

Az új, napi egy alkalommal adagolható 5-aminosalicilsav-készítmények hatékonysága colitis ulcerosában

LAKATOS PÉTER LÁSZLÓ DR.¹ ■ LAKATOS LÁSZLÓ DR.²

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

²Csolnoky Ferenc Megyei Kórház, I. Belgyógyászati Osztály, Veszprém

Az 5-aminosalicilsav- (5-ASA-) készítmények mind a mai napig a colitis ulcerosa terápiájának alapvető gyógyszereit jelentik. Számos orálisan adható 5-ASA-készítmény van forgalomban, beleértve az azo-kötést tartalmazó prodrugokat (például sulfalazin, olsalazin, balsalazid), valamint a mesalazin elnyújtott és kontrollált hatóanyag-kibocsátású kiszereleseit. Az orális terápia hatékonysága a beteg jó együttműködésén is múlik, amelynek gátat szabhat a naponta többször adott, nagyszámú tablettá bevétele. Ez a tényező a colitis ulcerosában szenvedő betegek terápiájának pontos betartásában jelentős akadályt képezhet. A közelmúltban egy új, naponta egyszer adandó, egyedülálló multimátrix mesalazinkészítmény és a szintén naponta egy alkalommal adható mesalazin-granulátum hatékonynak bizonyult az enyhe-közepes súlyosságú colitis ulcerosa indukciós és fenntartó terápiájában. A mellékhatásprofil ugyanakkor nem különbözött a hagyományos mesalazinkészítményektől. A ritka adagolás a betegek jobb hosszú távú compliance-e által hozzájárulhat a betegek hatékonyabb kezeléséhez és várhatóan a colitis ulcerosával kapcsolatos colorectalis carcinoma rizikójának csökkentéséhez. A szerzők az alábbi közleményben összefoglalják az új, naponta egyszer adandó mesalazinkészítmények rövid és közepes távú hatékonyságával és biztonságosságával kapcsolatban elérhető irodalmi adatokat.

Kulcsszavak: colitis ulcerosa, terápia, 5-aminosalicilsav, mesalazin, Multi Matrix System, naponta egyszer adandó, együttműködés

Effectiveness of new, once-daily 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis

5-aminosalicylate (5-ASA) agents remain the mainstay treatment in ulcerative colitis (UC). A number of oral 5-ASA agents is commercially available, including azo-bond pro-drugs such as sulfasalazine, olsalazine and balsalazide, and delayed- and controlled-release forms of mesalazine. In addition, the effectiveness of oral therapy relies on good compliance, which may be adversely affected by frequent daily dosing and a large number of tablets. Furthermore, poor adherence has been shown to be an important barrier to successful management of patients with UC. Recently, new, once-daily formulations of mesalazine including the unique multi-matrix delivery system and mesalazine granules were proven to be efficacious in inducing and maintaining remission in mild-to-moderate UC, with a good safety profile comparable to that of other oral mesalazine formulations. In addition, they offer the advantage of low pill burden and may contribute to increased long-term compliance and treatment success in clinical practice and might potentially further contribute to a decline in the risk for UC-associated colon cancers. In this systematic review, the authors summarize the available literature on the short- and medium-term efficacy and safety of the new once-daily mesalazine formulations.

Keywords: ulcerative colitis, therapy, 5-aminosalicylate, mesalazine, Multi Matrix System, once-daily, compliance

(Beérkezett: 2008. december 18.; elfogadva: 2009. január 12.)

A colitis ulcerosa patogenezise mind a mai napig csak részben tisztázott. A gyulladáshoz vezető bélbetegségek (IBD) multifaktoriális eredetűek, mind genetikai, mind környezeti tényezők hozzájárulnak a patogeneziséhez [1]. A colitis ulcerosa incidenciája világviszonylatban jelentős variabilitást mutat, 0,5 és 24,5/100 000 fő között változik [2]. A magyar adatok az utóbbi években a magas incidenciát mutató országok trendjét követik (10-11/100 000 fő/év). A klasszikus tünetek közé tartozik a véres széklet és hasmenés, de a sürgető székelési inger, tenesmus és hasi görcsös fájdalom is gyakori. A betegség korlátozódhat csak a rectumra, de az egész colont is érintheti, és a legtöbb betegnél remissziós-relapsusos lefolyásban jelentkezik.

Az 5-aminosalicilsav (5-ASA) mind a mai napig az enyhe-közepes súlyosságú colitis ulcerosa terápiájának alapvető gyógyszere [3]. A bal oldalra lokalizálódó, illetve a kiterjedt esetekben az orális és lokális mesalazinkészítmények kombinációban adva hatékonyabbnak bizonyultak, mint a szerek külön-külön alkalmazása. Ez azonban valószínűleg nem egyszerűen dóziszfüggő válasz, mivel az emelt dóziszú 5-ASA lokális alkalmazása nem javít a hatékonyságon [4]. Számos orális 5-ASA-készítmény van forgalomban, beleértve az azo-kötést tartalmazó prodrugokat, például sulfalazint, olsalazint, balzalizid, valamint a mesalazint elnyújtott és kontrollált hatóanyag-kibocsátású készítményeket. Egy nemrégiben közzétett metaanalízisben a mesalazint a klinikai javulást, illetve remissziót indukáló hatását tekintve ugyanolyan hatékonynak bizonyult, mint a sulfalazint (OR = 0,83, 95%-os CI: 0,60–1,13) [5], és a betegek jobban tolerálták. Általánosságban véve az orális 5-ASA-készítmények biztonságossága igen kedvező, a nagy klinikai vizsgálatok szerint hasonló a placebohoz [5]. A sulfalazint használatát főként mellékhatásai korlátozzák (például hányinger, hányás, láz, hasi fájdalom, bőrkiütés, agranulocytopenia, neutropenia, férfiakban infertilitás, folsavhiány, neuropathia, autoimmun hemolízis és ritkán nephrotoxicitás, hepatotoxicitás és pancreatitis), valamint a magas arányú intolerancia (közel 20%). Az enyhe mellékhatások gyakoribbak a sulfalazint használatánál, míg a súlyosabb mellékhatások, mint például a pancreatitis, inkább a mesalazint alkalmazásakor fordulnak elő (OR: 7,0). Interstitialis nephritis kialakulását pedig kizárólag az utóbbi esetében közzétették [6]. Az előbbi tanulmány következtetéseit azonban kritikával fogadták a nem megfelelő adatgyűjtés miatt (csak az önkéntesen jelentett eseteket regisztrálták). Érdemes azt is megemlíteni, hogy a Cochrane group legutóbbi értékelésében a mesalazint nem bizonyult hatékonyabbnak a sulfalazinhoz képest (OR = 0,83, 95%-os CI: 0,60–1,13), de a betegek jobban tolerálták [5].

