

KÖSZÖNTŐ / PREFACE

- 178 Bevezető gondolatok**
Introductory remarks

EREDETI KÖZLEMÉNY / ORIGINAL PAPER

- 179 The triggering role of *Clostridioides difficile* infection in relapsed IBD outpatients**

SZAKMAI IRÁNYELV / CONSENSUS GUIDELINE

- 185 Diagnosis and antiviral therapy of hepatitis B and D – Hungarian Consensus Guideline**

KONGRESSZUSI ÖSSZEFOGLALÓ / CONGRESS REVIEW

- 198 Highlights from Gastro Update Europe 2019**

FERRING TUDÁSTÁR

- 213 Gyulladásos bélbetegségek bőrgyógyászati vonatkozásai – a bél-mikrobiom tükrében**
The dermatological aspects of inflammatory bowel diseases – in the light of the gut microbiome

SZEMÉLYISÉGEK – INTERJÚK / PERSONALITIES – INTERVIEWS

- 218 Against the “academic establishment”**
Interview with Professor Peter Malfertheiner

KLINIKAI KÉRDÉSEK / CLINICAL QUESTIONS

- 220 Mi újság a citromfák alatt?**

TÁMOGATOTT ÖSSZEFOGLALÓ / SPONSORED REVIEW

- 223 Havi egy millió – van amikor sok, van amikor kevés**
One million a month – there are times when many, there are times when there is little

TÁMOGATOTT KÖZLEMÉNY / SPONSORED PUBLICATIONS

- 227 Nutriciával az otthoni szondatáplálás biztonságáért**
228 Probiotikumok szerepe a *Helicobacter pylori* eradikációs kezelésében
The role of probiotics in the *H. pylori* eradication

KONGRESSZUSI BESZÁMOLÓ / CONGRESS REPORT

- 230 Beszámoló a Gyakorlati Gasztroenterológia 2019 – Endoszkópos Szekció konferenciáról**

IRÁNYELV FIGYELŐ / GUIDELINE OBSERVER

- 232 Polyposis szindrómák endoszkópos kezelése: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) klinikai irányelv**
Endoscopic management of polyposis syndromes: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline

- 236 Akkreditált továbbképző tanfolyam**
Continuous Medical Education



FERRING GASZTROENTEROLÓGIA

Egyesített erőkkel a remisszó eléréséért^{1,2} enyhe-, középsúlyos
colitis ulcerosa akut fellángolásának kezelésére



PENTASA®



CORTIMENT®

Pentasa® 4 g retard granulátum (OGYI-T-4798/06), 4000 mg mesalazin tasakonként. Pentasa® 2 g retard granulátum (OGYI-T-4798/04), 2000 mg mesalazin tasakonként Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvos/kórházi diagnózist követő járóbeteg-ellátásban alkalmazható gyógyszer (J).

Az alkalmazási előírás utolsó jóváhagyásának dátuma: 2018. április 11.

Cortiment® 9 mg retard tabletta (OGYI-T-22753/01) Egy tabletta 9 mg budezonidot tartalmaz. Kizárolag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V). Az alkalmazási előírás utolsó jóváhagyásának dátuma: 2018. március 8. Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! „A hatállyós alkalmazási előírás” teljes szövegét megtalálja a standon és az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (www.ogyei.gov.hu/gyogyszer-adatbazis/) honlapon. Elérési útvonal: www.ogyei.gov.hu; Információ; Gyógyszer-adatbázis; Gyógyszer neve (gyógyszercsálás keresés esetén: szabadszavas keresésben a termékbrand megadása és az ATC-kód mező kitöltése), a keresés indítása.

A feltüntetett 2019. október 1-től is érvényes árakat a www.neak.gov.hu oldalon hozzáférhető adatok alapján közöltük. Az adatok visszavonásig érvényesek.

Termék	Közfinanszírozás alapjául elfogadott ár	Normatív támogatás összege	Térítési díj normatív támogatás esetén	Emelt támogatás összege (EU 90%, 11/b)	Térítési díj emelt támogatás esetén
Pentasa® 4 g retard granulátum 30x tasakban	25 445	6 361	19 084	22 901	2 544
Pentasa® 2 g retard granulátum 60x tasakban	25 445	6 361	19 084	22 901	2 544
Cortiment 9 mg retard tabletta 30x	29 958	0	29 958	26 962	2 996

FERRING
PHARMACEUTICALS

Ferring Magyarország Kft.
1138 Budapest, Tomori utca 34.
Tel.: 06-1-236 3800, Fax: 06-1-236 3899
E-mail: ferring@ferring.hu

Impressum

Advisory Board

Zsolt Tulassay,
academician, president
János Banai
Örs Péter Horváth
Ákos Pap
István Rácz
Zsuzsanna Schaff
Ferenc Szalay
Gábor Varga
Tibor Wittmann

Editorial office

Contributing Editors
István Altörjay,
Editor-in-chief, founder
László Herszényi
Vice-editor-in-chief
Béla Hunyady
Tamás Molnár
Tibor Gyökeres

Editorial Board

Zoltán Csiki
László Czakó
Mária Figler
György Miklós Buzás
Péter Hegyi
Ferenc Izbéki
Márk Juhász
Ilma Korponay-Szabó
Péter László Lakatos
László Madácsy
Béla Molnár
Attila Oláh
Károly Palatka
Mária Papp
András Rosztóczy
Richárd Schwab
Zoltán Szepes
László Tiszlavicz
István Tornai
Gábor Veres

Section editors

János Novák
György Székely
Áron Vincze

Case report editors

Judit Bajor
Pál Demeter
József Hamvas
Gábor Horváth
Beáta Gasztonyi
Zoltán Gurzó
Lilla Lakner
Péter Orosz
Gyula Pécsi
Attila Szepes
Lajos Topa

International Advisory Board

Günther Krejs, Graz, Austria, *president*
Monica Acalovschi, Cluj, Romania
György Baffy, Boston, United States
Marco Banic, Zagreb, Croatia
Mircea Diculescu, Bucuresti, Romania
Francesco Di Mario, Parma, Italy
Petr Ditě, Brno, Czech Republik
Joost Drent, Nijmegen, The Netherlands
Dan Dumitrascu, Cluj, Romania
Fabio Farinati, Padova, Italy
Heinz Hammer, Graz, Austria
Lars Lundell, Stockholm, Sweden
Juan Ramon Malagelada, Barcelona, Spain
Peter Malfertheiner, Magdeburg, Germany
Tomica Milosavljevic, Belgrade, Serbia
Colm O'Morain, Dublin, Ireland
Piero Portincasa, Bari, Italy
Jaroslaw Regula, Warsaw, Poland
Ioan Sporea, Timisoara, Romania
Davor Stimac, Rijeka, Croatia
Gyongyi Szabó, Worcester, United States
Jan Tack, Leuven, Belgium
Bojan Tepeš, Rogaska Slatina, Slovenia

Publisher: Promenade Publishing House Ltd.,
Promenade Publishing Group,
1037 Budapest, Montevideo str. 7.

Address: 1535 Budapest, P.O.B. 804
Phone number: +(36)303274143
E-mail: recepcio@promenade.hu

Publishing Director: Pálma Veress

E-mail address for publications:
editorial.office@ceu-jgh.org

Manager: Gabriella Kovács
+(36)304896474

kovacs.gabriella@promenade.hu

Layout Editor: Andrea Pivarcsik

Online edition: www.ceu-jgh.org
www.gastronews.olo.hu

Printed by Conint-Print Kft.

Executive Director: Attila Váradi

ISSN number: HU-2415-9107

Published quarterly in 1800 copies

Annual subscription fee: 12243 HUF

Distribution: Delivered by post for members of the supporting scientific society on basis of addresslist, and for general practitioners after registration free of charge. Editorial office assumes responsibility only for content of numbered pages.

©2019 Promenade Publishing House Ltd.
All right reserved.

Distributed by Hungarian Post Pte Ltd.

Postal address: 1932 Budapest; Costumer service available on Monday to Wednesday from 8 am to 4 pm, on Thursday from 8 am to 6 pm, on Friday from 8 am to 5 pm on the following toll-free number: +(36)80444444



Bevezető gondolatok

Az elmúlt hónapok egyik legfontosabb eredménye, hogy a Magyar Gasztroenterológiai Társaság tagjai minden eddiginél nagyobb számban szerepeltek sikeresen az UEG barcelonai kongresszusán, több referátum tartottak és az ESGE gyakorlati programjában is részt vettek. Ehhez kapcsolódik a Gyakorlati Gasztroenterológia kétnapos őszi rendezvénye, ami idén is nagyon hasznos témákat dolgozott föl, összegzést a CEU-JGH aktuális számában olvashatunk erről. Öröm és megtiszteltetés, hogy *Tytgat professzor* úr hozzánk küldte el a júniusi Gastro-Update összefoglaló anyagát, ami a korábbiaknál lényegesen részletesebb és nagyon hasznos áttekintése a tápcsatornai körképekkel kapcsolatos legfrissebb ismereteknek. A másik nagyon értékes angol nyelvű pulikáció a Hepatitis B és D fertőzések korszerű ellátásáról készített szakmai irányelv, ami várhatóan a környező országokban is jó fogadtatásra talál majd. Az idei UEG Életműdíját *Peter Malfertheiner professzor* úr, az MGT régi barátja és tiszteleti tagja vehette át, nagy örömkre szolgál, hogy ennek kapcsán interjút közölhetünk vele *Székely György* tollából. További izgalmas pulikációink közül kiemelném *Bálint Anita* és munkatársai eredeti közleményét, amely a Clostridiodes difficile infekció lehetséges trigger szerepét vizsgálja az IBD relapsusában, valamint *Bánvölgyi András* és munkatársai összefoglaló írását a bélflóra változásainak lehetséges szerepéiről a gyulladásos bélbetegségeket kísérő bőrtünetek kialakulásában. Irányelv figyelő rovatunkban *Novák János* a polyposis szindromák ESGE irányelvét tekinti át. A közelgő ünnepek alkalmából minden kedves olvasónknak áldott, békés karácsonyt és sikeres új évet kívánunk.

Altorjay István dr.
fő szerkesztő



Varró Vince professzor

Introductory remarks

One of the most important events of the Year is the UEG week, this October the number of active participants among the members of the Hungarian Gastroenterological Society was the highest ever, with excellent lectures and with active participation – as tutors – on the ESGE practical programs in Barcelona. On the other hand, the two days congress of Practical Gastroenterology in Hungary took also place with great success in Budapest, a detailed summary is published in the present issue of CEU.-JGH. It is great honour and pleasure for us, that Professor Guido Tytgat submitted the detailed, concise summary of the Gastro-Update meeting, that took place in June in Budapest. This report is an excellent overview of the newest informations in digestive disorders. The other outstanding English publication of the present issue is the Concensus Guideline of the treatment of Hepatitis B and D infection, that will probably be a very useful guideline in the surrounding countries as well. The Lifetime Award this year in the UEG Week was given to Professor Peter Malfertheiner, a great friend and Honorary Member of our Society! It is therefore great pleasure, that an excellent interview is published with him in our present issue, edited by György Székely. From further exciting publications I would like to draw Your attention to the original paper of Anita Bálint and co-workers, about the potential triggering role of Clostridiodes infection in IBD relapse and also to the review of András Bánvölgyi et al. dealing with the potential role of changes in the microbiome in the development of dermatological complications in IBD. The guideline observer presents a summary of the ESGE guideline about endoscopic treatment of polyposis syndromes. On the occasion of the forthcoming Holidays, we wish to all our partners and readers a Joyful Christmas and a very happy, prosperous New Year!

Istvan Altorjay, MD
Editor-in-chief



The triggering role of *Clostridioides difficile* infection in relapsed IBD outpatients

Anita Bálint MD¹, Zoltán Szepes MD PhD¹, Mónika Szűcs², Klaudia Farkas MD PhD¹, Edit Urbán PhD³, Ferenc Nagy MD PhD¹, Renáta Bor MD¹, Mariann Rutka MD¹, Ágnes Milassin MD¹, Tamás Molnár MD PhD¹

¹University of Szeged, 1st Department of Medicine, Szeged, Hungary

²University of Szeged, Department of Medical Physics and Informatics, Szeged, Hungary

³University of Szeged, Institute of Clinical Microbiology, Szeged, Hungary

Correspondence: balint.anita@med.u-szeged.hu

Although the exact aetiology of inflammatory bowel disease (IBD) is unknown, one hypothesis suggests that the inflammation may be the consequence of an altered or pathogenic microbiota in a genetically susceptible host. The aim of this study was to assess the frequency of enteral infections in patients with relapse of IBD, and to evaluate the clinical utility of faecal calprotectin (FC) and faecal matrixmetalloproteinase-9 (MMP-9) in the differential diagnosis of relapses with different origins, and to determine the recurrence rate of *Clostridioides difficile* (*C. difficile*), the hospitalisation and colectomy rate among *C. difficile* positive IBD patients at the end of 4 years follow-up period.

Methods: In this prospective, "real life" study clinical data, serum and stool samples were assessed.

Results: Overall, 135 outpatients with IBD were enrolled [91 IBD patients who relapsed and 44 subjects in clinical remission (control group)]. *C. difficile* A/B toxins were detected in 42.2% of all cases. *Candida* was presented in 9.9% among the enrolled subjects. We found significant difference between FC and MMP-9 values in patients in relapse and remission, but not in *C. difficile* positive and negative cases. Our results revealed an association between previous antibiotic use and the rate of toxigenic *C. difficile*. Toxigenic *C. difficile* positivity recurrence rate was 4.4%. Hospitalisation during follow-up due to IBD was 45.4% and 35% in *C. difficile* positive and negative group, respectively. Value of FC and MMP-9 did not predict the need of hospitalisation.

Conclusions: The occurrences of toxigenic *C. difficile* and *Candida* positivity were excessively high in our patients in an acute relapse, which suggests the importance of intestinal microbiota in IBD. FC and MMP-9 has no diagnostic value to differentiate between infection-induced and natural relapse. In our study was confirmed that hospitalisation rate was higher in *C. difficile* positive cases, but we did not find any relationship on long-term period.

KEYWORDS: *Clostridioides difficile*, ulcerative colitis, Crohn's disease, faecal calprotectin, matrix metalloproteinase-9

Introduction

The course of the inflammatory bowel diseases (IBD: Crohn's disease – CD – and ulcerative colitis – UC) are chronic or intermittent and coloured by multiple flare-ups, despite long-term maintenance treatment in about half of the patients (1, 2). Just as with the initial manifestation of IBD, the factors which cause subsequent relapses are also ambiguous in most cases; however, an infective agent may play a role in both the manifestation and the relapse (3).

Some animal experiments suggest a role is played by bacteria in the pathogenesis of IBD: interleukin-10 knockout, germ-free mice do not develop colitis; however, interleukin-2-deficient mice develop spontaneous colitis after *Escherichia coli* exposure, but not with *Bacteroides vulgatus* exposure (4). Although the aetiology of IBD has not been unequivocally clarified, an altered intestinal immune response due to the interaction of several environmental and genetic factors is observable, which may lead to inadequate gut flora compound and function, thus

making the intestine vulnerable to superinfections like the infections caused by toxigenic *Clostridioides difficile* (*C. difficile*) (5, 6, 7). *C. difficile* infections came to the front since epidemiological data showed high prevalence of toxin-producing isolates (8, 9) among IBD patients. Current data suggest that in patients with CD or UC, infections caused by this anaerobic bacterium occur more frequently than in the general population (10). The significance of toxigenic *C. difficile* positivity manifests not only in its increasing incidence, growing antibiotic resistance and severe disease course, but also in the magnitude of the infections, which also leads to high health care costs. Expansion of *C. difficile* infections is more pronounced in IBD patients; moreover, its prevalence has been reported in 5 to 19% in patients with active disease (11, 12). According to previous studies, the rate of *C. difficile* infection is approximately 4-5 times greater than in non-IBD patients (13, 14). However, most of studies are retrospectively performed.

The usual diagnostic tools in case of a relapse of IBD consist of faecal microbiological examination and an evaluation of inflammatory biochemical and stool biomarkers. A simply and quickly performing marker would be useful as strong point in the differentiation of an infective origin or exacerbation. Faecal calprotectin (FC) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) are markers that correlate with disease activity. FC is a neutrophil leukocyte-derivative protein eligible for distinguishing IBD from functional disorders (15). In vitro resistance to degradation allows faecal samples to be assayed for reliable calprotectin determination. FC has a high sensitivity in the determination of IBD activity; however, elevated levels were also shown in intestinal infections, tumours and colon polyps, therefore its specificity is less favourable. MMP-9 is a Zn-binding neutral proteinase produced by polymorphonuclear cells. MMP-9 is one of the major contributors to the breakdown and reconstruction of the extracellular matrix (16). Faecal MMP-9 and FC in UC patients is an excellent marker of disease activity and shows significant correlation with clinical and endoscopic scores (17).

The objective of this study was to prospectively assess the prevalence of enteral infections (especially toxigenic *C. difficile* and *Candida* sp.) among our outpatients with IBD in relapse. Patients in remission were examined as a control group. In addition, our secondary endpoint was to estimate the utility of clinical and differential diagnoses of FC and MMP-9 in cases of both with infection and without infection. The tertiary endpoint was to assess the long-term outcome of *C. difficile* infection in IBD patients. We aimed to determine the recurrence rate of *C. difficile*, the hospitalisation and colectomy rate among *C. difficile* positive IBD patients at the end of 4 years follow-up period.

Patients and methods

Patient selection

91 IBD patients with symptoms of relapse were enrolled in our study with 44 control IBD subjects in clinical remission from September, 2012 to July, 2013. All of them were outpatients at the 1st Department of Medicine,

Szeged, Hungary. The medical data of patients were collected prospectively. Clinical data, activity indexes, faecal specimens and serum samples were analysed of 91 IBD patients who manifested worsening symptoms – indicating a potential relapse – and of 44 IBD patients in remission. Blood samples were taken from all patients for the determination of CRP level (C-reactive protein), platelet and leukocyte count, serum iron level and haemoglobin level. Faecal samples from every subject were sent to the microbiological laboratory of the Institute of Clinical Microbiology, University of Szeged. The clinical activity of CD and UC were assessed using the Crohn's Disease Activity Index (CDAI) and with a partial Mayo Score (pMayo), respectively. Relapse was defined as ≥ 150 points and/or an increase of ≥ 80 points in the CDAI in the case of CD and ≥ 2 points in the pMayo score in the case of UC. Immuno-

Table 1. Clinical characteristics of patients at the time of enrolment

	Relapsing group (n=91)	Control group (n=44)
Gender (male/female)	43/48	26/18
No. of patients		
Age	36.8	40
Years, mean (min-max)	(16 to 79)	(19 to 75)
UC/CD	49/42	25/19
No. of patients		
Disease location (based on Montreal classification of IBD)		
L1	15	6
L2	7	6
L3	20	7
E1	11	8
E2	20	6
E3	18	11
Disease duration (years)	6.9	10.9
Years, mean (min-max)	(0 to 26)	(0 to 46)
Appendectomy	4	1
No. of patients		
Smoking	17	5
No. of patients		
Extraintestinal manifestation	36	9
No. of patients		
Immunosuppression	46	25
No. of patients		
Gastricacid-suppressant agent	25	8
No. of patients		
Antibiotic use in previous 3 months	18	4
No. of patients		
Previous <i>C. difficile</i> positivity	23	7
No. of patients		

suppression was defined by Consensus of the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) (3). Data of the patients regarding smoking status, previous appendectomy, perianal involvement, the presence of extraintestinal manifestations of IBD, previous antibiotic use and concomitant medications were collected from each subject. The clinical characteristics of the patients are presented in *Table 1*.

Microbiological examination

A microbiological analysis for the presence of enteric pathogens (including toxigenic *C. difficile*, *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia* spp., *Candida* spp. and in reasonable cases viruses and parasites) was carried out at the Institute of Clinical Microbiology, Szeged, Hungary. Laboratory diagnosis of toxigenic *C. difficile* was based on ESCMID guideline (18): faecal samples were tested for the presence of glutamate dehydrogenase (GDH) and toxin A/B using the QUIK CHEK COMPLETE (TechLab). Samples with a GDH-positive, but toxin A/B negative results were further tested with toxigenic culture method. Toxigenic culture is one of reference method for diagnosing *C. difficile* infection. The basis of this method is isolation of *C. difficile* and testing the toxin production in vitro by a sensitive A/B toxin detection method (18).

Measurement of faecal calprotectin and MMP-9

Samples for FC and MMP-9 determination were stored at -20 °C until analysed. Faecal specimens were thawed and prepared for a calprotectin assay as described by the manufacturer. FC levels were measured by

Table 2. Inflammatory biomarkers and clinical activity indices of IBD patients at the time of enrolment

	Relapsing group (n=91)	Control group (n=44)
CDAI mean (min-max)	219.6 (105 to 450)	60.7 (0 to 127)
pMayo Score mean (min-max)	5.2 (2 to 9)	0.6 (0 to 2)
FC (µg/g) median (min-max)	640 (29 to 14000)	79 (29 to 860)
Fecal MMP-9 (ng/mL) mean (min-max)	11.4 (0 to 168.8)	5.6 (0 to 23.2)
CRP (mg/L) mean (min-max)	23.1 (1 to 202.6)	6.5 (1 to 40.8)
Leucocytes (G/L) mean (min-max)	9.8 (3.8 to 90.6)	7.4 (3.6 to 15.1)
Thrombocytes (G/L) mean (min-max)	326 (88 to 657)	292.7 (125 to 602)
Serum iron (µmol/L) mean (min-max)	11.5 (1.9 to 25.3)	15.1 (4.3 to 33.1)
Hematocrit (%) mean (min-max)	39 (21 to 49)	40 (33 to 46)

a quantitative lateral flow assay (Quantum Blue, Bühlmann Labortories, Switzerland). Samples for MMP-9 determination were thawed and prepared as described by the manufacturer. In a few words, one gram of the sample was diluted and homogenised in 4 ml of an ice-cold buffer (0.15M NaCl + 20 mM Tris-HCl, pH: 8.3). The suspension was then centrifuged at 1500g for 10 min and the supernatant was re-centrifuged at 10,000 g for 10 min. The final supernatant was filtered and stored at -20 °C until analysed. MMP9 concentrations were determined by ELISA method (Quantikine MMP9 assay, R&D System, UK).

Statistical analysis

The collected data was analysed statistically, using Pearson's chi-square test, Pearson's chi-square test with Yates' continuity correction and Wilcoxon rank sum test with continuity correction. P<0.05 was considered as statistically significant. For the statistical analysis, SPSS15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) was used.

Ethical Considerations

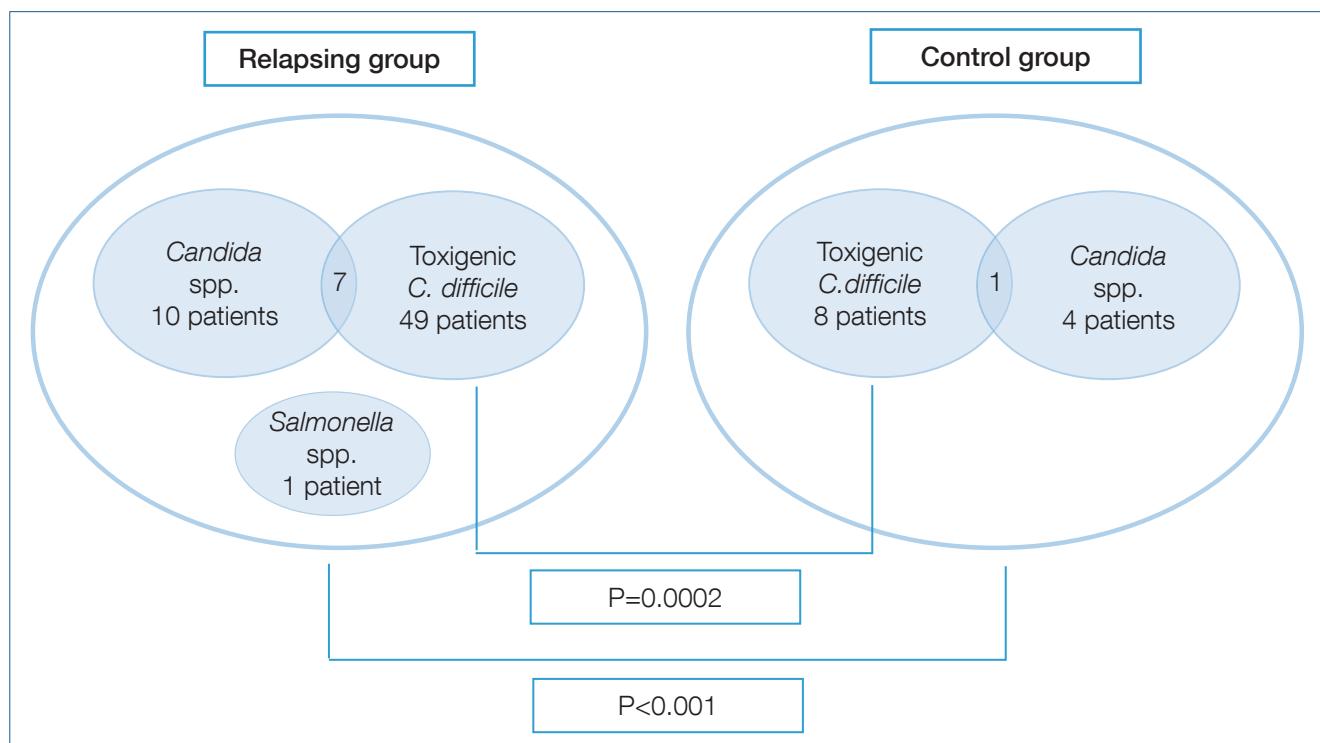
The study was approved by the Regional and Institutional Human Medical Biological Research Ethics Committee of the University of Szeged (ethical approval number: SZTE-170/2011).

Results

Infection Rates

Out of the 135 enrolled patients (91 with relapse and 44 control), 74 subjects were diagnosed with UC and 61 with CD. Forty-nine UC and 42 CD patients participated in the relapse group. The number of UC and CD patients was 25 vs. 19 subjects in the control group (*Table 1*). In the relapsing group the mean value of the Crohn's Disease Activity Index (CDAI) was 219.6 points (in the range of: 105 to 450) and the mean value of the pMayo score in the case of UC was 5.2 (in the range of: 3 to 9) points at the time of enrolment (*Table 2*). The most frequent disease locations in the relapse cohort were left sided and pancolitis (20 and 17 subjects) in the case of UC, and pure ileal and the ileocolonic in the case of CD (15 and 20 subjects). Approximately half of the patients were immunosuppressed in the relapse group and also in the control group (*Table 1*. and 2.).

Toxigenic *C. difficile* or *Candida* spp. was identified in 53 of 91 faecal samples taken from relapsing patients; on the other hand, 11 of 44 patients had positive microbiological stool findings in the control group in remission (p<0.001). 49 participants with positivity of *C. difficile* A/B toxins had been detected among the patients in relapse (53.8%), while toxigenic *C. difficile* positivity was observed in 8 patients (18.2%) in the remission group. Other microbiological findings in the relapse group were the presence of *Candida* species (10 patients) in all except one subject, who had *Salmonella* infection. *Candida* species occurred in 4 patients in the control group. In 7 cases we found simultaneous presence of toxigenic

Figure 1. Infection rates among patients with relapse and remission of IBD at the time of enrolment

C. difficile and *Candida* sp. in relapse group, and in one case in the control group (Figure 1.).

A significant difference was revealed between the relapse and the control group regarding the positive cases of *C. difficile* ($P=0.0002$). We found that relapse of IBD is a predicting factor for *C. difficile* positivity ($P=0.01$). 23 subjects in the relapse group had previous toxigenic *C. difficile* positivity in their medical history, although only 14 of the currently infected patients were positive in the past. Six patients had recurrent toxigenic *C. difficile* positivity in relapsing group during follow-up period. Seven of the control subjects had positive toxigenic *C. difficile* results previously, but only 2 of currently *C. difficile*-positive subjects had a medical history of *C. difficile* infections. We did not find a difference between CD and UC regarding positive microbiological examination findings or toxigenic *C. difficile* positivity (29 subjects with UC and 26 with CD). There was no significant connection between disease extension, extraintestinal manifestations, perianal involvement, smoking, age, gender, disease duration, immunosuppression and gastricacid-suppressant agent use and toxigenic *C. difficile* positivity. Previous antibiotic use was 19.8% in the relapse group and 9% in the control group, moreover it was more frequent among *C. difficile*-positive subjects ($P=0.05$). Therefore, previous antibiotic use was shown to have a connection to toxigenic *C. difficile* positivity, but other assessed factors did not predict the presence of *C. difficile* toxins.

Patients in whom *C. difficile* toxins had been detected in the relapse group were treated with metronidazole. A combination of antibiotics was used, or a substitute was used for metronidazole (rifaximin or vancomycin) in case of metronidazole inefficiency, or if repeated stool exami-

nations continued to be positive. Ciprofloxacin and metronidazol combination was used in case of suspicions natural relapse of CD (5 patients). Antibiotic switch was needed in 18.8% of *C. difficile* positive cases in relapsing group (50% to vancomycin). Three patients needed hospitalisation in a Department of Infectious Diseases due to a therapy-resistant case of *C. difficile* positivity. However, the reasonable administration of a supplementary therapy or a modification of the maintained treatment was sufficient in 45.1% of the cases (oral or topical corticosteroids, 5-ASA and anti-TNF-therapy). Twenty two subjects required hospitalisation because of a relapse. Hospitalisation rate was not associated with initial level of FC or MMP-9 in natural relapse or in *C. difficile* positive cases.

Long-term outcome

The mean follow-up period was 51 (SD 8.2) months in our study. Toxigenic *C. difficile* positivity recurrence rate was 4.4%. The hospitalisation rate was 54.8% during follow-up period, within that hospitalisation due to IBD was 39.2%, due to *C. difficile* was 2.2% and due to other reasons was 31.8%. More patients with relapse needed hospitalisation during follow-up period ($P=0.002$) than patients in remission. Despite that, value of FC and MMP-9 did not predict the need of hospitalisation. The rate of hospitalisation due to any reason during follow-up period was 54.4% in *C. difficile* positive group and 55% in *C. difficile* negative group therefore *C. difficile* positivity itself did not predict need of hospitalisation on long-term period. On the other hand, hospitalisation during follow-up due to IBD was 45.4% and 35% in *C. difficile* positive and negative group, respectively. Colectomy rate during follow-up was 11.8%.

Laboratory Findings

The mean values of CRP in the relapse and the control group were 23.08 mg/L (in the range of: 1 to 202.6 mg/L) and 6.46 mg/L (in the range of: 1 to 40.8 mg/L), respectively. CRP was slightly higher in those with CD than in those with UC (the mean values of which are: CD: 25.17 mg/L vs. UC: 21.31 mg/L) in relapse group, but on the other hand, this difference was similar in the control group (the mean values of which are: CD: 9.68 mg/L vs. UC: 4.12 mg/L). The mean values of the leukocyte and the thrombocytes count, the serum iron and the hematocrit levels were 9.79 G/L, 326.05 G/L, 11.48 µmol/L and 39% in the relapse group, and 7.4 G/L, 292.7 G/L, 15.1 µmol/L and 40% in the control group (Table 2.).

Faecal Calprotectin Levels

The median value of FC in those in relapse (640 µg/g, in range 29–14000 µg/g) was significantly higher compared to the control group (79 µg/g, in range 29–860 µg/g) ($P<0.001$). FC did not show difference in relapsing patients without (with the median value of: 510 µg/g) vs. with *C. difficile* positivity (with the median value of: 690 µg/g).

Faecal MMP-9 Levels

Similarly to FC, faecal MMP-9 levels were higher in the relapse group (11.36 ng/mL; in the range of: 0 to 168.79 ng/ml) compared to the control group (5.61 ng/mL; in the range of: 0 to 23.28 ng/mL; $P=0.001$). We found obvious numerical difference between the mean values in cases of microbiological (*C. difficile* or *Candida* spp.) positive (mean: 8.0 ng/ml) and negative cases (mean: 14.97 ng/ml) in the relapse cohort; however, statistical analysis did not confirm the difference.

Discussion

Enteral infection rate during an IBD relapse, the clinical utility of faecal inflammatory markers (FC and MMP-9) and long-term outcome after presence of toxigenic *C. difficile* were assessed in this study. The occurrence of toxigenic *C. difficile* positivity was remarkably high in our IBD patients (42.2%) compared to data of previous studies. Incidence was even higher in cases of relapse, suggesting some connection between flare-ups of IBD and *C. difficile* positivity. A differential diagnosis of a relapse of IBD and *C. difficile* infection is difficult in some cases; furthermore, both can occur at the same time, thus a faecal microbiological examination and tests for both toxins A/B is recommended in the event of a relapse, as the evidence-based consensus of ECCO also suggests (3).

Some studies suggest that the aetiology of IBD with altered intestinal microbiome is a result of innate genetic defects in the intestinal epithelial and mucosal barriers. In addition, the aetiological background may involve a microbial imbalance in the intestine or dysfunction in the intestinal inflammatory cascade, leading to pathologic proliferation of cytokines (4). Although an exact aetiology of IBD has not been confirmed yet, the importance of microorganisms in the intestine is obvious. Toxigenic *C. difficile*

positivity (53.8%) and *Candida* (9.9%) colonization were the most frequent results of faecal microbiological examinations in our relapse cohort, suggesting an imbalance of intestinal microflora.

It is well-known that the infection rate in patients with an IBD is greater than in the normal population; infectious agents are involved in the etiopathogenesis, but it can also initiate a relapse of the IBD (15). IBD is an independent risk factor of *C. difficile* positivity, mainly UC patients are susceptible to infection, and thus microorganisms have considerable significance in patient management (3, 18–20). In our study, the UC/CD ratio in the *C. difficile* cohort was approximately equal (25 UC vs. 23 CD subjects).

The disease course of a *C. difficile* infection can be extremely serious, even life-threatening complications may occur, which is confirmed beyond a doubt by the mortality rate of hospitalised IBD patients with a *C. difficile* infection (21). *C. difficile* infection was not severe in most of the cases in our study, serious complications did not occur during the tenure of the study. However, hospitalisation was needed in 13 of 49 cases with positive result of toxigenic *C. difficile* in relapsing group, most of them because of a severe flare-up requiring intravenous treatment. It seems that toxigenic *C. difficile* positivity is also a trigger and an additive factor in relapse of IBD. Hospitalisation, colectomy and mortality rates are higher in a population with toxigenic *C. difficile* positivity (12). In our study was confirmed that hospitalisation rate was higher in *C. difficile* infections, but we did not find any relationship on long-term period. In some studies, antimicrobial and immunomodulator agent-exposure has been shown to increase the possibility of a *C. difficile* infection and carriage (11). Basically, any type of antibiotic may be linked with the manifestation of a *C. difficile* infection; however, the antibiotics most commonly connected to an occurrence *C. difficile* infection include penicillins, clindamycin, cephalosporins and fluoroquinolones (22). Regardless, antibiotic use for IBD patients in general seems to be a critical risk factor for the development of a *C. difficile* positivity infection, as our results showed. The use of immunomodulators specifically has not been confirmed in our study to be predictive of a *C. difficile* positivity risk, however. The data available on immunomodulators is conflicting; some studies showed an increasing risk for *C. difficile* positivity (11), although others did not confirm these results (23). The number of toxigenic *C. difficile*-positive subjects taking immunosuppressants did not differ substantially compared to those patients not treated with immunosuppressants in our study. A correlation between *C. difficile* positivity and the use of gastric acid-suppressive agents, especially histamine blockers and proton pump inhibitors, has been suggested (24). However, similarly to our own findings, other observational studies did not yield results to support the connection (25). A strong correlation between intestinal inflammation and FC has been confirmed in IBD (26); to note, its value can increase in enteral infections also (27). Enhanced levels of MMP-9 have been observed in the intestinal tissue in the case of IBD and seem to be actively involved in the inflammatory and remodelling process (28). In this study, levels

of FC and MMP-9 were measured both in cases of infection and non-infection. Although we discover higher levels of FC and faecal MMP-9 in natural relapses than in infection-induced relapses, the statistical analysis did not confirm this observation.

Colonising microbes inhabiting the intestinal mucosa are important for normal intestinal function and homeostasis. Dysbiosis develops when the composition of intestinal microbiome is unfavourable, and this condition may lead to various diseases. Altered microbiome may be a cause or consequence of a disease, but it may develop parallel with an abnormal condition (29). The balance of intestinal homeostasis is a sensitive system of intestinal microbiota, epithelium and immune cells (30). An alteration of colonic microbiota has been suggested in IBD (31), given that intestinal flora is altered in patients who relapse, which in turn allows the unopposed proliferation of *C. difficile* and *Candida*. The frequency of the community-acquired *C. difficile* infection has been increasing worldwide with incidence rates of 3 to 40% (10–12). *Candida* was presented in 9.9% among the enrolled subjects. Presence of *Candida* in gastrointestinal tract is commonly benign, but in susceptible individuals with low level of inflammation (eg. IBD) may promote colonisation that promotes further inflammation, thus may become a trigger factor (32). The role of *C. difficile* may be the similar. Our data showed 42.2% of occurrences of *C. difficile* positivity in IBD outpatients, and 53.8% of the patients in the relapse cohort were *C. difficile* toxin positive. We revealed a significant difference regar-

ding *C. difficile* positivity between IBD patients in relapse and those in remission. The occurrences of toxigenic *C. difficile* and *Candida* positivity were excessively high in our patients in an acute relapse, which suggests the importance of intestinal microbiota in IBD; therefore, in conclusion we recommend a faecal microbiological examination in every relapse to optimise therapy.

Acknowledgements, supports: This work was supported by the Research Grant of University of Szeged (No. 5S424), by the research grants of the National Research, Development and Innovation Office (Grant ID: FK-129266), and Research Foundation of University of Szeged Hetényi Géza Research Grant (No. 5S581).

Institutional review board statement: This study was reviewed and approved by review board of 1st Department of Medicine, University of Szeged.

Conflict-of-interest statement: The authors declare, to the best of our knowledge, no conflict of interest exists.

Data sharing statement: No additional data are available.

Specific author contributions: study design and manuscript preparation: Anita Bálint, Urbán Edit, Klaudia Farkas, Tamás Molnár; statistical analysis and interpretation of the data: Anita Bálint, Tamás Molnár, Mónika Szűcs, Edit Urbán; patient selection, data collection and patient follow-up: Renata Bor, Zoltan Szepes, Ferenc Nagy, Mariann Rutka, Ágnes Milassin, Tamás Molnár; critical revision of the article for important intellectual content and final approval of the article: Tamás Molnár.

