

Ciklikus rifaximinkezelés hatása szövődménymentes vastagbél-diverticulosisban

Nyitott, önkontrollos klinikai tanulmány

Simon László, Salamon Ágnes, Felföldi Ferenc, Tam Beatrix, Sánta Judit, Vadász Edit

BEVEZETÉS – A szerzett vastagbél-diverticulosis igen gyakori a fejlett országokban. A rosszul felszívódó antibiotikumok eredményesek lehetnek a kezelésben. Nyitott, bevezető tanulmányunkban a rifaximin tünetcsökkentő és preventív hatását vizsgáltuk.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK – Ambulanciánkon a megjelenés sorrendjében 30 beteget választottunk ki, akiknél a szövődménymentes colondiverticulosis lege artis igazolódott. A betegeknek nagy rosttartalmú diétát ajánlottunk, emellett minden hónap első hat napján 2x200 mg rifaximint kaptak. Havonta ellenőriztük őket: tízpontos vizuális analóg skála értékelésével vizsgáltuk a tünetek – alhasi fájdalom, felhasi fájdalom, puffadás, tenesmus, hasmenés, hasi érzékenység – változását, akut diverticulitis fennállását – hasi rezisztencia, láz, ultrahangeltérés alapján – kizártuk.

EREDMÉNYEK – A vizsgálatot 29 betegnél sikerült befejeznünk. A globális tüneti pontszám hat hónapos kezelés után minden betegünk esetében szignifikáns mértékben csökkent, legmarkánsabban az alhasi fájdalom, tenesmus, puffadás és hasi érzékenység terén észleltük a javulást. Öt esetben normalizálódott a kezdetben fokozott vörösvértest-süllyedés és CRP-érték, a többi betegnél a kezdeti normális értéken maradt. Akut diverticulitist, más szövődményt vagy mellékhatást nem észleltünk.

KÖVETKEZTETÉSEK – Tájékoztató nyílt vizsgálatunk eredménye megerősítette, hogy a viszonylag kis dózisu ciklikus rifaximinkezelés csökkentheti a hasi panaszokat és jó hatást fejt ki a szövődmények megelőzésében. Ez a hatás nagy valószínűséggel a bél bakteriális flórájának metabolikus aktivitása csökkentésén keresztül alakul ki.

CYCLIC RIFAXIMIN TREATMENT IN UNCOMPLICATED COLONIC DIVERTICULAR DISEASE – AN OPEN LABEL STUDY

INTRODUCTION – Acquired diverticular disease of the colon is extremely common in developed countries. Poorly absorbing antibiotics may have beneficial effects on symptoms in long-term treatment. An open study was conducted to evaluate the efficiency of rifaximin in the prevention of complaints and recurrent diverticulitis.

PATIENTS AND METHODS – Thirty consecutive patients with proven uncomplicated colonic diverticulosis were selected to receive rifaximin 200 mg bid for the first six days of every month, for six months. They were also advised to consume an high-fibre diet. Patients were reviewed on a monthly basis by clinical examinations; changes in symptom variables (lower abdominal pain, upper abdominal pain, bloating, tenesmus, diarrhoea, abdominal tenderness) were evaluated on a 10-point Visual Analogue Scale (VAS), and the presence of acute diverticulitis (abdominal mass, fever, US) was ruled out at every monthly visit.

RESULTS – Twenty-nine of 30 patients completed the study. After six months of cyclic rifaximin treatment the global symptom score decreased in all patients compared to the baseline. Acute diverticulitis, other complications or side effects were not observed.

CONCLUSIONS – In this open study cyclic administration of a relatively low dose of rifaximin in uncomplicated colonic diverticular disease resulted in the reduction of abdominal complaints and prevented recurrent diverticulitis. This effect might be explained by a reduced metabolic activity of intestinal bacterial flora.

**vastagbél-diverticulosis,
nem felszívódó antibiotikumok, rifaximin**

**colon diverticulosis,
non-absorbable antibiotics, rifaximin**

dr. Simon László (levelező szerző/correspondent), dr. Salamon Ágnes, dr. Felföldi Ferenc,
dr. Tam Beatrix, dr. Sánta Judit, dr. Vadász Edit: Tolna Megyei Önkormányzat
Balassa János Kórháza, Gasztroenterológiai Osztály/Department of Gastroenterology,
Tolna County Teaching Hospital;

H-7101 Szekszárd, Pf. 85. E-mail: simon.laszlo@tmkormahaz.hu

Érkezett: 2005. augusztus 24. Elfogadva: 2005. november 8.

