54-ről 0.80-ra csökkent. Az endoszkópos gyulladás pontszáma 2.65-ről 0.60-ra csökkent. A csökkenés szignifikánsan jelentősebb volt, mint a sucralfattal kezelt csoportban. A nyálkahártya PGE2 tartalma is szignifikánsan nőtt a kontrollhoz képest. A malondialdehyde tartalom mindkét betegcsoportban csökkent. A változások nem különböztek szignifikánsan a HBP pozitív csoport változásaitól. A rebapimide tehát krónikus erosiv gastritisben a sucralfátnál erősebben csökkentette a mucosa gyulladást, és ez független a HBP fertőzöttségtől, ami azt jelenti, hogy HBP fertőzéssel asszociált erosiv gastritisben is alkalmazható. Egy thaiföldi nyílt vizsgálatban (56) 30 olyan krónikus gastritiszes beteget vizsgáltak, akiknek dyspepsiás tüneteit nem lehetett uralni antisecretoros, PPI kezeléssel. Nyolc héten át kaptak napi 300 mg rebapimidet, előtte és utána a tüneteket pontszámmal értékelték, és endoszkópia és szövettani vizsgálat is történt. Valamennyi betegben szignifikánsan javult a tünet score és az endoscopus és szövettani kép is. Az antrumban csökkent a neutrophil aktivitás és mind az antrumban, mind a corpus területén szignifikánsan csökkent a mononuclearis sejtes gyulladás. A rebapimide tehát krónikus gastritiszes betegek terápiarefrakter dyspepsiás tüneteit, valamint endoszkópos és szövettani eltéréseit is javítani képes. Japánból származik az a prospektív, randomizált, kettős vak, placebo kontrollált crossover study (57), mely NSAID kezelés okozta vékonybélkárosodás kivédésében igazolta a rebapimide jelentőségét. Tíz egészséges egyénnek adtak rebapimidet ill. placebot NSAID-dal együtt 7-7 napon át 4 hét kimosási periódust beiktatva. Minden kezelési periódus előtt és után, összesen 4x történt capsulás endoszkópia. A placebo mellett 10 betegből 8-ban, a rebapimide mellett 10 betegből csupán 2-ben észleltek vékonybélkárosodást. A placebo csoportban 2 ulcust találtak, az egyik vérzett, a rebapimide csoportban sem ulcust, sem vérzést nem észleltek. A rebapimide tehát szignifikánsan hatékonyabb volt a placebonál a NSAID okozta vékonybélkárosodások megelőzésében e kisszámú egyedcsoportban.

Helicobacter pylori

Az elmúlt évben új antibiotikum ajánlás a *Helicobacter pylori* eradikációs kezelésben nem született, de egyre több adat szól a szekvenciális kezelés előnyei mellett. Az *Annals of Internal Medicine* hasábjain

olvasható az a metaanalysis, mely elég meggyőzően igazolja a **szekvenciális kezelés** előnyeit a standard hármas terápiához képest *Helicobacter pylori* infekcióban (58). A szekvenciális kezelés lényege, hogy 5 napon át a PPI mellé egy antibiotikumot, rendszerint 2x1 g amoxicillint adnak, majd további 5 napig a beteg PPI mellett a másik két antibiotikumot szedi, rendszerint clarithromycint és egy 5-nitroimidazol vegyületet. Az eljárás alapja az, hogy a kezdeti amoxicillin kezelés meggyengíti a sejtfalat, és evvel megakadályozza drog-efflux csatornák kialakulását, melyek gátolnák egyes antibiotikumok, pl. a clarithromycin riboszómákhoz kötődését. Az amoxicillin valójában induktív kezelésként működik, mert elősegíti a clarithromycin és metronidazol hatékonyságát a rezisztens törzsekben. A metaanalysis 2747 betegen végzett 10 randomizált, kontrollált vizsgálat eredményeit dolgozta fel. A szekvenciális kezeléssel végzett eradikáció 93.4%-ban volt sikeres (95% CI, 91.3%-95.5%), szemben a 7-10 napos standard terápiával, melyben az eradikációs ráta 76.9% volt (CI, 71%-82.8%). Az érzékenységi (alcsoport) elemzésekeben is minden esetben (dohányzás, clarithromycin rezisztencia, ulcus-dyspepsia, terápia időtartama) előnyösebbnek bizonyult a szekvenciális kezelés a standard terápiával szemben. Az analizált tanulmányok többsége Olaszországból származott. A szerzők véleménye szerint, ha ezeket az adatokat más populációkon is megerősítik, a 10 napos szekvenciális kezelés lesz a *Helicobacter pylori* eradikáció standard terápiája.