Irodalom

1. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Baragusskiene A, Feakins R, Fléjou JF, Herfarth H, Hommes DW, Kupcinskas, Lakatos PL, Mantzaris GJ, Schreiber S, Villanacci V, Warren BF; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *JCC* 2008; 2(1): 1–23. (PMID: 21172194 DOI: 10.1016/j.crohns.2007.11.001.)
2. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, Ochsenkühn T, Orchard T, Rogler G, Louis E, Kupcinskas L, Mantzaris G, Travis S, Stange E; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *JCC* 2010; 4(1): 7–27. (PMID: 21122488 DOI: 10.1016/j.crohns.2009.12.003.)
3. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, De Munter P, D'Haens G, Domènech E, Eliakim R, Eser A, Frater J, Gassull M, Gilad M, Kaser A, Lémann M, Moreels T, Moschen A, Pollok R, Reinisch W, Schunter M, Stange EF, Tilg H, Van Assche G, Viget N, Vuletic B, Walsh A, Weiss G, Yazdanpanah Y, Zabana Y, Travis SP, Colombel JF; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *JCC* 2009; 3: 47–91. (PMID: 21172250 DOI: 10.1016/j.crohns.2009.02.010.)
4. Kaur N, Chen CC, Luther J, Kao JY. Intestinal dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Gut Microbes* 2011; 2(4): 211–216. (PMID: 21983063 DOI: 10.4161/gmic.2.4.17863.)
5. Machiels K, Joossens M, Sabino J, De Preter V, Arijs I, Eeckhaut V, Ballet V, Claes K, Van Immerseel F, Verbeke K, Ferrante M, Verhaegen J, Rutgeerts P, Vermeire S. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacter prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2014; 63(8): 1275–1283. (PMID: 24021287 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304833.)
6. Knights D, Lassen KG, Xavier RJ. Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome. *Gut* 2013; 62(10): 1505–1510. (PMID: 24037875 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303954.)
7. Pruitt RN, Borden LD. Toward a structural understanding of Clostridioides difficile toxins A and B. *Front in Cell Infect Microbiol* 2012; 2: 28. (PMID: 22919620 DOI: 10.3389/fcimb.2012.00028)
8. Honda H, Dubberke ER. The changing epidemiology of Clostridioides difficile infection. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30(1): 54–62. (PMID: 24285002 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000018.)
9. Kazanowski M, Smolarek S, Kinnarney F, Grzebieniak Z. Clostridioides difficile: epidemiology, diagnostic and therapeutic possibilities—a systematic review. *Tech Coloproctol*. 2014; 18(3): 223–232. (PMID: 24178946 DOI: 10.1007/s10151-013-1081-0)
10. Bossuyt P, Verhaegen J, Van Assche G, Rutgeerts P, Vermeire S. Increasing incidence of Clostridioides difficile-associated diarrhea in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009; 3: 4–7. (PMID: 21172241 DOI: 10.1016/j.crohns.2008.09.003.)
11. Meyer AM, Ramzan NN, Loftus EV Jr, Heigh RI, Leighton JA. The diagnostic yield of stool pathogen studies during relapses of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38(9): 772–775. (PMID: 15365403)
12. Mylonaki M, Langmead L, Pantes A, Johnson F, Rampton DS. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16(8): 775–778. (PMID: 15256979)
13. Hourigan SK, Oliva-Hemker M, Hutfless S. The prevalence of Clostridioides difficile infection in pediatric and adult patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 2222–7. doi: 10.1007/s10620-014-3169-4
14. Harminder Singh, Zoann Nugent, B. Nancy Yu, Lisa M. Lix, Laura E. Targownik, Charles Bernstein. Higher Incidence of Clostridioides difficile Infection Among Individuals With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2017; 153(2): 430–438.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.044
15. Irving PM, Gibson PR. Infections and IBD. *Nat Rev Gastroenterol* 2008; 5: 18–27. (PMID: 18174904 DOI: 10.1038/nrgasthep1004.)
16. Gao Q, Meijer MJ, Kubben FJ, Sier CF, Kruidenier L, van Duijn W, van den Berg M, van Hogezand RA, Lamers CB, Verspaget HW. Expression of matrix metalloproteinases-2 and -9 in intestinal tissue of patients with inflammatory bowel diseases. *Digestive and Liver Disease*. 2005; 37: 584–592. (PMID: 15869913)
17. Annaházi A, Molnár T, Farkas K, Rosztóczy A, Izbéki F, Gecse K, Inczefi O, Nagy F, Földesi I, Szűcs M, Dabek M, Ferrier L, Theodorou V, Bueno L, Wittmann T, Róka R. Fecal MMP-9: A new noninvasive differential diagnostic and activity marker in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(2): 316–320. (PMID: 22550024 DOI: 10.1002/ibd.22996.)
18. Crobach MJT, Planche T, Eckert E, Barbut F, Terveer EM, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for Clostridioides difficile infection. *Clinical Microbiology and Infection* 2016; 22: S63–S81.

További irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a www.gastronews.olo.hu weboldalon.

Diagnosis and antiviral therapy of hepatitis B and D – Hungarian Consensus Guideline

Effective from 20 September 2019 until withdrawal

Gábor Horváth dr.¹, Zsuzsanna Gerlei dr.², Judit Gervain dr.³, Gabriella Lengyel dr.⁴, Mihály Makara dr.⁵, Alajos Pár dr.⁶, László Rókusz dr.⁷, Ferenc Szalay dr.⁸, István Tornai dr.⁹, Klára Werling dr.⁴, Béla Hunyady dr.¹⁰

¹Hepatology Center of Buda, Budapest, Hungary; Hepatology Outpatient Unit, 1st Department of Medicine, St. János Hospital and North Buda Integrated Hospitals, Budapest, Hungary; ²Department of Surgery and Transplantation Surgery, Semmelweis University, Faculty of Medicine, Budapest, Hungary; ³1st Department of Medicine and Laboratory of Molecular Diagnostics, St. György Hospital, Székesfehérvár, Hungary; ⁴2nd Department of Internal Medicine, Semmelweis University, Faculty of Medicine, Budapest, Hungary; ⁵Hepatology Outpatient Unit, Central Hospital of Southern Pest National Institute of Hematology and Infectious Diseases, Budapest, Hungary; ⁶2nd Department of Medicine, University of Pécs, Pécs, Hungary; ⁷1st Department of Medicine, Medical Centre, Military Hospital Hungarian Defence Forces, Budapest, Hungary; ⁸1st Department of Internal Medicine, Semmelweis University, Faculty of Medicine, Budapest, Hungary; ⁹Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Hungary; ¹⁰Department of Gastroenterology, Somogy County Kaposi Mór Hospital, Kaposvár, Hungary; 1st Department of Medicine, University of Pécs, Pécs, Hungary

Correspondence: horvath.gabor@hepatologia.hu

Diagnosis and treatment of HBV±HDV infection means for the patient to be able to maintain working capacity, to increase quality of life, to prevent cancer, and to prolong life expectancy, while society benefits from eliminating the chances of further transmission of the viruses, and decreasing the incidence and overall costs of serious complications. The guidelines outline the treatment algorithms that have been in place since 2019, developed at a consensus meeting of physicians involved in treating these diseases. The indications of treatment is based upon viral examinations (including viral nucleic acid determination) with determinations of disease activity and stage of related liver disease (by laboratory tests, pathologic, and/or non-invasive methods, i.e., elastographies or biochemical scores), and excluding contraindications. The first choices of therapy in chronic hepatitis B infection includes pegylated interferon for 48 weeks or continuous nucleotide/nucleoside analogue (NAs: entecavir or tenofovir). NAs must be continued for at least 12 months after hepatitis B surface antigen seroconversion. Some NAs are not available/not routinely used in Hungary. Lamivudine is no longer a first choice; patients currently taking lamivudine must switch if response is inadequate. Appropriate treatment of patients taking immunosuppressive medications is highly recommended. Pegylated interferon based therapy is recommended for the treatment of concomitant hepatitis D infection.

KEYWORDS: hepatitis B virus, hepatitis D virus, viral hepatitis, cirrhosis, liver cancer, interferon, pegylated interferon, lamivudine, adefovir, entecavir, tenofovir

Key recommendations

- A1. All patients with a high risk (including every patient with chronic liver disease) to be screened for HBV (HBsAg, anti-HBc). In high risk populations anti-HBs serology must also be performed if immunization history is incomplete or unknown.
- A2. In case of HBV seronegativity, vaccination against HBV is indicated for all patients with chronic liver diseases and also for patients with a high risk of HBV infection. Vaccination can also be offered to any other individuals.
- A3. Re-test of anti-HBs is recommended 1 month after the vaccine series for patients with high risk, such as healthcare workers (HCW), people who receives blood transfusions or on hemodialysis, and family members of infected people. If the titer is below 10 IU/L, vaccination must be repeated. If the titer is above 10 IU/L, the patient is to be considered lifelong immunized – so neither re-vaccination nor anti-HBs follow up are necessary (except before immunosuppressive therapy).
- A4. To exclude/confirm HDV infection, an anti-HD test is essential for all HBsAg positive patients. For anti-HD positive patients, anti-HD-IgM or HDV RNA test is necessary. A HDAg test can also be performed. HDAg test gives a positive result characteristically in case of acute HDV infection. The negative result of the HDAg test doesn't exclude chronic HDV infection (i.e., replication of HDV)!
- A5. PCR for HBV DNA test is indicated if the HBsAg test is positive.
- A6. Unless contraindicated, anti HBV therapy is recommended if HBV DNA is detectable and the activity of the disease and/or fibrosis is confirmed by biochemical, histological, or non-invasive methods. In addition, some other categories of HBV infected patients might need therapy.
- A7. In case of acute severe or fulminant hepatitis B, early antiviral therapy (NA) is recommended according to the regulations for off-label administration.
- A8. The first choice of anti HBV therapy can be IFN/PEG-IFN or a NA.
- A9. For both cost-effectiveness aspects and protection of the patients (side effects, drug resistance), follow up of viral kinetics during the therapy and also switching to another therapy when it is needed are emphasized.
- A10. In case of replication of HDV (positive anti-HD IgM and/or HDV RNA and/or HDAg) chronic hepatitis D must be treated with IFN/PEG-IFN – independently of ALT/GPT values and the titer of HBV DNA. Concomitant NA therapy can be also indicated if HBV DNA is also detectable.
- A11. For susceptible individuals, vaccination against hepatitis A is recommended before or during HBV/HDV therapy.
- A12. Because of the increased risk of HCC, abdominal ultrasound is necessary for all patients with chronic HBV every year. For patients with cirrhosis, this ultrasound examination must be performed in every 6 months.

Introduction

Hepatitis B virus is a member of the hepadnavirus family with a circular DNA genome. Among adult patients, acute HBV infection becomes chronic in <10% of cases. If the infection happens during the perinatal period, this rate is >90%. Chronic HBV infection usually causes asymptomatic infection for decades, during which, the patient can infect other people. However it can also cause chronic inflammation in the liver (CHB) and – by time – severe liver diseases (cirrhosis, liver cancer) which reduces the ability to work, the quality of life, and also the life expectancy. In addition, treatment of complications requires great cumulative costs from the healthcare system. HBV is a direct oncogene. Therefore every patient with chronic HBV infection has an increased risk of developing liver cancer even if the HBV infection doesn't cause any significant liver disease. The estimated seroprevalence of HBV infection (HBsAg+) in Hungary is 0,3–0,5%.

A new nomenclature of the five phases of the HBV infection was accepted by the EASL in 2017. Each phase is differentiated from the others on the basis of HBeAg status, degree of replication (HBV DNA), biochemical activity (GPT/ALT), and the inflammation in the tissues of the liver (if histology performed) (*Table 1*).

Hepatitis D (delta) virus contains RNA genome. It's a defective virus; its replication depends on the presence of HBV infection. Thus, it can infect only patients with HBV or it can be concomitant infection. In most cases, HDV infection causes more severe liver damage and/or faster progression of an existing disease (leading to cirrhosis) than HBV alone. HDV also means a higher risk of liver cancer. Chronic HBV/HDV infections usually do not cause any symptoms. However, early diagnosis and treatment of the HBV/HDV infection are essential. From the patients' aspect: it helps the patient to maintain their ability to work, improves the quality of life, helps prevention of cancer, and extends the disease-free lifespan. From the aspect of the environment of the patient and also the society: it stops the transmission of the infection and reduces the costs of the healthcare system (because of the prevention of severe liver diseases). In Hungary, gastroenterologists, infectologists and tropical diseases specialists are assigned to manage HBV/HDV infections, according to consensus-based professional guideline (since 2006), updated annually to include new evidences, publications, international recommendations, approved labels of drugs and cost-benefit analysis (1, 2, 3, 4, 5). However, IFN-based therapies for HBV and HDV (just like therapies for HCV) are only authorized for specialists at designated Hepatitis Centers, under the supervision of a Hepatitis Therapy Committee (former: Interferon Committee, hereinafter referred to Committee; office: H-1092 Budapest Kinizsi u. 22., E-mail: gastroent@gmail.com, web: www.gastroent.hu). Members of the Committee are delegated by professional organizations. This current guideline is an updated version of the previous from 2017 (1). It was accepted on the 20th of September, 2019. However, the latest financing protocol of NEAK (based on a previous professional guideline from

Table 1. New terminology of phases of chronic HBV infection (3)

New name	HBeAg positive chronic HBV infection	HBeAg positive chronic hepatitis B	HBeAg negative chronic HBV infection	HBeAg negative chronic hepatitis B	HBsAg negative phase of chronic HBV infection
Old name	immune tolerance	immunoreactive HBeAg positive CHB	inactive carrier	HBeAg negative CHB	occult HBV infection
HBsAg titer	high	high/ intermediate	low	intermediate	negative
Anti-HBs	negative	negative	negative	negative	characteristically negative but it can also be positive
HBeAg	positive	positive	negative	negative	negative characteristically negative;
HBV DNA load	>10 ⁷ IU/mL	10 ⁴ -10 ⁷ IU/mL	<2×10 ³ IU/mL	>2×10 ³ IU/mL	cccDNA in the nucleus of liver cells
GPT/ALT	normal	elevated	normal	elevated	normal
Liver damage	no/minimal	intermediate/ severe	no	intermediate/ severe	no
Risk of HCC	low	increased	low	increased	there is occurs in case of cirrhosis

Note: Possibility of an occult HBV infection (HBsAg negative phase of chronic HBV infection) should be considered in any HBsAg negative but anti-HBc positive patient. However, anti-HBc positivity itself does not prove HBV infection!

Abbreviations: **HBsAg** = HBV surface antigen; **ALT/GPT** = alanine transaminase; **HBeAg** = HBV e antigen; **anti-HBe** = antibody to the HBV e antigen; **anti-HBs** = antibody to the HBV surface antigen; **CHB** = chronic viral hepatitis B; **HBV** = hepatitis B virus; **HCC** = hepatocellular carcinoma; **DNA** = deoxyribonucleic acid

2010) was accepted in 2010 and published in the official publication of Ministry of Health in 2011 (2). Members of the Committee were also involved in development of this financial protocol.

The aim of this guideline is to update previous recommendations from 2017. In this guideline, references can be found only for recommendations that are different from the once in the 2017 version or not included in it. This guideline doesn't substitute the directions of the regulations of drug labels published by the OGYÉI!

Diagnosis

Confirmation of HBV/HDV infections and related liver disease

Confirmation of HBV infection, HBV genotyping
For all patients with liver disease and unknown HBV and/or HCV status, HBsAg, anti-HBs, anti-HBc (and anti-HCV) serologies are recommended (*Table 2*). HBV vaccination is recommended if HBsAg and anti-HBs serologies are negative. HBsAg negativity and anti-HBc positivity must be documented in the medical record of the patient, because occult HBV infection is of great importance in blood donation and might be relevant in certain diseases and therapies.

Detection of HBsAg and/or HBeAg, and/or HBcAg, and/or HBV DNA confirms HBV infection. If persists for more than 6

months, confirms chronic HBV infection. Replication of HBV is to be confirmed by quantitative PCR for HBV DNA. It is recommended even if HBsAg and anti-HBs negative, but anti-HBc positive, and liver disease is suspected. Therapy-related PCR must be performed in laboratories working with ISO qualification and continuously take part in quality control, according to the following methodological and quality terms:

- real-time PCR with properly sensitive tests (qualification: CE-IVD),
- low detection limit of HBV DNA: lower limit of detection ≤ 20 IU/mL,
- linear quantification range of HBV DNA: 20 IU/mL – 10⁸ IU/mL,
- PCR results necessary to the treatment decisions must be ready in 5 working days after the arrival of the sample to the laboratory.

If possible, HBV genotyping is recommended. A and B genotypes of HBV respond better to IFN therapy than other genotypes.

Confirmation of HDV infection

All HBsAg positive patients should be screened for anti-HD. If anti-HD is positive a positive anti HD-IgM and/or HDV RNA and/or HDAg confirms active HDV infection. The HDAg is characteristically positive in case of acute HDV infection. If the HDAg test is negative, it doesn't exclude chronic HDV infection, and replication of HDV!

Table 2. Serological diagnosis of HBV infection; evaluation HBV status and recommendations

Results of HBsAg, anti-HBs and anti-HBc serologies				
Result	HBsAg: neg Anti-HBs: neg Anti-HBc: neg	HBsAg: neg Anti-HBs: pos Anti-HBc: neg	HBsAg: neg Anti-HBs: pos/neg Anti-HBc: pos	HBsAg: pos Anti-HBs: neg Anti-HBc: pos
HBV status	HBV receptive (both actual and past HBV infections can be excluded)	Vaccinated against HBV	Unclear HBV status; may have recovered from HBV infection, or occult HBV infection	HBV infection
Recommendation	Vaccination (except if a former successful vaccination is confirmed*)	Anti-HBs >10 IU/L: immunised, no action required *; Anti-HBs <10 IU/L : Booster vaccination, repeat anti-HBs titer one month later	In case of immuno- suppression: HBV DNA testing; if HBV DNA positive: occult HBV infection, NA therapy	HBeAg, anti-HBe, anti-HBc IgM, HBV DNA, anti-HD testing, then according to the algorithm in Figure 1.

* Confirmed >10 IU/I anti-HBs titre provides a lifelong immunization – repeat anti-HBs serology or booster vaccination is unnecessary even if the titer of anti-HBs decreases or becomes negative by time.

Abbreviations: **HBV** = hepatitis B virus; **HBsAg** = HBV surface antigen; **anti-HBs** = antibody to the HBV surface antigen; **anti-HBc** = antibody to the HBV core antigen; **DNA** = deoxyribonucleic acid; **NA** = nucleot/side analogue; **anti-HD** = antibody to the HDV; **HBeAg** = HBV e antigen; **anti-HBe** = antibody to the HBV e antigen; **pos** = positive; **neg** = negative

Demonstration of HBV/HDV-related chronic liver disease (CLD)

In HBV/HDV infected individuals, demonstration of CLD includes demonstration of chronic inflammation by elevated aminotransferases for >6 months (primarily GPT/ALT) and/or by histology (HAI>1) and/or demonstration of fibrosis (F≥1) by liver biopsy, and/or by transient elastography (FiroScan, liver stiffness ≥6.0 kPa), and/or by any other elastography or validated non-invasive methods (e.g. FibroTest, ELF test, FIB-4-test). If the GPT/ALT is consistently elevated for >6 months and the titer of HBV DNA is above 2,000 IU/mL (2×10^3 IU/mL), liver biopsy as well as other fibrosis assessment methods can be omitted. Possible other causes of CLD must be considered and excluded.

Aminotransferases

Elevated GPT/ALT suggests active hepatitis but it may show permanently normal results in the immunotolerant phase of the infection, and it can also be intermittently normal in some HBeAg negative patients. Its long-term follow-up is essential for decision on therapy. Based on clinical studies, for patients with chronic hepatitis B the upper limit of normal GPT/ALT is 35 U/L for men and 25 U/L for women. Between these values and the (typically higher) normal values of a particular laboratory, results can be interpreted as 'borderline values'. Elevated GPT/ALT three occasions lasting at least for 6 months confirms CLD and supports therapy, as well as one elevated GPT/ALT before the start of the therapy if HBV/HDV infection certainly/presumably persists for more than 6 months.

Liver biopsy

Hepatitis activity index (HAI) > 1 with confirmed HBV infection for at least 6 months and/or fibrosis stage ≥1 on histology confirm CHB. In HBV/HDV infected patients liver biopsy might be relevant and recommended for differential diagnosis and demonstration of other liver diseases.

Non-invasive fibrosis assessment. Liver stiffness (LS) ≥6.0 kPa on transient elastography (FibroScan) and/or a fibrosis stage ≥1 with any other validated non-invasive fibrosis assessment method (e.g. other elastographies, FibroTest, ELF test, FIB-4-test) also confirm CLD (3, 4, 6, 7).

Treatment initiation

Indications of HBV/HDV therapy

Goals of HBV therapy

The primary aim of the therapy is the seroconversion of HBsAg to anti-HBs. If it is not achieved, the alternative aim is to reduce (or cease) the replication of HBV. Further, in case of HBeAg positivity, the aim is the seroconversion of HBeAg to anti-HBe. In this way, we can abolish/limit the inflammation in the liver, prevent or slow down progression, development of cirrhosis and liver failure, and the risk of HCC (8, 9, 10).

No cirrhosis

Treatment of non-cirrhotic HBV infected patients are recommended – independently of the HBeAg status –, if HBV-DNA is $\geq 2 \times 10^3$ IU/mL (2,000 IU/mL) and ALT is elevated. If ALT is normal, liver biopsy and/or non-invasive fibrosis assessment is necessary and antiviral therapy is indicated if HAI>1 and/or LS ≥6,0 kPa on transient elastography (FibroScan), and/or fibrosis stage ≥1 with any other validated non-invasive fibrosis assessment method (e.g. other elastographies, FibroTest, ELF test, FIB-4-test). If the titer of HBV DNA is $< 2 \times 10^3$ IU/mL, and no CLD can be demonstrated (GPT/ALT is normal, neither fibrosis nor active inflammation can be confirmed), therapy is not recommended (exceptions are mentioned in the section of special groups of patients) (5) – however these patients are to be followed for both viremia and liver disease activity.

Compensated cirrhosis

Any patients with cirrhosis must be treated if HBV DNA is detected – independently of the viral titer and activity. The following results suggest cirrhosis: bridging fibrosis or definitive cirrhosis (Knodell F3-F4 or Ishak F4-F5-F6) by histology, and/or by transient elastography (LS >9.6 kPa) and/or by any other validated non-invasive fibrosis assessment method (e.g. any other elastography, FibroTest, ELF test, FIB-4-test). Child-Pugh score <7 confirms compensated liver disease.

Decompensated cirrhosis

In case of HBsAg positivity, patients with decompensated cirrhosis must be treated independently of the titer of HBV DNA (even if the titer is negative)! Child-Pugh score ≥7 confirms decompensated liver disease.

HBV infection and chemotherapy, immunosuppressive or biological therapy

PCR for HBV DNA is recommended for patients with positive HBsAg and/or anti-HBc if they receive chemotherapy, immu-

nosuppressive or biological therapy, or they've undergone organ/bone marrow transplantation. If the result is positive, the patient must be treated. Therapy might also be recommended for some patients with undetectable HBV DNA.

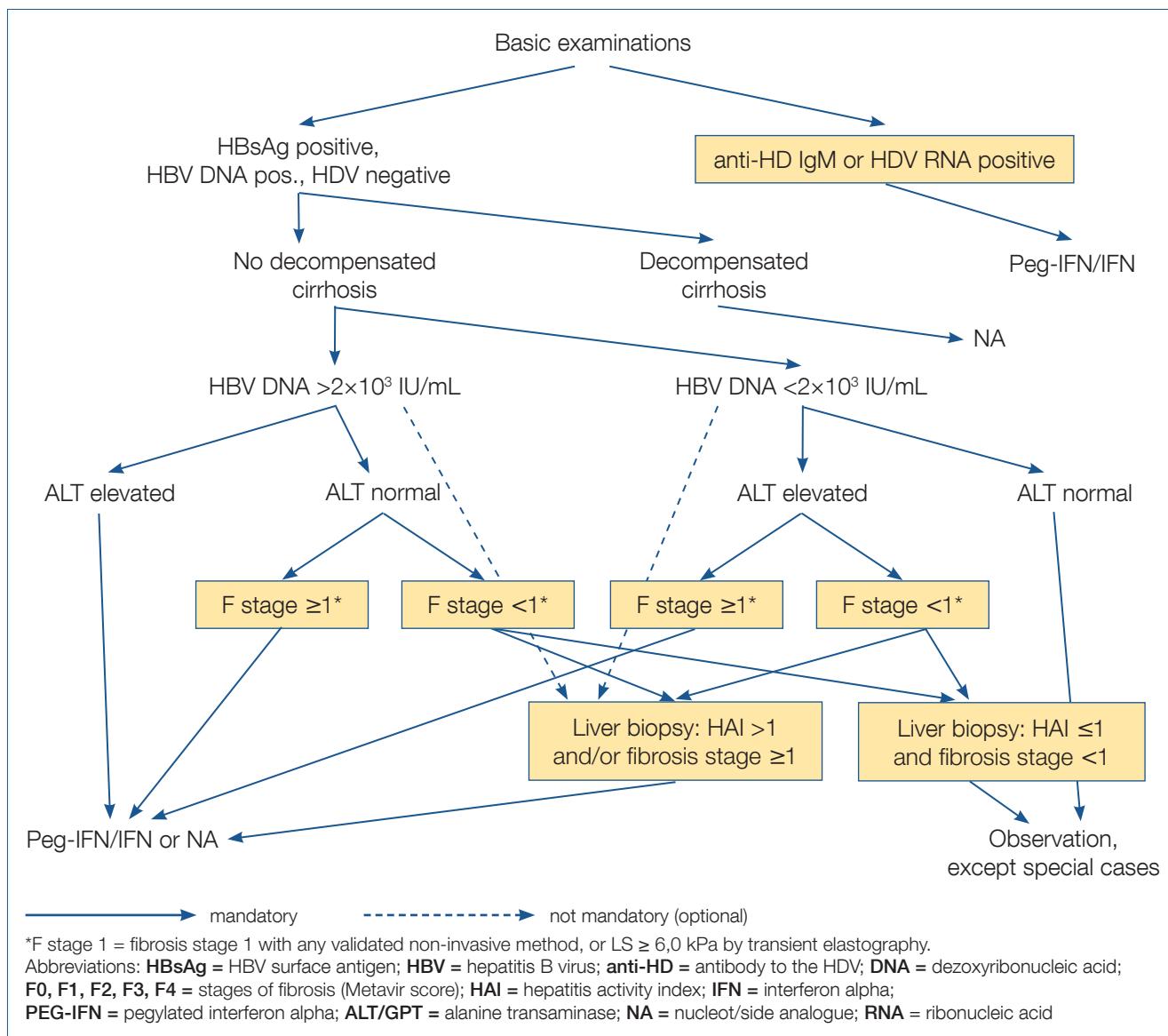
CHD

IFN/PEG-IFN therapy is recommended if anti-HDV IgM is positive – even if HBV DNA is not detectable! Patients with Child-Pugh A cirrhosis must be treated with PEG-IFN in case of HDV-Ag or anti-HD-IgM positivity – independently of activity and of HBV DNA detectability. If HBV DNA is also detectable, concomitant NA therapy can be considered. PEG-IFN is not recommended in patients with decompensated cirrhosis.

Additional assessments, measures prior to treatment

- General clinical assessment, in particular, signs of hepatic decompensation (Child-Pugh parameters), signs of co-morbidities.
- HBeAg, anti-HBe serologies.

Figure 1. Algorithm of diagnosis and treatment of chronic hepatitis B with or without hepatitis D



- HBsAg titer is useful in patients with chronic HBV infection, primarily for those, to be treated with INF/PEG-INF. Recommended, but not mandatory.
- HAV serology. Vaccination against hepatitis A is recommended for susceptible patients, before or during the therapy.
- Anti-HCV, anti-HIV 1-2. If positive, appropriate diagnostics and therapy.
- Renal functions, TSH.
- Abdominal US (and further imaging if HCC is suspected). Examinations for co-existing liver diseases: autoimmune, alcoholic, metabolic liver diseases (including NAFLD, NASH).
- Before starting therapy, the patient must be consulted by the attending/treating physician on HBV/HDV infections, on activity and stage of liver disease, on goals, modalities and conduct of therapy, on treatment options, on prognosis, on preventive measures, and on other relevant issues to obtain a signed informed consent of the patient. *Figure 1* summarises algorithm of diagnosis and treatment of chronic hepatitis B with or without hepatitis D.

Treatment options

In most cases, the first choice of therapy can be either pegylated interferon-alpha (PEG-IFN) or a NA. For treatment decision, patient's preference is to be taken into account.

Pegylated interferon alpha (PEG-IFN) therapy

First line PEG-IFN therapy is recommended (if no contraindication):

- In HDV co-infected patients (anti-HD IgM, HDV RNA, or HDAg positive). Concomitant NA therapy for CHB might be considered.

Amongst other options, PEG-IFN therapy is preferred (but not mandatory):

- HBV therapy naive young patients (<40 years),
- A or B genotypes of HBV,
- HBeAg negative patients, with:
 - GPT/ALT >threefold of the upper limit of normal,
 - HBV DNS <2×10⁸ IU/mL,
 - HAI ≥2,

Dose of PEG-IFN-alpha-2a: 1×180 µg per week, sc; 1×135 µg per week, sc if creatinine clearance is less than 30 mL/min.

Duration: 48 weeks; 72 weeks for anti-HD-IgM positive patients.

PEG-IFN is contraindicated in patients with decompensated cirrhosis.

Measuring titer of HBV DNA and serologies during the IFN/PEG-IFN therapy

HBV DNA is recommended on week 24 of the therapy, at the end of therapy, on week 24 and week 48 after the therapy. In case of HBeAg positivity, HBeAg and/or anti-HBe monitoring must be performed with the same schedule. In addition, monitoring of HBsAg titer is also recommended if available. After achieving seroconversion of HBeAg to anti-HBe, HBsAg test is recommended in every year if HBV DNA cannot be detected. When HBsAg becomes negative, anti-HBs serology must be performed.

Evaluation of success of PEG-IFN therapy

- On-treatment viral response: HBV DNA <2×10³ IU/mL at week 24 of the therapy
- Permanent viral response: HBV DNA <2×10³ IU/mL at the end of the therapy, and at week 24 and 48 after therapy.
- Non-adequate on-treatment viral response: not properly defined. Switching to NA therapy may be considered if the titer of HBV DNA ≥2×10³ IU/mL and/or the HBV DNA load reduction is <1 log₁₀ at week 24 of therapy.
- Breakthrough: re-occurrence of HBV viraemia or 1 log₁₀ elevation of the HBV DNS load any time during therapy. Switching to NA therapy is recommended.
- Multiple studies have confirmed that reduction of the titre of HBsAg during the PEG-IFN is a positive predictor of permanent viral response and also of HBsAg seroconversion.

Additional monitoring during IFN/PEG-IFN therapy

- Laboratory monitoring is necessary during the IFN/PEG-IFN therapy: full blood count, GPT/ALT, GOT/AST, serum bilirubin (in every 4 weeks), serum creatinine, blood sugar, TSH, and uric acid (in every 12 weeks).

Additional monitoring after IFN/PEG-IFN therapy

- During (and after) the therapy, abdominal US must be performed in annually; every 6 months for patients with cirrhosis.
- After the end of the therapy, liver function and full blood count must be monitored at least every 6 months.
- For HBsAg positive patients and/or if HBV DNA is detectable, HBV DNA must be followed annually after the end of therapy. If HBV DNA is undetectable, monitoring of HBsAg is also recommended. If HBsAg becomes negative, anti-HBs serology must be performed.

Nucleotide/nucleoside analogue (NA) therapies

If not contraindicated, NA therapy can be chosen for the following patients:

- Amongst other options, a NA can be the first choice of therapy in any anti-HD IgM and HDV RNA negative HBV infected patients, regardless of HBeAg status.
- If no-adequate on-treatment viral response to IFN therapy.
- If there is breakthrough during IFN therapy.
- If there is no response after the 48-week IFN therapy.
- If after response to the IFN therapy, there is a relapse.
- As a second choice of therapy in case of drug resistance (in such a case, it can be administered even in combination).
- For HBsAg and/or HBV DNA positive patients before, during and after biological-, immunosuppressive-, or chemotherapy.
- HBsAg and/or HBV DNA positive patients who have undergone organ transplantation.
- Prophylaxis for patients with HBV who undergone organ or bone marrow transplantation
- In any stage of cirrhosis caused by HBV.

Table 3. Recommendations for selection of entecavir (ETC) or tenofovir alafenamide fumarate (TAF) therapy instead of tenofovir disoproxil fumarate (TDF)*

Age over 60 years
Renal impairment or a high risk of renal impairment
<ul style="list-style-type: none"> • eGFR <60 mL/min • Albuminuria >30 mg/day, proteinuria • Hypophosphataemia • Active glomerulonephritis • Hemo-/peritoneal dialysis • Status after any organ transplantation • Not (well) controlled high blood pressure • Not (well) controlled diabetes mellitus • Taking other potentially nephrotoxic drugs
Any bone disease or a high risk of bone disease
<ul style="list-style-type: none"> • Permanent therapy of steroids • Permanent therapy of any drugs which decrease the bone density • Pathologic fracture of bones in the patient's history

*ETC, if the patient has not received LAM or other NA yet. Per label dose modification is necessary if eGFR <50 mL/min.

*TAF, if the patient has already received LAM or other NA.

Abbreviations: **eGFR** = estimated glomerular filtration rate;

ETC = entecavir; **TAF**= tenofovir alafenamide fumarate;

TDF = tenofovir disoproxil fumarate

- In case of any contraindications of IFN.
- Even for anti-HDV IgM positive patients if the titer of HBV DNA is consistently or intermittently >2000 IU/mL and IFN therapy is contraindicated or it is not effective.
- Recommendations for unsuccessful NA therapy or NA resistance are listed in *Table 3*.

Duration of NA therapy

- NA therapy can be terminated if there is no detectable HBV DNA and HBsAg becomes negative (independently of anti-HBs!).
- In case of HBsAg positivity, terminating the NA therapy can be considered if ALT/GPT <ULN, there is no cirrhosis, progression of fibrosis cannot be detected, regular follow up of the patient after the cessation of therapy can be guaranteed, and
 - for HBeAg positive patients: HBeAg to anti-HBe seroconversion is achieved and HBV DNA cannot be detected for 12 months of maintenance therapy,
 - for HBeAg negative patients: if fibrosis stage is <3, and HBV DNA is not detectable for at least 3 years, and there is no (and there wasn't) any extrahepatic manifestations of HBV.

HBV DNA and serology follow up during NA therapy

- HBV DNA test is recommended in every 6 months (every three months in cirrhotics) after the initiation of NA therapy, and whenever increase of GPT/ALT or other clinical/laboratory parameter suggests potentially inadequate viral response or breakthrough during the therapy.

- After the first year of ETC, TDF or TAF therapy, annual HBV DNA testing is sufficient, if last HBV DNA is not detectable and GPT/ALT is normal.
- For HBe positive patients on NA therapy, HBeAg and/or anti-HBe testing is recommended in every six months.
- For HBeAg negative patients on NA therapy, or after HBeAg to anti-HBe seroconversion, annual HBsAg testing is recommended if HBV DNA is undetectable. After HBsAg becomes negative, an anti-HBs serology must be performed.

Additional follow up during NA therapy

- During NA therapy, liver functions and blood counts to be followed in every 3 months. Significant increase in GPT/ALT suggests HBV breakthrough due to a NA resistance-associated substitution/mutation (RAS). RAS testing is recommended – if available. If RAS is confirmed, or RAS testing is not available, switching to another medication is recommended.
- During TDF/TAF therapy renal functions to be followed every month in the first three months of therapy, thereafter – if stable – at least in every three months.
- During (and after) HBV therapy, annual abdominal US is necessary to screen for HCC. Patients with cirrhosis are to be examined in every 6 months.

Evaluation of on-treatment and post-treatment efficacy of NA therapy

- Complete viral response: HBV DNA is not detectable.
- Partial viral response: There is a reduction of HBV DNA titer at month 6 of therapy or later on, to >2×10³ IU/mL, but HBV DNA is still detectable. Except the patient receives ETC, TDF or TAF, switching to another NA or a combined NA therapy is recommended, or IFN therapy can also be considered. In case of switch to INF therapy, ongoing ETC, TDF or TAF therapy to be continued.
- Breakthrough: Re-occurrence of viraemia or increase of HBV DNA titer by 1 log₁₀. RAS testing is recommended – if available. If RAS is confirmed, or RAS testing is not available, switching to another medication is recommended.
- Permanent viral response: titer of HBV DNA <2.000 IU/ml during and at least 1 year after the end of NA therapy.

Recommendations at the end and after NA therapy

- At the end of therapy, and thereafter at least every 6 months (more frequently if unstable): full blood counts, liver functions.
- At the end of therapy, and 6 and 12 months thereafter: HBV DNA; for HBeAg positive patients, HBeAg and anti-HBe. For HBeAg negative patients, HBsAg and anti-HBs.
- After 48 weeks of post-treatment follow-up: HBV DNA annually in the case of HBsAg positivity and/or if HBV DNA is detectable. In case of undetectable HBV DNA, HBsAg testing is recommended. If HBsAg becomes negative, anti-HBs testing is recommended.

- After discontinuation of HBV therapy: annual abdominal US to screen for HCC; every 6 months in patients with cirrhosis are to be examined in.

Entecavir (ETC)

- ETC is one of the most effective types of NAs and there is only a very little risk of drug resistance. According to the European guideline, it is one of the first drugs of choice of NA therapy. Its effectiveness and safety are confirmed even for patients with decompensated cirrhosis of the liver.
- ETC is the first choice of NA therapy for patients with renal impairment – dose to be adjusted according to the label.
- Because of the risk of developing another resistance, in case of LAM resistance, ETC is recommended only if TDF/TAF are not available or contraindicated.
- In case of resistance to ETC or if there is detectable HBV DNA at week 96 of ETC therapy, switching to TDF or TAF is recommended.
- Dose of ETC: For NA naïve patients: 1×0.5 mg daily, per os.; 1×1,0 mg daily, per os in case of resistance to LAM (not recommended if TDF/TAF can be prescribed) and in patients with decompensated cirrhosis. For patients with decompensated cirrhosis, TDF or TAF might be more cost-effective than ETC, thus TDF/TAF is recommended (if there is no contraindication). Reduced dose might be appropriate for patients with renal impairment, according to the label.

Tenofovir disoproxil fumarate (TDF)

- TDF is one of the most effective NAs, resistance is not known so far. Amongst other options, the European HBV guideline recommends it as one of the first drugs of choice of NA therapy.
- TDF is recommended in case of drug resistance to LAM, ADV, or ETC.
- However, ETC or TAF is recommended instead of TDF for patients with bone or kidney diseases or if there is a high risk of these diseases (*Table 4*).
- Dose of TDF: 1×245 mg daily, per os.
- During the therapy, kidney function must be followed regularly (every month during the first three months, then at least in every 3 months if stable).

Tenofovir alafenamide fumarate (TAF)

- TAF is an alternative of, and as effective as TDF. According to the clinical studies, TAF affects kidney function and bone density in a lower extent than TDF.
- ETC or TAF is recommended instead of TDF for patients with bone or kidney diseases or if there is a high risk of these diseases (*Table 4*).
- In Child-Pugh B and C stages of cirrhosis, we have no data about the effectiveness and safety of TAF, thus it is not recommended. In every other case, indications and duration of the therapy are the same as of TDF. After it was accepted, – amongst other options – it could be recommended as a first-choice therapy (depending on the price).
- Dose of TAF: 1×25 mg daily, per os.

Table 4. Recommendations for second and third line therapies if NA resistance is confirmed or suspected

Initial NA(s)	Second line NA	Third line NA(s)
Lamivudine	tenofovir*	
Adefovir	entecavir	tenofovir*
Entecavir	tenofovir*	
Multiple NAs	tenofovir*	tenofovir* + entecavir

* tenofovir disoproxil fumarate or tenofovir alafenamide fumarate (see Table 3.)

Abbreviation: NA = nucleot/side analogue

Adefovir dipivoxil (ADV)

- Currently not available in Hungary.
- ADF is less effective than TDF, and the risk of resistance is higher. For this reason, ADF is not recommended as first line therapy, if other options are available (particularly not as monotherapy).
- Upon TDF and TAF are contraindicated or not available, ADV+LAM combination therapy is recommended in case of LAM resistance. However, switching to TDF or TAF is more effective in case of LAM resistant HBV.
- In case of resistance to ADV, switching to ETC or TDF or TAF is recommended. If the viral titer is $\geq 10^8$ IU/mL, ETC is recommended.
- Dose of ADV: 1×10 mg daily, per os. For patients with renal impairment, the dose to be reduced according to the label.

Lamivudine (LAM)

- The risk of drug resistance during LAM therapy is high, especially if it is administered as monotherapy. Consequently, initiating new LAM therapy for CHB is indicated only if other NAs contraindicated or not available.
- Ongoing LAM therapy can be continued as long as there is no advanced liver disease (F<3), and HBV DNA is <20 IU/mL.
- Preventive LAM therapy can also be considered during and after biological-, immunosuppressive-, or chemotherapy for HBV DNA and HBsAg negative, anti-HBc positive patients with no advanced liver disease (F<3) if expected duration on LAM therapy is not longer than 1 year.
- For patients with cirrhosis, LAM monotherapy is contraindicated.
- HBV DNA titer ≥ 20 IU/mL during LAM therapy suggests LAM resistance. Switching to TDF or TAF, or – if TDF or TAF is contraindicated or not available – combination of LAM with ADV is recommended. ETC therapy carries a higher risk of resistance in case of LAM resistance.
- Dose of LAM: 1×100 mg daily, per os. For patients with renal impairment, dose reduction or switching to ETC (monotherapy) is recommended, depending on the eGFR.

