

KÖSZÖNTŐ / PREFACE

- 1 **Bevezető gondolatok**
Introductory remarks

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK / REVIEWS

- 2 **A vashiányos anémia gyakorisága
gyulladásos bélbetegségben**
Frequency of iron deficiency anemia
in inflammatory bowel disease

- 43 **Májátültetés**
Liver transplantation

MAGYAR KONSZENZUSAJÁNLÁS / NATIONAL GUIDELINE

- 7 **A hepatitis C-vírus-fertőzés szűrése,
diagnosztikája, antivirális terápiája,
kezelés utáni gondozása.**
Magyar konszenzusajánlás
Érvényes: 2020. szeptember 23-ától
Screening, diagnosis, treatment,
and follow up of hepatitis C virus infection.
National consensus guideline in Hungary
from 23 September 2020.

KONGRESSZUSI ÖSSZEFOGLALÓ / CONGRESS REPORT

- 22 **Gastro Update Europe 2020**
Meeting report of Gastro Update Europe
2020

KLINIKAI KÉRDÉSEK / CLINICAL QUESTIONS

- 39 **Melyek a krónikus gyulladásos bélbetegek
rizikótényezői a súlyos lefolyású COVID-19
betegségre?**

- 40 **A famotidin szerepe a COVID-19-fertőzés
kezelésében – Tények, gondolatok**
Possible role of famotidine in the treatment of
COVID-19 disease – facts and proposals

SZEMÉLYISÉGEK – INTERJÚK / PERSONALITIES – INTERVIEWS

- 47 **Resistance to antibiotics doubles in 20 years,
new study finds**

TÁMOGATOTT KÖZLEMÉNYEK / SPONSORED PUBLICATIONS

- 49 **Van-e összefüggés a PPI-kezelés
és a COVID-19-fertőzés súlyossága között:
valóság vagy fikció?**
Relationship between PPI therapy and
COVID-19 severity: fact or fiction?

- 52 **Antibiotikum és *Clostridium difficile*
asszociált hasmenés – A probiotikumok
szerepe a megelőzésben**
Antibiotics and *Clostridium difficile* associated
diarrhea – The role of the probiotics
in the prevention

- 55 **Akkreditált továbbképző tanfolyam**
Continuous Medical Education

KORSZERŐ MEGOLDÁS KRÓNIKUS PANCREATITIS ESETÉN

Közel 100% Lipáz kioldódás¹

Minitablettákat tartalmazó kapszula a gyomron történő áthaladás közben megvédi az enzimeket, amelyek így a vékonybélben maximális hatást fejthetnek ki.²



Alkoholfogyasztással összefüggő krónikus pancreatitis

Az esetek 50–84%-ában az alkohol az egyik legfontosabb tényező, az alkoholfogyasztás fontos patogenetikai faktor a krónikus pancreatitis progressziójában.³



Diagnosztizált maldigestió esetén


Funkcionális teszt elvégzése nélkül, a klinikai tünetek triásza is elégséges a hasnyálmirigy exokrin elégtelenség megállapításához.⁴



Írja fel Ön is krónikus pancreatitis betegeknek a Pangrol 25000-t, a megfelelő enzim pótlás támogatása érdekében!²

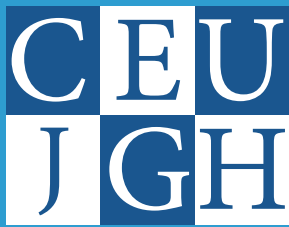


1. Böhm R et al Therapiewoche 1995, 33: 1-7 2. Pangrol 25 000 gyomornedv-ellenálló kemény kapszula alkalmazási előirat 2014.10.02 3. Takács T Orv. Hetil., 2015, 156(7), 262–288 4. Szűcs Á, Hegyi P 2015 Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology 1, 4 December 2015

A hatályos alkalmazási előírás teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (<http://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis>) honlapján. Az OGYÉI honlapon keresztül történő elérési útvonal: <http://www.ogyei.gov.hu> > Információ; Gyógyszer-adatbázis > Gyógyszer neve, a keresés indítása  Lezárás dátuma: 2020.03.10. Érvényesség dátuma: 2022.03.10. Kiadhatóság: Orvosi rendelvény nélkül is kiadható gyógyszer (VN).



Berlin-Chemie/A.Menarini Kft.
2040 Budaörs Neumann J. u. 1.
Tel.: 23/501-301



Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology

Gasztroenterológiai & Hepatológiai Szemle

ceu-jgh.org

Volume 7, Issue 1 / March 2021

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 Altorjay,
Editor-in-chief, founder
László Herszényi
Vice-editor-in-chief
Béla Hunyady
Tamás Molnár
Tibor Gyökeres

Editorial Board

Zoltán Csiki
László Czákó
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

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
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 Dité, Brno, Czech Republic
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, Warszawa, Poland
Ioan Sporea, Timisoara, Romania
Davor Stimac, Rijeka, Croatia
Gyongyi Szabó, Worcester, United States
Jan Tack, Leuven, Belgium
Bojan Tepes, Rogaska Slatina, Slovenia

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

Address: 1300 Budapest, P.O.B. 176
Phone number: +(36)303274143
E-mail: recepcao@promenade.hu

Publishing Director: Pálma Veress

E-mail address for publications:
editor.ceu-jgh@promenade.hu

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 Pharma Press
Nyomdaipari Kft.
Executive Director: Dávid Fabók

ISSN number: HU-2415-9107
Published quarterly in 1800 copies

Annual subscription fee: 12 863 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.

©2021 Promenade
Publishing House Ltd.
All right reserved.

Distributed by Hungarian Post Pte Ltd.

Postal address: 1932 Budapest; Customer 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

Kedves kollégák, kedves barátaink!

Az elmúlt hónapok számos nehézsége és kényszerű korlátozása ellenére sajnálatos módon napjainkban már a COVID-19-epidémia harmadik hullámával küzdünk, de a védőoltások megérkezésével mégis felcsillant a remény, hogy belátható időn belül javulni fog a helyzet, bár olyan, mint 2 évvel ezelőtt, valószínűleg már sohasem lesz. Az új helyzet számos változtatást tett szükségessé a korábbi eljárásokon, gondolkodásmódunknak is alkalmazkodnia kell ehhez. Az egészségügyi rendszernek a járvány okozta veszélyhelyzettel is összefüggésbe hozható átszervezése pedig szintén keltett indulatokat, de reméljük, hogy a kezdeti nehézségek, hibák, pontatlanságok kiküszöbölését követően jó irányba alakulnak a dolgok. A CEU-JGH aktuális számában is helyet kaptak a COVID-19-infekcióval kapcsolatos írások, így a gyulladássos bélbetegségekben szenvedők kockázatával és kezelésével kapcsolatban hasznos információk olvashatók *Molnár Tamás* tollából, egy rövidebb írás pedig a famotidin több közleményben is leírt előnyös hatásának háttéréről szól. Fontos összefoglalót közlünk a vashiány jelentőségéről és kezelési lehetőségeiről IBD-ben. Örömmel ajánlom mindenki figyelmébe *Tytgat professzor* igényes összefoglalóját a Gastro-update 2020. évi rendezvényéről, amelyben nagyon szemléletesen tekinti át a leglényegesebb szakterületek fontos új felismeréseit. Az MGT Hepatológiai szekciójának vezető munkatársai foglalják össze a hepatitis C-fertőzés kezelésének hazai irányelveit *Hunyady Béla* vezetésével. Nagyon tanulságos és érdekes *Bihari László és munkatársai* összefoglalója a májátültetés hazai helyzetéről. A személyiségekkel foglalkozó rovatunkban ezúttal a kiváló francia *Helicobacter pylori* szakértőről, *Francis Mégraud professzorról* olvashatnak *Székely György* szerkesztésében. A közelgő húsvét küszöbén mindenkinek békés, csöndes ünnepet és jó egészséget kívánunk!

Ne pudeas quae nescieris te velle doceri!

(Cato)



Váró Vince professzor

Altörjay István dr.
főszerkesztő

Introductory remarks

Dear Colleagues and Friends!

Despite the numerous difficulties and restrictions of the recent months, we unfortunately have to face the third wave of the COVID-19 epidemic, although the arrival of the vaccines give us certain hope to soon overcome the worst period, however our world will never be the same as it was only 2 years ago! The new conditions had enabled us to manage several problems, but we still have to learn a lot, how to treat e.g. post-COVID-19 disorders, chronic health challenges! In Hungary all these difficulties are accompanied with a radical re-structuring of the health system, that hopefully will overcome some initial problems and will lead in a better direction. Even in the present issue of CEU-JGH you will find publications dealing with clinical questions regarding COVID-19 infection! In one the risks and treatment modalities for IBD patients, and in an other writing the background of the possible advantageous effect of famotidine treatment are discussed. An excellent review appears about the significance and treatment options of iron deficiency in inflammatory bowel disorders. With great pleasure would like to offer you the exciting summary of the newest elements of all fields of gastroenterology presented by *Professor Tytgat* on the base of Gastro-update 2020! The leading experts of Hungarian hepatology summarized the most important knowledge about hepatitis C treatment under the direction of *Prof. Hunyady*. A very exciting and comprehensive summary about liver transplantation in Hungary is published by *Dr. Bihari et al.* In our series about personalities edited by *Dr. Székely* you can read now a very interesting interview with the great French expert of the *Helicobacter pylori* „problem” *Professor Francis Mégraud*! Finally by approaching Easter Holidays we wish everybody peaceful holidays and good health.

Istvan Altörjay, MD
Editor-in-chief

A vashiányos anémia gyakorisága gyulladásos bélbetegségben

Resál Tamás dr.¹, Lupas Dániel dr.², Szűcs Mónika dr.³, Szántó Kata Judit dr.¹, Rutka Mariann dr.¹, Farkas Klaudia dr.¹, Varga Márta dr.², Molnár Tamás prof. dr.¹

¹ SZTE ÁOK, Belgyógyászati Klinika, Gasztroenterológiai osztály, Szeged; ² Békés Megyei Központi Kórház, Dr. Réthy Pál Tagkórház, Belgyógyászati osztály, Békéscsaba; ³ SZTE ÁOK, Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet
Correspondence: molnar.tamas@med.u-szeged.hu

Bevezetés: A gyulladásos bélbetegség a vashiányos anémia egyik leggyakoribb okozója. Gyakran nem kezelt szövődmény, amely a betegek életminőségét rontja. Bár gyakran enyhe tünetekkel jár, mint a fáradtság és a levertség, azonban súlyosabb esetben gyakran jár dyspnoéval, és akár pszichés zavarokkal is. Mivel az anémia több patomechanizmus útján alakul ki, a diagnózis felállítása mellett ajánlott a háttérben megbúvó patológiai folyamatokat tisztázni.

Céltűzés: Tanulmányunkban az anémia és a vasanyagcsere-zavarral járó állapotok gyakoriságát vizsgáljuk, továbbá hogy gyakrabban fordulnak-e elő a betegség aktivitásakor, mint nyugalomban, illetve hogy két, elviekben eltérő súlyosságú beteget kezelő centrumban szignifikáns különbség van-e a laborparaméterek és az anémia/vasanyagcsere eltérésekkel járó állapotok gyakorisága között.

Módszer: Prospektíve vizsgáltuk a járóbeteg-ambulanciákon megjelenő gyulladásos bélbetegek szérum-vasionértékét, a teljes vaskötő kapacitást, a ferritin-, a hemoglobin- és a transferrinszintet, a transferrinszaturációt, a hematokritet, a thrombocytaszámot. A betegség aktivitását a CRP (C-reaktív protein) alapján határoztuk meg.

Eredmények: Tanulmányunkban az anémia gyakorisága 26,6% volt betegeink között, míg tisztán vashiányos anémia 9%-ban fordult elő, azonban az esetek kétharmadában az anémia a vasanyagcserében fellépő zavar miatt alakult ki. A biológiai centrumban gondozott betegek körében gyakrabban fordul elő anémia ($p < 0,001$), és vashiányos anémia is ($p < 0,001$). A magas CRP-szinttel jellemzett gyulladásos aktivitás esetén szignifikánsan gyakoribb volt a súlyos vérszegénység előfordulása ($p < 0,001$).

Következtetések: Eredményeink alapján az anémia/vashiányos anémia a gyulladásos bélbetegségek gyakori szövődménye, és aktivitásával korrelál. Gyakrabban fordul elő súlyosabb beteget gondozó biológiai centrumban, mint kórházi ambulancián. Az anémia rendezésének és a vaspótlásnak kiemelt szerepe kell hogy legyen a gyulladásos bélbetegek gondozása során, amely csökkentheti a betegek tüneteit, és javíthatja az életminőségüket.

KULCSSZAVAK: vérszegénység, vashiány, IBD, Crohn-betegség, colitis ulcerosa

Frequency of iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease

Introduction: A leading cause of iron deficiency anemia is inflammatory bowel disease, and it's often an untreated complication that impair quality of life. It's often accompanied by mild symptoms (fatigue, lethargy), in severe cases dyspnoea and mental disorders can occur. Anemia develops through several pathomechanisms, so, it's recommended to clarify the underlying pathological processes.

Aim: We examined the incidence of anemia/iron metabolic disorders, whether they occur more frequently during disease activity than at remission, and whether there is a significant difference between laboratory parameters and the incidence of anemia and iron metabolism abnormalities in two hospitals treating patients with different degrees of severity.

Methods: We prospectively examined serum iron-ion values, total iron binding-capacity, ferritin, hemoglobin and transferrin levels, transferrin saturation, hematocrit, and platelet count in outpatient inflammatory bowel patients. Disease activity was determined by CRP (above 10 mg/l was considered active inflammation). **Results:** The incidence of anemia was 26.6% among patients, while iron deficiency anemia occurred in 9%, however, in two-thirds of the cases, anemia occurred due to a disturbance in iron metabolism. Anemia/iron deficiency are also more common in patients treated at the biological center ($p < 0,001$ in both cases). The incidence of severe anemia was significantly higher ($p < 0.001$), in case of high CRP levels.

Discussion: Based on our results, anemia/iron deficiency are common complications and correlate with disease activity. Anemia is significantly more common among patients related to biological centre. Iron supplementation should play a key role in patient care, which could increase the quality of life of patients.

KEYWORDS: anemia, iron deficiency, IBD, Crohn's disease, ulcerative colitis

A gyulladós bélbetegség (inflammatory bowel disease [IBD]: Crohn-betegség, colitis ulcerosa) remissziókkal és relapszusokkal tarkított, immunmediált, krónikus lefolyású állapot, amely a betegségben szenvedő egyének életminőségét sok tényező által rontja, és állandó testi és lelki nyomást gyakorol rájuk. Köszönhetően azonban az egyre szélesedő terápiás palettának, a klinikai tünetmentességen túl a komplett nyálkahártya-gyógyulást és a mély remissziót a páciensek egyre nagyobb arányban érik el, elfeledkezve ezáltal a jelenleg még nem gyógyítható alapbetegségükről. A vashiányos anémia (iron deficiency anemia, IDA) számos ok talaján kialakulhat, és az alapbetegséghez társulva rontja a beteg állapotát, gyakran még akkor is csökkent napi terhelhetőséget eredményezve, amikor nem nyilvánvaló, hogy fellángolt a bélbetegség. Az IDA előfordulhat az IBD bármelyik stádiumában, és akár lehet a betegség első tünete is. Kifejezetten gyakori krónikus aktivitás mellett, de találkozhatunk vele aktivitásra utaló klinikai tünetek nélkül is. Ilyenkor az IDA diagnózis felveti a tünetmentesen zajló, a háttérben szubklinikusan megbúvó gyulladás és mucosakárosodás lehetőségét. Emellett tartós, a bél állapotát és funkcióját hosszú távon károsító krónikus aktivitás játszhat szerepet, mint funkcionális vashiány. A vashiányos anémiában és gyulladós bélbetegségben is szenvedők pszichés és mentális életminősége is rosszabb, mint a normális vaszszinttel rendelkező betegeké (1). Az IDA alapbetegségtől függetlenül csökkenti a terhelhetőséget, és alacsonyabb fizikai aktivitást eredményez (2). IBD-ben az IDA a súlyosabb lefolyás prognosztikai tényezője: emelkedett a hospitalizációs és a mortalitási rizikó a vashiányos betegek között (3).

A vashiányos anémia egyik leggyakoribb gasztroenterológiai oka az IBD a daganatos megbetegedések mellett. A vashiány azonban nem mindig jár együtt anémiával, és bár a tünetek kevésbé súlyosak, a látens forma is gyakran okoz panaszokat, és a betegek életszínvonalát rontja. Együtt járhat fáradékonysággal, csökkent szellemi teljesítőképességgel, koncentrációs nehézségekkel, fejfájással, hajhullással, izom- és ízületi panaszokkal, dyspnoéval, szédüléssel, pruritusszal, alvási és pszichés zavarokkal (4).

Az összes, gyulladós bélbetegségben szenvedő betegnél vizsgálni kell az anémia meglétét, és a gyulladós paraméterek mellett ezeket is rendszeres időközönként monitorozni kell az aktivitás és a gyógykezelés típusának függvényében 1-6 havonta.

Az alábbi paraméterek ellenőrzése szükséges rutinszerűen az IBD gondozása során az anémia típusának meghatározására: szérumhemoglobin, szérumvas, szérumferritin, transferrinszaturáció, a vörösvértestek szélességének eloszlása (RDW), átlagos corpuscularis térfogat (MCV). Mivel a betegnél B₁₂-vitamin- vagy folsavhiány miatt is kialakulhat anémia (pl. kiterjedt vékonybél-reszekció után; Salazopyrin, methotrexat vagy azatioprin szedése esetén), legalább évente egyszer ajánlott a mérésük szérumból (5). Fontos kiegészítő adattal szolgál a reticulocytaszám meghatározása is.

Az IBD-hez társuló, vasanyagcserével kapcsolatban kialakuló vérszegénység típusai: vashiányos anémia, krónikus gyulladáshoz társuló anémia és kevert jellegű anémia. Ezek általában jól elkülöníthetőek a laborparaméterek alapján (1. táblázat) (6).

1. táblázat: A vasanyagcserével kapcsolatos vérszegénységek elkülönítése

Paraméterek	Vashiányos anémia	Krónikus gyulladás okozta anémia	Kevert anémia
Ferritin	Csökkent	Emelkedett vagy normál	Normál vagy emelkedett
Transzferrin	Emelkedett	Csökkent vagy normál	Csökkent
Transzferrinszaturáció	Csökkent	Csökkent	Csökkent
Hepcidin	Csökkent	Emelkedett	Emelkedett vagy csökkent
MCV	Csökkent	Csökkent vagy normál	Csökkent vagy normál
CRP	Normál	Emelkedett	Emelkedett
RDW	Emelkedett	Normál vagy magas	Normál vagy magas

Sorbifer
vas-szulfát **Durules**[®]

Vashiányos
anémiák
megelőzésére
és kezelésére¹



1. Sorbifer Durules 320 mg filmtabletta alkalmazási előírása:

https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis?action=show_details&item=12067

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását.

Árinformáció: A Sorbifer Durules 320 mg 50x filmtabletta fogyasztói ára: **1 132 Ft**,
normatív támogatása: **283 Ft**, normatív térítési díja: **849 Ft**.

Termékeink árváltozásával és rendelkezésével kapcsolatos információkért forduljon orvoslátogató kollégáinkhoz,
illetve ezekről tájékozódhat a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő honlapján: www.neak.gov.hu.

Amennyiben termékeink alkalmazása során „Nemkívánatos eseményt” észlel, kérjük, 24 órán belül jelentse
a pharmacovigilance@egis.hu e-mail címen vagy a +36-1-803-22-22-es telefonszámon.

SOR14

További információk:
Egis Gyógyszergyár Zrt. Specialista Üzletág, 1134 Budapest, Lehel u. 15.,
tel.: 06-1-803-2222, e-mail: marketing@egis.hu, honlap: hu.egis.health
Lezárás dátuma: 2021. 01. 25.

MB | **MAGYAR
BRANDS
2020**



2. táblázat: A biológiai centrum betegeinek adatai

Vizsgált paraméterek	Eredmények
Betegszám	527
Átlagéletkor	43,3 év
Összes beteg	527 eset
Nemi arány	Férfi 234 (44,4%) Nő 293 (55,6%)
IBD típusa	CD 310 (58,8%) UC 217 (41,2%)
A Fe átlaga	14 mg/l
A CRP átlaga	7,27 mg/l
A Hgb átlaga	131,68 g/l
A Ferritin átlaga	103,3 mg/l
A Tsat átlaga	19,99%

Bár minden, IBD-s beteget gondozó gasztroenterológus elméletileg tisztában van a fentiekkel, nagyon kevés adat áll rendelkezésre a fenti állapotok előfordulási gyakoriságát illetően a magyar betegek körében, főként nagyobb esetszámú tanulmányra alapozva.

Tanulmányunkban célul tűztük ki, hogy felmérjük a különböző típusú anémiák gyakoriságát és súlyosságát gyulladásos bélbetegek között egy egyetemi biológiai centrum és egy megyei kórház beteganyagára alapozva. Arra voltunk kíváncsiak, hogy a betegek között milyen gyakorisággal fordul elő látens vashiány, különböző típusú anémia a gyulladásos aktivitás függvényében. Megvizsgáltuk, hogy Crohn-betegségben és colitis ulcerosában eltérő-e az anémia/vashiányos anémia előfordulása. Kíváncsiak voltunk arra is, hogy a két centrumban milyen gyakorisággal fordult elő orális, illetve vénás vaspótlás.

Módszerek

A Szegedi Tudományegyetem I. számú Belgyógyászati Klinikáján és a Békés Megyei Központi Kórház Dr. Réthy Pál Tagkórházában gyűjtött adatok alapján felnőtt, IBD-ben szenvedő járóbetegeket vizsgáltunk, akik 2019 szeptemberétől 2020 májusáig jelentek meg az ambulancián. A fenti időszakban, a két intézetben megjelenő összes ambuláns gyulladásos bélbeteget válogatás nélkül, prospektív módon bevontuk a tanulmányba, akiknél vérvétel történt a gondozás részeként. Az IBD diagnózisa endoszkópos és szövettani vizsgálat alapján lett felállítva minimum 3 hónappal a tanulmány kezdete előtt. Kigyűjtöttük a betegek szérumban mérhető vasionértékét, a teljes vaskötő kapacitást, a ferritin- és transferrinszintet, a transferrinszaturációt, a hemoglobinszintet, a hematokritet és a thrombocytaszámot valamilyen esetben. Az IBD gyulladásos aktivitását a CRP alapján határoztuk meg, és a 10 mg/l feletti értéket tekintettük aktív IBD-nek. Szándékosan a normál érték kétszeresével kalkuláltunk, úgy gondoltuk, hogy így jobban elválaszthatók a biztosan aktív és inaktív betegek.

Elsőként azt vizsgáltuk, hogy adataink alapján mennyire gyakori az anémia, a látens vashiány, és a vashiányos/

gyulladásos/kevert anémia előfordulása gyulladásos bélbetegek körében.

Az anémia diagnózisának felállításakor a WHO kritériumait alkalmaztuk (felnőtt nő <120 g/l, felnőtt férfi <130 g/l). Az anémiát felosztottuk enyhe és súlyos formára: enyhe esetben a Hb-szint 100 g/l feletti, míg súlyos esetben 100 g/l alatti. Másodsorban felmértük, hogy a bélbetegség aktuális gyulladásos aktivitása és az anémia között van-e korreláció, gyakoribb és súlyosabb-e az anémia aktív IBD esetén. Végezetül összehasonlítottuk az elvileg súlyosabb betegeket ellátó biológiai centrum és a kórház beteganyagát a vasanyagcsere-paraméterek és az anémia gyakoriságát illetően.

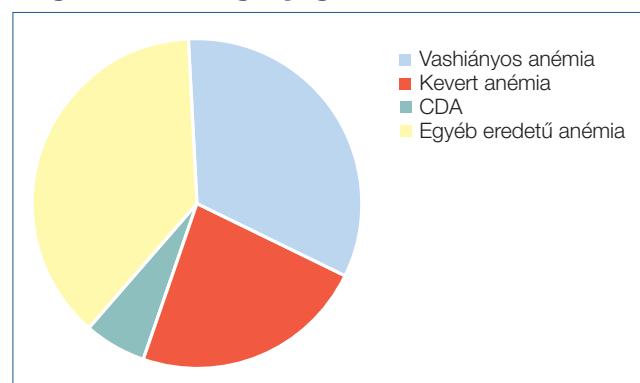
Eredmények

A két intézményből összesen 719 beteget vontunk be. Közülük 527 az SZTE I. sz. Belgyógyászati Klinikáján (44,4% férfi, átlagéletkor 43 év), és 192 beteg a Békés Megyei kórházban (46,4% férfi, átlagéletkor 54 év) jelent meg ambuláns rendelőben. Az SZTE betegeinek adatait a 2. táblázat mutatja.

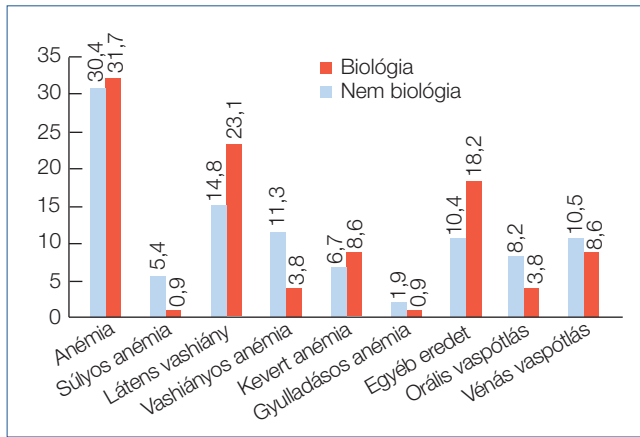
A 719 betegből 191-nek volt anémiája (26,6%). Az anémia megoszlása: enyhe anémia 163 (az összes anémia 85%-a), súlyos anémia 29 (15%). Az összes gyulladásos bélbeteg 4,0%-ának volt súlyos anémiája, amely az ECCO ajánlása alapján a vénás vaskezelés abszolút indikációja (7). A súlyos anémia szignifikánsan gyakoribb volt a szegedi biológiai centrum betegei között ($p < 0,05$).

Alacsony szérumvasértéket 219 beteg esetében észleltünk (30,4%). Közülük 101 beteg esetében igazolódott anémiával nem járó látens vashiány, amely a betegek közel 15 százalékát érintette. A látens vashiány szignifikánsan gyakoribb volt a békéscsabai betegek között ($p < 0,05$). 63 betegnek volt vashiányos anémiája (8,8%), a biológiai centrumban az összes beteg 11,3%-ának, a nem biológiai centrumban csupán 3,8%-ának ($p < 0,05$). 11 betegnek volt krónikus gyulladásos társuló vashiányos anémiája (6%), és 44 betegnek kevert eredetű anémiája (22,2%). A laborparaméterek alapján az anémiában szenvedő betegek 34%-ánál (54 páciens) vasanyagcserétől függetlenül alakult ki a vérszegénység, míg 66%-ban vashiánnyal összefüggésben. A gyulladásos bélbetegekben észlelt anémiák típus szerinti megoszlását kördiagramon ábrázoltuk (1. ábra).

Számszakilag nagyobb arányban történt orális és vénás vaspótlás a biológiai centrum betegei között, de a különbség

1. ábra: A különböző típusú anémiák megoszlása beteganyagunkban

2. ábra: A két centrum adatainak összehasonlítása

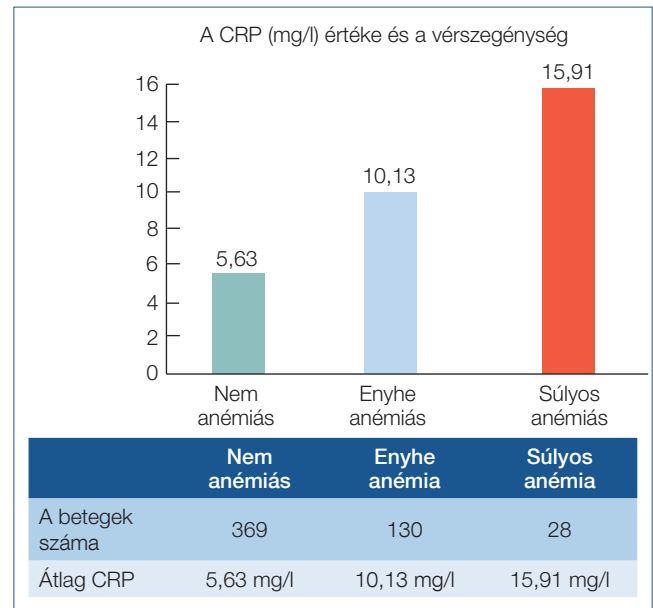


nem volt szignifikáns. A szegedi és a békéscsabai centrum adatainak összehasonlítását a 2. ábra mutatja.

Ezt követően összevetettük a CRP-szintet és az anémia, illetve a súlyos anémia gyakoriságát. A vérszegénység és az aktivitás korrelációját a biológiai centrum 527 betegen vizsgáltuk. Azt találtuk, hogy a CRP szignifikánsan magasabb volt (5,63 vs. 10,13 mg/l; $p < 0,001$) az anémiás csoportban a nem vérszegény csoporthoz képest. Szintén szignifikánsan különbözött a CRP értéke az anémiás és a súlyos anémiás betegek között (10,13 vs. 15,91 mg/l; $p < 0,001$) (3. ábra).

Összehasonlítottuk az anémia gyakoriságát a UC-s és a CD-s betegek között, azonban szignifikáns eltérés ($p = 0,648$) nem volt a két betegség között az anémia előfordulásának tekintetében.

