

Az esomeprazol gastrointestinalis protektív hatása

Összehasonlító vizsgálatok a külföldi irodalomban

Az esomeprazol csillapítja a nem szteroid gyulladáscsökkentők szedése következtében kialakuló felső gastrointestinalis tüneteket a folyamatos kezelés alatt álló betegek esetében

Esomeprazol relieves NSAID-associated upper GI symptoms in patients taking either continuous COX-2 selective NSAIDs or non-selective NSAIDs
Hawkey CJ, Yehomans ND, Scheiman JM, et al. Annals of the Rheumatic Diseases 2004;63(Suppl1):519.

A krónikus gyulladásos betegségekben – mint például az osteoarthritis, rheumatoid arthritis – a betegek tartós, nem szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) kezelésben részesülnek. Ezeknek a betegeknek a 25–30%-ánál alakulnak ki felső gastrointestinalis tünetek kezdve a gyomorégéstől, hasi fájdalomtól egészen a gyomor- vagy nyombélfekélyig, amelyek gyakran vezetnek költséges hospitalizációhoz, és veszélyeztetik a betegek életét. A kezelés felfüggesztése az alapbetegség romlásához vezet.

A szerzők két azonos, randomizált, kettős vak, párhuzamos elrendezésű, placebóval kontrollált, multicentrikus vizsgálatukban összehasonlították a négy hétig adott 20 és 40 mg esomeprazol, illetve placebo hatását a tartós COX-2-szelektív és nem szelektív NSAID-terápia okozta felső gastrointestinalis tünetek alakulására.

A betegek kiválogatásánál feltétel volt a 18. életév meghaladó életkor, a *Helicobacter pylori*-negativitás, és hogy a vizsgálatot megelőzően több mint hét hónapig, a hét minimum öt napján, COX-2-szelektív NSAID-et, többféle NSAID-et és nagy dózisú acetilszalicilsavat (>325 mg/nap) szedjenek. Kizáró ok volt, ha gastroduodenalis betegség, például GERD, Barrett-oesophagus, peptikus fekély szerepelt az anamnézisben.

Az esomeprazol- és placebokezelés hatásának tényeken alapuló összehasonlító analízise a gyomor- vagy nyombélfekély prevenciójában, folyamatos, nem szteroid gyulladáscsökkentő terápiában részesülő, nagy rizikójú betegeknél

An evidence-based analysis of esomeprazol therapy versus placebo for the preventing of gastric or duodenal ulcers in at-risk continuous NSAID users
Yehomans ND, Scheiman JM, Hawkey CJ, et al. Annals of the Rheumatic Diseases 2004;63(Suppl1):189-90.

A krónikus nem szteroid gyulladáscsökkentőt szedő (COX-2-szelektív és nem szelektív NSAID) betegek

A bevezető periódusban (7–11 nap) a betegek naplójukban pontosították (0–6) a gastrointestinalis tünetek súlyosságát. Azok a betegek kerültek be a vizsgálatba, akiknek a hét hét napjából legalább három napon a közepesnél súlyosabb (≥ 3 pont) panaszaik voltak.

A vizsgálat során megengedték, hogy azok a betegek, akik súlyos vagy nagyon súlyos tünetekről panaszkodtak, úgynevezett életmentő gyógyszert szedjenek. Ez olyan antacidot jelentett, aminek a savkötő kapacitása tablettánként < 16 mmol HCl.

Eredmények: Összesen 1149 beteg adatait vizsgálták. A vizsgálat indulásakor nem volt különbség a tünetek pontszámában a COX-2-szelektív és a nem szelektív NSAID-et szedő betegek között.

A négyhetes kezelést követően a 20, illetve a 40 mg esomeprazol kapók csoportjában szignifikánsan nagyobb mértékben csökkent a tünetek pontjainak átlagértéke, mint a placebo csoportban. Ugyanezt figyelték meg a folyamatos COX-2-szelektív és nem szelektív NSAID-et szedő betegek esetében is.

Azoknak a betegeknek az aránya, akiknél az idő múlásával csökkentek a tünetek, szignifikánsan magasabb volt a 20 és 40 mg esomeprazol szedő betegek körében, mint a placebo csoportban. (A csökkenés definíciója: hét egymást követő napon a tüneti pontszám 0 vagy minimális értékű, legfeljebb két napig szerepelhetett az enyhe tünetet jelző pontszám.) Az esomeprazolkezeléssel elért javulás mértéke hasonló volt a COX-2-szelektív NSAID-et szedő betegeknél.