Nagy elvárások övezték, hogy a különböző szállító segédanyagok és a felszívódás optimalizációja hogyan befolyásolja az 5-ASA-kezelésre adott választ; a klinikai hatékonyság az egyes forgalomban lévő készítmények között azonban nem különbözik jelentősen. A szállító-

rendszerek csoportjai: azo-kötésben lévő vegyületek, kontrollált hatóanyag-kibocsátású rendszerek, pH-függő rendszerek (pH 6, illetve 7) és composite készítmények (pH-függő és kontrollált hatóanyag-kibocsátású) [7]. Az FDA nemrég jóváhagyott egy új, szájon keresztül adható, késleltetett kibocsátású mesalazinkészítményt, amely Multi Matrix System- (MMX-) technológiával készült (lásd a továbbiakban MMX-mesalazint), az aktív, enyhe-közepes súlyosságú colitis ulcerosa indukciós és fenntartó kezelésére [8]. Ez nagy dóziszú (1,2 g), elnyújtott hatóanyag-kibocsátású mesalazintabletta, amely lehetővé teszi a napi egyszeri alkalmazást. Az MMX-technológia lipofil mátrixba burkolt, hidrophil közegben eloszlott mesalazint jelent, amely így késlelteti a vegyület bomlását. A kezdeti hatóanyag-felszabadulást gyomorsaválló polimer filmréteg előzi meg a 7-es pH eléréseig, így ez a védő filmréteg gyakorlatilag a terminális ileum kezdeti szakaszán kezd feloldódni. A hidrophil közeg ezután az intestinalis folyadékok hatására megduzzadva viszkózus gélt képez, amely lassú és folyamatos mesalazinkibocsátást biztosít a colon egész területén. A szájon keresztül adott terápia hatékonysága a beteg jó együttműködésén is múlik, amelyet hátrányosan befolyásol a naponta többször adott nagyszámú tablettát. A közelmúltban megjelent több tanulmány bizonyította, hogy a gyógyszereszedés be nem tartása jelentősen csökkenti a kezelés sikerét colitis ulcerosában. Az újonnan diagnosztizált és régóta ismert betegek csupán 40-60%-a tartotta be a terápiás előírásokat [9,10]. Így, részben a jobb compliance által, a naponta egyszer, szájon keresztül adagolható 5-ASA-készítmények kedvezően befolyásolhatják a terápia sikerét a klinikai gyakorlatban.

Az egyes tanulmányok eredményeit értékelve azonban nem szabad figyelmen kívül hagyni, hogy a placebo-csoportban a klinikai javulást mutató vagy remisszióba kerülő betegek aránya (a definíciótól is függően) jelentős variabilitást mutat, 0%-tól 40%-ig változhat. Egy újabb metaanalízis szerint [11] a különböző kritériumokat használó tanulmányok között szignifikáns különbségek voltak kimutathatók (például UCDAI, Rachmilewitz), így a különböző kritériumokat használó tanulmányok összehasonlítása nehezen kivitelezhető. Az alábbi összefoglaló közleményben az új, naponta egyszer adagolható mesalazinkészítmények farmakológiai tulajdonságairól, klinikai hatékonyságáról és biztonságosságáról közölt adatokat foglalják össze a szerzők.

Hatásmechanizmus

A mesalazint pontos gyulladásgátló mechanizmusa javarészt nem ismert. A valószínű hatás lokális, a vastagbél nyálkahártyáján lokálisan hat, csökkenti a colitis ulcerosához kapcsolódó gyulladást, az inflammatorikus folyamatok széles skáláját befolyásolja [12].

A mesalazint számos mediátor termelődését gátolja, például a lipooxigenáz (leukotrién B₄) és ciklooxygenáz [prostaglandin (PG) E₂ és PGD₂] útvonalakat, to-

vábbb a vérlemezke-aktiváló faktort (PAF), amelyek szintje emelkedett a gyulladásos bélbetegségekben szenvedő betegek vastagbéliszövetében [12]. A mesalazin gátolja az IL-1 és az IL-2 termelődését és/vagy felszabadulását is a vastagbél epithelsejtjeiben, továbbá számos citokint, beleértve a tumornekrózisfaktor- (TNF-) α -t. Emellett antioxidáns és szabadgyök-fogó hatással is rendelkezik. Véd a reaktív oxigéngyökök hatásai ellen, amelyek a gyulladásos bélbetegségek patogenezisében valószínűleg fontos szerepet játszanak [12].

A nukleáris-transzkripció faktor kappa-B (NF κ B) fontos szerepet játszik a bél gyulladásos folyamataiban, mivel a proinflammatorikus gének széles tárházának transzkripcióját szabályozza, beleértve citokinek, adhéziós molekulák és oxidánsok génjeit. Az NF κ B szintje emelkedett a colitis ulcerosában szenvedők nyálkahártyájában, míg a nem gyulladt szövetben normális [13]. Molekuláris szinten a mesalazin a nyálkahártya epithelialis és makrofágsejtjeiben az NF κ B gátlója, és a peroxiszóma-proliferátor-aktivált receptor- (PPAR-) γ -val szemben agonista szerepet tölt be [14]. Ezek a receptorok a vastagbél epithelialis sejtjeiben egészen magas szinten expresszálódnak, kifejeződésüket, legalábbis részben, a bélben lévő baktériumok okozzák.