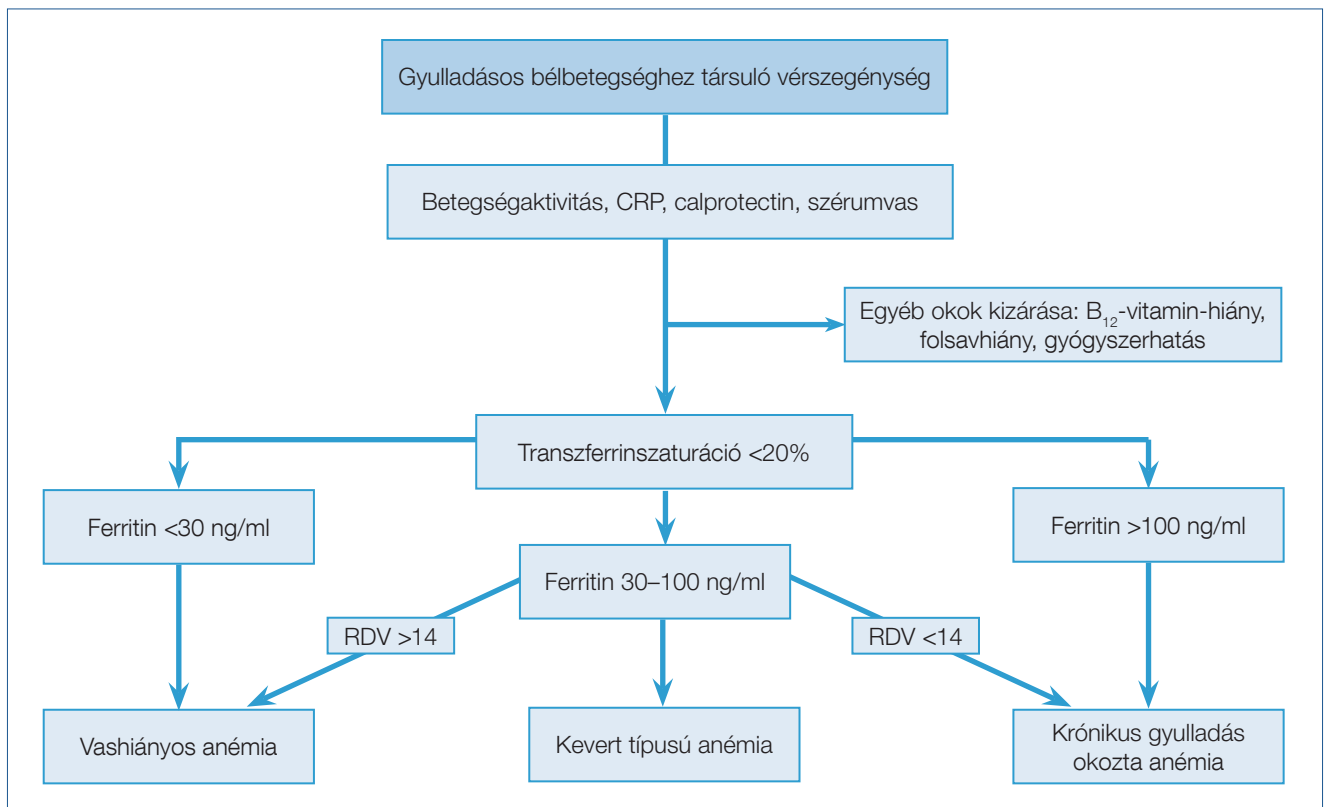
3. ábra: A CRP és az anémia mértékének összefüggése



Megbeszélés

A vas létfontosságú elem, alapvető szerepet játszik a DNS-szintézisben, energiatermelésben, sejtproliferációban és a légzésben is. Nemcsak az alacsony szintje, de túlzott mennyisége is klinikai tüneteket, illetve betegséget okozhat. Napi igénye 25 mg, aminek fő forrása a makrofágok által „felfalt”, előregedett vörösvérsejtek. A szervezetben a vas legnagyobb mennyiségben a mitokondriumban és az en-

4. ábra: A vasanyagcserével kapcsolatos anémiák kivizsgálási sora



doplazmás reticulumban található (8). Gyulladásos bélbetegségben a vashiányos állapot többféle patomechanizmuson keresztül alakulhat ki. Előidézheti a bélnyálkahártya sérülése okkult, krónikus vérvesztés útján, kialakulhat az enterocyták csökkent vasfelszívó kapacitásának révén, de a krónikus gyulladásos állapot önmagában is képes vashiányos állapotot előidézni, citokinmediált jelutak révén. A hepcidin és a gyulladásos mediátorok gátolják a ferroportinon keresztül a vas keringésbe jutását a makrofágokból és az enterocytákból. Továbbá a gyulladásos citokinek fokozzák a makrofágok vasfelvételét, promotálják az erythrophagocytosist, és gátolják a vesében az erythropoetin termelését, ami által részben közvetve, de közvetlenül is gátolják a csontvelőben a vörösvérsejt-termelést (9).

Az anémia gyakorisága 30-50% között váltakozik különböző vizsgálatok során, talán magasabb az arány a gyermekkori IBD esetén (10, 11). Elgondolkodtató, hogy a betegek gondozása kapcsán a vasháztartás paramétereinek rendszeres kontrollja csak minden negyedik beteg esetén történik meg (10). Pedig ezen adatokkal a birtokunkban az anémia típusának tisztázása rutinfeladat, amelynek ismerete segít a beteg megfelelő kezelésében. A kivizsgálás menetét a 4. ábra mutatja.

Jóllehet, minden vashiányos állapotban vaspótlásra lenne szükség, ennek gyakorisága jóval ritkább. A betegek 20-25% részesül vaspótlásban, amelynek mintegy fele vénás kezelés (11). Vizsgálatunkban a biológiai centrumban 18,7%-ban, a nem biológiai centrumban 12,4%-ban történt vaspótlás. Mivel a vashiányos állapotok gyakorisága nem különbözött lényegesen (szemben a vashiány és az anémia súlyosságával), a vaspótlás alkalmazási gyakorisága egyfajta minőségi mutató is lehet a betegek ellátási színvonalát tekintve. Érdekes megfigyelés és napjaink „vakinalázában” fontos adat, hogy kenyai gyermekek között a vashiányos anémia prediktálta a nem megfelelő szerokonverziót diftéria-, pertussis- és pneumococcusvakcinát követően (12). Eredményeink alapján az anémia és a vashiányos anémia az IBD gyakori szövődménye, nagyjából az irodalmi adatokkal egybecsengően minden harmadik beteget érint. Az anémia súlyossága a betegség aktivitásával korrelál. Mintánk alapján az esetek kétharmadában az anémia oka a vasanyagcserében fellépő zavar miatt alakul ki. Gyakrabban fordul elő a súlyosabb betegeket gondozó biológiai centrumban, mint a kórházi ambulancián. Ezt nemcsak saját adataink mutatják, egy korábbi tanulmány során egy egyetemi klinikai és egy

Rövidítések

- CD = Crohn-betegség
- CDAI = Crohn's Disease Activity Index
- CRP = C-reaktív protein
- ECCO = European Crohn's and Colitis Organisation
- Hgb = hemoglobin
- Htk = hematokrit
- IBD = gyulladásos bélbetegség
- IDA = vashiányos anémia
- TSAT = transzferrinszaturáció
- UC = colitis ulcerosa

magánpraxis IBD-s betegeit vizsgálva a vérszegénység gyakorisága szignifikánsan különbözött (28,8% vs. 12,9%) (13). Az anémia fennállása súlyosabb betegségfolyással párosul, egy korábbi vizsgálatunk alapján a vérszegénység a szteroidrefrakteritás és a colectomia prediktora colitis ulcerosában (14).

Az anémia rendezésének és a vaspótlásnak kiemelt szerepe kell hogy legyen a gyulladásos bélbeteggek gondozása során, amely csökkentheti a betegek tüneteit, és javíthatja az életminőségüket. A vérszegénység és a vasháztartás vizsgálatának a napi rutin részének kell lennie az IBD gondozása során. A kitűzött terápiás célok között pedig a klinikai tünetek megszüntetése, a nyálkahártya-gyógyulás elérése és a biokémiai gyulladásos markerek normalizálódása mellett a vashiány rendezése is egyenrangú kell hogy legyen.

A közlemény más folyóiratban korábban nem jelent meg, és máshová nem küldtük be.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása és a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: R. T. írta és szerkesztette a cikk szövegét, a táblázatokat, az ábrákat; M. T. javította a cikket, Sz. M. készítette a statisztikákat, L. D., Sz. K. J., R. M., F. K. és V. M. szerkesztették a cikket. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

1. Çekiç C, İpek S, Aslan F, et al. The effect of intravenous iron treatment on quality of life in inflammatory bowel disease patients with nonanemic iron deficiency. *Gastroenterol Res Pract.* 2015; 2015: 582163.
2. Ebner N, Jankowska EA, Ponikowski P, et al. The impact of iron deficiency and anaemia on exercise capacity and outcomes in patients with chronic heart failure. Results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure. *Int J Cardiol.* 2016; 205: 6–12.
3. Eriksson C, Henriksson I, Brus O, et al. Incidence, prevalence and clinical outcome of anaemia in inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018; 48: 638–645.
4. Warsch S, Byrnes J. Emerging causes of iron deficiency anemia refractory to oral iron supplementation. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2013; 4: 49–53.

5. Oustamanolakis P, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. Diagnosing anemia in inflammatory bowel disease: Beyond the established markers. *J Crohns Colitis.* 2011; 5: 381–391.
 6. Reinisch W, Staun M, Bhandari S, et al. State of the iron: How to diagnose and efficiently treat iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2013; 7: 429–440.
 7. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2015; 9: 211–222.
 8. Camascella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med.* 2015; 372(19): 1832–43.
 9. Weiss G, Gasche C. Pathogenesis and treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *Haematologica.* 2010; 95: 175–178.
- A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a www.gastronews.olo.hu weboldalon.*

A hepatitis C-vírus-fertőzés szűrése, diagnosztikája, antivirális terápiája, kezelés utáni gondozása. Magyar konszenzusajánlás

Érvényes: 2020. szeptember 23-ától

Hunyady Béla dr.^{1,2}, Gerlei Zsuzsanna dr.³, Gervain Judit dr.⁴, Horváth Gábor dr.⁵, Kiss András dr.⁶, Lengyel Gabriella dr.⁷, Pár Alajos dr.⁸, Pár Gabriella dr.², Péter Zoltán dr.⁷, Rókusz László dr.⁹, Schneider Ferenc dr.¹⁰, Schuller János dr.¹¹, Szalay Ferenc dr.¹², Tornai István dr.¹³, Werling Klára dr.⁷, Makara Mihály dr.¹⁴

¹Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Gasztroenterológiai Osztály, Kaposvár; ²Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs; ³Semmelweis Egyetem, ÁOK, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest;

⁴Szt. György Egyetemi Oktató Kórház, I. Belgyógyászat és Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium, Székesfehérvár;

⁵Szt. János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak, Hepatológiai Szakrendelés, Budapest és Budai Hepatológiai Centrum, Budapest; ⁶Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Sz. Patológiai Intézet, Budapest; ⁷Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. sz. Sebészeti és Intervenció Gasztroenterológiai Klinika, Budapest; ⁸Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, II. sz.

Belgyógyászati Klinika, Pécs; ⁹MH Egészségügyi Központ Honvédkórház, I. Belgyógyászati Osztály, Budapest;

¹⁰Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Infektológiai Osztály, Szombathely; ¹¹Uzsoki Utcai Kórház, II. sz. Belgyógyászati Osztály – Gasztroenterológia, Budapest; ¹²Semmelweis Egyetem, ÁOK, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest;

¹³Debreceni Egyetem, ÁOK, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék, Debrecen; ¹⁴Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Budapest

Correspondence: bhunyady@yahoo.com

A hepatitis C-vírus- (HCV-) fertőzés napjainkra gyógyíthatóvá vált. A fertőzöttség megszüntetése egyéni és társadalmi szempontból egyaránt előnyös és szükséges. A kezelés hazánkban a rendelkezésre álló gyógyszereken és finanszírozási lehetőségeken alapuló, félétvenként megújított konszenzusajánlás szerint történik. Az aktualizált ajánlás szerint a kezelés indikációja (ellenjavallat hiányában) a vírusszaporodás kimutatása. Az interferon-alapú kombinációkat nem alkalmazzuk, a kezelés az elérhető és megfelelő interferonmentes és preferáltan ribavirinmentes kombinációk valamelyikével végzendő. Ezek a diagnosztizált betegek döntő többsége számára rendelkezésre állnak. A kezelésbe vonás sorrendjét a fibrózis stádiumán és egyéb (epidemiológiai, foglalkozás-egészségügyi stb.) szempontokon alapuló prioritási pontrendszer határozza meg – de valamennyi fertőzött mielőbbi kivizsgálása és kezelésbe vonása indokolt.

KULCSSZAVAK: direkt ható antivirális szer, genotípus, hepatitis C-vírus, interferon, májrák, májzsugor, polimerázgátló, proteázgátló, replikációs-komplex-gátló, vírushepatitis

Screening, diagnosis, treatment, and follow up of hepatitis C virus infection. National consensus guideline in Hungary from 23 September 2020.

Hepatitis C viral (HCV) infection is curable. Eradication of the virus is beneficial and essential from both individual as well as from social aspects. Treatment depends on availability and reimbursement of approved drugs in Hungary, and is based on a national consensus guideline, updated six-monthly. If no contraindication, demonstration of viral replication is the indication of therapy. Interferon-based treat-

ments are not used any longer, an adequate and available interferon-free and preferably ribavirin-free therapy is to be applied. These are reimbursed for most diagnosed patients. Sequence of treatment initiation is determined by stage of fibrosis and by other (epidemiological, occupational etc.) factors, according to a priority scoring system.

KEYWORDS: direct acting antiviral drug, genotype, hepatitis C virus, hepatocellular carcinoma, interferon, liver cirrhosis, polymerase inhibitor, protease inhibitor, replication complex inhibitor, viral hepatitis.

1. Bevezetés

Az 1989-ben felfedezett, a föld lakosságának kb. 1%-át érintő hepatitis C-vírus- (HCV-) fertőzés gyógyítása napjainkra megoldódott, a vírus felfedezői 2020-ban orvosi Nobel-díjat kaptak. Magyarországon 30 000-re becsülhető a fertőzőképes (HCV-RNS-pozitív) egyének száma. A legtöbben 1993 előtti transzfúzióval vagy más egészségügyi beavatkozással fertőződtek meg (1), de napjainkban a kábítószeres használata és egyes szexuális magatartások tekinthetők fő átviteli útnak (2). Hazánkban a vírus 1b genotípusa (GT) dominál (90-95%), de a GT1a és a GT3 gyakoribbá válása figyelhető meg (3).

A beteg számára a fertőzés időben történő felfedezése és meggyógyítása az életminőség javulását, a munkaképesség megőrzését, a májszűrgő, a májrák (HCC) és egyéb szövődmények megelőzését, ezzel a betegségmentes és teljes várható élettartam meghosszabbodását, valamint a munkavégző képesség javulását jelenti. Egyúttal megszűnik a fertőzés átadásának veszélye, és egyszeri, általában 12 hetes kezeléssel jelentősen csökkenthető a későbbi súlyos májbetegségekből adódó egészségügyi ráfordításigény (4). Ennek alapján az Egészségügyi Világszervezet (WHO) célul tűzte ki az új fertőzések számának 90%-os, a betegséghez társuló halálozás 60%-os csökkentését 2030-ig (5).

A kivizsgálást és a kezelést a készítmények alkalmazási előírásain (6–16) és nemzetközi ajánlásokon (17–18) alapuló, félévenként megújított szakmai konszenzusajánlás szerint Hepatológiai Centrumokban nevesített gasztroenterológus, gyermek-gasztroenterológus, infektológus és trópusi betegségek szakorvosai végzik (19). A fertőzettek regisztrálása, a kezelésekre kérvényezése és elbírálása, azok követése, a kezelésre használt gyógyszerek allokációja, valamint a terápiák hatékonyságának értékelése az Alapvető Jogok Biztosa véleményének figyelembevételével kialakított, internetalapú Hepatitis Regiszter adatbázison keresztül történik (HepReg, www.hepreg.hu).

A HCV kezelése kizárólag szájon át szedhető direkt antivirális hatású (DAA) kombinációkkal történik (1. táblázat). A korábban alkalmazott (standard vagy pegilált) interferonok és első generációs proteázgátlók (boceprevir, telaprevir, szimeprevir) alacsony hatékonyságuk és mellékhatásai miatt nem használhatók. Ezek mellett nem szerepelnek ebben az ajánlásban a hazánkban nem forgalmazott és/vagy a NEAK által nem támogatott DAA készítmények sem (asunaprevir, daclatasvir, faldaprevir).

A korábbi (20) ajánlás aktualizálása a kezelésben részt vevő kollégák javaslati és többségi véleménye alapján, több egyeztetés során elfogadott, az új kezelési lehetőségekről elérhető legfrissebb információk, nemzetközi ajánlások,

1. táblázat: Hepatitis C-vírus-fertőzés elleni kombinációk és genotípus szerinti alkalmazhatóságuk (a dőlt betűvel feltüntetettek a kézirat megírásakor csak korlátozottan elérhetők Magyarországon)

Proteázgátló komponens	Polimerázgátló komponens	NS5A-gátló komponens	Gyógyszer	Genotípuspektrum
	Szofoszbuvir		Sovaldi ^{1,2,4}	Más szerekkel kombinálva bármely genotípus
	Szofoszbuvir	Ledipasvir	Harvoni ^{2,4}	Bármely genotípus; GT2 és GT3-ban szuboptimális
Paritaprevir/ritonavir		Ombitasvir	Viekirax ³	GT4
Paritaprevir/ritonavir	Daszabuvir	Ombitasvir	Viekirax + Exviera ³	GT1
Grazoprevir		Elbasvir	Zepatier ³	GT1, GT4
	<i>Szofoszbuvir</i>	<i>Velpatasvir</i>	<i>Epclusa⁴</i>	Bármely genotípus
<i>Glecaprevir</i>		<i>Pibrentasvir</i>	<i>Maviret^{2,3}</i>	Bármely genotípus
<i>Voxilaprevir</i>	<i>Szofoszbuvir</i>	<i>Velpatasvir</i>	<i>Vosevi</i>	Bármely genotípus

¹ Monokomponensű készítmény, hazánkban nincsen forgalomban, önállóan nem alkalmazható HCV kezelésére.

² Tízennyolc éves életkor alatt is engedélyezett.

³ Végstádiumú vesebetegségben is alkalmazható.

⁴ Dekompenzált májcirrózisban is alkalmazható.

Rövidítések: NS5A = hepatitis C-vírus replikációs komplex; GT1-GT6 = HCV-genotípusok

MAVIRET® ▼ 8 hetes kezelés, korábban HCV kezelésben nem részesült, kompenzált cirrotikus betegeknek is (GT 1-6)*



Társadalombiztosítási támogatással elérhető

8 HÉT: A GYÓGYULÁSHOZ VEZETŐ LEGRÖVIDEBB ÚT[§]

Korábban nem kezelt, nem cirrotikus, vagy kompenzált cirrózissal élő betegek esetében*



8 hetes Maviret kezelést jól toleráltak az előzetes kezelésben nem részesült kompenzált cirrózisos betegek²



EGYSZERI 8 HETES KEZELÉS

korábban nem kezelt betegeknek^{1*}

**97,5%
97,7%
MAGAS
GYÓGYULÁSI ARÁNY**

Minden genotípusban, korábban nem kezelt, nem cirrotikus betegek esetében 97,5% (n=749/768), kompenzált cirrózissal élő betegek esetében 97,7% (n=335/343)²



NAPI EGYSZERI ADAG

3 tableta étkezés közben¹

MAVIRET 100 MG/40 MG FILMTABLETTA (GLECAPREVIR/PIBRENTASZVIR)

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/maviret-epar-product-information_hu.pdf

ITT= eredeti kezelési szándék (intent-to-treat).

A MAVIRET ellenjavallt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh C), illetve nem javasolt közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegnél (Child-Pugh B)¹

*A GT 1-6 genotípusra vonatkozik, kivéve a dekompenzált cirrózissal élő, illetve máj- és vesetranszplantált betegeket. A MAVIRET kontraindikált dekompenzált cirrózis esetében. A MAVIRET kezelés ajánlott időtartama 12 hét a máj- vagy vesetranszplantált, cirrózissal vagy anélkül élő betegek esetében.

[§]Gyógyulás=tartós virológiai válasz (SVR12) akkor állapítható meg, ha a kezelés befejezése után 12 héttel a HCV RNS nem éri el a kvantitatív alsó határértéket, ami az összes vizsgálatban a kezelés elsődleges végpontját jelentette.¹

A MAVIRET a hepatitis C vírus (HCV) okozta krónikus hepatitis kezelésére ajánlott felnőttek, illetve 12 és 18 év közötti serdülők esetében.

Referenciák:

1. Maviret alkalmazási előírás.
2. Brown RS, Buti M, Rodrigues L, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotypes 1-6 and compensated cirrhosis: the EXPEDITION-8 trial [published online November 1, 2019]. J Hepatol. doi:10.1016/j.jhep.2019.10.020

Forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselője: AbbVie Kft., 1095 Budapest, Lechner Ödön fasor 7. Telefonszám: +36 1 455 8600. A közfinanszírozás alapjából elfogadott ár: 4 108 566 Ft. Támogatás összege: 4 108 566 Ft. Térítési díj: 0 Ft. Forrás: www.neak.gov.hu. Az aktuális árak megtalálhatók a www.neak.gov.hu oldalon.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást.

abbvie

HU-MAVI-210001
Lezárás dátuma: 2021.01.30.

MAVIRET
glecaprevir/pibrentasvir

alkalmazási előírások és a finanszírozási korlátok figyelembevételével készült. Az ajánlás közzétételével egy időben indokolt az érvényben lévő finanszírozási eljárásrend módosítása is (21).

A szakmai ajánlásban csak az alkalmazási előírásoktól és/vagy nemzetközi ajánlásoktól eltérő, vagy ezeket kiegészítő esetekben tüntetjük fel a hivatkozásokat. Az itt leírtak nem mentesítik a kezelőorvosokat az érvényes alkalmazási előírásokban foglaltak betartása alól!

2. Definíciók

- a)** *Cirrózis*: A terápiás ajánlások szempontjából cirrózisnak tekintjük, és ennek megfelelően kezeljük és követjük mindazokat, akiknél 1) a szövettani vizsgálat METAVIR vagy Knodell F3-F4, vagy Ishak F4-F5-F6 fibrózisstádiumot, vagy 2) bármely nem invazív vizsgálmódszer (4. táblázat) ezekkel ekvivalens stádiumot igazol, vagy 3) dekompenzált krónikus májbetegség állapítható meg (Child-Pugh B vagy C stádium és/vagy EASL 2018 kritériumok) (22).
- b)** *Dekompenzált májcirrózis*: A Child-Pugh- (CP-) osztályozás szerinti B vagy C stádiumú és/vagy az EASL 2018 kritériumainak megfelelő májelégtelenséggel járó májcirrózis (22). A kezelésre jogosultság szempontjából K-vitamin-antagonistát szedő beteg esetében az INR, Gilbert-szindróma vagy hemolízis esetén a bilirubinérték, fehérjevesztéssel járó vesebetegség esetén az albuminérték CP-pontszáma – a tényleges érték megadása és ezen körülmény jelzése mellett – 1-nek minősül.
- c)** *Direkt ható antivirális szerek (DAA, direct acting antivirals)*: A HCV szaporodásának egyes fázisaira ható vegyületek. Az ajánlásban szereplő DAA csoportok: proteázgátlók (PI, NS3/4A), replikációskomplex-gátlók (NS5A), polimerázgátlók (NS5B).
- d)** *HCV-RNS detekciós küszöbérték*: A HCV-RNS kimutathatóságának határértéke. A HCV kezelése során elvárás a 15 NE/ml-nél nem magasabb detekciós küszöbértékű real-time polimeráz-lánreakció (rt-PCR) módszer alkalmazása.
- e)** *Hepatitis Regiszter (HepReg, www.hepreg.hu)*: A szakmai szervezetek által létrehozott, a NEAK gyógyszer-allokációját is támogató, a HCV- (és az IFN-kezelésben részesülő hepatitis B-vírussal) fertőzött betegek és kezelésük országosan egységes és átlátható nyilvántartására, engedélyezésére és követésére az Alapvető Jogok Biztosa véleményének figyelembevételével kialakított, internetalapú adatbázis. Az adatbázist a Hepatitis Terápiás Bizottság működteti. A HepRegben tárolt adatok tulajdonosa a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Hepatológiai Szekciója.
- f)** *Hepatitis Terápiás Bizottság*: A krónikus vírushepatitises betegek ellátásában érintett szakmai szervezetek által létrehozott, a szervezetek által delegált tagokból álló testület. Működését és összetételét külön dokumentum szabályozza.
- g)** *Krónikus C-vírus hepatitis (CHC, chronic hepatitis C)*: A hepatitis C-vírus-fertőzés talaján kialakult idült májgyulladás. A diagnózis felállításnak feltételei: 1) feltételezetten vagy igazoltan 6 hónapnál régebben fennálló HCV-fertőzés, 2) kimutatható HCV-RNS, 3) májkárosodás igazolása emelkedett GPT (ALT) és/vagy májbiopszia és/vagy nem invazív vizsgálmódszer és vagy hepaticus dekompenzáció alapján.
- h)** *(Peg)IFN ± RBV ± PI kezeléssel sikertelenül kezelt beteg*: Az, aki (peg)IFN ± RBV ± PI kezelés hatására nem vált tartósan vírusmentessé (nem ért el SVR-t), beleértve a súlyos mellékhatás miatt felfüggesztett kezelést.
- i)** *Prioritási Index (PIX)*: A májfibrózis mértékén alapuló, a májkárosodás súlyosságát és szövődményeit, a betegség aktivitását, progresszióját, az átvitel veszélyét és további meghatározott, speciális szempontokat is figyelembe vevő, a HCV-fertőzött betegek kezelésbe vonásának szakmailag elfogadott sorrendjét meghatározó numerikus érték.
- j)** *Relabáló beteg*: A gyógyszeres kezelés alatt vagy befejezésekor HCV-RNS <15 NE/ml vagy nem detektálható eredményt elérő, de a kezelés befejezése utáni 24. hétig ismét HCV-RNS ≥15 NE/ml kimutathatóságot produkáló beteg, ha az ismételten kimutatható HCV genotípusa nem tér el igazoltan az eredeti genotípustól.
- k)** *Tartós vírusválasz (SVR, sustained virologic response)*: A kezelés befejezése után legalább 12 héttel a HCV-RNS nem mutatható ki. Szakmai szempontból IFN-mentes kezeléseket esetében a tartós vírusmentesség ellenőrzése a terápia befejezését követően 12 héttel elfogadott (SVR12). Finanszírozási okokból jelenleg az SVR a terápia befejezését követően 24 héttel vizsgálandó/finanszírozott (SVR24) – de ennek az előírásnak (és a teljes finanszírozási eljárásrendnek) a mielőbbi megváltoztatása szükséges.
- l)** *Terápiánaív beteg*: Az, aki soha nem részesült HCV elleni kezelésben.
- m)** *Vírusáttörés (BT, breakthrough)*: A kezelés során 1) a HCV-RNS-titer <15 NE/ml vagy kimutathatatlanná válik, de később, még a kezelés során ismét ≥15 NE/ml titerben kimutathatóvá válik, vagy 2) mennyisége a korábbihoz képest legalább 1 log₁₀ mértékben nő.
- n)** *Vírusrezisztencia (VR), rezisztenciaasszociált vírusvariáns (RAV), rezisztenciaasszociált szubsztitúció (RAS)*: A DAA-ra nem érzékeny HCV-törzsek >10%-os gyakoriságú kimutathatósága a kezelés megkezdése előtt (kiinduló rezisztencia), vagy kimutathatóvá válása a DAA kezelés alatt/után (terápiaasszociált rezisztencia).

3. Az ajánlás kiemelt pontjai

- A1.** Ez az ajánlás a HCV-pozitív betegek kezelésére fordítható, maximált terápiás keret optimális felhasználását, a legsúlyosabb állapotú betegek mielőbbi kezelését és a lehető legnagyobb számú beteg tartós vírusmentességének elérését célozza.

2. táblázat: Hepatitis C-vírus-fertőzöttség rizikó csoportjai és szűrésének célcsoportjai Magyarországon

Jelenleg is szűrt csoportok
<ul style="list-style-type: none"> • Véradók • Hemofiliások • Dializáltak • Szerv- vagy szövetdonorok • HBV- és/vagy HIV-fertőzöttek • In vitro fertilizációs programban részt vevők • Egészségügyi dolgozók
Szűrésre javasolt további személyek
<ul style="list-style-type: none"> • Várandósok • Biológiai/immunszuppresszív kezelésben, kemoterápiában részesülők • Fegyveres testületek és mentőszolgálatok tagjai
Jelenleg szisztematikusan nem szűrt, magas kockázatú egyének/csoportok
<ul style="list-style-type: none"> • 1993 előtt transzfúzióban részesültek • Egészségügyben foglalkoztatott nem egészségügyi dolgozók • HCV-fertőzött anyák gyermekei • HCV-fertőzöttel egy háztartásban élők • HCV-fertőzöttek szexuális parterei (különösen férfi-férfi szexuális kapcsolatot létesítők) • Intravénás/felszippantható kábítószerrel valaha használtak • Szociális vagy büntetés-végrehajtási intézményben elhelyezettek, ott dolgozók • Tetoválás- és piercingviselők (különösen nem megfelelő higiénias körülmények között végzett beavatkozás esetén) • Magas fertőzöttségű területről bevándoroltak • Validált kockázatbecslő kérdőív alapján magas kockázatúnak minősülő személyek • 1945 és 1970 között születettek

- A2.** Májbetegeknél és/vagy HCV-fertőzöttség szempontjából magas kockázatú személyeknél (2. táblázat) a HCV-fertőzöttség vizsgálata szükséges, HCV elleni ellenanyag (anti-HCV), vagy – az ajánlásban részletezett speciális esetekben – HCV-RNS kimutatásával. Ha a szűrt személy anti-HCV-vizsgálata pozitív vagy kétes eredményű, és a fertőzés igazolása esetén a beteg antivirális kezelése lehetséges, és/vagy az aktív fertőzés igazolása epidemiológiai szempontból szükséges, HCV-RNS-vizsgálat végzése indokolt.
- A3.** Minden HCV-RNS-pozitív beteg kezelési lehetőségeit mérlegelni szükséges, beleértve a korábban kezelésre esetleg alkalmatlan, az arra/azokra nem reagáló, vagy ismételten fertőződött betegeket is. Ha nem ellenjavallt, és azt a beteg vállalja, HCV-RNS-vizsgálattal igazolt fertőzöttség esetén antivirális kezelés indokolt.
- A4.** A HCV-kezelés megkezdése előtt vagy alatt, valamint kezelés hiányában is a hepatitis A- és a hepatitis B-fogékonyág tisztázása, a fogékonyak immunizálása indokolt.
- A5.** A HCV-fertőzöttség megszüntetése egyéni és társadalmi szempontból egyaránt szükséges, a rendelkezésre álló IFN-mentes (és preferáltan RBV-mentes) DAA kombinációk valamelyikével történik. Az alacsonyabb hatékonyságú, és alkalmanként súlyos mellékhatásokkal járó (peg)IFN ± RBV ± DAA kombinációk nem alkalmazhatók.
- A6.** A gyógyszerár-támogatási keret terhére végzett kezelések engedélyhez kötöttek. A kezelések szakmai jóváhagyását és felügyeletét a szakmai szervezetek által delegált Hepatitis Terápiás Bizottság (továbbiakban: Bizottság, amelynek összetételét, működését külön dokumentum szabályozza) végzi, míg a kezelésre a NEAK adja meg az engedélyt.
- A7.** A kezelések kérvényezése, nyilvántartása, engedélyezése és alokálása az erre a célra létrehozott HepReg internetalapú rendszerben történik (www.hepreg.hu). A kezelés regisztrálása a HepRegben csakúgy, mint az ajánlásban szereplő egyéb szempontok betartása a nem gyógyszerár-támogatási keret terhére végzett kezelések esetében is indokolt.
- A8.** A kezelés megkezdése előtt validált, nem invazív vizsgálómódszerrel (3. táblázat) vagy májbiopsziával a fibrózis mértékének megítélése szükséges. Emellett indokolt az aktivitás, valamint az esetleges extrahepatikus manifesztációk és társbetegségek vizsgálata is. Az aktivitás és/vagy fibrózis jelenléte a kezelés indikációjának nem feltétele.
- A9.** Minden olyan beteg esetében, akinél ez nem ismert, a kezelés megkezdése előtt a vírus genotípusának és altípusának meghatározása szükséges. Ha a HCV genotípusa nem határozható meg, ennek a ténynek a HepRegben dokumentálása mellett a kezelést a GT3-ra vonatkozó szempontok szerint javasolt végezni.
- A10.** Kevert genotípusú HCV-fertőzés esetén valamennyi genotípusban hatékony kombináció alkalmazandó, a kezelés a hosszabb idejű/több komponensből álló terápiát igénylő genotípusnak megfelelően történik.
- A11.** Az engedélyezhető kombinációkra vonatkozó algoritmusokat az SVR eléréséhez szükséges gyógyszerköltségek figyelembevételével a Bizottság a NEAK-kal együttműködve határozza meg, és a www.hepreg.hu honlapon hozza nyilvánosságra. Ezek változásáról a Bizottság a kezelőorvosokat és az illetékes hatóságokat elektronikus levél útján értesíti.
- A12.** A NEAK által a HCV kezelésére elkülönített gyógyszerár-támogatási keretből a készítmények egy adott beteg számára csak a mindenkor érvényes finanszírozási eljárásrend szerint engedélyezhető és rendelhető. Az engedélyezett kezeléstől eltérni csak olyan, szakmailag megalapozott esetben lehet, amikor a rendelni kívánt készítmények ártóbblete vagy a kezelés teljes költsége a NEAK-kereten kívüli forrásból biztosítható. A szakma javaslata, hogy ilyen esetben az NEAK az eljárásrend szerint engedélyezhető készítmények költségének megfelelő összegű ártámogatást biztosítson a beteg számára.