Table 5. Recommended prophylaxis after the transplantation

Recipient	Prophylaxis
HBsAg pos	HBIG + entecavir
Anti-HBs pos and anti-HBc pos	not necessary
Anti-HBs neg and anti-HBc pos	entecavir
Anti-HBs pos and anti-HBc neg (successfully vaccinated)	entecavir
Anti-HBs neg and anti-HBc neg (näiv)	entecavir

HBIG = HBV immunoglobulin; HBsAg = HBV surface antigen; anti-HBc = antibody to the HBV core antigen; anti-HBs = antibody to the HBV surface antigen

NA plus PEG-IFN add-on therapy (11)

- Add-on NA+PEG-IFN therapy can be chosen for HBeAg positive or HBeAg negative patients with CHB if HBeAg or HBsAg seroconversion was not achieved after at least one-year of NA monotherapy, respectively.
- Dose: same as for monotherapies.
- Recommended duration: 48 weeks. Thereafter, continuation of NA therapy is recommended as long as for NA monotherapy.
- Lab tests during and after the combined therapy: same as for PEG-IFN and NA monotherapies.

Special patient groups

HBeAg positive patients above 30 years

Antiviral therapy is recommended for HBeAg positive patients if they are older than 30 years and the titer of HBV DNA is high ($>2 \times 10^3$ IU/mL) even if the value of the GPT/ALT is normal. For this group, antiviral therapy (IFN/PEG-IFN, ETC, TDF or TAF) is recommended independently of the degree of activity and fibrosis.

Patients with increased complication risk based on family history

Regardless of HBeAg status, patients with chronic HBV infection and family history of HCC or of cirrhosis and/or extrahepatic manifestation, antiviral therapy should be considered (IFN/PEG-IFN, ETC, TDF or TAF).

Patients with compensated cirrhosis

For patients with compensated cirrhosis, std-IFN, PEG-IFN alpha-2a, ETC, TDF or TAF are recommended because of the low risk of drug resistance. NA therapy must be continued lifelong. Discontinuation of NA therapy may be considered one year after HBeAg to anti-HBe, or – with more confidence – after HBsAg to anti-HBs seroconversion, if HBV DNA is undetectable.

Patients with decompensated cirrhosis

HBsAg positive patients with decompensated cirrhosis require lifelong antiviral therapy (independently of detectability or titer of HBV DNA). ETC must be administered in a high dose (1.0 mg per day) while TDF must be administered in a normal dose (1×1.25 mg per day).

If there is no contraindication, TDF is the first choice NA therapy or switching to TDF is indicated (based on cost-effectiveness). TAF might be a better option, especially in cases with impaired kidney function, however the safety and efficacy of TAF has not been confirmed in these patients so far, thus it is not recommended. Discontinuation of NA therapy may be considered one year after HBeAg to anti-HBe, or – with more confidence – after HBsAg to anti-HBs seroconversion, if HBV DNA is undetectable.

HBV infected liver transplant recipients

Before the transplantation, each HBsAg positive patient is to receive NA therapy (ETC or TDF) in order to reach the lowest possible titer or undetectability of HBV DNA by the time of transplantation.

After the transplantation, NA therapy seems to be effective and safe, and recommended lifelong to prevent recurrence of HBV. HBsAg positive patients at the time of the transplantation are also to receive HBIG therapy.

Patients after liver transplantation from HBsAg negative/anti-HBc positive donor

Recommended prophylaxis after the transplantation is listed in Table 5.

Solid organ graft recipients transplanted from a HBsAg negative/anti-HBc positive donor

Transplantation of a HBsAg negative/anti-HBc positive donor organ to a HBsAg negative/anti-HBc positive or negative recipient is not contraindicated if the anti-HBs titer ≥ 10 IU/mL at both the donor and the recipient. The recipient must be on ETC or TDF therapy for at least 6 months after transplantation. ETC must be preferred in case of renal impairment or if there is a high risk of it. Regular HBV serologies (3 and 6 months after transplantation, every 6 months thereafter) and HBV DNA PCRs (6 months after transplantation, thereafter annually) are recommended. If there is any suspicion of viral reactivation, unscheduled HBV DNA testing is recommended.

Patients with solid organ transplantation from HBsAg positive donor

Transplantation of a solid organ from a HBsAg positive donor is generally not recommended, but can be acceptable in desperate circumstances. In particular, liver transplantation can only be acceptable if there is no relevant liver damage in the donor liver by histology.

After the transplantation of any organs, NA prophylaxis is mandatory. Administration of HBIG is also necessitated if the anti-HBs titer in the recipient is <100 mIU/L. Follow up of HBV DNA, HBsAg and anti-HBs is recommended in every three months in the first year; thereafter in every 3-6 month.

Patients with HBV and HIV co-infections

Indication and conduct of HBV therapy is the same as for HIV negative patients. In most cases, simultaneous de novo therapy of HIV and HBV is recommended (TDF, emtricitabine, and a third anti-HIV medication).

If HBV therapy is initiated prior to HIV therapy, ADV or telbivudine should be chosen because they have no confirmed effect on HIV virus. LAM, ETC or TDF monotherapy for HBV is contraindicated without concomitant therapy for HIV in co-infected patients, because as monotherapy they may induce HIV viral resistance due to their anti-HIV activity.

Patients with HBV and HCV co-infections

The titer of HBV DNA is usually low or undetectable in HCV co-infected patients. HCV co-infected patients can be treated for HBV with NAs, according to the guidelines for HBV mono-infection. Furthermore, reactivation of HBV may occur during or after the DAA therapy of HCV; if it occurs, NA therapy is to be initiated.

HCV can also be treated in HBV co-infected patients according to the guidelines for HCV mono-infection. Efficacy is the same as for HCV mono-infected patients. HBsAg, anti-HBs and anti-HBc serologies are necessary before DAA therapy. HBsAg positive patients should receive NA therapy at the same time, because of the HBV infection. This NA therapy must be continued at least 24 weeks after the end of the therapy of HCV.

HBsAg negative but anti-HBc positive patients require strict follow up during HCV therapy: ALT/GPT in every month during the therapy and 1, 3, and 6 months thereafter. If the HCV RNA is negative but ALT/GPT is not normalized or rises during or after HCV therapy, HBsAg and HBV DNA testing are recommended. Co-administration of NA therapy is recommended if HBV flare is confirmed or suspected!

Drug-drug interactions of may occur during simultaneous therapy of HBV and HCV (*Table 6*).

Patients with chronic hepatitis D co-infection

IFN/PEG-IFN is the only evidence-based therapy for HDV infection. Duration of the therapy is one and a half year; in case of a relapse, the therapy should be repeated.

NAs don't have any effect on the replication of the HDV but co-administration of a NA can be recommended if HBV

DNA is $>2\times10^3$ IU/mL consistently or intermittently or other indications of HBV treatment mandate.

After a successful PEG-IFN therapy of chronic hepatitis D (IgM anti-HD and/or HDV RNA negative), therapy must be continued as for chronic HBV infection.

Patients with fulminant or progressing severe acute hepatitis B

NA therapy may be beneficial. Some publications report benefit of LAM therapy, but this is not properly proved in randomized clinical trials yet. ETC, TDF, TAF have excellent anti-HBV potential and low risk of viral resistance should be preferred. Optimal duration of the therapy is unknown, but continuation as long as in case of CHB is reasonable and recommended. Differentiation of real severe acute hepatitis B and from a relapse of CHB can be difficult. Liver biopsy might be necessary. In both cases, NA is the therapy.

HBV infected children

The effectiveness and safety of IFN, LAM, ADV, and entecavir are confirmed for children above 2 years of age.

HBV infected healthcare workers (HCWs)

For HBsAg and HBV DNA positive HCWs, IFN/PEG-IFN, ETC, TDF or TAF is recommended.

HBV infected women who plan pregnancy

No advanced fibrosis (F≤2)

Anti-HBV therapy with a 48 week IFN/PEG-IFN prior to pregnancy may be considered with a 6 months post-treatment interval before pregnancy. Alternatively, therapy of HBV should be postponed after delivery. Proper contraception is mandatory during IFN/PEG-IFN therapy.

Compensated, but advanced liver disease (F3 or F4 fibrosis)

A 48 week IFN/PEG-IFN therapy with a 6 months post-treatment interval before pregnancy is recommended for HBV infected women with advanced fibrosis

Table 6. Potential interactions of recommended NAs and DAAs during concomitant treatment of HBV and HCV

NA	Entecavir	Tenofovir*
HCV therapy (available currently in Hungary)		
Elbasvir+gazoprevir		
OBV/PTV/r+DSV		
Glecaprevir+pibrentasvir		
Ledipasvir+sofosbuvir		
Velpatasvir+sofosbuvir		
Sofosbuvir+velpatasvir+voxilaprevir		Level of tenofovir* can be elevated in the blood. Side effects of tenofovir* must be strictly monitored.

* tenofovir disoproxil fumarate or tenofovir alafenamide fumarate

Green: Clinically significant interactions of drugs are not expected.

Orange: Clinically significant interactions of drugs may occur– but co-administration with close monitoring for interactions is possible if no better option is available.

Red: These drugs are not to be co-administered because the high risk of a clinically significant interactions (does not occur in these cases). Source: <http://www.hep-druginteractions.org/checker>

Abbreviations: **HBV** = hepatitis B virus; **HCV** = hepatitis C virus; **DAA** = direct acting antiviral agents; **NA** = nucleot/side analogue; **OBV/PTV/r+DSV** = ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir

but compensated liver disease. Proper contraception is mandatory during IFN/PEG-IFN therapy. If IFN/PEG-IFN therapy is ineffective or contraindicated, tenofovir therapy to be initiated and to be continued during and after the pregnancy (as long as for CHB treatment), after detailed counseling with the patient (and family) on potential risks and benefits of this therapy during pregnancy (15).

Decompensated liver disease

Childbearing potential is low, pregnancy carries high maternal and fetal risks, INF/PEG-IFN is contraindicated, NAs are either contraindicated or not recommended in first two trimesters of pregnancy. For this reasons, pregnancy is not recommended for HBV infected women with decompensated liver disease. TDF (or ETC) therapy is to be initiated, and liver transplantation is to be considered.

HBV infected pregnant women (12, 13)

According to the FDA, LAM, ADV, and ETC classified into pregnancy risk category C, telbivudine and TDF into category B. IFN/PEG-IFN is contraindicated.

Recommendations for initiating new HBV therapy are identical as for HBV infected women who plan pregnancy. Continuation or discontinuation of an ongoing HBV therapy is to be re-considered and to be counseled with a woman who becomes unexpectedly pregnant. TDF therapy may be continued, while IFN/PEG-IFN, LAM, ADV, or ETC therapy should be switched to TDF (mandatory in fibrosis stage F3 or F4).

To prevent perinatal transmission, in all pregnant women with HBV DNA $>2 \times 10^5$ IU/ml or HBsAg $>1 \times 10^4$ IU/ml, TDF prophylaxis should start at week 24–28 of gestation and continue for up to 12 weeks after delivery.

HBsAg positive mothers are to be strictly followed after delivery, because of the risk of acute flare of HBV hepatitis (even if the HBV infection did not require treatment previously).

Newborns of HBV infected mother

Passive and active immunization of newborn of a HBV infected mother (HBsAg and/or HBV DNA positive) is mandatory in the perinatal period (within 12 hours after birth). However, even with passive and active immunization, the risk of the vertical transmission remains still high ($>10\%$) if viral load of mother is high in the prenatal period. To decreases the viral load and make active plus passive immunization more effective, from week 24–28 of gestation TDF therapy is recommended for pregnant women with HBV DNA $>2 \times 10^5$ IU/ml or HBsAg $>1 \times 10^4$ IU/ml (13). Breast feeding is NOT contraindicated, neither for HBsAg positive untreated women nor during TDF therapy! Concentration of TDF in breast milk is relatively low.

Patients who receive chemotherapy, immunosuppressive or biological therapy, bone marrow or stem cell transplantation (together: interventions)

For patients with either inactive HBV infection (HBsAg positive, no liver damage, no sign of hepatitis) or occult HBV infection (HBsAg negative, anti-HBc positive, no liver damage, no sign of hepatitis) receiving any of such therapies carries a severe risk of reactivation of HBV infection, including fulminant hepatitis. Therefore, HBsAg, anti-HBs and anti-HBc are to be screened prior to any of these interventions. If any of the results is positive, hepatology consultation is recommended. Furthermore, non-immune (seronegative) patients should be actively immunized against hepatitis B.

Table 7. Risks of reactivation of HBV in case of various immunosuppressive and biological therapies

Risk of HBV reactivation	High (>10%)		Intermediate (1-10%)		Low (<1%)	
Anti-HBc positive and	HBsAg pos.	HBsAg neg.	HBsAg pos.	HBsAg neg.	HBsAg pos.	HBsAg neg.
Anti-CD20	X	X				
Anthracyclin derivates	X			X		
High or intermediate doses of oral steroid for ≥ 4 weeks	X			X		
Anti-TNF- α			X	X		
Other inhibitors of cytokines or integrins			X	X		
Tyrosine kinase inhibitors			X	X		
Small dose of oral steroid for ≥ 4 weeks			X			X
Azathioprine, methotrexate					X	X
Intra-articular teroids					X	X
Oral steroid for <1 week					X	X

High dose of steroid: >20 mg/day prednisone or equivalent.

Intermediate dose of steroid: >10 mg/day to ≤ 20 mg/day prednisone or equivalent.

Small dose of steroid: ≤ 10 mg/day prednisone or equivalent.

Abbreviations: **HBsAg** = HBV surface antigen; **anti-HBc** = antibody to the HBV core antigen; **HBV** = hepatitis B virus; **Anti-CD20** = monoclonal antibody to CD20; **anti-TNF- α** = antibody to tumor necrosis factor alpha

Regardless of HBsAg status, PCR for HBV DNA is recommended for all anti-HBc positive patients. (14) For HBsAg and/or HBV DNA positive patients, NA therapy (ETC, TDF or TAF) is to be initiated prior to (preferably) or during such interventions, and to be continued for at least one year after the completion of intervention. In case of rituximab mono- or combination therapy, NA prophylaxis should continue for at least one and a half years after stopping the intervention, and close monitoring should continue for an additional year thereafter. Anti-HBc positive but HBsAg and HBV DNA negative patients are to be strictly followed during and after such interventions: monthly GPT/ALT, and anti-HBs titer every 3 months (if previous anti-HBs titer is above 100 IU/L) or HBV DNA level every 3 months if anti-HBs is below 100 IU/L.

If regular follow up of HBV DNA is not available or the anti-HBs titer is below 100 IU/L, NA prophylaxis is recommended for all anti-HBc positive, HBsAg negative patients who receive rituximab and/or combination chemotherapy because of a malignant hematologic disease (15, 16, 17).

NA prophylaxis is also recommended for anti-HBc positive, HBsAg and HBV DNA negative patients who receive bone marrow or stem cell transplantation (independently of the titer of anti-HBs) (18).

ETC, TDF or TAF is recommended for prophylaxis; LAM can only be used if its duration is not longer than one year. Duration of prophylactic NA therapy is to be consulted between the haematologist(s) and hepatologist(s).

In case of HBV reactivation, NA therapy is to be initiated, and to be continued for at least one and a half years after completion of intervention.

Table 7 and *Table 8* show the risks and recommendations for patients who receive immunosuppressive or biological therapy (19, 20, 21).

Patients on hemodialysis or after kidney transplantation

Either a NA or IFN/PEG-IFN therapy can be chosen for patients with chronic kidney disease. ETC is the optimal therapy for kidney transplanted patients – IFN/PEG-IFN is contraindicated.

Patients with extrahepatic manifestations

IFN, PEG-IFN or a NA can be considered for HBsAg positive and/or HBV DNA positive patients with HBV-related extrahepatic manifestations. However, IFN/PEG-IFN may be even unfavorable, harmful, or contraindicated in certain immune-mediated extrahepatic manifestations.

In special cases, NA therapy combined with plasmapheresis may increase effectiveness.

Conclusions

HBV infection can cause severe (even fatal) acute hepatitis, and may lead to end stage liver disease as well as to HCC (even in patients with otherwise not relevant liver disease). These outcomes and related financial burden can be greatly reduced with immunization and screening programs, and with effective therapies.

The incidence, and – in a smaller extent – the prevalence of HBV have been recently reduced in countries with immunization programs, including Hungary. Unfortunately, prevalence is still significant in non-immunized individuals (born before 1986 in Hungary). Extension of immunization program to yet not included populations – especially for those at risk – is at upmost importance, and may prove cost-effective from health-economy and societal aspects. As of therapy, it is considered effective if replication of HBV is blocked completely, or reduced to a minimal level. If it is

Table 8. Recommendations for anti-HBc positive patients who receive biological or immunosuppressive therapy

Treatment	HBsAg pos.	HBsAg neg.	HBsAg and HBV DNA neg.	
	HBV DNA pos. or neg.	HBV DNA pos.	anti-HBs: <100 IU/L	anti-HBs: >100 IU/L
Anti-CD20 or anthracyclin derivates	NA	NA	NA	Obs1*
Systemic corticosteroids ≥4 weeks, or anti-TNF-alpha, other cytokine, integrin, or tyrosine kinase inhibitors	NA	NA	Obs1	Obs1
Azathioprine, methotrexate	NA	Obs1	Obs1	Obs1
Intra-articular corticosteroid or high dose (> 20 mg/die) of systemic corticosteroid <4 weeks	Obs2	Obs2	NAR	NAR
Small or intermediate dose (≤20 mg/die) of systemic corticosteroid <4 weeks	Obs3	Obs3	NAR	NAR

NA: initiate ETC or TDF or TAF; Obs1 = ALT/GPT at weeks 2 and 4, thereafter monthly, and HBV DNA titer and/or anti-HBs in every three months; Obs2 = ALT/GPT on weeks 2 and 4, thereafter monthly for three months, and HBV DNA at month 3; Obs3 = ALT/GPT at weeks 2 and 4.

* Exception: NA therapy is recommended for onco-haematology patients who receive rituximab in mono- or combination therapy.

Abbreviations: **NA** = nucleotide analogue; **ETC** = entecavir; **TAF** = tenofovir alafenamide fumarate; **TDF** = tenofovir disoproxil fumarate; **Anti-CD20** = antibody to CD20; **anti-TNF-α** = antibody to tumor necrosis factor alpha; **HBsAg** = HBV surface antigen; **anti-HBc** = antibody to the HBV core antigen; **anti-HBs** = antibody to the HBV surface antigen; **HBV** = hepatitis B virus; **DNA** = deoxyribonucleic acid; **Obs** = observation; **NAR** = no action required; **ALT/GPT** = alanine transaminase

Abbreviations

- › ADV = adefovir
- › ALT/GPT = alanine transaminase
- › anti-HBc = antibody to the HBV core antigen
- › anti-HBe = antibody to the HBV e antigen
- › anti-HBs = antibody to the HBV surface antigen
- › anti-HD = antibody to the HDV
- › AST/GOT = aspartate aminotransferase
- › CHB = chronic viral hepatitis B
- › CHC = chronic viral hepatitis C
- › CHD = chronic viral hepatitis D
- › CLD = chronic liver disease
- › DNA = deoxyribonucleic acid
- › ETC = entecavir
- › F0, F1, F2, F3, F4 = stages of fibrosis (Metavir score)
- › HAI = hepatitis activity index
- › HAV = hepatitis A virus
- › HBsAg = HBV surface antigen
- › HBeAg = HBV e antigen
- › HBV = hepatitis B virus

- › HCC = hepatocellular carcinoma
- › HCV = hepatitis C virus
- › HCW = health care workers
- › HDAg = HDV antigen
- › HDV = hepatitis D virus
- › IFN = interferon alpha
- › LAM = lamivudine
- › LS = liver stiffness
- › NA = nucleotide analogue
- › NEAK = Nemzeti Egészségbiztosítási Alap Kezelő (National Health Insurance Fund)
- › PCR = polymerase chain reaction
- › PEG-IFN = pegylated interferon alpha
- › RNA = ribonucleic acid
- › stdIFN = standard interferon
- › TAF = tenofovir alafenamide fumarate
- › TDF = tenofovir disoproxil fumarate
- › US = ultrasound examination
- › DAA = direct acting antiviral agents
- › OGYÉI = Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (National Institute of Pharmacy and Nutrition)

achieved, risk of complications is low, workability and life-expectancy are close to non-infected individuals. Effective therapies are basically available in Hungary. However, complete "cure" of HBV with registered therapies is nowadays not possible.

Early recognition and per guideline treatment of HBV infection require organized high-scale screening programs.

Without such programs, reduction of HBV incidence and related mortality goal set by WHO cannot be achieved in Hungary by 2030.

Acknowledgments

We express our gratitude to Árpád Kiss (Satco Ltd) for his technical assistance in the preparation of this paper.

Irodalom

1. Horváth G, Gerlei Zs, Gervain J, et al. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B and D. Hungarian national consensus guideline from 17 September 2017 (A B- és D-vírus hepatitis diagnosztikája, antivirális kezelése. Magyar konszenzusájánlás). Orv Hetil 2018; 159(Suppl 1): 24–37. DOI: 10.1556/650.2018.31004
2. Hungarian Ministry of Human Resources. Management of chronic B and D hepatitis. Protocol for the Hungarian Ministry of Human Resources (A Nemzeti Erőforrás Miniszterium Szakmai Protokollja a B- és D-hepatitis kezeléséről). Egészségügyi Közlöny 2011; 61(7): 1379–1385. www.kozlonyok.hu/kozlonyok/Kozlonyok/6/PDF/2011/7.pdf (Hungarian) DOI: 10.1556/650.2017.30689
3. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 2017; 67: 370–398. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
4. Terrault NA, Lok SF, McMahon J, et al. Update on prevention, diagnosis and treatment of chronic hepatitis B AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. Hepatology 2018; 67: 1560–1599. DOI: 10.1002/hep.29800.
5. Horváth G. New drugs for the treatment of chronic hepatitis B and interdisciplinary aspects of chronic hepatitis B virus infection (A hepatitis B vírusfertőzés új gyógyszerei és interdiszciplináris vonatkozásai). Orv Hetil 2013; 154: 1142–1150. (Hungarian) DOI: 10.1556/OH.2013.29625
6. Pár A, Pár G. Non-invasive fibrosis assessment in chronic hepatitis C: aspartate-aminotransferase to platelet ratio index (APRI) and transient elastography (FibroScan). (Nem invazív fibrosisdiagnosztika kronikus C-hepatitisben: aszpartat-aminotransferáz/ thrombocyta hanyadosindex (APRI) és tranzisz elasztográfia (FibroScan)). Orv Hetil 2010; 151: 1951–1955. (Hungarian) DOI: 10.1556/OH.2010.28978
7. Horváth G. New non-invasive tool for assessment of liver fibrosis: transient elastography. (A májfibrosis meghatarozásának új, noninvazív módszere: tranzisz elasztográfia) (FibroScan). Orv Hetil 2011; 152: 860–865. (Hungarian) DOI: 10.1556/OH.2011.29094
8. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA 2006; 295: 65–73. DOI: 10.1001/jama.295.1.65
9. Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. Lancet 2013; 381: 468–475. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61425-1.
10. Shim JH. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. J. Hepatol 2010; 52: 176–182. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.11.007.
11. Brouwer WP, Xie Q, Sonneveld MJ, et al. Adding pegylated interferon to entecavir for hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B. A multicenter randomized trial (ARES study). Hepatology 2015; 61: 1512–1522. DOI: 10.1002/hep.27586.
12. Bzowej NH. Hepatitis B therapy in pregnancy. Curr Hepat Rep 2010; 9: 197–204. DOI: 10.1007/s11901-010-0059-x
13. Han GR, Cao MK, Zhao W, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. Br J Hepatol 2011; 55: 1215–1221. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.02.032.
14. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, et al. Occult hepatitis B virus infection. J Hepatol 2007; 46: 160–170. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.10.007
15. Evans AM, Jovanovic BD, Su YC, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. Ann Oncol 2011; 22: 1170–1180. DOI: 10.1093/annonc/mdq583.
16. Lazarus G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. Br J Haematol 2007; 136: 699–712. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06465.x
17. Marzano A, Angelucci E, Andreone P, et al. Prophylaxis and treatment of hepatitis B in immunocompromised patients. Dig Liver Dis 2007; 39: 397–408. DOI: 10.1016/j.dld.2006.12.017
18. Vigano M, Vener C, Lampertico P, et al. Risk of hepatitis B surface antigen seroreversion after allogeneic hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant 2011; 46: 125–131. DOI: 10.1038/bmt.2010.70
19. Lok ASF, Bonis PAL. Hepatitis B virus reactivation associated with immunosuppressive therapy. Available: <http://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-reactivation-associated-with-immunosuppressive-therapy>.
20. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, et al. New Guidelines for Managing Hepatitis B Reactivation During Immunosuppressive Therapy. Gastroenterology 2015; 148: 215–219. (available: <http://www.medscape.com/viewarticle/843497>).
21. Perillo PR, Gish R, Falk-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on Prevention and Treatment of Hepatitis B Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy. Gastroenterology 2015; 148: 221–244. (available: [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(14\)01330-4/abstract](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(14)01330-4/abstract)) DOI: 10.1053/j.gastro.2014.10.038

Highlights from Gastro Update Europe 2019

Budapest, June 14–16. 2019

■ Guido NJ Tytgat

Department Gastroenterology-Hepatology, Amsterdam UMC, AMC, Meibergdreef, 1105 AZ Amsterdam, Netherlands

Correspondence: g.n.tytgat@amsterdamumc.nl

This narrative review summarizes a selection of recent, clinically-important novel gastrointestinal developments, presented and discussed at the European Gastro Update In Budapest. The selected topics reflect what the distinguished faculty considered of vital importance to be communicated to the astute busy gastro-hep clinician, who is eager to stay well informed of important novel developments in his discipline. Whenever appropriate a personal comment or addition was added to further raise the educational value of this review. Given its narrative character, statements and conclusions are largely expert opinion-based and referencing is limited to the selected images.

Novel upper gastrointestinal developments

Prof Peter Malfertheiner

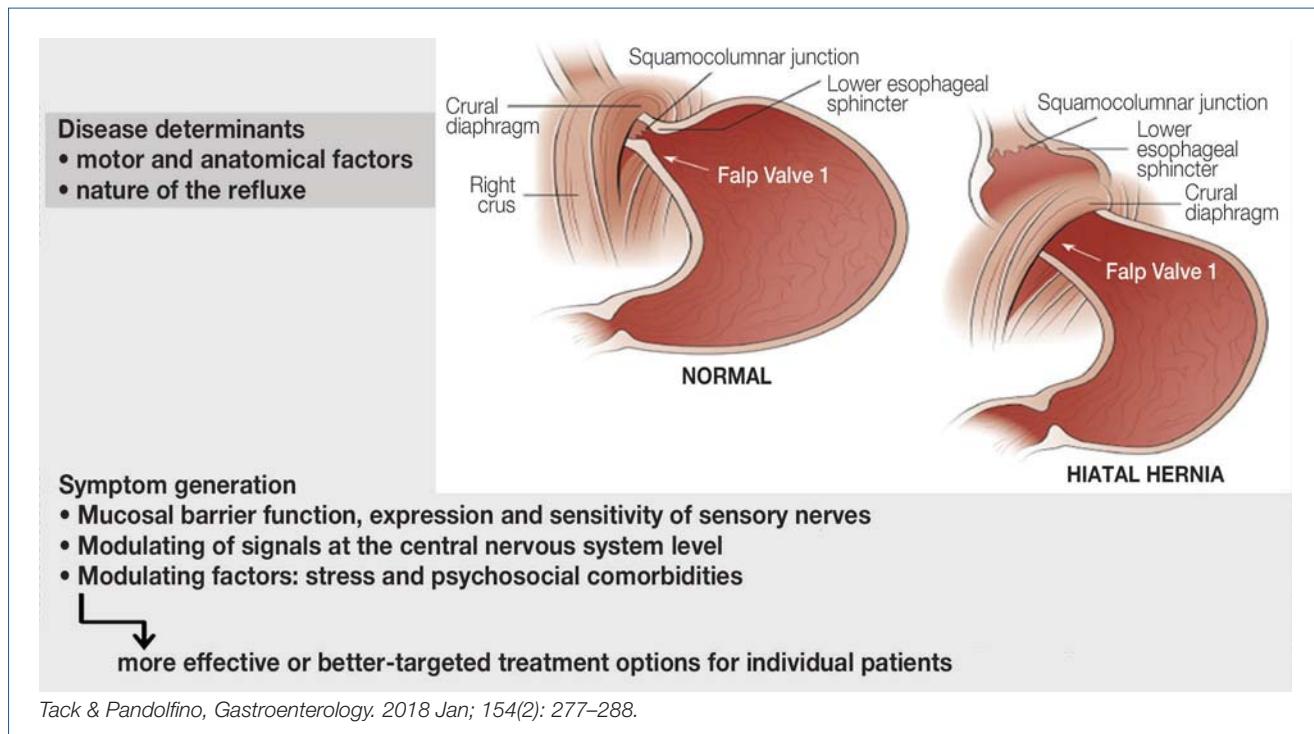
Gastro-esophageal reflux disease (GERD) may well be further increasing as *H. Pylori* infection risk continues to fall. Pathophysiological concepts, summarized in the figure below remain essentially unchanged (*Fig. 1*) but there is increasing interest in the concomitant role of functional dyspepsia with mucosal gastro-duodenal inflammation, delayed gastric emptying and impaired gastric accommodation, all favoring transient sphincter relaxations, together with enhanced sensitivity.

Hypersensitivity appears, in part, related to altered afferent signaling and aberrant sensory characteristics. Whereas infusion of menthol in the esophagus evoked a mild cold sensation in healthy subjects, this was perceived as rather painful heartburn in GERD patients. Refractoriness to proton pump inhibition (PPI) (esomeprazole 40 mg/d/8w) remains a challenging problem and deserves prolonged multichannel impedance-pH investigation. As shown in an Italian study, only one third of such patients had non-erosive reflux disease (+acid exposure time and +symptom association probability), the others suffered from reflux hypersensitivity (normal acid exposure time) or from functional heartburn. For those true non-responders, more profound acid suppression with a potassium-competitive acid blocker (pCAB) would be an option. As shown in the figures below, the mechanism of action of pCABs differs from that of PPIs (*Fig. 2*, *Fig. 3*). A recent Ja-

panese study in PPI-refractory patients showed normalization of esophageal acid exposure in 46%, together with symptom improvement and healing of esophagitis with 20 mg/d vonoprazan. For the time being pCABs are not (yet) available in Europe.

Regurgitation, particularly when severe, may also be refractory even to high-dose PPI therapy and calls for other approaches, such as endoscopic fundoplication, magnetic sphincter augmentation, or standard antireflux surgery.

Esophageal columnar metaplasia (Barrett) continues to raise major clinical interest and controversy. Whether all patients with Barrett esophagus, also those that are asymptomatic should enter a surveillance program to detect early neoplasia, is not answered in a uniform way in the currently existing guidelines. It is also somewhat controversial whether acid suppression with PPIs decreases the cancer risk because PPIs are commonly prescribed for reduction of heartburn symptoms. In support of non-stop acid suppression was a recent nested case-control study in 300 American veterans showing a 41% reduction in esophageal adenocarcinoma in PPI users. Can chemoprevention be further improved by combining PPIs with aspirin? The long-awaited results of the large British AspECT chemoprevention study, which randomized 2,557 patients to low-(20 mg/d) or high-dose (40 mg × 2/d) esomeprazole with or without 300 mg aspirin/d, followed for a median 8.9 years, were recently published. High-dose PPI was superior to low-dose PPI in delaying the combined end point of [all-cause mortality, high-gra-

Figure 1. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease (1)

Tack & Pandolfini, *Gastroenterology*. 2018 Jan; 154(2): 277–288.

de dysplasia or adenocarcinoma]. Aspirin was not significantly associated with a decreased risk of the combined outcome. It would appear that the benefit of the study was largely related to a reduction of all-cause mortality. What does this all mean for clinicians? For the time being clinicians should try to stratify patients in a low or high risk category using the common clinical/endoscopic cha-

racteristics. Low risk patients should be advised to stop smoking, moderate the diet and receive chemoprevention with (high dose) PPI and aspirin. High risk patients should enter an endoscopic surveillance program and be treated whenever dysplastic/neoplastic changes develop with endoscopic resection and/or radiofrequency ablation or other alternative modalities. Remember that it is not unusual that only about half of the clinicians adhere to established guidelines.

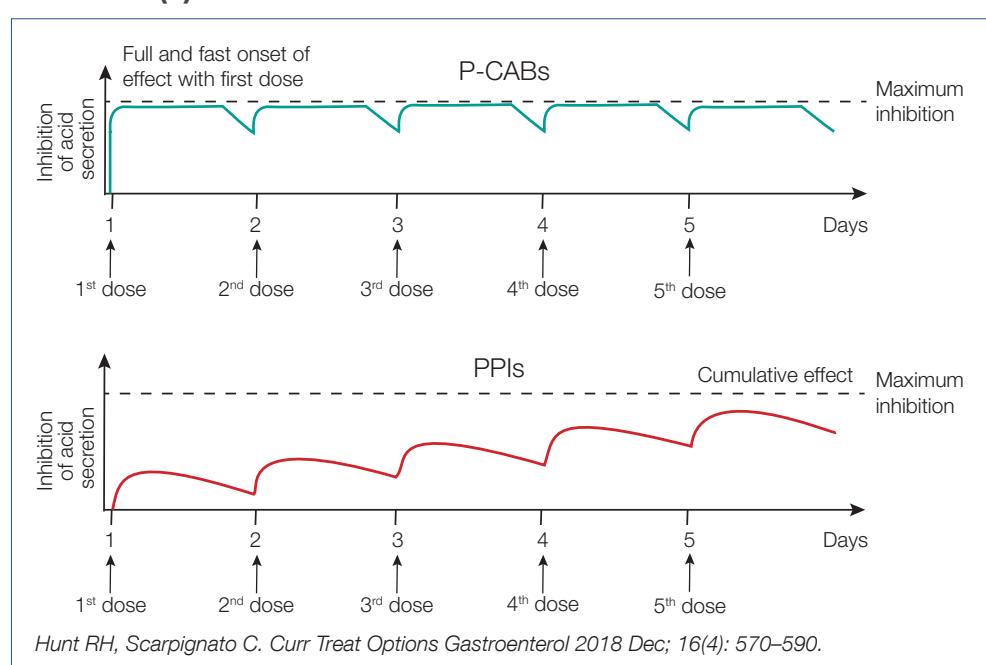
Inappropriate polypharmacy, especially in older people, imposes a substantial burden of adverse drug events, ill health, disability, hospitalization and even death. It was estimated that 30% of American elderly consumed 5–9 pills per day. PPIs, of which the consumption is still rising, were often included. When correctly prescribed PPIs play an essential therapeutic role in medicine. A recent high-quality systematic review and meta-analysis demonstrated the substantial benefits of PPI treatment. Over 140,000 patients were analysed in 580 prevention trials, 233 healing trials and 36 bleeding trials. Compared to controls and other gastro-protectants, PPIs were overall 5 times more effective in reducing risk and 5 times more effective in tissue improvement/healing. This glamorous result needs to be balanced with the negative consequences of long-term PPI induced acid suppression, particularly when related to enhanced esophageal and gastric cancer risk as discussed in last year's highlight. Despite all critical comments and study shortcomings, it would seem sensible to add neoplasia to well-known list of adverse events, shown in the figure below (Fig. 4).

The enhanced gastric cancer risk of long-term acid suppression may well be related in part to gastric dysbiosis and perhaps to chronically elevated gastrin levels. Inte-

Figure 2. P-CABs (vonoprazan, revaprazan) and PPIs Main Differences in the Mechanism of Action (2)

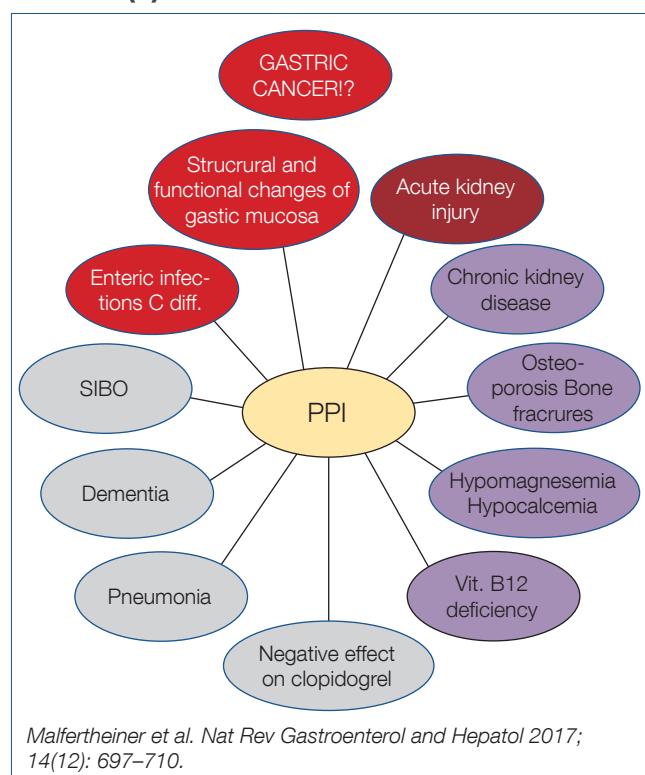
P-CABs	PPIs
Acts directly (after protonation) on the H ⁺ , K ⁺ -ATPase enzyme	Requires transformation to the active form, sulphenamide
Super-concentrates in parietal cell acid space (100,000-fold higher than in plasma)	Concentrate in parietal cell acid space (1000-fold higher than in plasma)
P-CABs binds competitively to the K ⁺ binding site of H ⁺ , K ⁺ -ATPase	Sulphenamide binds covalently to H ⁺ , K ⁺ -ATPase
Reversible binding to the proton pump	Irreversible binding to the proton pump
Duration of effect related to half-life of drug in plasma	Duration of effect related to half-life of the sulphenamide-enzyme complex
Full effect from the first dose	Full effect after repeated doses

Hunt RH, Scarpignato C, *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018 Dec; 16(4): 570–590.

Figure 3. Time course of acid inhibition by P-CABs and PPIs: computer simulation (2)

Hunt RH, Scarpignato C. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2018 Dec; 16(4): 570–590.

restingly, in one study the enhanced risk was only seen in those individuals who were not taking additional Aspirin. Clinicians should be aware of the above-mentioned association studies, while realising that randomized controlled trials are impossible and that association studies are always prone to known and unknown confounders. Anyhow, the main message of all these studies is that chronic profound (PPI-induced) acid suppressant therapy

Figure 4. PPI and adverse events Ongoing debates (3)

should only be prescribed for the proper indications, realising that a very substantial percentage of PPI prescriptions, also in the elderly, are inappropriate. Eosinophilic esophagitis prevalence is rising also in the Far East, becoming the leading cause of esophageal food impaction in children and young adults. The prevalence, calculated in 24 studies is now ~34/100.000. Note that a proper diagnosis does no longer require disease resistance to PPI therapy, as up to 60% of genuine eosinophilic esophagitis patients respond to PPIs, presumably based at least in part upon their anti-inflammatory activity.

The terminology of PPI-responsive esophageal eosinophilia should therefore be omitted in clinical practice. The updated international consensus diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis includes: – symptoms of esophageal dysfunction – at least 15 eosinophils per high-power field (~60/mm²) and – comprehensive exclusion of other disorders that could contribute to esophageal eosinophilia. The most important pathogenetic features are summarized in the figure below (Fig. 5).

