

# Az endoszkópos és az intravénás protonpumpagátló kezelés jelentősége gastroduodenalis fekélyvérzés esetén

Döbrönte Zoltán

## ENDOSCOPIC AND INTRAVENOUS PROTON PUMP INHIBITOR THERAPIES IN THE TREATMENT OF GASTRODUODENAL ULCER BLEEDING

A felső tápcsatornai vérzések közel fele a gastroduodenalis fekélyekből indul ki, és az esetek 15-20%-ában a korai endoszkópos diagnosztika és a kezelés ellenére 72 órán belül újraindul. A recidív vérzések mortalitása nagy, 25–30% körüli, ezért a fekélyvérző beteg gastroenterológiai kezelésének legfontosabb célja a vérzés megállításán túl a recidíva megelőzése. Az endoszkópos terápia leghatékonyabb módja az injekciós (adrenalin) és a termális (koagulációs) módszer kombinálása, spriccelő artériás vérzésnél, ha szükséges, mechanikus érelzárással (klip) kiegészítve. Tapadó koagulum esetén az injekciós kezelést követően a véralvadékot el kell távolítani, a szabaddá váló érleletet pedig koagulálni kell.

A protonpumpagátló kezelés a gyomornedv pH-jának emelésével elősegíti a trombocitaaggregációt és gátolja a képződött alvadék lysisét, peptikus emésztődését. A koagulum stabilitásához szükséges neutrális közeli pH-érték a protonpumpagátló-bolust követő folyamatos infúzióval biztosítható. Ha újravérzés nem jelentkezik, 72 óra után a szer emelt dózisban történő per os adására térhetünk át. A protonpumpagátlók tehát fontos szerepet játszanak a primer hemosztázis fenntartásában. Az omeprazol és a pantoprazol mellett a legújabb intravénásan adható készítménynek, az esomeprazolnak a gyomornedv-pH-t növelő hatása gyorsabb és kifejezettebb, e farmakokinetikai képessége révén igéretes lehet a vérző fekélyek kezelésében.

Gastroduodenal peptic ulcer disease accounts for nearly 50% of the cases of acute upper gastrointestinal tract bleeding. Despite early endoscopic diagnosis and treatment, bleeding recurs in 15–20% of the cases within 72 hours. Mortality of recurrent bleeding is high (25–30%), therefore, the main goal of the treatment of patients with bleeding peptic ulcer is not only to stop the bleeding but also to prevent recurrence. The most effective way of the endoscopic therapy is the combination of injection (epinephrine) and thermal coagulation, with supplemental clip placement in spurting arterial bleeding. Overlying adherent clot should be removed after epinephrine has been injected into the ulcer base and the exposed vessel lesion should be coagulated.

Proton pump inhibitors promote platelet aggregation and inhibit the proteolytic digestion of clots by raising the pH of gastric juice. The nearly neutral pH necessary for clot stability can be achieved by an intravenous bolus injection of the proton pump inhibitor followed by continuous infusion for 72 hours, after which an oral proton pump inhibitor should be used to prevent late recurrence of bleeding. Proton pump inhibitors can thus contribute significantly to the maintenance of primary haemostasis in patients with bleeding peptic ulcer. Beside omeprazole and pantoprazole that have been available as intravenous proton pump inhibitors, intravenous esomeprazole is a promising new product for the treatment of bleeding peptic ulcer since it ensures a faster and more pronounced intragastric pH increase.

**gastroduodenalis fekélyvérzés,  
endoszkópos vérzéscsillapítás,  
vérzésrecidíva,  
intravénás protonpumpagátló kezelés**

**peptic ulcer bleeding,  
endoscopic haemostasis,  
recurrent ulcer bleeding,  
intravenous proton pump inhibitor therapy**

dr. Döbrönte Zoltán (levelezési cím/correspondence): Vas Megye és Szombathely Megyei Jogú Város Markusovszky Kórháza, Gasztroenterológiai és Belgyógyászati Osztály/Markusovszky Teaching Hospital, Department of Gastroenterology and Internal Medicine;  
H-9700 Szombathely, Markusovszky u. 3. E-mail: dobronte.zoltan@markusovszky.hu

Érkezett: 2005. december 13. Elfogadva: 2006. február 28.