Elméleti megfontolások alapján az 5-aminoszalicilsav képes aktiválni a nukleáris faktorok egy csoportját, legfőképp a PPAR- γ -t, részt vesz a gyulladás, a sejtproliferáció, a metabolikus funkció és a gamma-típusú peroxiszóma-proliferátor által aktivált receptorok szabályozásában, így például a gyulladásos citokinek termelődésében, a RelA/p65 defoszforilációban, és ezáltal csökkent NF κ B-transzkripcióhoz, csökkent prosztaglandin- és leukotriénszintézishez vezet [7]. A PPAR- γ aktivációjának daganatképződést gátló hatása az antiproliferatív, differenciációt és apoptózist serkentő folyamatokban, az aberráns kripták képződésének gátlásában nyilvánul meg, és ezáltal valószínűleg a vastagbél-daganatok kifejlődését is gátolja. A PPAR- γ a coloncarcinogenezist egy tumorsuppresszor génen keresztül befolyásolja, a Wnt/b-katenin jelátvivő útvonalat gátolva [15].

Farmakológia

Két különböző fázis I tanulmányban vizsgálták az egyszer, illetve több alkalommal adott MMX-mesalazin transzportját és felszabadulását a gastrointestinalis traktusban [16,17]. A kísérleti egyének szájon át vették be az MMX mesalazint, a gyógyszer intakt módon halad át a felső gastrointestinalis traktuson. Az ileumot 4, a colont 6 óra múlva éri el, majd a vastagbélben folyamatosan felszabadul. Az 5-ASA hatóanyag körülbelül 80%-a a vastagbél nyálkahártyáján keresztül szívódik fel, a maradék 20% pedig az ileumon át.

A teljes szisztémás felszívódás aránya hasonló a többi 5-ASA-készítményéhez (21-22%) [18]. A steady-state plazmakoncentráció általában a gyógyszer bevétele után 4-5 nappal alakul ki. Az étkezéssel együtt történt adago-

lás elnyújtja a felszívódást, egyúttal növeli a szisztémás szintet, a görbe alatti terület (AUC) 16%-os növekedését eredményezve. Egy dóziskereső, fázis II tanulmányban [19] mind a mesalazin, mind az acetyl-mesalazin 8 hét elteltével mért átlagos plazmakoncentrációja a bevitelnek megfelelő volt, nem így a nyálkahártyán mért koncentrációk. Ezek az értékek egy nagyságrenddel magasabbak voltak a naponta 4,8 g MMX-mesalazint (mesalazin 48,8 ng/ml, acetyl-mesalazin 29,7 ng/ml) kapó csoportban, a napi 2,4 g-ot szedő egyénekhez képest (6,9, illetve 7,0 ng/ml). Nem találtak egyértelmű összefüggést a plazma- vagy nyálkahártya-koncentrációk és a betegség aktivitása között sem. Egy további, 47 beteget vizsgáló tanulmány is hasonló eredményre jutott [20]. Összefoglalva: a szisztémás expozíció és a maximális plazmakoncentrációk dóziszfüggő emelkedést mutattak, az 1,2 g dózisonál 9, míg a 2,4 és 4,8 g dózisonál átlagosan 12 órát vesz igénybe a maximális plazmakoncentráció elérése.

Egy másik, szájon keresztül, napi egyszer adagolható 5-ASA-készítmény (Salofalk R granulátum) farmakokinetikai tulajdonságait is megvizsgálták [21]. Tíznapos gyógyszereszedést követően nem találtak kumulált hatást sem a napi egyszeri 1,5 g, illetve a napi háromszori adagolásnál, sem pedig a 3,0 g/nap napi egyszeri mesalazindózis esetén. Az adagok megduplázása egyenletes dóziszfüggő szisztémás hatásfokozódást eredményezett (az AUC 2,1-2,3-szeresre emelkedett).

A szisztémásan felszívódott mesalazin közel 43%-a plazmaproteinekhez kötött. A májban és a bélnyálkahártyában a mesalazin elsősorban acetyl-mesalazinné alakul az N-acetyl-transzferáz-1 (NAT-1) enzim által. Főként a vizelettel ürül, kisebb arányban szabad mesalazin (8%), javarészt acetyl-mesalazin formájában (>13%). A mesalazin és elsődleges metabolitjának átlagos felezési ideje 7-9, illetve 8-12 óra, de az MMX-mesalazin esetében ez nagyon változó volt (0,7-44,6 óra). A plazmafarmakokinetikával kapcsolatos tanulmányok a szisztémás szintekről szolgálnak adatokkal, a vastagbélben való megoszlásról és a nyálkahártyáról történő felszívódásról azonban nem nyújtanak információt. A nyálkahártya-biopsziák a vastagbélben való eloszlásról adhatnának direkt bizonyítékot és talán előre jeleznék a klinikai hatékonyságot, de ezeket óvatosan kell interpretálni a vizsgált egyének közötti különbségek és egyéb zavaró tényezők miatt.

A kezelés hatékonysága és biztonságossága

Remisszióindukció és rövid távú tolerabilitás

Egy előzetes randomizált, kettős vak-, double-dummy klinikai vizsgálat hasonlította össze az MMX-mesalazin és a lokálisan adott mesalazin hatékonyságát 79 aktív, bal oldali lokalizációjú, enyhe-közepes súlyosságú colitis ulcerosában szenvedő betegben [22]. A vizsgált csoportok naponta háromszor 1,2 g MMX-mesalazin-tablettát és napi egyszeri placebo-beöntést, illetve naponta három-

szor placebotablettát és napi egyszer 4 g/100 ml mesalazinbeöntést kaptak 8 héten keresztül. Az elsődleges végpont a klinikai remisszió elérése volt 8 hét alatt (CAI <4 pont alapján). A másodlagos végpontok a tünetek megszűnésének ideje és az endoszkópos remisszió voltak. Hetvennyolc beteg fejezte be a vizsgálatot. A klinikai remissziós arány hasonló volt. Az MMX-mesalazin-csoport 60%-a és a beöntéses csoport 50%-a ért el klinikai remissziót a 8. hét végére. Az endoszkópos remissziók aránya sem tért el szignifikánsan. Az MMX-mesalazin-csoport 45%-a (95%-os CI: 29,6-től 60,4-ig), illetve a lokális mesalazinbeöntéses csoport 36,8%-a (95%-os CI: 21,5-től 52,1-ig) mutatott endoszkópos remissziót. Mindkét csoport statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a kezdeti szövettani aktivitáshoz képest a 8. hét végére ($p < 0,05$). A betegek összesített compliance-e 97% volt az orális gyógyszer, illetve 87,5% a beöntés esetében. A tanulmány végén jobb együttműködésre való hajlam mutatkozott a remisszióban lévő betegek körében (97% vs. 93% az orális terápia és 88% vs. 66% a beöntés esetében). A betegek mindkét készítményt jól tolerálták, súlyos mellékhatás nem jelentkezett.