A vastagbél-diverticulosis rendkívül gyakori a civilizált országokban; prevalenciája egyértelműen az életkorral emelkedik. Létrejöttét számos különböző faktor modifikálja, alapvető a vastagbél falának elvékonyodása, a motilitási faktorok és a diétás rostok bevitelének csökkenése. Patogenezisében a nyálkahártyát ellátó *vasa recta* penetrációjának helyén kialakuló egyrétegű nyálkahártya-kitüremkedés jellemző. Diverticulum felléphet szoliter formában is, de többnyire többszörösen fordul elő, akár több százig is terjedhet száma. Az Amerikai Egyesült Államokban és az európai populációban leginkább a distalis vastagbélben alakul ki, a proximalis colonrégión csak mintegy 15%-ban érinti (1–5). A colondiverticulosis klinikai megjelenési formáit az 1. ábrán tüntettük fel.

A colon diverticulumjaira két jól differenciált forma jellemző. Az egyik az izom elvékonyodása miatt szerzett kitüremkedések főleg a bal oldali vastagbélben; ez jellemző az Európában és az Egyesült Államokban élő populációra, és főként ez a forma jár diverticulitissel, perforáció lehetőségével. A másik forma diffúz kötőszöveti abnormalitás, pancolonicus megjelenéssel, a szövődésményvesztély elsősorban a vérzés; ez a forma inkább Ázsiában fordul elő (1). Az 1. ábrán demonstrált megoszlás szerint az anatómiai diverticulosisban szenvedő betegek 75-80%-a élete során panaszmentes, ellátása ritkán szükséges. A *diverticulumbetegség* recidiváló és szövődésményes formáit tankönyvi fejezetek taglalják; ellátásuk interdiszciplináris együttműködést igényel. Külön csoportot alkotnak a szövődésménymentes, de tünetekkel járó manifesztaciók, amelyeknek gasztroenterológiai kezelése ez ideig nem megnyugtatóan megoldott.

Vizsgálatunk célja az volt, hogy a világirodalmi adatok (6–8) alapján egy bevezető (pilot) tanulmányt indítsunk, hogy a biztató eredmények alkalmazhatók-e saját kiterjedt betegcsoportunkban.

Betegek és módszerek

Tanulmánytervezés

A tervezett vizsgálat (study design) nyílt, önkontrollált bevezető (*pilot*) klinikai tanulmány volt, amelyet az ICH irányelvek szerint (ICH: International Conference of Harmonization) végeztünk (9). A betegeket részletesen felvilágosítottuk a kezelés természetéről, várható hasznáról, a lehetséges szövődésményekről és mellékhatásokról; amennyiben ezzel egyetértettek, beleegyező nyilatkozatot írtak alá. A vizsgálat elsődleges célja annak megállapítása volt, hogy a ciklikus, kis dóziszú rifaximinkezelés csökkenti-e a betegek panaszait, segít-e a szövődésmények megelőzésében a bevonás időpontjában nem szövődésményes vastagbél-diverticulosisban szenvedő betegeken.

Beválasztási feltételek

A vizsgálat céljaira – az etikai bizottság engedélye és a betegek írásban és szóban konfirmált beleegyező nyi-

NÉHÁNY ÉLELMISZER ROSTTARTALMA

Élelmiszer (100 g)	Rosttartalom (g)
Alma	1,0
Árpagyöngy	1,5
Aszalt szilva	1,6
Avokádó	3,3
Bab (száraz)	3,0
Banán	0,4
Brokkoli	0,8
Burgonya	0,5
Búzacsíra	4,0
Búzakorpa	50,0
Cékla	0,9
Cukkini	0,8
Cseresznye	0,4
Csicseriborsó	9,5
Csiperkegomba	0,8
Dió	2,8
Egres	2,7
Földieper	0,8
Földimogyoró	0,0
Füge (száritott)	6,5
Gesztenye	2,8
Görögdinnye	0,8
Kelbimbó	1,4
Kivi	0,8
Körte	2,6
Kukoricaliszt és -dara	1,5
Laskagomba	2,8
Lencse	4,0
Málna	5,6
Mandula	3,7
Mogyoró	3,2
Napraforgómag	0,0
Őszibarack	4,2
Póréhagyma	1,3
Rizs (hántolatlan)	1,5
Rizs (hántolt, fényezett)	0,5
Rozskenyér	1,5
Sárgaborsó	1,0
Sós napraforgómag	6,3
Szezámag	11,9
Szilva	5,7
Szójagranulátum, -kocka	10,6
Zabpehely	1,0
Zöldbab	1,3
Zöldborsó	2,7
Zsömlé, 1 db (54 g)	0,5