Az akut felső gastrointestinalis vérzések mortalitása a korai endoszkópos diagnózis és az endoszkópos vérzéscsillapító módszerek széles körű alkalmazása ellenére alig csökkent, még ma is 5–10% között mozog (1, 2). Mindez valószínűleg az időszerű és ezzel együtt a társbetegségek, valamint a nem szteroid gyulladásgátlókat fogyasztók számarányának növekedésével hozható összefüggésbe. A felső tápcsatorna területéről induló, transzfúziót igénylő vagy életet veszélyeztető masszív vérzés, ritka esetektől eltekintve, oesophagealis vagy fornixtáji varixrupturából, illetve gyomor- vagy nyombélfekélyből származik. Az endoszkópos vérzésforrások statisztikájában ugyancsak jelentős hányaddal szereplő gastroduodenalis eróziók felszínes nyálkahártyaleziók, amelyek szintén okozhatnak manifeszt vérzést, de masszív vérzést nem. Az annak gondolt esetek rendszerint téves interpretáció következményei, a vérvesztés ilyenkor vagy Dieulafoy-laesióból (arteria caliberpersistens) vagy a felfedezett eróziók társaságában előforduló, illetve a nagyobb mennyiségű vértől fedve maradt, így nem felismert fekélyből származik. A felső tápcsatornai vérzések 40–50%-a gastroduodenalis fekélyvérzés, amely az esetek 80%-ában spontán is megszűnik, de 15–20%-ban 72 órán belül újra indul a vérzés. A vérzésrecidíva veszélye három nap után már számottevően kisebb. Az ismételt jelentkező vérzés és a mortalitás kockázatának előrejelzésére a Forrest-féle beosztás (3) (1.

A nagy dóziszú iv. protonpumpagátló terápia csökkenti az ismételt vérzés kockázatát, a transzfúzióigényt, a műtéti szükségességét és a mortalitást.

táblázat), illetve a klinikai prognosztikai indexek szolgálnak (4–6). A vérzésrecidíva gyakorisága aktív artériás vérzés (Forrest Ia) esetén 55–60%, fekély alapján látható ércsonk (Forrest IIa) esetén 40–50%, míg a fekély alapján tapadó koagulom (Forrest IIb) esetén 25–30%. A Forrest IIc (savhematinos folt a fekélyalapon) vagy Forrest III-as (tisztá fekélyalap vérzésjel nélkül) ulcus esetén az újravérzés valószínűsége nagyon kicsi, mortalitása pedig elhanyagolható.

## Endoszkópos kezelés

A sürgősségi endoszkópos vizsgálat során felfedezett vérző ventricularis vagy duodenalis fekély esetén a terápia legfontosabb eleme a diagnosztikus vizsgálat egyidejűleg végzett endoszkópos vérzéscsillapítás. Aktív vérzés (Forrest Ia és Ib) esetén ily módon kell megkísérlni a primer hemosztázis biztosítását. Látható ércsonk (Forrest IIa) és a fekély alapján tapadó koagulom (Forrest IIb) esetén az endoszkópos vérzéscsillapítás célja a vérzés kiújulási esélyének csökkentése. A Forrest IIc és a III-as csoportba sorolható fekély esetén nem indikált az endoszkópos kezelés.

Az endoszkópos vérzéscsillapításban az injekciós és a termális módszerek egyaránt hatásosak, a hemosztázist a két módszer kombinálása azonban még eredményesebben képes biztosítani (7). Az adrenalin hígított oldatának injektálása vazokonstriktiót hoz létre és aktiválja az intrinszik alvadási kaskád, így a vérzés csökkentésével vagy megállításával elősegíti az elektrokoagulációs szonda megfelelő pozicionálását. A koagulációs elektród (termoszonda, EHT-szonda) komprimálja az artériát, és a koagulációval, illetve szekunder ödémaképzéssel segíti a vérzéscsillapítást. A két módszer tehát az eltérő hatásmechanizmus révén eredményesen egészíti ki egymást. Sikertelen esetekben endoszkópos klip felhelyezésével próbálkozhatunk.