Egy további, fázis II, randomizált, kettős vak-, dóziskereső tanulmányban *D'Haens és mtsai* [19] 3 különböző dóziszú, naponta egyszer adott MMX-mesalazin (1,2, 2,4, 4,8 g/nap) hatását vizsgálták 38, enyhe-közepes súlyosságú colitis ulcerosában szenvedő betegben egy 8 hetes vizsgálat során. A 8. hét végén a remissziót az UC Disease Activity Index (UC-DAI) alapján az alábbiak szerint definiálták: 1 vagy kevesebb pont, 0 pont a rectalis vérzés és székürítés gyakoriságában, és minimum 1 pontos csökkenés a szigmoidoszkópos vizsgálat során a kiindulási értékhez képest. A remisszió aránya 0% (0/12), 30,8% (4/13) és 18% (2/11) volt a három csoportban. A különbség nem volt szignifikáns ($p = 0,13$). A medián UC-DAI-csökkenés mértéke -1,0, -3,3 és -5,7 volt. A 4,8 g/nap dózist kapók szigmoidoszkópos és szövettani pontértékei számszerűen jobbák voltak a vizsgálat másik két csoportjához képest. A physician's global assessment (PGA), a székürítés gyakorisága és a rectalis vérzés pontértékei mindhárom csoportban hasonló javulást mutattak. Az MMX-mesalazint mindegyik csoport jól tolerálta, a fejfájás volt a leggyakoribb mellékhatás.

Az MMX-mesalazin (SPD476, Mezavant, Lialda) FDA általi jóváhagyása két randomizált, kettős vak-, placebokontrollos fázis III vizsgálaton alapult [23, 24]. Közülük az első a naponta kétszer 2,4 g és naponta egyszer adott 4,8 g MMX-mesalazin-terápia hatékonyságát hasonlította össze placebóval a remisszió indukciójában 280 enyhe-közepes súlyosságú colitis ulcerosában szenvedő beteg 8 hétig tartó vizsgálatában. Mindegyik csoport azonos számú tablettákat kapott naponta. Az elsődleges végpont a 8. hét végére elért klinikai és endoszkópos remisszió volt. A remisszió definíciója igen szigorú volt: módosított UC-DAI ≤ 1 , amelyben 0 pont a rectalis vérzés és a székürítés gyakorisága, kombinált PGA és szigmoidoszkópia ≤ 1 , a szigmoidoszkópos pont csökke-

nése ≥ 1 a kiinduláshoz képest, és nincs nyálkahártya-sérülékenység sem. A másodlagos végpontok a klinikai javulás (módosított UC-DAI-pont ≥ 3 pontos javulás a kiinduláshoz képest) és a klinikai remisszió (0 pontos rectalis vérzés és székürítés-gyakoriság) voltak. A 8. hét végén mindkét MMX-mesalazin-csoport statisztikailag szignifikánsan nagyobb arányban ért el klinikai és endoszkópos remissziót a placebohoz képest (34,1% vs. 12,9%; $p < 0,001$ a 2,4 g/nap vs. placebo, és 29,2% vs. 12,9%; $p = 0,009$ a 4,8 g/nap vs. placebo). Mindegyik MMX-mesalazin-csoport szignifikánsan gyakrabban ért el klinikai javulást (55,7%, 59,6% vs. 25,9%, $p < 0,001$) és klinikai remissziót (37,5%, 32,6% vs. 18,8%, $p < 0,05$) a placebocsoportéhoz képest. A 8. hét végén számított teljes átlagos UC-DAI-pontok csökkenése szintén szignifikánsan nagyobb volt a két MMX-mesalazin-csoportban (-3,15 pont a 2,4 g/nap és -3,98 pont a 4,8 g/nap esetén) a placebocsoportéhoz képest (-2,25 pont). A kezdeti klinikai remisszióig (legalább ≥ 3 egymást követő nap) átlagosan eltelt idő 43, illetve 44 nap volt a 2,4 g/nap, illetve 4,8 g/nap MMX-mesalazin-kezelés esetén. A placebocsoport ezt az állapotot el sem érte a vizsgálat időtartama alatt. A betegek az MMX-mesalazint mindkét dózisban jól tolerálták.

A másik fázis III, kettős vak-, placebokontrollált, multicentrikus vizsgálatot *Kamm és mtsai* [24] végezték; 343 aktív, enyhe-közepes súlyosságú colitis ulcerosában szenvedő beteget vontak be a tanulmányba. A betegek naponta egyszer 2,4 g MMX-mesalazint, naponta egyszer 4,8 g MMX-mesalazint, placebót, vagy naponta háromszor 800 mg elnyújtott hatóanyag-kibocsátású mesalazint (Asacol) kaptak. Az Asacolt szedők referenciaként szolgáltak a vizsgálatban. A vizsgálat double-dummy elrendezésének köszönhetően mindegyik beteg 4 tablettát és 2 kapszulát kapott reggel, 2 kapszulát délben és 2 kapszulát este. Szignifikánsan több beteg ért el klinikai és endoszkópos remissziót a 8. hét végére az MMX-mesalazint szedők közül a placebocsoportéhoz viszonyítva (40,5% és 41,2% vs. 22,1% az MMX 2,4 g/nap, az MMX 4,8 g/nap vs. placebo; $p = 0,01$, illetve $p = 0,007$). Ezzel ellentétben az Asacol-csoportban csupán javulási tendencia figyelhető meg (32,6%, illetve 22,1%; $p = 0,124$), de szignifikáns különbség nem. Direkt összehasonlítás az MMX-mesalazin- és az Asacol-csoport között nem történt. Érdekes módon az endoszkópos remissziók aránya (69% az MMX 2,4 g/nap, 77,6% az MMX 4,8 g/nap, 61,6% az Asacolt szedők, és 46,5% a placebo) kimagaslóan felülmúlta a klinikai remissziók arányát mind az aktív terápiát, mind a placebót kapók esetében. Az adatok sokkal jobbák voltak, mint a korábban közölt 5-ASA szedése kapcsán leírtak. A kezeléssel kapcsolatos leggyakoribb mellékhatás a fejfájás, puffadás, hasi fájdalom volt.