Rostdús étrend ajánlásakor napi 20-30 g rost fogyasztása javasolt. A szerkesztőség összeállítása. Forrás: dr. Lindner – dr. Bíró: Tápanyagtáblázat (1998)

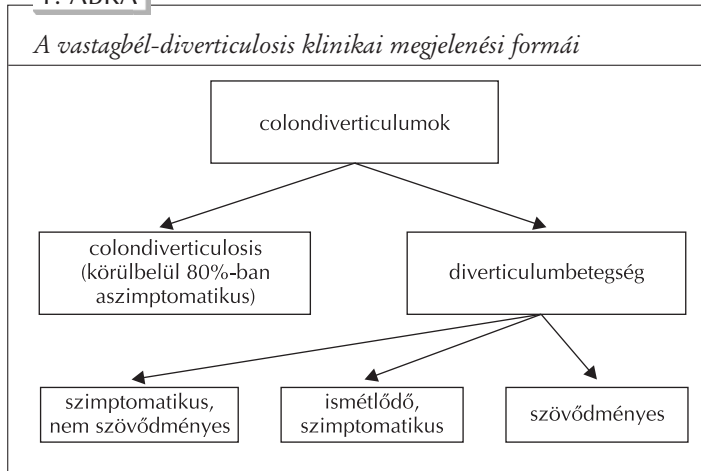
latkozata alapján – 30 olyan, egymást követően jelentkező beteget választottunk ki, akik megfeleltek a kritériumoknak.

Beválasztási feltételek:

– röntgenvizsgálattal vagy kolonoszkópiával igazolt colondiverticulosis, malignitás gyanújának biztos kizárásával;

1. ÁBRA

A vastagbél-diverticulosis klinikai megjelenési formái



– az elmúlt hat hónapban konzekvensen jelentkező, a diverticulosis szövődménymentes formájára jellemző tünetek, amelyet a beteg értékelni tud (10);
 – akut diverticulitis, akut hasi szövődmény kizárása (nem laboratóriumi eredmények alapján);
 – a GCP (Good Clinical Practice) szerinti általános alapelvek megvalósulása, részletesen elemezve (9).

Kizárási kritériumok:

- generalizált rendszerbetegségek;
- a terápiás utasítások követésére való képtelenség;
- akut hasi események;
- az együttműködés bármilyen eredetű hiányára lehet számítani.

A betegeket a fenti szempontok figyelembevételével választottuk ki, jellemző adataikat az 1. táblázat tartalmazza.

Vizsgálatok

A betegek részletes fizikai vizsgálata és az alap laboratóriumi eredmények [vörösvértest-süllyedés (ESR), C-reaktív protein (CRP), fehérvérsejtszám (fvs)] vizsgálata után a bevont betegek a vizsgáló orvos segítségével kitöltötték egy kérdőívet, ez tartalmazta a colondi-

1. TÁBLÁZAT

A vizsgálatban részt vevő betegek demográfiai adatai

	Férfi	Nő
Nem (fő)	8	22
Átlagéletkor (év)	68,8 (38–82)	71,2 (54–91)
Kísérő betegség fennállása (fő)		
Releváns*:	3	7
Irreleváns:	5	15
Diverticulitis az anamnézisben	1/8	4/22
Perforáció az anamnézisben	0/8	0/22

*Releváns kísérő betegségek: diabetes mellitus: két férfi, négy nőbeteg esetében; krónikus obstipatio: egy férfi, két nőbeteg esetében; kismedencei többszörös műtét: egy nőbeteg esetében

verticulosis kórismézésének idejét és módját, a részletes belgyógyászati és releváns más szakmai kórtörténetet, az eddigi kezelés formáit, és a párhuzamosan alkalmazott gyógyszereket. Ezek után a beteg egy tízpon-
 tos vizuális analóg skála (VAS) segítségével bejelölte a jellemző panaszokat, mégpedig:

- a puffadás,
- a tenesmus,
- az alhasi fájdalom,
- a hasi érzékenység (abdominal tenderness),
- a hasmenés,
- a felső hasi fájdalom

mértékére vonatkozóan. Ez után a betegeket elláttuk a tanulmánytervezésben jelölt rifaximin (Normix^R) meghatározott adagjával (2×200 mg naponta, hat napon keresztül); felhívtuk a figyelmüket, hogy megfelelő rosttartalmú diétát alkalmazzanak, majd havonta ellenőrzésre hívtuk vissza őket a rifaximin ciklikus alkalmazásának definiált időpontja előtt.