Az életmentő antacidtabletták számának átlagértéke a vizsgálat harmadik-negyedik hetében szignifikánsan kevesebb volt mindkét esomeprazolcsoportban, mint a placebo csoportban (0,72; 0,9 és 1,22).

között fokozott rizikójúak a 60 évnél idősebbek és akiknek az anamnézisében peptikus fekély szerepel. Noha a COX-2-szelektív NSAID alkalmazásakor kisebb a fekélyképződés rizikója, mint a nem szelektív szerek esetén, a gastrointestinalis szövődmények száma továbbra is nagy.

Az esomeprazol a gyomorsav-szekréció kontrollját hosszú távon biztosítja, ezért alkalmasnak látszik a COX-2-szelektív és nem szelektív NSAID-ek okozta fekélyek kialakulásának megelőzésére.

A vizsgálat célja az abszolút kockázat csökkenésének (ARR) megfigyelése a gastroduodenalis fekély prevenciójára hat hónapig adott 20, illetve 40 mg esomeprazolkezelés nyomán, illetve annak megállapítása,

hogy hány egyént kell kezelni ahhoz, hogy egy fekély kialakulását megelőzzék (NNT).

Két multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebóval kontrollált vizsgálat adatait értékelték.

Olyan, nagy rizikójú, 60 évnél idősebb, *Helicobacter pylori*-negatív betegeket választottak be, akik több mint hat hónapja folyamatos NSAID- (köztük a betegek közel egyharmada COX-2-szelektív-) kezelésben részesültek, és a vizsgálatot megelőző öt évben dokumentáltan volt fekélybetegségük, de a vizsgálat kezdetekor nem. A két vizsgálat összesen 1378 betege közül 459 kapott 20 mg, 467 beteg 40 mg esomeprazolt, 452 placebót. Az első, a harmadik és a hatodik hónapban végeztek endoszkópos vizsgálatot. A két vizsgálat adatait összegyűjtve, retrospektív módon analizálták. A primer változó a hat hónapos kezelés folyamán a gastroduodenalis fekély nélküli betegek aránya volt. Az abszolút kockázat csökkenésének meghatározásához az esomeprazollal kezelt betegeknél a gastroduodenalis fekélyek incidenciájában bekövetkezett csökkenést mérték a placebóval kezelt betegek adataihoz viszonyítva. Az NNT az ARR reciprok értéke.

Eredmények: A 20 és 40 mg esomeprazol, placebóval összehasonlítva, szignifikánsan csökkentette a gyomor- és nyombélfekélyek incidenciáját. A fekélyek előfordulási gyakorisága a COX-2-szelektív és nem szelektív NSAID-et szedők között hasonló volt.

Bármelyik gyulladásgátlót tekintve a 20 mg, illetve a 40 mg esomeprazol körülbelül 12%-kal csökkentette a gastroduodenalis fekély kialakulásának abszolút rizikóját.

Mind a 20, mind a 40 mg esomeprazol hasonló hatással volt az NNT-re. Ez az érték az összes betegre nézve nyolc, illetve kilenc beteg; a nem szelektív NSAID-et szedő betegek esetében tíz, illetve kilenc; a COX-2-szelektív NSAID-et kapó betegek csoportjában hét, illetve nyolc beteg.

A 20, illetve a 40 mg esomeprazol alkalmazása biztonságos volt és a betegek jól tolerálták. Mindkét vizsgálatban a placebocsoportból hagyták abba többet a vizsgálati gyógyszer szedését mellékhatás miatt, ami részben azzal magyarázható, hogy mivel ezek a betegek nem részesültek aktív kezelésben, nagyobb arányban fordultak elő náluk gastrointestinalis mellékhatások.

Esomeprazol versus ranitidin gyomorfekély gyógyítására kifejtett hatásának összehasonlító vizsgálata folyamatos COX-2-szelektív és nem szelektív nem szteroid gyulladásgátló kezelésben részesülő betegek esetében

Comparative healing of gastric ulcers with esomeprazol versus ranitidine in patients taking either continuous COX-2 selective NSAIDs or non-selective NSAIDs

Goldstein JL, Johanson JF, Hewkey CJ, et al. *Gastroenterology* 2004;126(4 Suppl2):A-610.