A két vizsgálat összetett értékelése [25] során 517 beteg adatait elemezték. A 8. héten elért remissziós arány 37,2%, illetve 35,1% volt naponta 2,4 g, illetve 4,8 g MMX-mesalazin esetén, szemben a placebo 17,5%-ával

($p < 0,001$). A klinikai javulás mértéke hasonló képet mutatott: 58%, 62% és 33% volt. A 8 hét alatt teljes mucosagyógyulást elérők aránya 32% volt mindkét MMX-mesalazin-csoportban, a placebocsoport 16%-ához képest. Az intention-to-treat analízisben a tünetek (rectalis vérzés és székürítés gyakorisága) megszűnéséig átlagosan eltelt idő 25, 26, illetve 44 nap volt [26]. A rectalis vérzés megszűnéséig átlagosan eltelt idő 7, 8, illetve 16 nap, a gyakori székürítés normalizációjáig pedig 19, 20 és 34 nap volt.

Egy további elemzésben a szerzők [27] az adatokat a betegség kiterjedése, súlyossága, a beteg neme, előzetes 5-ASA-használat alapján csoportosítva értékelték. A klinikai és endoszkópos remissziót elérő betegek aránya nem különbözött a betegség kiterjedtsége, súlyossága, illetve a korábbi alacsony dózisu 5-ASA szedése alapján. Azon betegekben, akik a vizsgálatot megelőző alacsony dózisu 5-ASA-szedésről közvetlenül a napi 4,8 g MMX-mesalazin szedésére tértek át, az utóbbi gyógyszer szignifikánsan hatékonyabb volt ($p = 0,018$) a klinikai és az endoszkópos remisszió indukciójában. A placebohoz képest ugyanakkor nem bizonyult szignifikánsan hatékonyabbnak a 2,4 g/nap MMX-mesalazin szedése ugyanabban a csoportban. Érdekes módon a nők remissziós aránya mind az aktív, mind a placebocsoportban magasabbnak bizonyult (44,8% a MMX 2,4 g/nap, 41,4% az MMX 4,8 g/nap és 20,7% a placebo esetében) a férfiakéhoz képest (29,4%, 28,7%, és 14,3%, $p = 0,008$). Multivariancia-analízisben ugyanakkor nem bizonyult független rizikótényezőnek a nem. A vizsgált változókat azonban a szerzők nem közölték. A nemkívánatos események gyakorisága mindkét csoportban hasonló volt.

Az MMX-mesalazin tolerabilitása jó volt a kontrollált klinikai vizsgálatok során, többnyire csak enyhe és közepes súlyosságú mellékhatások fordultak elő. A 434,

MMX-mesalazin-kezelésben részesült beteg közül [19, 22–24] csupán kettőnél észleltek súlyos mellékhatást, amelyet a kezelésnek tulajdonítottak; mindkettőnél mesalazin okozta hiperszenzitivitás váltott ki pancreatitist. Dózisfüggő változás a mellékhatások gyakoriságában nem volt kimutatható. A súlyos események gyakoribbak voltak a placebocsoportban (6,1%), mint a 2,4 g/nap vagy 4,8 g/nap MMX-mesalazin esetén (1,1% és 2,2%), ez főként az alapbetegség súlyosbodását jelentette [25].

Egy másik, naponta egyszer adható készítmény (Salofalk granulátum) is hatékonynak bizonyult az enyhe-közepes súlyosságú colitis ulcerosa indukciós kezelésében egy kettős vak-, randomizált, fázis III klinikai vizsgálatban (SAG26) [28]. Háromszáznyolcvan, naponta 3 g mesalazingranulátumot kapó beteget randomizáltak napi egyszeri és napi háromszori adagolású csoportokba. A 8. héten a vizsgált csoportok összevethető klinikai (CAI ≤ 4 , 3 g napi egyszer: 69,6% vs. napi háromszor: 68,8%) és endoszkópos (70,7% vs. 69,8%) remissziót, valamint nyálkahártya-gyógyulási (75,3% vs. 74,6%) arányt mutattak. A három tanulmány összetett értékelése során (SAG2, SAG15, SAG26) [29] a 3 g/nap mesalazin (Salofalk granulátum) hatékonyságát nem befolyásolta a beteg neme, az első tünet megjelenésétől számított idő, a betegség lokalizációja vagy a betegség fennállásának ideje (új, illetve igazolt betegség) sem. Ezzel ellentétesen szignifikánsan alacsonyabb volt a közepes súlyosságú betegek remissziós aránya (66% vs. 89%; $p = 0,0009$), továbbá a fenntartó kezelés alatt visszaeső betegek aránya is (67% vs. 82%; $p < 0,0001$). Az új mesalazinkészítmények hatékonyságát az enyhe-közepes súlyosságú colitis ulcerosás betegek indukciós kezelésében az 1. táblázat foglalja össze.

1. táblázat | Az új mesalazinkészítmények hatékonysága az enyhe-középsúlyos colitis ulcerosa indukciós kezelésében

Tanulmány	Klinikai fázis	Betegszám (n)	Dózis (g/nap)	Időtartam (hetek)	Remissziós arány	
					Kezelés (%)	Placebo (%)
D'Haens ¹⁹	II	38	MMX 1,2	8	0	–
			MMX 2,4		30,8	
			MMX 4,8		18	
Lichtenstein ²³	III	280	MMX 2,4	8	34,1*	12,9
			MMX 4,8		29,2*	
Kamm ²⁴	III	343	MMX 2,4	8	40,5*	22,1
			MMX 4,8		41,2*	
			Asacol 2,4		32,6	
Sandborn ²⁵	III		MMX 2,4	8	37,2*	17,5
			MMX 4,8		35,1*	
Kruis ²⁸	III	388	Granulátum	8	69,6%	–
			3 OD vagy 3TID Salofalk		68,8%	

* $p < 0,01$ vs. placebo; OD: napi egyszer; TID: napi háromszor; remissziós arány: endoszkópos és klinikai remisszió, kivéve Kruis és mtsai, itt klinikai remisszió