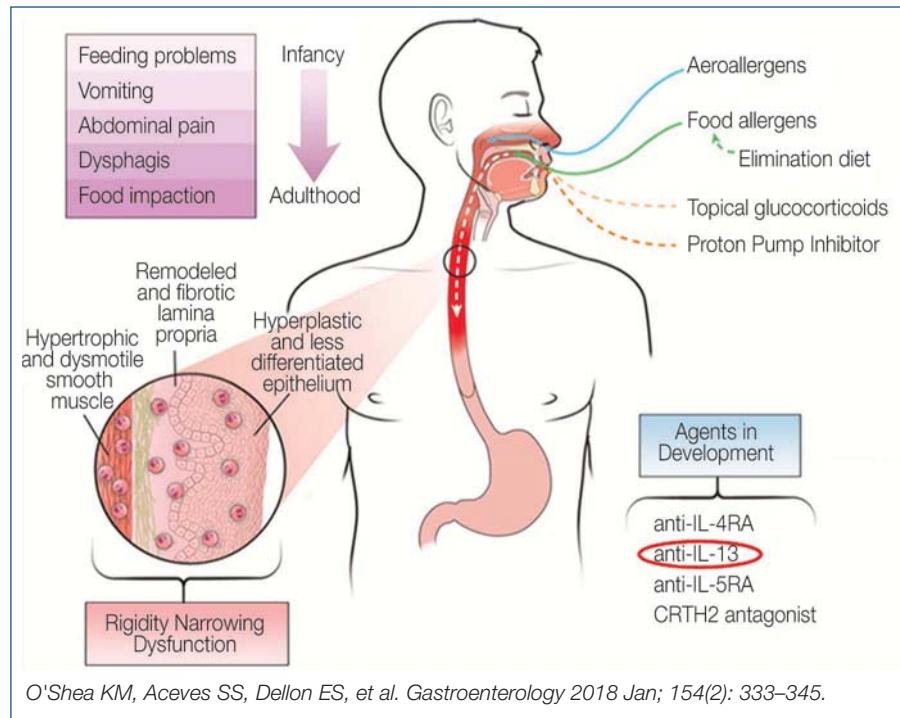
According to a systematic review, *H. Pylori* exposure was associated with a 37% reduction in the risk of eosinophilic esophagitis. This finding fits with the observation that exposure to *H. Pylori* early in life skews immune responsiveness more in the T helper 1 direction than in the pro-allergy T helper 2 direction. Medical therapy usually starts with PPIs, followed by corticosteroids if PPIs fail. A recent 8 week controlled trial comparing oral viscous budesonide with fluticasone inhalation revealed equal reduction in mucosal eosinophilia and improvement in dysphagia. Two important drivers of eosinophilic activation are IL-5 and IL-13. A monoclonal antibody targeting IL-5 has already been shown to be efficacious. Novel is the experimental evaluation of a monoclonal antibody against IL-13 which was also shown to be efficacious in reducing esophageal eosinophilia and in reducing symptomatology, deserving further evaluation. Not discussed at the meeting but important to mention is the renewed interest in empiric elimination diet to decrease the allergenic load. It all started with the step-down six-food elimination diet, followed by 4-food and the 2-food elimination diet (the 6-4-2 system) with the gradual re-introduction of nutrients, a costly time-consuming laborious procedure. A more rational, patient-friendly approach, decreasing the endoscopic burden, was launched in Spain, the (2-4-6) step-up protocol, thus

starting with the 2-food (milk, wheat) elimination diet (which was effective in ~40%, the majority related to avoidance of milk or dairy) with sequential elimination of other food items. Ultimately, there will be a sequence of eliminations: (dairy), (+wheat), (+egg), (+soy/legumes), (+nuts, seafood), (+beef/corn). In practice, successful dietary therapy demands substantial patient education, engagement and motivation to adhere to the elimination diet.

It is common knowledge that *H. Pylori* infection is associated with multiple gastroduodenal and extra-intestinal manifestations. In a recent important meta-analysis the role of *H. Pylori* infection was evaluated in low-dose Aspirin users. In infected individuals, the risk of Aspirin-induced ulceration rose by almost 70% and in the absence of protective acid suppressants, by almost 100%. Low-dose Aspirin, variably defined in the literature is not innocent therapy. I wonder to what extent chronic low-dose Aspirin may be related to the common anemia seen in the elderly.

Most of the information of *H. Pylori* eradication in the prevention of gastric cancer was generated in the Far East. Now, also data from a western population became available. A population based cohort of over 95,000 individuals with eradication of the infection was followed; overall 0.1% developed gastric cancer. The risk decreased gradually with incidence ratios of 8.6 after 3-5 y and 0.3 after 5-7.5 y of follow-up, confirming the gradual suppression of gastric cancer development. Similar results were seen in asymptomatic individuals from a health screening program; compared to controls the risk of gastric cancer expressed as hazard ratio's (HR) was 4.12 and dropped to 2.73 in those after *H. Pylori* eradication. One may readily assume that such cancer protective effect is related to the gradual improvement of atrophic gastritis and even (partial) reversibility of intestinal metaplasia after eradication of the infection. Such phenomenon may also explain the prevention of metachronous gastric cancer shown in a randomized trial of 470 patients after endoscopic removal of early gastric cancer. Metachronous cancer developed in 7% in the eradication group versus 13% in the placebo group, again paralleled by improvement in atrophy in respectively 48% versus 15%. Despite some recent publications from the western world, it is still unclear whether population screening for *H. Pylori* infection and serologic screening for pre-neoplastic gastric mucosal atrophy/metaplasia is warranted. Should serologic screening be encouraged in combination with screening for colorectal neoplasia in individuals above 59 y in western societies that have low or intermediate risk of gastric

Figure 5. Pathogenesis of eosinophilic esophagitis (4)



O'Shea KM, Aceves SS, Dellow ES, et al. Gastroenterology 2018 Jan; 154(2): 333-345.

cancer? Should fecal occult blood screening be combined with stool *H. Pylori* antigen screening?

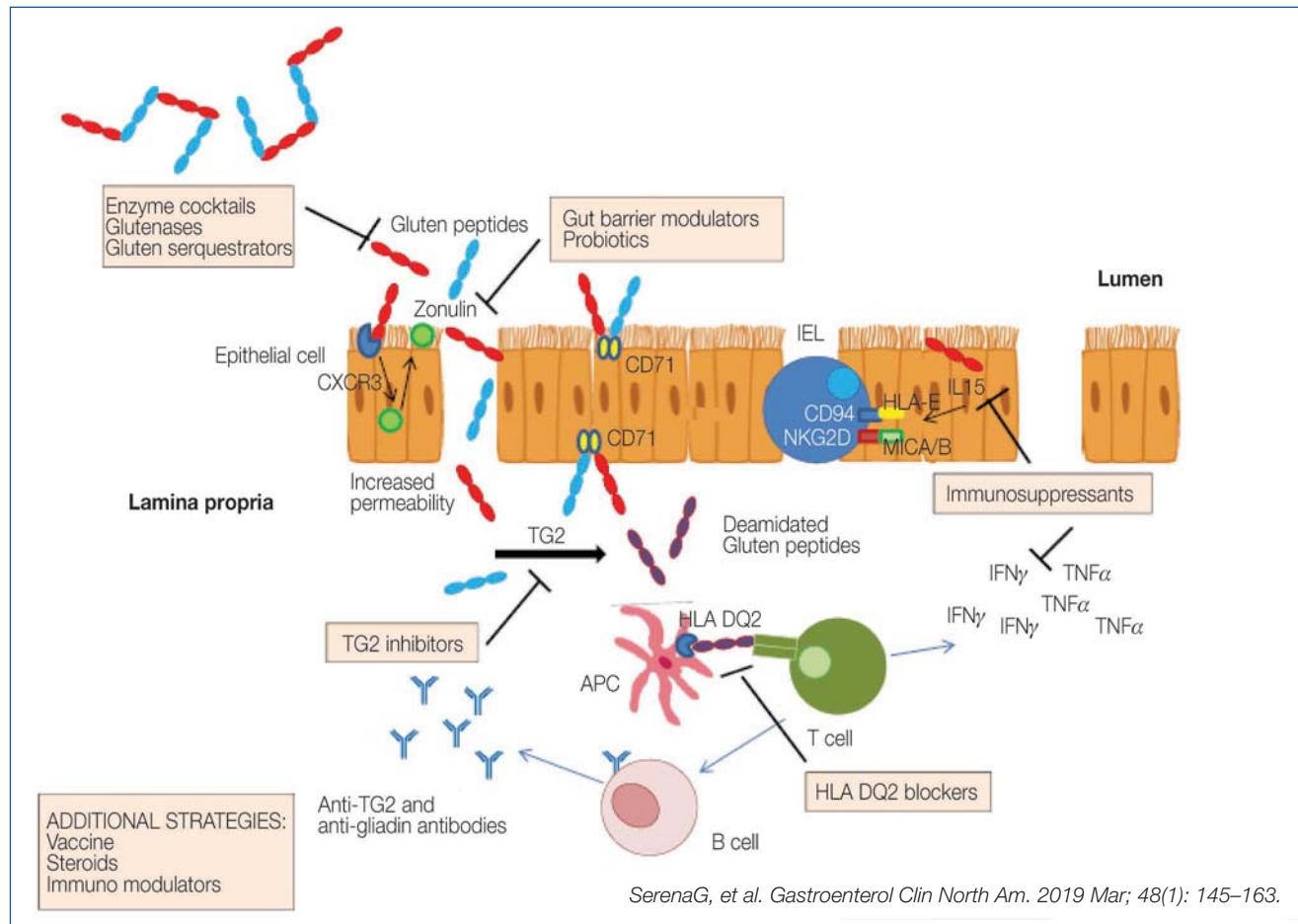
The drama with the rising antimicrobial resistance, particularly for clarithromycin, metronidazole and levofloxacin continues. Successful therapies for infectious diseases should ideally be susceptibility-based but this involves extra costs and effort compared to empiric therapies. This dilemma was recently studied in a controlled trial involving 382 patients, randomized to 14 d empiric quadruple therapy (esomeprazole, bismuth, amoxicillin, metronidazole) versus susceptibility-guided therapy, with respective eradication rates per protocol of 97.6% versus 97.7% and per intention-to-treat of 85.4% versus 91.6, a non-significant difference. It remains difficult to recommend susceptibility-based treatment for first-line therapy in clinical practice until such therapy is proven to be superior and cost-effective. Perhaps all this will change if the initial remarkable eradication results with 14 d dual therapy with high-dose esomeprazole and amoxicillin can be reproduced in other cohorts in the west. The results mirror the high eradication also obtained with dual therapy with the pCAB vonoprazan and amoxicillin. It would certainly be progress if such dual therapy would be effective because resistance to amoxicillin is almost negligible; the only problem would be penicillin allergy.

Small bowel diseases and infections

Prof Gerhard Rogler

Celiac disease is thought to affect 1% of the western population. HLA haplotypes DQ2 and DQ8 are present in over 90% of the celiac patients compared to ~40% in the general population. Celiac disease may be associated with other autoimmune diseases. In addition to intestinal symp-

Figure 6. Current strategies for non-dietary treatment of celiac disease (5)



toms, celiac disease may be complicated by vitamin and trace mineral deficiencies, bone disease and malignancy. Non-celiac gluten intolerance/sensitivity and seronegative celiac disease have recently been described. Perhaps enterovirus infection may increase the risk of developing celiac disease. Monthly stool samples from Norwegian DQ2/DQ8 positive children were checked starting from age month 3 to 36 for enterovirus and adenovirus using RT-PCR. After a mean of ~10 y, celiac disease was diagnosed in 25 of 220 children. Enterovirus was found in 17% of the stool samples and was significantly more frequent in samples collected before development of celiac disease antibodies. Such data are quite intriguing and ask for more information to fully understand the way early viral infection leads to celiac enteropathy in predisposed individuals.

A meticulously followed gluten-free diet is so far the only treatment to antagonize the chronic inflammatory tissue destruction. An important recent study revealed that chronic inflammation permanently reconfigures the tissue-resident lymphocytic compartment. Normally there is a stable tissue-resident lymphocyte population which plays a key role in immune surveillance. In celiac disease, gluten-induced inflammation triggers a depletion of such naturally occurring intraepithelial lymphocytes. Exclusion of dietary gluten appears insufficient to reconstitute this important subset of intraepithelial lymphocytes. Clinicians should be aware of the extensive differential diagnosis in celiac-

like mucosal abnormalities; conditions accompanied by enhanced intraepithelial lymphocytosis include: NSAID or PPI consumption, Giardia or Cryptosporidium infection, immunodeficiency disorders, bacterial overgrowth, IBS etc.; conditions accompanied by villus atrophy with or without intraepithelial lymphocytosis include: angiotensin receptor blocker-associated enteropathy (olmesartan etc.), mycophenolate mofetil, autoimmune enteropathy, immunodeficiency disorders, eosinophilic disorders, chemoradiation etc. Olmesartan-associated enteropathy is an under-diagnosed cause of diarrhea, weight loss and pancreatic malabsorption. Lifelong strict gluten-free diet therapy is demanding, which explains the many strategies for non-dietary treatment which are currently being explored as exemplified in the figure below (Fig. 6).

Hopefully some results of the many ongoing trials will lead to clinically useful application in the future. The American Gastroenterology Association recently published a clinical practice update on diagnosis and monitoring of celiac disease. What follows is a selection of the recommendations. High tissue transglutaminase (tTG-IgA) levels are reliable for diagnosing active disease. When celiac disease is suspected but biopsies are negative, positive tTG-IgA should lead to repeat biopsy sometime in the future. When patients have already started a gluten-free diet before a proper diagnosis was made, it is suggested that the patient goes back to a normal diet with three slices of wheat bread

daily for 1-3 months before repeat determination of tTG-IgA. A biopsy-avoiding diagnostic pathway was schematically suggested as shown in the figure below (Fig. 7). There is a rising interest for 'point of care' testing for several diseases, also for celiac disease with Simtomax, which detects IgA and IgG antibodies against deamidated gliadin peptides. This test was prospectively evaluated in over 1,000 German patients, of whom 4.1% had celiac disease. Simtomax's sensitivity and specificity were respectively 79% and 94%, and positive and negative predictive value 37% and 99%, therefore unsuitable as a screening test in routine clinical practice.

Non-celiac gluten sensitivity, detected by controlled gluten challenge, may be present in a minority of all those avoiding gluten containing food (the gluten hype). Avoiding wheat products in such patients not only lowers the gluten intake but also the amount of FODMAPs, which may contribute to the symptom improvement. Yet a mild gluten-triggered immune reaction may also be ongoing in those sensitive individuals as suggested by higher numbers of intraepithelial CD3+ T-cells and lamina propria CD45+ cells and eosinophils in duodenal mucosa. More detailed studies are necessary before we understand the pathophysiological differences between celiac disease and gluten/wheat sensitivity.

Campylobacter jejuni is the leading cause of foodborne bacterial enteritis in humans. As shown in a large German study, consumption of chicken meat (74%) and eating out were the most important factors for campylobacter infection. Problematic is the rising antimicrobial resistance. In Japan, the ciprofloxacin resistance rose in ~10 y from 35% to 42%. Also in a Turkish cohort, campylobacter isolates were found to be resistant to ciprofloxacin (74%), tetracyclin (25%) and erythromycin (6%). In a French cohort, quinolone resistance rose from 48% to 55%. These are alarming figures making erythromycin or azithromycin now the treatment of choice. Prevention is crucial and only

possible by meticulous avoiding of food contamination via raw chicken meat during food preparation.

Also non-typhoidal salmonella bacteraemia is increasing especially in the elderly, as shown in a recent British study. Note that 34% of the bacteraemia isolates were resistant to a first-line antibiotic regimen, frequently quinolone. Death occurred in 12% of the (most often) elderly patients. Other studies also pointed to the steady rise of plasmid-mediated quinolone resistance in human non-typhoidal salmonella infections.

The frequency of *Clostridioides difficile* (a gram-positive, spore-forming anaerobic bacterium) is increasing worldwide. The infection may lead to severe life-threatening (pseudomembranous) colitis. The most important risk factors include antibiotic therapy, old age and hospital stay. Diagnosis is based on toxin detection in stool. Toxin A is an enterotoxin damaging the mucosal barrier function and stimulating intestinal secretion, and toxin B is a cytotoxin-driving inflammation. Antibiotic therapy of choice is based on vancomycin, fidaxomicin and, less so, metronidazole. In severe or recurrent or refractory patients, fecal microbiota transplantation may be successful in >90%. In successfully treated patients, a rapid and sustained stool enrichment was seen with microorganisms producing a bile salt hydrolase. This hydrolase converts taurocholic acid, a potent trigger for *C. difficile* germination, to cholic acid and deoxycholic acid, potent inhibitors of *C. difficile* growth. New British Society of Gastroenterology guidelines include the following statements:

- sterile 0.9% saline should be considered as an appropriate diluent for fecal transplant production and cryoprotectant, such as glycerol should be added for frozen preparations;
- >50 g stool, should be used per transplant preparation – stool should be mixed 1:5 with diluent to make the emulsion;
- homogenisation and filtration of the preparation should be undertaken in a closed disposable system.

Figure 7. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease (6)

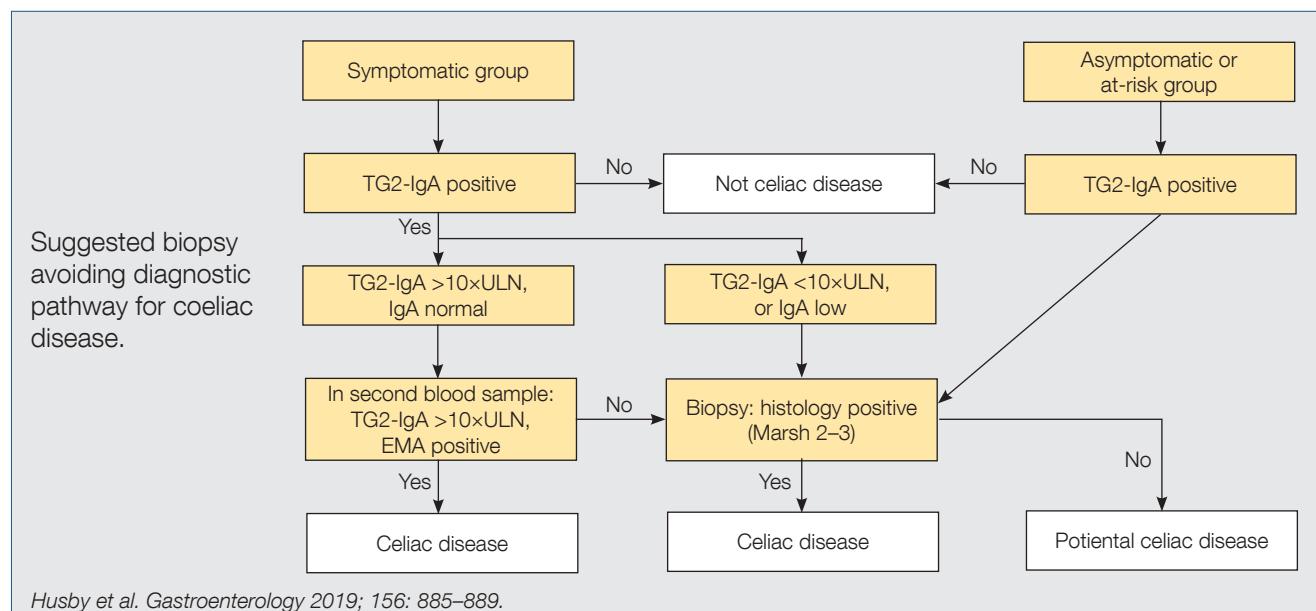
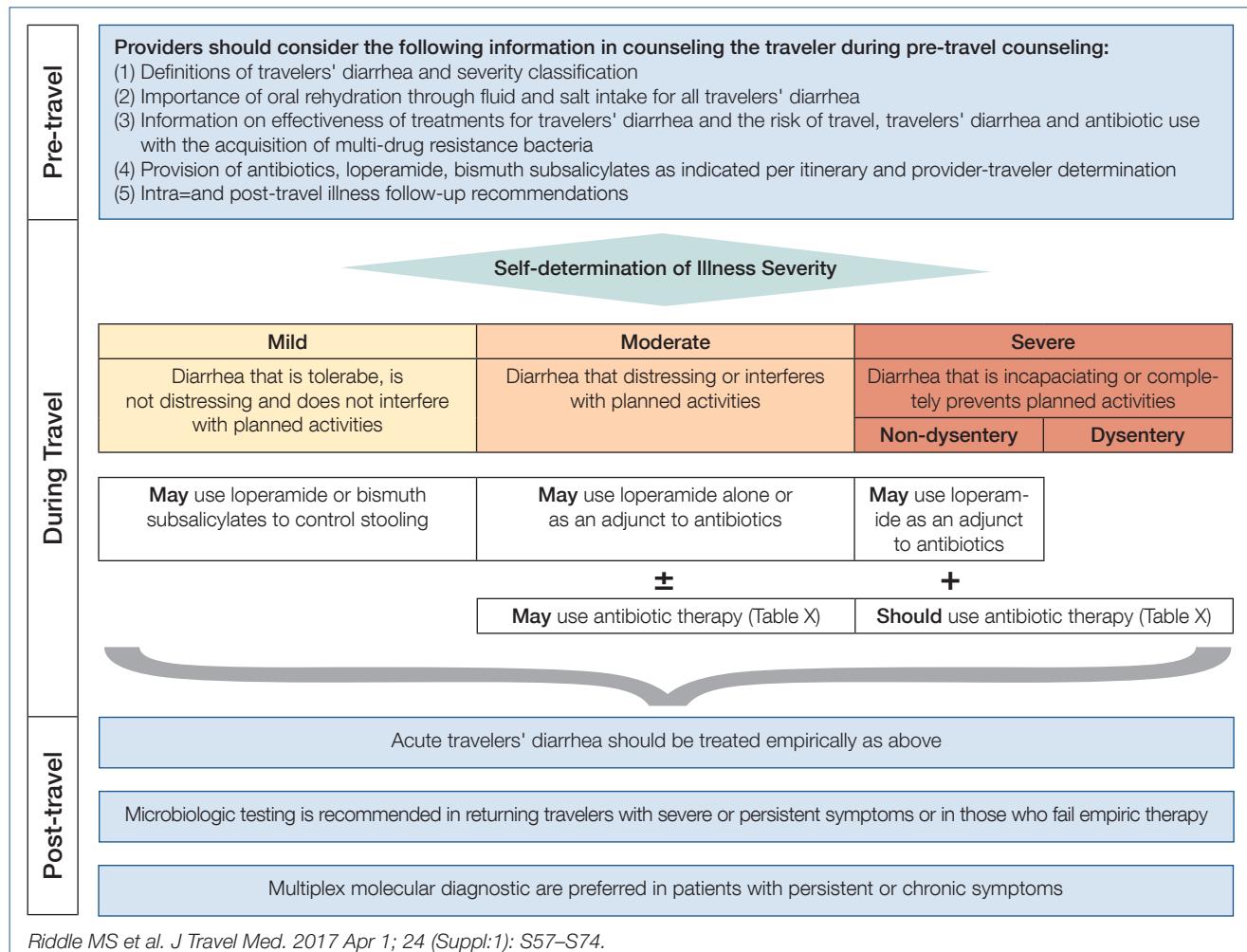


Figure 8. Recent overall recommendation for traveller's diarrhea (7)

Riddle MS et al. J Travel Med. 2017 Apr 1; 24 (Suppl 1): S57–S74.

More than 30 million individuals worldwide are yearly affected by traveller's diarrhea. For prophylaxis, bismuth subsalicylate may be considered for any traveler, and rifaximin (but not fluoroquinolones) when antibiotic prophylaxis is indicated. The illustration below summarizes recent overall recommendations for traveller's diarrhea (Fig. 8). For moderate disease, both azithromycin (preferably a single dose) and rifaximin may be considered. Rifamycin SV-MMX is a novel poorly absorbed broad spectrum antibiotic, active against an-aerobic, gram-pos/neg pathogens and shown to be as effective as ciprofloxacin, without substantial induction of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*.

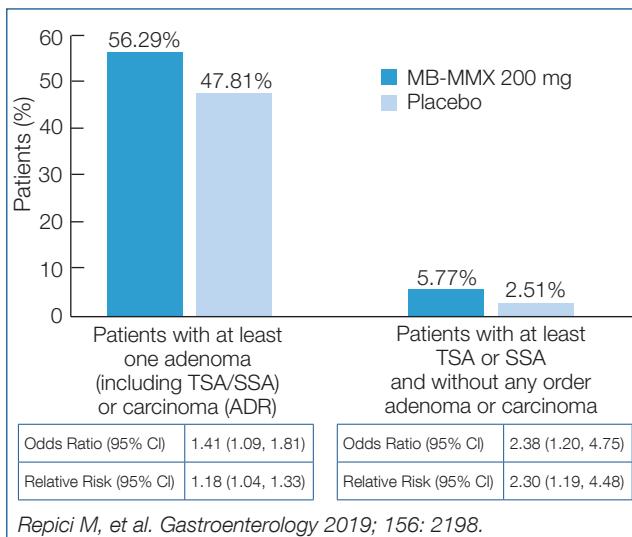
Novel large bowel developments

Prof Jaroslaw Regula

Colorectal cancer is increasing worldwide, also in Europe where incidence and mortality were analysed from 1990 to 2016 in over 140 million people (20 countries) of whom over 180,000 had colorectal cancer diagnosed. The cancer incidence increased for the age group (20–29 y) by almost 8% (30–39 y) by almost 5% and (40–49 y) by 1.6%. The young-onset colorectal cancer was mainly due to rectal cancer in white individuals. Such puzzling rise in young-

onset colorectal cancer could also be seen in population-based registries from several high-income countries, showing a decreasing incidence in people aged 50–74 y, but an increasing incidence in the 20–49 y old group. One can only speculate what the reasons could be for this distressing phenomenon: obesity causing smoldering inflammation? Microbiome changes due to antibiotic use? Inappropriate western-style diet? Food contaminants? Radiation exposure? More frequent predisposing genetic abnormalities? Other reasons? The question was even raised in the literature, whether the more frequent early-age onset should require lowering the starting age for screening, but so far relevant guidelines remained unchanged.

Many studies have shown the colorectal cancer preventive activity of acetylsalicylic acid. Whether another anti-platelet agent, clopidogrel, was also cancer preventive was analysed in a large Spanish nested case-control study, involving over 15,000 colorectal cancers and 60,000 randomly matched controls. When drug use was longer than one y, the adjusted Odds Ratio for acetylsalicylic acid was 0.79 and for clopidogrel 0.65. Why clopidogrel may decrease the incidence of colorectal cancer is unknown. The well-known and generally accepted prophylactic activity of acetylsalicylic acid was seriously questioned by the shocking results of a recent American study, involving clo-

Figure 9.The overall results (8)

se to 20,000 people above 70 y, comparing a low dose of 100 mg/d versus placebo for the duration of ~4.7 y. In the acetylsalicylic acid group the hazard ratio's for

- all-cause mortality was (1.14);
- overall cancer related death (1.31);
- and colorectal cancer-related death (1.77).

Why the drug was not helpful in preventing colorectal cancer in the elderly and why it even shortened overall survival was unexpected, puzzling and shocking, and begs for confirmation and explanation!

Whether a healthy lifestyle is useful in colorectal cancer prevention was studied in over 40,000 patients compared to over 3,000 controls. The healthy lifestyle score was derived from five modifiable lifestyle factors: smoking, alcohol consumption, diet, physical activity, and body fatness. The genetic risk score was based on 53 known risk variants, based on genome-wide association studies. The higher the lifestyle score, the lower the cancer risk, independently of the genetic risk score. It is not known whether the mentioned lifestyle factors are of equal importance but regular physical activity seems important as also shown by other studies. Also diet is important as shown in the nurses/ health professionals follow-up study involving over 120,000 participants. Based on questionnaires the consumed diet pattern was classified as pro-inflammatory or as anti-inflammatory. Interestingly, the pro-inflammatory diet increased the risk of *Fusobacterium nucleatum* positive colorectal cancers. Presumably the pro-inflammatory diet altered the intestinal microbiome, favoring the outgrow of *F. nucleatum*, shown also in other studies to be commonly associated with colorectal cancer.

A novel quality metric to measure the impact of organised screening for colorectal cancer was recently proposed. The method is based upon the determination of the proportion of colorectal cancers, detected either by:

- screening;
- non-adherence (due to non-existing or non-adherence to existing screening programs);
- or interval cancers (screening done but cancer arose before the next recommended control).

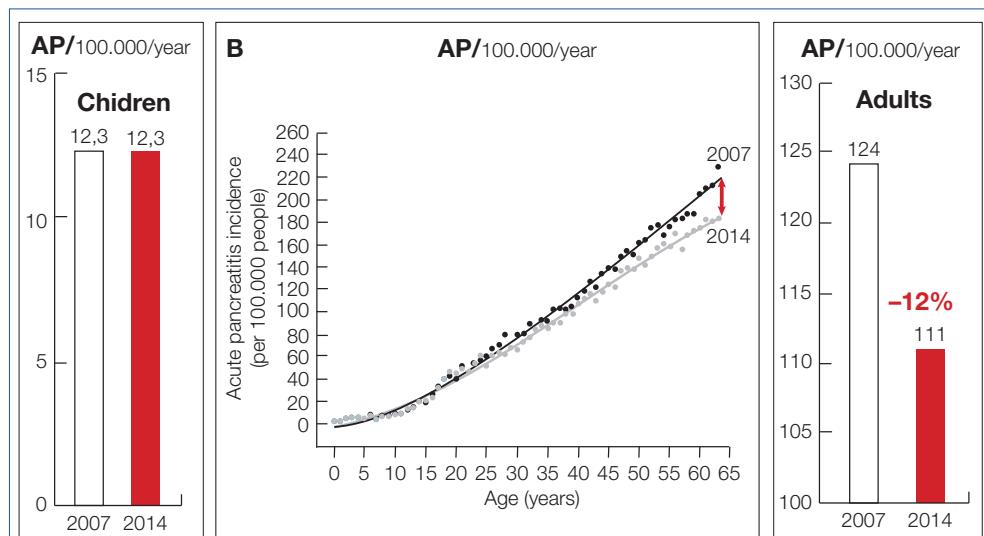
An example of this metric may be seen in a recent American study. Of 572 cancers, 34.4% were screen detected 59.4% non-adherent and 6.1% interval cancer. Such metric data can now be compared between centers to evaluate and compare the screening efficacy. Obviously, the percentage screen-detected should be as high as possible and the percentage of interval cancers as low as possible. In real life it turns out to be quite difficult to lower the interval percentage, explaining the ongoing search for methods to improve the neoplasia detection rate during endoscopy. As pan-chromo-endoscopy is not very appealing for many colonoscopists, a variant was developed adding methylene blue MMX to the polyethylene glycol bowel prep solution, leading to more uniform colonic staining. Adding 200 mg methylene blue MMX versus placebo was evaluated in a multicenter controlled trial involving over 1,200 patients. The overall results are summarized in the figure below (Fig. 9).

Methylene blue MMX added to the bowel prep significantly increased the adenoma detection rate. Whether this method will become the standard for screening requires further study.

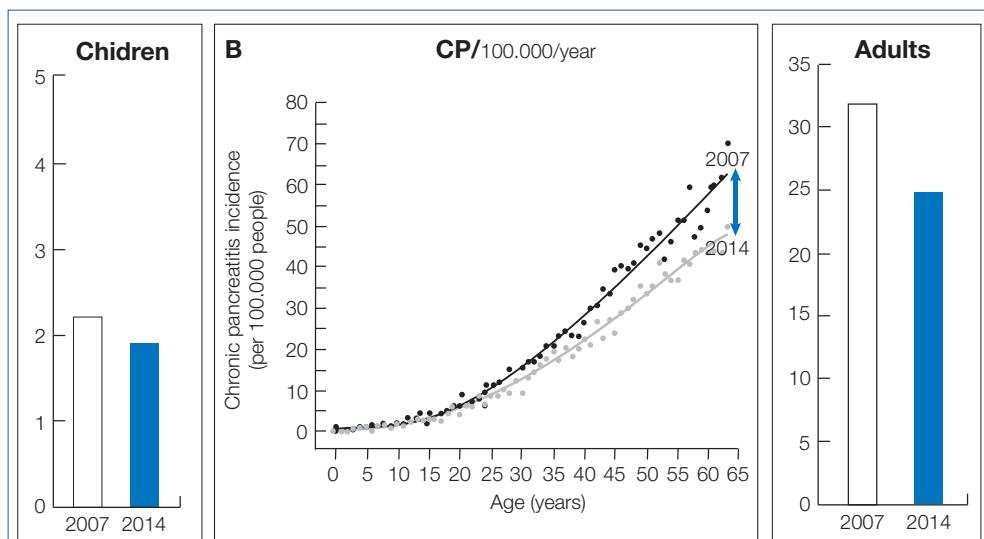
Chronic use of acetylsalicylic acid or anticoagulants (warfarin or DOACs) is common in screening. Whether they interfere with Fecal immunochemical testing (FIT) for occult blood loss is somewhat controversial in the literature. To find out if FIT testing is reliable in users of those drugs, the positive predictive value was evaluated in 4,908 Norwegian individuals, including 1,008 acetylsalicylic acid users, 147 warfarin users and 212 DOAC users. The positive predictive value both for cancer and for advanced adenoma was significantly lower in the acetylsalicylic acid and DOAC users. Both patients and providers need to take note of this information when analysing the FIT results. The mechanisms explaining the phenomenon remain to be explored.

Not covered at the meeting but worthwhile mentioning are several recent data stressing the importance of additional ablation of the resection margins after colorectal polyp resection or the inclusion of an extra few mm of normal mucosa when cold resection is used to decrease the neoplasia recurrence rate, which may range up to 30% after removal of large flat lesions.

Symptomatic uncomplicated diverticular disease (SUDD) is a new disease entity, the pathophysiology of which is poorly understood. Indeed some 20% of patients with colonic diverticulosis develop symptoms without obvious signs of inflammation. To differentiate SUDD from IBS may be challenging. Using biopsies from the diverticular area compared to distant sites, immunochemical investigations revealed accumulation of macrophages in the peridiverticular mucosa. Nerve fiber sprouting was increased only in the diverticular region in SUDD patients, suggesting a role in symptom generation. The cause of these subtle mucosal alterations remains enigmatic but currently there is high research interest for mucosal interaction with the microbiome. In the same line is the interest in the efficacy of long-term rifaximin treatment (800 mg/d/7 d every month) for 8 y, as studied in 346 Italian SUDD patients compared to 470 similar patients, treated on demand by other means. There was significant improvement with rifaximin in the

Figure 10. AP: Decreasing incidence in Adults (9)

Sellers ZM, et al. Gastroenterology 2018; 155: 469–78.

Figure 11. CP: Decreasing incidence in Adults (9)

Sellers ZM, et al. Gastroenterology 2018; 155: 469–78.

score for pain and bloating and stool frequency. These are intriguing results, begging for confirmation and for clarification of the underlying mechanism.

Novel pancreatic developments

Prof Peter Layer

The steadily rising incidence over the previous decades of acute and chronic pancreatitis, presumably related to alcohol and tobacco consumption, obesity and cholelithiasis, was recently shown in a large American insurance data base to decline in adults, but not in children, as shown in the figures below (Fig. 10, Fig. 11). If this decline is related to decreasing nicotine consumption or increasing endoscopic/surgical obesity treatment remains speculative. Eluxadoline, a mixed opioid receptor modulator, available in some European countries for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, was shown in a post-marketing

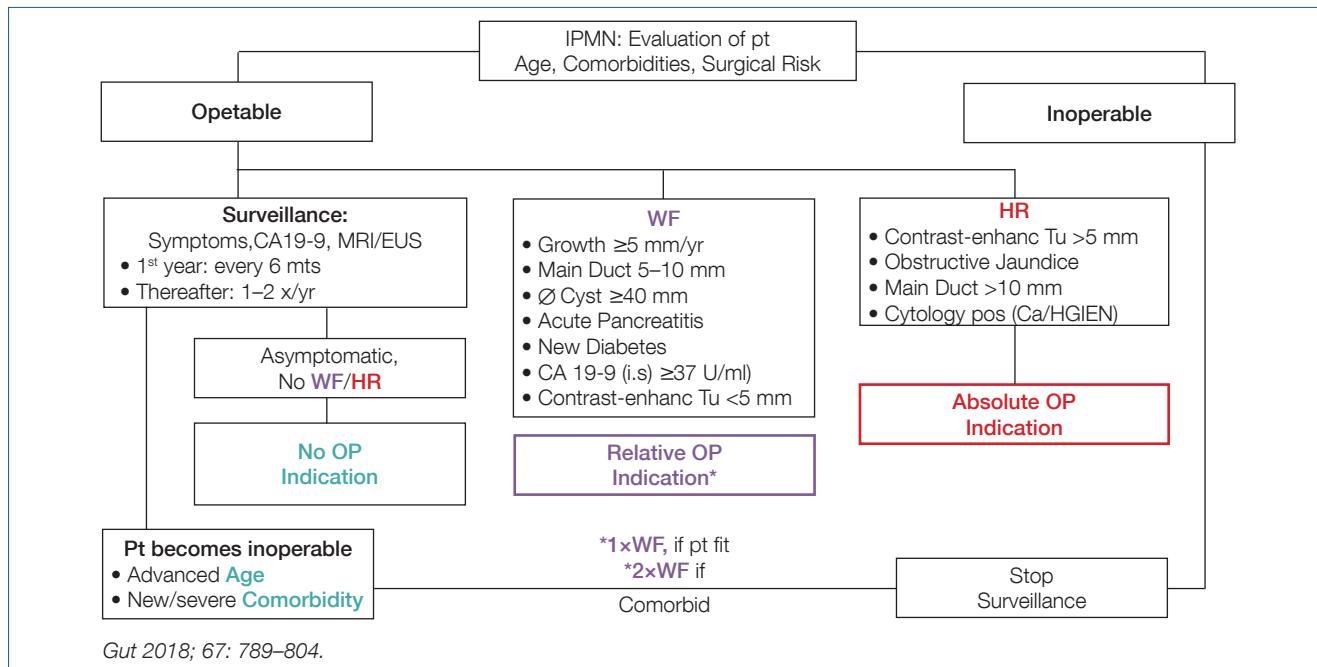
surveillance, to be responsible for inducing acute pancreatitis in over 16% of the adverse events compared to less than 1 % for all other anti-diarrheals (related to sphincter of Oddi dysfunction?). This would demand a re-evaluation of eluxadoline's benefit-hazard ratio.

Ramadan, celebrated by Muslims, includes dawn-to-dusk fasting, followed by an opulent evening meal which may lead to massive gall bladder contractions, perhaps favoring gall stone mobilization with risk of pancreatitis. Indeed the risk of acute pancreatitis was shown to be 2.5 times higher during the Ramadan month. Following prolonged fasting, massive nutritive stimulation may lead to vigorous contraction of a distended gall bladder, to rapid increase in serum triglycerides and glucose and to massive stimulation of pancreatic enzyme secretion. Ramadan followers should be advised to break the fast gradually, especially if cholelithiasis is present.

A simple cheap and particularly rapid prognostic

marker in acute pancreatitis is the neutrophil-to-lymphocyte ratio in peripheral blood. The normal ratio is ~1.65. A value >10 was shown to predict high severity of acute hypertriglyceridemia-induced pancreatitis, with prolonged hospital stay, enhanced risk for SIRS and renal failure. These exciting data warrant further prospective evaluation in all forms of acute pancreatitis.

Acute pancreatitis is often associated with nausea, vomiting, gastrointestinal hypomotility and subileus, conditions favoring bacterial overgrowth, bacterial translocation and infectious complications. Bacterial overgrowth, studied by a (poorly sensitive) glucose breath test at day 7 in over 200 pancreatitis patients, was demonstrable in over 25% of the patients with a severe cause and with organ complications. Early enteral feeding, whenever feasible, would presumably lead to early stimulation of gastrointestinal motility and reduction of intestinal stagnation and bacterial overgrowth.

Figure 12. Diagnostic and Therapeutic Management of IPMN: European Guidelines (10)

Healing of acute pancreatitis may be associated with irreversible structural and functional deficits. The prevalence of exocrine pancreatic insufficiency was evaluated some 36 m after the acute attack in a meta-analysis involving almost 1,500 patients. Exocrine insufficiency was present in one quarter of the patients, particularly in patients with alcoholic pancreatitis or with a severe necrotizing course. Clinicians should be on the outlook for insufficiency during follow-up. Unfortunately an easy simple (stool) test, also sensitive for minor degrees of insufficiency, is still not available.