3. táblázat: Nem invazív fibrózisvizsgáló módszerek és az egyes fibrózisstádiumokhoz tartozó értékek

METAVIR fibrózis-stádium	Tranziens elasztográfia (FibroScan, kPa)	Shear Wave elasztográfia (Philips) (SWE, kPa)	2D Shear Wave elasztográfia (Aixplorer) (SWE, kPa)	2D Shear Wave elasztográfia (Toshiba)	Extended Liver Function teszt (ELF teszt, n)	FIB-4 score (n)
F0	<5,0	<3,5	<5,0	–	≤7,70	<1,45
F0/F1 átmenet	5,0–5,9	3,5–4,2	5,0–5,9	–	7,71–7,99	<1,45
F1	6,0–7,1	4,3–6,6	6,0–7,0	<6,7	8,00–8,70	<1,45
F1/F2 átmenet	–	–	–	–	8,71–8,99	<1,45
F2	7,2–9,3	6,7–8,0	7,1–9,1	6,7–9,4	9,00–9,80	<1,45
F2/F3 átmenet	9,4–10,0	8,1–9,2	–	–	9,81–9,99	–
F3	10,1–12,0	9,3–9,8	9,2–12,0	9,5–11,2	10,00–11,00	1,45–3,25
F3/F4 átmenet	12,1–14,7	9,9–10,4	12,1–13,4	–	11,01–11,29	–
F4	>14,7	>10,4	>13,4	>11,2	≥11,30	>3,25

A13. Több rendelkezésre álló kezelési alternatíva esetén a biztonságossági és költséghatékonysági szempontok figyelembevételével mellett előnyben részesítendő az RBV-mentes és/vagy a rövidebb időtartamú kombinációk.

A14. Szakmai konszenzus alapján a terápiára jogosultak kezelésbe vonásának sorrendjét az ún. prioritási index (PIX) határozza meg. Amíg ez finanszírozási szempontok miatt szükséges, a kezelésre váró betegek nyilvántartása a beteg és a kezelőorvosa által azonosítható módon a PIX-en alapuló kezelési várólistán történik, a várólistákra vonatkozó rendeletnek megfelelően. Elérhető a www.hepreg.hu honlapon.

A15. A kezelés során HCV-RNS-negatívvá vált, vagy feltételezhetően negatívvá vált betegek esetében a tartós vírusmentesség (SVR) megállapítására a kezelést követően legalább 12 héttel HCV-RNS-vizsgálat indokolt. Ha ekkor a HCV-RNS nem detektálható, a beteg a HCV-fertőzésből gyógyultnak tekinthető (SVR). Amennyiben a kezelés befejezése után legalább 12 héttel a HCV-RNS mennyisége a detekciós limitérték alatti (általában <15 NE/ml), de nem negatív, 12 hét múlva ismételt HCV-RNS-vizsgálat végzendő az SVR megítélésére. A kezelés eredményességéről írásos szakvélemény kiállítása szükséges.

A16. Az igen magas gyógyulási ráta miatt teljes időtartamú IFN-mentes kezelés esetén szakmai szempontból SVR feltételezhető abban az esetben is, ha ennek vizsgálatára technikai okból nem kerülhet sor.

A17. A HCV-fertőzésből igazoltan gyógyultaknál újabb HCV-RNS-vizsgálat csak recidívára utaló laboratóriumi vagy klinikai jel, vagy speciális epidemiológiai indok esetén szükséges.

A18. Az egyes készítmények alkalmazását a kezelőorvos az alkalmazási előírásokban leírtak szerint köteles

végezni. Jelen ajánlás a gyakorlati megvalósítást segítő kiemeléseket és – az indikációs kör és néhány speciális szempont vonatkozásában – kiegészítéseket tartalmaz.

4. Szűrés, diagnosztika, a kezelés indikációja

4.1 Szűrés, rizikócsoportok

Májbetegség esetén és/vagy HCV szempontjából magas kockázatúnak tekinthető személyeknél HCV-fertőzés iránymában szűrés szükséges. A szűrés célcsoportjait a 2. táblázat mutatja be (23).

A HCV-fertőzöttség első vizsgálata általában az anti-HCV ellenanyag kimutatásával végzendő, kivéve az alábbi eseteket, amikor a szűrés HCV-RNS-PCR-vizsgálattal végzendő: 1) HCV-ből korábban gyógyult személy, 2) feltételezhetőleg 2 hónapnál nem régebben megfertőződött személy, 3) dializált vesebetegek (poolozott módszerrel is végezhető). Emellett HCV-RNS-PCR-vizsgálattal történő elsődleges szűrés mérlegelhető az ismert immunhiányos állapotban lévő betegeknél is. Ha májbetegség nem ismert, a HCV-fertőzöttség kockázatának felmérésére validált kérdőív használata javasolt.

Külön keretből finanszírozott, egylépcsős szűrési + kezelési programok szükségessége/előnyössége esetén (pl. addiktológiai ambulanciák, alacsony küszöbű ellátóhelyek) az anti-HCV-re végzett szerológiai vizsgálat mellett más, 90%-ot elérő pozitív prediktív értékű diagnosztikai módszer (HCV core antigén vagy HCV-RNS-vizsgálat) pozitív eredménye is elfogadható, illetve a validált kérdőíven alapuló kockázatbecsléssel kombinálható, az alábbi feltételekkel:

- Olyan környezet (drogambulanciák, túszerprogram helyszínei, fokozottan veszélyeztetettekkel foglalkozó nem egészségügyi intézmények), ahol az ajánlásban

alapvetően javasolt, vénás vérvétellel járó HCV-RNS- és/vagy genotípus-vizsgálat technikai vagy logisztikai okból nem valósítható meg.

- Bármelyik, forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező fenti diagnosztikai teszt elérhető és finanszírozható.
- Bármelyik pángenotípusos HCV elleni DAA készítmény (GLE/PIB, SOF/VEL, SOF/VEL/VOX) rendelkezésre áll az így diagnosztizáltak számára.
- Klinikailag kompenzált májműködés.
- Ha az így végzett szűrővizsgálat nem igazol HCV-fertőzést, úgy az érintettet tájékoztatni szükséges arról, hogy ez nem zárja ki teljes mértékben a HCV-fertőzöttséget, és egyidejűleg anti-HCV ellenanyag alapú szűrővizsgálat elvégzését javasolni és biztosítani szükséges.

Posztív vagy kétes anti-HCV-eredmény esetén HCV-RNS-vizsgálat végzése indokolt.

4.2 Diagnózis, javallat, ellenjavallatok

A HCV-RNS ≥ 15 NE/ml PCR-eredmény aktív HCV-fertőzöttséget igazol. Ezt a titert el nem érő, de detektálható HCV-RNS-eredmény esetén néhány hónappal később a vizsgálat megismétlése javasolt.

Egylépcsős szűrési + kezelési programban HCV core anti-gén vagy egy 90%-ot elérő pozitív prediktív értékű HCV-RNS-vizsgálat pozitív eredménye is elfogadható a kezelés engedélyezéséhez, az előző pontban leírt szempontok és feltételek szerint.

Minden HCV-RNS-pozitív beteg kezelési lehetőségeit mérlegelni szükséges, beleértve a korábban kezelésre esetleg alkalmatlan, az arra/azokra nem reagáló, vagy ismételten fertőződött betegeket is. Ha nem ellenjavallt, és azt a beteg vállalja, HCV-RNS-vizsgálattal igazolt fertőzöttség esetén antivirális kezelés indokolt.

Magyarországon az alkalmazási előírásokban szereplőkön kívül a kezelés ellenjavallatának tekintendő a feltételezhető vagy bizonyított adherenciaképtelenség a kezelőorvos vagy az adott szakterület szakorvosa szerint (pl. nem kontrollálható mentális zavar), valamint ha a várható élet-tartam nem máj eredetű okból a HCV esetleges eradikálása esetén is < 1 év (pl. végstádiumú rosszindulatú betegség vagy más kontrollálhatatlan végstádiumú betegség, terápiás lehetőség nélkül). Ugyanakkor a kezelőorvos, a Terápiás Bizottság, valamint az onkoteam egyedi mérlegelése alapján antivirális kezelésben részesülhet a HCC onkológiai kezelésére alkalmas beteg, a HCC miatt máj-átültetésre váró HCV-fertőzött antivirális kezelése pedig prioritást élvez (17).

4.2.1 Májbetegség igazolása

- Igazolt HCV-fertőzés esetén a kezelés megkezdése előtt a májbetegség stádiumának megítélése szükséges. A fibrózisscore (bármelyik módszer, beleértve a FIB-4-et is) és a Child-Pugh paraméterek megadása nélkül kezelés iránti kérvény nem nyújtható be. A FIB-4 score alapján becsült fibrózisstádium csak akkor veendő figyelembe, ha más fibrózisdiagnosztikai eredmény nem áll rendelkezésre. A fibrózisstádium mellett indokolt az aktivitás, az esetleges extrahepatikus manifesztációk és társbetegségek vizsgálata is. Ugyanakkor az aktivitás és/vagy

fibrózis és/vagy extrahepatikus manifesztációk jelenléte a kezelés indikációjának nem feltétele.

- A fibrózis megítélése validált nem invazív vizsgálómódszerrel (3. táblázat) vagy májbiopsziával történhet (24–28).
- Az aktivitás megítélése a GPT/ALT meghatározásán vagy a máj szövettani vizsgálatán alapul.
- Az indikáció szempontjából legfontosabb extrahepatikus manifesztációkat és társbetegségeket a prioritási index számítására kialakított 4. táblázat tartalmazza.
- A kezelőorvos megítélése szerint májbiopszia elsősorban differenciáldiagnosztikai vagy prognosztikus céllal lehet indokolt, de az indikáció felállításához nem szükséges.
- A májbetegség és a kezelési lehetőségek pontosabb megítéléséhez teljes vérkép (GOT/AST, GGT, ALP, se. albumin, bilirubin, prothrombin, vesefunkciók [kreatinin, eGFR]) és hasi ultrahang- (UH-) vizsgálat (és ha ez vagy emelkedett AFP-érték alapján gócos májbetegség/HCC gyanúja merül fel, CT- vagy MR-vizsgálat) is szükséges (29).
- Differenciáldiagnosztikai és egyéb laboratóriumi vizsgálatok:
 - HIV-, HAV-, HBV-vizsgálat (pozitív HBsAg esetén anti-HDV is).
 - Kísérőbetegségek vizsgálata klinikai tünetek és laboratóriumi eredmények alapján: hipertónia, diabetes mellitus (vércukor), pajzsmirigyműködés-zavar (TSH), autoimmun betegségek (ANA, dsDNS, AMA), kardiorespiratorikus státusz (EKG), immunszuppresszió, cryoglobulinaemia, vasháztartás, hyperuricaemia, alkoholizmus, túlsúly/elhízás, steatosis megítélése.

4.2.2 Molekuláris diagnosztika

4.2.2.1 HCV-RNS-vizsgálat

- Olyan anti-HCV-pozitív beteg esetében, akinél antivirális kezelés biztosan nem szükséges, vagy nem végezhető (pl. a kezelés kontraindikált, vagy azt a beteg dokumentáltan nem vállalja), a HCV-RNS és a genotípus meghatározása csak kivételesen, pl. epidemiológiai okból lehet indokolt.
- Diagnosztikus HCV-RNS-vizsgálat indokolt:
 - Akiknél az anti-HCV-teszt pozitív, és antivirális kezelést tervezünk, vagy az infektivitás ismerete epidemiológiai okból fontos (beleértve azokat, akik korábban HCV-fertőzésből gyógyultak, de újr fertőződés gyanúja merül fel, vagy magas kockázatú csoportba tartoznak).
 - Akiknél bizonytalan, vagy a klinikumnak ellentmondó az anti-HCV-vizsgálat eredménye.
 - Negatív anti-HCV-eredmény esetén is
 - ▶ immunszupprimált egyéneknél HCV-fertőzés gyanúja esetén;
 - ▶ akut HCV-fertőzés gyanújakor (abban az esetben is, ha az anti-HCV-eredmény negatív); alapos gyanú esetén negatív HCV-RNS-vizsgálat megismétlése szükséges 3 hónap elteltével.

4. táblázat: A prioritási index számítása

Kategória	Leírás	Adható pont
a) Fibrózisstádium (az alábbiak egyike)		
	Szövetten vagy nem invazív módszer	Maximum 70 pont
Dekompenzált cirrózis	Child–Pugh B vagy C cirrózis	70
METAVIR/Knodell/validált nem invazív fibrózisvizsgálat (lásd a 4. táblázatot)	F0–F4 fibrózisstádium ×10 pont	0–40
F0/F1 – F2/F3 – F3/F4 átmenet	5–25–35	5–35
Ishak-stádium	1=10, 2=15, 3=20, 4=30, 5=35, 6=40	0–40
b) Pluszpontok Child–Pugh A stádiumban		
		Maximum + 30 pont
Elasztográfia (liver stiffness) alapján	18–32,9 kPa között: 5 kPa-onként +5 pont 32,9 kPa felett: 10 kPa-onként +5 pont	Maximum + 30 pont
Thrombocyta 70–89 g/l		+ 5
Thrombocyta <70 g/l		+ 10
Szérumalbumin 30–34 g/l		+ 5
Szérumalbumin <30 g/l		+ 10
Oesophagus varicositas GT1–2		+ 5
Oesophagus varicositas >G2		+ 10
Korábbi dokumentált dekompenzált májbetegség vagy komplikáció	Korábban Child–Pugh B vagy C stádium vagy varixvérzés	+ 15
c) Aktivitás, progresszió		
	A progresszió fokozott veszélye miatti pontok	Maximum + 8 pont
Az alábbi négy közül a legmagasabb		Maximum + 4 pont
HAI- vagy Ishak-aktivitás foka	3–6=1, 7–9=2, 10–12=3, >13=4	+ 0–4
METAVIR-aktivitás foka	A1=1, A2=2, A3=3, A4=4	+ 0–4
Progresszió elasztográfia alapján (Δ)	Δ 1–1,99 kPa=1, Δ 2–2,99 kPa=2, $>\Delta$ 3 kPa=4	+ 0–4
Progresszió szövetten vagy validált nem invazív fibrózisvizsgálat alapján (Δ F)	Δ F1=1, Δ F2=2, Δ F3=3, Δ F4=4	+ 0–4
Legutóbbi ALT/GPT (IU/ml) érték/50 pont		+ 0–4
d) Speciális pontok		
Foglalkozási		Maximum + 50 pont
HCV miatt munkájától jogszabályban eltiltott személy		+ 50
Közvetlen betegellátásban vagy humán minták feldolgozásában/kezelésében jelenleg is aktívan részt vevő személy	A regisztrációs szám megadása szükséges	+ 30
Közvetlen betegellátásban vagy humán minták feldolgozásában/kezelésében jelenleg aktívan részt nem vevő, egészségügyben foglalkoztatott személy	Munkáltatói igazolás szükséges	+ 15
Speciális epidemiológiai indok		
Szociális vagy büntetés-végrehajtási intézetben elhelyezettek vagy ott dolgozók		+ 10
Más betegség miatt rendszeres injekciós kezelésre szoruló beteg, a Bizottság jóváhagyása esetén		+ 20
40 éves kor alatti beteg		+ 20
Dokumentált tartós kórházi elhelyezés/kezelés, a Bizottság jóváhagyása esetén		+ 20

Társbetegségek		
Hemofília		+ 20
Dializált beteg	Hemodialízis vagy peritoneális dialízis	+ 20
Súlyos extrahepatikus HCV-manifesztáció/társulás	Cryoglobulinaemia vasculitisszel vagy vasculitis nélkül, glomerulonephritis, súlyos polyarthrititis, porphyria cutanea tarda, lichen ruber planus	+ 20
HCV-asszociált non-Hodgkin-lymphoma		+ 50
Gyógyult/gyógyítható hepatocelluláris karcinóma (HCC)	HCC sikeres sebészi vagy ablációs kezelésén átesett, onkoteam véleménye szerint tumormentes beteg	+ 50
HIV- vagy HBV-társfertőzés	HBV: HBsAg- vagy HBV-DNS-pozitív	+ 20
Transzplantációval kapcsolatos pontok		Maximum + 80 pont
Transzplantációs várólistán lévő, vagy HCV-fertőzöttség miatt a transzplantációs programból kizárt beteg	Bármely szerv, igazolás szükséges	+ 50
Transzplantált személy	Bármely szerv, fibrosis a stádiumától függetlenül	+ 50
Fibrotisans cholestaticus hepatitis májátültetettél		+ 80
Egyéb		
In vitro fertilizációs program során diagnosztizált HCV-fertőzés	Nő vagy férfi, igazolás szükséges	+ 50
30 év feletti, a HCV eradikálását követően gyermeket vállalni szándékozó, gyermektelen nő	Az érintett nyilatkozata szükséges	+ 20
Automatikus pont a kezelésre várakozás alatt	Benyújtott vagy elbíralt kérvény alapján	+ 1 pont/hó
e) A kezelőorvos és/vagy a Bizottság által adható pontok	<i>A fentiekben fel nem sorolt méltányolható egyéb szempont(ok) miatt adható pontok (pl. nincs társbetegség vagy speciális társbetegség, korábbi többszöri sikertelen kezelés, jó compliance a korábbi kezelés során, erős motiváltság, foglalkoztatással vagy családi körülményekkel kapcsolatos szempont) Az indoklás megjelölése szükséges</i>	Maximum + 12 pont
Kezelőorvos által adható pontok		+ 0–2
Hepatitis Terápiás Bizottság által adható pontok*		+ 0–10

* A prioritási rendszerben nem szereplő speciális egészségügyi, szakmai vagy epidemiológiai indok/rászorultság alapján a Bizottság – részletes indoklással, a Bizottság legalább 80%-os minősített többségű támogatása esetén – a PIX-től függetlenül támogathatja a kezelés során kívüli engedélyezését.

- Terápiához kapcsolódó HCV-RNS-vizsgálat:
 - A HCV kezelésének megkezdése előtt (legfeljebb 6 hónapon belül) szenzitív kvantitatív HCV-RNS-vizsgálat szükséges.
 - ▶ Olyan, cirrózisban nem szenvedő terápianaiiv betegek esetében, akiknél a korábbi HCV-RNS-vizsgálat eredménye nem ismert vagy <6 millió NE/ml volt, a SOF+LDV kezelés megkezdése előtt 2 héten belül HCV-RNS-vizsgálat szükséges (kivéve a szervtranszplantáltakat).
 - ▶ Kezelési engedély 6 hónapnál régebbi HCV-RNS-eredmény alapján is kérhető, ha a HCV-fertőzöttség

- a kérvény benyújtása alapjául szolgáló HCV-RNS-vizsgálat előtt legalább 3 hónappal igazolható volt, vagy ismert expozíciós idő alapján ez feltételezhető.
- Amennyiben a kezelés során vírusáttörés gyanúja merül fel, soron kívüli HCV-RNS-vizsgálat szükséges. Igazolt vírusáttörés (gyógyszer-rezisztencia kialakulása) esetén a zajló kezelés (valamennyi készítmény) leállítandó, amennyiben arra lehetőség van, RAV/RAS vizsgálat mérlegelhető.
- A HCV miatt foglalkozásától jogszabályban eltiltott személynél a kezelés alatti 4. héten (ha ez pozitív, a kezelés befejezésekor is) HCV-RNS-vizsgálat szüksé-

ges. Ha a HCV-RNS a kezelés alatt vagy után bármely időpontban a kvantifikációs limit alatti, szakmai szempontból az érintett személy fertőzőképessége megszüntnek tekinthető, vele szemben a foglalkozási korlátozás feloldható.

- A kezelés során HCV-RNS-negatívvá vált vagy feltételezhetően negatívvá vált betegek esetében a tartós vírusmentesség megállapítására a kezelést követően 12 héttel HCV-RNS-vizsgálat indokolt (SVR12). Az SVR vizsgálata ennél későbbi időpontban (pl. SVR24) szakmai szempontból hátrányos: az esetleges sikertelenséget később ismerik fel, és a relapszus az esetleges újrafertőződéstől nehezebben különböztethető meg. Ugyanakkor jelenleg a NEAK az SVR24 vizsgálatát írja elő és finanszírozza.
- HCV-RNS-vizsgálat minőségi feltételei
 - A terápiához kapcsolódó HCV-RNS-vizsgálatokat preferáltan a NEAK-kal erre szerződött laborokban, valós idejű PCR-technikával, CE-IVD minősítésű, kellő érzékenységű tesztekkel az alábbi módszertani és minőségi feltételeknek megfelelően szükséges végezni:
- alacsony detekciós limit (≤ 15 NE/ml \pm 5%) valamennyi genotípus esetén,
- lineáris kvantifikációs tartomány legalább $15\text{--}10^8$ NE/ml között.
 - Ha a fenti követelményeknek megfelelő HCV-RNS-PCR-vizsgálatra technikai okból nincsen lehetőség, külön forrásból finanszírozott, speciális szűrési/kezelési programok keretében ettől eltérő HCV-RNS-vizsgálat pozitív eredménye alapján is engedélyezhető kezelés.

4.2.2.2 A HCV-genotípus vizsgálata

- Ha nem ismert, a kezelés megkezdése előtt a genotípus és altípus meghatározása szükséges.
- Ha kezelésre nincs lehetőség, úgy a genotípus meghatározásától el lehet tekinteni.

4.2.2.3 RAV/RAS vizsgálat

- Bár a terápia előtti RAV/RAS-ok ismerete hasznos lehet, vizsgálata nem kötelező. Amennyiben RAV/RAS meghatározás történik, ennek javasolt módszere az új generációs „mély” szekvenálás (deep sequencing analysis) az NS5A (és indokolt esetben az NS3/4A) HCV-RNS-régióban, 10%-os cut-off határértékkel. Ha a RAV/RAS vizsgálat eredménye rendelkezésre áll, a Bizottság a kezelés módját ennek alapján módosíthatja, vagy – a kezelésre jogosultság megszűnése esetén – az engedélyt visszavonhatja.
- A terápia során kialakuló RAV/RAS-ok felelősek az IFN-mentes kezelése során kialakuló vírusáttörésért vagy relapszusért. Újabb IFN-mentes kezelés előtt meghatározásuk szakmailag indokolt, de finansziális megfontolások miatt nem kötelező.

4.2.2.4 Az IL28B polimorfizmusának vizsgálata

- Az IL28B polimorfizmusának vizsgálata a klinikai gyakorlatban indokolatlan, mert a kezelés indikációját és menetét nem befolyásolja.

4.2.3 A diagnosztika szempontjai speciális esetekben/betegcsoportokban

- Icterus, vagy ismert dátumú expozíció: 2 hét után érzékeny HCV-RNS-vizsgálat végzendő; ha pozitív, 8-12 hét múlva kontrollja szükséges.
- Gyermekek: HCV-fertőzés gyanúja esetén a fertőzöttség megállapítása a felnőttekével azonos módon történik.
- Anti-HCV-pozitív anya gyermeke: 18 hónapos korban anti-HCV-vizsgálat végzendő (erre az életkorra az anyai ellenanyag kiürül a gyermek szervezetéből). Pozitív eredmény esetén a beteget gyermekhepatológushoz szükséges irányítani, és HCV-RNS-vizsgálatot kell végezni. Ennek pozitivitása a gyermek fertőzöttségét igazolja. Ha a korai diagnózisnak jelentősége van, a gyermek 1-2 hónapos korában szűrőként HCV-RNS-vizsgálat végezhető.
- Májtranszplantáltak: HCV-pozitív recipiens májtranszplantációja után HCV-RNS-vizsgálat és májbiopszia végzendő. Pozitív HCV-RNS és igazolt rekurrens fertőzés esetében az antivirális kezelés mielőbbi megkezdése indokolt.
- HIV-fertőzöttek: Anti-HCV-vizsgálat szükséges. Azoknál a HIV-fertőzötteknél, akik anti-HCV-pozitívak, vagy akik negatívak, de nem magyarázható májbetegségük van, HCV-RNS-vizsgálat végzendő, és pozitivitása esetén a HCV kezelése mérlegelendő.
- HBV-fertőzöttek: Anti-HCV-vizsgálat szükséges. Azoknál a HBV-fertőzötteknél, akik anti-HCV-pozitívak, HCV-RNS-vizsgálat végzendő, és pozitivitása esetén a HCV kezelése mérlegelendő.

5. Kezelési allokáció, kezelési jogosultság

5.1 A Hepatitis Regiszter funkciói

- A potenciálisan kezelésre szoruló HCV-fertőzöttek országos nyilvántartása.
- A kezelés iránti kérelmek fogadása:
 - a kezelésről megalapozott döntés csak korrekten kitöltött kérvény alapján lehetséges (!);
 - az elbíralt kérvény nem módosítható, de új kérvény benyújtására sor kerülhet (!).
- A PIX kiszámítása a kezelés engedélyezéséhez (lásd később).
- Engedélyezett kezeléseket nyilvántartása.
- A kezeléseket lefolytatásával kapcsolatos adminisztráció:
 - kérvények/engedélyek visszavonása/visszaadása;
 - PCR-vizsgálatok rendelése, nyilvántartása;
 - gyógyszerek rendelése;
 - kezeléseket megkezdése;
 - kezeléseket befejezése, leállítás.
- Kezelési várólista nyilvántartása.
- Kezelési ajánlás közzététele.
- Finanszírozási algoritmus közzététele.
- Közvetlen időpont-biztosítás hepatitiscentrum szakrendelésére.
 - A HCV eliminációs program megvalósítása érdekében közvetlen előjegyzéshez minden kezelőorvosnak időpont megadása szükséges a HepRegben.

5.2 A Hepatitis Terápiás Bizottság

főbb feladatai:

- Véleményt ad arról, hogy a kezelés indokolt, és nincs ellenjavallata.
- Ellenjavallat esetén a kezelési kérelmet elutasítja.
- A kezelőorvos által kért terápia lehetőség szerinti preferálásával javaslatot tesz a NEAK részére a kezelés engedélyezésére és módjára.
- Tájékoztatót ad a szakmai és/vagy finanszírozási környezet változásairól, és – ha az indokolt – intézkedik a változások érvényesítésének módjáról (egyebek mellett a benyújtott vagy elbírált kérvények vagy a terápia módosításának lehetőségéről).
- Együttműködik az illetékes hatóságokkal és szervezetekkel a finanszírozási korlátok optimális érvényesítésében, beleértve, hogy a mindenkor finanszírozási lehetőségek figyelembevételével javaslatot dolgoz ki az egyes betegcsoportokban a HCV kezelésére allokált keretből engedélyezhető kezelési alternatívák meghatározásához.
- Amennyiben az a betegek számára nem jelent hátrányt, a konszenzuskonferenciák közötti időszakokban az újabb információk és a készítmények elérhetőségének figyelembevételével – a NEAK-kal egyeztetve – jogosult a kezelési stratégiák/elvek/algorithmusok módosítására.
- Javaslatot tesz a Hepatológiai Centrumok/kezelőorvosok működésének engedélyezésére.
- A Bizottságnak ugyanakkor nem tartozik hatáskörébe a kezelések ellenőrzése.

5.3 Kezelési kérelem

- A NEAK által engedélyezett és közfinanszírozott kezelés feltétele a megfelelően kitöltött, a HepReg rendszeren keresztül benyújtott kérelem.
- A kérelemben a betegazonosításhoz, az indikáció és az esetleges kontraindikációk megítéléséhez, valamint a kezelés módjának meghatározásához szükséges adatmezők kitöltése kötelező; ezek kitöltése nélkül a kérvény a rendszerben elmenthető, de nem nyújtható be, nem bírálható el, és nem engedélyezhető.
- Néhány adat esetében az azt alátámasztó dokumentum csatolása is szükséges.

5.4 Prioritási index, kezelésbevonás sürgőssége

- A PIX (lásd definíciók) értéke a 4. táblázat a)–e) pontjaihoz tartozó pontszámok összege.
- Elsősorban a prioritási index figyelembevételével, de speciális esetekben attól függetlenül is rendkívüli sürgőséggel kérhető kezelési engedély – egyéb okok között különösen májtranszplantált betegek, rendelet alapján foglalkozási korlátozás alá esők, valamint azok számára, akiknél a kezelés megkezdésének néhány hónapos késlekedése jelentős kárt/károsodást és/vagy életveszélyes helyzetet eredményezhet. A rendkívüli sürgősség kérése a HepReg rendszerben az erre szolgáló pontban jelölendő, és indoklása kötelezően rögzítendő. A rendkívüli sürgősségi kérelem elbírálására és – indokolt esetben – a kezelési engedély kiadására soron kívül kerül sor.

6. Kezelési lehetőségek

A hazai ajánlás szerint javasolt/elérhető kombinációkat és genotípus szerinti alkalmazhatóságukat az 1. táblázat tartalmazza. Az egyes kezelési lehetőségek ismertetésének sorrendje nem jelenti a kezelések választhatóságának sorrendjét.