Fenntartó kezelés és biztonságosság

A naponta egyszer adott orális 5-ASA-készítmények elméletileg jobb terápiás választást jelenthetnek a remisszió fenntartásában is, mivel hatékonyságuk összehasonlítható, és a betegek compliance-e javulhat. Az indukciós kezelés befejezését követően a betegek open-label, fázis III tanulmányba kerülhettek bevonásra [30], amely az MMX-mesalazin hosszú távú hatékonyságát és biztonságosságát kívánta felmérni fenntartó kezelés során. Azon betegeknek, akik az eredeti, indukciót felmérő vizsgálat végére nem kerültek remisszióba, felajánlottak egy újabb, open-label, 8 hetes, 4,8 g/nap MMX-mesalazin-kúrát. Azokat, akik a 8. vagy a 16. héten remisszióban voltak, két csoportba randomizálták. 2,4 g/nap MMX-mesalazint kaptak napi egyszer, illetve kétszer adagolva 12 hónapon át; 225 és 234 beteg került a két csoportba. A 12 hónapos követés végén a per protokoll analízisben a betegek 67,8%-a, illetve 72,3%-a volt szigorúan meghatározott klinikai és endoszkópos remisszióban. A kezelőorvos megítélése alapján a betegek 88,7% és 92,5%-ában volt a betegség kontroll alatt. Az indukciós és fenntartó vizsgálatok során kizárólag MMX-mesalazinnal kezelt betegek 36,1%-a került remisszióba a 8. hét végére, míg 63,6%-uk volt remisszióban a 8. vagy a 16. héten. A 12 hónapos fenntartó kezelés során a betegek 9,1%-a esett vissza, és 57,8%-uk még mindig klinikai és endoszkópos remisszióban volt [31]. Az adatok összehasonlíthatók más mesalazinkészítmény eredményeivel, amelyekben 60-70%-os remissziós arányról számolnak be a 6-12 hónapos fenntartó terápia során [32].

Egy további *post-hoc* elemzésben [33] a szerzők a visszaesés arányában nem találtak különbséget a kezdeti indukciós terápia alapján; a 12. hónapban a relapsus aránya 6,3%, 10,8% és 5,6% volt a kezdetben 2,4 g/nap, 4,8 g/nap MMX-mesalazinnal kezelt, illetve a 2,4 g/nap Asacol szedők között. Nem találtak szignifikáns különbséget a remissziós arányban az enyhe, illetve közepesen súlyos (71% vs. 64%), továbbá a bal oldali és kiterjedt (67% vs. 65%) colitis ulcerosa esetén sem. Független volt a visszaesés aránya az előző relapsusok számától, bár emelkedő tendenciát észleltek a relapsusok gyakoriságában azon betegeknél, akik korábban többször visszaestek (<3 előző relapsus: 70,1% vs. ≥3 előző relapsus: 59,8%). Ezzel ellentétesen, a kezdeti nyálkahártya-gyulladás mértéke (enyhe: 68,6%, közepes: 68,1% és súlyos: 43,3%) és a remisszió eléréséhez szükséges idő (remisszió a 8. héten: 75,8% vs. remisszió a 16. héten: 55,9%) szignifikáns összefüggést mutatott a 12. hónapban mért remissziós aránnyal [30, 34, 35].

Egy további multicentrikus olasz tanulmányban [36] a szerzők előzetes eredményekről számoltak be naponta egyszer adott 2,4 g/nap MMX-mesalazin, illetve naponta kétszer adott 2,4 g Asacol fenntartó kezelés esetén. Háromszázhuszonhárom enyhe-közepes súlyosságú, bal oldalra lokalizált colitis ulcerosás beteget vizsgáltak. Egy év után a betegek 30,8%-a, illetve 40,2%-a esett vissza,

azaz a remissziós arány 11,3%-kal (95%-os CI: -0,01-22,7) jobb volt napi egyszeri gyógyszereszedés esetén.

A naponta egyszer alkalmazott terápia használatát támogatja egy további randomizált, multicentrikus, egyszeresen vaktanulmány is, amelyben 362 beteget randomizáltak. A betegek naponta egyszer 2 g, illetve naponta kétszer 1 g mesalazingranulátumot (Pentasa) szedtek. Egy év elteltével 11,9%-kal (95%-os CI: 1,4-22,5%, $p = 0,024$) jobb remissziós arány (73,8%, illetve 63,6%) volt megfigyelhető napi egyszeri adagolás esetén [37]. A betegek bélnyálkahártyájának 49,3%-a, illetve 46,2%-a bizonyult normálisnak a napi egyszeri, illetve kétszeri adagolás esetén, továbbá a nyálkahártya sérülékenysége tendenciaszerűen kisebb volt napi egyszeri adagolás esetén (9,7% vs. 15,9%). Napi egyszeri kezelés esetén kisebb volt a rectalis vérzés aránya (20,4% vs. 29,3%), valamint a székletszám is gyakrabban normalizálódott (81,5% vs. 61,7%) a 12. hónap végére. A kérdőívekben a betegek saját bevallásuk szerinti compliance-e és a kezelés elfogadhatósága egyaránt szignifikánsan jobbnak bizonyult ($p < 0,05$, illetve $p < 0,001$) napi egyszeri gyógyszereszedés esetén. Mivel a naponta egyszeri MMX-mesalazin esetén is jobb compliance volt tapasztalható [25], a hatás inkább a gyógyszercsoport minden tagjára érvényesnek tűnik.

A naponta egyszer adott mesalazin jobb hatékonyságát igazolta a 3 g Salofalk granulátummal végzett randomizált, kettős vak-, double-dummy tanulmány is [38]. A 12 hetes indukciós kezelés alatt klinikai (CAI ≤4) és endoszkópos (EI ≤3) remissziót mutató 647 beteget randomizáltak napi egyszer 3 g, napi egyszer 1,5 g és napi háromszor 1,5 g mesalazin fenntartó kezelésre. A 12. hónap végén a betegek 74,7%, 60,8%, illetve 68,8%-a volt klinikailag remisszióban, a napi egyszer 3 g kezelés esetén a hatékonyság szignifikánsan jobb volt. A kezelés biztonságos volt, nem volt észlelhető emelkedés a mellékhatások gyakoriságában vagy súlyosságában a magasabb dózis esetén. Az új mesalazinkészítmények hatékonyságát az enyhe-közepes súlyosságú colitis ulcerosában szenvedő betegek fenntartó kezelésében a 2. táblázat foglalja össze.