Over the last few years, a paradigm shift has occurred with respect to the management of acute necrotising pancreatitis. Early emergency surgery (often open necrosectomy) is obsolete and initial management should be conservative. If surgical intervention should be necessary it should be selective, late-elective and leading to minimal trauma. Minimally invasive surgery led to a 20–30% lower mortality compared to open necrosectomy. Also endotherapy in high risk patients had a 60–79% lower mortality compared to open necrosectomy. Optimal management of severe acute pancreatitis with infected necrosis requires an individually adapted minimally invasive strategy. If interventions are needed, endoscopic methods are less traumatic and produce overall better results compared with minimally invasive surgery. This was again confirmed in a recent study, showing that endoscopic therapy when performed in experienced centers by experts is safe and cost-effective. The main reasons for endoscopic superiority was a lesser occurrence of enteral or pancreatic-cutaneous fistulae and lower rate of systemic inflammatory response syndrome.

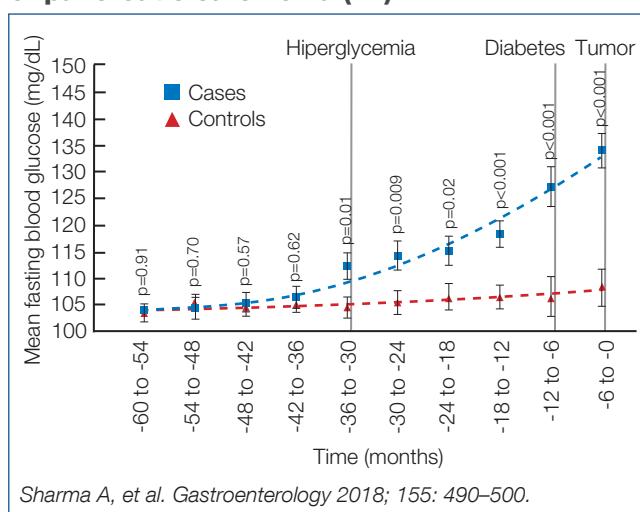
Chronic pancreatitis is a dreadful condition. Alcohol and smoking has a deleterious influence on the natural evolution as shown by a ~10 y follow-up study comparing al-

coholics (75% smokers) to non-alcoholics (<40% smokers). Chronic pain, pseudocysts, pancreatitis flares, exocrine insufficiency, and number of hospitalisations were significantly higher in the alcoholic cohort. Stressing the need to abstain from alcohol and to stop smoking remains of high clinical relevance. Intriguing is the impact of statins on the natural evolution of chronic pancreatitis, as shown in a population based cohort of close to 5,000 patients of whom 43% died and 2.4% developed pancreatic cancer. Overall mortality, disease progression and pancreatic cancer risk were lower in statin users. Statin use may be associated with protective (anti-fibrogenetic, anti-carcinogenetic) effects in chronic inflammatory diseases such as chronic pancreatitis.

Intraductal papillary mucinous neoplasia (IPMN) may occasionally lead to cancer, particularly when involving the main pancreatic duct. Many use the Fukuoka criteria to estimate the cancer risk, looking for – worrisome features (WF) (pancreatitis, cyst >3 cm, thickened or enhanced cystic wall, main pancreatic duct >5 mm, non-enhanced cyst mural nodule, abrupt change in main pancreatic duct caliber with distal atrophy) and high-risk stigmata (HR) (obstructive jaundice, solid components with enhancement, main pancreatic duct >10 mm). European guidelines were recently published regarding the diagnostic and therapeutic management of IPMN as shown below (Fig. 12).

Based on several new studies following main recommendations conclusions can be drawn:

- IPMNs, even if initially Fukuoka negative, are (and become) never “safe”. Therefore, long-term surveillance (>5 y) is warranted, as long as the patient is fit for surgery;
- initial cyst size alone is not a worrisome feature per se but predicts later development of worrisome features, as does also occur for rapidly enlarging cysts by >2.5 mm/y.

Figure 13. Diabetes mellitus as early symptom of pancreatic carcinoma (11)

For cysts of an indeterminate nature, measuring glucose in the cyst fluid may offer a simple, quick, cheap and precise diagnostic marker for its neoplastic nature. This was shown in a study of over 150 resected cystic lesions of various subtypes. Cyst glucose was substantially lower in the mucinous type cysts compared to non-mucinous cysts. Using a glucose cut-off value of 50 mg/dl, the accuracy of the glucose test was 90% compared to 69% for CEA determination with a cut-off at 192 ng/ml.

Cyst ablation may be attempted in high risk IPMN in patients unfit for pancreatic surgery by EUS-guided instillation of cytostatic drugs (gemcitabine and paclitaxel) dissolved in alcohol or saline respectively. Complete cyst ablation at 12 m was obtained in respectively 61% and 67%, with severe 30 d adverse events in 6% versus 0% and mild 30 d adverse events in 22% versus 0%. These results need to be confirmed in other studies with long-term follow-up before this method becomes standard therapy.

Pancreatic cancer remains the number one dismal conundrum in gastroenterology. For many years, prevention has been suggested by drugs such as acetylsalicylic acid and vitamin D. Disappointingly the large long-term American nurses/ health professionals study revealed that both drugs offered no relevant protection against pancreatic cancer. As biomarkers for early disease are not yet available, we are left to be on the outlook for early symptoms. Newly diagnosed diabetes may be the first symptom of an underlying pancreatic malignancy. This was nicely shown in 219 cancer cases versus 440 controls. As shown in the figure below (Fig. 13), hyperglycemia may be observed as early as 30–36 m prior to cancer diagnosis. The degree of blood glucose elevation correlated with both the tumor size and degree of undifferentiation.

Development of pancreatic cancer points to complex interactions with the metabolism of glucose, with chronic hyperglycemia favoring neoplasia. Therefore, in all patients with new-onset of diabetes, particularly when associated with preceding weight loss, increased vigilance is mandatory and, as a rule, abdominal ultrasound is warranted.

Novel developments in intestinal endoscopy

Prof Oliver Pech

Most western studies on endoscopic resection of early esophageal malignancy are related to adenocarcinoma. Now a new French multicenter study with long-term follow-up of endoscopic resection of 148 squamous cell cancers was presented, 54% treated with mucosal resection and 46 % treated with submucosal dissection. Median lesion size was 20.5 mm; 38% were piece-meal resected; depth of cancerous infiltration was (m 1-2) in 64% and (m3-sm) in 36%; the procedure was complicated by bleeding in 2%, perforation in 2% and led to stricturing in 14%. During a median follow-up of 22 months, tumor recurrence was observed in 14.2%. Significant risk factors for recurrence, expressed as hazard ratios were: –removal by mucosal resection (17) – pT1m3-sm (3) – need for additional chemoradiotherapy (7) – non-curative resection (12). If at all possible piece-meal resection should be avoided and for larger lesions or suspicion for submucosal ingrowth, submucosal dissection is to be preferred. Radiofrequency ablation of early squamous cancer has also been evaluated in 35 Chinese patients. Complete response was seen in 86%. Tumor recurrences were observed in 20% but could all be treated with endoscopic resection. Meticulous examination of the resection specimens suggested that initial expansion of cancerous growth in the ductular epithelial lining of the submucosal glands, extending deeper than the muscularis mucosae and therefore not ablated, was the presumed cause of the cancerous recurrence.

Although it is commonly known that longstanding achalasia is a risk factor for squamous cancer, little is known about the impact of 3 yearly endoscopic screening with lugol staining as evaluated in a cohort of 230 patients followed for a median of 56 m after various treatments (pneumodilation, surgical myotomy, POEM,PPI etc.) Stasis of food or liquids was observed in 27% during 1 or more endoscopies. In ~a quarter of the endoscopies reflux esophagitis, usually grade A and B, was detected. Low grade dysplasia was detected in 3% and evolved into cancer in 1.3%, resulting in an overall incidence rate of squamous cancer of 63/100,000 person-years. The incidence rate of low grade dysplasia started rising after 20 y of achalasia symptoms and cancer after 30 y of symptoms. Stagnant decomposing food and fluid and bacterial overgrowth, leading to chronic mucosal injury and inflammation, are considered to contribute to the oncogenic process and should be the leading target of the various therapies.

Studies continue to be published regarding the therapy with resection and/or usually radiofrequency ablation of neoplastic columnar metaplastic (Barrett) mucosa, confirming studies mentioned in previous highlights. Controversies remain whether patients should be intensively surveilled in the absence of any dysplasia or whether asymptomatic patients should be treated with non-stop PPI antisecretory treatment. Whether there are prognostic

phenotypes for esophageal adenocarcinoma was prospectively evaluated in a separate American and British cohort. Interestingly the overall survival in both cohorts was substantially better when intestinal metaplasia was present in the peritumoral mucosa compared to those where intestinal metaplasia was absent. Thus adenocarcinoma without intestinal metaplasia appeared to have a significantly worse outcome. A confounder in the concept of two different types of esophageal adenocarcinoma is the fact that it is almost impossible to rule out overgrowth of intestinal metaplasia by aggressive tumor expansion. All this reminds the ongoing controversy regarding the requirement of intestinal metaplasia with goblet cells as a prerequisite for proper diagnosis of Barrett type columnar metaplasia.

Usually covered self-expanding metal stents are used for palliation of advanced esophageal carcinoma, largely to prevent cancerous ingrowth. The full covering however favors the risk of migration. Does it help to leave both ends of the stent uncovered? In a controlled Dutch trial, almost 100 patients were randomized to fully versus partially covered stents. No differences were found between the 2 stent types regarding technical success and frequency of recurrent obstruction. Recurrent obstruction was more frequent for proximal cancers.

Benign strictures usually respond to bougie/balloon dilation therapy but some are truly recalcitrant and recurrent. Is temporary stenting with a biodegradable stent with chronic dilation while tissue remodeling occurs helpful in such patients with recurrent benign esophageal strictures? In a controlled multicenter trial, 66 patients with esophageal strictures, most often anastomotic strictures, with prior dilation up to at least 16 mm were randomized. During the first 3 months significantly less repeat endoscopic dilations were necessary in the biodegradable stent group, but significance was no longer seen at 6 months. The median time to the first re-dilation was longer in the stent group (106 d) versus the control group (42 d). There were 2 perforations in the control group versus 5 stent occlusions, 2 tracheoesophageal fistulas and 1 migration in the stent group. I am wondering what the proper indications (if any) are for biodegradable stenting and if radial incision with a needle-knife would not be a more attractive approach for anastomotic strictureing, realising however that no controlled comparative studies are available.

Bleeding in the upper gastrointestinal tract remains a challenge, particularly for recurrent bleeding of peptic ulcers. To find out whether over-the-scope (OTSC) clips are superior to standard therapy with clipping or coagulation, 66 patients were randomized in a multicenter study. Persistent bleeding or recurrent bleeding within 7 d was significantly lower in the OTSC group (15%) versus the control group (58%). Ulcer type, Forrest type, Rockall score, anticoagulation and type of prior endoscopic therapy had no significant impact. OTSC clipping requires adequate anatomic targeting of the bleeding area which may occasionally be challenging; perhaps monopolar hemostatic forceps may be helpful in such

circumstances. A consecutive cohort of 112 Turkish patients with bleeding gastroduodenal ulcers were randomized to treatment with monopolar hemostatic forceps with soft coagulation versus hemoclipping. Hemostasis was obtained in respectively 98% versus 80% with a median of 3 clips. Monopolar hemostatic forceps was successful in all clip failures (persistent or recurrent bleeding within 7 d). Hemostatic forceps were more effective than hemoclips independent from ulcer and bleeding type. Other studies have confirmed the usefulness of hemostatic forceps in the treatment of acute bleeding. Peroral endoscopic myotomy (POEM) has become the minimally invasive treatment of choice for achalasia in many centers. A well-documented adverse consequence is the high frequency and often severe nature of reflux disease, sometimes insufficiently controlled with acid suppressant therapy. Surgical Heller-type myotomy is often combined with partial (Dor-type) fundoplication. Is a comparable combination possible by endoscopic means? This was attempted in a rather provocative proof of concept study by Inoue, the inventor of POEM. Distal to the myotomy, the proximal stomach was perforated, allowing endoscopic entry into the peritoneal cavity, positioning of a large endoloop over de fundus, anchoring the most distal and proximal part of the loop with clips and final closing the loop creating a partial fundoplication. There were no complications and the plication appeared endoscopically detectable in almost all patients 2 m later. Obviously many questions remain to be answered but such attempt is a nice illustration of the ongoing exploration of novel therapeutic possibilities.

Using the submucosal tunnel space to approach the muscle layer is not limited to the esophageal sphincter. A logical extension was to cut the obstructing gastric pyloric sphincter complex, called G-POEM to ameliorate refractory gastroparesis. A meta-analysis of 7 studies, involving almost 200 such patients was presented. Clinical success was seen in 82% and the gastroparesis cardinal symptom index decreased significantly in parallel, with scintigraphic emptying studies. Obviously large controlled trials are required now to identify the subset of patients where this novel therapy would be most appropriate, also with long-term follow-up.

All endoscopists are aware of the difficulties in getting permanent optimal cleaning/desinfection of the endoscopic equipment. What is insufficiently realised is the risk of bacterial exposure of the face of the endoscopist during the procedure through exposure to blood and body fluids. Swabs of plastic face shields worn by the endoscopist or positioned on the suite wall were cultured before and after the procedure. The number of bacterial colony forming units was low before the endoscopy but rose substantially post-procedure in 46% of the face shields worn by the endoscopists and in 21% hanging on the suite wall. Unrecognized face exposure occurs 5.6 times per 100 half-day endoscopic procedures and individuals standing up to 6 feet away from the patient may still be exposed at a rate of 3.4 per 100 half-day presence in the endoscopy suite. The authors of that study make a plea for routine face pro-

tection for the endoscopist and assisting staff. Uncleaned suite surfaces may aid in patient-to-patient transmission of pathogens.

A major drawback of endoscopic (mucosal) resection of usually large laterally spreading colonic adenomas is the high recurrence rate of up to 30%, especially after piece-meal resection, as discovered during surveillance after 3–6 m. Can thermal ablation of the resection margin reduce this high recurrence rate? This was investigated in a large multicenter controlled trial in Australia in laterally spreading lesions, more than 2 cm in diameter. Piece-meal resection was followed by snare tip soft coagulation of the entire resection margin (soft coag effect 4, 80 watts). Surveillance endoscopy, performed at 5–6 and 18 m, included meticulous inspection of the scar with white light and narrow band imaging with biopsies of the scar center and margin and of any suspicious area. Close to 400 patients with over 400 lesions were included. Endoscopic recurrence was observed in ~7% in the ablation arm versus ~21% in the control arm, and histologic recurrence in respectively ~5% versus ~23%. Endoscopic assessment had a sensitivity of ~92%, a specificity of ~97% and a negative predictive value of ~99% for correctly identifying recurrence at the post-resection scar. The value of ablation of the margins has now been confirmed in other studies. Even in studies evaluating the usefulness of cold snare resection, the advice is usually given to include a generous surrounding tissue margin to decrease the risk of local recurrence.

A remaining challenge for endoscopists is the detection of deep submucosal cancerous invasion in polypoid lesions. Up to now, T1 colorectal polyps with one or more risk factors for lymph node metastasis are considered endoscopically unresectable. Can narrow band imaging (NBI) be helpful in identifying deep malignant invasion? A large multicenter prospective Spanish study explored the usefulness of NBI in over 1,600 patients with well over 200 polyps larger than 1 cm. Pointers for deep invasion were – brown/dark brown discoloration with/without whiter patches –areas of disrupted/missing vessels – amorphous/absent surface pattern. Of the lesions 4.2% had features of deep invasion and 4.3% were considered endoscopically unresectable. The NBI – based prediction of deep malignant infiltration had a sensitivity 58%, a specificity of 96% and a positive and negative predictive value of respectively 42% and 98%. Beyond a doubt such results are encouraging but there is still room for improvement. We live certainly in exciting times, now that experts are exploring removal of (well differentiated) rectal lesions extending up to the muscularis propria by dissecting the plane between the circular and longitudinal muscle. The endoscopic boundaries keep moving.

Biliopancreatic endoscopy

Prof Marco Bruno

Developments in endoscopic ultrasound (EUS), biliopancreatic endoscopy and endoscopic complications were discussed. Microbial contamination of endoscopic

equipment remains a major (unsolvable?) problem for the endoscopist. Over the past 17 y, 32 documented duodenoscope-related outbreaks with multi-drug resistant microorganisms, involving over 400 patients and leading to death in over 20 patients, have been reported. Endoscopic contamination and patient infection have also occurred without breaches in the re-processing procedures. Scope contamination after a procedure is $\sim 8\text{--}10 \log_{10}$; manual cleaning leads to a reduction with $\sim 4\text{--}6 \log_{10}$ and further automated high level disinfection to another $\sim 4\text{--}6 \log_{10}$ reduction. The total reduction amounts to $\sim 8\text{--}12 \log_{10}$ leading to a low margin of safety of $\sim 0\text{--}2 \log_{10}$. Scratches and shredding in bending sections and remaining adherent debris interfere with the cleaning/disinfection efficacy. These results were again confirmed in a nation-wide duodenoscope culture study, showing that 22% of the duodenoscopes were contaminated with one or more microorganisms with 20 or more colony forming units and that 39% of the ERCP centers had at least 1 contaminated duodenoscope hanging in the dryer cabinet. Contamination was not confined to a specific duodenoscope type but appeared related to the complex scope design and the inability to sufficiently clean all its intricate surfaces. A recent American FDA safety communication reads: For high concern organisms, defined as organisms that are more often associated with disease, such as *E. coli* and *Pseudomonas aeruginosa*, updated culturing results appear to show that up to 5.4% of properly collected samples test positive. Combined with strict adherence to the duodenoscope manufacturer's reprocessing instructions, the following supplemental measures may further help reduce the risk of infection transmission associated with the use of duodenoscopes:

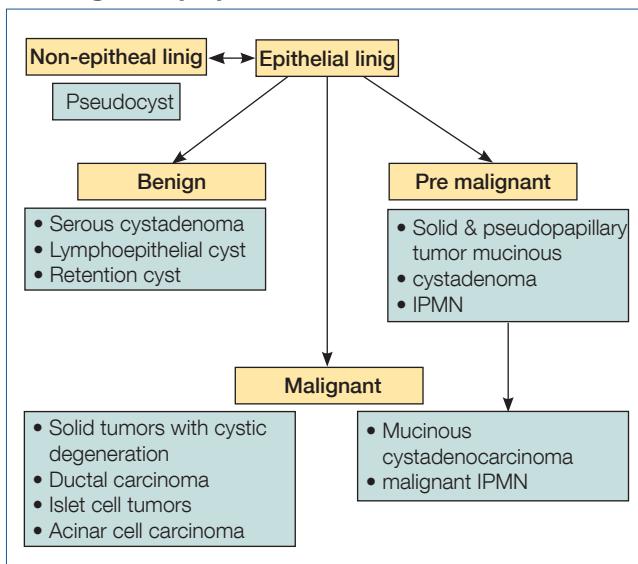
- microbiological culturing;
- ethylene oxide sterilization;
- use of a liquid chemical sterilant processing system;
- repeat high-level disinfection. Perhaps the last recommendation is the most sensible and realistic or shall we be using only disposable (duodeno)endoscopes in the not-to-distant future?

In a previous large scale Dutch controlled trial, a minimally invasive step-up approach was shown to be superior at a follow-up of 6 m, to primary open surgical necrosectomy in patients with (infected) necrotizing pancreatitis. The endpoint (mortality/major complications) was respectively 40% versus 69%. Recently, the late outcome after ~ 86 m was superior for the step-up approach with significantly less new-onset multi-organ failure/systemic complications, incisional hernia and need for pancreatic enzyme therapy. Lumen-apposing metal stents are increasingly being used in the drainage of pancreatic walled-off necrosis instead of plastic pig-tail stents. A recent meta-analysis showed a comparable overall clinical success rate of 88% with both modalities. Also the difference in pooled adverse event rates of respectively 11% versus 16% was not significant, leaving the choice to the endoscopist's preference. The overall similar outcomes between expandable metal versus pig-tail plastic was

again shown in a British study with comparable technical and clinical success (above 90%), stent duration of an average 55 d and recurrence rates of around 5-6%. What was different was the higher rate of bleeding, 15% versus 3%, with about half the bleeding in the metal stent cohort related to the development of a pseudo-aneurysm, necessitating vascular embolization. Other publications have drawn attention to this dreadful aneurysmal complication, caused by excessive pressure trauma of vessels in the wall of the necrotic cavity by the expandable metal stents. Patients should be prewarned of such potential complications.

Quite revolutionary is the rapidly spreading experience with EUS-guided gastrointestinal connections mainly for palliation of malignant obstruction. In one such study, EUS-guided choledocho-duodenostomy was carried out in 46 patients with inoperable malignant distal bile duct obstruction. Technical and clinical success was respectively 93% and 98%. Adverse events occurred in 12% (stent food impaction, delayed bleeding and stent migration). Reaching the papilla for ERCP can be challenging, for example after gastric bypass surgery with Roux-en-Y anastomosis for therapy of morbid obesity. Reaching the papilla may be attempted with a balloon-fitted endoscope. Alternatively, the gastric pouch may be reconnected transmurally under EUS guidance. In a multicenter study, EUS-guided gastrogastrostomy was compared with endoscopy in 60 patients. Technical success by reaching the papilla was seen in 100% versus 60% with a procedure duration of 50 min versus 91 min, both in favor of the EUS-guided approach. Adverse effects were comparable with 10% and 7%. Several comparable studies, evaluating the efficacy of the EUS-guided transintestinal approach have been published, all indicating comparable technical and clinical success rates and comparable and sometimes even lower complication rates when compared to other modalities, such as percutaneous transhepatic approaches etc.

Figure 14. Pancreatic Cysts. What are we looking for? (12)



Also intriguing is the exploration of the usefulness of cholangioscopy now that the digital single-operator cholangioscope has become available. This technology was evaluated in a multicenter study with over 400 patients with difficult biliary stones, defined as

- >15 mm,
- >3,
- intrahepatic/cystic duct, and/or – impacted or – associated with anatomic duct abnormality.

Complete bile duct clearance, either with electrohydraulic or laser lithotripsy was obtained in 97%, in 1 session in 77%. ERCP's for additional therapy such as stent removal or stricture treatment was necessary in 34%. The most important factor associated with technical failure was difficult anatomy or difficult cannulation. More than one session was more often necessary in patients with prior failed ERCP or in case of a prolonged initial cholangioscopy session. Current guidelines suggest cholangioscopy-guided lithotripsy as an adjunct with or without balloon dilation or mechanical lithotripsy. Novel is the evaluation of direct cholangioscopy guided laser lithotripsy. Endoscopic stone clearance was obtained in respectively 93% and 67% of the 60 patients. Dilation of the papilla was more often carried out in the conventional group and the procedure duration was substantially longer in the cholangioscopy group. The conventional approach was less successful in patients with prior ERCP attempt. The usefulness of cholangioscopy was also demonstrated for biopsy targeting of suspicious lesions, yet distinguishing between benign and malignant bile duct stricturing lesions often remains challenging. Whole exome and genome sequencing studies have defined the genetic landscape of neoplasms arising or secondarily involving the bile duct system. A 28-gene next-generation-sequencing panel (BiliSeq) was prospectively evaluated in 346 ERCP-obtained biliary specimens from 252 patients with bile duct strictures. The sensitivity and specificity of BiliSeq for malignant strictures was respectively 73% and 100%. In comparison, the sensitivity of elevated serum CA 19-9 was 76% and of pathological evaluation 48%. The combination of BiliSeq and pathological evaluation increased the sensitivity to 83% and maintained a specificity of 99%. BiliSeq improved the pathological sensitivity for both biliary brushings and biopsies. Among patients with primary sclerosing cholangitis, BiliSeq had a sensitivity of 83% compared to 8% or pathological examination. Interestingly, in 8% the genomic alterations were useful in guiding therapy such as trastuzumab-based treatment for ERBB2-amplified cholangiocarcinoma. Beyond doubt, increasingly molecular-based investigations will be incorporated in diagnostic/therapeutic endoscopy.

The explosive interest in pancreatic cysts has continued during the past year. The overall subtyping of cystic lesion is illustrated below (Fig. 14).

Fine needle aspiration cytology was the standard technology when trying to characterize the nature of the cystic lesion but attention is increasingly switching to the use of newly designed catheter-guided biopsy needles.

Novel is the development of catheter-guided micro biopsy forceps for targeted biopsy of the cystic wall. In 28 patients the micro-biopsy procedure was technically successful in 86%. Biopsies were generally of good quality and contributed to the diagnosis in over 70%. Adverse events occurred in 11%, usually mild pancreatitis. Such results were confirmed in another cohort of 56 patients where the procedure was technically successful in all. Mild adverse events were seen in 16%, most commonly intracystic bleeding. Specimens were considered adequate for histology in 84%, leading to an overall diagnostic accuracy, combining histology and cytology of 84%. What the proper and cost-effective indications will be for use of micro-biopsy forceps equipment needs further larger scale detailed multicenter evaluation.

These narrative highlights cover only part of the lectures presented at the Gastro Update Europe 2019 meeting in Budapest. Not covered in this review are hepatology, oncology, neuromotility, surgery and the exciting case presentations. These highlights intend to illustrate the high educational level of the meeting, emphasizing the most important developments in gastroenterology – hepatology of relevance for the practicing specialist. This type of compact and comprehensive update can be recommended for both fellows and astute practitioners in our discipline.

The Gastro Update Europe 2020 will be held on June 5 – 6, 2019 in Bratislava, Slovakia (Vienna Airport). For more information visit www.gastro-update-europe.eu

Irodalom

1. Tack & Pandolfino. *Gastroenterology* 2018 Jan; 154(2): 277–288. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.09.047
2. Hunt RH, Scarpignato C. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2018 Dec; 16(4): 570–590. DOI: 10.1007/s11938-018-0206-y
3. Adapted Malfertheiner et al *Nat Rev Gastroenterol and Hepatol* 2017; 14(12): 697–710. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.117
4. O'Shea KM, Aceves SS, Dallon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT, Rothenberg ME. *Gastroenterology* 2018 Jan; 154(2): 333–345. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.06.065
5. Serena G, et al. *Gastroenterol Clin North Am* 2019 Mar; 48(1): 145–163. DOI: 10.1016/j.gtc.2018.09.011.

6. Husby, et al. *Gastroenterology* 2019; 156: 885–889. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.010.
7. Riddle MS, et al. *J Travel Med* 2017 Apr 1; 24(suppl 1): S57–S74. DOI: 10.1093/jtm/tax026.
8. Repici M, et al. *Gastroenterology* 2019; 156: 2198. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.02.001.
9. Sellers ZM, et al. *Gastroenterology* 2018; 155: 469–78. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.04.013
10. European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. *Gut* 2018 May; 67(5): 789–804. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316027
11. Sharma A, et al, *Gastroenterology* 2018; 155: 490–500. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.04.025
12. Marco Bruno – *Gastro Update Europe* 2019.



Látogasson el és regisztráljon ingyenesen a Gasztroenterológiai & Hepatológiai Szemle online oldalára, ahol elolvashatja a kiadványban eddig megjelent szakcikkeket, interjúkat és beszámolókat!

www.ceu-jgh.org

Gastro Update Europe 2020

7th European Update Congress in Gastroenterology

Bratislava, 5-6 June 2020

- Complete field update in two days
- Cutting-edge study results
- Ensured clinical relevance

Submit an
ePoster
**Pay only
250 €**



Oesophagus / Stomach /
Duodenum
Peter Malfertheiner, Germany



IBD
Krisztina Gecse, Netherlands



Pancreas
Peter Layer, Germany



Hepatology I
Thomas Berg, Germany



Novel Developments in
GI Surgery
Pierre-Alain Clavien, Switzerland



Endoscopy I: Upper GI &
Novel GI Developments
Oliver Pech, Germany



Endoscopy II: Lower GI
Pradeep Bhandari, UK



Endoscopy III: ERCP, EUS
Marco Bruno, Netherlands



Small Bowel Diseases &
GI Infections
Gerhard Rogler, Switzerland



Hepatology II
Frederik Nevens, Belgium



Oncology
Michel Ducreux, France



Large Bowel
Jaroslaw Regula, Poland



Motility and Functional
Disorders
Jan Tack, Belgium

Scientific Board

Peter Layer (Germany)
Jaroslav Regula (Poland)
Jan Tack (Belgium)
Guido Tytgat (Netherlands)

Registration and further information
www.gastro-update-europe.eu

Media Partner

KARGER
Medical and Scientific Publishers

Congress Host

medupdate
europe



Gyulladásos bélbetegségek bőrgyógyászati vonatkozásai – a bél-mikrobiom tükrében

Bánvölgyi András dr., Anker Pálma dr., Kiss Norbert dr., Lőrincz Kende dr., Wikonkál Norbert dr., Medvecz Márta dr.
Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikortani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

A komplex, multifaktoriális hátterű gyulladásos bélbetegségek multidiszciplináris jelentőségűek, társulhatnak extraintesztinális tünetekkel, ezen belül igen gyakori a bőrérintettség. Egyes bőrbetegségek esetén a gyulladásos bélbetegségekben leírt dysbiosis figyelhető meg, amely felveti a kórképek közötti szoros kapcsolatot. A dysbiosis célzott probiotikummal vagy antibiotikummal történő kezelése, illetve a probiotikumok preventív alkalmazása nem új keletű elképzelés egyes bőrgyógyászati kórképek esetén, azonban az irodalmi adatok gyakran ellentmondóak. Az alábbiakban áttekintjük a gyulladásos bélbetegségekkel társuló fontosabb bőrgyógyászati kórképeket, azok patomechanizmusát, illetve a bél–bőr-tengely kezelésének eddig ismert lehetőségeit.

Kulcsszavak: gyulladásos bélbetegség, IBD, psoriasis, atópiás dermatitis, mikrobiom

The dermatological aspects of inflammatory bowel diseases – in the light of the gut microbiome

Inflammatory bowel diseases are complex, multifactorial conditions with interdisciplinary significance. They can be associated with extraintestinal manifestations, skin symptoms are often present. Some skin conditions are associated with gut dysbiosis similar to that found in inflammatory bowel disease, which implies a strong connection between these disorders. The treatment of dysbiosis with antibiotics and probiotics or the use of preventive probiotics is not a new concept in the case of dermatological diseases. However, literature data in these cases are contradictory. Herein we review the most important dermatological conditions associated with inflammatory bowel disease, their pathogenesis and the possible treatment options of the gut-skin axis.

Keywords: inflammatory bowel disease, IBD, psoriasis, atopic dermatitis, microbiome

Bevezetés

A gyulladásos bélbetegségek (IBD, inflammatory bowel disease), azaz a Crohn-betegség (CD, Crohn's disease) és a colitis ulcerosa (UC) prevelanciája egyaránt meghaladja a 0,3%-ot, társadalmi és egészség-közgazdaságtni hatásuk vitathatatlan (1, 2). A bélrendszer érintettsége mellett gyakran (6-47%) extraintesztinális manifesztációk léphetnek fel (3). Ezek elsőlegesen a bőrt, a szemet, a vázizomrendszert és a hepatobiliáris egységet érintik (4).

Az IBD-ben ismert dysbiosis mellett egyre több bőrbetegség esetében derül fény a bél-mikrobiom zavarára és annak patognomikus szerepére. A cikk további részében az IBD bőrgyógyászati vonatkozásainak rövid bemutatását követően, azok bél-mikrobiom zavarral való kapcsolatát és az ezen alapuló terápiás megfontolásokat részletezzük. A továbbiakban a mikrobiom kifejezés alatt céltalan a bélrendszer mikrobiomjára utalunk, a cikk terjedelmi korlátai miatt a bőr mikrobiomjának tárgyalását mellőzzük.

1. táblázat: A gyulladásos bélbetegségekkel összefüggő főbb bőrgyógyászati kórképek csoportosítása a patomechanizmus alapján, klinikai jellemzőik, epidemiológiaiuk, a bél-mikrobiom eltérései és kezelési lehetőségeik

Csoport	Definíció	Kórképek	Klinikai jellemzők	Epidemiológia	Kezelés	Mikrobiom eltérés
1. Specifikus csoport	Szövettaniag IBD-vel egyezés	Metasztatikus CD	Granulomatous, ulcerált csomók és plakkok, gyakran genitálisan fedett, fájdalmas fekelyek, gyakran multiplex	N/A	CD-vel megegyező, gyakran terápiára refrakter	N/A
2. Reaktív csoport	IBD, bél-mikrobiom, vagy más AG által provokált immun-mediált reakció	Stomatitis aphthosa Pyoderma gangrenosum (PG)	Szájüreg nyákkahártyán fehér lepedékkel fedett, részeken haemorrhagiás, fájdalmas fekely	CD-ben 10%, PG-ben, IBD-ben 4% PG 2%	CD kezelésére jól reagál, lokális aneszetikumok, CS	N/A
3. IBD-hez társuló kórképek	IBD esetén fokozott incidencia	Erythema nodosum Sweet-szindróma	Rapidan jelentkező, fókent AV-n, széli részeken haemorrhagiás, fájdalmas fekely subcután osomok	IBD prevalencia 20%, PG-ben, IBD-ben PG 2%	Lokális CS, calcineurin inhibitor, szisztemás CS, más IS, bioológiai terápia (TNFa, IL-12/23, IL-17)	N/A
		Hidradenitis suppurativa Rosacea	Lazacvörös, multiforme-szerű plakkok, lehet purulens váladékozás, láz, izületi panaszok	CD-ben 6%, UC-ben 3%, nőkön gyakoribb	P.o. kálium-jodid, lokális vagy szisztemás CS.	N/A
		Psoriasis	Főként heilatokban fájdalmas csomók, purulens váladékozás, spolyképződés	CD-ben 2-23%-os, UC-nél 1% alatt	Antiseptikum, szisztemás AB, TNFa-gátió, STEEP	F. prausnitzi II. és E.coli aranya változatban
		Atópiás dermatitis	Fokozott bőrférzékenység, teleangiectasiák, papulopustulák, phymák	CD-ben 0,17%, UC-ben 0,16%, OR 2,17	Lokális ivermectin, lokális / szisztemás metronidazol, GERD kezelése, IPL, lézer	SIBO/H.pylori fertőzés, Lactobacillus+, Desulfovibrio†
		Erythémás, hámító plakkok könyök, térd, fejfejőr, tövök területén. Pustulosus palmoplantaris psoriasis is. Arthritis 10%-ban	CD-ben 2%, UC-ben 1%, OR 1,78	Lokális CS, fényterápia. MTX, IL17 gátió	F. prausnitzi↓, Bacterioidetes↓, E.coli (AEC)↑	
		Epidermolysis bullosa acquista	Arc, nyák, könyök/kialjat, térdhajlat és tövök oldalán. Erythémás, excoriált papulák, plakkok	CD-ben 2,48%, UC-ben 1,82%, OR 1,3	Hidratálás/lipidpötölás, lokális CS, calcineurin inhibitor fényterápia. Ciclosporin, MTX, IL4-R	Lactobacillus+, Bifidobacterium↓, Clostridium difficile†
		Gyógyszerek mellékhatása vagy adverz reakciója	Albullosis, ízületek feszítő felszínén, sérumlések nyoman hőlyágok. Heggel, milliomokkal gyógyulnak	CD-vel konincidencia 30%, UC-nél 10% alatt	Szisztemás CS, más IS, Rituximab, MG	N/A
4. IBD terápiája következtében / által trigereilt	Szulfonamid érzékenység Sztroid acne Seborrhoeás dermatitis TNFa-gáttók okozta tünetek	Kontakt dermatitis, urticaria, Quincke-ödéma Acne vulgaris, acne conglobata Terápiai refrakter seborrhoeás tünetek arcon és hájás fejbőrön Psoriasisiform plakkok testszerte pustulosus palmoplantaris psoriasisnak megfelelő tünetek	Betegek 2-3%-ánál	Gyógyászer elhagyása	N/A	
	Vitaminok, nyomelemek előgtelen szintézise és/ vagy felisztódása	Cinkhiány (acrodermatitis enteropathica) B ₁ -, B ₆ -, B ₁₂ -, és C-vitamin-hiány	Akrákon ekzematiform, erosív tünetek Haj- és körtörönökkel kedés zavara, fokozott bőrsérülékenység, szájnyálkahártya- és ajakgyulladás	N/A	BPO, lokális AB Ketoconazol, sulfur, lokális CS	N/A
5. Malabszorczióhoz társuló bőrtünetek	D-vitamin hiány	Immundsregulatio, psoriasis aktivitás	N/A	Terápiaváltás: IL-12/23, IL-17 gátiók	Vitaminok és nyomelemek pótlása	N/A

Rövidítések: N/A: nincs adat; IBD: gyulladásos bélbetegség (Inflammatory Bowel Disease); UC: colitis ulcerosa (Ulcerative Colitis); CS: kortikoszteroid; AG: antigén; IS: immunszuppresszív kezelés; AV: alsó végtagi; AB: antibiotikum; STEEP: Skin-Tissue-sparing Excision with Electrosurgical Peeling); IPL: villanófényes rezelés (Intense Pulsed Light therapy); OR: objektív rizikó; GERD: gastroesophagaealis refluxbetegség (Gastroesophageal reflux disease); SIBO: kontaminált vékonybél-szindróma (Small Intestine Bacterial Overgrowth); AEC: adheziv-invazív E. coli; MTX: metotrexat; IVG: intravénás immunoglobulin; BPO: benzol-peroxid [2, 5, 19, 21, 28, 30]

IBD-vel összefüggő bőr- és nyálkahártya-tünetek

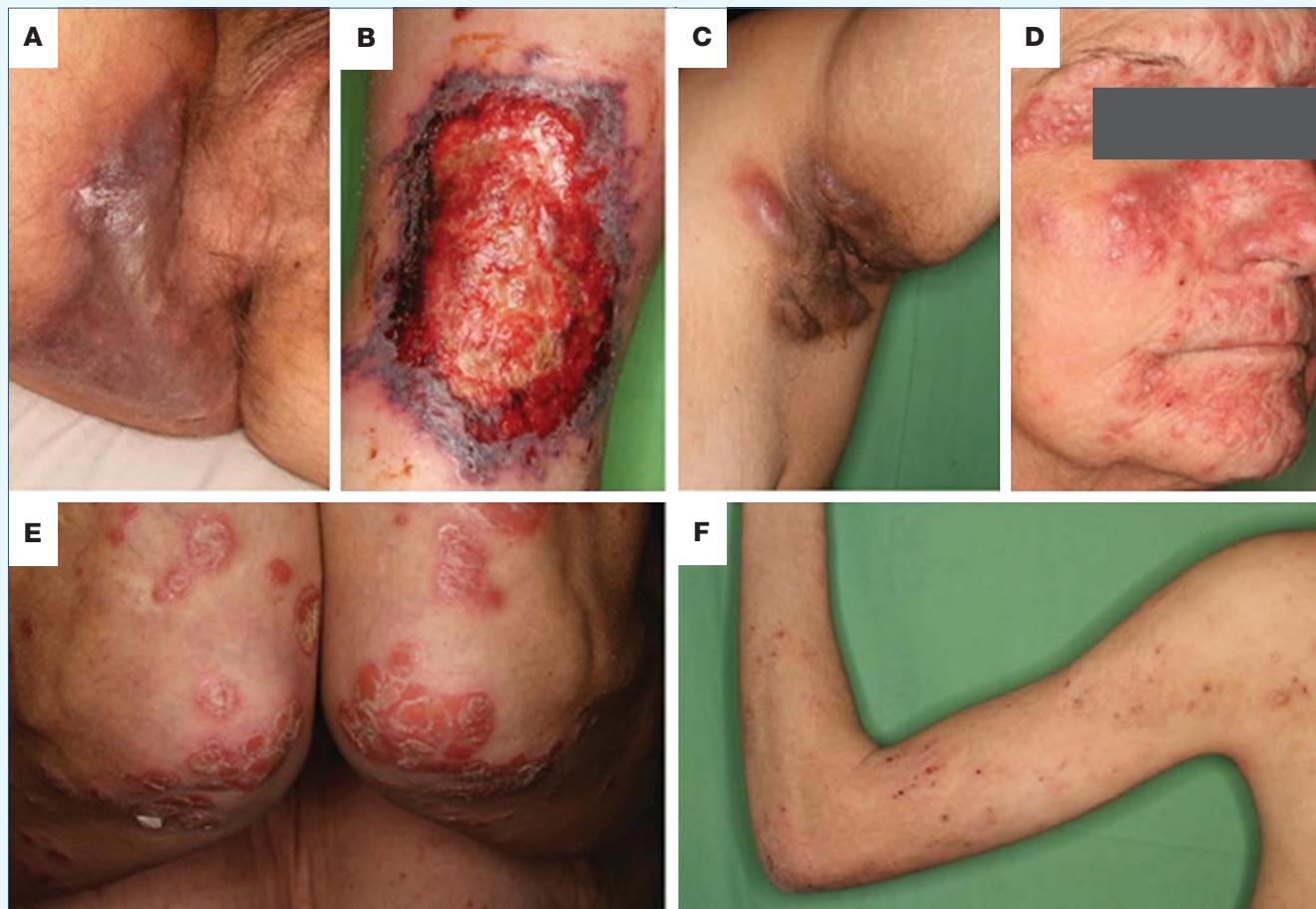
Az IBD-hez kapcsoltan gyakorta társulnak bőrgyógyászati eltérések, az esetek 25%-ában akár meg is előzhetik a bélpanaszok jelentkezését (3, 5). A bőrt- és nyálkahártyákat érintő tüneteket 5 csoportba lehet osztani (3), ezek főbb jellemzőit lásd az 1. táblázatban.