Malfertheiner és mtsai (59) állatkísérletben már igazolt hatású **HBP ellenes vakcinát** próbáltak ki egészséges önkénteseken fázis I randomizált, kontrollált egyszer vak vizsgálatban. A vakcina rekombináns vacuolizáló cytotoxin A-t (VacA), cytotoxin asszociált antigént (CagA) és neutrofil aktivál proteint (NAP) tartalmaz, valamint adjuvánsként alumínium hydroxidot. 57 HBP negatív önkéntest oltottak be a vakcina biztonságosságának és immunogenitásának vizsgálata végett. A vizsgálat 7 karon futott: 2 dózissal (10 és 25 mcg) és 3-féle elosztásban (0,1,2 hét, 0,1,2 hónap, 0,1,4 hónap) alumínium hydroxidok mellett. Öt hónapig követték a betegeket, és 36-an 18-24 hónap múlva még kaptak egy booster oltást. A lokális is szisztémás oltási reakciók enyhék voltak és nem különböztek a kontroll csoporttól. Valamennyi oltott beteg 1 vagy 2 antigénre válaszolt, és az oltottak 86%-ában mindhárom antigén ellen termelődött IgG antitest. A vakcinák antigén specifikus celluláris választ okoztak. A booster oltások is emlékező antitest- ill. cellularis választ váltottak ki. Ez az intramuscularis vakcina tehát biztonságos és kellően immunogen.

NASH

Ha egy kórkép kezelése nem megoldott, azt jól jelzi az a számtalan próbálkozás, sokféle gyógyszer, melyet a terápiára ajánlanak, nem nagy meggyőző erővel. Így van ez a NAFLD-NASH esetében is. Miután a NASH a metabolikus szindróma része, elsősorban metabolikusan közelítik meg kezelését, részben a hyperinsulinaemiát, insulin rezisztenciát, részben a lipidanyagcserét megcélozva. Azonban, mint az az utolsó közleményből kitűnik, sokszor nehéz eldönteni, hogy valódi hatásról vagy csupán placebo effektusról van-e szó.

Japán szerzők (60) szövettannal igazolt nem alkoholos steatohepatitisben (NASH) szenvedő, 31 hyperlipaemiás betegnek adtak 2 éven át 10 mg **atorvastatint**, mérve máj- és lipidparamétereket, CT-vel a máj densitást, biopszával a fibrosis mértékét. A kezelés végére a betegek 74.2%-ának normalizálódtak a transaminase értékei. Emelkedett az adiponectin szint, de nem változott a leptin szint. A TNF-alfa szint szignifikánsan csökkent. Bár a betegek többségében szignifikánsan javult a zsírmáj- és NASH score, a 17 biopsziázott betegből 4-nek progrediált a máfibrosisa. A szerzők felvetik, hogy ennek oka rossz mintaválasztás, a populáció heterogenitása, esetleg a nem kezelt postprandiális hyperglykaemia lehetett.

Egy iráni munkacsoport (61) 10, ugyancsak biopszával igazolt NASH-ben szenvedő betegnek az antioxidáns hatással is bíró lipidcsökkentőt, a **probucolt** adta egy éven át napi 500 mg dózisban. A vizsgálatot teljesítő 8 betegben az átlagos aminotransferase szintek szignifikánsan csökkentek (ALT:

94-ről 55-re, az AST: 41-ről 26-ra), és javult a hepatitis és necroinflammatio score is (7.4-ről 5.6-ra). A fibrosis score kissé emelkedett (1.1-ről 1.3-ra $p=0.79$). Mellékhatást nem észleltek. (Megj.: a kettős hatásmechanizmus miatt a probucol bevetése a kezelésbe jó ötlet, de a kis betegszám megkérdőjelezi az eredmények egyértelmű értékelését)

Lezárult a FLIRT vizsgálat is (Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy) (62), melyben NASH-ben szenvedő betegeknek (63 fő) 4, majd 8 mg **rosiglitazone-t** adtak placebo ellenében egy éven át. A vizsgálat végpontjai a steatosis score histológiával igazolt javulása, a serum transaminase szintek csökkenése és a necroinflammatio és fibrosis enyhülése voltak. Bár csupán kevesebb, mint a betegek fele reagált a kezelésre, a rosiglitazonos csoportban a placebohoz képest jelentősebbek voltak a változások: csökkent a steatosis mértéke (47 vs. 16%), és normalizálódtak a transaminase szintek (38 vs. 7%). A szövettani eltérésekben azonban nem volt különbség. A steatosis javulása korrelált a transaminase szint csökkenéssel, az insulin érzékenység fokozódásával és az adiponectin szint emelkedésével, de nem esett egybe a súlyváltozásokkal. A rosiglitazonra adott válasz független predictora volt a diabetes hiánya és a masszív steatosis. A legkomolyabb mellékhatás a súlygyarapodás és a fájdalmasan duzzadt láb volt. Tehát a NASH betegekben a rosiglitazone a súlygyarapodás ellenére csökkenti a steatosist és javítja a májenzim értékeket, de a májkárosodás egyéb paramétereiben nem hoz kedvező változást. Angliában(63) 74 nem diabeteses NASH beteget vontak be egy 12 hónapon át tartó vizsgálatba, melynek során a betegek diéta és fizikai aktivitás mellett napi 30 mg **pioglitazont** kaptak placebo ellenében. A testsúlynövekedés mellett a vércukorszint és Insulin C peptid szint csökkent, csökkent az ALAT és ASAT valamint a ferritin szintje, és ebben a vizsgálatban a hepatocellularis károsodás szövettani paraméterei is javultak, és csökkent a fibrosis a placebohoz képest.