Az újabb tanulmányok ismeretében tapadó koagulom (Forrest IIb) esetén mindenképpen törekedni kell a véralvadék eltávolítására, és ez esetben is kombinált endoszkópos kezelést kell alkalmazni (8). Ez annál is inkább követendő eljárás, mert az esetek jelentős részében ércsonkot tehetünk láthatóvá a koagulom alatt. Ha az alvadék nem mosható le vízszaggal, érdemes kevés adrenalin fecskendezni a fekélyalapba, és ez után megkísérlni a mechanikus eltávolítást (8, 9). A vérzés provokálásának veszélye ilyenkor kicsi, lényegesen nagyobb azonban a vérzésrecidíva kockázata, ha nem így járunk el. Kivételt képez a bulbus hátsó falán, valamint magasan, a gyomor kigörcbületén elhelyezkedő ulcus, amely esetekben az endoszkópos vérzéscsillapítás technikailag nehezebben kivitelezhető. Ilyenkor gyakran nagyobb átmérőjű artériával is számolni kell, amelynek az obliterálása endoszkó-

### 1. TÁBLÁZAT

A vérző fekélyek Forrest szerinti osztályozása

Osztályozás	Endoszkópos kép	Aktuális vérzés	Ismételt vérzés kockázata
Forrest Ia	spriccelő vérzés	van	kifejezetten nagy
Forrest Ib	csordogáló vérzés	van	mérsékelten fokozott
Forrest IIa	fekélyalapon látható ércsonk	nincs	kifejezetten nagy
Forrest IIb	koagulommal fedett fekély	nincs	nagy
Forrest IIc	savhematinos folt a fekélyalapon	nincs	kicsi
Forrest III	fibrinos alapú fekély, vérzésre utaló jel nélkül	nincs	kicsi

pos terápiával nem mindig sikeres. Ezekben az esetekben választható elsődlegesen a gyógyszeres monoterápia is (10), és mérlegelni kell a műtéti megoldást.

## A vérzésrecidíva prevenciója

### Intravénás protonpumpagátló kezelés

A sikeres vérzéscsillapítás után a legfontosabb feladat az ismételt kialakuló vérzés megakadályozása. A gyomornedv alacsony pH-ja gátolja a normális véralvadási mechanizmus érvényesülését, a trombocytafunkciót és a véralvadék stabilitását (11, 12). In vitro adatok arra utalnak, hogy a pH emelésével fokozódik a trombocyttaaggregáció és megszűnik a koagulum savas gyomornedv okozta lysis. A lysisben nem a sósav, hanem a gyomornedv játszik szerepet, ami a pepszinemésztés szerepére utal. Mivel a pepszinaktivitás pH-függő, a pH magas szinten tartásával biztosítható a koagulum stabilitása. Ehhez a neutrálisához közeli (pH>6) miliőre van szükség (10), ezért érthető, hogy a H<sub>2</sub>-receptor-blokkolóval és részben az orális vagy bolusban adott protonpumpagátlóval kapcsolatos korábbi próbálkozások miért nem bizonyultak eléggé effektívnek. A gyomornedv hemosztázist gátló hatása csak nagy dózisú, folyamatos intravénás infúzióban adott protonpumpa-inhibitor (PPI) adásával ellensúlyozható. Randomizált tanulmányok támasztják alá a 80 mg bolusban adott, majd 72 órán át 8 mg/óra dózisban folytatott omeprazol- és pantoprazolkezelés hatásosságát a vérzésrecidíva csökkentésében. A 72 órát követően a protonpumpagátló orálisan adható tovább emelt dózisban. Erre minden esetben szükség van, a szer elhagyása ugyanis a vérzés kiújulásához vezet-het (8).

Az elsők közt *Khuroo* és munkatársai hívták fel a figyelmet arra, hogy a protonpumpagátló kezelés hatásos lehet a vérzésrecidíva kockázatának mérséklésére. A 2×40 mg orálisan adott omeprazol *önmagában* szignifikánsan csökkentette a Forrest IIa és IIb fekély újravérzési rátáját (13).