6.1 A kezelés általános szempontjai

- Valamennyi HCV-fertőzött beteg (beleértve a HIV- vagy HBV-társfertőzésben szenvedőket és/vagy májátültetésen átesetteket) kezelése IFN-mentes és szakmai szempontból preferáltan RBV-mentes kombinációval végzendő, a vírus genotípusa szerint megválasztott kombinációval.
- Megelőző icterus vagy ismert stádiumú expozíció után 8–12 hét múlva is perzisztáló HCV-RNS-pozitivitás esetén korai antivirális kezelés indokolt.
- Ha a HCV genotípusa nem határozható meg, ennek a ténynek a HepRegben történő rögzítése mellett a kezelést a GT3-ra vonatkozó szempontok szerint javasolt végezni.
 - Ha a HCV-genotípus labortechnikai okból nem határozható meg, a labor jelzi ezt a HepRegben.
 - Ha a GT egyéb okból nem határozható meg, az ok feltüntetendő a HepRegben.
- Szakmai szempontból az RBV alkalmazása kerülendő, ezért minden olyan esetben, amikor RBV együttes adása lenne szükséges, lehetőség szerint másik kombináció ajánlott. Ugyanakkor bármely séma mellé rendelhető RBV, ha RBV-mentes alternatíva nem áll rendelkezésre, vagy több olyan tényező áll fenn, ami kedvezőtlen kezelési esélyt jelenthet (pl. cirrózis, korábbi nullreagáló, magas vírustiter, immunuszuppresszív kezelésben részesülő beteg, korábbi DAA kezelés). Ilyen esetekben a kezelési idő meghosszabbítása is szükséges lehet (pl. 12 hétről 16 vagy 24 hétre).
- Súlyos vesekárosodásban (becsült glomeruláris filtrációs ráta [eGFR] <30 ml/perc/1,73 m²) vagy dialízisre szoruló, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél a SOF-tartalmú kombinációk biztonságosságát nem vizsgálták, ezért lehetőség szerint más kombináció választandó (de más alternatívák ellenjavallata vagy elérhetetlensége esetén SOF-tartalmú kombináció adása is mérlegelhető).
- Súlyos vesekárosodásban az RBV dózisa – ha adása szükséges – az alkalmazási előírás szerint csökkentendő; dializáltknál napi 1×200 mg vagy heti 3×200 mg adható. Kifejezett óvatosságra van szükség.
- Az étel-DAA és gyógyszer-DAA interakciók fokozott figyelmet igényelnek, az alkalmazási előírásokban és/vagy internetes adatbázisokban tájékozódást tesznek szükségessé (www.hep-druginteractions.org).
- A foglalkozási korlátozás alá esők kivételével a HCV-RNS-szint monitorozása a kezelés alatt nem szükséges (speciális esetekben indokolt lehet).
- Az NNK által HCV miatt foglalkozási korlátozás alá esőnek nyilvánított egészségügyi dolgozónál a kezelés 4. hetében HCV-RNS-vizsgálat szükséges. Ha a 4. heti HCV-RNS

≥15 IU/ml, a kezelés végén HCV-RNS-vizsgálat szükséges. A kezelés befejezése után SVR12 vizsgálandó! Ha a HCV-RNS bármely vizsgálati időpontban nem detektálható, vagy <15 NE/ml, az üzemorvos haladéktalanul értesítendő arról, hogy a foglalkozási korlátozás a 12/2019. (VII. 3.) Emmi-rendelet 2. melléklete értelmében megszűnt.

- A hazánkban leggyakoribb GT1a, GT1b, vagy GT3 genotípussal fertőzött, korábban nem kezelt vagy sikertelen (peg)IFN ± RBV kezelésben részesült betegeknek a fibrózisstádium szerint szakmai szempontból elsőként ajánlható kezelési alternatívákat az 5. táblázat foglalja össze.

6.2 Korábban NS5A-tartalmú kezelésben nem részesült betegek kezelése

6.2.1 OBT/PTV/r ± DSV ± RBV: HCV GT1 vagy GT4

- Az OBT/PTV/r + DSV + RBV kombináció a GT1a és nem ismert GT1 altípussal, az OBT/PTV/r + DSV kombináció a GT1b genotípussal, az OBT/PTV/r + RBV kombináció a GT4 genotípussal fertőzött, terápián kívüli vagy (peg)IFN ± RBV terápiával sikertelenül kezelt, nem cirrózisos vagy kompenzált stádiumú cirrózisos felnőtt betegek esetében engedélyezett.
- Az OBT/PTV/r + DSV RBV nélkül csak GT1b genotípus esetén kellően hatásos, ezért szakmai szempontból alkalmazása ilyen esetekben ajánlott.
 - Korábban nem kezelt, F0-F2 fibrózisstádiumú, GT1b altípussal fertőzött betegeknek 8 hetes kezelés elegendő.
- A legújabb EASL-guideline-ban ez a kombináció nem szerepel (17).

6.2.2 GZR/EBR ± RBV: HCV GT1 vagy GT4

- A GZR/EBR ± RBV kombináció GT1 vagy GT4 genotípussal fertőzött, terápián kívüli vagy (peg)IFN ± RBV terápiával sikertelenül kezelt, nem cirrózisos, vagy kompenzált stádiumú cirrózisos felnőtt betegek esetében engedélyezett.

- Az RBV elkerülése GT1b (bármilyen vírustiter esetén), valamint <800 000 NE/ml HCV-RNS vírustiter esetén GT1a vagy GT4 genotípus esetén lehetséges, ezért szakmai szempontból csak ilyen esetekben ajánlott.

6.2.3 SOF/LDV ± RBV: HCV GT1, (GT2, GT3), GT4-GT6

- A SOF/LDV ± RBV kombináció 3 éves kortól bármely HCV-genotípussal fertőzött, nem cirrózisos, valamint kompenzált vagy dekompenzált stádiumú cirrózisos, terápián kívüli vagy (peg)IFN ± RBV ± PI terápiával sikertelenül kezelt betegek esetében engedélyezett.
- Szakmai szempontból SOF/LDV kombináció cirrózisban nem szenvedő (RBV nem szükséges), a SOF/LDV + RBV kombináció dekompenzált cirrózisos (nincs RBV nélküli alternatíva), GT1, GT4, GT5 vagy GT6 genotípussal fertőzött betegeknek ajánlott.
 - GT2 és GT3 esetén a hatékonysága szuboptimális, ezért nem ajánlott.
 - Kompenzált cirrózisos betegeknek RBV együttes adása szükséges, ezért használata szakmai szempontból csak RBV-mentes alternatíva hiányában ajánlott.
 - Szervtranszplantáltak kivételével a GT1 genotípussal fertőzött olyan terápián kívüli betegek esetében, akiknél 6 millió NE/ml alatti a kiinduló vírustiter, 8 hetes kezelés elegendő.
- A legújabb EASL-guideline-ban nem szerepel ez a kombináció (17).

6.2.4 SOF/VEL ± RBV: HCV GT1-GT6

- A SOF/VEL ± RBV kombináció bármely HCV-genotípussal fertőzött, nem cirrózisos, valamint kompenzált vagy dekompenzált stádiumú cirrózisos, terápián kívüli vagy (peg)IFN ± RBV ± PI terápiával sikertelenül kezelt felnőtt betegek esetében engedélyezett.
- A SOF/VEL kombináció GT2 vagy GT3 genotípussal fertőzött betegeknek elsőként választható kezelés.

5. táblázat: HCV GT1a, GT1b vagy GT3 genotípussal fertőzött, korábban nem kezelt vagy sikertelen (peg)IFN ± RBV kezelésben részesült betegeknek a fibrózisstádium szerint szakmai szempontból elsőként ajánlható kezelési alternatívák

Genotípus	F0-F2 stádium	Kompenzált F3-F4 stádium	Dekompenzált stádium
GT1a	GZR/EBR ¹ 12 hét SOF/LDV 8-12 hét ²	GZR/EBR ¹ 12 hét SOF/VEL ³ 12 hét GLE/PIB ³ 8-12 hét ⁴	SOF/LDV + RBV 12 hét SOF/LDV 24 hét ⁵
GT1b	OBV/PTV/r + DSV 8-12 hét ⁶ GZR/EBR 12 hét SOF/LDV 8-12 hét ²	OBV/PTV/r + DSV 12 hét GZR/EBR 12 hét	SOF/LDV + RBV 12 hét SOF/LDV 24 hét ⁵
GT3	SOF/VEL 12 hét GLE/PIB 8-16 hét ⁷	GLE/PIB 8-16 hét ⁷ SOF/VEL ± RBV 12 hét	SOF/VEL + RBV 12 hét

¹Ha a vírusszám ≤800 000 IU/ml

²Ha a vírusszám ≤6 000 000 IU/ml: 8 hét, ha felette van: 12 hét

³Ha a vírustiter >800 000 IU/ml

⁴Korábbi sikertelen (peg)IFN ± RBV ± SOF vagy SOF + RBV kezelés után 12 hét.

⁵Ha az RBV ellenjavallt

⁶Korábban nem kezelt betegeknek 8 hét. Korábbi sikertelen (peg)IFN ± RBV kezelés után 12 hét.

⁷Korábbi sikertelen (peg)IFN ± RBV ± SOF vagy SOF + RBV kezelés után 16 hét.

Rövidítések: EBR = elbasvir; DSV = daszabuvir; GLE = glecaprevir; GZR = grazoprevir; HCV = hepatitis C-vírus; GT1-GT7 = hepatitis C-vírus-genotípusok; LDV = ledipasvir; OBV = ombitaszvir; PTV/r = paritaprevir/ritonavir; PIB = pibrentaszvir; RBV = ribavirin; SOF = szofoszubvir; VEL = velpataszvir

- GT3 genotípussal fertőzött, kompenzált cirrózisos betegeknek többszörös negatív prediktív tényező esetén (pl. magas vírustiter, magas LS-érték, alacsony TCT, korábbi sikertelen INF-alapú kezelés, társuló májbetegség, ismert Y93H-mutáció stb.) RBV együttes adása javasolható – ha más, RBV-mentes alternatíva nem áll rendelkezésre.
- Dekompenzált stádiumú cirrózisos betegeknek a SOF/VEL + RBV kombináció GT2 vagy GT3 genotípus esetén ajánlott (más genotípusok esetén LDV/SOF + RBV is megfelelő).

6.2.5 GLE/PIB: bármely HCV-genotípus

- A GLE/PIB kombináció 12 éves kortól bármely genotípussal fertőzött, nem cirrózisos vagy kompenzált stádiumú cirrózisos, terápianaív vagy (peg)IFN + RBV ± SOF kezeléssel, vagy SOF + RBV kombinációval sikertelenül kezelt betegek esetében alkalmazható.
- GT2 vagy GT3 genotípussal fertőzött betegeknek az elsők között választható kezelés.
- Alkalmazása korábban NS5A-inhibitorral sikertelenül kezelt betegeknek: lásd a 6.3 fejezetet.

6.3 Korábban sikertelen NS5A-tartalmú kezelésben részesült betegek kezelése

6.3.1 SOF/VEL/VOX: HCV GT1-GT6

- A SOF/VEL/VOX kombináció bármely genotípussal fertőzött, nem cirrózisos vagy kompenzált stádiumú cirrózisos felnőtt betegeknek engedélyezett.
- Finanszírozási okokból hazánkban alkalmazása csak korábban sikertelen NS5A-tartalmú kezelésben részesült betegek esetében javasolt (17). Sikertelen NS5A-tartalmú kezelésen átesett GT3 cirrózisos betegek újramelegeléskor RBV együttes adása mérlegelhető.

6.3.2 GLE/PIB: Bármely HCV-genotípus

- A GLE/PIB kombináció korábban SOF/LDV ± RBV terápiával sikertelenül kezelt, GT1b genotípussal fertőzött, nem cirrózisos (12 hetes kezelés) vagy kompenzált stádiumú cirrózisos (16 hetes kezelés) betegeknek engedélyezhető (SOF/VEL/VOX alternatívája) (30).

6.3.3 GLE/PIB + SOF: HCV GT1-GT6

- A GLE/PIB + SOF kombináció egyedi mérlegelés alapján bármely genotípussal fertőzött, nem cirrózisos vagy kompenzált stádiumú cirrózisos olyan betegeknek engedélyezhető, akik korábban sikertelen SOF/VEL/VOX kezelésben részesültek (17).

6.4 Speciális betegcsoportok

6.4.1 HCV-fertőzött várandósok és kismamák

- HCV-fertőzött várandósok és kismamák kezelése a terhesség és szoptatás utánra halasztandó.
- HCV-fertőzött anyáknál az elektív császármetszés nem véd a HCV-fertőzés átvitele ellen, ilyen okból császármetszés nem indokolt.
- Szoptatással történő transzmisszióra nincs evidencia, ezért a HCV-fertőzött kismama szoptathat. Ugyanakkor

a szoptatás felfüggesztése megfontolandó, ha a mellbimbó bereped, illetve vérzik.

6.4.2 Gyermekek

- HCV-fertőzött anya gyermekénél a szűrés 18 hónapos korban javasolt.
- Hároméves kor felett gyermekgyógyász és hepatológus együttes javaslata alapján mérlegelhető a HCV kezelése. Dozírozás az alkalmazási előírás szerint (alacsony testtömegű gyermekek kezeléséhez szükséges készítmények nem feltétlenül állnak rendelkezésre hazánkban).

6.4.3 Extrahepatikus manifesztációk

- Az extrahepatikus manifesztációk közül kezelési prioritást élvez a kevert cryoglobulinaemia vasculitisszel vagy vasculitis nélkül, a glomerulonephritis, a súlyos polyarthrit, a porphyria cutanea tarda, a lichen ruber planus és a non-Hodgkin-lymphoma (NHL). A cryoglobulinaemia típusa a HepReg-kérvényen feltüntetendő.
- NHL esetén hematológus és hepatológus együttes véleménye alapján dönthető el, hogy melyik betegség kezelése történjen elsőként. A kezelés megfelel az előzőekben leírtaknak.

6.4.4 Pozitív addiktológiai anamnézisű és pszichiátriai betegek

- A kábítószer-használók körében világszerte növekszik a HCV-fertőzöttek száma. Felkutatásuk és eredményes kezelésük egyéni és társadalmi (epidemiológiai) szempontból egyaránt fontos.
- Kábítószerrel jelenleg vagy a közelmúltban használó személy esetén az addiktológus véleményét figyelembe véve mérlegelhető kezelés, ha a beteg adherenciája és az antivirális terápia alatti felügyelete biztosított.

6.4.5 HBV-társfertőzés

- A HBV-fertőzöttek egyidejű HCV-fertőzése a HCV-monoinfekció szabályai szerint kezelendő.
- HBsAg- és/vagy HBV-DNS-pozitív beteg esetében a HCV kezelése alatt és annak befejezése után még legalább 24 hétig a HBV egyidejű kezelése javasolt nukleozid/nukleotid analóg készítménnyel.
- A HCV kezelése alatt vagy után a HBV-infekció fellángolhat, emiatt a HBV tartós szoros monitorozása indokolt.

6.4.6 HIV-társfertőzés

- HIV-fertőzöttek egyidejű HCV-fertőzése a HCV-monoinfekció szabályai szerint kezelendő.
- DAA készítmények alkalmazásakor a gyógyszerkölcsonhatásokra fokozott figyelmet kell fordítani.
- Aktív retrovirális kezelés, illetve <200/μl CD4-sejtszám esetén fokozott ellenőrzés indokolt a tejsavacidózis, illetve a cytopenia lehetősége miatt.

6.4.7 A szervtranszplantáció speciális szempontjai

- HCV-fertőzött szervtranszplantáltak kezelése mindenképpen indokolt és prioritást élvez.

- Szervtranszplantáltak HCV-kezelése olyan intézményben végzendő, ahol az immunszuppresszív szerek (cyclosporin, tacrolimus) koncentrációját egyidejűleg monitorozni lehet.
- A gyógyszer-interakciók körültekintő értékelése szükséges. SOF vagy LDV esetén sem a tacrolimus, sem a cyclosporin A adagjának módosítása nem szükséges.
- Kontraindikáció hiányában anti-HCV-pozitív donorból származó szolid szerv (beleértve a májat is) a beteg felvilágosítása és írásos beleegyezése után anti-HCV-pozitív recipiensbe beültethető.

6.4.8 A májtranszplantáció speciális szempontjai

6.4.8.1 Májtranszplantációs várólistán lévő betegek

- Májtranszplantációs várólistán lévő Child–Pugh A vagy B stádiumú, HCV-pozitív betegek antivirális kezelése indokolt, függetlenül a májátültetés indikációjától.
- Child–Pugh C stádiumban a HCV elleni kezelés időzítését illetően egyéni mérlegelés szükséges.

6.4.8.2 HCV-pozitív donorból történő májtranszplantáció

- HCV-pozitív donorból történő májtranszplantáció esetén a donor máj szövettani vizsgálata szükséges. A donáció F0-F1 stádiumban végezhető el.
- A donor HCV-RNS- (pozitivitás esetén genotípus) vizsgálatát elegendő elvégezni a transzplantációt követően.

6.4.8.3 Májtranszplantáció utáni HCV-rekurrencia

- Rekurrencia esetén a klinikailag stabil állapotban lévő recipienst a rejekció lehetőségének kizárását követően a transzplantáltakra vonatkozó szabályoknak megfelelően, mielőbb kezelni indokolt az immunszuppresszív kezelésben jártas, a gyógyszer-szint ellenőrzését végző központban.

6.4.9 Hepatocelluláris karcinóma

- HCC sikeres kezelése után onkológus, onkoteam véleménye alapján tumorentessé vált, valamint HCC miatt májátültetésre váró betegek esetében a HCV kezelése indokolt, és prioritást élvez.
- A kezelőorvos, a Terápiás Bizottság, valamint az onkoteam egyedi mérlegelése alapján HCV elleni antivirális kezelésben részesülhet a HCC onkológiai kezelésére alkalmas beteg (17).
- Mind sikeres, mind sikertelen antivirális kezelés esetén HCC-recidíva irányában fokozott ellenőrzés szükséges, az első évben 3 havonta, majd azt követően 6 havonta hasi UH-vizsgálattal.

7. Antivirális kezelés utáni gondozás

- A kezelés során kialakuló hematológiai eltérések vagy esetleges egyéb iatrogén mellékhatások (pl. autoimmun thyreoiditis) követését azok rendeződéséig a hepatológiai szakellátást végző kezelőorvos végzi.

- Előrehaladott stádiumú (F3-F4) vagy korábban HCC-ből sikeresen meggyógyult betegek esetében HCC irányában a HCV-terápia utáni első évben 3 havonta, majd azt követően 6 havonta hasi UH-vizsgálat szükséges.
- A sikeres antivirális kezelés utáni további gondozás a szakellátás útmutatása alapján háziorvosi ellátásban is végezhető. A tartós vírusválaszt igazoltan elérő betegeknek a HCV-RNS későbbi vizsgálata csak relapszus gyanúja esetén (emelkedett GPT/ALT) vagy speciális epidemiológiai okból lehet indokolt. Hepatológiai kontroll a szakellátást végző kezelőorvos megítélése szerinti gyakorisággal és esetekben, vagy a háziorvos kérésére szakellátást, esetleg intézeti felvételt igénylő állapotromlás (pl. dekompenzált májcirrózis) vagy HCC-gyanú esetén szükséges.
- Sikertelen kezelés után és a kezelésben nem részesülő betegek esetében a követés és az esetleges ismételt kezelés mérlegelése a szakellátást végző feladata. Új, bizonyítottan hatékonyabb készítmény(ek), kombináció(k) elérhetővé válása esetén a korábbi kezeléssel tartós vírusmentességet el nem érő betegek számára ismételt kezelés mérlegelése, vagy – ha ilyen elérhető – klinikai vizsgálatba történő bevonásuk indokolt. A meg nem gyógyult betegek gondozása során általában hathavonta májenzimek, vérkép és a máj szintetikus funkcióját jelző laboratóriumi vizsgálatok, évenként a fibrózis követése (validált nem invazív fibrózist vizsgáló eljárással), cirrózis esetén évenként hasi UH-vizsgálat javasolható.
- Ha képpalkotó vagy más vizsgálat portális hipertenzió gyanúját veti fel, nyelőcsővarixok megítélésére gasztroszkópia javasolt. Nyelőcső-varicositas esetén az endoszkópos vizsgálatot évenként ismételni indokolt.
- Dekompenzáció vagy szövődmény megjelenése esetén a májátültetés lehetőségének mérlegelése szükséges.

8. Szakmai javaslatok a támogatási rendszer kialakításához

8.1 Betegérdekek és szakmai prioritások

Betegérdekek és szakmai szempontok alapján valamennyi HCV-fertőzött beteg felkutatása, majd a leghatékonyabb és legbiztonságosabb IFN-mentes kombinációk egyikével történő kezelése indokolt. A finanszírozási lehetőségeket is figyelembe véve az alábbi minimális szakmai célok fogalmazhatók meg:

- a lehető legnagyobb számú HCV-fertőzött beteg megtalálása;
- a súlyosabb állapotú betegek haladéktalan antivirális kezelése;
- a zárt keret észszerű felhasználásával a lehető legnagyobb számú beteg vírusmentessé tétele;
- minden korábban kezelt vagy nem kezelt, arra alkalmas beteg számára vírusmentessé válás esélyének biztosítása;
- az évenként újonnan megfertőzötteknél nagyobb számú beteg vírusmentessé tételével a fertőzöttek számának csökkentése;

- átlátható, egyenlő elbíráláson alapuló ellátási rend kialakítása;
- 2030-ig a HCV-fertőzés mint jelentős egészségügyi probléma eliminálása Magyarországon (5).

A HCV kezelésére rendelkezésre bocsátott keret hatékony felhasználása érdekében az engedélyezett kezeléshez szükséges gyógyszerek 30 napon belül megrendelendők, és a kezelések 60 napon belül megkezdendők. Ezek teljesülésének hiányában az engedélyt visszavonják, és a beteg visszakerül a várólistára (ennek ismétlődése esetén a beteg lekerül a várólistáról).

8.2 Javaslatok a támogatási rendszer kialakításához

- Az egyes betegcsoportokban (beleértve a terápián kívüli minősülő betegeket) a kezelési alternatívákat a szakmai szempontok határozzák meg, de az SVR eléréséhez szükséges átlagos gyógyszerköltségek (költséghatékonyság: költség/SVR) is befolyásolhatják.
- Az igen magas gyógyulási ráta miatt teljes időtartamú IFN-mentes kezelés esetén szakmai szempontból SVR feltételezhető abban az esetben is, ha ennek vizsgálatára technikai okból nem kerülhet sor.
- Azonos költséghatékonyságúnak tekintendők mindazon kezelési formák, amelyek esetében az SVR eléréséhez szükséges átlagos terápiás költség különbsége nem jelentős.
- Egyenlő költséghatékonyság mellett az RBV-mentes, illetve a rövidebb időtartamú kezelés részesítendő előnyben.
- Az egyes betegcsoportokban választható kombinációkat a Hepatitis Terápiás Bizottság a NEAK-kal együttműködve állapítja meg, és a www.hepereg.hu honlapon teszi közzé. A szakmailag indokolható kezelések társfinanszírozással is végezhetőek.

Következtetések

A HCV kezelésében az elmúlt években forradalmi változás következett be: a fertőzés a korábbi IFN-alapú kezeléseknél lényegesen hatékonyabb és biztonságosabb IFN-mentes kezelésekké gyógyíthatóvá vált. A vírus eliminálása hosszú távon bármely stádiumú májbetegség esetén kedvező mind az egyén (szövődmények elkerülése, várható élettartam növekedése, munkavégző képesség és életminőség javulása), mind a társadalom számára (további fertőzés átvitelének megelőzése, a szövődmények kezelésére fordítandó, későbbi költségek elkerülése). Ezek az előnyök a legelőrehaladottabb stádiumú betegek esetében azonban nem mindig érvényesülnek. Ezért a fertőzöttség korai felismerése és kezelése indokolt.

Az új készítmények széles körű elérhetővé válásával a WHO által kitűzött cél, a HCV-fertőzés 2030-ig történő visszaszorítása (eliminálása) érdekében az egészségügyi kormányzat által szervezett szűrő- és terápiás programok (nemzeti stratégia) bevezetése és megvalósítása szükséges – olyan társadalmi csoportokban is, amelyekben a fertőzöttség kockázata magas, de a kezelés szociális, morális

Rövidítések

- ▶ ALP = alkalikus foszfatáz
- ▶ ALT (GPT) = alanin-aminotranszferáz
- ▶ anti-HCV = hepatitis C-vírus elleni antitest
- ▶ AST (GOT) = aszpartát-aminotranszferáz
- ▶ CHC (chronic hepatitis C) = krónikus hepatitis C-vírus
- ▶ DSV = daszabuvir
- ▶ EBR = elbasvir
- ▶ GGT = gamma-glutamil-transzpeptidáz
- ▶ GLE = glecaprevir
- ▶ GT1-GT7 = hepatitis C-vírus-genotípusok
- ▶ GZR = grazoprevir
- ▶ HAI (histology activity index) = hisztológiai aktivitási index
- ▶ HCC = hepatocelluláris karcinóma
- ▶ HCV = hepatitis C-vírus
- ▶ HepReg = Hepatitis Regiszter adatbázis
- ▶ IFN = interferon
- ▶ LDV = ledipasvir
- ▶ LS (liver stiffness) = májtömöttség
- ▶ METAVIR = Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis
- ▶ NEAK = Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő
- ▶ NS3/4A = proteáz
- ▶ NS5A = replikációs komplex
- ▶ NS5B = polimeráz
- ▶ OBV = ombitaszvir
- ▶ PCR (polymerase chain reaction) = polimeráz-lánreakció
- ▶ peg = pegilált
- ▶ PI (protease-inhibitor) = proteázgátló
- ▶ PIB = pibrentaszvir
- ▶ PIX = prioritási index
- ▶ PTV/r = paritaprevir/ritonavir
- ▶ RBV = ribavirin
- ▶ SOF = szofoszbuvir
- ▶ SVR (sustained virologic response) = tartós vírusválasz
- ▶ VEL = velpataszvir
- ▶ VOX = voxilaprevir

és/vagy technikai okból nem vagy nehezen kivitelezhető (pl. kábítószer intravénásan használók, férfi-ferfi szexuális kapcsolatot létesítők, szexiparban foglalkoztatottak). Az ellátásban érintett valamennyi szereplő (ellátandók, ellátók, finanszírozók, döntéshozók) közös szándéka és elhatározása esetén az akadályok nem tűnnek legyőzhetetlenek!

Irodalom

- Barna TK, Oszvár Zs, Szendrényi V, et al. Hepatitis C virus antibody in the serum of blood donors. (Hepatitis C-vírus ellenanyag előfordulása véradók szérumban.) *Orv Hetil.* 1996; 137(10): 507–511. (Hungarian)
- National Center for Epidemiology. Prevalences of HIV and HCV infections in Hungary related to intravenous drug abuse in 2014. (Országos Epidemiológiai Központ: Az intravénás kábítószer-használattal összefüggő hazai HIV-, illetve HCV-prevalencia 2014-ben.) *EPINFO* 2015; 22(18): 189–194. (Hungarian)
- Gervain J. Analysis of hepatitis C virus type and subtype distribution in Hungary. (Magyarországi C vírus-hepatitises betegek vírus-típus- és szub-típus-megoszlásának elemzése.) *Orv Hetil.* 2018; 159(Suppl 2): 2–8. (Hungarian)
- van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 308(24): 2584–2593.
- World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. June 2016. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?ua=1>
- National Institute of Pharmacy and Nutrition. Moderiba. Instructions for use. (Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet: Moderiba alkalmazási előírás.) 03/12/2015. https://www.ogyei.gov.hu/kiseroirat/ah/ah_0000082001_20151203153744.doc (Hungarian)
- European Medicines Agency. Rebetal. Instructions for use. (Rebetol alkalmazási előírás.) 29/03/2017. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000246/WC500048210.pdf (Hungarian)
- European Medicines Agency. Ribavirin Teva Pharma B.V. Instructions for use. (Ribavirin Teva Pharma B. V. alkalmazási előírás.) 28/11/2016. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001018/WC500056547.pdf (Hungarian)
- European Medicines Agency. Epclusa. Instructions for use. (Epclusa alkalmazási előírás.) 21/06/2017. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004210/WC500211151.pdf (Hungarian)
- European Medicines Agency. Exviera. Instructions for use. (Exviera. Alkalmazási előírás.) 17/10/2017. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf (Hungarian)
- European Medicines Agency. Harvoni. Instructions for use. (Harvoni. Alkalmazási előírás.) 05/09/2017. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf (Hungarian)
- European Medicines Agency. Maviret. Instructions for use. (Maviret. Alkalmazási előírás.) 17/08/2017. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004430/WC500233677.pdf (Hungarian)
- European Medicines Agency. Sovaldi. Instructions for use. (Sovaldi. Alkalmazási előírás.) 18/10/2017. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf (Hungarian)
- European Medicines Agency. Viekirax. Instructions for use. (Viekirax. Alkalmazási előírás.) 16/10/2017. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf (Hungarian)
- European Medicines Agency. Vosevi. Instructions for use. (Vosevi. Alkalmazási előírás.) 22/09/2017. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004350/WC500235373.pdf (Hungarian)
- European Medicines Agency. Zepatier. Instructions for use. (Zepatier. Alkalmazási előírás.) 17/05/2017. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004126/WC500211235.pdf (Hungarian)
- European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of Hepatitis C 2020. *J Hepatol.* 2020; 73(5): 1170–1218.
- The American Association for the Study of Liver Diseases, Infectious Diseases Society of America Hepatitis C Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases – Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology.* 2020; 71(2): 686–721.
- Makara M, Horváth G, Szalay F, et al. Organizational characteristics of treatment for chronic hepatitis in Hungary: Hepatitis Registry and Priority Index. (A krónikus vírushepatitisek hazai ellátási rendszerének sajátosságai: Hepatitis Regiszter és a Prioritási Index.) *Orv Hetil.* 2013; 154(29): 1151–1155. (Hungarian)
- Hunyady B, Gerlei Z, Gervain J, et al. Screening, diagnosis, treatment, and follow up of hepatitis C virus related liver disease. Hungarian consensus guideline. Introduced: 26 March 2018. (Hepatitis C-vírus-fertőzés szűrése, diagnosztikája, antivirális terápiája, kezelés utáni gondozása. Magyar konszenzusajánlás. Érvényes: 2018. március 26-ától.) *Centr Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018; 4(2): 53–68. (Hungarian)
- Ministry of Human Resources. Financing procedure for the diagnosis and treatment of chronic hepatitis caused by hepatitis C virus. Supplement 7 to decree 9/2017. (V. 31.) of EMMI, „Supplement 17 of decree 31/2010 of EüM. (V. 13.)”. (Emberi Erőforrások Minisztériuma. A hepatitis C-vírus okozta krónikus májgyulladás diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási eljárásrendje. 7. melléklet a 9/2017. (V. 31.) EMMI rendelethez, „17. melléklet a 31/2010. (V. 13.) EüM rendelethez”. *Magyar Közlöny* 2017. évi 78. szám 7997–8010. <http://www.kozlonyok.hu/nkonline/MKPDF/hiteles/MK17078.pdf> (Hungarian)
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018; 69(2): 406–460.
- Hunyady B, Gervain J, Gógl Á, et al. National strategy to prepare eradication of hepatitis C virus infection in Hungary. (Nemzeti program a hepatitis C-vírus-fertőzés magyarországi felszámolásának előkészítésére.) *MedicalOnline* 2015. november 06. http://www.medicalonline.hu/cikk/nemzeti_program_a_hepatitis_c_virus_fertozes_magyarorszag_felszamolasanak_elokeszitesere. (Hungarian)
- Horváth G. New non-invasive tool for assessment of liver fibrosis: transient elastography. (A májfibrosis meghatározásának új, noninvaszív módszere: tranziens elasztográfia [FibroScan]). *Orv Hetil.* 2011; 152(22): 860–865. (Hungarian)
- Ferraioli G, Tinelli C, Lissandrín R, et al. Point shear wave elastography method for assessing liver stiffness. *World J Gastroenterol* 2014; 20(16): 4787–4796.
- Dietrich CF, Dong Y. Shear wave elastography with a new reliability indicator. *J Ultrason* 2016; 16(66): 281–287.
- Xie Q, Zhou X, Huang P, et al. The performance of enhanced liver fibrosis (ELF) test for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *PLoS ONE* 2014; 9(4): e92772.
- Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. APRICOT Clinical Investigators. Development of a simple non-invasive index to predict significant fibrosis patients with HIV/HCV co-infection. *Hepatology* 2006; 43(6): 1317–1325.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; (69): 182–236.
- Lok AS, Sulkowski MS, Kort JJ, et al. Efficacy of glecaprevir and pibrentasvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection with treatment failure after NS5A inhibitor plus sofosbuvir therapy. *Gastroenterology* 2019; 157: 1506–1517.