Loomba R és mtsai (64) érdekes metaanalysist végeztek 5 olyan, kritériumaiknak megfelelő, randomizált, kontrollált vizsgálatból, melyekben legalább fél éven át kezeltek betegeket NASH miatt, és a placebo karon is rendelkezésre álltak biokémiai és/vagy szövettani adatok. 162 **placeboval kezelt** beteg adatait elemezve kiderült, hogy az ALAT és ASAT szint csökkent a placebo adásakor is, és a legtöbb szövettani paraméter egy pontos javulása a betegek 31, 15, 33, 22 ill. 32%-ánál volt megfigyelhető az 5 vizsgálatban. Kétpontos szövettani javulás azonban ritka volt, ezért a szerzők inkább ezt a paramétert ajánlják általában a kezelés hatékonyságának eldöntésére.

Érdekes, vegyes csemegék

A hepatorenalis syndrome a májcirrhosis rettegett szövődménye, melynek nincs hatékony gyógyszeres terápiája. Évek óta folynak próbálkozások a betegség kezelésére a vasopressin analóg **terlipressinnel**. A Gastroenterology májusi számában 2 újabb tanulmány jelent meg ebben a témakörben. Az elsőben (65) spanyol szerzők 46, kórházban fekvő, hepatorenalis syndromában szenvedő beteget randomizáltak terlipressin + albumin ill. csak albumin adására 15 napon át. A terlipressin dózisa 1-2 mg/4 óra iv., az albuminé 1 g/kg, majd napi 20-40 g. A primer végpont a veseműködés javulása és a három hónapos túlélés volt. A vesefunkció a kezelt csoportban 10 betegben (43.5%) javult, a kontroll csoportban mindössze 2 betegben (8.7%). A három hónapos túlélésben nem volt szignifikáns különbség a két betegcsoport között (27 vs. 19%). A terlipressinnel kezelt csoportban több volt a cardiovascularis szövődmény. Tehát a terlipressin albuminnal együtt adva a hepatorenalis syndromás betegek vesefunkcióját jobban javítja, mint a magában adott albumin, de a túlélést nem növeli. A másik nemzetközi (USA, Németország, Oroszország) randomizált, prospektív, kettős vak, placebo kontroll vizsgálatot a Terlipressin Study Group végezte (66). Összesen 112 1-es típusú hepatorenalis syndromás beteget vontak be a vizsgálatba. (1-es típusú HRS: 2 héten belül rapidan romló vesefunkció, mely nem javul a diuretikum csökkentésére vagy volumen expansiora) A betegek 6 óránként iv. kaptak 1 mg terlipressint placebo ellenében albumin pótlás mellett 2 héten át. Nem javuló vesefunkció mellett a dózist megduplázták. A kezelést akkor tekintették sikeresnek, ha a 14. napra a se kr 1.5 mg/dl alá csökkent. A kezelés a terlipressines csoportban kétszer olyan sikeres volt, mint a placebo ágon (25% vs. 12.5%).

A kezelt betegek 35%-ánál (plac: 13%) szignifikánsan magasabb számban került remisszióba a HRS-1 (se kr 1.5 mg/dl alá csökkent). A túlélés azonban nem különbözött a két csoportban. A terlipressin tehát albuminnal együtt alkalmazva HRS-1-ben javítja a veseműködést. (Megj.: a studyban résztvevő betegek 30%-ánál történt meg a májtransplantatio.)

Izgalmas, rövid review olvasható a J Clin Gastroenterol hasábjain (67) arról, hogy milyen lehetőségeket kutatnak a **coeliakia kezelésére**, miután az egész életen át tartó diétát betartani nehéz és költséges. A gliadin T-sejt stimuláló peptidjében az aminosav szekvencia változtatásával mesterségesen hoztak létre olyan epitopot, mely antagonistá hatású, azaz a coeliaciás beteg T sejtjeit anergiássá teszi, megelőzi a gliadin okozta gamma-IFN felszabadulást. Természetes antagonistát is találtak, egy dűrumbúza kultúra alkoholban oldódó természetes fehérje frakciója olyan dekaeptidet tartalmaz, mely megelőzi a gliadin peptid immuntoxikus hatásait: az erhythrocyta apoptosist és a perifériás lymphocyták aktivációját, ami a gamma-IFN és TNF-alfa termelés valamint a sejtproliferáció csökkenésével mérhető. E dekaeptid hatására a mucosalis TH1 válasz TH2 fenotípus irányába tolódik. Lehet, hogy a terápiában hasznos lesz az, hogy a gliadin epitop kis változtatása (főleg lysin és arginin substitutio) a főzési érték megtartása mellett gátolja a gliadin toxicitását.