Két skandináv multicentrikus tanulmányban is hatásosnak bizonyult az endoszkópos vérzéscsillapítást követően alkalmazott nagy dózisú infúziós omeprazolkezelés a vérzésrecidíva csökkentésében (14, 15). Ezt a *Lau* és munkatársai által végzett randomizált vizsgálat is megerősítette (11), akik szignifikánsan kevesebb újravérzést észleltek a kombinált endoszkópos vérzéscsillapítást követően iv. omeprazolinfúzával kezelt csoportban a placebo-csoporthoz viszonyítva (6,7% vs. 22,5%). Ugyanez a munkacsoport (8) az endoszkópos kezelés nélkül adott omeprazol lényegesen kevésbé találta hatásosnak a recidív vérzés prevenciójában aktuálisan nem vérző Forrest IIa és IIb fekélyes betegeknél, mint az együtt alkalmazott kombinált endoszkópos és iv. protonpumpagátló kezelést (11,6% vs. 1,1%), jóllehet az önmagában adott PPI-kezelés mellett is kisebb arányban jelentkezett ismételt vérzés, mint amenynyiről korábbi tanulmányokban beszámoltak. Még szembevetőbb eredmény, hogy a kombinált endoszkópos vérzés-

csillapítás és az azt követő infúziós protonpumpagátló kezelés mellett 72-ből mindössze egy betegnél jelentkezett recidív vérzés a 30 napos követési periódus alatt. A folyamatos iv. infúzióban adott pantoprazol ugyancsak szignifikánsan csökkentette az ismételt jelentkező vérzés gyakoriságát randomizált klinikai tanulmányok adatai szerint (16–18). A fekélyvérzők protonpumpagátló kezelését vizsgáló tanulmányok metaanalízise alapján azt a következtetést lehet levonni, hogy a nagy dózisú iv. protonpumpagátló terápia csökkenti az ismételt vérzés kockázatát, a transzfúzióigényt, a műtéti kezelés szükségességét és a mortalitást (19).

Mind ez idáig a protonpumpagátlók közül az omeprazol és a pantoprazol állt rendelkezésünkre intravénás készítmény formájában, a paletta azonban napjainkban bővül az intravénás esomeprazollal. Farmakokinetikai tulajdonságai révén úgy tűnik, hogy az esomeprazol ígéretes szer a betegek primer hemosztázisának fenntartásában gastrointestinalis vérzés esetén. Az intravénás esomeprazollal ugyanis, a rendelkezésre álló adatok alapján, gyorsabb és folyamatos infúzióban adva hosszán tartóbb erőteljes szekréciógátlás érhető el (20). Egészséges egyéneknél a gyomornedv vegyhatását (pH) 12,8 órán át 6 felett lehetett tartani az első 24 órán, és 4 felett 21,5 órán át (21). További randomizált összehasonlító vizsgálatok szükségesek annak bizonyítására, hogy az esomeprazol a korai újravérzések prevenciójában is hatásosabb-e.

A koagulum stabilitásához szükséges pH-értékek biztosításához mindegyik protonpumpagátló szert azonos dózisban kell adni: 80 mg iv. bolusinjekciót követően 8 mg/óra folyamatos infúzióban három napig, a kezelést ezt követően 2×40 mg-os adagban orálisan lehet folytatni.

A recidív vérzés fokozott kockázatával járó Forrest Ia, IIa és IIb fekélyek vérzése esetén tehát a kombinált (injekciós és termális) endoszkópos vérzéscsillapítás és az iv. protonpumpagátló bolust követő 72 órás folyamatos protonpumpagátló infúzió képezi a ma rendelkezésre álló leghatékonyabb nem sebészi kezelési módot. Ezt az álláspontot fogalmazta meg ajánlásában 2003-ban egy multidiszciplináris összetételű, a Kanadai Gasztroenterológiai Társaság kezdeményezésére létrejött nemzetközi konszenzusértekezlet is (22).

Forrest IIc és III (savhematinos folt, illetve tiszta fekélyalap) típusú fekélyvérzés esetén nem jön szóba endoszkópos terápia, ilyenkor a fekélyt elsődlegesen gyógyszeresen, protonpumpagátlóval kell kezelni, célszerűen orálisan.