A kontrollvizsgálatok során ismét fizikális vizsgálat, a VAS-skála megjelölése történt, a negyedik és a hetedik vizitit kibővítettük az alap laboratóriumi vizsgálatok megismétlésével. A kontrollvizsgálatok mindegyikénél néztük a gyógyszer-compliance általunk elérhető lehetőségét (üres doboz bemutatása), a mellékhatások felléptének, nem kívánt események kialakulásának, szövődmények megjelenésének kritériumait.

A záróvizsgálat (hetedik vizit) során minden eddigi tervezett vizsgálatot megismételtünk, majd ezek után az eredményeket felhasználtuk a globális klinikai tüneti pontszám és az egyéb végpontok elemzésére.

Az ICH-GCP elvei szerint (9) a kezelő orvos judíciumára bíztuk, hogy a továbbiakban alkalmazza-e betegnél a rifaximinkezelést.

Statisztikai számítások

A tünetek értékelését varianciaanalízis segítségével (ANOVA program) végeztük.

Eredmények

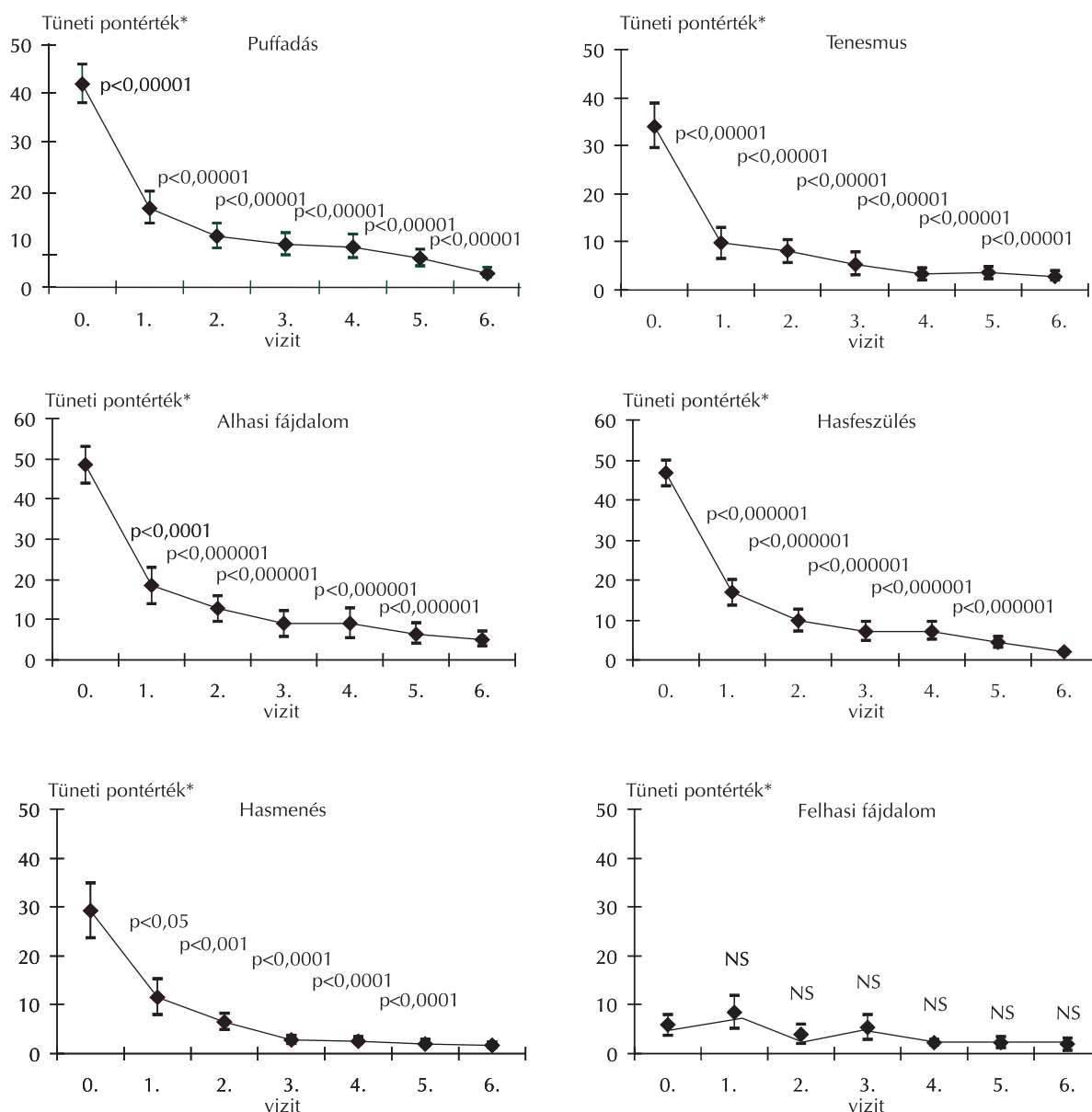
A vizsgálati periódust a 30 bevont beteg közül 29 fejezte be: egy nőbetegünk nem jelent meg a harmadik viziten, tudomásunk szerint elköltözött ellátási területünkről.