Lehetséges, hogy az **ezetimib** megelőzi az epekőképződést? Az epekőképződés egyik ismert tényezője a fokozott koleszterin felszívódás a bélből. Ebből kiindulva bostoni szerzők (68) részben egérkísérletben, részben humán megfigyelések alapján próbálták igazolni a cardiovascularis prevencióban használatos, koleszterin felszívódást gátló ezetimib szerepét az epekőképződés megelőzésében. C57L típusú, epekő hajlamú egereiknek lithogen táplálás mellett 8-12 héten át adtak különböző dózisban (0, 0.8, 4.0, 8.0 mg/kg/nap) ezetimibet. Számos élettani paramétert (epehólyag ürülés, epelipid-output, koleszterin felszívódás, epekövek száma, mérete) vizsgálva megállapították, hogy az ezetimib a koleszterin felszívódás gátlásával és epébe történő kiválasztásának csökkentésével hatékonyan előzte meg az epekőképződést, és az epe desaturatio révén az epehólyag motilitását is javította. Elősegítette az epekövek oldódását is. Epeköves betegeken végzett vizsgálataikból is az tűnt ki, hogy az ezetimib csökkenti az epe koleszterin telítettségét és lassítja a kristályképződést.

A Drugs-ban a holland Kremer figyelemreméltó összefoglalót ír a cholestasisban megjelenő **pruritus** pathogeneziséről és kezelési lehetőségeiről (69). Az evidenciákra épülő kezelési ajánlások között az anioncserélő gyantákon (cholestyramine, colestipol és colesevelam) kívül megemlíti a microsomalis enzim induktor rifampicint, az opioid receptor antagonistá naltrexont és naloxont, valamint a serotonin reuptake gátló antidepresszánt, a sertraline-t.

Houstoni szerzők randomizált kettős vak vizsgálatban 125 osteoarthritisben szenvedő betegen vizsgálták 2400 mg **ibuprofen phophatidylcholin**nal összekötött formáját 2400 mg ibuprofennel szemben (70). A betegek 6 héten át szedték a gyógyszert, majd endoszkópos vizsgálaton estek át. A két gyógyszerforma hatékonysága és biohasznosulási paraméterei megegyeztek. A gasztrointesztinális mellékhatások tekintetében az ibuprofen-phophatidylcholin bizonyult kedvezőbbnek, de ez a különbség csak az 55 évesnél idősebb korosztályban volt szignifikáns. A betegek a gyógyszert jól tűrték, nem volt súlyos mellékhatás. A szerzők az idős, NSAID szedésre szoruló betegeknél ajánlják az ibuprofen phophatidylcholin alkalmazását a magasabb gasztrointesztinális szövődmény-rizikó miatt.

New-Jersey-i sebészek (71) 100 betegen végzett randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálattal igazolták, hogy 0.25 mg **sublingualis hyosciamin spray** adása 15-30 perccel a colonoscopy előtt megkönnyíti a tükrözés kivitelezését. Valamennyi colonoscopyt egyazon sebész végezte. Mérték a coecumhoz jutás idejét, a teljes vizsgálati időt, az endoszkópos vizsgáló benyomását a bélmotilitásról és a beteg véleményét a vizsgálatról. Az eredmények ugyan nem voltak szignifikánsak, de a coecumhoz jutás ideje gyorsabb és a diszkomfortot jelző betegek száma kevesebb volt a kezelt csoportban.

Igen olcsó és mindenki számára hozzáférhető eljárásról olvashatunk az Archives of Surgery metaanalízisében (72). A szerzők 5 olyan kirtérumaiknak megfelelő randomizált tanulmányt (összesen 158 beteg) dolgoztak fel, melyekben colorectalis műtétet követően vizsgálták **rágógumi** rágásának hatását a beteg posztoperatív gyógyulására. A tanulmányokban cukormentes rágógumit rágtak a betegek naponta 3x 5-45 percen át a colon resectiót vagy colectomiát követő napokon. Az első flatus és első széklet megjelenésének ideje szignifikánsan rövidült a rágógumi hatására, a kórházban töltött napok száma is eggyel kevesebb volt, bár ez az eredmény nem volt szignifikáns. Bár a rágógumi jótékony hatásának megerősítésére további kontrollált vizsgálatok lennének szükségesek, a szer olcsósága és mellékhatás-mentessége miatt megfontolandó kipróbálása ezen a beteganyagán.