Azoknál a betegeknél, akik alaptergységük miatt rendszeresen kénytelenek NSAID-et szedni – a szelektív COX-2-gátlót is beleértve –, valószínűleg a fokozott savtermelés miatt jelentős mértékben alakulnak ki felső gastrointestinalis tünetek. Placebóval kontrollált vizsgálatokkal igazolták, hogy ezeknél a betegeknél az egyidejűleg alkalmazott esomeprazol csökkenti a tünetek kialakulásának kockázatát, és javítja a betegek életminőségét.

A vizsgálat során a nyolc hétig, napi egy alkalommal adott 20 vagy 40 mg esomeprazol hatását hasonlították össze a napi kétszer adott 150 mg ranitidinnel a folyamatos NSAID-terápia okozta gastrointestinalis fekély gyógyításában. Értékelték a kezelésnek a duodenalis ulcus gyógyítására és a felső gastrointestinalis tünetek megszüntetésére kifejtett hatását, biztonságosságát és tolerálhatóságát.

A szerzők két multicentrikus, randomizált, kettős

vak, azonos elrendezésű, paralel betegcsoport adatait gyűjtötték össze és metaanalízist végeztek.

Naponta COX-2-szelektív vagy nem szelektív NSAID-terápiában részesülő, 18 évesnél idősebb beteget (összbetegszám 846) választottak be a vizsgálatba, akiknél endoszkópos vizsgálatot igazolták a – minimum 5, maximum 25 mm átmérőjű – gyomorfekély meglétét. Egyidejű duodenalis fekély vagy többszörös gyomorfekély jelenléte – a megadott paramétereken belül – nem volt kizárási ok. [Tizenöt betegnél nem találtak fekélyt a vizsgálat kezdetekor, hét beteg nem szedte a gyógyszert és 15 betegnél nem valósultak meg a GCP (good clinical practice) kritériumai; őket kizárták a vizsgálatból.]

A negyedik és nyolcadik hét végén endoszkópos vizsgálatot végeztek. A gyomorfekély gyógyulási rátájának megállapításához a két vizsgálat összesített (n=809) adatait χ^2 -próba alkalmazásával analizálták.

A vizsgálat elsődleges végpontja a gyomorfekély gyógyultsági állapota volt a nyolc hét folyamán; a gyógyult betegek százalékát minden csoportban összehasonlították. A másodlagos végpont a duodenalis fekély gyógyulása volt. A biztonságra utaló adatokat – mellékhatások, laboratóriumi vizsgálatok, fizikális vizsgálat, életfunkciók – a vizsgálat egész menete alatt figyelemmel kísérték.

Eredmények: A gyomorfekély gyógyulási rátája már a *negyedik hét végén* szignifikánsan magasabb volt az esomeprazollal (mind a 20, mind a 40 mg-mal) kezelt betegek esetében, az NSAID milyenségétől függetlenül, mint a ranitidinnel kezelt betegeknél. A szelektív

COX-2-gátlóval kezelt betegek (n=121) csoportjának vizsgálata is ezt az eredményt mutatta, és bár a 40 mg-os esomeprazol szedők eredményei jobbak voltak, mint a ranitidint szedő betegek eredményei, a különbség nem volt szignifikáns.

A nyolcadik hét végére – függetlenül az alkalmazott NSAID-től – mind a két esomeprazolcsoportban szignifikánsan magasabb volt a fekélyek gyógyulási rátája, mint a ranitidint szedő betegek esetében. A nem szelektív NSAID-et szedő betegek közül a gyomorfekély

gyógyulási rátája szignifikánsan magasabb volt a 20 vagy 40 mg esomeprazol kapott betegeknél, mint a ranitidincsoportban.

Az összes (n=809) beteg közül 55 esetében diagnosztizáltak a gyomorfekélyrel egyidejűleg duodenalis fekélyt is. Százalékban kifejezve mind a 20, mind a 40 mg esomeprazol szedése mellett magasabb gyógyulási rátát állapítottak meg, mint a ranitidint szedő betegeknél.

A betegek mindkét szert jól tolerálták.