GASTRONEWS

Tekintse meg legfrissebb szakmai anyagainkat!

www.gastronews.olo.hu

Gastro Update Europe 2020

Meeting report of Gastro Update Europe 2020, September 4–5, 2020

Guido NJ Tytgat Prof Em

Division of Gastroenterology-Hepatology, Amsterdam UMC-location Academic Medical Center
Correspondence: g.n.tytgat@amsterdamumc.nl

This narrative review summarizes a selection of clinically-important novel gastrointestinal developments, presented and discussed at the virtual Gastro Update Europe. The selected topics, fully referenced, reflect what the distinguished faculty considered of vital importance to be communicated to the astute busy gastro-hep clinician who is eager to stay abreast of important novel developments. 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 within this summary is limited to the included slide images.

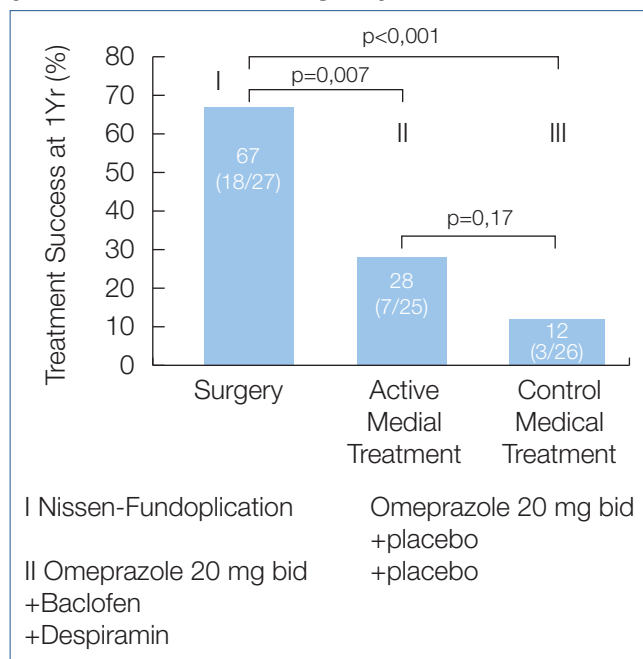
Novel upper gastrointestinal developments – Peter Malfertheiner (Germany)

The prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD) is rising worldwide, peaking in the elderly. Newly added to the traditional modalities to diagnose GERD (endoscopy/biopsy; high resolution manometry; pH monitoring; pH-Impedance monitoring) is mucosal impedance testing, either by probe or balloon-based technology. The balloon mucosal impedance catheter detects changes in esophageal mucosal integrity over a 10 cm long segment of the esophagus during endoscopy. The high impedance of the normal healthy mucosa falls as mucosal inflammation and barrier disturbance develops. Such technology may reduce the need for prolonged ambulatory wireless pH monitoring.

A newcomer in pharmacotherapy is a non-bicarbonate containing alginate, which was shown in monotherapy to relieve reflux symptoms in patients without esophagitis, comparable to proton pump inhibitors (PPIs). The efficacy of the novel acid blocker (p-CAB) vonoprazan in alleviating symptoms and healing of esophagitis was confirmed in several Asian countries and shown to be at least equipotent to PPI. So far, no data from Europe have been presented. If and when p-CABs will be available in Europe is uncertain.

Management of heartburn during pregnancy and lactation always causes some concern. Mild symptoms may be adequately treated with antacids, alginates or sucralfate. If symptoms persist, H₂RAs can be used. PPIs (classified as 'low risk') have been used, even during the first trimester, but a recent systematic review revealed that PPI use was

associated with an increased risk of congenital malformations with an Odds Ratio (OR) of ~2 in case-control studies. PPI-non responsive or PPI refractory GERD occurs in at least ~30% of patients. This was confirmed in a recent American population-based study, showing that 54% of 3.229 participants taking daily PPIs had persistent GERD symptoms. When analysing such data, it is obviously essential to discriminate functional heartburn from GERD. An expert review panel defined functional heartburn as retrosternal burning pain or discomfort which persists despite maximal PPI therapy, taken appropriately before meals during a 3-month period. Instead of PPI such patients are better treated with tricyclic antidepressants or selective serotonin reuptake inhibitors. Whether patients with PPI-refractory heartburn can profit from intra-lower-esophageal sphincter application of radiofrequency energy (Stretta) was evaluated in a sham-controlled trial but the outcome was negative. Perhaps more interesting are the results obtained by adding a novel bile acid sequestrant as adjunct to PPI in refractory patients. In a placebo-controlled trial involving 280 patients, the weekly heartburn severity score decreased almost 60% by adding 1500 mg of the bile acid binder which was well tolerated – also, regurgitation improved. More studies are awaited to confirm these intriguing findings. Also, the more potent acid blocker vonoprazan was evaluated in 124 patients with ongoing symptoms and abnormal esophageal acid exposure despite appropriate PPI therapy. Vonoprazan led to normalisation of esophageal acid exposure and significantly improved symptoms and healed erosive esophagitis. Is there a place for surgery for patients with refractory heartburn? This was evaluated in a randomized American trial involving 78 patients, comparing laparoscopic Nissen

Figure 1.: Treatment Success at 1 Year (Intention-to-Treat analyses)

fundoplication to omeprazole + baclofen + despiramin or to omeprazole monotherapy. The results published in the New England Journal of Medicine are shown below, indicating that fundoplication may benefit a small highly-selected subset of refractory patients. Whether the novel non-surgical modalities such as transoral incisionless fundoplication or electrical sphincter stimulation can mimic the shown surgical results is not known. (Figure 1.)

Adequate diagnosis of GERD and its distinction from functional or hypersensitivity-related heartburn and adequate therapeutic recommendations becomes increasingly challenging for the practicing clinician, confronted with a plethora of diagnostic and therapeutic possibilities and looking for clinical guideline help.

Esophageal columnar metaplasia or Barrett Esophagus (BE) is a well known risk factor for esophageal adenocarcinoma but the vast majority of cancer patients have no prior diagnosis of BE. To raise the detection rate of BE, a randomised trial was conducted in British general practice clinics involving 13.514 patients on long-term acid suppressant therapy comparing usual care versus investigation with esophageal cytology using the cytosponge-trefoil factor procedure, followed by endoscopy if trefoil factor positive cells were found. One year after enrolment, BE was diagnosed in <1% in the control group versus 2% in the intervention group which included a few patients with dysplasia and cancer. Other modalities for detection of BE are also being explored and time will tell which one is ultimately clinically useful. Some investigators even voice the possibility of combining screening colonoscopy with upper intestinal endoscopy looking for esophageal and gastric mucosal metaplasia.

Eosinophilic Esophagitis (EoE) remains a rich source of basic and clinical research. The traditional therapeutic possibilities include dietary allergen exclusion, PPIs and various

topical corticosteroids such as budesonide and fluticasone. The efficacy of 2 × 1 mg oral viscous budesonide was compared to 2 × 880 mcg fluticasone multidose inhaler in a controlled 8 week trial. Both products showed a comparable improvement in mucosal eosinophil count, endoscopy and dysphagia score. Note that the list of topical corticosteroids now includes budesonide orodispersible tablets and fluticasone orally disintegrating tablets. In a network meta-analysis of 17 controlled trials, involving 1.011 patients and 15 therapeutic modalities, 2 × 1 mg budesonide orodispersible tablets turned out to be most effective therapy in adults whereas fluticasone was the preferred drug in children.

Another therapeutic novelty is a monoclonal antibody (RPC4048) against IL-13, an important cytokine in the eosinophilic pathway. In a randomised trial, weekly administration of 180 or 360 mg of anti-IL-13 versus placebo for 16 weeks revealed a significant improvement in the endoscopy and histology score and in global assessment of disease severity, also in patients refractory to corticosteroids. This trial was extended open label for one year with a weekly 360 mg dose and showed continued improvement with mainly respiratory or nasopharyngeal infectious adverse effects in a minority of patients. This study supports the dominant role of IL-13 in eosinophilic pathogenesis.

Another novelty is Dupilumab, a monoclonal that inhibits both IL-4 and IL-13, thereby strongly impeding the Th2 inflammatory pathway. In a phase 2 control trial in 47 patients with active EoE dupilumab improved histology, endoscopy and dysphagia score and was generally well tolerated. Further studies are needed to help the clinician in his/her therapeutic selection between existing and forthcoming biologics, based upon efficacy, safety and cost-effectiveness.

Helicobacter pylori (HP) infection of the stomach remains clinically highly relevant, despite some waning interest in certain countries. That HP eradication counteracts the development of gastric adenocarcinoma was again nicely shown in a Swedish population-based cohort study following 95.176 individuals who had received HP eradication therapy between 2005–2012. Overall only 0.1% developed cancer and the risk decreased over time after eradication of the infection, stressing again the importance of HP infection as a major driver of gastric malignancy. Another important study evaluated the efficacy of HP eradication in individuals with a family history of gastric cancer in first-degree relatives. In 3.100 first degree relatives, HP eradication therapy was compared to placebo with a follow-up of 9.2 years. Gastric cancer incidence decreased from 2.7% in the placebo arm to 1.2% in the treatment arm and from 2.9% when infection persisted to 0.8% when infection was eradicated. Such findings again emphasize the importance of a thorough medical history taking, which should always include a detailed family history.

Remember the earlier published algorithm for second-line eradication treatment: – [bismuth quadruple or fluoroquinolone triple/quadruple] after failure with [PPI/amoxicillin/clarithromycin triple]; – [fluoroquinolone triple/quadruple] after failure with [bismuth quadruple]; – [bismuth

Esomeprazol Sandoz®

esomeprazol

20 mg, 40 mg gyomornedv-ellenálló tabletta, 28x

SAVÁN FOGJA



ÁRAK ¹				
Készítmény megnevezése	Közgyógyra írható	Bruttó fogyasztói ár	Normatív támogatás	Térítési díj normatív támogatással
Esomeprazol Sandoz® 20 mg gyomornedv-ellenálló tabletta, 28x	✓	984 Ft	264 Ft	720 Ft
Esomeprazol Sandoz® 40 mg gyomornedv-ellenálló tabletta, 28x	✓	1 850 Ft	528 Ft	1 322 Ft

¹ 2020. október 1-től érvényes árak alapján.

Bővebb információért kérjük olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!
A hatályos alkalmazási előírás teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/) honlapon.
Elérési útvonal: www.ogyei.gov.hu/; Adatbázisok, nyilvántartások; Gyógyszer-adatbázis; Gyógyszer neve: Esomeprazol Sandoz® 20 mg, 40 mg gyomornedv-ellenálló tabletta; a keresés indítója, .

Az aktuális árak tekintetében kérjük, ellenőrizze a www.neak.gov.hu honlapon található információkat!
Elérési útvonal: <http://www.neak.gov.hu>; szakmának; gyógyszer/gyse/gyógyfürdő; egészségügyi szakembereknek; publikus gyógyszertervezés; végleges; Publikus gyógyszertervezés – lakossági tájékoztató.
Kizárólag egészségügyi szakembereknek szóló kommunikáció. Kérjük, ne tegyék a fogyasztók részére elérhetővé vagy láthatóvá! • A dokumentum lezárásának időpontja: 2020. október 12. • RESO2788/09.20

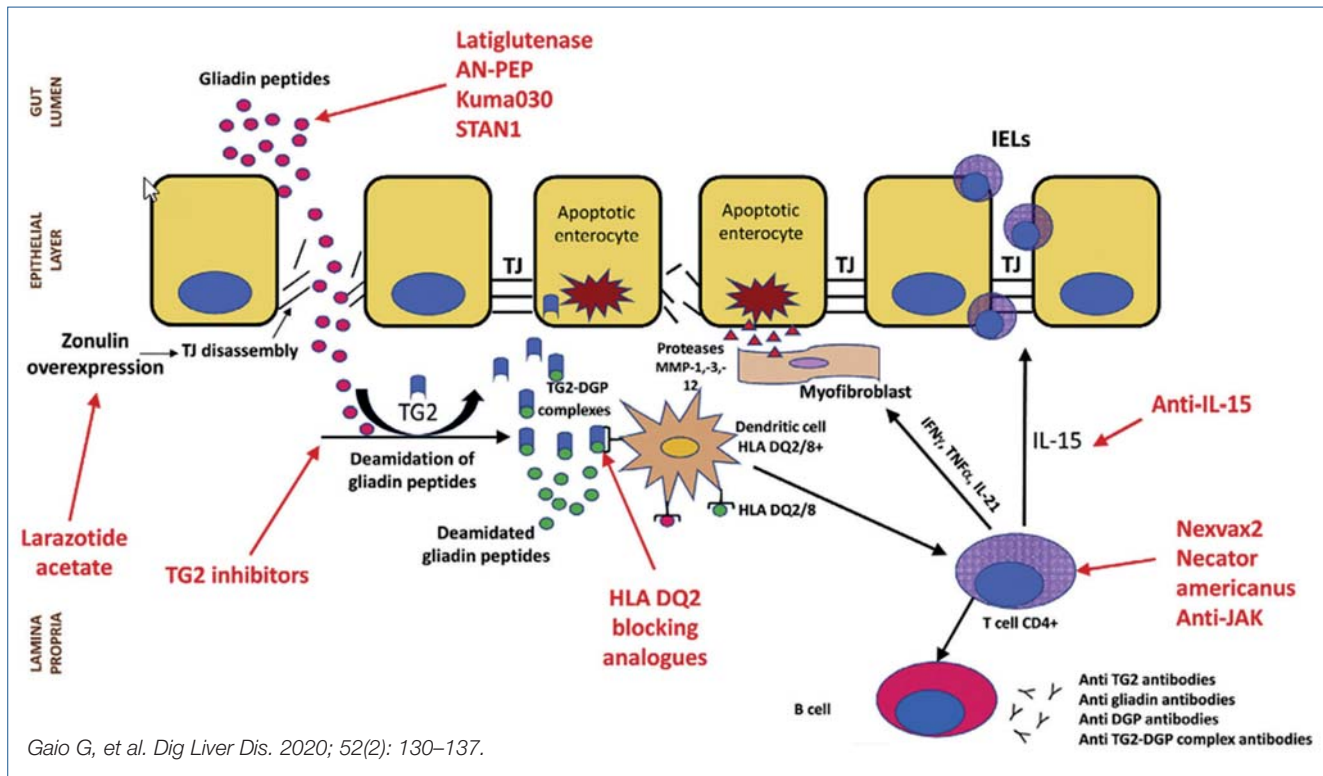
quadruple or fluoroquinolone triple/quadruple] after failure with [non-bismuth quadruple therapy]? Should it not be better to recommend antimicrobial sensitivity testing after initial eradication failure? This question was studied in a randomised trial involving 382 patients, comparing susceptibility-guided therapy versus empiric bismuth quadruple therapy [14 days of esomeprazole 20 mg, bismuth 2 × 220 mg, 3 × amoxicillin 1000 mg, 3 × metronidazole 400 mg]. Per protocol eradication rates for susceptibility-guided versus empiric therapy were respectively 98% and 98% and per intention-to-treat 92% and 85% indicating that sensitivity testing was not superior to properly chosen empiric therapy. Are there other options in case of eradication failure in our current environment of increasing antimicrobial resistance? In a randomised study in 455 HP treatment-naive dyspeptics, 14 days of rifabutin-based triple therapy [omeprazole 120 mg, amoxicillin 3000 mg, rifabutin 150 mg] was compared to an active comparator [omeprazole 120 mg, amoxicillin 3.000 mg]. The intention-to-treat eradication rates, measured with the urea breath test, were respectively 84% versus 58%. No rifabutin resistance was detected but diarrhea was induced in ~10%. The outcome was somewhat different in another retrospective study of 423 dyspeptics with failed prior eradication attempts, where 12 days of rifabutin triple [esomeprazole 40 mg, rifabutin 150 mg, amoxicillin 2 × 1000 mg] was compared to 10 days of quadruple with Pylera [capsules containing 140 mg bismuth subcitrate, 125 mg metronidazole, 125 mg tetracycline]. The cure rates with rifabutin triple versus Pylera quadruple were respectively 62% and 88%. It would appear that the efficacy for rifabutin-based therapy decreases according to previous therapy failures which does not occur for Pylera-based quadruple. It may well be that the future of HP eradication therapy will be simplified to dual therapy with a pCAB – amoxicillin combination. This was shown in a multicenter Japanese study of 335 infected treatment-naive individuals, comparing 7 days of dual therapy [vonoprazan 20 mg + amoxicillin 750 mg twice/day] versus triple therapy [vonoprazan 20 mg + amoxicillin 750 mg + clarithromycin 200 mg twice/day]. The eradication rates for dual versus triple for clarithromycin susceptible strains was respectively 86% vs. 95% and for clarithromycin resistant strains 92% vs. 76%. In the era of rising antimicrobial resistance, dual therapy with vonoprazan and amoxicillin may well become a new first-line therapy.

Small bowel diseases and infections – Gerhard Rogler (Switzerland)

Celiac Disease (CeD) is a complex immune-mediated gluten-sensitive enteropathy, occurring in ~1% of the population but 5 times higher in first-degree relatives of CeD patients. HLA haplotypes DQ2 and DQ8 are present in >90% and high-risk genotypes are more frequent in familial cases. Interestingly caesarean delivery and high ingestion of gluten in children with HLA risk alleles during early childhood increases the incidence of CeD. Non-celiac gluten intolerance and/or non-celiac gluten

sensitivity (NCGS) can affect up to 15% of the population. Enhanced anti-gluten IgG antibodies are also present in NCGS patients but the IgG subclass differs from CeD patients: more IgG1 and IgG3 in CeD and more IgG4 in NCGS. Besides the role of gluten, also amylase/trypsin inhibitors (ATIs), present in wheat and resistant to breakdown in the intestine, have been identified as inducers of innate immune responses via interaction with toll-like receptor 4 in NCGS. Sourdough fermentation of wheat degrades ATI tetramers as the pH drops below 4 due to activation of aspartic proteases, whilst in yeast fermentation, where pH remains above 4, ATI tetramers remain intact and may induce barrier damage. These novel findings have to be added to the symptom-generating high FODMAP content of wheat. Intestinal microbiota play a key role in modulating gut barrier integrity and immune/inflammatory responsiveness. Dysbiosis has been described in CeD patients, showing depletion of beneficial species such as lactobacillus and bifidobacteria and enrichment of potentially pro-inflammatory bacteria such as Veillonaceae etc. In general, a gluten-free diet reduces bacterial richness but changes in microbial composition may differ. In healthy subjects, a gluten-free diet causes depletion of beneficial species such as Bifidobacteria and enrichment of opportunistic pathogens such as Enterobacteriaceae and *E. coli* whereas in CeD and NCGS patients, a gluten-free diet tends to re-equilibrate the microbiota populations by lowering the pro-inflammatory species. Undoubtedly, the role of the microbiome is of fundamental importance in disease pathogenesis but we are just at the beginning of tackling its bewildering complexity, its composition determinants, its barrier-modulating effects, its toxins and its immune/inflammatory driving capabilities.

New population-based data have been published regarding longevity and ultimate outcome of CeD patients. A Finnish study evaluated 12.803 well documented CeD patients and found no increased mortality overall, nor from all-cause or gastrointestinal malignancy or cardiovascular disease, except for a 2.36 times higher mortality from lymphoproliferative diseases. Different results were obtained in a Swedish study involving 49.829 CeD patients followed for a median of 12.5 years. Compared to matched controls, there was a small but significant increase in mortality risk, overall cardiovascular, cancerous and respiratory. Assessment of the strictness of following a gluten-free diet in large cohort studies is almost impossible, yet a strictly followed life-long gluten-free diet may be a key variable as illustrated in a recent study where 16.776 Danish subjects with antibody-positive serum samples but without a formal CeD diagnosis were followed-up. Undiagnosed and subsequently untreated CeD was associated with an increased incidence of gastrointestinal, breast, uterus, head and neck cancer and of cardiovascular disease. These are shocking results which do stress the importance of making a proper diagnosis and careful follow-up of dietary instructions. Self-reported adherence rates to a gluten-free diet in CeD patients is usually high but unintentional gluten exposure may be more common than realized. Using

Figure 2.: Therapeutic options for CeD: What else beyond gluten-free diet?

novel antibodies that specifically detect gluten immunogenic peptides, exposure to gluten was detectable in over half the patients, stating full adherence to a gluten-free diet. How safe is occasional voluntary ingestion of gluten which was present in 8% of a recent CeD study? The mean estimated gluten amount was 185 g/year, consumed for an average of 9 years. Of these non-compliant patients, 75% reported no symptoms and only 23% had anti-transglutaminase IgA antibodies. The above studies show that there is a degree of overt but also of covert gluten intake in CeD patients following a gluten-free diet. Meticulously following a gluten-free diet life-long is difficult. That is the main driver for ongoing studies, looking at alternative possibilities beyond a gluten-free diet, shown in the figure below. (Figure 2.)

Glutelinases, such as latiglutenase can only break down minimal amounts of gluten. Zonulin inhibitors such as larazotide may help to tolerate inadvertent gluten intake. Whether blocking TG2 is helpful and safe is so far uncertain as TG2 is important in wound healing. This also holds for blocking HLA DQ2/8. Anti-IL-15 is being studied in refractory (pre-T cell lymphoma) CeD patients but several safety issues need to be considered. Studies with gluten vaccines, such as Nervax2 are also ongoing. Overall, the celiac dream of a normal, small intestinal mucosa while consuming gluten is still far from being achieved.

Most cases of microbial-related intestinal inflammation are caused by inadvertently consuming food that is contaminated with *Campylobacter jejuni* (the leading cause of foodborne bacterial enteritis), *Salmonella*, *Escherichia coli* or *Listeria*. In an important Danish, population-based

cohort, patients were followed-up after a positive stool culture for *Campylobacter concisus*, *Campylobacter jejuni*, non-typhoidal *Salmonella* or negative culture. Interestingly, microscopic colitis developed in ~6% after *C. concisus* infection, compared to 0.6% after *C. jejuni* and 0.4% after salmonella. Earlier, mainly Australian studies had also pointed to a potential role of *C. concisus* in causing intestinal inflammatory disorders.

A newcomer is Covid-19 enteritis, where the virus enters the enterocytes after binding to the ACE-2 receptor, expressed in enterocytes and also in cholangiocytes. Gastrointestinal symptoms such as nausea, vomiting, watery diarrhea, and abdominal pain may occur in up to a third of infected patients and can occasionally precede the respiratory symptoms.

Gastrointestinal symptoms are common during and after chemotherapy. Out of 241 patients, ~20% reported chronic fecal incontinence and ~30% ongoing diarrhea, caused in ~50% by small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) and in ~40% by not previously described bile acid malabsorption. SIBO has now also been found in some patients suffering from functional dyspepsia. In a randomised trial, 24 SIBO positive dyspeptics were treated for 2 months with placebo or 3 × 100 mg ursodeoxycholic acid (UDCA), shown in animal studies to have antibacterial and anti-inflammatory effects. UDCA caused a significant improvement of the dyspeptic complaints and of the lactulose-breath test results. SIBO is also common in patients with abdominal symptoms after bariatric surgery. Breath testing with glucose (75 g/250 ml) was positive in over 80% of about 100 such patients. A positive test was related to age, female gender and PPI use but not to

the type of bariatric surgery. Improvement was obtained in ~60% after sequential gentamicin / metronidazole or metronidazole monotherapy.

The frequency of *Clostridioides Difficile* (C.diff), a Gram-positive, spore-forming and toxin-producing anaerobe, is rising, in part related to antimicrobial use, old age and hospital admission. Medical therapy consists of vancomycin, fidaxomicin and less metronidazole and fecal microbiota transplantation for severe cases. Recently, oral vancomycin prophylaxis has been suggested and indeed a recent systematic literature review, involving 2.174 patients at risk, revealed a roughly 4 fold reduction in C.diff infection. Also, *Saccharomyces boulardii* has been explored in the prevention of hospital onset C.diff infection. Co-administered to hospitalized patients, prescribed antibiotics frequently linked to C.diff infection, reduced the risk from 0.82% to 0.56%. Finally, C.diff vaccination is being explored in healthy adults and was shown to be safe, well-tolerated and immunogenic, raising toxin A and B specific neutralising antibodies, and is going to be tested in phase III trials.

More than 30 million travelers are affected per year with Traveller's Dairrhea (TD). Culture-independent diagnostic techniques have changed the approach to the diagnosis of enteric pathogens. Especially the use of high-throughput multiplex PCR panels has enabled better precision and more rapid results. However, latent infections or asymptomatic colonization cannot be distinguished from active, clinically-significant infections and mixed infections are

more often identified compared to using routine culture technology. Such a multiplex PCR panel (covering 13 enteric bacteria, 4 protozoan parasites and 5 viruses) was positive in 75% of symptomatic and in 57% of asymptomatic travellers. Enteroaggregative *E. coli* was present in 40%, enterotoxigenic *E.coli* in 34% and enteropathogenic *E.coli* in 32%. The only pathogens significantly associated with diarrhea were enteropathogenic and enterotoxigenic *E.coli*. Protozoan parasites were not detected. Such results challenge the widespread use of multiplex-PCR approaches as so far only diarrheagenic *E.coli* seem related to symptomatology. Increasingly, multidrug resistance, including resistance to fluoroquinolones and third-generation cephalosporins is observed in *E.coli* strains causing traveller's diarrhea. Over 50% of travellers returning from Southeast Asia, and close to 50% returning from Northern Africa are colonized with multidrug-resistant Enterobacterales. All this provides further evidence for the need to restrict the use of antimicrobial agents and the need for continuous monitoring of multidrug resistance.

Dietary emulsifiers and other food additives such as nanoparticles have been associated with intestinal disease. The European Food Safety Agency (EFSA) regulates the amount of such additives, but methodologies to measure the actual food content and overall consumption are suboptimal. Potential pathogenic mechanisms associated with food additives are illustrated in the figure below. (Figure 3.)

Emulsifiers and nanoparticles have been shown to have effects on gut microbiota, mucosal barrier and inflammatory

Figure 3.: Potential pathogenic mechanisms associated with food additives

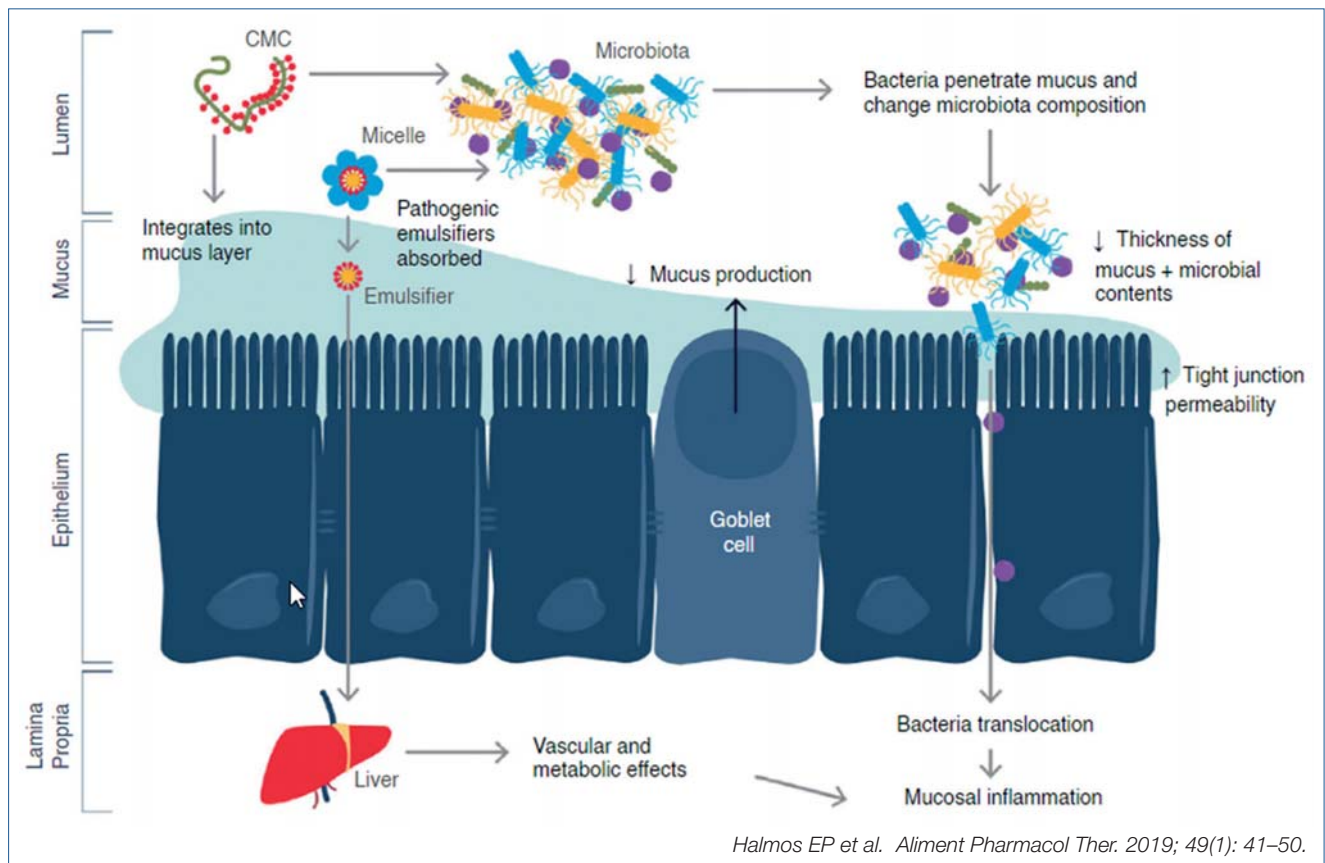
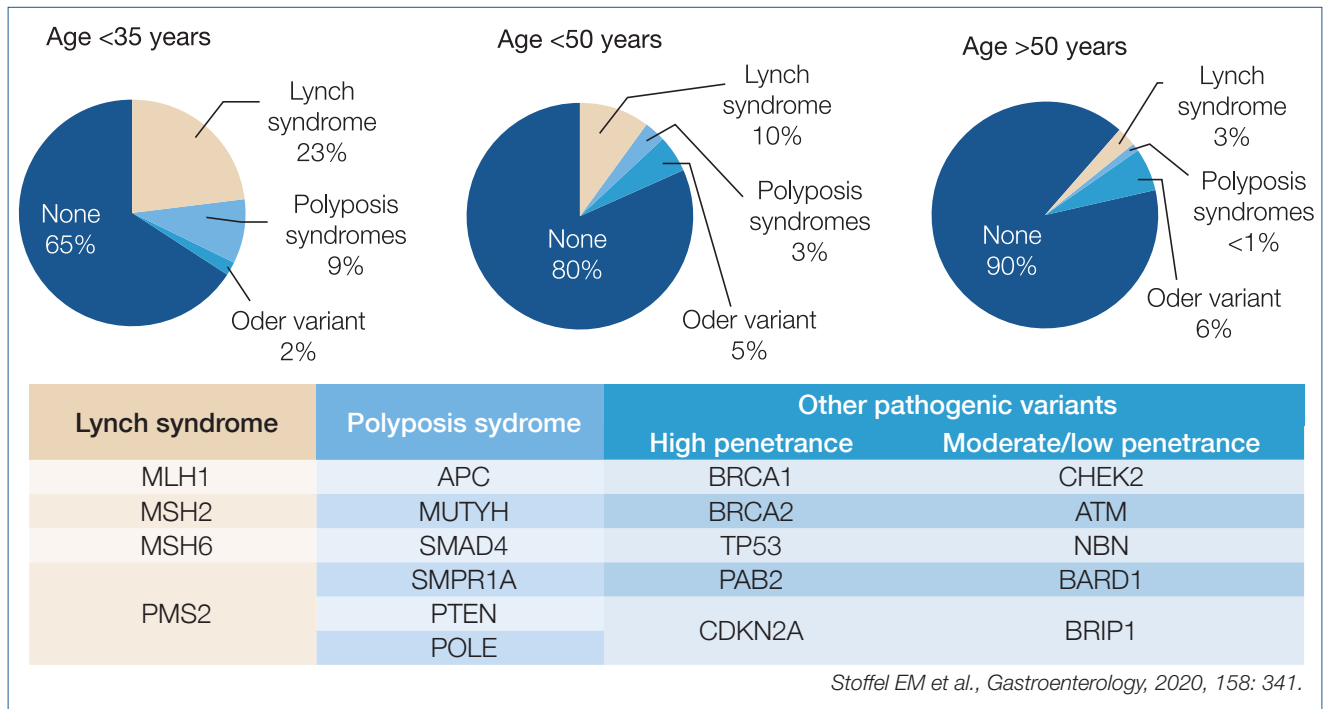


Figure 4.: Genetic predisposition is different in young vs. older



pathways. Silicon dioxide and titanium dioxide accumulates in human tissues, especially jejunum and ileum. We do not know at present the exact consequences of the numerous food additives, but in all probability they will turn out to be non-negligible contributors to pathophysiology and disease.