Irodalom:

1. Sherman M, Yurdaydin C, Simsek H, Silva M, Liaw YF, Rustgi VK, Sette H, Tsai N, Tenney DJ, Vaughan J, Kreter B, Hindes R.: AI463026 Benefits of Entecavir for Hepatitis B Liver Disease (BEHoLD) Study Group. Entecavir therapy for lamivudine-refractory chronic hepatitis B: improved virologic, biochemical, and serology outcomes through 96 weeks. *Hepatology*. 2008 Jul;48(1):99-108.
2. Schiff E, Simsek H, Lee WM, Chao YC, Sette Jr H, Janssen HL, Han SH, Goodman Z, Yang J, Brett-Smith H, Tamez R.: Efficacy and Safety of Entecavir in Patients With Chronic Hepatitis B and Advanced Hepatic Fibrosis or Cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103:2776-2783.
3. Leemans WF, Niesters HG, van der Eijk AA, Janssen HL, Schalm SW, de Man RA.: Selection of an entecavir-resistant mutant despite prolonged hepatitis B virus DNA suppression, in a chronic hepatitis B patient with preexistent lamivudine resistance: successful rescue therapy with tenofovir. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Aug;20(8):773-7.
4. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, Germanidis G, Lee SS, Flisiak R, Kaita K, Manns M, Kotzev I, Tchernev K, Buggisch P, Weilert F, Kurdas OO, Shiffman ML, Trinh H, Washington MK, Sorbel J, Anderson J, Snow-Lampart A, Mondou E, Quinn J, Rousseau F.: Tenofovir Disoproxil Fumarate versus Adefovir Dipivoxil for Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med*. 2008 Dec 4;359(23):2442-2455.
5. Matthews GV, Avihingsanon A, Lewin SR, Amin J, Rerknimitr R, Petcharapirat P, Marks P, Sasadeusz J, Cooper DA, Bowden S, Locarnini S, Ruxrungtham K, Dore GJ.: A randomized trial of combination hepatitis B therapy in HIV/HBV coinfecting antiretroviral naive individuals in Thailand. *Hepatology*. 2008 Oct;48(4):1062-9.
6. 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.
7. 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*. 2008 Feb;47(2):447-54.
8. 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.
9. Lim SG, Leung N, Hann HW, Lau GK, Trepo C, Mommeja-Marin H, Moxham C, Sorbel J, Snow A, Blum MR, Rousseau F, Marcellin P.: Clinical trial: a phase II, randomized study evaluating the safety, pharmacokinetics and anti-viral activity of clevudine for 12 weeks in patients with chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Jun;27(12):1282-92.