A felső gastrointestinalis tünetek kezdeti terápiát követő hosszú távú kezelése esomeprazollal nem szteroid gyulladáscsökkentő szereket, köztük szelektív COX-2-gátlókat szedő betegek esetében

Maintained symptom control with esomeprazol following initial treatment of upper GI symptoms of patients on NSAIDs including COX-2 selective NSAIDs

Hawkey CJ, Yehoman ND, Scheiman JM, et al. Gastroenterology 2004;126(4Suppl2):A-609.

A hosszan tartó, nem szteroid gyulladáscsökkentő kezelés – beleértve a ciklooxygenáz- (COX-) 2-szelektív NSAID-eket is – jelentős mértékű felső gastrointestinalis mellékhatásokkal járhat. Már kimutatták, hogy a négyhetes esomeprazolkezelés hatásos ezeknek a tüneteknek a szanálásában.

A szerzők arra kerestek választ, hogy a kezdeti 20, illetve 40 mg-os esomeprazolkezeléssel elért tünetkontroll fenntartható-e hosszú távon, jelen esetben hat hónapon keresztül.

Két előző vizsgálatból azokat a betegeket vonták be ebbe a tanulmányba, akiknél hatásosnak bizonyult a négyhetes, akut kezelés (azaz hét egymást követő napon, egy hétfokozatú skálán a 0 vagy minimális pontszámot jelölték, az enyhe tünetek pontszámát maximum két napon jelezhetők csak). Ezeket a betegeket újra randomizálták két multicentrikus, kettős vak, azonos elrendezésű, paralel vizsgálatba (A és B), mindkettőben 20, illetve 40 mg esomeprazol vagy placebót kaptak.

Feltétel volt még, hogy ezek a betegek a fennálló krónikus megbetegedésük miatt legalább hat hónapja folyamatos NSAID-kezelésben részesüljenek, a COX-2-szelektív NSAID-et is beleértve. Kizárták a vizsgálatból azokat, akik az NSAID-kezeléssel kapcsolatban nem hozható, a has felső részére lokalizálódó fájdalomról, diszkomfortérzésről vagy égő érzésről panaszkodtak; peptikus fekély vagy oesophagitis szerepelt az anamnézisében.

A vizsgálat elsődleges végpontja azon betegek arányának meghatározása volt, akiknél a hat hónapos ke-

zelés alatt újra jelentkeztek a felső gastrointestinalis tünetek (fájdalom, diszkomfortérzés, gyomorégés). Visszaesésről akkor beszéltek, ha a betegek egy hétnapos perióduson belül három napon vagy többször közép-erősnek vagy súlyosnak ítélték tüneteiket. A visszaeső betegek arányát a Kaplan–Meier-féle analízis segítségével határozták meg, a csoportok közti különbségek vizsgálatánál a log-rank tesztet alkalmazták.

Minden vizit alkalmával megkérték a betegeket, hogy az előző hetet figyelembe véve értékeljenek négy felső gastrointestinalis tünetet – gyomorégés, savregurgitáció, hányinger és puffadás – egy 1–4-ig terjedő skálán.

Eredmények: A hat hónapos, 20 és 40 mg-os esomeprazolkezelés szignifikánsan hatékonyabb volt a felső gastrointestinalis tünetek újrjelentkezésének megakadályozásában, mint a placebo.

Azoknak a betegeknél az aránya, akiknél a tünetek ismét jelentkeztek, azonos volt a COX-2-szelektív és nem szelektív NSAID-et szedők között.

A hat hónapos 20 és 40 mg-os esomeprazolkezelést követően, a kiindulási értékhez viszonyítva növekedett azoknak az aránya, akik a vizsgálok által értékelt gyomorégés tekintetében tünetmentesnek vallották magukat, a savregurgitáció megszűnéséről beszámoló betegek aránya csak a 40 mg-os esomeprazol kapók csoportjában növekedett.

A placebocsoportban a gyomorégésről, illetve a savregurgitáció tüneteiről beszámoló betegek aránya a vizsgálat kezdetétől a végéig emelkedett.