### Egyéb konzervatív kezelési lehetőségek

Mit tehetünk ezenkívül a vérzésrecidíva megelőzésére? Fel kell függeszteni a nem szteroid gyulladásgátlók, a

---

Műtét szükséges az endoszkópos vérzéscsillapítás sikertelensége és egy második endoszkópos terápiát követően ismét jelentkező vérzés esetén.

---

kumarinszármazékok és lehetőség szerint a thrombocitaaggregációt gátló szerek adását. A hemosztázis esetleg fennálló zavarát megfelelő szubsztitúcióval kell rendezni. Amennyiben az antikoaguláns kezelés fenntartása feltétlenül indokolt, kis vérzéskockázat (Forrest IIc és III) esetén a terápiás INR-szint – szoros obszerváció mellett – fenntartható az alsó határ körüli értéken. A nagy kockázatú esetekben fel kell függeszteni a kumarinkezelést, az INR-t normalizálni kell friss fagyasztott plazma adásával, és – amennyiben az endoszkópos vérzéscsillapítás sikeres volt – alacsony molekulatömegű heparint kell alkalmazni preventív dózisban. Ha nem jelentkezik újra vérzés, a dózis nagyon óvatosan növelhető, a fekély gyógyulása után pedig visszaállítható a kumarinkezelés protonpumpagátló védelemben. Az antikoaguláns kezelés alatt jelentkező fekélyvérzés endoszkópos ellátásakor a kétkomponensű fibrinragasztást és a klipfelhelyezést kell előnyben részesíteni.

*Helicobacter pylori*-fertőzöttség esetén az eradikációs kezelés szolgál a fekély meggyógyítására és ezáltal egy későbbi, ismételt vérzés megelőzésére, arra azonban nincs adat, hogy rövid távon (72 óra) hatással lenne az akut vérzés kimenetelére.

A szomatosztatin és analógjai – amelyeket eredményesen alkalmazunk az oesophagealis varixvérzés kezelésében – jóllehet, csökkentik a splanchnicus nyomást, egy metaanalízis eredménye alapján úgy tűnik, hogy

nincs lényeges hatásuk a fekélyvérzés kimenetelére (23).

A recidív vérzés szempontjából kis kockázatú fekélybetegek korai (24 óra utáni) orális táplálása – feltehetőleg a mucosalis vérátáramlás fokozása révén – elősegíti a szöveti regenerációt.

## Az újrávérzés kezelése és a műtét javallatai

A kombinált endoszkópos és nagy dózisú iv. protonpumpagátló kezelés alkalmazása mellett – amennyiben a vérzéscsillapítás feltételei az első vizsgálat során kielégítőek voltak – nem szükséges a rutinszerű korai („second look”) endoszkópos ellenőrzés. Újabb endoszkópos vizsgálat csak ismételt jelentkező vérzés klinikai tünete esetén indokolt (22). Ilyenkor egyúttal újabb endoszkópos vérzéscsillapítást kell végezni az infúziós protonpumpagátló kezelés folytatása mellett (24).

Műtéti megoldás szükséges viszont az endoszkópos vérzéscsillapítás sikertelensége és egy második endoszkópos terápiát követően ismételt jelentkező vérzés esetén. Fokozott műtéti kockázatú betegnél azonban már az első endoszkópos kezelést követően mérlegelni kell a korai elektív sebészi beavatkozást, mert egy újabb vérzést követően a műtét kimenetelének esélyei romlanak.