10. *Rossignol JF, Keeffe EB.*: Thiazolides: a new class of drugs for the treatment of chronic hepatitis B and C. *Future Microbiol.* 2008 Oct;3:539-45.
11. *Korba BE, Montero AB, Farrar K, Gaye K, Mukerjee S, Ayers MS, Rossignol JF.*: Nitazoxanide, tizoxanide and other thiazolides are potent inhibitors of hepatitis B virus and hepatitis C virus replication. *Antiviral Res.* 2008 Jan;77(1):56-63. Epub 2007 Sep 4.
12. *Cross TJ, Antoniadis CG, Harrison PM.*: Current and future management of chronic hepatitis C infection. *Postgrad Med J.* 2008 Apr;84(990):172-6.
13. *Cholongitas E, Papatheodoridis GV.*: Review article: novel therapeutic options for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 May;27(10):866-84.
14. *Stauber RE, Kessler HH.*: Drugs in development for hepatitis C. *Drugs.* 2008;68(10):1347-59.
15. *Rossignol JF, Kabil SM, El-Gohary Y, Elfert A, Keeffe EB.*: Clinical trial: randomized, double-blind, placebo-controlled study of nitazoxanide monotherapy for the treatment of patients with chronic hepatitis C genotype 4. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Sep 1;28(5):574-80.
16. *Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, Gschwantler M, Maieron A, Brunner H, Stauber R, Bischof M, Bauer B, Datz C, Löschenberger K, Formann E, Staufer K, Steindl-Munda P; Austrian Hepatitis Study Group.*: Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response. *Gastroenterology.* 2008 Aug;135(2):451-8.
17. *Scotto G, Fazio V, Fornabaio C, Tartaglia A, Di Tullio R, Saracino A, Angarano G.*: Early and sustained virological response in non-responders with chronic hepatitis C: a randomized open-label study of pegylated interferon-alpha-2a versus pegylated interferon-alpha-2b. *Drugs.* 2008;68(6):791-801.
18. *Angelico M, Koehler-Horst B, Piccolo P, Angelico F, Gentile S, Francioso S, Tarquini P, Vecchia RD, Ponti L, Pilleri G, Barlattani A, Grieco A, Soccorsi F, Guarascio P, Demelia L, Sorbello O, Rossi Z, Forlini G, Zaru S, Bandiera F; SMIEC II Investigators.*: Peginterferon alpha-2a and ribavirin versus peginterferon alpha-2a monotherapy in early virological responders and peginterferon alpha-2a and ribavirin versus peginterferon alpha-2a, ribavirin and amantadine triple therapy in early virological nonresponders: the SMIEC II trial in naive patients with chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008 Jul;20(7):680-7.
19. *von Wagner M, Hofmann WP, Teuber G, Berg T, Goeser T, Spengler U, Hinrichsen H, Weidenbach H, Gerken G, Manns M, Buggisch P, Herrmann E, Zeuzem S.*: Placebo- controlled trial of 400 mg amantadine combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin for 48 weeks in chronic hepatitis C virus-1 infection. *Hepatology.* 2008 Nov;48(5):1404-11.
20. *Gelderblom HC, Zeuzem S, Weegink CJ, Forestier N, McNair L, Purdy S, Dijkgraaf MG, Jansen PL, Reesink HW.*: Inflammatory markers neopterin and alanine aminotransferase in HCV patients treated with HCV NS3.4A protease inhibitor telaprevir (VX-950) and/or peginterferon alfa-2a. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(9):1122-7.
21. *Roberts SK, Cooksley G, Dore GJ, Robson R, Shaw D, Berns H, Hill G, Klumpp K, Najera I, Washington C.*: Robust antiviral activity of R1626, a novel nucleoside analog: a randomized, placebo-controlled study in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2008 Aug;48(2):398-406.
22. *Pockros PJ, Nelson D, Godofsky E, Rodriguez-Torres M, Everson GT, Fried MW, Ghalib R, Harrison S, Nyberg L, Shiffman ML, Najera I, Chan A, Hill G.*: R1626 plus peginterferon Alfa-2a provides potent suppression of hepatitis C virus RNA and significant antiviral synergy in combination with ribavirin. *Hepatology.* 2008 Aug;48(2):385-97.
23. *Klade CS, Wedemeyer H, Berg T, Hinrichsen H, Cholewinska G, Zeuzem S, Blum H, Buschle M, Jelovcan S, Buerger V, Tauber E, Frisch J, Manns MP.*: Therapeutic vaccination of chronic hepatitis C nonresponder patients with the peptide vaccine IC41. *Gastroenterology.* 2008 May;134(5):1385-95. Epub 2008 Mar 4.

24. Jones J, Panaccione R.: Biologic therapy in Crohn's disease: state of the art. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008 Jul;24(4):475-81.
25. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel JF.: Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jun;6(6):644-53.
26. Behm BW, Bickston SJ.: Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD006893.
27. Kaser A, Tilg H.: Novel therapeutic targets in the treatment of IBD. *Expert Opin Ther Targets*. 2008 May;12(5):553-63.
28. Bank U, Bohr UR, Reinhold D, Lendeckel U, Ansorge S, Malfertheiner P, Tager M.: Inflammatory bowel diseases: multiple benefits from therapy with dipeptidyl- and alanyl-aminopeptidase inhibitors. *Front Biosci*. 2008 May 1;13:3699-713.
29. Ruyssers NE, De Winter BY, De Man JG, Loukas A, Herman AG, Pelckmans PA, Moreels TG.: Worms and the treatment of inflammatory bowel disease: are molecules the answer? *Clin Dev Immunol*. 2008;2008:567314.
30. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, Steinhart AH.: Type I interferons for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16;(3):CD006790.
31. Brain O, Travis SP.: Therapy of ulcerative colitis: state of the art. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008 Jul;24(4):469-74.
32. Baumgart DC, Macdonald JK, Feagan B.: Tacrolimus (FK506) for induction of remission in refractory ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16;(3):CD007216.
33. Yamamoto S, Nakase H, Mikami S, Inoue S, Yoshino T, Takeda Y, Kasahara K, Ueno S, Uza N, Kitamura H, Tamaki H, Matsuura M, Inui K, Chiba T.: Long-term effect of tacrolimus therapy in patients with refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Sep 1;28(5):589-97.
34. Lawrance IC, Copeland TS.: Rectal tacrolimus in the treatment of resistant ulcerative proctitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Nov 15;28(10):1214-20.
35. Lichtenstein GR, Kamm MA, Sandborn WJ, Lyne A, Joseph RE.: MMX mesalazine for the induction of remission of mild-to-moderately active ulcerative colitis: efficacy and tolerability in specific patient subpopulations. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Jun 1;27(11):1094-102.
36. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, Johans J, Blank M, Rutgeerts P; Ustekinumab Crohn's Disease Study Group.: A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2008 Oct;135(4):1130-41.
37. Lewis JD, Lichtenstein GR, Deren JJ, Sands BE, Hanauer SB, Katz JA, Lashner B, Present DH, Chuai S, Ellenberg JH, Nessel L, Wu GD.: Rosiglitazone for Ulcerative Colitis Study Group. Rosiglitazone for active ulcerative colitis: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2008 Mar;134(3):688-95.
38. Pastorelli L, Saibeni S, Spina L, Signorelli C, Celasco G, de Franchis R, Vecchi M.: Oral, colonic-release low-molecular-weight heparin: an initial open study of Parnaparin-MMX for the treatment of mild-to-moderate left-sided ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Sep 1;28(5):581-8.
39. Vakil N, Laine L, Talley NJ, Zakko SF, Tack J, Chey WD, Kralstein J, Earnest DL, Ligozio G, Cohard-Radice M.: Tegaserod treatment for dysmotility-like functional dyspepsia: results of two randomized, controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2008 Aug;103(8):1906-19.
40. Mishima Y, Amano Y, Okita K, Takahashi Y, Moriyama N, Ishimura N, Furuta K, Ishihara S, Adachi K, Kinoshita Y.: Efficacy of prokinetic agents in improving bowel preparation for colonoscopy. *Digestion*. 2008;77(3-4):166-72.