A 20 és 40 mg-os esomeprazolkezelés, a placebohoz viszonyítva, szignifikánsan hatékonyabb volt a tünetmentes betegek arányának fenntartásában a gyomorégést, illetve a savregurgitációt vizsgálva. A vizsgálat végén magasabb volt azoknak a 20, illetve 40 mg esomeprazol szedő betegeknél az aránya a négyhetes, akut kezelés végeredményéhez képest, akik a gyomorégés szempontjából tünetmentessé váltak. Ugyanezt lehetett megfigyelni a 40 mg esomeprazollal kezelt betegeknél a savregurgitációt vizsgálva.

Az esomeprazol mindkét dózisa, a folyamatos, napi NSAID-terápiával kombinálva biztonságosnak bizonyul, és a betegek jól tolerálták.

A felső gastrointestinalis tünetek mérséklésének és az életminőség javulásának fenntartása esomeprazolal a placebokezeléssel összehasonlítva, folyamatosan nem szteroid gyulladáscsökkentővel kezelt betegeknél

Maintenance of improvement in quality of life dimensions and symptoms control following initial treatment of upper GI symptoms with esomeprazol versus placebo in patient on long-term NSAID therapy

Talley NJ, Hawkey CJ, Yeomans ND, et al. *Gastroenterology* 2004;126(4Suppl2):A-603.

A 20 és 40 mg esomeprazolkezelés mérsékli a nem szteroid gyulladáscsökkentőket – köztük ciklooxygenáz- (COX-) 2-szelektív NSAID-et szedő – betegeknél kialakuló felső gastrointestinalis tünetek súlyosságát, ezáltal javul a betegek életminősége.

A szerzők azt vizsgálták, hogy a folyamatos NSAID-terápiában részesülő betegeknél hat hónapig adott 20, illetve 40 mg-os esomeprazolkezeléssel megtertarthatók-e azok a pozitív eredmények, amelyeket az előző tanulmányokban a négyhetes kezelést követően sikerült elérni.

Két előző vizsgálatból azokat a betegeket vonták be ebbe a tanulmányba, akiknél a négyhetes, akut kezelés eredményes volt, azaz hét egymást követő napon, egy hétfokozatú skálán a 0 vagy minimális pontszámot jelölték, az enyhe tünetek pontszámát maximum két napon jelezheték csak. Ezeket a betegeket újra randomizálták két multicentrikus, kettős vak, azonos elrendezésű, paralel vizsgálatba (A és B), ahol 20, illetve 40 mg esomeprazolt vagy placebót kaptak.

Az életminőséget és a felső gastrointestinalis tünetek súlyosságát két hitelesített PRO (patient-reported

outcome) – QOLRAD (Quality of Life in Reflux and Dyspepsia) és GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) kérdőívek – segítségével értékelték. Mindkét kérdőív a hétfokozatú Likert-skálát alkalmazza és kérdéseket öt tünetcsoportban. Minél magasabb a QOLRAD-score, annál jobb az életminőség megítélése; minél magasabb a GSRS-score, annál súlyosabbak a tünetek.

A QOLRAD-kérdőívől az előre meghatározott három tünetcsoportban – érzelmi zavar, alvászavar és étkezési problémák – és a GSRS-kérdőív leginkább releváns, felső gastrointestinalis tüneteiben – reflux, hasi fájdalom és emésztési zavar – bekövetkezett változások középértékét határozták meg statisztikai módszerrel.

Eredmények: A placebót kapó betegek mindkét vizsgálatban (A és B) az életminőség romlásáról számoltak be a QOLRAD-teszt három vizsgált tünetcsoportját illetően. A 20, illetve a 40 mg esomeprazolt kapó betegek esetében a kezelés hatása azon a szinten maradt, amit a négyhetes vizsgálat befejezésekor elértek.

A placebót kapó betegek a gastrointestinalis tünetek súlyosságának fokozódásáról számoltak be a GSRS-kérdőív három vizsgált tünetegyüttesét illetően. A folytatólagos 20 és 40 mg esomeprazolkezelés a négyhetes, akut terápia során elért eredmények fennmaradását eredményezte.

A hat hónapos kezelést követően az A csoportban a 20 mg esomeprazolt szedő betegeknél az emésztési zavar tünetegyüttesét illetően figyeltek meg szignifikáns javulást a négyhetes kezelés befejezésekor regisztrálthoz képest. A B csoportban a 40 mg esomeprazolal kezelt betegeknél a reflux és az emésztési zavar tüneteinek, a 20 mg-os esomeprazolcsoportban az emésztési zavar tüneteinek további javulását tudták kimutatni a kiindulási értékek pontszámátlagához képest.