A klinikai tünetekre vonatkozó változásokat a 2. ábrán tüntetjük fel. A globális klinikai pontszám változása is szignifikánsnak bizonyult, ezeket az eredményeket a 3. ábra mutatja. Akut szövődmények tünete nélkül öt esetben észleltük a bázis laboratóriumi eredmények (ESR, CRP, fvs) mérsékelten emelkedett voltát, ezek a negyedik, illetve hetedik viziten teljesen normalizálódtak, a többi 24 esetben végig a normális határértéken belül maradtak.

Releváns klinikai szövődményt egyetlen esetben sem észleltünk, mellékhatásokról ugyancsak egyetlen betegünk sem számolt be.

2. ÁBRA

Az egyes klinikai tünetek változása a hathetes, ciklikus rifaximinkezelés során



*A vizuális analóg skála szerint; NS: nem szignifikáns

Megbeszélés

A szövődménymentes, de klinikai tünetekkel járó colondiverticulosis kezelése a gyakorlatban megszokott problémákat veti fel:

- Kezeljük-e egyáltalán? (No drug, no problem.)
- Hatásos szerekkel próbáljuk-e befolyásolni?
- Tüneti kezelést alkalmazunk-e? (Természetgyógyászat, vastagbél tisztítás, negligálás, pszichoterápia.)

Az *evidence based medicine* adatai alapján (1–11) biztosra vehető, hogy az egyébként szövődménymentes colondiverticulosisban szenvedő betegek mintegy 20%-ánál életük során kízó tünetek – fájdalom, hasi érzékenység, tenesmus, széklethabitus-változások –

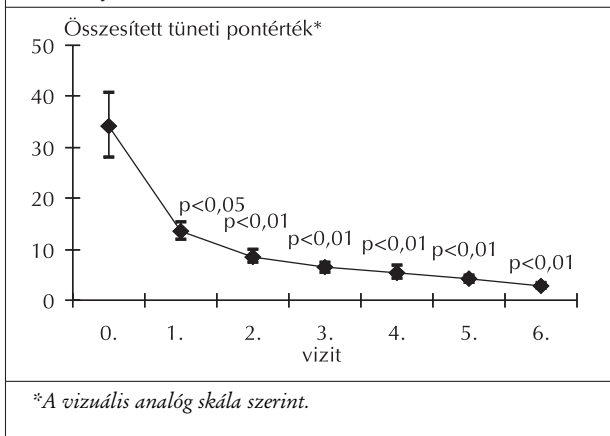
lépnek fel. Ezek a tünetek társulhatnak az *irritábilis bél szindróma* jellemző szimptomáival is, de ennek bármilyen kezelési próbálkozása legtöbbször hatástalan marad. Az esetek mintegy 4-5%-ában komoly, beavatkozást igénylő szövődmények – diverticulitis, vérzés, perforáció – felléptére is számíthatunk, pericolicus tályogok, fistulák, diffúz peritonitis jelentkezésével (1, 10).

A legkorszerűbb kezelési módszerek is kimerülnek a nagy rosttartalmú étrend és a görcsoldók ajánlásában (1).

Az utóbbi évek irodalmában egyre inkább előtérbe kerül a nem felszívódó, csak a vastagbélben ható antibiotikus kezelés jó hatása.