41. *Spiller RC, Meyers NL, Hickling RL*: Identification of patients with non-d, non-C irritable bowel syndrome and treatment with renzapride: an exploratory, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Dig Dis Sci*. 2008 Dec;53(12):3191-200.
42. *George AM, Meyers NL, Hickling RL*: Clinical trial: renzapride therapy for constipation-predominant irritable bowel syndrome--multicentre, randomized, placebo-controlled, double-blind study in primary healthcare setting. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 May;27(9):830-7.
43. *Stevens JE, Russo A, Maddox AF, Rayner CK, Phillips L, Talley NJ, Giguere M, Horowitz M, Jones KL*: Effect of itopride on gastric emptying in longstanding diabetes mellitus. *Neurogastroenterol Motil*. 2008 May;20(5):456-63.
44. *Talley NJ, Tack J, Ptak T, Gupta R, Giguere M*: Itopride in functional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Gut*. 2008 Jun;57(6):740-6. Epub 2007 Oct 26.
45. *Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, Vandeplasse L*: A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med*. 2008 May 29;358(22):2344-54.
46. *Matsueda K, Harasawa S, Hongo M, Hiwatashi N, Sasaki D*: A phase II trial of the novel serotonin type 3 receptor antagonist ramosetron in Japanese male and female patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Digestion*. 2008;77(3-4):225-35.
47. *Mangel AW, Bornstein JD, Hamm LR, Buda J, Wang J, Irish W, Urso D*: Clinical trial: asimadoline in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Jul;28(2):239-49.
48. *McNicol E, Boyce DB, Schumann R, Carr D*: Efficacy and safety of mu-opioid antagonists in the treatment of opioid-induced bowel dysfunction: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Med*. 2008 Sep;9(6):634-59.
49. *Thomas J, Karver S, Cooney GA, Chamberlain BH, Watt CK, Slatkin NE, Stambler N, Kremer AB, Israel RJ*: Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med*. 2008 May 29;358(22):2332-43.
50. *Webster L, Jansen JP, Peppin J, Lasko B, Irving G, Morlion B, Snidow J, Pierce A, Mortensen E, Kleoudis C, Carter E*: Alvimopan, a peripherally acting mu-opioid receptor (PAM-OR) antagonist for the treatment of opioid-induced bowel dysfunction: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study in subjects taking opioids for chronic non-cancer pain. *Pain*. 2008 Jul 15;137(2):428-40.
51. *Pelham RW, Nix LC, Chavira RE, Cleveland MV, Stetson P*: Clinical trial: single- and multiple-dose pharmacokinetics of polyethylene glycol (PEG-3350) in healthy young and elderly subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Jul;28(2):256-65.
52. *Geyer M, Manrique I, Degen L, Beglinger C*: Effect of yacon (*Smallanthus sonchifolius*) on colonic transit time in healthy volunteers. *Digestion*. 2008;78(1):30-3.
53. *Wu KL, Rayner CK, Chuah SK, Changchien CS, Lu SN, Chiu YC, Chiu KW, Lee CM*: Effects of ginger on gastric emptying and motility in healthy humans. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008 May;20(5):436-40.
54. *Hunt RH, Armstrong D, Yaghoobi M, James C, Chen Y, Leonard J, Shin JM, Lee E, Tang-Liu D, Sachs G*: Predictable prolonged suppression of gastric acidity with a novel proton pump inhibitor, AGN 201904-Z. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Jul;28(2):187-99.
55. *Du Y, Li Z, Zhan X, Chen J, Gao J, Gong Y, Ren J, He L, Zhang Z, Guo X, Wu J, Tian Z, Shi R, Jiang B, Fang D, Li Y*: Anti-inflammatory Effects of Rebamipide According to Helicobacter pylori Status in Patients with Chronic Erosive Gastritis: A Randomized Sucralfate-Controlled Multicenter Trial in China-STARs Study. *Dig Dis Sci*. 2008 Nov;53(11):2886-95.
56. *Chitapanarux T, Praisontarangkul OA, Lertprasertsuke N*: An open-labeled study of rebamipide treatment