A krónikus, nem szteroid gyulladáscsökkentő kezeléssel összefüggő felső gastrointestinalis tünetek gyógyítása pozitívan befolyásolja a betegek munkaképességének megítélését

Resolution of upper gastrointestinal symptoms associated with chronic non-steroidal anti-inflammatory drug therapy has a positive impact on patient-reported productivity

Wahlqvist P, Bergenheim K, Langström G, et al. *Gastroenterology* 2004;126(Suppl2):A-611.

A nem szteroid gyulladáscsökkentőket – beleértve a ciklooxygenáz- (COX-) 2-szelektív NSAID-et – szedő betegek 20–35%-a szenved gastrointestinalis mellékhatásoktól. Az esomeprazolról nemzetközi, placeboval kontrollált klinikai vizsgálatokkal kimutatták, hogy hatékonyan csökkenti ezeket a tüneteket (a has felső ré-

szére lokalizálódó fájdalom, diszkomfortérzés, illetve gyomorégés).

A szerzők célja annak vizsgálata volt, vajon mennyire befolyásolja a felső gastrointestinalis szövődmények a krónikus NSAID-ot szedő betegeket munkavégzésükben, mindennapi életvitelükben.

Betegek és módszerek: A hatékonyságra vonatkozó kérdőívet minden, a kísérletben részt vevő beteggel (n=77) kitöltették. A kezelés hatását a második és a negyedik hét végén mérték le egy napló segítségével, amelyben a betegek feljegyezték tüneteiket. Hatásosnak ítélték a kezelést akkor, ha a beteg panaszai olyannyira csökkentek, hogy hét, egymást követő naptól nem többször, mint két napon jeleztek csak enyhe panaszt (hétfokozatú Likert-skála). A vizsgálat során használták a QOLRAD és a GSRS kérdőívet is.

1. A Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) kérdőívet eredetileg a gastrooesophagealis

reflux betegségben szenvedők számára dolgozták ki és hitelesítették. A szerzők módosították ezt a kérdőívet azért, hogy felmérjék, vajon a felső gastrointestinalis tünetek miként befolyásolják a betegek produktivitását a) a vizsgálatot megelőző héten, b) majd a kezelés után.

2. A QOLRAD – Quality of Life in Reflux and dyspepsia – betegség-specifikus kérdőív, segítségével megállapítható, hogy a felső gastrointestinalis tünetek milyen mértékben befolyásolják a betegek életminőségét (alvászavarok, evési, ivási problémák, emocionális distressz, vitalitás, fizikális, illetve szociális érzet).

3. A GSRS – Gastrointestinal Symptom Rating Scale – olyan skála, amelynek a segítségével a gastrointestinalis tünetek értékelhetők (emésztési zavar, hasi fájdalom, reflux, diarrhoea, constipatio).

Eredmények: A vizsgálat kezdetekor a munkából ki-

eső órák átlaga 0,4 óra volt betegenként, hetente. A munkavégzés hatékonysága a felső gastrointestinalis tünetek következtében 13%-kal, a napi életben a hatékonyság 26%-kal csökkent.

A kezelésre reagáló és nem reagáló betegek között a munkából való hiányzást tekintve nem volt szignifikáns különbség, a munkában és a napi életben kifejtett hatékonyságot tekintve azonban igen.

A gastrointestinalis tünetek által befolyásolt életminőség és a csökkent produktivitás között a tíz vizsgált korrelációból nyolc volt statisztikailag szignifikáns és relatíve magas, ami igazolja a hatékonyság meghatározására alkalmazott módszert.

A GSRS kérdőív segítségével is sikerült kapcsolatot kimutatni a csökkent produktivitásváltozók és a vizsgált gastrointestinalis tünetcsoportok között. A legerősebb kapcsolatot a hasi fájdalom vonatkozásában lehetett kimutatni.

A szerkesztőség megjegyzése: Magyar szerzők pszichometriai módszerekkel igazolták a QOLRAD, illetve a GERD kérdőívek magyar változatának megbízhatóságát és érvényességét. [Kulics RK, Újszászy L, Tóth GT, et al. Orvosi Hetilap 2004;13(Suppl2):723-9.]