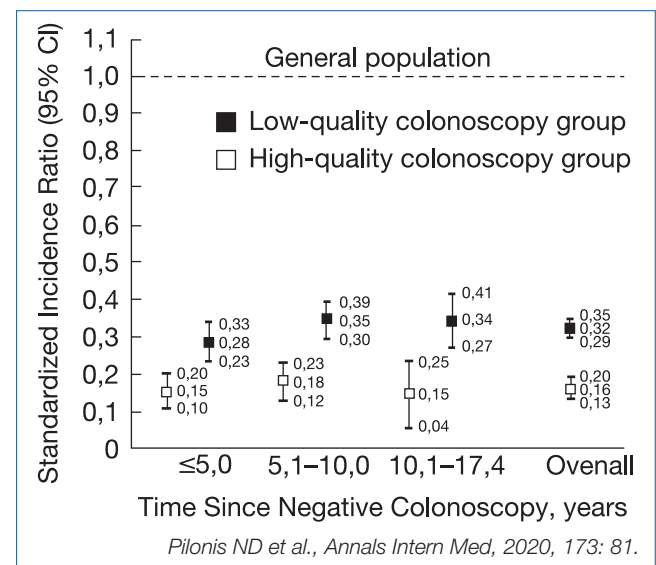
Novel large bowel developments – Jaroslaw Regula (Poland)

One in 10 new colorectal cancers (CRC) occurs now in individuals younger than 50 years, which is a doubling of the incidence since the early 1990s and 3 out of 4 do not have a family history. Colonic and rectal cancer is estimated to rise to respectively 11% and 23% by 2030 in <50 years old individuals. Why is there a predominance of distal, especially rectal cancer? Can this age change be related to environmental factors as suggested by the high incidence in the Mississippi Delta and Appalachia regions, known for poverty, unemployment, poor access to health care and perhaps high exposure to agricultural toxins and fertilisers? Or does the genetic predisposition differ according to age category as suggested in the figure below. (Figure 4.)

Or, are there changes in the microbiome as a key driver for colonic cancer? A mega-analysis of close to 30.000 British CRC patients, matched with 137.000 controls revealed a dose-dependent effect of oral antibiotic use, mainly targeting anaerobes, in raising the risk of colonic but not rectal cancer. All these alarming findings stress the urgent need for new risk assessment algorithms, including family history, BMI, smoking, alcohol, physical activity, fasting glucose, red meat and vegetable consumption, folate, NSAID and antimicrobial use, etc. combined with a compilation of genetic factors. Evaluation

of such risk predictive models is ongoing and will need to be applied, also in Europe. Help is coming for the overburdened pathologists as artificial intelligence with deep learning modalities can detect microsatellite instability and mismatch-repair deficiency in standard hematoxylin-eosin stained slides with 95% sensitivity and 67% specificity. Almost all European countries have embarked on CRC screening and surveillance, many with FIT as a selector for colonoscopy or with straight colonoscopy. The problem of interval cancer is not solved and how far the interval between colonoscopies can be extended is still uncertain. Obviously, the quality of the colonoscopy is of paramount importance. Characteristics of a high-quality colonoscopy is based upon high cecal intubation rate, excellent bowel

Figure 5.: Significance of quality assurance in colonoscopy

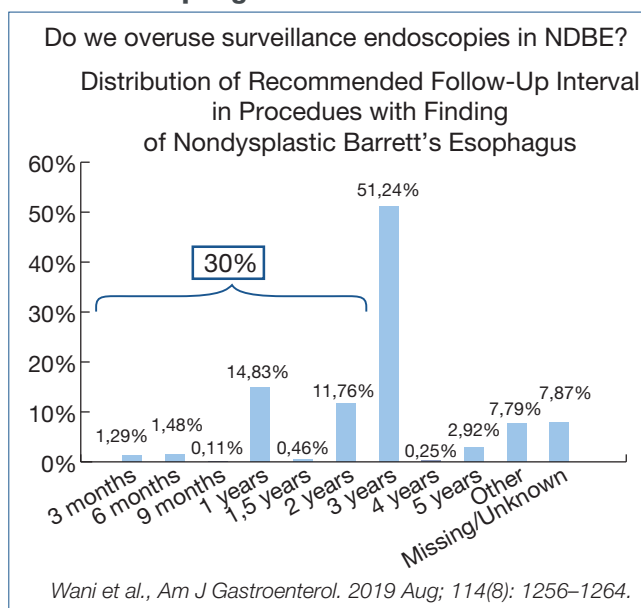


preparation and colonoscopist experience, expressed by high adenoma detection rate >20%. The figure below illustrates the impact of colonoscopy quality for interval cancer incidence ratio's, closely resembling the not shown mortality ratio's. (Figure 5.)

A single negative, high quality screening colonoscopy provides an incidence and mortality reduction lasting up to 17.4 years. High quality versus low quality examination reduces the CRC incidence from 74% to 21% and the mortality from 85% to 60%. Elimination of low quality colonoscopy should be of top priority.

Chronic mesenteric ischemia is a rare but severe incapacitating disease that is under-appreciated and under-treated in clinical practice. European guidelines were recently published in the UEG Journal (2020; 8: 371.). Classical symptoms are – postprandial abdominal pain 10-30 min after meals, lasting 1-2 hours; - permanent abdominal pain aggravated by eating; - weight loss; - fear of eating; - potentially progressing to often fatal acute intestinal infarction. The basic pathophysiological disturbance responsible for the pain is the impossibility to raise the mesenteric blood flow by 30-100% after meals to comply with the increased oxygen demand. Leading causes of ischemia are – atherosclerotic vascular stenosis; – median arcuate ligament compression of the celiac artery; - mesenteric venous thrombosis; - vasculitis; - non-occlusive mesenteric ischemia, related to insufficient mesenteric microcirculation in patients with cardiac failure, pulmonary hypertension, severe anemia and vasospastic conditions. Helpful diagnostic tests in case of a suspicious history are upper gastrointestinal endoscopy, duplex ultrasound, CT/MRI – angiography, contrast angiography etc. A newcomer in this field is the per-endoscopy use of a visible light-spectroscopy catheter, measuring mucosal oxygen saturation in the antrum, bulb and descending duodenum. Therapy consists of surgical revascularisation or percutaneous mesenteric artery stenting of transluminal angioplasty.

Figure 6.: Recommended surveillance in 25,945 patients with NDBE, NDBE, non-dysplastic Barrett's esophagus



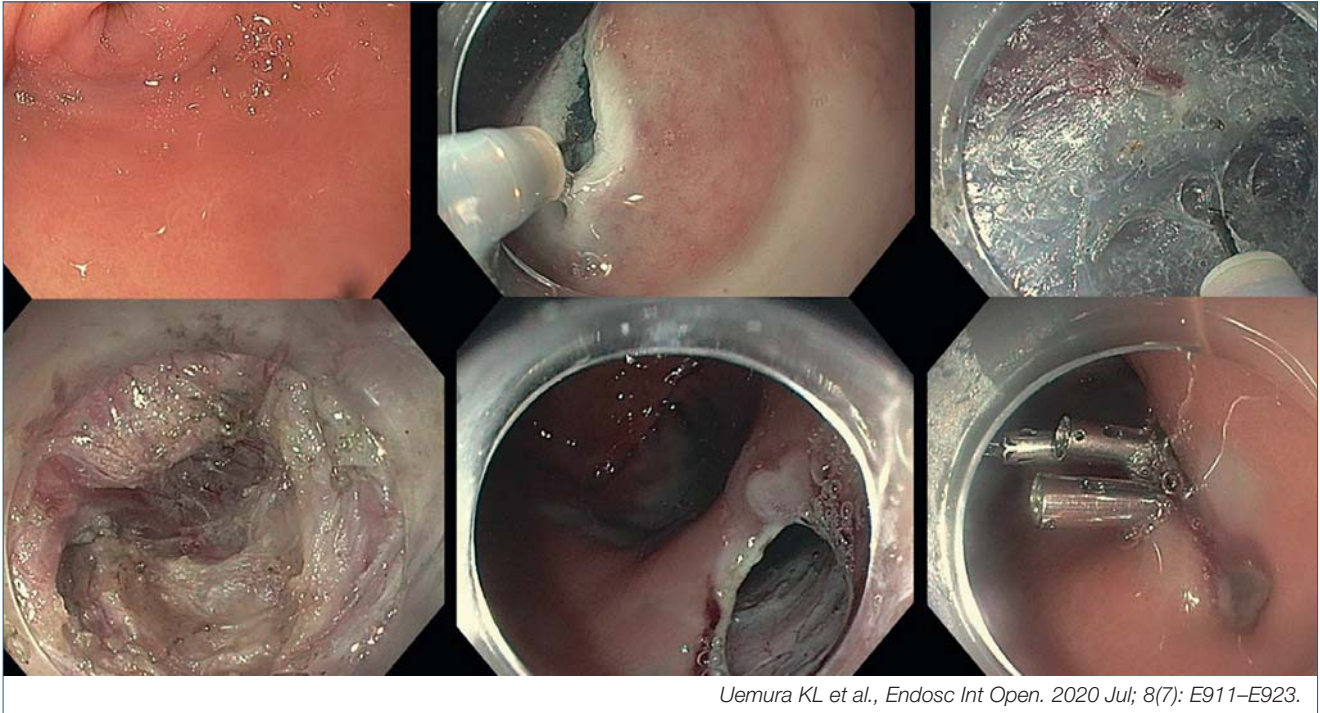
Novel developments in upper intestinal endoscopy – Oliver Pech (Germany)

A systematic review of multi-national studies collected 10.632 patients with esophageal columnar metaplasia (Barrett esophagus/BE) detected during the first index endoscopy for reflux symptoms. This cohort consisted of 80% male gender, mean age 59 years and average BE length of 3.5 cm. The prevalence of low grade (LG)-dysplasia was 10% and of neoplasia (combining HG-dysplasia and adenocarcinoma) was 7%, varying from 4-10%. The authors suggest that a neoplasia detection rate of at least 4% could be used as an endoscopy quality indicator (comparable to the adenoma detection rate in the colon).

Is there over-utilization of surveillance endoscopy in BE patients without dysplasia (NDBE)? Guidelines recommend surveillance endoscopy every 3-5 years in case of NDBE. Endoscopy data of close to 800.000 patients from an American GI Quality improvement consortium registry were analysed: close to 60.000 (some 7.5%) were related to BE. Mean BE length was 2.3 cm, 86% non-dysplastic, 6% indefinite/low grade and 1.5% high grade dysplasia and ~5% missing data. The figure below shows the stunning findings. (Figure 6.)

In 30% there was non-compliance with the guidelines; several reasons including financial incentives may explain the shift to early surveillance. It is perhaps wise at this point to refresh the European surveillance guidelines for NDBE: – irregular Z-line/BE <1 cm: no surveillance; – maximum extent <3 cm: 5 years; – maximum extent <10 cm: 3 years; maximum extent >10 cm: referral to expert center; – beyond age 75 years and no prior dysplasia: no further surveillance.

Many studies have shown that (pre)-malignant lesions are often subtle and difficult to detect during endoscopy. In the upper intestinal tract, up to 25% of mainly early cancers are missed (BE cancers 25%; gastric cancers at least 10%). Could real-time artificial intelligence, either machine learning or artificial neural networking, help in the detection of upper gastrointestinal cancer? A gastrointestinal artificial intelligence diagnostic system was developed based upon ~1 million endoscopic images from over 80.000 chinese patients. The diagnostic performance was equal to that of expert endoscopists. Artificial intelligence using deep neural networking was also evaluated in the prediction of the infiltration depth of esophageal squamous cancer. Overall accuracy was 91% for artificial intelligence compared to 89.6% for expert endoscopists and was shown to reliably differentiate cancer up to sub-mucosal level 1 (which can be curatively treated with sub-mucosal dissection) from deeper infiltrating malignancy. Artificial intelligence has also been evaluated for quality improvement of upper intestinal endoscopy, where often full systematic mapping of the entire stomach surface is not obtained, by monitoring the presence of blind spots. The system was based upon deep convolutional neural networking and deep reinforcement learning and used to monitor the blind spots in 324 Chinese patient videos, compared to the analysis by expert endoscopists. The blind spot rate

Figure 7.: G-POEM – The procedure

Uemura KL et al., *Endosc Int Open*. 2020 Jul; 8(7): E911–E923.

dropped significantly from 22% to 6%, helping to create a more complete photodocumentation report with limited inspection time lengthening from 4.24 min to 5.03 min. It is to be expected that artificial intelligence – based platforms, of which many are in development, will be incorporated in all fields of endoscopy, improving the overall quality, particularly of the less-experienced endoscopist.

Peroral endoscopic pyloromyotomy (G-POEM) has been added to pyloric balloon dilation and Botox injection to the endoscopic therapeutic treatment of severe gastroparesis. The procedure is illustrated in the figure below. (Figure 7.)

Ten studies involving 281 patients were meta-analysed with the [gastroparesis cardinal symptom index] and the [4 hour solid-phase gastric emptying scintigraphic test]. Overall G-POEM was clinically successful, improving gastroparesis symptoms and scintigraphic gastric emptying in these early follow-up studies. The complication rate was limited mainly related to bleeding, pneumoperitoneum and abdominal pain. More evaluations are needed to select the best responders and to clarify the long-term efficacy.

Mortality of acute esophagogastric variceal bleeding varies around 20% at 6 weeks after onset. Data from bleeding registries show that a significant proportion of such patients have a delay of > 24 hours before expert endoscopy was carried out. Is early application, within 2 hours of onset, of hemostatic powder (hemospay) useful as a bridge to more definite endoscopic therapy, carried out within 24 hours after admission, in more stabilized patients? A randomized trial involving 86 Egyptian patients were studied using a combined primary end point of endoscopic hemostasis and clinical hemostasis. The primary endpoint was not achieved in 5/43 of the hemospay

group compared to 12/43 of the control group. Hemospay could be considered as a bridge to definitive treatment with band ligation or injection of cyanoacrylate for gastric varices.

Several studies have evaluated the impact of direct oral anticoagulants (DOACs), which are increasingly prescribed, on bleeding risk related to endoscopy. What follows is a summary of the take-home messages from those studies: - risk of intraprocedural bleeding may be as high as ~5% in low-risk endoscopies with biopsies in patients who did not omit the DOAC morning dose; - delayed bleeding does occur more often when DOAC treatment is resumed earlier than recommended in the European guidelines; - routine peri-endoscopic bridging with heparin substantially increases the risk of bleeding without providing any clinical benefit; - short-term interruption of anticoagulation, as recommended by the European guidelines, appears to be a safe and effective strategy for containing bleeding events and minimising thromboembolic risk.

Novel developments in biliopancreatic endoscopy – Marco Bruno (Netherlands)

Prevention of post-ERCP pancreatitis remains of major concern; definite risk factors are: young age, female gender, suspected Oddi sphincter dysfunction, history of recurrent pancreatitis or previous post-ERCP pancreatitis, and absence of chronic pancreatitis. Preventive measures include: - rectal non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) such as 100 mg indometacin or diclofenac; - protective short 5-Fr pancreatic duct stent; - peri-procedural Ringer-hyperhydration. Comparing dose escalation from 100 mg to 200 mg indometacin was evaluated in a ran-

domized trial involving over 1.000 patients. Indometacin dose escalation did not confer any advantage and the adverse events were also similar. Current practice should therefore be continued according to the 2014 European guidelines.

Despite a multidisciplinary approach, distinguishing between benign and malignant bile duct strictures remains challenging. Pooled literature data of brush cytology show a sensitivity and specificity of diagnosing malignancy of respectively 45% and 99%, and of targeted intraductular biopsy of 48% and 99%. An overview of various combination modalities is shown in the figure below. (Table 1.)

Can detection of genomic alterations in ERCP-obtained biliary specimens be of diagnostic help in detecting malignancy? A 28-gene 'next Gene Sequencing panel' (BiliSeq) was evaluated in 252 patients with indeterminate bile duct strictures. The sensitivity and specificity of BiliSeq for malignant strictures was respectively 73% and 100%. In comparison, sensitivity and specificity for elevated serum Ca19.9 and abnormal histopathology were respectively 76% & 48% and 69% & 99%. The combination of BiliSeq and histopathology increased the sensitivity to 83% and maintained a specificity of 99%. BiliSeq improved the sensitivity of histopathology from 35% to 77% for biliary brushings and from 52% to 83% for biliary biopsies. Among patients with primary sclerosing cholangitis, BiliSeq had a sensitivity of 83% compared to 8% for histopathology. Besides improved diagnostic capability, genetic analysis may also have therapeutic consequences, shown by 2 patients with ERBB2-ampli-

fied cholangiocarcinoma, receiving a trastuzumab-based regimen. All these genomic developments are promising and one may even speculate whether examination of bile collected from the duodenal lumen would be an appropriate substrate for such genetic determinations.

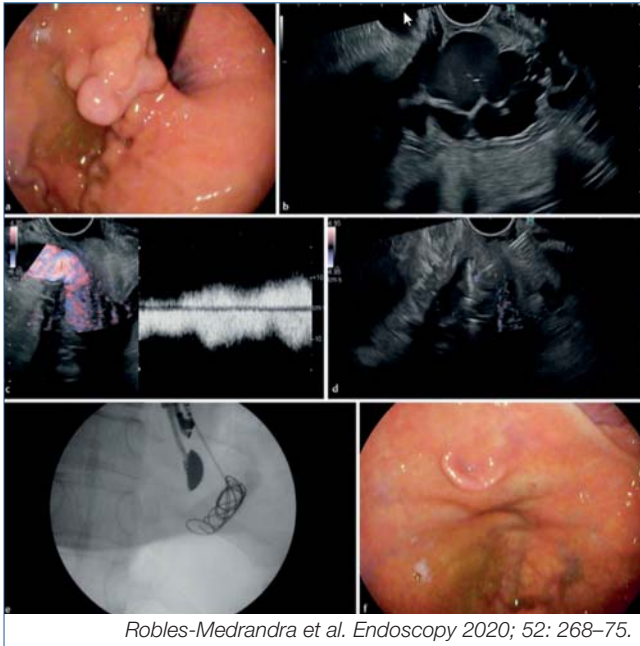
A recurring theme relates to the need for urgent ERCP within 24 hours after admission in predicted severe biliary pancreatitis. Guidelines recommend that: - there is no indication for urgent ERCP in predicted mild pancreatitis; - that urgent ERCP should be performed in patients with gallstone pancreatitis with concomitant cholangitis; and suggest that ERCP might be beneficial in patients with cholestasis but without cholangitis. It is unclear whether urgent ERCP is beneficial in patients with gallstone pancreatitis without cholangitis and without significant cholestasis although this is commonly done in clinical practice. Unfortunately, almost all previous randomised studies had important shortcomings. A recent study re-evaluated urgent ERCP with sphincterotomy in patients with predicted severe acute gallstone pancreatitis. Out of a large group of well over 1.000 acute pancreatitis patients, 232 were randomized to urgent ERCP+sphincterotomy versus conservative treatment. The primary endpoint of combined mortality or major complication dropped from 43% in the conservative group to 32% in the treatment arm in patients with cholestasis whereas the results were the same in patients without cholestasis. The main difference was observed in patients presenting with acute cholangitis. The authors stress that the only indication for urgent ERCP and sphincterotomy is acute biliary pancreatitis (re-

Table 1.: Diagnosis of Indeterminate Bile Duct Strictures State of the Art

Diagnostics of Malignant Biliary Strictures			
Modality	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Reference
Lab markers			
CA 19-9	80	89-90	Hasan et al. (10)
CEA	30-68	78-95	Yoe et al. (12)
Non-invasive imaging			
MRCP	38-90	70-85	Singh et al. (23)
CT	75-80	60-80	Singh et al. (23)
US	90-95	30-70	Kapoor et al. (6)
Invasive Imaging			
PTHC	71	48	Kim et al. (62)
ERCP			
Brushing cytology	23-56	95	Singh et al. (23)
Fluoroscopic biopsy	33-65	95	Singh et al. (23)
Brushing+Fluoroscopic biopsy	60-70	95	Singh et al. (23)
Brushing+bile fluid	84	95	Roth et al. (27)
Brushing+miRNA	54-85	95	Le et al. (29)
Brushing+FISH	50-60	95	Kushnir et al. (31)
Brushing+MP	56	95	Kushnir et al. (31)
Brushing+FISH+MP	66-69	95	Kushnir et al. (31)
EUS-FNA	80	97	Nakai et al. (26)
Cholangioscopy	88,9	97,6	Kulpatcharapont et al. (34)
Cholangioscopy directed biopsy	71-100	96,7-100	Ayoub et al. (33)

Dorrell et al. Diagnostics 2020; 10: 337.

Figure 8.: EUS-guided Coil Embolization & Cyanoacrylate Injection in Gastric Varices versus Coiling alone



Robles-Medrandra et al. *Endoscopy* 2020; 52: 268–75.

ardless of predicted severity or presence of cholestasis) AND cholangitis (characterized by high fever with/without chills, presence of common bile duct stones on imaging or dilated common bile duct or progressive cholestasis for at least 2 consecutive days). Without concomitant cholangitis, the patient can be observed and the ERCP postponed until the pancreatitis attack has subsided.

Very high risk patients with acute cholecystitis may be unfit for (laparoscopic) cholecystectomy. Percutaneous cholecystostomy is usually performed, followed by delayed cholecystectomy once the patient's overall condition has improved. However, many elderly patients suffer from multiple co-morbidities that render them unfit for surgery. Current guidelines do not provide definite recommendations on how to manage such patients. If sepsis cannot be controlled, the gallbladder is usually drained percutaneously, but the optimal management after drainage without the option of cholecystectomy remains undefined. Recently EUS-guided gallbladder drainage has gained attention as a method of internally draining the gallbladder and removing gallstones in high-risk patients. The endoscopic methodology and necessary equipment is comparable to that used for EUS-guided pancreatic cyst/abscess drainage. Several comparative studies have suggested that EUS-guided drainage was associated with improved outcomes compared to percutaneous drainage. Now, also a randomized comparison of EUS-guided versus percutaneous gallbladder drainage has been published. The EUS-guided approach was superior with respect to 30-day and 1-year adverse event rates, recurrent cholecystitis and need for reintervention. Predictors for recurrent acute cholecystitis were age >75; male gender; Charlson comorbidity index >5; severity of initial cholecystitis and prior treatment with percutaneous drainage. This study

therefore adds high level evidence that EUS-guided drainage is to be preferred for unsuitable candidates for cholecystectomy. As the need for such advanced endoscopic procedures will rise, also non-tertiary regional hospitals will have to be involved through facilitating gaining expertise by centralizing patients within the GI team.

Bleeding gastric varices remains a nightmare, usually treated by intravariceal injection of cyanoacrylate with / without additional coils. In a recent study, EUS-guided coil embolization & cyanoacrylate injection of gastric varices was compared to coiling alone in a controlled trial involving 60 patients. The technique is illustrated in the figure below. (Figure 8.)

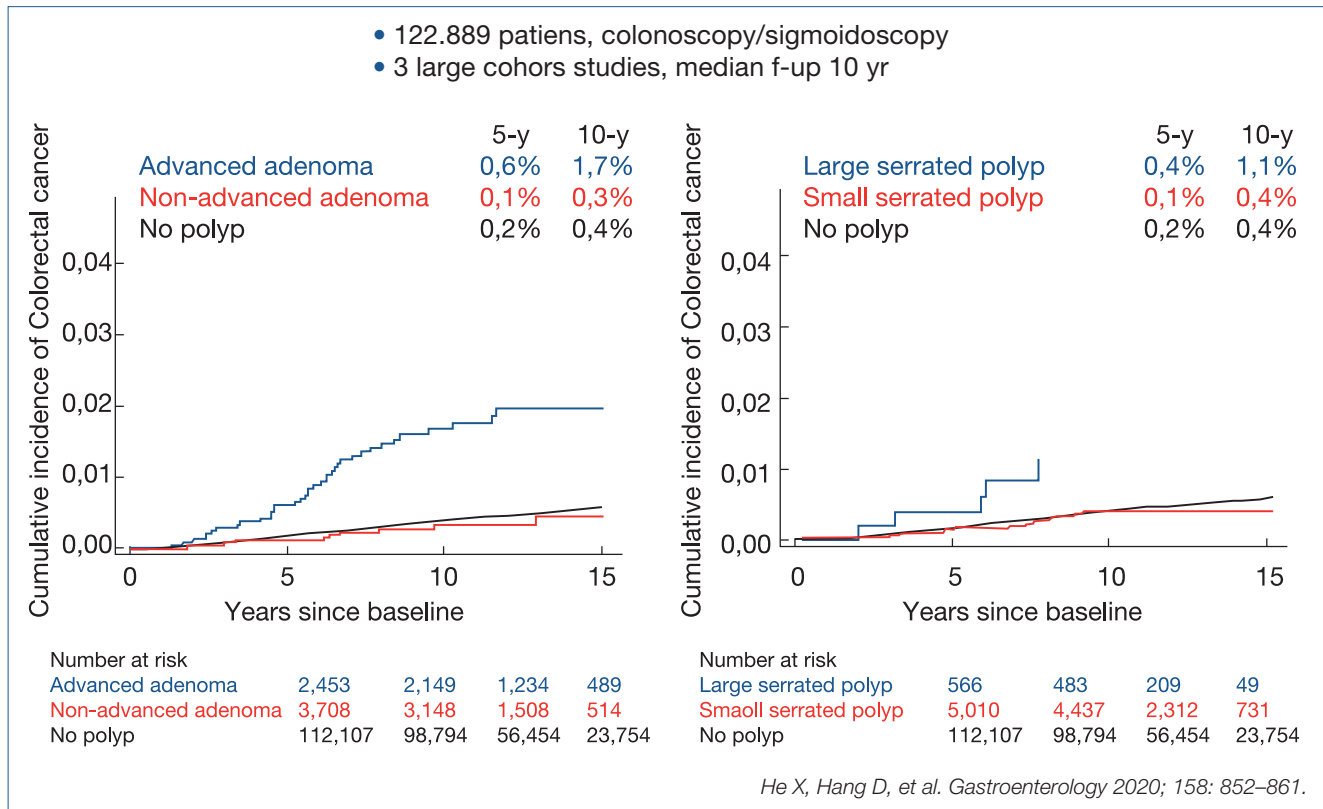
Metal microcoils, up to 0.035 inches and covered with synthetic fibers promote clot aggregation and serve as a scaffold for glue adherence. Technical success and complete obliteration was achieved in almost all patients, but more coils were used in the coiling only arm. The combination of coils and cyanoacrylate was superior in the immediate disappearance of varices, varix re-appearance rate, re-bleeding rate, and reintervention rate. Thus EUS-guided intervention to treat bleeding gastric varices is a valuable technique to complement standard endoscopic therapy and / or emergency TIPS placement. EUS-guided coil embolization combined with cyanoacrylate injection is superior to coil embolization alone because of lower rate of rebleeding and reintervention

Novel developments in lower intestinal endoscopy – Michal Kaminski (Poland)

To find out how much surveillance colonoscopy is needed should essentially been based on the colorectal cancer (CRC) risk after adenomatous and serrated polyp removal. The cumulative incidence of CRC after index polyp removal was analysed in 3 large cohorts with a median follow-up of 10 years as illustrated in the figure below. (Figure 9.)

Patients bearing an advanced adenoma or large serrated polyp at initial endoscopy had a manifestly higher risk for later CRC. Comparable results were also published from a Californian cohort of over 60.000 patients followed-up for ~8 years, also indicating that the CRC risk is highest for patients with advanced adenoma or large serrated polyp. To find out whether the risk profile of adenomatous polyps can be further refined, Polish investigators analysed the data of the large scale Polish CRC screening program involving 236.089 patients followed for a median of ~7 years after index adenoma removal. A comparison was made between traditional advanced adenoma (>10 mm, or HG-dysplasia, or >3, or villous), present in some 40% of their cohort, compared to novel high-risk characteristics [>20 mm or HG-dysplasia] present in some 10% of the adenoma cohort. The cumulative CRC risk was especially high in the latter high-risk patients, reaching a value of 2% after some 10 years. The take-home messages were – that CRC risk is not increased in case of low-risk adenomatous / serrated polyp in contrast with the increased risk for high-risk adenoma, especially when the novel criteria are used and

Figure 9.: Risk of CRC after adenoma and serrated polyp removal



– that 1 surveillance endoscopy already leads to a ~50% risk reduction, irrespective of the baseline polyp characteristics.

Polyp removal via snare polypectomy of endoscopic mucosal resection (EMR) is not without shortcomings: on average, resection is incomplete in about 10% but up to 30% after piecemeal EMR and there is a risk of delayed bleeding in 5-10% after large EMR. Incomplete polyp resection is considered to be responsible for at least a quarter of the so-called interval CRCs. The usefulness of additional coagulation of the mucosal defect margin was

evaluated in a controlled trial, as illustrated in the figure below showing a substantial reduction of the recurrence rate. (Figure 10.)