3. ÁBRA

A globális klinikai pontszám változása a hathetes, ciklikus rifaximinkezelés során



Sajnos semmilyen pozitív megerősítése nincs annak, hogy ezek a kezelési módok akár a tünetek enyhítésében, akár a diverticulitis megelőzésében komoly hatást fejtenének ki (12). Ezenkívül hazánkban sem az optimális rosttartalmú diéta összetételére, sem szükséges hozzáférhetőségére nincsen megfelelő iránymutatás!

A használatban lévő kézikönyvek és terápiás proto-

kollok az antibiotikumok használatát – nem diverticulitis esetekben(!) – jóformán meg sem említik. Ennek ellenére az utóbbi évek irodalmában (6–8) egyre inkább előtérbe kerül a nem felszívódó, csak a vastagbélben ható antibiotikus kezelés jó hatása. Bevezető vizsgálatunk eredménye ugyancsak megerősíti ezt a jótékony effektust, bár elvégzése nyilvánvalóan inkább figyelemfelkeltő célzatú, a terápiás hiányosságokat pótlandó, mint bizonyítékokon alapuló valódi A szintű kísérlet volt. Klinikai eredményeink alátámasztani látszanak, hogy a viszonylag kis dóziszú, ciklikusan ismételt rifaximinterápia – feltehetően a vastagbélben lévő baktériumtömeg és bakteriális gázképződés csökkentésével (6), valamint a rostús étrend hatásának támogatásával (13) – hat hónapos kezelés során lényeges tüneti javulást és szövődménymegelőzést tud elérni.

Természetesen az eredmények magas szintű bizonyítása hazánkban is további jól kontrollált klinikai vizsgálatok elvégzését igényli, azonban addig is – jól igazoltnak látszó költséghatékonysági adatok (14) alapján – a rifaximin klinikai indikációjának bővítése javasolható a szövődménymentes és szövődményes, tünetes colondiverticulosisok kezelésében (11).

Köszönetnyilvánítás

A rifaximin rendelkezésre bocsátásáért a Medisan Kft.-nek (Budapest) tartozunk köszönettel.

IRODALOM

1. Stollman N, Raskin JB. Diverticular disease of the colon. *Lancet* 2004;363:631-9.
2. Parks TG. Natural history of the diverticular disease of the colon. *Clin Gastroenterol* 1975;4:3-21.
3. Ryan P. Changing concepts in diverticular disease. *Dis Colon Rectum* 1983;23:12-8.
4. Simpson J, Scholefield Jh, Spiller RC. Pathogenesis of colonic diverticula. *Br J Surg* 2002;89:546-54.
5. Marlett J, McBurney M, Slavin J. Position of the American Dietetic Association: health implications of dietary fiber. *J Am Diet Assoc* 2002;102:993-1000.
6. Papi C, Ciaco A, Koch M, Capurso L. Efficacy of rifaximin in the treatment of symptomatic diverticular disease of the colon. A multicentre double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:33-9.
7. Latella G, Pimpo MT, Sottili S, et al. Rifaximin improves symptoms of acquired uncomplicated diverticular disease of the colon. *Int J Colorectal Dis* 2003;18:55-62.
8. Antonakopoulos N, Kyrilagkitsis I, Karagiannis JA. Cyclic chemoprevention with rifaximin prevents from relapses of diverticulitis. A multicenter randomised study in Greek population. *GUT* 2004;53(SupplVI):A137.
9. Code of Federal Regulations. ICH Guidelines, (Step 5.US). 2005, April, *Clinical Research Resources, Philadelphia, USA*
10. Slack W. The anatomy, pathology and some clinical features of diverticulitis of the colon. *Br J Surg* 1962;50:185-9.
11. Gasztonyi B, Hunyady B. A rifaximin klinikai és farmakológiai jellemzői, nem felszívódó antibiotikum az intestinalis megbetegedések kezelésére. *Orv Hetil* 2004;145:2177-81.
12. Aldoori WH, Giuvanucci EL, Rockett HR, et al. A prospective study of diet and the risk of diverticular disease in man. *J Nutr* 1998;128:714-9.
13. Kurpad Av, Shetty PS. Effects of antimicrobial therapy on fecal bulking. *GUT* 1986;27:55-8.
14. Zaniolo O, Eandi M. Rifaximin in treatment of diverticular disease: therapeutic and economic potential. (In Italian) *Farmaeconomia e percorsi terapeutici* 2005;6:5-20.