A specifikus csoportnál az elváltozások szövettani képe megegyezik a bélrendszer alapbetegségével. A második, azaz a reaktív csoportba immunmediált folyamatokat sorolnak, ahol az alapbetegséghez, vagy a bél-mikrobiomhoz kapcsolható antigének provokálják a tüneteket. A harmadik csoportba az IBD megléte esetén fokozott incidenciát mutató, ún. IBD-hez társuló kórképeket vesszük. A negyedik csoportot a terápia következtében mellékhatásként vagy adverz reakcióként fellépő bőrtünetek jelentik. Az utolsó csoportot a vitaminok vagy nyomelemek malabszorpcióhoz társuló hiánybetegségei alkotják. A kórképek részletes klinikai leírásától a cikk terjedelmi korlátai miatt eltekintünk, ezt illetően utalunk Károlyi és munkatársai kiváló közlémenyére (4). Továbbá az 1. ábrán a lényegesebb bőrbetegségek jellemző klinikai megjelenését képpel illusztráljuk.

1. ábra: Gyulladásos bélbetegségekhez kapcsolható bőrgyógyászati betegségek

A: Metasztatikus Crohn-betegség, B: pyoderma gangrenosum, C: hidradenitis suppurativa, D: rosacea papulopustulosa, E: psoriasis vulgaris, nagyplakkos forma, F: atópiás dermatitis

Forrás: Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikortani és Bőronkológiai Klinika képanyaga



IBD betegséghajlam genetikai faktorai

A komplex, poligénes hátterű IBD tekintetében családvizsgálatok és genome-wide association studies (GWAS) adatai alapján napjainkra több mint 240 genetikai lókuszt (funkcionáló gének és nem kódoló régiók egyaránt) additív vagy protektív szerepe körülönálló a betegséghajlam kialakításában (6). A NOD2/CARD15, ATG16L1 és az CDH1-gének polimorfizmusai CD-re, a HLA-DRB1 haplotípus UC-ra jellemzőek. Az IBD patomechanizmusában központi szerepet játszó IL23R-Th17 tengely aktivitását meghatározó citokin, citokinreceptor és egyéb effektor tényezők (pl. IL23R, JAK2, STAT3, IL12) génjeinek egyes mutációi az IBD rizikójára és súlyosságára gyakorolnak hatást (6). Ezek más immunmediált vagy gyulladásos bőrbetegségekben is kimutathatók. Az IBD fenotípusát és az aktivitást befolyásoló nem genetikai faktorok közül kiemelendő a bél mikrobiomjának normálisztól eltérő megoszlása, azaz a dysbiosis (7).

IBD-re jellemző mikrobiom-változások – a dysbiosis

Molnár Tamás a Gasztroenterológiai és Hepatológiai Szemlében 2018-ban megjelent cikkében kiválóan foglalja össze a normál mikrobiomra és az IBD-re jellemző

dysbiosis jellegzetességeit (8). Alább ennek mentén, illetve további ismeretekkel kiegészítve a bőrgyógyasztáti szempontból lényeges elemek kiemelésével taglaljuk a mikrobiom és az IBD kapcsolatát.

A bél mikrobiomot több mint 1000 törzs alkotja, a biodiverzitás megőrzése a normál működés szempontjából lényeges (9). A bélflóra 99%-át a *Firmicutes*, a *Bacteroidetes*, a *Proteobacteria* és *Actinobacteria* törzsek alkotják, ezen belül jelentős a *Clostridium*, *Lactobacillus* és *Bifidobacterium* csoporthoz tartozó fajok aránya (10).

IBD és mikrobiom kapcsolatában „a tyúk vagy tojás” felvetés a mai napig nem eldöntött kérdés. Valószínűsíthető, hogy a mikrobiom kóros megváltozása egyaránt szerepel kiváltó okként az IBD kialakulása és aktivitás fokozódása mögött, illetve annak következménye is (10). A dysbiosisra jellemző legfontosabb változások a diverzitás és a *Firmicutes* törzsek arányának csökkenése. A *Proteobacteria* törzsbe tartozó *E. coli* kifejezetten az adhézióra-invázióra képes (AIEC, adhesive-invasive *E. Coli*) típus mennyisége növekszik, ez gyulladást és az immunaktivitás fokozódását válthatja ki (11). A *Desulfovibrio* fajok a hidrogénszulfát-termelés fokozásával a mucosa károsodását váltják ki (12). A *Clostridium* IV. számú alcsoportjába tartozó *Faecalibacterium prausnitzii* kolonizációja csökken (13). A *F. prausnitzii* jelentőségét a gyulladáscsökkentő hatású rövidlancú zsírsavak közé tartozó butirátermelő képessége adja. Mind CD, mind UC esetében a relapszus esélyével korrelációt mutatott a *F. prausnitzii* kolonizájának mértéke (14, 15). A *F. prausnitzii* serkenti a regulátor T-limfociták (Treg) differenciálódását és az IL-10 termelődését, amely gátolja a TNF α -termelést, az antigénprezentáló és a T-helper-1 (Th1) sejtek aktiválódását. Továbbá a *F. prausnitzii* csökkenti az IL-12, az IFN- γ és NFkB szintjét (16). A bélrendszer dysbiosisában, nemcsak IBD esetén, a Treg – T-helper 17 (Th17) egyensúly az utóbbi javára billen, ez számos immunmediált kórkép aktivitását fokozhatja (17).

Bőrgyógyászati kórképekben észlelhető bél-mikrobiom-változások

A IBD-hez kapcsolódó bőrbetegségek közül sem a specifikus, sem a reaktív kórképek kapcsán a mikrobiomra irányuló vizsgálat eddig még nem történtek. A társult kórképek, főként a rosacea, az atopiás dermatitis (AD) és a psoriasis esetében ugyanakkor több adat áll rendelkezésre.

A rosacea esetén *Parodi* és *munkatársai* a kontaminált vékonybél-szindróma (SIBO, small intestine bacterial overgrowth) prevelenciája jelentősen meghaladta a kontrollcsoportét, és a rifamixin kezelés a rosacea státuuszát szignifikánsan javította (18). *Gravina* és *munkatársai* 90 beteget vizsgálva a *Helicobacter pylori* fertőzés előfordulását szignifikánsan magasabbnak mérték rosaceaés betegek körében, az eradikáció jelentősen javította a bőrtüneteket. Ugyanebben a vizsgálatban a SIBO prevelenciájával nem mutattak ki korrelációt (19). Egy metaanalízis viszont nem talált szignifikáns összefüggést a *H. pylori* fertőzöttség és a rosacea klinikai aktivitása között (20). *Nam* és *munkatársai* rosaceaés betegek székletének metagenomikai vizsgálatával az IBD-ben is leírt *Lactobacillus*

abundance növekedését találták (21). A *Citrobacter* és *Desulfovibrio* fajok mértéke rosaceaés betegekben csökkent, szemben az IBD esetén várt emelkedéssel (21, 22).

Az AD esetében egyes tanulmányokban a *Bifidobacterium* fajok aránya csökkent, másokban növekedett (23, 24). A *Clostridium* csoport arányának növekedése korrelált az AD fellángolásának kockázatával, azonban később nem tudták ezt reprodukálni (25, 26). A *Lactobacillus paracasei* az AD kialakulásának kockázatát csökkentette, viszont a további vizsgálatok már nem támasztották ezt alá (26, 27).

Psoriasisban és arthritis psoriaticában *Scher* és *munkatársai* igazolták, hogy a diverzitás, főként az *Actinobacteria*, *Ruminococcus* és *Bacteroidetes* törzsek relatív abundancia csökkent (28). A *Bacteroidetes* törzsek csökkenését *Codoner* és *munkatársai* is kimutatták (29). *Eppinga* és *munkatársai* szerint az IBD dysbiosis mintázatához hasonlóan psoriasisban is csökken az *F. prausnitzii* és növekszik az AIEC aránya (30).

Hidradenitis suppurativában (HS) eddig nem igazolták, hogy specifikus dysbiosis alakulna (30).

IBD dysbiosis és bőrgyógyászati kórképek kapcsolata – Lehetséges patomechanizmusok

Psoriasis esetén az *F. prausnitzii* arányának csökkenése és az AIEC-fajok mértékének növekedése jellemző. Az *F. prausnitzii* az IL-10-termelést fokozásán keresztül a TNF α , IL-12, IFN- γ és IL-17-szintézist csökkenti. Egyedszámának csökkenése az előbbi citokinek mennyisége néhány növekedéséhez vezet, amelyek kulcsszerepet játszanak a psoriasis patomechanizmusában. Az IFN- γ -szint növekedés felelős az IBD TNF α terápiája mellett adverzen kialakuló palmoplantaris psoriasisért (31). A TNF α és IL-17 rosaceaában is fontos szerepet játszik, a vaskuláris endotheliális növekedési faktor (VEGF) expressziója révén fokozza a neoangiogenezist (32). *L. casei* törzsek intraperitoneális beadását követően egerekben az IL-12 növekedését és az IgE-szint csökkenését mérték (33), amely AD esetében kedvező lehet. A patogén *Clostridium* fajok által termelt p-krezol és szabad fenol a keringesen keresztül a bőrbe jutva annak barrier funkcióját csökkentik és károsodott keratinizációhoz vezetnek (34).

Terápiás lehetőségek és megfontolások

Az IBD tekintetében a normál flóra helyreállítását célzó vizsgálatok eredményei szerények és járőrszt ellentmondásosak. UC, illetve CD esetében egy kereskedelmi forgalomban lévő probiotikus készítmény hatása megegyezett az 5-ASA-terápiával, de a kis esetszámok miatt további vizsgálatok szükségesek (36, 37). A bőrtünetekre céltozott alkalmazott orális probiotikum-készítményeket a legtöbb tanulmány AD-ben vizsgálta. Az *L. casei*, *L. paracasei*, *Lactobacillus fermentum* és *Lactobacillus salivarius*, illetve a *Bifidobacterium* törzsek a bél-mikrobiom változása mellett az AD rizikóját vagy aktivitását csökkentették egyes klinikai vizsgálatokban, de más tanulmányok nem igazoltak kedvező hatást (38).

Gyermekknél AD-ben *L. fermentum* és *L. salivarius* adása szignifikánsan csökkentette a betegségaktivitás mérsére szolgáló SCORAD (SCOREing Atopic Dermatitis) értéket, *L. casei* és *Bifidobacterium* törzsek együttes alkalmazásánál ugyancsak kedvező hatást mértek (38). *Lactobacillus rhamnosus* és *L. paracasei* törzsekkel ugyanakkor ellentmondásos eredmények születtek. Az összes ilyen irányú vizsgálat közel felében kedvező, a többi esetben elégletes terápiás hatásról számoltak be (38).

Rosacea esetén az elsődleges a SIBO vagy *H. pylori* fertőzés terápiája. A rosacea tünetek egyes tanulmányok szerint a kezelésre javultak, az eredmények azonban itt is ellentmondásosak (18–20).

Psoriasisnál eddig egy humán vizsgálat áll rendelkezésre, itt *Bifidobacterium infantis* adásával a szérum TNF- α -szint csökkenését észlelték, azonban a bőrstátsz változását nem vizsgálták (39). Egerekben *Lactobacillus pentosus* adásával meggátolható volt a psoriasis kialakulása, a bőrkben az orális probiotikum-kezelés után a TNF α , IL-6, IL-23 és IL-17 citokinek szintje csökkent (40). HS esetében orális probiotikum alkalmazásával közlés nem áll rendelkezésre. Acne vulgaris esetén sikerkel alkalmaztak *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* és *Bifidobacterium bifidum* tartalmú készítményeket, amelyek 30–67%-kal csökkentették a gyulladás mértékét (41). Seborrhoeás dermatitisnél *L. paracasei* alkalmazásával értek el sikereket (42).

Dr. Anker Pálma munkáját az EFOP-3.6.3-VEKOP-2017-00009 azonosító pályázat támogatta.

Irodalom

1. You B, Chen CY, Yu CP, Wang PH, Lu JY. Frequency-dependent skin penetration depth of terahertz radiation determined by water sorption-desorption. Opt Express 2018; 26: 22709–21. DOI: 10.1364/OE.26.022709
2. Kim M, Choi KH, Hwang SW, Lee YB, Park HJ, Bae JM. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of inflammatory skin diseases: A population-based cross-sectional study. Journal of the American Academy of Dermatology 2017; 76(1): 40–8. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.08.022
3. Greuter T, Navarini A, Vavricka SR. Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. Clinical reviews in allergy & immunology 2017; 53(3): 413–27. DOI: 10.1007/s12016-017-8617-4
4. Károlyi Z, Erős N, Ujsászsy L, Nagy G. Gyulladásos bőlbeszélések bőr- és nyálkahártyatünetei Orvosi Hetilap 2000; 141(25).
5. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. The American journal of gastroenterology 2011; 106(1): 110–9. DOI: 10.1038/ajg.2010.343
6. Zhao M, Burisch J. Impact of Genes and the Environment on the Pathogenesis and Disease Course of Inflammatory Bowel Disease. Digestive diseases and sciences 2019. DOI: 10.1007/s10620-019-05648-w
7. McIlroy J, Ianiro G, Mukhopadhyay I, Hansen R, Hold GL. Review article: the gut microbiome in inflammatory bowel disease—avenues for microbial management. Alimentary pharmacology & therapeutics 2018; 47(1): 26–42. DOI: 10.1111/apt.14384
8. Molnár T. A mikrobiom szerepe gyulladásos bőlbeszélésekben. Gasztroenterológiai és Hepatológiai Szemle 2018; 4(3): pp. 161–3.
9. Kundu P, Blacher E, Elinav E, Pettersson S. Our Gut Microbiome: The Evolving Inner Self. Cell 2017; 171(7): 1481–93. DOI: 10.1016/j.cell.2017.11.024
10. Matsuo K, Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. Seminars in immunopathology 2015; 37(1): 47–55. DOI: 10.1007/s00281-014-0454-4
11. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Clinical journal of gastroenterology 2018; 11(1): 1–10. DOI: 10.1007/s12328-017-0813-5
12. Loubinoux J, Bronowicki JP, Pereira IA, Mougenel JL, Faou AE. Sulfate-reducing bacteria in human feces and their association with inflammatory bowel diseases. FEMS microbiology ecology 2002; 40(2): 107–12. DOI: 10.1111/j.1574-6941.2002.tb00942.x
13. Takahashi K, Nishida A, Fujimoto T, Fujii M, Shioya M, Imaeda H, et al. Reduced Abundance of Butyrate-Producing Bacteria Species in the Fecal Microbial Community in Crohn's Disease. Digestion 2016; 93(1): 59–65. DOI: 10.1159/000441768
14. Fujimoto T, Imaeda H, Takahashi K, Kasumi E, Bamba S, Fujiyama Y, et al. Decreased abundance of *Faecalibacterium prausnitzii* in the gut microbiota of Crohn's disease. Journal of gastroenterology and hepatology 2013; 28(4): 613–9. DOI: 10.1111/jgh.12073
15. Varela E, Manichanh C, Gallart M, Torrejon A, Borruel N, Casellas F, et al. Colonisation by *Faecalibacterium prausnitzii* and maintenance of clinical remission in patients with ulcerative colitis. Alimentary pharmacology & therapeutics 2013; 38(2): 151–61. DOI: 10.1111/apt.12365
16. Grimbaldeston MA, Nakae S, Kalesnikoff J, Tsai M, Galli SJ. Mast cell-derived interleukin 10 limits skin pathology in contact dermatitis and chronic irradiation with ultraviolet B. Nature immunology 2007; 8(10): 1095–104. DOI: 10.1038/ni1503
17. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. Cell 2014; 157(1): 121–41. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.011
18. Parodi A, Paolino S, Greco A, Drago F, Mansi C, Rebora A, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: clinical effectiveness of its eradication. Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association 2008; 6(7): 759–64. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.02.054
19. Gravina A, Federico A, Ruocco E, Lo Schiavo A, Masarone M, Tuccillo C, et al. Helicobacter pylori infection but not small intestinal bacterial overgrowth may play a pathogenic role in rosacea. United European gastroenterology journal 2015; 3(1): 17–24. DOI: 10.1177/2050640614559262
20. Jorgensen AR, Egeberg A, Gideonsson R, Weinstock LB, Thyssen EP, Thyssen JP. Rosacea is associated with Helicobacter pylori: a systematic review and meta-analysis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV 2017; 31(12): 2010–5. DOI: 10.1111/jdv.14352
21. Nam JH, Yun Y, Kim HS, Kim HN, Jung HJ, Chang Y, et al. Rosacea and its association with enteral microbiota in Korean females. Experimental dermatology 2018; 27(1): 37–42. DOI: 10.1111/exd.13398
22. Willing BP, Dicksved J, Halfvarson J, Andersson AF, Lucio M, Zheng Z, et al. A pyrosequencing study in twins shows that gastrointestinal microbial profiles vary with inflammatory bowel disease phenotypes. Gastroenterology 2010; 139(6): 1844–54.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.08.049
23. Hong P-Y, Lee BW, Aw M, Shek LPC, Yap GC, Chua KY, et al. Comparative Analysis of Fecal Microbiota in Infants with and without Eczema. PLOS ONE 2010; 5(4): e9964. DOI: 10.1371/journal.pone.0009964

Következtetések

Az IBD és a bőrgyógyászati kórképek között szoros kapcsolat áll fenn, aktivitásuk sokszor együtt változik, az IBD kezelése a bőrtüneteken is javíthat. IBD-ben alapvető a bélrendszer dysbiosisa, amelynek jelentőségére egyre több bőrbetegségen derül fény. A bél-mikrobiom egyes tagjai kifejezetten immunmoduláló hatással bírnak, befolyásolni képesek bizonyos citokin útvonalakat, mint például a psoriasisban kulcsfontosságú TNF α -IL-12/23-IL-17-tengelyt. Rosaceaiban és psoriasisban az IBD-vel megegyező dysbiotikus eltérések alakulnak ki, ez közös etiopatogenetikai faktorok lehetőségét veti fel. A dysbiosis célzott probiotikummal vagy antibiotikummal történő kezelése, illetve a probiotikumok preventív alkalmazása AD-ben nem új keletű, az eredmények azonban ellentmondásosak. Psoriasisban, rosaceaiban, acne vulgarisban vagy seborrhoeás dermatitisben is végeztek orális probiotikumokkal a dysbiosis kezelésére irányuló vizsgálatokat, ezek eredménye biztosító. A jövőben a vizsgálatok nagyobb esetszámmal, randomizált körülmenyek között való elvégzése szükséges a hatékony pontosság megítélésére és a legmegfelelőbb probiotikum kiválasztására. Ezek eredményeként a jövőben képesek lehetünk a bél–bőr–tengely mentén a legkevesebb mellékhatással járó módon beavatkozni, a bél-mikrobiom harmonizálásával bőrbetegségek aktivitását befolyásolni.

Lifetime Achievement Awardee 2019, Peter Malfertheiner

Each year UEG recognises outstanding individuals who have made fundamental contributions to gastroenterology as a whole and the UEG community in particular.
Awardees have helped to improve the lives of people with gastrointestinal diseases and their contributions, leadership and impact have been of importance for the UEG community. Their work is widely acknowledged by the gastroenterological community.

Against the “academic establishment”

Interview with Professor Peter Malfertheiner

■ György Székely MD, PhD

EKC St. János Hospital, Department of Gastroenterology and Internal Medicine, Budapest

Correspondance: szekelygy@gmail.com

How did your personal background (family, teachers?) determine your choice of your profession?

My mother was a dedicated nurse in the village where I grew up.

The way she devoted herself to help those suffering had the most important impact on my decision to study medicine.

Why did you choose your University to study at?

I was born in the Dolomites, South Tyrol, Italy, with my mother tongue being German. However, growing up bilingual provided me with the opportunity to study at the University of Bologna. My choice for Bologna was driven by the fame of this traditional Medical School and by my interest to experience the Italian culture more profoundly.

Which were your carrier plans: to become an active doctor „out in the field“ or did you want to focus on research?

My first plan was to become a family doctor back home in my village in the mountains. However, during the progression of my studies I realized my deeper interest in research activities. I became fascinated about the basic mechanisms underlying disease processes.

What made you choose gastroenterology as the field of your special interest?

The reason to choose Gastroenterology was driven by the special and motivating environment. I encountered when

I entered as a student in the Department of Internal Medicine in Bologna. The clinical and research focus there was Gastroenterology. I met great teachers, a supportive mentor and had the opportunity to interact with many dedicated young researchers to share common interests. My doctoral thesis on “stress ulcer in the stomach” became ultimately my door opener to Gastroenterology.

Which have become the main aspects within the gastroenterology in your research activity? How would you describe the development of those themes and fields that you have turned to?

My clinical research started in pancreatic diseases and my PhD was on chronic pancreatitis. It has been a successful experience of interdisciplinary collaboration in Ulm and provided me with the opportunity to get a research grant for further pancreatic research at the Mayo Clinic in Rochester.

The turning point in my research activity occurred with the discovery of *Helicobacter pylori* and the once in a life time opportunity to become part at an early stage of a small multidisciplinary group that shared the new vision concerning the etiology of gastric pathologies and dedicated their research efforts to investigate the role of this bacterium in human diseases. The area was conflictual at the time with the traditional concept of the acidic stomach as a sterile organ and the dogmatic exclusion of an infectious



Peter Malfertheiner (1950)

Peter Malfertheiner (1950) is professor of Medicine and was chairman of the Department of Gastroenterology, Hepatology and Infectious Diseases at the Ottov. Guericke University of Magdeburg in Germany, from 1995 until 2016. He is project leader of "Autonomous Aging: the role of gut microbiota" at the OVG University in Magdeburg. Since 2017 he has been professor emeritus at the Ludwig Maximilian University Clinic, Medical department II, München.

He was professor for Internal Medicine and Gastroenterology at the University of Bonn from 1993–1994. He received his MD from the University of

Bologna, Italy in 1975, and gained subsequent medical experience at the Regional Hospital of Bozen, Italy, and the University Hospital of Ulm, Germany (1978–1992), a Research Fellow at the Mayo Clinic GI Unit in Rochester, MN, USA. Professor Malfertheiner was chairman of the UEGF (2004) and President of the UEGW 2006 and of the Education Committee of the United European Gastroenterology Federation (UEGF). He is the editor of *Digestive Diseases*, and coeditor of *Gastrointestinal Tumors*, current or recent member of the editorial boards of several other journals, among them the *European Journal of Gastroenterology*, *Helicobacter*, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. His main research interests are *Helicobacter pylori* infection and related diseases, chronic inflammation and carcinogenesis, gastric cancer, hepatocellular cancer, gastroesophageal reflux disease (GERD). Publications (pub med) >1000.

pathogenesis of gastritis and peptic ulcer disease by the "academic establishment". My main research from then on focused mainly on the *H. pylori* infection, its relationship with benign and malignant gastroduodenal diseases and the clinical management of the infection. Over time it has become an important part of my professional life to embark in educational events and to disseminate the progress in the field for translation into clinical practice.

Which gastroenterological fields are your favorite ones? Which gastro problems do you find the most challenging?
I continue to have a great clinical interest in all aspects of the broad field of Gastroenterology and Hepatology. We are facing multiple challenges as no other discipline has such a multitude of complex diseases related to infectious, inflammatory, immunological, neurovisceral, metabolic and neoplastic etiologies. There are many activities on their way to find solutions for the prevention and cure of these diseases.

What does the cooperation between medical researchers and the industry look like?

In ideal case the partnership with the industry bases on mutual benefits and reciprocal trust. Industry develops and provides novel drugs and technologies and we collaborate in many ways to advance these products for beneficial clinical use. I recognize Industry also as our most important partner in promoting education for keeping up with the medical progress.

As a professor educating young doctor generations, what is your secret to make gastroenterology attractive?

It is the discipline itself that is so attractive and as the one (professor) with the experience and knowledge you only need to convey the subject matter with the natural intrinsic enthusiasm.

Which were the main turning points in the development of gastroenterology that you consider most important?

I have witnessed dramatic changes in our field and many of them were spectacular during the 40 years of my professional academic life. We progressed in understanding causes and mechanisms of diseases and developed targeted therapies for many of them. The list is endless from cure of peptic ulcer to hepatitis C. Areas with enormous future are many and again just to list some hot topics I consider among them the gut microbiome, immunooncology, artificial intelligence assisted endoscopy and so forth.

Considering the results of your professional activities can there be any „civil” hobby that you are active in?

Of course there are, reading novels, hiking, skiing, playing tennis, share time with family and friends, all that is possible in spite of the notorious time constraints of a dedicated professional life.

Lifetime Achievement award during the Opening Session on Monday, October 21, 2019 on occasion of UEG Week Barcelona

Mi újság a citromfák alatt?

Szepes Zoltán dr.

SZTE, I.sz. Belgyógyászati Klinika, Szeged; NNK EFOP 1.8.1 VSZ pillérvezető, Budapest

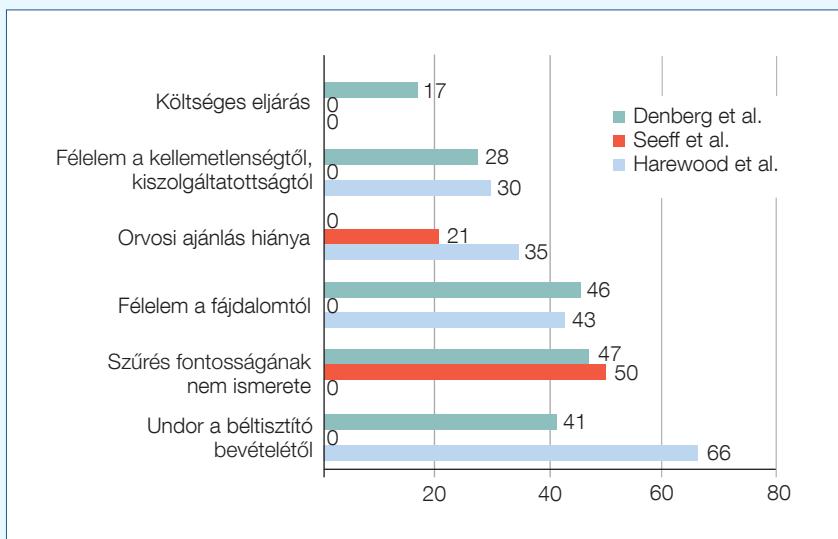
A colorectalis karcinóma (CRC) világszerte jelentős népegészségügyi problémát jelent. Világviszonylatban a férfiak körében a harmadik (746 000 új eset/év, 10,0%/összdaganat), a nők esetén a második leggyakoribb (évi 614 000 új esettel, 9,2%/összdaganat) daganattípus, és minden nemben egyértelműen a vezető daganatos halálok között tartják számon (1, 2).

A CRC kiemelkedően magas incidenciája és mortalitása különösképpen jellemző azokra az országokra, ahol még nem történt meg az országos szintű szűrőprogram bevezetése (2). Magyarországi mortalitási adatok rendkívül kedvezőtlenek még a többi európai országhoz viszonyítva is (incidencia 84,8 új eset/100 000 lakos, mortalitás 42,3/100 000 lakos) (3, 4, 5). A jól azonosítható rákmegelőző állapot jelenlétének és a karcinogenezis hosszú időszakának köszönhetően a sporadicus CRC alapvetően jól szűrhető daganattípusok közé tartozik, és ez kitűnő lehetőséget nyújt a korai, még időben történő beavatkozásra. A korai esetekben a sikeres kezelés aránya jóval magasabb, ezáltal a társadalom számára is hasznos életévek megmentését eredményezi.

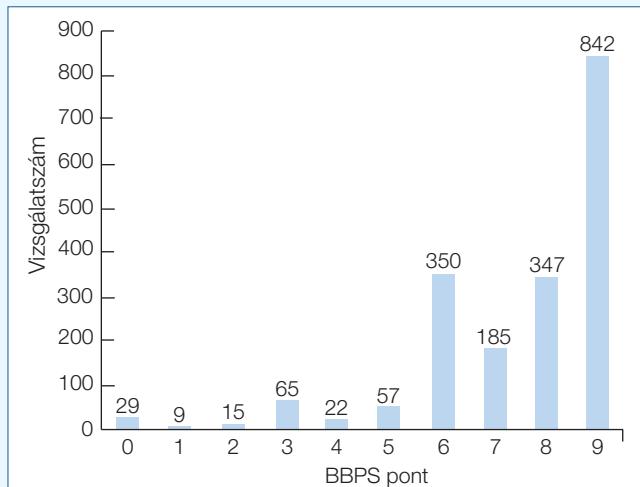
A Nemzeti Népegészségügyi Központ (NNK) által felügyelt EFOP-1.8.1-VEKOP-15-2016-00001 számú komplex népegészségügyi szűrések elnevezésű kiemelt projekt keretében Magyarországon 2018 novemberében az első lakossági meghívó levelek kiküldésével a colorectalis rákszűrés elindult. A Projekt legfőbb célja a vastagbélszűrés technikai, strukturális és jogi hátterének

megteremtése mellett a második szűrési lépcsőt jelentő tisztázó kolonoszkópos hálózat felállítása és az országos kiterjesztéshez való felkészülés. A népegészségügyi célú vastagbélszűrés célcsoportjába magyar egészségügyi élő biztosítással rendelkező, 50–70 éves életkor közti, CRC szempontjából átlagos kockázatú személyek tartoznak. A kétrépcsős szűrésnek megfelelően tisztázó kolonoszkópos vizsgálatra (második lépcső) azok a páciensek kerülnek, akiknél a megelőzően végzett immunalapú székletokkultvér-teszt nemnegatív eredményt adott. A jelenleg elindult programban átlagos rizikójú személyeknek azokat tekintjük, akik korábbi kórtörténetében rosszindulatú betegség vagy gyulladásos bélbetegség (Colitis ulcerosa, Crohn-betegség) miatti finanszírozott ellátás nem szerepel. A szűrés elindulása óta 2019. október végéig 135 823 lakos vett át székletvér meghatózására egységesen, 5005 szűréses jellegű, azaz tisztázó kolonoszkópos vizsgálat történt meg, amelyek során 380 főnél került rosszindulatú daganat felfedezésre, valamint több ezer polypus került eltávolításra, amelyek nagyrészt rákmegelőző állapot volt. A kedvezőtlen statisztikai adatok megváltoztatásához a minőségi kolonoszkópia mellett a szűrésbe vont lakosok száma, azaz a megfelelő lakossági átszűrtség elérése a döntő. Azon országokban, ahol a nemzeti szűróprogramok eredményeként már magas a lakosság átszűrtsége, ott a legkedvezőbbek a colorectalis rák mortalitási adatai (6). A jelenleg futó programok többségében a második lépcsőt jelentő tisztázó kolonoszkópos vizsgálatok elfogadottságát a lakosság körében növelni szükséges. Az itthoni eredmények alapján is a nem-negatív székletvér eredménnyel rendelkező lakosok között legalább 11%-os a kolonoszkópos vizsgálatot (648 fő) elutasítók aránya az elvégzett vizsgálatokhoz képest, amely arány feltehetően még magasabb is, hiszen a székletminták kitettként átvevők alacsony arányának (32%) egyik okaként szintén a vizsgálattól való félelem szerepelhet. Nemzetközi statisztikai adatok alapján a félelem számos okra vezethető vissza: a vizsgálat fontosságáról való ismeret hiánya, félelem a vizsgálat alatti kellemetlenségektől, a kiszolgáltatottságtól, de az egyik legfőbb ok, a béltsztításhoz

1. ábra: A szűréses kolonoszkópiától való félelem okai

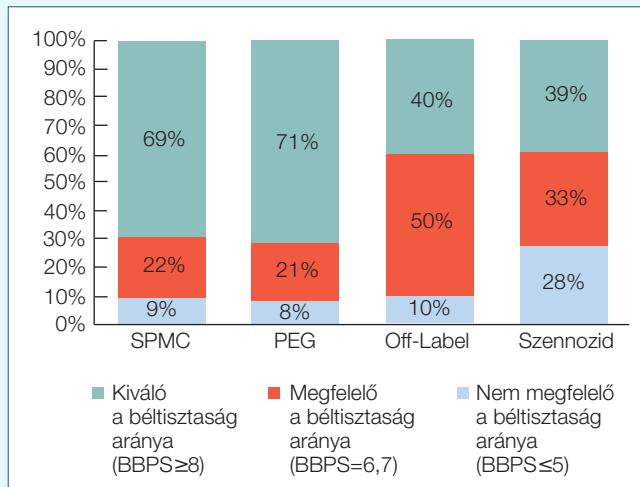


2. ábra: A béltsztultság BBPS (Boston Bowel Preparation Scale) megoszlása a szűrésben végzett kolonoszkópiáknál



szükséges készítménnyel szembeni averzió (7, 8) megléte. Ezt felismerve, a béltsztításra szolgáló szerek gyártói nagy figyelmet fordítanak a kellemes ízvilág elérésére. Az egyik osztott dózisú Na-picoszulfát hatóanyagú (Citrafleet) szerrel végzett hazai vizsgálatból – a tolerálhatósást, és hatásosságot vizsgálták – kiderült, hogy a betegek 85%-a 10-es skálán legalább 8-as értéket adtak (azaz teljes mértékben tolerálható), 94%-uk pedig szükség esetén ismét ezt a szert választaná a béltsztításhoz (9). A béltsztítókhöz való páciens adherencia mellett a megfelelő hatásosság talán még fontosabb tényező a béltsztítószerek választásánál. A minőségi kolonoszkópia mérőszámai között a megfelelő béltsztulás elérése az egyik legfontosabb mutató (BBPS-érték 9-8 pont kitűnő, 7-6 megfelelő, ettől kevesebb nem megfelelő). Amellett, hogy ez az érték a szer hatásosságát is jellemzi, a szolgáltató és alapellátás páciens-felvilágosító munkájára is utal (10). A megfelelő béltsztulás alapvető követelmény, hiszen ez a tényező hatással van az egyéb minőségi mutatók elérésére is, nevezetesen a coecum elérési arányra, az adenoma vagy polyp detektációs rátára, az eszköz kihúzási időre, az esetleges szövődmények kialakulására. Természetesen a vizsgálat elhúzódásával, esetleges szövődmények kialakulásával, vagy az ismétlésre szoruló vizsgálatok esetén a páciensek tapasztalatai is kedvezőtlenebbül alakulnak. A legfrissebb ESGE-ajánlás alapján az osztott dózisú, 4 liter PEG-készítmény az elsődlegesen választandó bélélokészítő folyadék, amelynek elsődleges alternatívája a 2 liter PEG+asztokbinsav vagy a picoszulfát készítmény (11). Ez utóbbi bizonyos komorbiditások esetén nem elsődlegesen választható szer, ugyanakkor a kisebb volumen és a kellemesebb ízesítés miatt előnyt élvezhet. Ezt támasztják alá azok a közlemények, amelyekben a páciensek a PEG-alapú készítményekkel szemben ugyanolyan hatékonyság mellett a használatuknál kevesebb hányingeről, hasi diszkomfortról számolnak be (12, 13). A béltsztításhoz többféle hatásmechanizmusú (motilitást fokozó, ozmotikus aktivitású stb.) hashajtó használható, esetenként kiegészítve az azt követő bél-

3. ábra: Béltsztultság (BBPS) mértékének megoszlása az eltérő béltsztítő hatóanyagok szerint



mosó meghatározott időrend szerinti elfogyasztásával. Magyarországon az összes hatásmechanizmusú szer elérhető a páciensek számára. A szűrési célcsoport életkorára (50–70 év közti lakosság) tekintettel, a krónikus keringési, anyagcsere vagy a kiválasztórendszer érintő betegségek miatt a hashajtó típusa szakmai szempontok alapján kell, hogy megtörjen. Hazánkban a bélélokészítésre alkalmazási előiratuk alapján az alábbi szerek egyike javasolható a páciensek részére: PEG-alapú készítmények közül az Endogol Macrogol 3350 és az EndoStar-Lavage, picoszulfát tartalmúak közül a Picoprep és a Citrafleet, a foszfoszóda tartalmúak közül a Fleet Phospho-soda és a Phospho-soda Casen Recordati, valamint a szennozid típusú X-Prep. További használatban lévő szerek (akár macrogol tartalmúak pl. Forlax, Moxalol vagy a magisztrális készítmények) alkalmazási előiratában a bélvizsgálat előtti előkészítés nem szerepel, ezért ezeknek a szereknek az alkalmazása nem javasolt. A szerek közötti választás alapjául a páciensek komorbiditása, a szerek mellékhatásprofilja, a páciensek esetleges korábbi tapasztalata, valamint az adherenciája kell, hogy szolgáljon, amit pl. a szerek ízvilága is befolyásol. A hazai vastagbél-szűrési projekt keretében elvégzett tisztázó kolonoszkópos vizsgálatok során legalább 9 féle szert használnak jelenleg az intézetek. Ezek közül kiemelendő az alkalmazási előirat-tal nem rendelkező, azaz „off-label” szerek (magisztrális készítmények, Moxalole, keserűső) magas aránya (48%). A picoszulfát készítmények 30%-ot, a PEG 19%-ot, a szennozid és a Phospho-soda készítmények együttesen 2%-ot tesznek ki. A minőségi kolonoszkópia feltételének a 6 BBPS-érték, vagy az e felett tisztultsági szint felel meg, ugyanakkor a magasabb értékek, esetén magasabb polypus és rákmegelőző állapot kerül felismerésre. Az szűróprogramban mért béltsztaság összértéke ugyan megfelel a nemzetközi standardoknak, de az egyes hatóanyag-kategóriákon belül már jelentős különbségek mérhetők. Elmondható, hogy a PEG és a picoszulfát-tartalmú szerek esetén észlelhető a legmagasabb kiváló béltsztultsági arány (BBPS 8-9), miközben a keserűső esetén

a legtöbb az egyes bélszakaszoknál észlelt 0-1-es érték, azaz a nem kellő tisztultság (vizsgálat elvileg ismétlésre szorul). Mindez a nem felismert polypok, rákmegelőző adenomák, súlyosabb esetben kisebb tumorok nem-felismerésének veszélyét hordozza magában, amely hoszszab távon életévek elvesztéséhez vezethet. A vastagbélszűrés elindulása hatalmas hiányt pótolt a magyar egészségügyben, amely nemzetgazdasági oldalról és megmentett életévek felől nézve is sikeres van ítélezve. A nemzetközi ajánlások követése, illetve betartása, a minő-

ségi kolonoszkópia feltételrendszerének követése azonban a tartós sikér és az eredményesség minél jobb kimerítése miatt fontos tényező. Ezen belül a béltszűrőszerek választásánál is elsődleges szempontnak a mellékhatáprofil mellett a páciensek adherenciája és az eredményességnek kell dominálnia. Fontos, hogy olyan szereket alkalmazzunk, amelyek eszközös vizsgálatok előkészítésére szolgálnak és ízük és folyadékterhelésük miatt a páciensek, az egyszerű felírhatóság és megfelelő tisztultsági fok elérése miatt a szakma is szívesen fogadjon.