## IRODALOM

1. Van Leerdman ME, Vreeburg EM, Raws EAJ, Geraedts AAM, Tijssen JGP, Reitsma JB, et al. Acute upper GI bleeding: Did anything change? *Am J Gastroenterol* 2003;98:1794-9.
2. Rácz I. A gastroduodenalis fekélyek akut vérzéseinek diagnosztikája és terápiája, a stresszfekély profilaxisa. *LAM* 2004;14(1):19-25.
3. Forrest JAH, Finlayson NDC, Scherman DJC. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974;2:394-7.
4. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *N Engl J Med* 1994;330:377-81.
5. Saeed ZA, Cole RA, Schneider FE. Retreatment 24 hours after successful initial endoscopic hemostasis of bleeding ulcers improves outcome: a prospective randomized trial. *Gastrointestinal Endoscopy* 1994;40:A293.
6. Chen JJ, Changhien CS, Taj DI. Success of endoscopic injection therapy in correlation with maximal one-day transfusion requirements. *Endoscopy* 1995;27:298-303.
7. Chung SS, Lau JYW, Sung JY, et al. Randomised comparison between adrenaline injection alone and adrenaline injection plus heat probe treatment for actively bleeding ulcers. *BMJ* 1997;314:1307-11.
8. Sung JY, Chan FKL, Lau JYW, Yung MY, Leung WK, Wu JCY, et al. The effect of endoscopic therapy in patients receiving omeprazole for bleeding ulcers with nonbleeding visible vessels or adherent clots. *Ann Intern Med* 2003;139:237-43.
9. Jensen DM, Kovacs TO, Jutabha R, Machicado GA, Gralnek IM, Savides TJ, et al. Randomized trial of medical or endoscopic therapy to prevent recurrent ulcer hemorrhage in patients with adherent clots. *Ann Intern Med* 2003;139:237-43.
10. Kahi CJ, Jensen DM, Sung JJ, Bleau BI, Jung HC, Eckert G, et al. Endoscopic therapy versus medical therapy for bleeding peptic ulcer with adherent clot: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2005;129:855-62.
11. Lau JYW, Sung JY, Lee KKC, Yung MY, Wong SKH, Wu JCY, et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med* 2000;343:310-16.
12. van de Mierop F, Fleischer DE. Endoscopic hemostasis in nonvariceal bleeding: An overview. *Endoscopy* 1996;28:54-65.
13. Khuroo MS, Yattoo GN, Javid G, Khan BA, Shah AA, Gulzar GM, et al. A comparison of omeprazole and placebo for bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1997;336:1054-8.
14. Schaffalitzky de Muckadell OB, Havelund T, Harling H, et al. Effect of omeprazole on the outcome of endoscopically treated bleeding peptic ulcers: randomized double-blind placebo-controlled multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:320-7.
15. Hasselgren G, Lind T, Lundell L, et al. Continuous intravenous infusion of omeprazole in elderly patients with peptic ulcer bleeding: results of a placebo-controlled multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:328-33.
16. Barkun A, Rácz I, von Rensburg C, et al. Prevention of peptic ulcer rebleeding using continuous infusion of pantoprazole vs. ranitidine: a multicenter, multinational, randomized, doubleblind, parallel-group comparison. *Gastroenterology* 2004;126:A78.
17. Li VKM, Hung WK, Loo CK, Lam BYK, Kwok TSY, et al. Effects of intravenous pantoprazole in gastric pH and recurrent bleeding for peptic ulcers. *Annals of the College of Surgeons of Hong Kong* 2004;8:A6.
18. HSU PI, Lo GH, Lo CC, Chiun-Ku Lin CK, Hoi-Hung Chan HH, et al. Intravenous pantoprazole versus ranitidine for prevention of rebleeding after endoscopic hemostasis of bleeding peptic ulcers. *World J Gastroenterol* 2004;10(24):3666-9.
19. Bardou M, Toubouti Y, Benhabrou-Bruen D, Rahme E, Barkun AN, et al. Meta-analysis: proton-pump inhibition in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:677-86.
20. Wilder-Schmidt CH. Esomeprazole 40 mg i.v. provides faster and more effective intragastric acid control than pantoprazole 40 mg i.v.: results of a randomized study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1099-104.
21. Nexium i.v., 80 mg bolus+8 mg/hour infusion is effective in controlling intragastric pH in healthy individuals. *Astra Zeneca data on file, study D9615C00015*.
22. Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2003;139:843-57.
23. Imperiale TF, Birgisson S. Somatostatin or octreotide compared with H<sub>2</sub> antagonists and placebo in the management of acute nonvariceal upper gastrointestinal haemorrhage: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1997;127:1062-71.
24. Lau JYW, Sung JY, Lan YH, et al. Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. *N Engl J Med* 1999;340:751-6.