- in chronic gastritis patients with dyspeptic symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Dig Dis Sci*. 2008 Nov;53(11):2896-903.
57. Niwa Y, Nakamura M, Ohmiya N, Maeda O, Ando T, Itoh A, Hirooka Y, Goto H.: Efficacy of rebamipide for diclofenac-induced small-intestinal mucosal injuries in healthy subjects: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study. *J Gastroenterol*. 2008;43(4):270-6.
 58. Jafri NS, Hornung CA, Howden CW.: Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment. *Ann Intern Med*. 2008 Jun 17;148(12):923-31.
 59. Malfertheiner P, Schultze V, Rosenkranz B, Kaufmann SH, Ulrichs T, Novicki D, Norelli F, Contorni M, Peppoloni S, Berti D, Tornese D, Ganju J, Palla E, Rappuoli R, Scharschmidt BF, Del Giudice G.: Safety and immunogenicity of an intramuscular *Helicobacter pylori* vaccine in noninfected volunteers: a phase I study. *Gastroenterology*. 2008 Sep;135(3):787-95.
 60. Hyogo H, Tazuma S, Arihiro K, Iwamoto K, Nabeshima Y, Inoue M, Ishitobi T, Nonaka M, Chayama K.: Efficacy of atorvastatin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis with dyslipidemia. *Metabolism*. 2008 Dec;57(12):1711-8.
 61. Merat S, Aduli M, Kazemi R, Sotoudeh M, Sedighi N, Sohrabi M, Malekzadeh R.: Liver histology changes in nonalcoholic steatohepatitis after one year of treatment with probucol. *Dig Dis Sci*. 2008 Aug;53(8):2246-50.
 62. Ratzliff V, Giral P, Jacqueminet S, Charlotte F, Hartemann-Heurtier A, Serfaty L, Podevin P, Lacorte JM, Bernhardt C, Bruckert E, Grimaldi A, Poynard T; LIDO Study Group.: Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology*. 2008 Jul;135(1):100-10.
 63. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I, Austin AS, Freeman JG, Morgan L, Webber J.: Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2008 Oct;135(4):1176-84.
 64. Loomba R, Wesley R, Pucino F, Liang TJ, Kleiner DE, Lavine JE.: Placebo in nonalcoholic steatohepatitis: insight into natural history and implications for future clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Nov;6(11):1243-8.
 65. Martín-Llahí M, Pépin MN, Guevara M, Díaz F, Torre A, Monescillo A, Soriano G, Terra C, Fábrega E, Arroyo V, Rodés J, Gines P; TAHRS Investigators.: Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology*. 2008 May;134(5):1352-9.
 66. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, Blei A, Gülberg V, Sigal S, Teuber P; Terlipressin Study Group.: A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology*. 2008 May;134(5):1360-8.
 67. Silano M, Vincentini O, Iapello A, Mancini E, De Vincenzi M.: Antagonist peptides of the gliadin T-cell stimulatory sequences: a therapeutic strategy for celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2008 Sep;42 Suppl 3 Pt 2:S191-2.
 68. Wang HH, Portincasa P, Mendez-Sanchez N, Uribe M, Wang DQ.: Effect of ezetimibe on the prevention and dissolution of cholesterol gallstones. *Gastroenterology*. 2008 Jun;134(7):2101-10.
 69. Kremer AE, Beuers U, Oude-Elferink RP, Pusch T.: Pathogenesis and treatment of pruritus in cholestasis. *Drugs*. 2008;68(15):2163-82.
 70. Lanza FL, Marathi UK, Anand BS, Lichtenberger LM.: Clinical trial: comparison of ibuprofen-phosphatidylcholine and ibuprofen on the gastrointestinal safety and analgesic efficacy in osteoarthritic patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Aug 15;28(4):431-42.

71. *Chaptini LA, Janec EM, Seltzer G, Peikin S, Elfant AB.:* Sublingual hyoscyamine spray as premedication for colonoscopy: a randomized double-blinded placebo-controlled trial. *Am J Surg.* 2008 Jul;196(1):51-5.
72. *Purkayastha S, Tilney HS, Darzi AW, Tekkis PP.:* Meta-analysis of randomized studies evaluating chewing gum to enhance postoperative recovery following colectomy. *Arch Surg.* 2008 Aug;143(8):788-93.