Irodalom

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015 Mar; 1; 136(5): E359–86. doi: 10.1002/ijc.29210
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1374–1403. [PMID: 23485231 doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027 S0959-8049(13)00007-5 GLOBOCAN
3. Magyarországi Központi Statisztikai Hivatal (KSH) adatai
4. Altobelli E, Lattanzi A, Paduano R, et al. Globocan 2013 Colorectal cancer prevention in Europe: burden of disease and status of screening programs. *Prev Med* 2014 May; 62: 132–41. doi: 10.1016/j.ypmed.2014.02.010. Epub 2014 Feb 14
5. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer: World Cancer Report 2014; <https://shop.iarc.fr/products/wcr2014>
6. [6. http://globocan.iarc.fr](http://globocan.iarc.fr)
7. A prospective, controlled assessment of factors influencing acceptance

- of screening colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002 Dec; 97(12): 3186–94.
8. Predictors of nonadherence to screening colonoscopy. *J Gen Intern Med* 2005 Nov; 20(11): 989–95.
9. Az új béltszűrő, a CitraFleet hatékonyiséga és biztonságossága. (Efficacy and safety of new bowel preparation Citrafleet) Szimpózium előadás MGT Nagygyűlés 2017.06.11 Siófok
10. Lee J, Kim TO, Seo JW, et al. Shorter waiting times from education to colonoscopy can improve the quality of bowel preparation: A randomized controlled trial. *Turk J Gastroenterol* 2018; 29: 75–81.
11. Hassan C, East J, Radcliffe F, et al. Bowel preparation for colonoscopy: ESGE Guideline – Updated Endoscopy 2019 Aug; 51(8): 775–794.
12. van Lieshout I, Munsterman ID, Eskes AM, Maaskant JM, van der Hulst R. Systematic review and meta-analysis: Sodium picosulphate with magnesium citrate as bowel preparation for colonoscopy. *United European Gastroenterol J* 2017; 5(7): 917–943.
13. Rocha RSP, Ribeiro IB, de Moura DTH, et al. Sodium picosulphate or polyethylene glycol before elective colonoscopy in outpatients? A systematic review and meta-analysis. *World J Gastrointest Endosc* 2018; 10(12): 422–441.



ERedményes béltszűtítás, sikeres vizsgálat¹

- Diagnosztikai beavatkozások előtti béltszűtításra²
- Beavatkozás idejéhez időzített egyszerű adagolási módok²
- Kombinált, potens kimosó hatást fejt ki²
- Kellemes, citromos ízesítésű³
- Jól tolerálható⁴

Hazai vizsgálati eredmény szerint
a betegek 94%-a szükség esetén
újra CitraFleet-et alkalmazna
a béltszűtításhoz⁵



CitraFleet por belsőleges oldathoz 2x tasak

(OGYI-T-22498/01). Hatóanyagok tasakonként (15,08 g): nátrium-pikoszulfát 10,97 g, környű magnézium-oxid 3,5 g; vízmentes citromsav 10,97 g. ATC kód: B06AB58. Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! Alkalmazási előírás száma: OGYEI/20445/2019. A szöveg elleírásának dátuma: 2019.08.13. A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Casen Recordati S.L. Autovía de Logroño, Km 13,300, 50180 Utebo, Zaragoza Spanyolország. Magyarországi kizárá-

lagos forgalmazó: Goodwill Pharma Kft. 6724, Szeged, Cserzy Mihály u. 32. Tel: +36 62 443 571. A CitraFleet por belsőleges oldathoz 2x-tasak kizárolag orvosí rendelvényhez kötött gyógyszer (V). Nem támogatták, szabadárus gyógyszer, melynek ajánlott fogyszatói ára, nagykereskedői, illetve patikáló függően elérő lehet. Amennyiben termékünk alkalmazása során „Nemkívántos eseményt” észlel, kérjük, 24 órán belül jelentse a pharmacovigilance@goodwillpharma.com e-mail címen vagy a +36 30 222 2763 telefonszámon! Referenciák: 1. Freihlich F et al.

Gastrointestinal Endoscopy 2015; 61: 378–384. 2. CitraFleet por belsőleges oldathoz alkalmazási előírata (OGYEI/20445/2019)

3. Von R. Schirin-Sokhan, C. Trautwein, MMW-Fortschritte der Medizin Originalien Nr. 1/2009 (151. Jg.), S.34–38. 4. Prados R et al. *Endoscopy* 2014; 46 – P_030. 5. Az új béltszűrő, a CitraFleet hatékonyiséga és biztonságossága. (Efficacy and safety of new bowel preparation Citrafleet) – Szimpózium előadás MGT Nagygyűlés 2017.06.11 Siófok Dokumentum lezárya: 2019.11.05. GW01256



Részletes információk:
https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action-show_details&item=89646

ACILESOL

20 MG

GYOMORNEDV-ELLENÁLLÓ TABLETTA
20 MG RABEPRAZOL-NÁTRIUM



GYORS¹

HATÉKONY²

MUKOPROTEKTÍV³

ÉTKEZÉSTŐL ÉS NAPSZAKTÓL
FÜGGETLENÜL BEVEHETŐ³

KLOPIDOGRÉLLEL, WARFARINNAL
EGYÜTT ADHATÓ³

VÉGY EGY JÓ KAPUST... GYOMORBARÁT VÉDELEM



Acilesol 20 mg gyomornedv-ellenálló tabletta

[www.ogyei.gov.hu/acilesol 20mg](http://www.ogyei.gov.hu/acilesol_20mg)

Bővebb információért olvassa el a gyógyszerek alkalmazási előírását!

Az alkalmazási előírás elérhető az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet Gyógyszer adatbázisában. www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis

	Bruttó fogy. ár	Norm. tám. összeg	Tér. díj
Acilesol 20mg 28X	1197	387	810

Forrás: www.oep.hu, 2019. október 1-től érvényes árak

Hivatkozások:

1: Acid suppression in gastro-oesophageal reflux disease: Why? How? How much and when? M P Jones Postgrad Med J 2002;78:465–468

2: Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors. Pantoflicková D1, Dorta G, Ravic M, Jornod P, Blum AL. Aliment Pharmacol Ther. 2003 Jun 15;17(12):1507-14.

3: Acilesol alkalmazási előírás

TEVA Gyógyszergyár Zrt.

4042 Debrecen, Palagi út 13.

Levelezési cím: 1134 Budapest,

Váci út 29. Vision Towers.

Telefon: (1) 288 6400, Fax: (1) 288-6410

További információk: www.teva.hu

A dokumentum lezárástának
dátuma: 2019.10.01.
HU/ACIL/19/0010b



Havi egy millió – van amikor sok, van amikor kevés

 Herszényi László dr.

Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Gasztroenterológiai Osztály, Budapest

Correspondence: herszenyi.laszlo@gmail.com

A protonpumpa-gátló (PPI) szerek bevezetése forradalmasította a felső tápcsatornai betegségek, különösen a savfüggő kórképek kezelését és kimenetelét. A PPI-szerek hosszú távú, megfelelő javallat nélküli, nagy dózisban történő túlzott használata („overuse”) esetén felmerült bizonyos mellékhatások lehetősége. A PPI-szerek esetleges mellékhatásait taglaló számos közlemény ellenére, ezek tudományos megalapozottsága alacsony. Megfelelő javallat és időtartam esetén a PPI-kezelés biztonságos és a kezelés hasznossága felülműlja az esetleges kockázatot. A PPI túlzott használata („overuse”) rendszerint a savfüggő kórképek, illetve nem megfelelő javallat esetén merül fel. Másrészt, antikoaguláns, antitrombotikus, vagy nem szteroid gyulladásgátló szerek használata esetén gyakran nem alkalmazunk hatékony gasztroprotekciót, amely a PPI elégletes alkalmazásával („underuse”) magyarázható.

KULCSSZAVAK: protonpumpa-gátló, savfüggő kórkép, mellékhatás, biztonságosság, gasztroprotekció, antikoaguláns, trombocitaaggregáció-gátló, nem szteroid gyulladásgátló kezelés

One million a month – there are times when many, there are times when there is little

The introduction of proton pump inhibitors (PPIs) in clinical practice has revolutionized the medical management of upper gastrointestinal disorders and outcome of acid-related diseases.

The effectiveness of PPIs has led to overuse outside of clear-cut indications, resulting in widespread inappropriate PPI use or for indications with little benefit exposing patients to a number of potential risks. The overall quality of evidence for PPI adverse effects is low. When PPIs are appropriately prescribed, their benefits are likely to outweigh their potential risk. The overuse of PPIs is often a result of failure to re-evaluate the need for continuation of therapy in acid-related disorders, or of clear indication. On the other hand, during anticoagulant, antithrombotic or nonsteroidal anti-inflammatory (NSAID) therapy there is an insufficient use of effective gastroprotection, which can be explained by an underuse of PPIs.

KEYWORDS: proton pump inhibitor, acid-related disorder, adverse event, safety, gastroprotection, anticoagulant, antiplatelet, nonsteroidal anti-inflammatory (NSAID) therapy

A hatékony savszekréció-gátlás, különösen a protonpumpa-gátlók (PPI) bevezetése forradalmasította a felső tápcsatornai kórképek, elsősorban a savfüggő kórképek kezelését (1). A hosszú távú és a rövidtávú PPI-kezelés megalapozott klinikai javallatait az 1. táblázat foglalja össze (2, 3). A PPI-kezelés helyes javallatait egy nemrég megjelent közleményben foglaltuk össze (4). A minden napigyakorlatban a hosszú távú PPI-kezelést leginkább Barrett-nyelőcső kezelése és kemoprofilaxisa, súlyos erózív nyelőcsőreflux-betegség (GERD) gyógyítása és fenntartó kezelése során kell alkalmaznunk (5).

A PPI-kezelés helytelen, indokolatlan és bizonytalan indikációt a 2. táblázat összegzi (2, 3).

Amikor sok a havi 1 millió doboz PPI-forgalom („overuse”)

A PPI-szerek klinikai bevezetésére az 1980-as években került sor. Az évek során a PPI-használat világszerte rohamos növekedésnek indult: 1994–1998 között az Egyesült Királyságban a PPI-felírások száma megtízszerződött, míg Németországban 1993 és 2008 között a meghatározott

1. táblázat: A protonpumpa-gátló (PPI) kezelés egyértelmű klinikai javallatai

Hosszú távú PPI-kezelés

- Barrett-nyelőcső kezelése, kemoprofilaxisa
- Súlyos erozív nyelőcsőreflux-betegség (GERD, Los Angeles C- és D-stádium)
- PPI-kezelésre reagáló (PPI-reszponzív) eozinofil oesophagitis
- NSAID- és aspirin-asszociált fekélyek, eróziók kezelése, megelőzése
- Idiopátiás (*Helicobacter pylori* és NSAID/aspirin negatív) fekélyek kezelése
- Zollinger-Ellison-szindróma kezelése
- Trombocitaaggregáció-gátló kezelés (jelentős emésztőszervi kockázat esetén)

Rövidtávú (4-12 hetes) PPI-kezelés

- Erozív nyelőcsőreflux-betegség (GERD, Los Angeles A és B stádium)
- H. pylori fertőzés eradikációs kezelése
- Funkcionális dyspepsia
- Peptikus fekélyek gyógyítása
- NSAID-asszociált peptikus fekélyek gyógyítása
- Heveny felső tápcsatornai vérzések kiegészítő kezelése

napi dózis 44 millióról (csaknem 40-szeres emelkedéssel) 1674 millióra nőtt. Hasonló tendencia volt megfigyelhető Dániában is, ahol 2002–2014 között a PPI meghatározott napi dózisa (DDD-defined daily dose) kb. 35 millióról 140 millióra emelkedett (6–8).

Magyarországon az elmúlt 12 hónap havi átlagában kb. 1 millió doboz PPI fogyott, sőt néhány hónapban a forgalom az 1 millió dobozt is meghaladta. Összehasonlításképpen a statinterápiá átlagos havi forgalma 600 ezer doboz körül mozog. Napjainkban Magyarországon a PPI az egyik leggyakrabban felírt gyógyszercsoport (Forrás: IMS Health, 2019. március).

Az elmúlt 10 évben az USA-ban 50%-kal nőtt a kétszeres PPI-dózist használók aránya. Az USA-ban végzett több felmérés arra a következtetésre jutott, hogy a betegek akár 40%-ában nem megfelelő javallattal alkalmazták a PPI-szereket (9). Európában is hasonló jelenséggel találkozhatunk. Egy német vizsgálatban 2951 páciens dokumentációjának áttekintése során azt találták, hogy a betegek 54%-ában hiányzott a kezelés javallata (10). Franciaországban 2009-ben egy 5 hónapos prospektív vizsgálat során a PPI-kezelés az esetek minden 9%-a felelt meg a francia szakmai ajánlásoknak (11). Egy spanyol felmérés során a kórházba utalt 379 betegből a hospitalizáció során 77,5%-ban kezdeményeztek PPI-kezelést, közük azonban 64%-ban a javallat nem volt megfelelő (12). Egy amerikai retrospektív felmérésben 946 ambuláns beteg PPI-kezelését vizsgáltak. A betegek csupán 35%-ában volt dokumentálható a helyes diagnózis, míg a betegek 36%-ában dokumentálható javallat nélkül történt a PPI-kezelés. Az indokolatlan PPI-kezelés jelentős költségekkel terhelte meg az egészségügyi kiadásokat (13).

2. táblázat: A protonpumpa-gátló (PPI) kezelés helytelen és indokolatlan alkalmazása

Helytelen indikáció

- Kortikoszteroid kezelés (indokolatlan gasztroprotekción)
- Májcirrözis, hypertenzív gastropathia
- Akut pancreatitis
- Krónikus pancreatitis (standard dózisú PPI-kezelés csak enzimpótlásra refrakter steatorrhoea esetén indokolt)
- Stresszfekély-profilaxis (fekélyképződés vagy emésztőszervi vérzés szempontjából alacsony kockázatú betegekben)

Munkacsoportunk által végzett hazai prospektív „pilot” vizsgálat során a nemzetközi adatokhoz hasonló követeztetésekre jutottunk. Az ország különböző részeiből Gasztroenterológiai Osztályunkra beutalt, kórházi felvételre jelentkező betegeknél, akik már a felvételt megelőzően PPI-szert szedtek, a rendelkezésre álló dokumentáció, illetve a páciensektől szerzett információk alapján rögzítettük a PPI-kezelés dózisát, időtartamát, valamint a PPI-kezelés javallatát. A vizsgálatban résztvevő 185 beteg közül a betegek csupán 35%-ában volt egyértelműen dokumentálható a PPI-szedés helyes javallata (14).

A PPI-kezelés biztonságossága

A hosszú távú, rendszerint nem megfelelő javallattal és indokolatlanul nagy dózisban történő PPI-kezeléssel kapcsolatban felmerült bizonyos mellékhatások lehetősége. Hangsúlyozandó, hogy a legtöbb jelzett mellékhatás esetében az összefüggés nem egyértelmű, az adatok rendszerint retrospektív, vagy kis esetszámú tanulmányokon alapulnak, tudományos megalapozottságuk alacsony. Az indokolatlanul hosszú ideig alkalmazott PPI-kezelés különösen idős betegekben jelenthet gondot, akiknél társbetegségekkel és a gyógy-szer-interakciók nagyobb kockázatával is számolni kell (2, 15, 16).

Egy friss placebokontrollált, 17 598 beteg bevonásával zajlott vizsgálatban, a hosszú távú PPI-vel (pantoprazol) kezelt csoportban a mellékhatások aránya meggyezett a placebo csoportéval; a 3 éves folyamatos PPI-kezelés során csupán az enterális fertőzések aránya volt valamivel magasabb (1,4%) (míg a placebo csoportban ez az arány 1,0%-nak bizonyult (esélyhányados, odds ratio 1,33) (17). A megfelelő javallattal és időtartammal alkalmazott PPI-kezelés klinikai haszna jóval meghaladja az esetleges minimális kockázatot. A PPI-kezelés racionális és helyes alkalmazásával ez a minimális kockázat is elkerülhető lenne.

Az indokolatlan javallatok és az „overuse” elkerülése céljából a hosszú távú, nagy dózisú PPI-kezeléssel összefüggésben az Amerikai Gasztroenterológiai Társaság (AGA) tíz pontban gyakorlati javaslatokat fogalmazott meg (16) (3. táblázat).

Amikor kevés a havi 1 millió doboz PPI-forgalom („underuse”)

Antikoaguláns, antitrombotikus kezelés

Az antikoaguláns, antitrombotikus gyógyszerforgalom közel 10 év alatt az éves kb. 11,5 millió dobozról (2009) 15,3 millió dobozra nőtt (2018). (Forrás: IQVIA 2019. március). Láthatjuk, hogy az antitrombotikus szerek forgalmi aránya (évi 15 millió doboz) jelentősen meghaladja a PPI-forgalmat (12 millió doboz/év).

Amerikai adatok szerint a tápcsatornai vérzések miatt elvégzett sürgősségi endoszkópos vizsgálatok száma két évtized alatt megduplázódott, ezzel párhuzamosan a tápcsatornai vérzések kórházi költségei is jelentősen megemelkedtek (3,3 milliárd USD-ról 7,6 milliárd USD). Ez a költségrobbanás részben az antitrombotikus, részben pedig a nem szteroid gyulladásgátló (NSAID) kezelések elterjedésével magyarázható (18). Az antitrombotikus szerek jelentős mértékben megnövelik a felső tápcsatornai vérzések kockázatát: a K-vitamin-antagonisták (kumarin, warfarin) kb. ötszörös, az aspirin négy-szeres, a ticliparin háromszoros, a clopidogrel több,

3. táblázat: Az Amerikai Gasztroenterológiai Társaság (AGA) javaslatai a hosszú távú PPI-kezeléssel kapcsolatban (16. irodalom alapján)

- Erozív GERD és szövődmények (peptikus strictura) esetén PPI-kezelés szükséges a gyógyulás és a tartós tüneti kontroll céljából
- Szövődménymentes GERD-betegekben, akik jól reagáltak a rövidtávú PPI-kezelésre, meg kell kísérlni a PPI-kezelés leállítását vagy a dózis csökkenését. Akiknél a PPI dózisa nem csökkenthető, nyelőcső pH/impedancia-vizsgálat szükséges, hogy elkülnöntsük a GERD-et a funkcionális kórképektől
- Barrett-nyelőcső és tüneteket okozó GERD esetében hosszú távú PPI-kezelés szükséges
- Tünetmentes Barrett-nyelőcső esetében is hosszú távú PPI-kezelés mérlegelendő
- A fekélyképződés és vérzés szempontjából nagy kockázatú betegekben tartós NSAID-szedés során PPI gasztropotekció szükséges
- Hosszú távú PPI-kezelés esetén időről időre mérlegelni kell a PPI dózisát: mindenkor legkisebb, de még hatékony dózist kell alkalmazni
- Hosszú távú PPI-kezelés során rutinszerű probiotikus kezelésre nincs szükség
- Hosszú távú PPI-kezelés során nem szükséges a kalcium-, a B₁₂-vitamin- és a magnéziumbevitel rutinszerű növelése
- Hosszú távú PPI-kezelés során nem szükséges a rutinszerű csontsűrűség, vesefunkció, szérum magnézium vagy B₁₂-vitamin-szint ellenőrzés
- Az esetleges mellékhatások kockázata nem befolyásolja azt, hogy melyik PPI-szert választjuk

mint kétszeres vérzéskockázat-növekedést jelentenek (19). A kettős trombocitaaggregáció-gátló (TAG) kezelés során szignifikánsan nő a vérzéses szövődmények aránya. A Charisma-vizsgálatban azt találtak, hogy a kettős TAG (75 mg clopidogrel + 75-100 mg aspirin) kezelés mellett a vérzéssel összefüggő mortalitás több, mint 2,5-szeres, a vérzés és a stroke kockázata pedig több, mint 4-szeres (20). Emiatt az Európai Kardiológiai Társaságok (European Society of Cardiology – ESC, European Association for Cardio-Thoracic Surgery – EACTS) ajánlása értelmében kettős TAG-kezelés esetén a vérzéskockázat csökkentése céljából egyidejű PPI-védelem alkalmazása javasolt (21).

Jóllehet az új, direkt antikoaguláns (DOAC) szerek jelentős előrelépést jelentettek a szív-ér rendszeri betegségek kezelésében, ezzel a gyógyszercsoporttal kapcsolatban is számolni kell a tápcsatornai vérzéses szövődményekkel. A DOAC-szerek topikus-lokális antikoaguláns és irritatív, valamint nyálkahártya-gyógyulást gátló hatásuk révén növelik a tápcsatornai vérzés kockázatát (22). A DOAC-kezeléssel kapcsolatban a tápcsatornai vérzés legfontosabb kockázati tényezőit a 4. táblázat tartalmazza. DOAC-kezelés során az emésztőszervi vérzés kockázatának csökkenése céljából a legfontosabb teendők: a rizikótényezők felmérése és figyelembevétele; nagy kockázatú betegek esetében a DOAC-kezelés mellett a TAG, a kortikoszteroid, az NSAID-szerek együttes adásának kerülése; tartós DOAC-kezelés előtt a *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infekció eradicációja, valamint a PPI-kezelés (gasztropotekció) konzektív alkalmazása (23).

Nem szteroid gyulladásgátló (NSAID) kezelés

Az NSAID-gyógyszerforgalom közel 10 év alatt az éves kb. 17 millió dobozról (2009) 20 millió dobozra nőtt (2018). (Forrás: IQVIA 2019. március). Az NSAID Magyarországon az egyik legelterjedtebb gyógyszercsoport. Külön kiemelendő, hogy az NSAID-szerek jelentős része (több mint 50%-a) recept nélkül, OTC (over the counter) formában is kapható. Ebben az esetben is megfigyelhetjük, hogy az NSAID-szerek forgalmi aránya (évi 20 millió doboz) jelentősen meghaladja a PPI-forgalmat (12 millió doboz/év).

4. táblázat: A direkt antikoaguláns (DOAC) kezeléssel kapcsolatos tápcsatornai vérzés legfontosabb kockázati tényezői (22. irodalom alapján)

Nagy dózisú DOAC	(Dabigatran: 2×150 mg; Edoxaban: 60 mg)
Egyidejű ulcerogén szer	(TAG, NSAID, Szteroid)
Idősebb életkor	(≥75 év)
Károsodott vesefunkció	(GFR <50)
Meglévő GI-lézió	(Fekély, Angiodysplasia, Diverticulosis)
Korábbi PUD, GI-vérzés	
<i>Helicobacter pylori</i> fertőzés	

5. táblázat: Az NSAID-asszociált gastropathia legfontosabb rizikótényezői (24. irodalom alapján)

Kockázati tényező

- Idősebb (65 év feletti) életkor
- Szövődményes fekélybetegség a kórtörténetben (perforáció, vérzés)
- Szövődménymentes fekélybetegség
- Egyidejű többszörös NSAID
- Nagyobb adagú NSAID
- Kis dózisú aspirin+NSAID együttes szedése
- Antidepresszáns (SSRI) kezelés
- Kortikoszteroid kezelés
- *Helicobacter pylori* fertőzés

Az NSAID-szerek nem megfelelő alkalmazása számos tevő morbiditással-mortalitással jár, jelentős gazdasági terhet ró az egészségügyi ellátásra. Mivel az NSAID asszociált-gastropathia jelentős része tünetmentes, a megelőzés szempontjából alapvető feladat a GI szempontból fokozott kockázatú („high risk”) betegcsoport meghatározása. Az alacsony-átlagos kockázati betegcsoportba azok a 65 év alatti, aspirint, vagy egyéb (TAG), antitrombotikus szert nem szedő betegek tartoznak, akiknek a kórtörténetében nem szerepel korábbi tápcsatornai esemény. Az NSAID-asszociált szövődmények szempontjából a fokozottan veszélyeztetett „high risk” csoportot az 5. táblázat tartalmazza (24).

Krónikus NSAID-szedés esetén a nagy kockázatú („high risk”) csoportban profilaktikus kezelésre, gyomornyálkahártya-védelemre (gasztroprotekcióra) kell törekedni. Ennek ellenére, nemzetközi adatok arra utalnak, hogy a nagy kockázatú betegcsoportban a betegek csupán töredéke részesül hatékony gasztroprotekcióban (25, 26).

6. táblázat: Az NSAID-asszociált gastropathia megelőzésének fontosabb szempontjai (24. irodalom alapján)

- Kezelés előtt a kockázati tényezők felmérése
- Lehetőség szerint a folyamatos NSAID-kezelés kerülése
- A legkisebb, de még hatékony NSAID-dózis, legrövidebb ideig tartó adása
- A nagy kockázatú, veszélyes gyógyszer-kombinációk kerülése
- Fekélyes anamnézis esetén az NSAID-kezelés előtt a *H. pylori* eradikáció elvégzése
- Nagy kockázatú csoportban a tartós NSAID-kezelés esetén egyidejű hatékony gasztroprotekció (PPI-kezelés) alkalmazása

Az NSAID-asszociált gastropathia kezelésében döntő tényező a megelőzés. A szövődmények megelőzése céljából a legfontosabb szempontokat a 6. táblázat foglalja össze.

Következtetések

Összefoglalva, a savfüggő kórképek esetében és a nem megfelelő javallatok tükrében a havi 1 millió doboz PPI-forgalom indokolatlanul soknak tekinthető, ilyen esetekben a PPI-szerek túlzott használatáról („overuse”) beszélhetünk. Ezzel szemben az antitrombotikus szerek (évi 15,3 millió doboz) és az NSAID-szerek forgalmi aránya (évi 20 millió doboz) jelentősen meghaladja a PPI-forgalmat (12 millió doboz/év). Ez utóbbi két esetben a PPI-kezelés alkalmazása elég telen („underuse”), mivel még a nagy kockázatú betegcsoportban sem történik hatékony gyomornyálkahártya-védelem (gasztroprotekció).

Irodalom

1. Herszényi L, Müllner K, Juhász M, Miheller P, Mihály E, Tulassay Z. A gyomorsav-elválasztás gátlásának új megközelítése. Magyar Belorvosi Archívum 2015; 68: 6: 323–326.
 2. Herszényi L, Andrási P, Bakucz T, Pálinkás D. Protonpumpagátlók: a hatékony savszekréciótárolás előnyei és lehetséges mellékhatásai. Magyar Belorvosi Archívum 2017; 70: 88–91.
 3. Yadlapati R, Kahrilas PJ. When is proton pump inhibitor use appropriate? BMC Medicine 2017; 15: 36.
 4. Herszényi L. A protonpumpagátló „overuse” és a „step-down” terápia kivitelezésének szempontjai a minden napjai gyakorlatban. Háziorvos Távábképző Szemle 2018; 23:1–6.
 5. Herszényi L, Roisztóczy A, Wittmann T, Tulassay Z. A gastroesophagealis reflux betegség körísméje és kezelése: a Magyar Gasztroenterológiai Társaság és a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium állásfoglalása. Magyar Belorvosi Archívum 2011; 64: 195–202.
 6. Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R, Walker PC. Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. Ther Adv Gastroenterol 2012; 4: 219–232.
 7. Ahrens D, Chenot JF, Behrens G, Grimmermann T, Kochen MM. Appropriateness of treatment recommendations for PPI in hospital discharge letters Eur J Clin Pharmacol 2010; 66: 1265–1271.
 8. Pottegård A, Broe A, Hallas J, de Muckadell OB, Lassen AT, Lødrup AB. Use of proton-pump inhibitors among adults: a Danish nationwide drug utilization study Ther Adv Gastroenterol 2016, 9(5): 671–678.
 9. Chey WD, Mody RR, Wu EQ, Chen L, Kothari S, Persson B, Beaulieu N, Lu M. Treatment patterns and symptom control in patients with GERD: US community-based survey. Curr Med Res Opin 2009; 25: 1869–1878.
 10. Reid M, Keniston A, Heller JC, Miller M, Medvedev S, Albert RK. Inappropriate Prescribing of Proton Pump Inhibitors in Hospitalized Patients J Hosp Med 2012; 7: 421–425.
 11. Sauvaget L, Rolland L, Dabadie S, Desblaches J, Bernard N, Vanden-
 - hende MA, Bonnet F, Pédebosq S, Morlat P. Survey of the prescriptions of proton pump inhibitors in patients admitted in an internal medicine ward: how is the compliance to the French guidelines? Rev Med Interne 2015 Oct; 36 (10): 651–657.
 12. Vuillaman E, Ruano M, Lara C. Reasons for initiation of proton pump inhibitor therapy for hospitalised patients and its impact on outpatient prescription in primary care. Rev Esp Enferm Dig 2015; 107: 652–658.
 13. Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM. Magnitude and economic effect of overuse of antisecretory therapy in the ambulatory care setting. Am J Manag Care 2010; 16(9): e228–234.
 14. Bakucz T, Weisznerberger O, Virág A, Herszényi L. Protonpumpa-gátlók alkalmazása: mindig helyes a javallat? Central European J Gastroenterol Hepatol 2017; 3: 41–44.
 15. Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases - A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. BMC Med 2016; 14(1): 179.
 16. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. Gastroenterology 2017; 152: 706–715.
 17. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O et al. Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin. Gastroenterology 2019; 157: 682–691.
 18. Abougergi MS, Travis AC, Saltzman JR. The in-hospital mortality rate for upper GI hemorrhage has decreased over 2 decades in the United States: a nationwide analysis. Gastrointest Endosc 2015; 81(4): 882–8.e1.
 19. Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Moretti U, Laporte JR; Spanish-Italian Collaborative Group for the Epidemiology of Gastrointestinal Bleeding. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23(2): 235–242.
- További irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a www.gastronews.olo.hu weboldalon.

Nutriával az otthoni szondatáplálás biztonságáért

Az otthoni szondatáplálás támogatása olyan szolgáltatás, amit, ha szakértelemmel és megbízhatóan végeznek, azzal hatalmas terhet vesznek le az orvosok válláról, a hozzátarozóknak pedig szinte megfizethetetlen segítséget nyújtanak. Mind többen és minden több betegség esetén szorulnak ma már arra, hogy otthonukban kapjanak szakszerű ellátást és így az orvosok is biztonságban tudhatják őket. Ezzel pedig növelik a betegek megszokott, otthoni környezet nyújtotta biztonságézetét, valamint elősegítik a rendszer hatékonyabb működését is. A kulcs az irányított betegellátás: vagyis a betegeket ott lássák el, ahol az valóban indokolt, és csak akkor kerüljön a páciens kórházba, ha az tényleg szükséges. Az ilyen típusú szakápolás épp ezt a célt szolgálja.

Az idén 20 éves Nutricia Otthonápoló Szolgálat 15 tapasztalt munkatársa, szakorvosokkal és családorvosokkal közösen, ÁNTSZ-engedéllyel és ISO-minősítéssel végzi a rászoruló betegek gondozását. A szakápolás a Nutricia téritésmentes szolgáltatása. Az ellátás akkor is igénybe vehető, amennyiben a szondatáplált beteg a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő által finanszírozott otthonápoló szolgálat is gondozza, vagy Hospice-ellátásban részesül. „Szakértelelmemmel, biztonsággal segítjük a beteg szondatáplálását otthonában is” – Mindezt a betegek számára téritésmentesen! A team nagy egészségügyi gyakorláttal rendelkező diplomás ápolókból áll.

A szondatáplált beteg, környezete és családja elegendő információ, tudás és gyakorlat hiányában nem képes megfelelően ellátni a beteg gondozását, ezért szakszerű segítségre szorul. Ezt a szakszerű segítséget biztosítja a Nutricia Ottthonápoló Szolgálata.

„Veszprémben 2 és fél éve működik egy nagyon jól felépített, dietetikai és táplálással kapcsolatos tanácsadási rendszer, amelyben a kórházi dietetikus a Nutricia szakápolójával közösen segíti a szakszerű és biztonságos szondatáplálást. Ebben közel 150 beteg kap komplex ellátást, és otthonukban is segítjük őket, jelentős részük fej-nyak tumoros, akik már eleve nagyon rossz állapotban vannak, komoly nehézséget jelent a szondatáplálásuk, hiszen a nyálkahártyájuk már a kezelésektől is súlyosan sérül. Náluk nagyon fontos a szondatáplálás, hogy megállítsuk a súlycsökkenést, ami a gyógyulás elengedhetetlen feltétele. A Nutricia olyan szakembereket biztosít, akik az úgynevezett Percutan Endoszkópos Gasztrosztóma (endoszkóppal behelyezhető sztómaeszköz) gondozásában és minden napos használatában segítenek a beteg otthonában. Ez egy igazi családtámogató ellátás” mondja dr. Cselik Zsolt, a Közép-dunántúli Regionális Onkológiai Centrum sugárterá-

piás osztályának vezetője, aki évek óta a Nutriával közösen segíti a betegek otthoni szondatáplálását.

„Évente kb. 1500 új betegünk van a Nutricia Otthonápoló Szolgálatnál. Feladatunk, hozzásegíteni a beteget az otthoni szondatáplálás biztonságos feltételeihez, minimalizálva ezzel a lehetséges szövődmények kockázatát. Természetesen nem várható el egy laikustól, hogy tudja, a szonda behelyezése után mi a teendője. Diplomás ápolócsapatunk megtanítja a laikusokat a szondák használatára, ellenőrzésére. Ráadásul emellett bármilyen más NEAK-támogatott ellátás is igényelhető, hiszen ez nem az állami kasszát terhel” – teszi hozzá Koczó Anita, a Nutricia Otthonápoló Szolgálatának a vezetője.

Szondatáplálást akkor javasolnak az orvosok, ha sem hagyományos ételekkel, sem iható tápszerekkel nem biztosítható a beteg megfelelő energia- és tápanyagigénye, holott a gyomor-bélrendszer alkalmas arra, hogy a szondán keresztül bejuttatott speciális, gyógyászati célra szánt élelmiszereket hasznosítani tudja, lebontsa és felszívja azokat.

Az alábbi szakvizsgával rendelkező orvosok írhatnak fel szondatápláláshoz szükséges eszközöket és speciális élelmiszereket, vagy adhatnak javaslatot, ami alapján a háziorvos is felírhatja azokat 1 évig. Az ingyenesen hívható 06 80 223 223-as telefonszámon az orvos, az egészségügyi szakdolgozók és a beteg is szakszerű segítséget kaphat.

Mely orvosi területek érintettek?

- Aneszteziológia-intenzív terápia
- Fül-orr-gégegyógyászat
- Gasztroenterológia
- Csecsemő-gyermekekgyógyászat
- Gyermeksebészeti
- Hematológia
- Kardiológia
- Klinikai onkológia
- Neurológia



Probiotikumok szerepe a *Helicobacter pylori* eradikációs kezelésében

Fókuszban a *L. reuteri* DSM17938 és ATCC PTA 6475 (Gastrus)

Schäfer Eszter dr.

Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Budapest

A probiotikumok a FAO/WHO definíciója szerint a bél mikroflórának olyan, jótékony hatással bíró, természetes, élő mikroorganizmusai, amelyek segítenek megőrizni és helyreállítani bélflóránk egészségét. A probiotikumok jótékony hatását számos kórképben igazolták, egyik leggyakoribb indikációs köre a gasztroenterológia, ezen belül is a *Helicobacter* eradikációs kezelés.

KULCSSZAVAK: *L. reuteri Gastrus*, *Helicobacter pylori* eradikáció

The role of probiotics in the *H. pylori* eradication

L. reuteri Gastrus combination alone is able to exert an inhibitory effect on *H. pylori* growth, and when administered with eradication therapy, it determines a significant reduction in antibiotic-associated side effects. Moreover, *L. reuteri Gastrus* combination was able to decrease serum G17 levels and to increase the *H. pylori*-eradication rate.

KEYWORDS: *L. reuteri Gastrus*, *Helicobacter pylori* eradication therapy

***Helicobacter pylori* eradikációs kezelés jelentősége**

Helicobacter pylori kóroki szerepet játszik az idült gastritis, peptikus fekéllybetegség, gyomor adenocarcinoma és lymphoma kialakulásában. Az eradikációs kezelés révén csökkenthetjük a fekéllybetegség előfordulását, a low-grade lymphomák kialakulását és a gyomoratrófiát. Az elmúlt évtizedben az eradikáció sikerességének aránya 80% alá csökkent, részben a növekvő antibiotikum-rezisztencia terjedése, részben az alacsony beteg-compliance miatt, amelynek hátterében sokszor az antibiotikum-kezeléshez köthető mellékhatások állnak. Mindezek következtében került a figyelem előterébe a probiotikumok additív alkalmazása a *Helicobacter pylori* eradikációs kezelése során. Korábbi vizsgálatok során a klasszikus clarythromycin, amoxicillin, protonpuma-gátló kezelés kiegészítéseként alkalmazott probiotikus kezelés pozitív hatással lehet a standardterápiára. A WGO 2017-es útmutatója szerint a *L. reuteri* DSM 17938 és a *L. reuteri* ATCC 6475 számít „evidenced-based” probiotikumnak a *H. pylori* eradikáció adjuváns kezelésében (6).

L. reuteri Gastrus

Lactobacillus reuteri a humán normál bélflóra heterofermentatív baktériuma, évezredek óta együtt él az emberrel kölcsönös, egymást segítő, mutualisztikus kapcsolatban.

L. reuteri DSM 17938 és ATCC PTA 6475 = *L. reuteri Gastrus* kombinált készítmény két, egymást kiegészítő törzs egyedülálló kombinációja. *L. reuteri* DSM 17938 egy reuterin anti-patogén anyagot termel (3-hidroxi-propionaldehid), amely segíti a kórokozók elpusztítását, így a dysbiosis megszüntetését (1). Az EPS (exo-poli-szacharid) termelés révén prebiotikumként is funkcionál. Márásrészeti zsigeri fájdalomcsillapító hatású, mérsékli a gasztrointesztinális traktusban a fájdalom percepcióját az enterális idegrendszer fő fájdalom receptorainak gátlása révén (receptor potencial vanniloid 1-TRPV1), harmadrészt egyensúlyban tartja a bél motilitását. Emellett a *L. reuteri* ATCC 6475 erős antiinflammatorikus hatása révén (a TNFα termelést gátolja) csökkenti a gastritist, másrészeti javítja az epithelium barrierfunkcióját. A kombinált készítmény, a *L. reuteri Gastrus* igazoltan ellenáll a gyomorsavnak és már a gyomorban képes kolonizálni, míg más lactobacillus törzsek mennyisége drasztikusan csökken a savas közeg

hatására. *H. pylori* fertőzés magas basális és stimulált gasztrin koncentrációval és fokozott savelválasztással jár, és a magas G17-szint szerepet játszik a nyálkahártya-atrófia és gyomorrák kialakulásában.

Helicobacter pylori eradikációs kezelés és a L. reuteri Gastrus

Francavilla R. és munkatársai tanulmányában igazolták, hogy a *L. reuteri* kombinált készítmény szabályozza a G17 termelését. Ennek a tanulmánynak másik nagy üzenete, hogy a *L. reuteri* *Gastrus* hatékonyan csökkenti az antibiotikum-asszociált mellékhatásokat (63% vs. 41%, p<0,04), elsősorban hasi fájdalom, disztenzió, epigasztriális fájdalom és hasmenés vonatkozásában (4). Emara M. és munkatársai tanulmányában 90%-kal kevesebb hasmenést regisztráltak a placeboportothoz képest (3). *L. reuteri* *Gastrus* eradikációs kezelés előtt alkalmazva már önmagában 13%-kal csökkenti a *Helicobacter* mennyiséget, szemben a placebo-csoportban észlelt 4%-os emelkedéssel. A bakteriális terhelés csökkenése javítja a gyulladást és enyhíti a tüneteket.

Irodalom

- Cleusix V, Lacroix V, Vollenweider S, et al. Inhibitory activity spectrum of reuterin produced by *Lactobacillus reuteri* against intestinal bacteria. *BMC Microbiology* 2007; 7: 101.
- Dore MP, Bibb OS, Pes GM, Francavilla R, Graham DY, et al. Role of Probiotics in Helicobacter pylori Eradication: Lessons from a Study of *Lactobacillus reuteri* Strains DSM 17938 and ATCC PTA 6475 (*Gastrus*) and a Proton-Pump Inhibitor. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology Volume* 2019; 1-8.
- Emara MH, Mohamed SY, Abdel-Aziz HR. *Lactobacillus reuteri* in management

Ojetti V. és munkatársai tanulmányában másodvonalmbeli eradikációs kezelés (levofloxacin alapú) mellett alkalmazták a *L. reuteri* *Gastrust*, és mind az eradikációs ráta, mind a mellékhatások csökkentése szempontjából jótekonynak bizonyult (5). Dore MP. és munkatársai vizsgálata is megerősítette, hogy a *L. reuteri* protonpumpa-gátlóval alkalmazva önmagában nem biztosít megfelelő eredményességet a *Helicobacter* eradikációs kezelésben, így az a kettős kombináció nem képezheti a kezelés alapját. Azonban hármas kombinációs kezelés kiegészítéseként kb. 12%-os additív hatás érhető el, így a kombinációs kezeléssel 90% fölött növelhető az eredményességi ráta (2).