Következtetés

Az MMX-mesalazin és az újonnan kifejlesztett mesalazingranulátum-készítmények nagy klinikai vizsgálatokban hatékonyan bizonyultak az enyhe-közepes súlyosságú colitis ulcerosában szenvedő betegek indukciós és fenntartó kezelésében. Nem áll azonban rendelkezésre elegendő adat az új és a „hagyományos” 5-ASA-készítmények hatékonyságának összehasonlításához. A rövid távú eredmények alapján az új készítmények legalább olyan hatékonyak, mint a hagyományosak. Az MMX-mesalazin-készítményt az Egyesült Államokban az FDA engedélyezte az aktív, enyhe-középsúlyos colitis ulcerosa indukciójára. Európában a remisszió indukciója

2. táblázat | Az új mesalazinkészítmények hatékonysága az enyhe-középsúlyos colitis ulcerosa fenntartó kezelésében

Tanulmány	Klinikai fázis	Betegszám (n)	Dózis (g/nap)	Időtartam (hetek)	Remissziós arány (%)
Kamm ³⁰	III	459	MMX 2,4 OD	12	67,8
			MMX 2,4 BID		72,3
Prantera ³⁶	III	325	MMX 2,4 OD	12	69,2*
			Asacol 2,4 BID		56,8
Dignass ³⁷	III	388	Pentasa granulátum 2OD	12	73,8*
			Pentasa granulátum 2BID		63,6
Kruis ³⁸	III	647	Salofalk granulátum 3.0 OD	12	74,7
			Salofalk granulátum 1.5 OD		60,8
			Salofalk granulátum 1.5 TID		68,8

**p* < 0,05 OD vs. BID; OD: napi egyszer, BID: napi kétszer, TID: napi háromszor

és fenntartása egyaránt szerepel az indikációk között. A szer mellékhatásprofilja igen kedvező, hasonlóan a „hagyományos” mesalazinkészítményhez. Az egyszerűbb adagolás ugyanakkor feltehetően jobb hosszú compliance-t és hatékonyabb kezelést tesz lehetővé. Megjegyzendő azonban, hogy a hagyományos 5-ASA-készítmények naponta egyszeri adását még sohasem vizsgálták. Egy további szempont, hogy a colitis ulcerosában szenvedő betegek (a proctitist kivéve) nagyobb valószínűséggel vannak kitéve a colorectalis carcinoma veszélyének [39,40]. Egy metaanalízis [41] adatai alapján a vastagbélrák rizikója szignifikáns mértékben csökkent az 5-aminosalicilsavat szedők között (OR: 0,51, 95%-os CI: 0,37–0,69). A betegek jobb compliance-e tehát hosszú távon a colorectalis rák rizikó csökkentése szempontjából is fontos szempont lehet.

Irodalom

- [1] Lakatos, P. L., Fischer, S., Lakatos, L. és mtsai: Current concept on the pathogenesis of IBD: crosstalk between genetic and microbial factors. Pathogenic bacteria, altered bacterial sensing or changes in mucosal integrity take “toll”? World J. Gastroenterol., 2006, 12, 1829–1840.
- [2] Lakatos, P. L.: Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? World J. Gastroenterol., 2006, 12, 6102–6108.
- [3] Travis, S. P. L., Stange, E. F., Lémann, M. és mtsai: European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis, current management. J. Crohn Colitis, 2008, 2, 24–62.
- [4] Safdi, M., DeMicco, M., Svinisky, C. és mtsai: A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. Am. J. Gastroenterol., 1997, 92, 1867–1871
- [5] Sutherland, L., MacDonald, J. K.: Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst. Rev., 2006, 2, CD000543.
- [6] Ransford, R. A., Langman, M. J.: Sulphasalazine and mesalazine, serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. Gut, 2002, 51, 536–539.
- [7] Desreumaux, P., Ghosh, S.: Review article, mode of action and delivery of 5-aminosalicylic acid – new evidence. Aliment. Pharmacol. Ther., 2006, 24 (Suppl. 1), 2–9.
- [8] McCormack, P. L., Robinson, D. M., Perry, C. M.: Delayed-release multi matrix system (MMXTM) mesalazine in ulcerative colitis. Drugs, 2007, 67, 2635–2642.
- [9] Kane, S. V., Cohen, R. D., Aikens, J. E. és mtsai: Prevalence of nonadherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis. Am. J. Gastroenterol., 2001, 96, 2929–2933.
- [10] Cervený, P., Bortlík, M., Kubena, A. és mtsai: Nonadherence in inflammatory bowel disease, results of factor analysis. Inflamm. Bowel Dis., 2007, 13, 1244–1249.
- [11] Su, C., Lewis, J. D., Goldberg, B. és mtsai: A Meta-Analysis of the Placebo Rates of Remission and Response in Clinical Trials of Active Ulcerative Colitis. Gastroenterology, 2007, 132, 516–526.
- [12] Prakash, A., Markham, A.: Oral delayed-release mesalazine, a review of its use in ulcerative colitis and Crohn’s disease. Drugs, 1999, 57, 383–408.
- [13] Bantel, H., Berg, C., Vieth, M. és mtsai: Mesalazine inhibits activation of transcription factor NF- κ B in inflamed mucosa of patients with ulcerative colitis. Am. J. Gastroenterol., 2000, 95, 3452–3457.
- [14] Rousseaux, C., Lefebvre, B., Dubuquoy, L. és mtsai: Intestinal anti-inflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. J. Exp. Med., 2005, 201, 1205–1215.
- [15] Osawa, E., Nakajima, A., Wada, K. és mtsai: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands suppress colon carcinogenesis induced by azoxymethane in mice. Gastroenterology, 2003, 124, 361–367.
- [16] Brunner, M., Assandri, R., Kletter, K. és mtsai: Gastrointestinal transit and 5-ASA release from a new mesalazine extended-release formulation. Aliment. Pharmacol. Ther., 2003, 17, 395–402.
- [17] Shire Pharmaceuticals, Inc, Lialda TM, prescribing information. Wayne, PA, Shire Pharmaceuticals, 2007.
- [18] Sandborn, W. J., Hanauer, S. B.: Systematic review, the pharmacokinetic profiles of oral mesalazine formulations and mesalazine pro-drugs used in the management of ulcerative colitis. Aliment. Pharmacol. Ther., 2003, 17, 29–42.
- [19] D’Haens, G., Hommes, D., Engels, L. és mtsai: Once daily MMX mesalazine for the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis, a phase II, dose-ranging study. Aliment. Pharmacol. Ther., 2006, 24, 1087–1097.
- [20] Pierce, D., Martin, P., Kern, M. és mtsai: MMXTM mesalazine, a pharmacokinetic evaluation of dose proportionality and the effect of food. Gut 2007, 56 (Suppl. III), A158.
- [21] Dilger, K., Baumgaertner, E., Thomann, P.: Once-daily oral mesalazine (1.5 g/day or 3.0 g/day) does not accumulate in plasma