The efficacy of clipping the defect to decrease the risk of bleeding after removal of large laterally spreading lesions was evaluated in 919 lesions, larger than 20 mm. Complete clip closure of the defect was possible in 68% with a median of 4 clips. The risk of post-procedure bleeding decreased overall from 7.1% to 3.5% and was especially obvious for proximal polyps, decreasing the bleeding rate from 9.6% to 3.3%. Similar results were obtained in another trial evaluating clipping in 235 large laterally spreading lesions. Delayed bleeding decreased overall from 12.1% to 5.1% but to 1.5% when complete closure of the defect was possible in over half the patients. A meta-analysis, involving 7.197 large polyps, treated by EMR, comparing clipping versus control showed a decrease of post-procedure bleeding from 10% to 3.8% for large and proximal lesions, but no significant effect for small and distal polyps. Prophylactic clipping is therefore only indicated for proximal large spreading lesions leading to a 60% reduction in delayed bleeding.

Artificial intelligence also entered the field of colonic endoscopy. Several systems are being developed and evaluated. The CAde system, alerting the endoscopist by drawing a box around a suspicious polyp together with a beep signal, was evaluated in over 1.000 patients. The polyp detection rate in the computer-aided detection group was 52% versus 37% in the sham group. The corresponding adenoma detection rates were 34% and 28% and adenomas detected per colonoscopy were 0.58 vs. 0.38, a 1.53 fold change. Another study shown below gave comparable results. (Figure 11.)

Figure 10.: Thermal ablation of mucosal defect margin

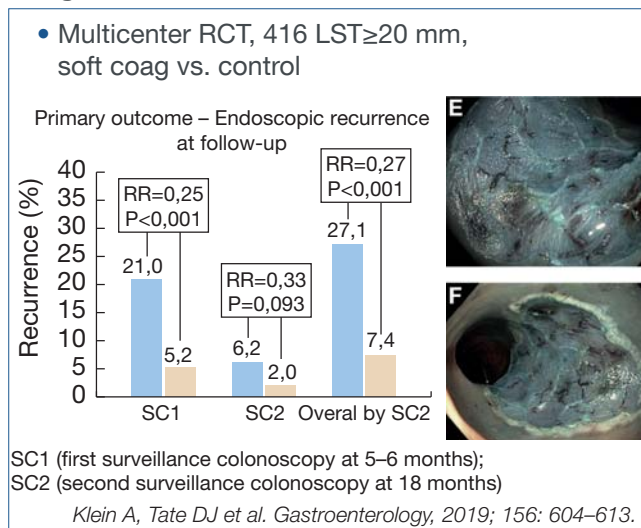
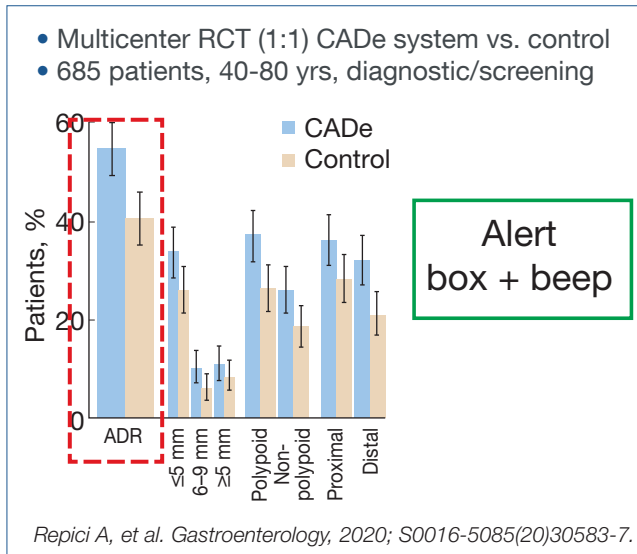


Figure 11.: ADR improvement with AI



A meta-analysis, comparing the CADe system versus control in over 4.000 patients resulted in a pooled adenoma detection rate of 36.6% vs. 25.2%.

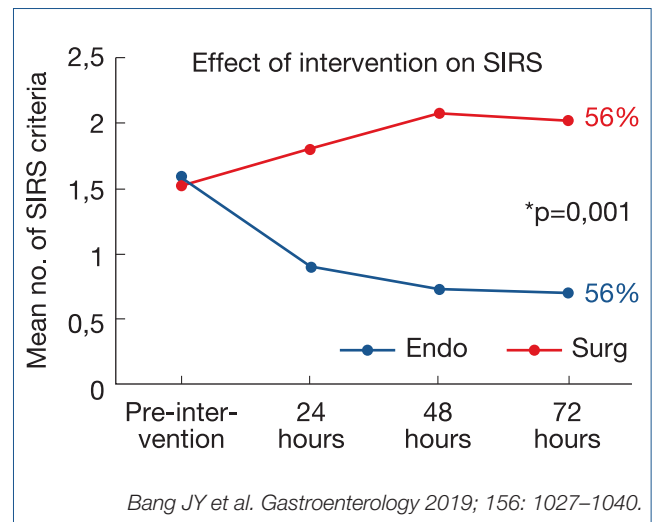
The ENDOANGEL system was evaluated in ~700 patients and compared to controls; the adenoma detection rate was 16% with the ENDOANGEL-assisted colonoscopy versus 8% in the control group. The AGC (automated quality control) system was evaluated in 659 patients and revealed an adenoma detection rate of 28.9% versus 16.5% in the control arm. It is obvious from all those studies that artificial intelligence will become established in helping the endoscopist in polyp detection and automated evaluation of procedural quality.

There is still some controversy regarding the optimal timing of endoscopy for acute lower gastrointestinal bleeding. In a randomized study, early (<24 hours) was compared to elective (24-96 hours) colonoscopy in 170 patients with – hematochesia (x 3/8 h), – requiring transfusion or shock. No significant differences were found with respect to detection of stigmata of recent hemorrhage, rebleeding rate and transfusion requirement. Similar findings were obtained in a recent meta-analysis, confirming that elective colonoscopy between 24 and 96 hours does not increase the risk of rebleeding, the need for transfusion, the finding of stigmata and does not increase all cause mortality.

Novel pancreatic developments – Peter Layer (Germany)

Obesity, particularly visceral obesity as estimated by measuring girth width, is a significant risk factor for a severe course of acute pancreatitis. A meta-analysis, evaluating some 10.000 patients revealed that a BMI >30 carried a 3-fold higher risk for organ complications and mortality. Peri-pancreatic visceral fat necrosis and lipotoxicity generates a massive release of cytokines and chemokines via adiponectin and unsaturated fatty acids and other toxic compounds, contributing to pulmonary, cardiovascular and renal organ failure. Also, pre-existent diabetes substantially raises the risk for locoregional complications, renal failure

Figure 12.: AP With Infected Necrosis: Minimally Invasive Surgery vs. Endotherapy



and mortality as shown in a meta-analysis involving 355.000 patients with acute pancreatitis. The mechanisms involved remain utterly complex and insufficiently understood.

In previous highlights, the paradigm switch from open necrosectomy to step-up strategy in the management of infected necrotizing pancreatitis has been described and has been accepted as standard therapy in many countries. Initial/early surgery with necrosectomy is associated with a clearly poorer outcome compared with conservative management with individually-adapted step-up strategy: - conservative, where possible; - percutaneous drainage, where necessary; - endotherapeutic debridement, where feasible; - minimally invasive surgical necrosectomy. This overall strategy was confirmed in a recent American retrospective cohort comparing initial open surgical necrosectomy versus a step-up strategy, showing a decrease in mortality from 17% to 6% and a 90-day mortality from 22% to 9%. Also, minimally invasive surgery has been compared to endotherapy in a randomized trial with 66 patients with infected necrosis. Combined mortality and severe complications decreased from 73% to 44% and fistulas from 28% to 0%. The evolution of sirs is shown in the figure below. (Figure 12.)

The beneficial effects of a step-up approach for acute pancreatitis with infected necrosis have also been evaluated after a follow-up period of 86 months in the Dutch trial, comparing open necrosectomy versus step-up. Longterm combined mortality and severe complications decreased from 73% to 44%, incisional hernias from 53% to 23%, pancreatic exocrine insufficiency from 56% to 29% and diabetes from 64% to 40%. There were no significant differences with respect for need for re-intervention, recurrent acute pancreatitis and chronic pain. Based upon all the available studies, we may confidently state that a conservative step-up approach is the current strategy of choice.

Previous highlights stressed the importance of early cholecystectomy in patients with biliary pancreatitis. This was confirmed in the analysis of an American national database of over 40.000 patients with biliary pancreatitis of whom 53% were treated with early cholecystectomy. Relapse of acute

pancreatitis within 30 days after onset of biliary pancreatitis dropped from 15% to 6.5% with early cholecystectomy. It is now well documented that patients with biliary pancreatitis should receive early cholecystectomy preferably during the same initial hospitalisation or whenever early feasible. The clinical manifestations of chronic pancreatitis are quite variable, presenting mainly as bouts of acute inflammation, or progressive fibrosis, duct obstruction and calcification causing persistent abdominal pain, or chronic parenchymal destruction with diabetes and malabsorption not only of lipid soluble vitamins, but also of minerals such as zinc and magnesium. It would appear that alcohol and smoking are the main drivers of the variability of the clinical outcome as illustrated in a large Scandinavian study involving over 1.000 patients (55% alcohol; 53% smoking; 36% combination). Alcohol was mainly involved in the dominant inflammatory phenotype whereas smoking was dominant in the fibrotic and parenchymal destructive phenotype. Thus the individual pathomechanisms (alcohol and / or smoking) are major determinants of the phenotypic clustering of the disease manifestations. As published in earlier highlights, there is a subgroup of autoimmune pancreatitis patients that does not respond satisfactorily to therapy with corticosteroids and /or immunosuppressants, but does respond to rituximab (anti B-lymphocyte) within over 80% initial complete and in ~50% long-term remission. Whether maintenance rituximab therapy is indicated after the induction therapy to further reduce the relapse rate was retrospectively analysed in 43 patients with a follow-up of ~30 months. The relapse rate dropped from 45% to 11% with maintenance therapy

but the clinically-relevant infection rate rose from 0% to 21% respectively. Any therapeutical decision is confronted by the challenging 'beneficial/adverse' balance, stressing the need for individualised therapeutic decisions. As pancreatic cancer is rising and precursor lesions such as IPMN (intraductal papillary mucinous neoplasia) become increasingly important, it seems justified to summarize the consensus management strategy, based upon worrisome features and high risk features, published in Gut and illustrated below. (Figure 13.) There is some controversy whether continued surveillance is necessary after IPMN resection. A Japanese study followed 179 patients for 5 years after main duct IPMN resection, of which 14% had HG-dysplasia and 23% cancer. In the pancreatic remnant, malignancy developed in 12%, mainly in those who had cancer in the initial IPMN resectate. These data support the view that continued postoperative surveillance is warranted, especially after resection of IPMN with HG-dysplasia or cancer. Pancreatic cancer is steadily increasing and is now the third cause of all cancer deaths. Currently, there is no basis for screening the general population but screening is recommended for individuals with increased risk: familial risk or mutations of BRCA1/2, P16/CDKN2A, STK11/LKB1, PRSS1. Surveillance is usually done by alternating yearly EUS and MRI from the 50th year on or 10 yrs before the age of the youngest afflicted relative. Because the prognosis of symptomatic pancreatic cancer remains dismal, there is rising interest in detecting potential early alarm signs such as idiopathic acute pancreatitis, incidental suspicious imaging findings, incidental elevated

Figure 13.: State of the Art Management of IPMN

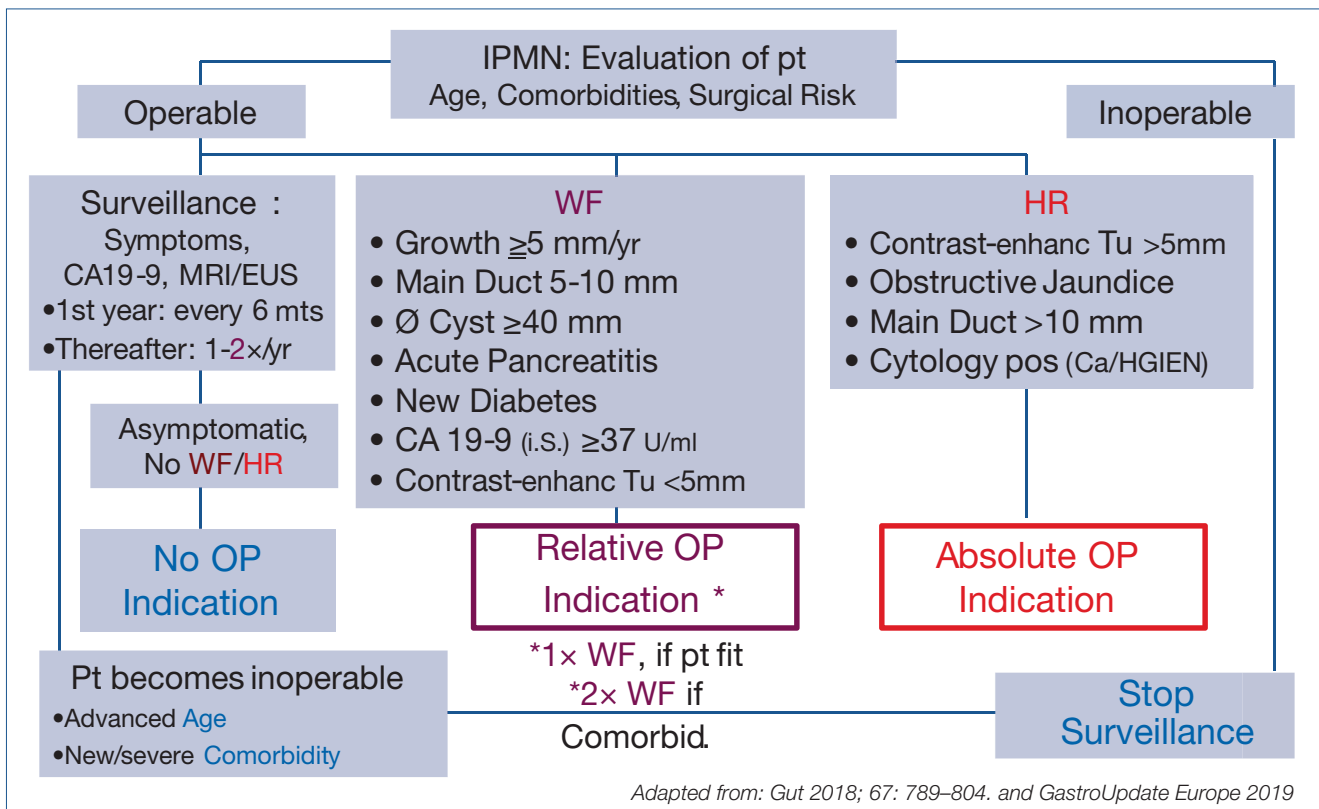
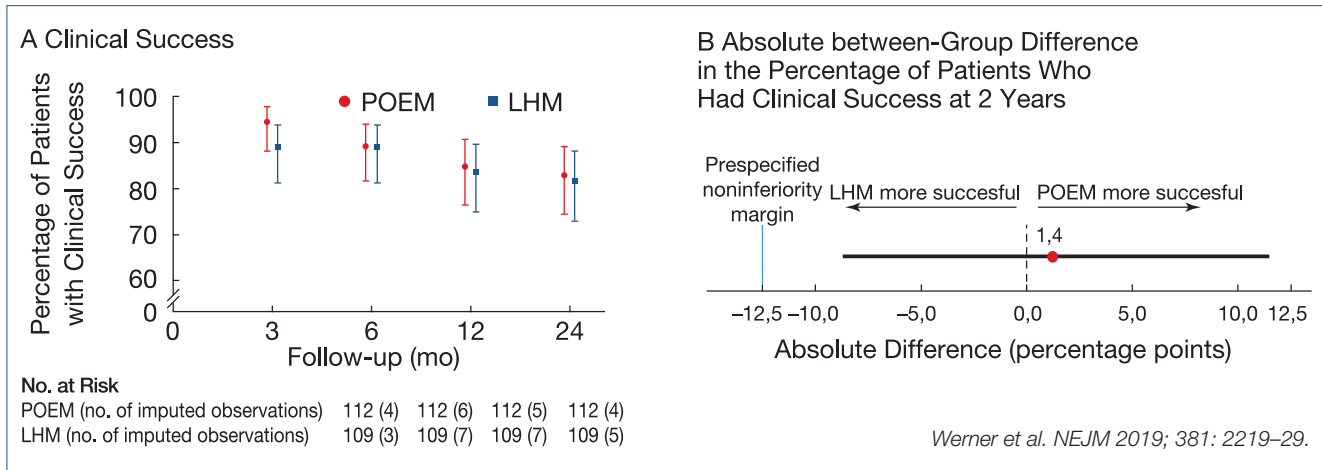


Figure 14.: Achalasia: Peroral endoscopic myotomy vs. surgery



lipase, new onset of diabetes mellitus and alteration in the pattern of pre-existing diabetes. An incidentally detected raised lipase, combined with symptoms suggesting a pancreatic disorder or persisting after 4 weeks follow-up requires MRI/EUS examination. If no abnormalities are found, no further surveillance is warranted for this 'benign hyperenzymemia'. Perhaps clinically more important is the development of 'new onset of diabetes' as an early sign of pancreatic cancer, especially when associated with weight loss. Occult diabetes may precede overt pancreatic cancer detection up to 3 years. The cause of the hyperglycemia may well be a paraneoplastic phenomenon, related to excessive cytokine? or adrenomedullin? release, leading

to insulin resistance. Interestingly, in some 40% of such patients, the diabetes disappears after resection of the tumor. Also, long-standing pre-existent diabetes raises the risk for pancreatic cancer, and particularly unexplained instable hyperglycemia and weight loss should alert the clinician to the need for detailed imaging studies.

Novel developments in motility and functional disorders – Jan Tack (Belgium)

There are now 3 roughly comparable methodologies for the treatment of esophageal achalasia: pneumatic dilatation; (laparoscopic) Heller myotomy; peroral endoscopic

Figure 15.: Functional dyspepsia: Efficacy of prokinetics

	Primary mode(s) of action	Proposed foregut effects				
		Antiemetic	Gastric emptying	Visceral sensitivity	Antral motility	Fundic accommodation
Metoclopramide	D ₂ antagonist 5HT ₄ agonist	✓	↑	↓	↑	
Cisapride, Mosapride	5HT ₄ agonist 5HT ₃ antagonist		↑		↑	↑
Prucalopride Tegaserod	5HT ₄ agonist		↑		↑	↑
Domperidone	D ₂ antagonist	✓	↑	↓		
Itopride	D ₂ antagonist Cholinesterase inhibitor	✓	↑		↑	
Levosulpiride	D ₂ antagonist	✓	↑	↓	↑	
Erythromycin	Motilin agonist		↑	↑	↑	↓

Pittayanon et al. Am J Gastro 2019; 114: 233–243.

esophageal myotomy (POEM). A recent controlled trial of 43 patients showed that surgery was superior to a single pneumodilation during a 10-year follow-up but a previous large European trial, in which one repeat dilation was allowed, showed equivalent results. POEM has now also been compared to surgery in a multicenter trial, involving over 200 patients. (Figure 14.)

The main difference between endoscopic vs. surgical myotomy was the 44% incidence of reflux esophagitis after POEM, compared to 29% after surgery.

Functional dyspepsia is, according to the Rome IV definition subdivided in – postprandial distress syndrome (PDS) and – epigastric pain syndrome (EPS). Prokinetic drugs do play a role, although modest, in the therapy; as summarized below the proposed foregut effects of the pro-motility drugs do differ. (Figure 15.)

A systematic review of some 30 trials, often of rather somewhat inferior quality, revealed symptom improvement of close to 20% with a NNT of 7. Overall, these results are rather sobering. New is a formulation of microspheres of menthol and caraway oil, previously shown to have analgesic effects. This was evaluated in a controlled trial involving 95 dyspeptics which showed led to rapid symptom relief, especially in PDS patients. Will this drug be useful for intermittent use, if well tolerated?

Gastroparesis, or delayed gastric emptying, in the absence of mechanical obstruction, measured by scintigraphy or breath testing, and occurring with or without diabetes

remains a difficult therapeutic challenge. Essentially, only in prokinetic studies where an optimal emptying test was used could symptom improvement in parallel with gastric emptying improvement been shown. New is a recent controlled cross-over trial with 2 mg/d of prucalopride (5HT₄ agonist) which showed a clear reduction of the cumulative meal-related symptom score. New is also the evaluation of the neurokinin 1 (NK1) receptor antagonist tradipitant, evaluated in 152 gastroparesis patients, showing significant improvement in nausea severity score and other gastroparesis core symptoms. These results are comparable to previous outcome data with aprepitant, indicating that symptomatic control of nausea and vomiting may be another approach to treat gastroparesis.

The previously published overall management algorithm of irritable bowel syndrome (IBS), shown in the figure below, is in essence still valid. (Figure 16.)

Treatment with peppermint oil was recently shown to induce moderate improvement of abdominal pain when used in a small intestinal, but not in an ileocolonic release form.

A bimodal release form of ondansetron (5HT₃ antagonist) was evaluated in 127 diarrhea predominant IBS patients, showing improvement in stool consistency and abdominal pain.

A systemic review of several low-FODMAP diet studies revealed an overall benefit in some 31% of IBS patients.

Worth mentioning is the intriguing finding that 70% of IBS patients may display an acute reaction to luminal food al-



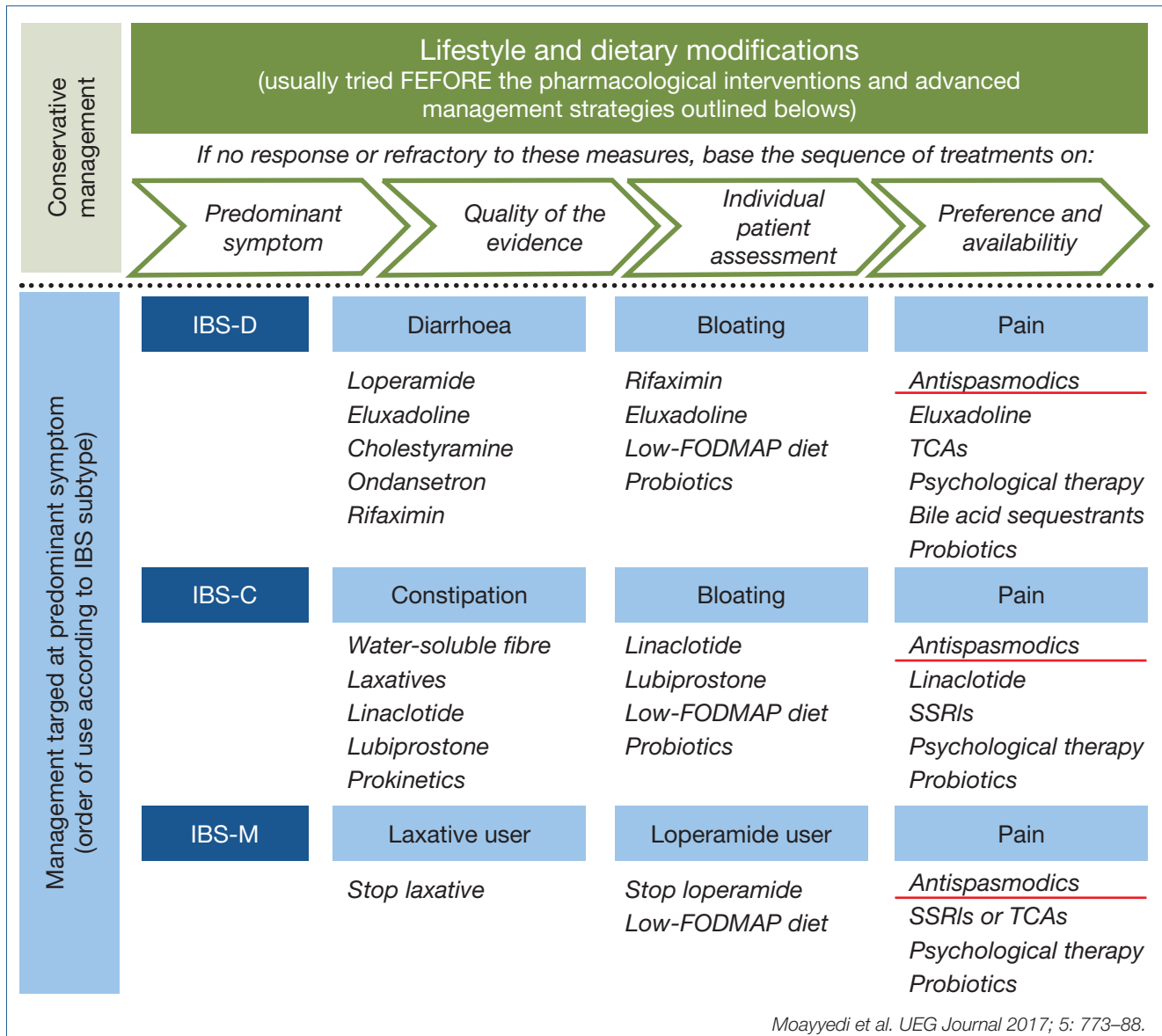
Van, ami nem várhat!

Enzimpótlás azonnal Lactase rágótablettával

térítési díj: 100 db / 2183 Ft*

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

Figure 16.: Irritable bowel syndrome: Management algorithm



lergen challenge, with wheat as the main trigger. This was nicely detected by using mucosal endomicroscopy showing damage and leakage of IV administered fluoresceine after allergen challenge. This was accompanied by signs of eosinophilic infiltration and mucosal barrier impairment. An exclusion diet, based upon such endoscopic evaluation may perhaps have the potential of providing a therapeutic advice. This study indicates again that considering IBS only as a so-called 'functional' disorder becomes untenable. We are just at the beginning of disentangling the complexities of allergic, microbial, barrier, hormonal, immune and neuronal -related alterations as the organic substrate of such 'functional' disorders. More than ever, ambitious interaction between basic scientists and clinical investigators is mandatory to advance our discipline, the only way forward to further personalized patient care. These narrative highlights cover only part of the lectures presented at the Gastro Update Europe 2020 virtual meeting. 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. Footnote: Meeting report of Gastro Update Europe 2020, September 4–5, 2020. This meeting report has been or will be published in full or in part in the following journals: Gastroenterologie a hepatologie, Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology, Arab Journal of Gastroenterology, Experimental and Clinical Gastroenterology and Gastroenterologia Kliniczna.

About Gastro Update Europe
The 7th edition of this CME-certified event took place in September, updating delegates on recent developments across the broad spectrum of gastroenterology. European leaders, whose expertise lie in areas, such as endoscopy, hepatology, small bowel diseases, oncology

and much more, spent two compact days summarizing international literature and presenting the most recent cutting-edge developments. The scientific program and speakers were determined by the Scientific Board: Peter Layer (Israelitisches Krankenhaus, Hamburg, Germany), Jaroslaw Regula (Institute of Oncology, Warsaw, Poland), Jan Tack (University Hospital, Leuven, Belgium), and Guido Tytgat (Amsterdam UMC, Amsterdam, Netherlands).

In particular, trial and study results published in peer-reviewed journals during the past year were discussed and practical, relevant take-home messages were presented, with the goal of impacting daily patient care in a positive way.

Gastro Update Europe 2021 – June 11 & 12, 2021
www.gastro-update-europe.eu

Presentations Reviewed:

- Professor Peter Malfertheiner (Oesophagus/Stomach/Duodenum)
University of Magdeburg – Magdeburg
peter.malfertheiner@medizin.uni-magdeburg.de

- Professor Gerhard Rogler (Small Bowel Diseases and GI Infections)
University Hospital – Zurich
gerhard.rogler@usz.ch
- Professor Jaroslaw Regula (Large Bowel)
Institute of Oncology – Warsaw
jregula@coi.waw.pl
- Professor Oliver Pech (Endoscopy II: Upper & Novel GI Developments)
St. John of God Hospital – Regensburg
oliver.pech@t-online.de
- Professor Marco Bruno (Endoscopy I: EUS, ERCP)
St. John of God Hospital – Regensburg
m.bruno@erasmusmc.nl
- Professor Michal Kaminski (Endoscopy III: Lower GI)
Institute of Oncology – Warsaw
mfkaminski@coi.waw.pl
- Professor Peter Layer (Pancreas)
Israelitisches Krankenhaus – Hamburg
p.layer@ik-h.de
- Professor Jan Tack (Motility & Functional Disorders)
Leuven University Hospital – Leuven
jan.tack@med.kuleuven.be

Irodalom

References can be found in the editorial office or at www.gastronews.olo.hu.

KAPSZULA
Gelsectan®
A BÉLFUNKCIÓ HELYREÁLLÍTÁSÁRA
Bioprotektív filmréteggel

Goodwill
30 kapszula
Gelsectan®
A BÉLFUNKCIÓ HELYREÁLLÍTÁSÁRA

Új fejezet A MUKOPROTEKCIÓBAN

Kiemelt javallatok:

- irritábilis bél szindróma **IBS**
- bél túlérzékenység fennállásakor
- bizonyos gyógyszerek bevétele után
- 1–2 kapszula naponta 2x szükség esetén*

Gelsectan® 30x

Rendeltetés: A Gelsectan® kapszula a bélműködés helyreállítására és a krónikus vagy kiújuló hasmenés, haspuffadás, fájdalom, felfúvódás és bélgázképződés tüneteinek enyhítésére vagy megelőzésére szolgál olyan betegeknél, akik az irritábilis bél szindróma (IBS) okozta bélműködési rendellenességekben szenvednek, melyek összefüggésben állhatnak a bél túlérzékenységével vagy bizonyos gyógyszerek szedésével. **Kiszérelés:** Buboréksomagolás, tartalma: harminc kapszula felnőttek számára. **Összetétel:** Xiloglükán, borsófehérje és szőlőmagkivonat, xilo-oligoszacharidok, magnézium-sztearát (növényi eredetű) és amorf lecsapott szilícium-dioxid. **Használati utasítás:** A kapszulát folyadékkal nyelje le.

***Adagolás:** A tünetek súlyosságától függően 1 vagy 2 kapszula naponta kétszer (reggeli és vacsora előtt) 2–4 hétig. Szükség esetén a kezelés folytatható. Amennyiben termékünk alkalmazása során „nem kívánt eseményt” észlel, kérjük, 24 órán belül jelentse a pharmacovigilance@goddwillpharma.com e-mail címen vagy a +36 30 2222763 telefonszámon.
Dokumentum lezárva: 2021.03.04. GW01317



Melyek a krónikus gyulladással járó bélbetegek rizikótényezői a súlyos lefolyású COVID-19 betegségre?

Molnár Tamás dr.