Következtetések

L. reuteri *Gastrus* önmagában is hatékony a *H. pylori* fertőzés tüneteinek csökkentésében, valamint az eradikációs terápia mellett alkalmazva csökkenti a leggyakoribb antibiotikum-asszociált mellékhatásokat. Ezen felül a *L. reuteri* *Gastrus* csökkenti a G17-szintet és javítja a *Helicobacter* eradikációs rátát.

- of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Therap Adv Gastroenterol* 2014 Jan; 7(1): 4-13.
- Francavilla R, Polimeno L, Demichina A, Maurogiovanni G, et al. *Lactobacillus reuteri* Strain Combination In *Helicobacter pylori* Infection A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48(5): 407-413.
- Ojetti V, Bruno G, Ainora ME, Gigante G, Rizzo G, et al. Impact of *Lactobacillus reuteri* Supplementation on Anti *Helicobacter pylori* Levofloxacin-Based Second-Line Therapy. *Gastroenterology Research and Practice* 2012; 1-6.
- WGO/World Gastroenterology Global Guidelines – Evidence based adult indications for probiotics, prebiotics and synbiotics in gastroenterology, 2017.

Új lehetőségek a *H. pylori*-fertőzés terápiájában



A BioGaia® Gastrus Total

- ✓ csökkenti az antibiotikum-terápia gasztrointesztinális mellékhatásait¹
- ✓ mérsékli a gyulladás és a fertőzés tüneteit^{1,2}
- ✓ hozzájárul az eradikációs ráta növekedéséhez²

A *L. reuteri* DSM 17938 és a *L. reuteri* ATCC 6475 „evidence-based” probiotikumok a *H. pylori*-eradicáció co-adjuváns terápiájában. *World Gastroenterology (WGO) 2017*³

Beszámoló a Gyakorlati Gasztroenterológia 2019 – Endoszkópos Szekció konferenciáról

Gyökeres Tibor dr.¹ Vincze Áron dr.²

¹Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Budapest

²Pécsi Tudományegyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs

Correspondence: vincze.aron@pte.hu

2018. év októberében a Gyökeres Tibor által szervezett és első ízben megrendezett Gyakorlati Gasztroenterológia (GYAGA) áttörő sikерrel debütált, a több mint 360 résztvevő döntő többségétől pozitív visszajelést kaptunk, ezért az Endoszkópos Szekció vezetőségével közösen úgy döntöttünk, hogy a GYAGA és az Endoszkópos Szekció őszi vándorgyűlése 2019-ben is együtt kerüljön megrendezésre október 11–12. között. A korábbi helyszínnel mindenki elégedett volt, így ebben az évben is az Aquaworld Resort Budapestre esett a választásunk.

A pénteki nap első felében a GYAGA ebben az évben is a praktikum oldaláról közelített a kiválasztott témahez. A gyulladásos bélbetegségekben új típusú biológiai szerek jelentek meg a piacon, tovább bővíte kezelési lehetőségeinket. Interaktív esetbemutatásokon keresztül igyekeztünk elhelyezni őket a terápiás palettán. Farkas Klaudia és Palatka Károly „Eddig és ne tovább! – Meddig érdemes folytatni az anti-TNF-alfa kezelést?”, Sarlós Patrícia és Gyökeres Tibor „Vedolizumab – Amikor a bélszelektivitás valóban jól jön”, Schäfer Eszter és Miheller Pál „Ustekinumab – Amikor az eltérő terápiás cél megváltoztatja a klinikai lefolyást”, Szamosi Tamás és Molnár Tamás „Tofacitinib – Egy tabletta sikere elég telen biológiai kezeléseket követően”, Bor Renáta és Vincze Áron „Fisztula gyógyulás Alofisel-kezelést követően” címmel mutattak be eseteket, közben a hallgatók a Slido mobiltelefonos applikációval válaszolhatott a feltett kérdésekre.

Ebben az évben a GYAGA főtéma körént a nyelőcsőbetegségek diagnosztikáját és kezelési lehetőségeit tekintette át hazai szakértők segítségével, de idén is sikerült nemzetközösségi szakértőt meghívniuk, a világszerte ismert Raf Bisschops professzort Leuvenből. A refluxbetegség határterületi kérdéseiről egy kerekasztal-szimpózium szolt, amelyben Kovács Gábor „Légzőszervi betegségek és a reflux”, Demeter Pál „Alvászavar és a reflux” és Vass Andrea „Keringési betegségek és a reflux” címmel tartott előadást.

A „Hogyan csinálom?” – Nyelőcsőbetegségek diagnosztikája I. szimpóziumon a kromoendoszkópia szerepét Szałki Tibor, a funkcionális nyelőcső-vizsgálatokat Rosztóczy



András, az endoszkópos ultrahangvizsgálatot Hamvas József foglalta össze, míg Juhász Márk a speciális nyelőcső-elváltozásokat ismertette.

Az Endoszkópos Szekció hagyományos Friedrich emlék előadását ebben az évben Topa Lajos főorvos úr tartotta „Utazás az operatív endoszkópia körül – 30 év alatt” címmel, és ezt követően vehette át a Friedrich-emlékérmet, amit a szekció vezetősége 2001 óta ad át azoknak az elismert endoszkópos kollégáknak, akik pályájuk során sokat tettek a magyar endoszkópia fejlődéséért.

Az endoszkópos téma a minőségi endoszkópia körül forogtak. Ennek első szimpózuma volt „Az endoszkópos ellátás minőségi követelményei – az ESGE irányelv bemutatása, a magyar valóság és a készülő magyar irányelv”. Az endoszkópia vezetése, működési rendje, kubatúra és eszközpark kérdéskörét Maddácsy László, a karbantartás és fertőtlenítés vonatkozásait Gárdonyi Mihály, az endoszkópia minőségét és

Kérdések	OGD	Kolono-szkópia	ERCP/EUH	Vékonybél-kapszula	Enteroszkópia
Válaszolók száma	31	36	34	32	29
Mindegyik kulcs és alárendelt mutató követésével egyetértek	48%	47%	53%	41%	48%
Csak a kulcsmutatók követését támogatom	45%	50%	47%	56%	48%
A kulcsmutatók közül sem támogatom mindegyik követését	6%	3%	0%	3%	3%
A minőségi mutatók követését nem támogatom	0%	0%	0%	0%	0%

biztonságosságát Czakó László, a vizsgálatok indikációjának megfelelőségét és a betegek tájékoztatását Varga Márta mutatta be. Az endoszkópia személyzetéről, jogosultsági körök, képzések és visszajelzések kérdéseiről Gasztonyi Beáta, a betegek komfortjáról, méltóságáról és visszajelzséről Schäfer Eszter, az endoszkópos munkahelyek hazai helyzetről Szepes Zoltán beszélt. A hallgatóság visszajelzéseit mobil applikációval sikerült összegyűjteni a szimpózium végén. A visszajelzések alapján a válaszolók 68%-a csak válogatott minőségi indikátorokat tart nyilván. A minőségi indikátorok követését 65% szerint a leletező rendszerek támogatásának a hiánya akadályozza, még 23% azt gondolta, hogy nincs rá kapacitás. Ugyanakkor 78%-os volt a támogatása az endoszkópos szolgáltatás minőségi mutatói mielőbbi bevezetésének.

A konferencia második napja a GYAGA: „Hogyan csinálom?” – Nyelőcsőbetegségek terápiája II. blokkal indult. Ebben Gyökeres Tibor a Zenker-divertikulum endoszkópos kezeléséről, Rosztóczy András a radiofrekvenciás ablációról, Raf Bisschops a Barrett-nyelőcső endoszkópos diagnózisáról, kezeléséről és követéséről, Hritz István az achalasia endoszkópos terápiájáról, Gódi Szilárd a nyelőcsőszűkületek tágításáról és Szepes Zoltán a nyelőcsőszűkületek stenteléséről tartott előadást.

A minőségi endoszkópia témaörből a vizsgálat specifikus minőségi indikátorok kerültek bemutatásra. Ebben a felső endoszkópia indikátorait Dubravcsik Zsolt, a kolonoszkópiát Szepes Zoltán, az ERCP és EUH indikátorait Gyökeres Tibor, a kapszulaendoszkópiát Szalai Milán, az enteroszkópiát Palatka Károly ismertette. A nemzetközi irányelvek ismeretében túl konszenzusszavazást bonyolítottunk le a hazai minőségi irányelvre. A konszenzusszavazás eredményét

a fenti táblázat összesíti. Az adatokból látható, hogy a kulcsmutatók követésével a válaszolók több mint 90%-a egyetértett mindegyik endoszkópos vizsgálat típus esetén.

Az Endoszkópos Szekció másik főtéma az epeúti endoszkópia volt, mert ez a terület különösen gyorsan fejlődött az utóbbi években. Czakó László „Döntési algoritmusok epeúti kó, epeúti elzáródás esetén”, Madácsy László „Nehéz epeúti kanülálás”, Hritz István „Nehéz epeúti kövek”, Gyökeres Tibor „Epeúti sztent választás”, Szegedi László „Kolangioszkópia”, Czakó László „Endoszkópos ultrahangvezérelt epevezeték- és epehólyagterápiák” címmel tartott előadást.

Az alábbi szabadon választott témaúj endoszkópos előadásokat is meghallgathatták és megvitathatták a résztvevők: Madácsy László: „Robotikailag vezérelt, mágnesesen irányított kapszulás endoszkópia a gyomor noninvazív vizsgálatában: a módszer hatékonyságának bemutatása gasztroszkópiával összehasonlíta videóprezentációval érdekes eseteinken”; Vincze Áron: „Az ERCP nagyobb kihívást jelent akut biliaris pancreatitisben, mint akut cholangitis esetén – multicentrikus prospektív ERCP-regiszter adatok elemzése”; Magyarosi Debóra: „Epeúti fémsztent-behelyezés tapasztalatai Kaposváron”; Ágoston Lóránt: „A Hepato-Pancreato-Biliaris onkoteam működése kórházunkban”.

Szintén a második napon nyílt mód hands-on tréningen történő részvételre is, vérzéscsillapító eljárások mellett az OTSC klip használatára és az újraélesztés gyakorlására volt lehetőségük fiatal kollégáinknak.

A szponzorált szimpóziumokon Schäfer Eszter „Kérdezz-felelek! Amit az usztekinebről tudni kell!”, Szamosi Tamás „Tudomány és tapasztalat: Ami a biohasználó készítmények mögött van...”, Tam Beatrix „Funkcionális dyspepsia – nem veszi be a gyomrunk?”, Gyökeres Tibor „Gasztrointesztinális vérzések multidisciplináris ellátása. A hazai irányelv” és Hritz István „ERCP 2019. Előtérben a biztonság és az egyszerűség” címmel tartott előadást.

A résztvevők száma idén is meghaladta a 350 fót, és a sikeres rendezvényt támogató cégek is nagymértékben hozzájárultak. Ezúton is köszönjük a főszponzor Janssen cégnek, és az alábbi szponzoroknak és kiállítóknak a támogatását: Allegro, Amgen, Anamed, BioGaia, CSL Behring, Endo-plus Service, Ergo Prevent, Ferring, Goodwill, Hun-Med, Krka, Linde, Medicoms, MicroMedical, Pannon Health, Progastro, Protexin, Richter Gedeon, Sandoz, Strathmann, Supremex, Takeda. A szervezésért és sikeres lebonyolításért nem utolsó sorban a Convention Kft. munkatársait is köszönet illeti.



Polyposis szindrómák endoszkópos kezelése: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) klinikai irányelv

Endoscopic management of polyposis syndromes: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline

Novák János dr., Vágó Angéla dr.

Békés Megyei Központi Kórház, Pándy Kálmán Tagkórháza, Gyula

Correspondence: drnovakjanos@gmail.com

A leggyakoribb rosszindulatú daganatok előfordulási aránya alapján a colorectalis karcinóma (CRC) világszerte „csak” a negyedik, ám Európában a második leggyakoribb oka a daganatos halálozásnak. A CRC leggyakrabban sporadicusan fordul elő, de az esetek 2-5%-ában genetikailag meghatározott mutációk állhatnak a háttérben, például adenomatous polyposis coli (APC), MUTYH, DNS mismatch repair, vagy egyéb hajlamosító gének mutációja. Az öröklött CRC-szindrómák ritkák, ezért kiemelkedően fontos, hogy a klinikusok időben felismerjék ezen szindrómákat, és a nagy rizikójú betegek és családtagjainak kezelését, gondozását/utánkövetését megfelelően menedzselni tudják. minden polyposis szindrómás beteg esetén, extrém magas a tápcsatornai malignus daganatok kialakulásának aránya, ezért nagyon fontos a betegek endoszkópos beavatkozásainak, utánkövetésének pontos időzítése és kivitelezése, a rák korai stádiumának felismerése valamint a rák kialakulásának megakadályozása miatt. Jelenleg nincs egységes álláspont és irányelv a polyposis szindrómák esetén végzendő optimális endoszkópos kezelésekkel és gondozásos intervallumokról. Ezt a hiányt pótolja az ESGE ezen konszenzuson alapuló irányelv, ami teljes átfogó áttekintést ad a kezelési lehetőségekről, a gondozásról és az endoszkópos megfigyelésektől a legfontosabb beavatkozásokig. Más polyposis szindrómákhoz kapcsolódó génumutációk, beleértve a PTEN, GREM1, POLE/POLD1, valamint a biallél NTHL1-mutációkat, a nagyon alacsony prevalencia miatt, ebben az irányelvben nem lettek feldolgozva. A következő irányelvben fogják feldolgozni a familiáris és herediter non polyposis szindrómákat.

A GRADE-szisztemája alapján mérték fel az evidenciaszinteket és az ajánlások erősségeit. A kiváló és használható irányelvet változatlan formában is célszerű lenne adoptálni, magyar irányelvnek.

A: Általános ajánlások

1. Herediter gasztrointesztinális polyposis szindrómás betegek gondozását, utánkövetését arra kijelölt intézményekben javasolt végezni, ahol a compliance és az endoszkópos teljesítménymutatók monitorizálását is biztosítani tudják (erős ajánlás, közepes evidenciaszint, az egyetértés mértéke 90%).
2. Panaszok esetén a tervezett kontrollvizsgálatnál korábban javasolt az özofago-gasztro-duodenoszkópia, a vékonybélvizsgálat és/vagy kolonoszkópia elvégzése (erős ajánlás, alacsony evidenciaszint, egyetértés mértéke 100%).

B: Familiáris adenomatous polyposis és MUTHY- (MYH-) asszociált polyposis szindrómák

B/I. Kolonoszkópos surveillance

1. Familiáris adenomatous polyposis szindrómában szenvedő tünetmentes betegek esetében a kolonoszkópos szűrővizsgálatot 12–14 éves korban javasolt elkezdeni (erős ajánlás, alacsony evidenciaszint, egyetértés mértéke 90%).

2. Familiáris adenomatousus polyposis szindrómás, intakt vastagbéllel rendelkező betegeknél a polipok számától függően a kolonoszkópos szűrővizsgálat elvégzése 1-2 évente javasolt (erős ajánlás, alacsony evidenciaszint, egyetértés mértéke 90%).
3. MUTHY-(MYH-) asszociált polyposis szindrómában szenvedő, tünetmentes betegek esetében a kolonoszkópos szűrővizsgálatot 18 éves korban javasolt elkezdeni (erős ajánlás, alacsony evidenciaszint, egyetértés mértéke 90%).
4. MUTHY-(MYH-) asszociált polyposis szindrómás, intakt vastagbéllel rendelkező betegeknél a polipok számától függően a kolonoszkópos szűrővizsgálat elvégzése 1-2 évente javasolt (erős ajánlás, alacsony evidenciaszint, egyetértés mértéke 90%).

B/II. A colorectalis daganatos betegek kezelése intakt vastagbél esetén

1. Familiáris adenomatousus polyposis/MUTHY-(MYH-) asszociált polyposis szindróma esetén a colorectalis adenomák kizárálagosan endoszkópos úton történő kezelése nem javasolt. Attenuált fenotípus esetében megfontolható, amennyiben a fokozott kontroll és a szigorú visszahívási rendszer biztosított (gyenge ajánlás, alacsony evidenciaszint, egyetértés mértéke 60%).
2. Familiáris adenomatousus polyposis és MUTHY-(MYH-) asszociált polyposis esetén, ha azonnali colectomia nem indokolt és endoszkópos úton kezelhető a beteg az összes 5 mm-nél nagyobb polyp eltávolítása javasolt (gyenge ajánlás, alacsony evidenciaszint, egyetértés mértéke 90%).
3. Familiáris adenomatousus polyposis és MUTHY asszociált polyposis esetén a sebészeti beavatkozás típusa és időpontja multidiszciplináris megközelítéssel választandó ki, figyelembe véve a beteg nemét (fertility), a polipok számát, a rectalis érintettség mértékét, a desmoid betegség jelenlétéit az egyéni és a családi körrelőzményben és a mutáció helyét, a szociális, személyes és az iskolázottsági szintet, mint befolyásoló tényezőket is tekintetbe véve (gyenge ajánlás, alacsony evidenciaszint, egyetértés mértéke 90%).

B/III. A colorectalis daganatos betegek kezelése intakt vastagbél esetén

1. (Procto)colectomiát követően a familiáris adenomatousus polyposis és MUTHY-(MYH-) asszociált polyposis szindrómás betegek esetében a rectum vagy a pouch endoszkópos surveillance a polipok számától függően 1-2 évente javasolt (erős ajánlás, alacsony evidenciaszint, egyetértés mértéke 90%).
2. A rectum vagy a pouch endoszkópos surveillance kapcsán az összes 5 mm-nél nagyobb polyp endoszkópos eltávolítása javasolt familiáris adenomatousus polyposis és MUTHY-(MYH-) asszociált polyposis esetén (erős ajánlás, alacsony evidenciaszint, egyetértés mértéke 100%).
3. Procto-colectomia és ileo-analis pouch műtétet követően az linea dentata (rectum cuff) területén található összes polyp endoszkópos eltávolítása javasolt (erős ajánlás, alacsony evidenciaszint, egyetértés mértéke 89%).

B/IV. A duodenum kezelése és gondozása

1. Familiáris adenomatousus polyposis esetén a duodenum felső endoszkópos szűrővizsgálatát 25 éves korban javasolt elkezdeni (erős ajánlás, alacsony evidenciaszint, egyetértés mértéke 100%).
2. Familiáris adenomatousus polyposis és MUTHY-(MYH-) asszociált polyposis szindrómás betegek esetében minden egyes felső tápcsatornai endoszkópos surveillance vizsgálat kapcsán javasolt a duodenum és a papillarégió alapos megtekintése és leírása. A felső tápcsatornai endoszkópos szűrővizsgálatok között eltelt időintervallumot a polyp jellege alapján javasolt meghatározni (erős ajánlás, alacsony evidenciaszint, egyetértés mértéke 100%).
3. Familiáris adenomatousus polyposis és MUTHY-(MYH-) asszociált polyposis szindróma esetén a duodenálisan, de nem a papillarégióban elhelyezkedő 10 mm-nél nagyobb adenomák endoszkópos eltávolítása megfontolandó (gyenge ajánlás, alacsony evidenciaszint, egyetértés mértéke 90%).
4. A duodenum polipkból és a papilla területéről a biopsziás mintavétel elvégzése akkor javasolt, ha az elváltozások endoszkópos eltávolításra nem alkalmasak a méretük vagy invazív növekedés gyanúja miatt (gyenge ajánlás, alacsony evidenciaszint, egyetértés mértéke 89%).
5. MUTHY asszociált polyposis esetén a duodenum endoszkópos surveillance-t 35 éves korban javasolt elkezdeni (erős ajánlás, alacsony evidenciaszint, egyetértés mértéke 90%).
6. A papillarégióban 10 mm-es vagy azt meghaladó, excesszív vagy invazív növekedést mutató adenomát észlelünk familiáris adenomatousus polyposis/MUTHY-(MYH-) asszociált polyposis szindrómás betegek esetében, a kezelés formáját multidiszciplináris konzultációt követően javasolt megválasztani (gyenge ajánlás, alacsony evidenciaszint, egyetértés mértéke 100%).

7. Endoszkópos ultrahang- (EUS) vizsgálat rutinszerű elvégzése nem javasolt a familiáris adenomatous polyposis/MUTHY-(MYH-) asszociált polyposis szindrómás betegek papilla régióban elhelyezkedő adenomának terápiás beavatkozás előtti kiértékelése során. Ellenben a nagy vagy gyanús papillák észlelésekor megfontolandó EUS alkalmazása az invazív növekedés kizárása céljából (gyenge ajánlás, alacsony evidenciaszint, egyetértés mértéke 89%).
8. A felső tápcsatornai endoszkópos szűrvízsgálat kapcsán a duodenum mellett a gyomor alapos áttekintése is javasolt. Amennyiben gyomor adenoma gyanúja merül fel annak endoszkópos eltávolítása javasolt, vagy sebészeti reszekció, ha az elváltozás endoszkóposan nem eltávolítható (erős ajánlás, közepes evidenciaszint, egyetértés mértéke 100%).
9. Profilaktikus duodenumreszekció elvégzése csak azon esetekben javasolt, ahol igen előrehaladott, endoszkópos úton nem kezelhető familiáris adenomatous polyposis/MUTHY-(MYH) asszociált polyposis szindrómáról van szó (erős ajánlás, alacsony evidenciaszint, egyetértés mértéke 100%).

C: Peutz–Jeghers-szindróma

C/I. Özofago-gasztro-duodenoszkópos és kolonoszkópos surveillance

1. Tünetmentes Peutz–Jeghers-szindrómás betegeknél egy kiindulási gasztroszkópos és kolonoszkópos vizsgálat elvégzése javasolt 8 éves korban (erős ajánlás, alacsony evidenciaszint).
2. A gasztroszkópos és kolonoszkópos surveillance vizsgálatokat 18 éves korban javasolt elkezdeni, amennyiben a kiindulási endoszkópos vizsgálatok negatívak voltak (erős ajánlás, alacsony evidenciaszint, egyetértés mértéke 100%).
3. A fenotípust alapul véve az ajánlott endoszkópos utánkövetési intervallum 1-3 éves (erős ajánlás, alacsony evidenciaszint, egyetértés mértéke 100%).

C/II. Vékonybél surveillance

1. Tünetmentes Peutz–Jeghers-szindrómás betegek esetében a vékonybél surveillance vizsgálata 8 éves kortól javasolt (erős ajánlás, közepes evidenciaszint, egyetértés mértéke 100%).
2. A vékonybél surveillance tekintetében a fenotípust alapul véve 1-3 éves utánkövetési idő javasolt (erős ajánlás, közepes evidenciaszint, egyetértés mértéke 100%).
3. A vékonybél surveillance elvégzéséhez MRI vagy kapszulaendoszkópos vizsgálat javasolt (erős ajánlás, közepes evidenciaszint, egyetértés mértéke 89%).

C/III. Vékonybél-polypusok ellátása

1. A vékonybélben található, 15-20 mm-es nagyságút meghaladó polipok esetén az intussusceptio megelőzése céljából elektív polypectomia elvégzése javasolt. Tünetek esetén a kisebb, obstrukciót okozó polipok is eltávolítandók (erős ajánlás, alacsony evidenciaszint, egyetértés mértéke 90%).
2. A polipok eltávolításához eszköz asszisztaált enteroszkópos vizsgálattal javasolt. A fenotípust alapul véve intraoperatív enteroszkópia megfontolandó (erős ajánlás, közepes evidenciaszint, az egyetértés mértéke 89%).

D: Juvenile polyposis szindróma

D/I. Kolonoszkópos surveillance

1. Juvenile polyposis szindrómában szenvedő, tünetmentes betegek esetén a kolonoszkópos szűrvízsgálatot 12–15 éves korban javasolt elkezdeni (erős ajánlás, alacsony evidenciaszint, egyetértés mértéke 100%).
2. Juvenile polyposis szindróma esetén, a fenotípust figyelembe véve a kolonoszkópos surveillance vizsgálatokat 1-3 éves intervallumban javasolt elvégezni (erős ajánlás, alacsony evidenciaszint, egyetértés mértéke 100%).
3. Juvenile polyposis szindróma esetén a 10 mm-nél nagyobb colorectalis polipok eltávolítása javasolt a komplikációk és a colorectalis karcinóma kialakulásának megelőzése céljából (erős ajánlás, alacsony evidenciaszint, egyetértés mértéke 90%).

D/II. Özofago-gasztro-duodenoszkópos surveillance

1. A tünetmentes SMAD4-mutációval rendelkező betegek esetén a gasztroszkópos surveillance vizsgálatot 18 éves korban javasolt elkezdeni (erős ajánlás, alacsony evidenciaszint, egyetértés mértéke 100%).
2. A tünetmentes BMPR1A-mutációval rendelkező betegek esetén a gasztroszkópos surveillance vizsgálatot 25 éves korban javasolt elkezdeni (gyenge ajánlás, alacsony evidenciaszint, egyetértés mértéke 90%).

3. Juvenilis polyposis szindróma esetén a fenotípust alapul véve 1-3 éves időközönként javasolt a gasztroszkópos surveillance elvégzése (erős ajánlás, alacsony evidenciaszint, egyetértés mértéke 90%).
4. Juvenilis polyposis szindróma esetén a gyomorban található léziók kezelésének (polypectomy, műtét, surveillance) megválasztását, az adott területen nagy tapasztalattal rendelkező szakemberek bevonásával, multidiszciplináris megközelítéssel javasolt eldönteni tekintve, hogy nincs egyértelműen javasolható kezelési algoritmus a rendelkezésre álló adatok alapján (erős ajánlás, alacsony evidenciaszint, egyetértés mértéke 100%).

D/III. Vékonybél surveillance

1. A vékonybél surveillance elvégzése tünetmentes juvenilis polyposis szindrómás betegek esetén nem javasolt (erős ajánlás, alacsony evidenciaszint, egyetértés mértéke 100%).

E: Fogazott (serrated) polyposis szindróma

E/I: Daganatok ellátása és a kolonoszkópos surveillance

1. Serrata polyposis szindrómás betegek esetében a surveillance vizsgálatok megkezdése előtt és azt követően is javasolt minden 5 mm-nél nagyobb és minden dysplasia gyanús polip endoszkópos eltávolítása mérettől függetlenül (erős ajánlás, alacsony evidenciaszint, egyetértés mértéke 100%).
2. Évenkénti kontrollvizsgálat elvégzése javasolt, ha kolonoszkópia során egy előrehaladott (advanced) polipot vagy legalább 5 nem előrehaladott (non advanced), de klinikailag releváns polipot találtak (erős ajánlás, alacsony evidenciaszint, egyetértés mértéke 80%).
3. Kétévente történő kontrollvizsgálat javasolt, ha kolonoszkópia során nem találtak előrehaladott (advanced) polipot vagy kevesebb, mint 5 nem előrehaladott (advanced), de klinikailag releváns polipot észlelték (erős ajánlás, alacsony evidenciaszint, egyetértés mértéke 100%).
4. Serrata polyposis szindróma esetén nagy felbontású endoszkópos rendszerek használata javasolt a surveillance vizsgálat során (erős ajánlás, közepes evidenciaszint, egyetértés mértéke 89%).

E/II. Elsődleges hozzájárulások szűrése

1. A serrata polyposis szindrómás beteg első fokú rokonai számára 45 éves kortól javasolt endoszkópos colorectal karcinóma szűrés elvégzése (erős ajánlás, közepes evidenciaszint, egyetértés mértéke 80%).
2. Serrata polyposis szindrómás beteget első fokú rokonai számára ötévente javasolt endoszkópos colorectal karcinóma szűrővizsgálat elvégzése. Ha a szűrővizsgálat kapcsán polipokat észlelnek a surveillance vizsgálat időpontjának meghatározása a polyp jellegétől függ (erős ajánlás, alacsony evidenciaszint, egyetértés mértéke 90%).

Advanced (előrehaladott) polipok: (tubulo)villusus adenomák, adenoma high grade dysplasiaval, ≥ 10 mm nagyobb adenoma, tradicionális serrata adenoma, serrata lézió dysplasiával, ≥ 10 mm nagyobb serrated lézió. Non-advanced clinically relevant polyps (nem előrehaladott klinikailag releváns polipok: olyan adenoma vagy serrata polip, ami nem merít ki az előrehaladott polip fogalmát, kivéve az 5 mm átmérőjű hiperplasztikus polipokat, amelyek in situ hagyhatók).

Eredeti közlemény

Monique E. van Leerdam, Victorine H. Roos, Jeanin E. van Hooft, Evelien Dekker, Rodrigo Jover, Michal F. Kaminski, Andrew Latchford, Helmut Neumann, Maria Pellisé, Jean-Christophe Saurin, Pieter J. Tanis, Anja Wagner, Francesc Balaguer, Luigi Ricciardiello. Endoscopic management of polyposis syndromes. *Endoscopy* 2019; 51: 877–895. DOI <https://doi.org/10.1055/a-0965-0605>

Tisztelt Orvoskolléga!

A lapunk hasábjain zajló továbbképzés szabadon választható kategóriába tartozó távoktatás, ami 2 lapszám szakmai anyagára épül (vagyis 2 modulból áll), és 2019. december 31-ével ér véget. Aki minden a 2 modul tesztkérdéssorát helyesen tölti ki, az összesen 8 kreditpontot kap. Egy-egy modul helyes megoldása, vagyis a tesztkérdéssor 75%-ának helyes megválaszolása esetén részpontszám szerezhető. A tanfolyamon megszerzett kreditpontok a következő szakvizsgák esetén szakma szerinti pontként kerülnek elszámolásra: belgyógyászat, gasztroenterológia, klinikai onkológia. A kreditpontok minden más esetben szabadon választható elméleti pontként vehetők figyelembe.

A teszt megoldása kizártlag online formában történhet. Amennyiben részt kíván venni a lapunk által nyújtott kreditpontszerző tanfolyamon, kérjük, hogy látogasson el az orvosikreditpont.hu internetes oldalra, ahol minden információt mutatál, hogy kitölthesse a tesztkérdéssért. Az oldalra való belépés regisztrációt követően lehetséges, mivel az oldal zárt szakmai portál. A regisztráció ingyenes.

A tesztkérdéssor megoldása által megszerzett kreditpontokról az oftex.hu internetes oldalon tájékozódhat.

Beküldési határidő: 2019. december 31.

A *Clostridium difficile* fertőzés trigger szerepe IBD járóbetegek relapszusában
Bálint Anita dr.

1. Gyakoribb-e a *Clostridium difficile* fertőzés az IBD betegek körében összehasonlítva az átlagpopulációval?

A: Igen, a *C. difficile* fertőzés előfordulása hozzávetőleg 4-5-ször gyakoribb a nem IBD betegekhez képest.

B: Igen, de csak az IBD fekvőbetegek körében.
C: Nem.

2. Milyen előrejelző tényezőt találtak a *C. difficile* pozitív esetekben a közleményben leírt vizsgálatban?

A: A betegség kiterjedtsége, extraintestinális manifesztáció, perianalis érintettség, dohányzás, életkor, nem, betegségtartam.
B: Immunszuppresszív gyógyszer és gyomorsav-csökkentő szer alkalmazása.
C: Előzetes antibiotikum-kezelés.

3. Milyen arányú volt a *C. difficile* fertőzés a közleményben leírt vizsgálatban?

A: *C. difficile* A/B toxint az esetek 42,2%-ában mutattak ki.
B: *C. difficile* A/B toxint az esetek 24,2%-ában mutattak ki.
C: *C. difficile* A/B toxint az esetek 12,2%-ában mutattak ki.

4. Milyen arányú volt a *Candida* pozitivitás a közleményben leírt vizsgálatban?

A: Az esetek 3,1%-ában találtak *Candida* fertőzést.
B: Az esetek 19,0%-ában találtak *Candida* fertőzést.
C: Az esetek 9,9%-ában találtak *Candida* fertőzést.

5. Mit állapítottak meg a hospitalizáció arányáról a közleményben leírt vizsgálatban?

A: Nagyobb a *C. difficile* pozitív esetekben, de hosszú távon semmilyen összefüggést nem találtak.
B: Kisebb a *C. difficile* pozitív esetekben, de hosszú távon semmilyen összefüggést nem találtak.
C: Nagyobb a *C. difficile* pozitív esetekben, és hosszú távon szignifikáns összefüggést találtak.

6. Igazolt-e a statisztikai analízis különbséget az IBD relapszus és a kontroll-csoport között a széklet calprotectin (FC) vagy az MMP-9 vonatkozásában?

A: Igen, az FC és az MMP-9 középértéke a relapszusban lévő betegekben szignifikánsan nagyobb volt a kontrollcsoportoz képest; az FC értéke különbséget mutatott a relap-

CR Congress Report

Your conference coverage

Visit our website!



International and World Congresses



ASH 2019

Annual Meeting and Exposition of the American Society of Hematology
December 7-10, 2019 - Orlando, FL, USA



AHA 2019

Scientific Session of the American Heart Association
November 16 - 18, 2019
Philadelphia, Pennsylvania, USA



EADV 2019

28th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology
October 9 - 13, 2019 - Madrid, Spain



ERS 2019

ERS International Congress
September 28 - October 2, 2019
Madrid, Spain



ESMO 2019

European Society for Medical Oncology
September 27 - October 1, 2019
Barcelona, Spain



EASD 2019

European Association for the Study of Diabetes
September 16-20, 2019
Barcelona, Spain



ECTRIMS 2019

European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)
September 11-13, 2019 - Stockholm, Sweden



ESC 2019

European Society of Cardiology
August 31-September 4, 2019
Paris, France



ESH 2019

European Society of Hypertension Annual Meeting
June 21-24, 2019
Milan, Italy



EHA 2019

The 24th Congress of the European Hematology Association (EHA)
June 13-16, 2019
Amsterdam, Netherlands



ASCO 2019

American Society of Clinical Oncology
May 31-June 4, 2019
Chicago, Illinois



EADO 2019

15th European Association of Dermato-Oncology Congress
April 24-27, 2019
Paris, France



BCC 2019

16th St.Gallen International Breast Cancer Conference
20-23 March 2019
Vienna, Austria



ACC 2019

68th Annual Scientific Session & Expo of the American College of Cardiology
March 16-18, 2019 - New Orleans, LA, USA



AAD 2019

Annual Meeting of the American Academy of Dermatology
March 1-5, 2019
Washington, D.C., USA



EMMA 2019

19th European Multiple Myeloma Academy meeting
January 31 - February 2, 2019
Vienna, Austria

Látogassa meg a congressreport.eu portálunkat!

szuszban lévő betegekben attól függően, hogy fennállt-e *C.difficile* fertőzés vagy sem.

- B:** Igen, az FC és az MMP-9 középrtéke a relapszuszban lévő betegekben szignifikánsan nagyobb volt a kontrollcsoportoz képest; az FC értékben nem volt különbség a relapszuszban lévő betegekben akár fennállt *C.difficile* fertőzés, akár nem.
- C:** Nem, nem volt különbség.

A hepatitis B és D fertőzés diagnosztikája és antivirális kezelése

Horváth Gábor dr.

7. Mi lehet a krónikus HBV-fertőzés következménye?

- A:** Krónikus májgyulladás.
B: Májzsugor.
C: Hepatocelluláris carcinoma.
D: A fentiek közül mindegyik.

8. Hogyan terjed a HBV-fertőzés?

- A:** Fertőzött vérrel, illetve testnedvekkel.
B: Orális-fekális úton.
C: Cseppfertőzéssel.
D: Állatról emberre.

9. Melyik 3 marker vizsgálatát végezzük HBV-fertőzés gyanúja esetén első lépéssben?

- A:** Anti-HBc, HBV DNS, HBeAg.
B: HBsAg, anti-HBs, anti-HBc.
C: HBsAg, HBV DNS, anti-HD.
D: HBeAg, anti-HBc, anti-HBc IgM.

10. Melyik esetben jelenti önmagában a kezelés indikációját a HBsAg pozitivitás?

- A:** minden krónikus HBV-fertőzés esetében.
B: Májcirrhosisban.
C: Cytospunge és liquid biopszia (mikro RNS-vizsgálat).
D: Csak, ha az egyidejű hepatitis D (delta) vírus-fertőzés kizártató.
E: Dekompenzált májcirrhosisban.

11. Melyik készítmény választható elsőként krónikus B hepatitis kezelésére?

- A:** Pegylált interferon.
B: Nukleotid/nukleozid analóg.
C: Mindkettő.

12. Várandós nő esetében végzett kötelező szűrővizsgálat során HBsAg pozitivitás igazolódott. Mi a teendő?

- A:** Antivirális kezelés, csak nukleotid/nukleozid analóg adható, a pegylált interferon kontraindikált!
B: Hepatológiai szakvizsgálat, HBV DNS titer-meghatározás elvégzése szükséges, mivel 200 000 IU/ml feletti érték esetén az újszülött aktív és passzív immunizálásán túl a gravida tenofovir kezelése is szükséges a terhesség 24-28. hetétől, a perinatális átvitel kockázatának csökkentése miatt.
C: Az újszülött nukleotid/nukleozid analóg kezelése is szükséges az aktív és passzív immunizálás után, a HBV-fertőzés perinatális átvitelének megelőzésére.

Van, ami nem várhat!



Enzimpótlás azonnal
Lactase rágótablettával

térítési díj: 100 db / 2183 Ft*

- ✓ GYÓGYSZERKÉNT TÖRZSKÖNYVEZVE
- ✓ OEP TÁMOGATÁSSAL (100 DB)
- ✓ 1 RÁGÓTABLETTA 10 g LAKTÓZ (2 dl TEJ) BONTÁSHOZ ELEGENDŐ
- ✓ KÖZGYÓGYELLÁTOTTAKNAK RENDELHETŐ

Hatóanyag: 1 db rágótabletta 34,12 mg laktázt (2000 FCCU) tartalmaz. **Javallat:** laktózintolerancia. **Ellenjavallat:** az alkotórészekkel szembeni gyógyszerérzékenység. **Adagolás:** laktóz tartalmú étkezést megelőzően elrágni. Egy rágótabletta 2 dl teljes tejben lévő laktóz (10 g) feldolgozásához elegendő. **Mellékhatás:** obstipáció, tűlérzékenységi reakció. **Gyógyszerkölcsönhatás:** Na- és K-ionok jelenléte fokozhatja a laktáz enzim aktivitását, Ca-ionok és nehézfémek in vitro gátolják az enzim aktivitását. **Lactase rágótablettta 100:** téritési díj 2183 Ft* (fogy. ár: 4851 Ft, támogatás 55%: 2668 Ft). További szakmai információért kérjük, olvassa el az alkalmazási előírást (OGYI/32432/2015), vagy hívja információs irodánkat: Strathmann KG képviselete Telefon: (36-1) 320-2865, email: info@strathmann.hu • Az információ lezárásnak időpontja: 2019. január 3.



STRATHMANN

Iberogast®

gyógynövények
erejével

Funkcionális diszpepszia tüneti kezelésére



Gyógynövényes megoldás emésztési panaszokra:

- Elernyeszti a görcsös gyomor izmokat
- Aktiválja a renyhe gyomor izmokat
- Csökkenti a gyomor érzőidegeinek túlzott érzékenységét
- Gyulladáscsökkentő
- Antioxidáns hatású
- Szélhajtó hatású



Ez a hirdetés az Iberogast® készítmény alkalmazási előirásához: A hatályos „alkalmazási előirás” teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/) honlapján. Egészségügyi szakemberek számára készült ismertető anyag. Vény nélkül kapható gyógyszer. Bayer Hungária Kft., 1123 Budapest, Alkotás u. 50. L.HU.MKT.CC.09.09.2019.2065