- during repeated dosing—results from a clinical trial. *Gut*, 2007, 56 (Suppl. III), A150.
- [22] *Prantera, C., Viscido, A., Biancone, L. és mtsai*: A new oral delivery system for 5-ASA: preliminary clinical findings for MMX. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2005, 11, 421–427.
- [23] *Lichtenstein, G. R., Kamm, M. A., Boddu, P. és mtsai*: Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2007, 5, 95–102.
- [24] *Kamm, M. A., Sandborn, W. J., Gassull, M. és mtsai*: Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2007, 132, 66–75.
- [25] *Sandborn, W. J., Kamm, M. A., Lichtenstein, G. R. és mtsai*: MMX Multi Matrix System mesalazine for the induction of remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis, a combined analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2007, 26, 205–215.
- [26] *Schreiber, S., Karlstadt, R., Barrett, K. és mtsai*: MMX mesalazine therapy for active, mild-to-moderate ulcerative colitis, time to initial symptom resolution. *Gut*, 2007, 56 (Suppl. III), A160.
- [27] *Lichtenstein, G. R., Kamm, M. A., Sandborn, W. J. és mtsai*: 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, 27, 1094–1102.
- [28] *Kruis, W., Gorelov, A., Kiudelis, G. és mtsai*: Once daily dosing of 3 g mesalamine (Salofalk granules) is therapeutic equivalent to a three-times daily dosing of 1 g mesalamine for the treatment of active ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2007, 132 (Suppl. S), 898.
- [29] *Kruis, W., Greinwald, R., Mueller, R.*: Factors influencing therapeutic efficacy of mesalamine (Salofalk Granules) in active ulcerative colitis, a combined analysis from 3 pivotal controlled studies. *Gut*, 2007, 56 (Suppl. S), A156.
- [30] *Kamm, M. A., Lichtenstein, G. R., Sandborn, W. J. és mtsai*: Randomised trial of once- or twice-daily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Gut*, 2008, 57, 893–902.
- [31] *Kamm, M. A., Hanauer, S. B., Lichtenstein, G. R. és mtsai*: MMX mesalazine as the sole medication for the induction and maintenance of remission of mild-to-moderate ulcerative colitis, outcome in patients treated over 14-16 months. *Gastroenterology*, 2007, 132 (Suppl. S), T1297.
- [32] *The mesalamine Study Group*: An oral preparation of mesalamine as long-term maintenance therapy for ulcerative colitis, a randomized placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.*, 1996, 124, 204–211.
- [33] *Lichtenstein, G. R., Diebold, R., Karlstadt, R. G. és mtsai*: Patients with quiescent mild-to-moderate ulcerative colitis receiving a multiple-daily dose 5-aminosalicylic acid formulation can maintain remission with once- or twice-daily MMX mesalazine. *Gastroenterology*, 2007, 132 (Suppl. S), T1295.
- [34] *Lichtenstein, G. R., Diebold, R., Karlstadt, R. G. és mtsai*: The effect of endoscopy score at the start of 5-aminosalicylic acid therapy on long-term remission rates in patients with mild-to moderate ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2007, 132 (Suppl. S), T1284.
- [35] *Kamm, M. A., Hanauer, S. B., Diebold, R. és mtsai*: Relationship between time taken to induce remission of acute mild-to-moderate active ulcerative colitis with MMX mesalazine and subsequent long-term remission rates, results from three international combined acute and maintenance studies. *Gut*, 2007, 56 (Suppl. III), A154.
- [36] *Prantera, C., Kohn, A., Campieri, M. és mtsai*: Once daily MMX 5-aminosalicylic acid versus twice-daily Asacol for the maintenance of remission of ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2008, 134 (Suppl. S), T1136.
- [37] *Dignass, A., Vermeire, S., Adamek, H. és mtsai*: Improved remission rates from once- versus twice-daily mesalazine (Pentasa) granules for the maintenance of remission in ulcerative colitis, results from a multinational randomised controlled trial. *Gut*, 2007, 56, OP-G-378.
- [38] *Kruis, W., Laimas, J., Pokrotnieks, J. és mtsai*: Once daily 3 g mesalamine is the optimal dose for maintaining clinical remission in ulcerative colitis. A double-blind, double-dummy, randomized, controlled, dose-ranging study. *Gastroenterology*, 2008, 134 (Suppl. S), T1124.
- [39] *Loftus, E. V.*: Epidemiology and risk factors for colorectal dysplasia and cancer in ulcerative colitis. *Gastroent. Clin. North Am.*, 2006, 35, 517–531.
- [40] *Lakatos, L., Mester, G., Erdelyi, Z. és mtsai*: Risk factors for ulcerative colitis-associated colorectal cancer in a Hungarian cohort of patients with ulcerative colitis, results of a population-based study. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2006, 12, 205–211.
- [41] *Velayos, F. S., Terdiman, J. P., Walsb, J. M.*: Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk, a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am. J. Gastroenterol.*, 2005, 100, 1345–1353.

(Lakatos Péter László dr.,
Budapest, Korányi S. 2/A, 1083
e-mail: kislakpet@bell.sote.hu)

ORVOSI RENDELŐNEK, GYÓGYSZERTÁRNAK IS ALKALMAS ÜZLETHELYISÉG ELADÓ

a XVII. kerületben konkurenciamentes lakópark közepén, buszmegállóban.

Ár: 16,38–32 MFt-ig • 36 m², 65 m², 80 m²

Érdeklődés: Silver DGY Zrt., telefon: 06-30-944-7745; 220-9602