SZTE ÁOK, Belklinika, Gasztroenterológia Osztály, Szeged
Correspondence: molnar.tamas@med.u-szeged.hu

A kérdéssel a SARS-CoV-2-járvány első, tavaszi hulláma során több előadásban foglalkoztunk, és az első közlemények adatai alapján próbáltunk állást foglalni a különböző hatásmechanizmusú szerekkel kezelt gyulladással járó bélbetegek rizikójáról. Ezt annak tudatában tettük, hogy a gyulladással járó bélbetegségben (inflammatory bowel disease, IBD) szenvedők jelentős része immunmoduláns kezelést kap, és a korábbi adatok alapján ismert, hogy a kortikoszteroidok, immunszuppresszív szerek (azatioprin, methotrexat), anti-TNF (tumornekrózisfaktor-ellenes) biológikumok és JAK-bénítók szedése mellett gyakoribbak a bakteriális és vírusos fertőzések, amelyek akár tüdőgyulladás klinikai képében is megjelenhetnek. Emiatt feltételezhető volt a gyakoribb megfertőződés és a súlyosabb lefolyás az immunszuppresszív bélbetegek körében, azonban a kezdeti eredmények ez ellen szóltak. Már a járvány első hulláma idején elkezdődött az adatgyűjtés a Surveillance Epidemiology of Coronavirus Under Research Exclusion for Inflammatory Bowel Disease (SECURE-IBD) regiszteren keresztül, amelyet az International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease, a Crohn's & Colitis Foundation (United States), a North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, a European Crohn's and Colitis Organisation, a Pan American Crohn's and Colitis Organization és az Asian Organization of Crohn's & Colitis szervezetek támogattak. A megjelent közleményben (1) 525 esetről számoltak be, míg az UEGW- (United European Gastroenterology Week) prezentáció során negyven országból 959 beteg adatait elemezték, a következőkben az utóbbit mutatjuk be röviden.

A betegek átlagéletkora 43 év volt, enyhe férfi túlsúly volt észlelhető, a fertőzöttek 57%-ának Crohn-betegsége volt. A betegség aktivitása 1,7%-ban nem volt ismert, a többi beteg mintegy 60%-a remisszióban volt, az enyhe és súlyos aktivitás pedig közel azonos arányban fordult elő. A koronavírus-fertőzés kimenetele a gyulladással járó bélbetegek között a következő volt: hospitalizációra szorult a betegek 33,4%-a; intenzív osztályos ellátást igényelt 6,5%; 5%, azaz minden huszadik regisztrált beteg gépi lélegeztetésre szorult, és 3,9% elhunyt. A fenti paraméterek (ITO-s igény, lélegeztetés, halál) alapján

súlyos lefolyású COVID-19 betegség a fertőzöttek 9%-ában fordult elő. A fertőzött gyulladással járó bélbetegek életkor-standardizált mortalitási arányát összehasonlították Kína, Olaszország és az Egyesült Államok populációs adataival, és ez valamennyi összehasonlításban emelkedett volt: 2,02, 1,66 és 1,86. Hétköznapi nyelvre lefordítva a gyulladással járó bélbetegek halálvesztésének esélye a fenti országokban élő, hasonló korú átlagemberhez viszonyítva 60-100%-kal emelkedett volt. A súlyos lefolyású COVID-19 prediktora az idős kor, a társbetegségek megléte és az aktív bélbetegség miatt alkalmazott kortikoszteroid kezelés volt. Az anti-TNF típusú biológikumok alkalmazása nem bizonyult rizikófaktornak.

Azt gondolom, hogy az életkor és a komorbiditás negatív hatását nem kell magyarázni, azonban a kortikoszteroid-kezelés esetén felmerülhet a kérdés: hogyan fokozhatja a súlyos lefolyást egy olyan terápia, amelyet rutinszerűen alkalmaznak a súlyos COVID-19-betegek ellátása során? A SARS- és a MERS-infekciók adatainak metaanalízise alapján a kortikoszteroid elvi előnnyel rendelkezhet a szisztémás fertőzés, a citokinvihar kezelésében, azonban ezt a tényeket nem feltétlenül igazolják. Az adatok lassult vírusclearance-t igazoltak, valamint súlyos szövődéseket a túlélőkben, miközben az elvi előnyös hatást a gyakorlatban nem sikerült kimutatni (2). Nyilvánvaló, hogy a nemzetközi, regiszteralapú tanulmánnyal kapcsolatban felmerülhet több, a statisztikai elemzést nehezítő hiba lehetősége (súlyosabb esetek gyakoribb lejelentése, enyhe tünetek esetén elmaradt tesztelés stb.), azonban a közel 1000 beteg vizsgálati eredményeinek szisztémás feldolgozása mégis megbízhatóbb adatokat szolgáltathat a klinikai gyakorlat számára, mint a korábbi kis esetszámú kohorszok. A második generációs biológikumok biztonságosságáról a kis esetszám alapján nem lehetett egyértelműen nyilatkozni.

Összegezve tehát, a gyulladással járó bélbetegek esetén a fertőzés súlyosabb lefolyású lehet, és magasabb halálvesztéssel járhat. Az IBD járvány alatti gondozásának kulcsa a szteroidmentes remisszió fenntartása, amelynek eléréséhez többek között a hatékony anti-TNF kezelések zökkenőmentes folytatása vezethet.

Irodalom

1. Brenner EJ, Ungaro RC, Geary RB, et al. Corticosteroids, But Not TNF Antagonists, Are Associated With Adverse COVID-19 Outcomes in Patients With

Inflammatory Bowel Diseases: Results From an International Registry. *Gastroenterology*. 2020; 159(2): 481–491. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.032
2. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020; 395: 473–475. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2

Gastro Update Europe 2021

8th European Update Congress in Gastroenterology

VIRTUAL 11 – 12 June 2021

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

The one educational meeting you cannot miss!

Scientific Board

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

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



Oesophagus / Stomach / Duodenum
Peter Malfertheiner, Germany



Hot Topic: Recent Advances in Nutrition
Tim Vanuytsel, Belgium



IBD
Geert D'Haens, Netherlands



Endoscopy I: ERCP, EUS
Marco Bruno, Netherlands



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



Endoscopy III: Lower GI
Michal Kaminski, Poland



Small Bowel Diseases & GI Infections
Gerhard Rogler, Switzerland



Large Bowel
Jaroslaw Regula, Poland



Hepatology I
Thomas Berg, Germany



Hepatology II
Frederik Nevens, Belgium



Oncology
Michel Ducreux, France



Pancreas
Peter Layer, Germany



Motility and Functional Disorders
Jan Tack, Belgium

Media Partner

Karger

Congress Host

medupdate
europe

A famotidin szerepe a COVID-19-fertőzés kezelésében

Tények, gondolatok

Altorjay István dr.

Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Gasztroenterológiai Tanszék, Debrecen

Correspondence: altorjay@med.unideb.hu

A SARS-CoV-2 vírus által okozott világjárvány egy éve indult. A betegség tünetei döntően légútiak, azonban a betegek közel egyharmada emésztőszervi problémákat is tapasztal. A súlyos klinikai állapotú betegek kezelésében számos gyógyszert kipróbáltak, ezek közül a hisztaminreceptor-blokkolók, főként a H₂-receptor-antagonista famotidin előnyös hatását viszonylag korán leírták, a pontos mechanizmus azonban még mindig nem ismert. Azóta klinikai vizsgálatok mellett számos kísérletes laboratóriumi vizsgálat is történt a feltételezett direkt antivirális hatás igazolására, de az eredmények nem meggyőzőek. Úgy tűnik, hogy a famotidin előnyös hatása talán inkább a H₂-receptorok által közvetített immunmodulációs hatásban, a hízósejtek hisztamin-citokin release-ének módosításában keresendő, de az széles körben elfogadott, hogy alkalmazása a COVID-19-fertőzés klinikai kezelése során előnyös lehet.

KULCSSZAVAK: COVID-19 betegség, hisztamin, H₂-receptor-antagonista, famotidin

Possible role of famotidine in the treatment of COVID-19 disease – facts and proposals

The pandemic caused by SARS-CoV-2 virus has started one year ago. The leading symptoms are pulmonary problems, but around 30% of the patients also have gastrointestinal involvement. For the treatment of patients in severe clinical condition lot of drugs have been tested, among others also histamine receptor antagonists. Especially the H₂ receptor antagonist famotidine was found to be of good effect in reducing the severity of COVID-19, although the exact way of action has not been clarified yet. Both clinical trials have started and also laboratory investigations carried out to search for a direct antiviral effect, but no convincing result up-to now. It seems more probable, that the beneficial effect of famotidine is the consequence of inhibition of H₂ receptor mediated mast cell activation and histamine-cytokine release involved in clinical picture of COVID-19.

KEYWORDS: COVID-19 disease, histamine, H₂ receptor antagonist, famotidine

Bevezetés

A SARS-CoV-2 vírus által okozott COVID-19 betegséget 2020 márciusában nyilvánította világjárvánnyá a WHO. A betegség domináló tünetei légútiak, de a betegek közel 30%-a számolt be emésztőszervi tünetekről is, túlnyomó többségben a légúti tünetek mellett, mindössze 4%-ban találtak olyanokat, akiknek csupán tápcsatornai panaszai voltak (1). Egy kínai tanulmányban a betegek közel 20%-ában a hasmenés volt az első tünet, ami akár 2 hétig is elhúzódott, napi átlagosan ötszöri székletürítéssel, láz a betegek 2/3-ában kísérte a hasmenést, és érdekes megfigyelés volt az, hogy ezek a betegek néhány nappal később jelentkeztek, és a vírusmentesség elérése is tovább tartott, a székletben 70% fölött sikerült kimutatni a vírust PCR segítségével (2).

Gyógyszerek a COVID-19 kezelésére

A COVID-19 kezelése során alkalmazott gyógyszereknek is lehetnek tápcsatornai mellékhatásai, így alkalmazott antibiotikumok, gyulladáscsökkentők hozzájárulhatnak a hasmenés fokozódásához, másrészt okozhatnak májenzimemelkedést is. Az intenzív osztályokon alkalmazott szteroid-, dexametazonkezelés, valamint az antikoaguláns-kezelés során tápcsatornai vérzés fordulhat elő, ennek kivédésére, illetve kezelésére mindenképpen jobb a protonpumpagátló készítmények alkalmazása, annak ellenére, hogy a hisztamin-2-receptor-blokkoló famotidin mellett az egész betegség enyhébb lefolyását írták le, de az említett vérzéses szövődmények kivédésére a PPI alkalmasabb, a gyógyszer-interakciók elkerülésére a pantoprazol és a rabeprazol választandó

inkább. Érdekes felvetés, hogy a vírusinfekció ciklooxygenáz-2-indukciót eredményez, tehát a szelektív COX2-gátlás korai infekció idején az endogén interferon hatásának fokozása révén előnyös lehetne (3), illetve korábban az indometacin kifejezett antivirális hatását is leírták (4). Az antiemetikumokkal kapcsolatban fontos felhívni a figyelmet a QT-idő esetleges megnyúlására, ami az antimaláriás készítményekkel (hidroxiklorokin) és azithromycinnel együtt adva fokozott figyelmet igényel (5). A SARS-CoV-2-fertőzés mellett leírták a bélflóra előnytelen megváltozását, diszbiózis kialakulását, esetleges probiotikumok adásának előnyeit azonban eddig igazolni nem sikerült (6).

A hisztamin

A hisztamin volt az első gyulladáshoz vezető biogén aminosav, amelyet azonosítottak. Számos immun- és nem immunsejtben, illetve szövetben kimutatható, de főként a hízósejtekben és a basophil fehérvérsejtekben halmozódik föl citoplazmatikus granulumokban, amiből különféle stimulusok – immuninerek, vírusok stb. – hatására ürül más gyulladáshoz vezető mediátorokkal együtt (7). A hisztamin sokrétű hatása 4 ismert receptor (H1, H2, H3 és H4) aktivációja révén érvényesül, amelyek a G proteinhez asszociált receptorok családjába tartoznak. Az elmúlt évtizedek kutatásai alapján az egyes receptorok aktivációját allergiás-gyulladáshoz vezető folyamatokkal, gyomorsav-szekrécióval, neuronális ingerátvitellel és immunválaszokkal hozták kapcsolatba.

Érdekes megfigyeléseket közöltek néhány hónapja a H1-receptor-antagonistákkal kapcsolatban: több mint 210 000 ember adatai alapján úgy találták, hogy a diphenhydramin, a hydroxyzin és az azelastin használata 61 éves kor fölött csökkentette a SARS-CoV-2-pozitivitás incidenciáját! Ráadásul úgy találták, hogy in vitro körülmények között ezek a gyógyszerek direkt antivirális hatással is bírtak. Bár ennek pontos mechanizmusa még nem tisztázott, úgy tűnik, hogy a hydroxyzin és az azelastin kötődnek az angiotenzin-konvertáló enzim 2 (ACE2) receptorhoz és a sigma-1 receptorhoz. Klinikai vizsgálatokra volna szükség (8)!

Ami a H2-receptorokat illeti, ezek legnagyobb számban a gyomor parietális sejtjein, az erek simaizomsejtjein fordulnak elő. Fontos elsődleges szerepük van az értágulat szabályozásában és a gyomor-savszekréció stimulációjában, másodlagosan a gasztrointesztinális traktus működésének – motilitás stb. – szabályozásában is.

A fiziológiai és orvostudományi Nobel-díjat 1988-ban megosztva Sir James W. Black a „béta-blokkolók – propranolol – és a hisztamin-2-receptor-blokkolók – cimetidin – felfedezéséért”, valamint Gertrude B. Elion a „rákkezelésben és a transzplantációs kilöködés megakadályozására alkalmas gyógyszerek – azathioprin stb. – kifejlesztéséért, és George H. Hitchings „különböző antibiotikumok – trimetoprim, acyclovir stb. – kifejlesztéséért” kapták.

A famotidin

Az USA-ban 2020 tavaszán figyelték meg, hogy a nagy dózisú famotidin iv. adása mellett a COVID-19-infekció lefolyása talán előnyösebb volt, szinte azonnal vizsgálatok indultak.

Kínában is megfigyelték, hogy akik savgátló szedése (famotidin) mellett kerültek be koronavírus-fertőzéssel, azoknál a betegség lefolyása előnyösebb volt (24–26).

Az 1. ábrán a SARS-CoV-2-fertőzés lépései jól követhetők:

1. a vírus belépése az ACE2-vel történő interakció révén jön létre, itt a vírus S glükoproteinjét a celluláris transzmembrán-proteáz szerin-2 (TMPRSS2) alakítja át. Ez a famotidin egyik lehetséges hatóhelye.
2. A fúzió után a vírus-RNS bekerül a citoplazmába.
3. Az ún. open reading frames (ORF) 1a és 1b alapján poliprotein pp1a és pp1b képződik,
4. amelyeket a vírus papainszerű (P₁pro) és 3-chimotripsin-szerű (3CL_{pro}) proteáz enzimei hasítanak – ez a famotidin másik lehetséges hatóhelye – 16 nem strukturális proteinre (nsps), köztük az RNS-dependens RNS-polimeráz (RdRP) enzimre, ami központi szerepet játszik a replikációs-átírási komplexben (RTC).
- 5-6. Az elinduló másolás során a negatív-sense genom RNS szolgál template-ként, és különféle alegységek biztosítják a strukturális és kiegészítő proteinek (N, S, E, M) felépítését.
- 7-9. Majd az érett virion a sejt felszínén exocytosis révén távozik.

Az első közölt tanulmány Freedberg és munkatársai (köztük M. Callahan) tollából a Gastroenterologyban jelent meg online 2020. május 21-én. Ez egy retrospektív kohorszvizsgálat volt, 1620, COVID-19 miatt kezelt beteg esetén, egy USA-beli intézményből. Közülük 84 beteg (5,1%) kapott famotidint a felvétel első 24 óráján belül. Ebben a csoportban kisebb volt a kockázata a betegség súlyosbodásának, beleértve a lélegeztetés szükségességét és a halálozást is. Ezzel szemben a protonpumpagátlók alkalmazása nem jelentett semmilyen előnyt (9).

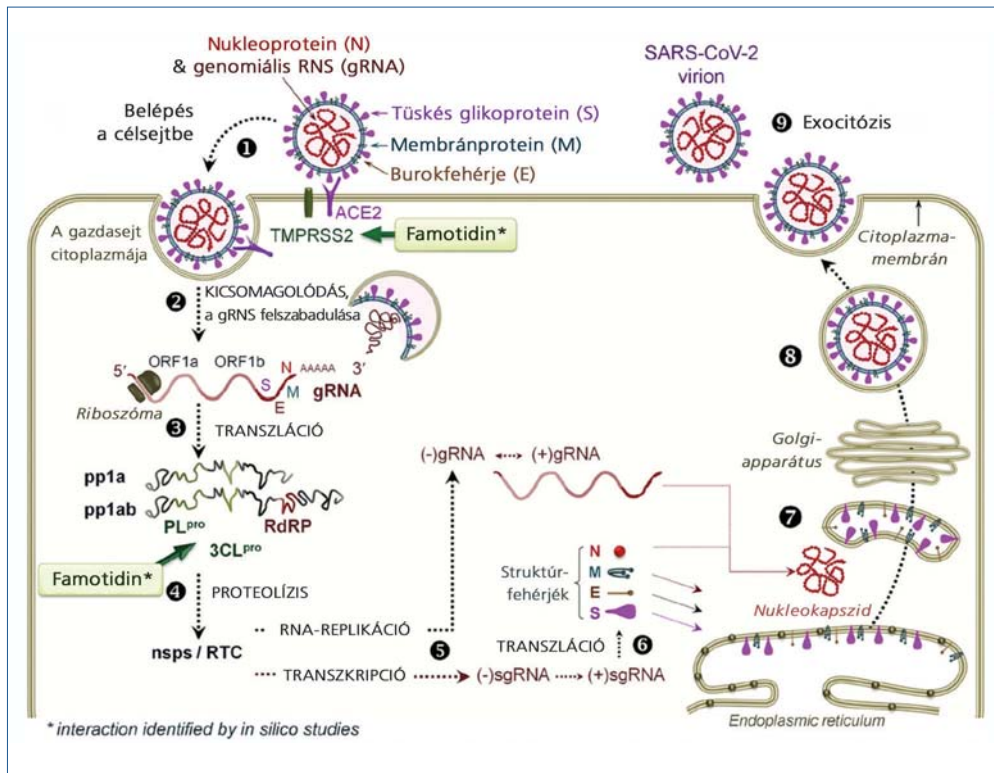
A következő tanulmány 6212, COVID-19-fertőzés miatt hospitalizált beteg anyagainak áttekintése során azt találta, hogy a famotidint szedő betegek halálozása 14%- volt, míg az ilyen gyógyszert nem szedő populációban a halálozás elérte a 27%-ot (10)!

Egy másik, retrospektív obszervációs tanulmányban, amelyet a Hartford Hospitalban (Connecticut, USA) végeztek, 878, COVID-19 miatt kórházba került beteg adatait elemezték, közülük 83-an kaptak famotidint. A study korlátai ellenére a famotidin adása jobb klinikai lefolyással járt, beleértve a kórházon belüli halálozást, az intubációs igényt kisebb voltát és az alacsonyabb gyulladáshoz vezető laborparamétereket (ferritin, CRP, procalcitonin) (11).

Egy review előtti lenyomatban 25 consecutive beteg esetéről számoltak be, akiknél felvétel után 24 órán belül 4x80 mg famotidint indítottak per os, valamint telítő dózisként 400 mg ciklooxygenáz-2- (COX2-) gátló celecoxibot, amit azután 2x200 mg dózissal folytattak, és a betegcsoportban 100% volt a túlélés, amit a klinikai és laborparaméterek javulása is kísért (12). Javasolják a kombináció nagyobb létszámú betegen történő vizsgálatát!

Egy részletes tanulmányban Yuan és munkatársai azt találták, hogy a ranitidin-bizmut-citrát gátolta a SARS-CoV-2 replikációját a Vero E6 és a Caco-2 sejtvonalakon, valamint jól gátolta a SARS-CoV-2 helicase (nsp13) aktivitását is. Szíriai aranyhőrcsög modellben a ranitidin-bizmut-citrát szintén gátolta a vírus szaporodását, ami a felső és alsó légutak vírusterhelésének csökkenését eredményezte, és csökkentette a vírusos tüdőgyulladás kiterjedését is (13)!

1. ábra: A SARS-CoV-2-fertőzés lépései (23)



helyileg reagálnak, ennek az ödémaképződésben, a légszomj fellépésében is szerepe lehet, és ezt is előnyösen befolyásolhatja a famotidin (19).

Zajló klinikai vizsgálatok

Azok a klinikai vizsgálatok, amelyek felvetették a H2-receptor-antagonisták, mindenek előtt a famotidin előnyös hatását COVID-19-fertőzés és gyulladás során, klinikai megfigyelésekből indultak, majd számos klinikai tanulmányt is terveztek és indítottak, ezek közül az egyik legérdekesebb az a vizsgálat (ClinicalTrials.gov; identifier: NCT04370262), amelyben nagy dózisu – 360 mg – iv. famotidin hatását vizsgál-

Egyéb tényezők

Kitérőként érdemes néhány egyéb tényezőt is mérlegelni: a hisztamin okozta H2-receptor-aktivációnak fontos szerepe van a neutrophil és eosinophil granulocyták működésében is, nevezetesen a H2-aktiváció gátolja a neutrophil granulocyták effector működését, ideértve az O₂ release-t, a PAF (platelet activating factor) indukálta chemotaxist és a leukotriene bioszintézist (14). Az eosinophil granulocyták esetében pedig csökken a peroxidáz release és a chemotaxis is (15). A famotidin mint a leghatékonyabb H2-receptor-antagonista képes ezeknek a H2-receptor-aktiváció által közvetített hisztamin-hatásoknak a kivédésére (16). Valószínű ugyanakkor, hogy a famotidin ilyen irányú hatékonyságához a szokásosnál nagyobb dózisokra lehet szükség (3x40-60 mg). A famotidin ugyanakkor csökkenteni tudja a c-AMP- (ciklikus-adenozin-monofoszfát-) szintet is (17), továbbá a H2-receptor-aktiváció okozta endothelsejt-permeabilitást (18), ami a COVID-19 megbetegedés során gyakran emlegetett bradykininhatás csökkentésében is előnyös lehet. Úgyszintén fontos, hogy a légutak hámszjtjeiben, ahol az ACE2-receptorok nagyobb mennyiségben előfordulnak, megfigyelhetők H1- és H2-receptorok is, amelyek a hízósejtek degranulációja során kiszabaduló hisztaminra

ják vagy remdesivirrel, vagy hidroxiklorokinnel együtt adva – ez 2020 áprilisában indult, és ez év áprilisában zárul majd. A múlt év augusztusában indult olyan tanulmány, amely a famotidin + N-acetil-cisztein jótékony hatását kívánja tanulmányozni különböző dózisok mellett. Szintén érdekes az a tanulmány, amely naponta 2-szer adott cetirizin + famotidin eredményességét kívánja megállapítani. Ezzel kapcsolatban már megjelent egy közlés, amely ambuláns betegekben a kombináció előnyös voltát véleményezte (20), de mint kiderült, ez egy nem randomizált, kontrollcsoport nélküli feldolgozás volt, tehát komoly fenntartásokkal értékelhető. Egyelőre meggyőző végeredmények még nincsenek. Azokat a specifikus vírusgátló mechanizmusokat, amelyeket matematikai modellezéssel valószínűsítették – lásd az 1. ábrát –, kísérletes körülmények között megerősíteni még szintén nem sikerült, tehát a famotidin nem gátolta a papainszerű proteázt (21), és nem kötődött a 3-chimotrypsinszerű proteázhoz sem (22).

Úgy tűnik mindezek alapján, hogy a famotidin előnyös hatása talán inkább a H2-receptorok által közvetített immunmodulációs hatásban, a hízósejtek hisztamin-citokin release-ének módosításában keresendő, mint direkt antivirális hatásban (23). Az viszont egyre inkább elfogadott, hogy alkalmazása a COVID-19-fertőzés klinikai kezelése során előnyös lehet.

Irodalom

1. Docherty AB et al. ISARIC4C investigators. Features of 20,133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020 May; 369: m1985.

2. Han C et al. Digestive symptoms in COVID-19 patients with mild disease severity: clinical presentation, stool viral RNA testing, and outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2020 Jun; 115(6): 916–23. A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a www.gastronews.hu weboldalon.

A közleményben szereplő adatok és információk a szerző nézeteit tükrözik.

Májátültetés

Bihari László dr., Piros László dr., Szabó József dr., Gerlei Zsuzsanna dr., Sandil Anita dr., Rózsa Balázs dr., Mándli Tamás dr., Fazakas János dr., Doros Attila dr., Kóbori László dr.

Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest

Correspondence: bihari.laszloadam@gmail.com, bihari.laszlo@med.semmelweis-univ.hu

Végstádiumú májbetegségekben és akut májelégtelenségben az egyetlen, hosszú távú túlélést jelentő gyógymód a májátültetés. Napjainkban a májátültetést követő átlagos 5 éves kumulatív túlélés 80% körüli. A hazai eredményeink is a jó nemzetközi statisztikákat tükrözik vissza. A graft- és betegtúlélés további javításában az egyénre szabott immunszuppressziós kezelés bevezetésének nagy jelentősége van.

KULCSSZAVAK: májtranszplantáció, egyénre szabott immunszuppresszió

Liver transplantation

Liver transplantation is the only treatment in end-stage liver disease and acute liver failure which can provide a long-term survival. The average 5-year survival rate after liver transplantation is around 80%. The results of the liver transplantation in Hungary also reflect the good international statistics. The introduction of personalized immunosuppressive therapy may have a great importance in further improving graft and patient survival.

KEYWORDS: liver transplantation, personalized immunosuppression

Bevezetés

Bár világszerte valamelyest csökkenő tendenciát mutat a májcirrózis incidenciája, így is évente sok százezren, hazánkban pedig mintegy 7000-en halnak meg májbetegség miatt. Az esetek döntő többségét a krónikus májbetegségek teszik ki, de 10-15%-ban akut májelégtelenségről beszélünk, amelynek mortalitása elérheti a 80%-ot is. A végstádiumú és akut májelégtelenség hosszú távú túlélést eredményező terápiája a májátültetés, a különféle konzervatív kezelési stratégiák fő célja a beteg májtranszplantációra való alkalmassá tétele. Sikeres májtranszplantációt követően azonban a betegek többsége teljes mértékben rehabilitálható, újra visszatérhet a normál életbe, akár gyermekeket is vállalhat.

Történeti áttekintés

Májátültetést a világon elsőként *Thomas Starzl* végzett 1963-ban számos állatkísérletes modell után. Azonban az első sikeresnek mondható transzplantáció 1967-ig várattott magára, amely után a tumoros betegség miatt transzplantált recipiens több mint egy évet élt. Ráadásul a beteg halálát nem a transzplantációval kapcsolatos szövödmények, hanem az áttétek kialakulása okozta (1). Az eredményen fellelkedve egyre több centrum

kezdte el saját májtranszplantációs programját, változó sikerrel.

Igazi áttörés azonban – csakúgy, mint a többi szerv transzplantációja esetén – a 80-as évek elején következett be a ciklosporin, majd a tacrolimus megjelenésével, amely hatékony, kevesebb mellékhatással járó immunszuppressziót biztosított a betegeknek. Ezt követően egyre nagyobb számban, egyre jobb rövid és hosszú távú túléléssel lehetett a májátültetést végezni, amely mára rutin beavatkozássá vált.

Magyarországon az első májátültetést *Szécsény Andor* végezte a Semmelweis Orvostudományi Egyetem (SOTE) I. számú Sebészeti Klinikáján 1983-ban. Bár sebésztechnikailag a műtét kifogástalan volt, a beteg mégsem térhetett haza. További három átültetést követően ideiglenesen abamaradt hazánkban a májtranszplantáció.

1995-ben a *Perner Ferenc* által, a SOTE Transzplantációs és Sebészeti Klinikán elvégzett májtranszplantáció indította el a sikeres magyarországi májtranszplantációs programot. Ez után több lépesben jelentősen megnőtt az évi májátültetések száma. Magyarország 2013-as csatlakozása az Eurotransplant (ET) nemzetközi szerverallokációs szervezethez (Magyarországon kívül tagjai még: Ausztria, Belgium, Hollandia, Horvátország, Luxemburg, Németország és Szlovénia) jelentős segítséget nyújtott az akut májelégtelenség időben elvégezhető sürgős transzplantációjához (2).

Partner a transzplantációban

 ADVAGRAF™

hosszabb
graft-túlélés?

jobb
adherencia!



Az Astellas elkötelezett a transzplantált betegek hosszú távú eredményeinek javítása mellett.

Advagraf (takrolimusz) 0,5mg, 1mg, 3mg, 5mg retard kemény kapszula

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62 2333 BE Leiden, Hollandia.
A forgalomba hozatali engedély számai: EU/1/07/387/001-026

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!

A hatályos "alkalmazási előírás" teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/) vagy az Európai Gyógyszerügynökség (www.ema.europa.eu) honlapokon.

OGYÉI honlapon keresztül történő elérési útvonal: www.ogyei.gov.hu; Adatbázisok, nyilvántartások: Gyógyszer-adatbázis; Advagraf (szabadszavas keresésben a termék „Advagraf” megadása), a „KERESÉS INDÍTÁSA”, a kiadott találatok után a  jelre kattintva, majd az  ikon vagy a **Kisérőiratok** hiperlinkre történő kattintással elérhető az alkalmazási előírás.



Árral kapcsolatos információk:

Közfinanszírozás alapjából szolgáló ár: Advagraf 0,5 mg 50x: 13098 Ft; Advagraf 1mg 60x: 29980 Ft; Advagraf 3 mg 50x: 73389 Ft; Advagraf 5 mg 50x: 119868 Ft.

A támogatás összege a 32/2004 EszCsM 2.sz. mellékletének 7/a. pontja szerinti támogatott indikációkban (Eü100%): Advagraf 0,5 mg 50x: 12798 Ft;

Advagraf 1mg 60x: 29680 Ft; Advagraf 3 mg 50x: 73089 Ft; Advagraf 5 mg 50x: 119568 Ft.

Térítési díj: 300 Ft valamennyi kiszerelésnél.

Az aktuális árak tekintetében kérjük, ellenőrizze a www.neak.gov.hu honlapon található információkat.

Elérési útvonal: www.neak.gov.hu; SZAKMÁNAK: GYÓGYSZER/ GYÓGYÁSZATI SEGÉDESZKŐZ/ GYÓGYFÜRDŐ TÁMOGATÁSOK; Egészségügyi szakembereknek;

PUBLIKUS GYÓGYSZERTÖRZS; VÉGLEGES TÖRZS

További információk: Astellas Pharma Kft. 1124 Budapest, Csörsz utca 49-51., Tel.: 06 1 577 8200, Fax: 06 1 577 8210.

Gyógyszerbiztonsági információ bejelentése: Drugsafety.hu@astellas.com
Astellas gyógyszerrel kapcsolatos bővebb információk: medinfo.HBR@astellas.com

1. A napi egyszeri adagolású Advagrafra váltás javította az adherenciát;
Ref: Cassuto E, et al. Transplantation 2016; 100(10):2099-2106
2. Az Advagraf megnövekedett hosszútávú graft-túlélést biztosított a Prografhoz képest (ELTR adat);
Ref: Adam R, et al. Transplantation 2019; 103:1844-1862

ELTR: European Liver Transplantation Registry

Astellas Pharma Kft.
1124 Budapest, Csörsz u. 49-51.
Tel: (1) 577-8200, Fax: (1) 577-8210

A májátültetés indikációi, várólista

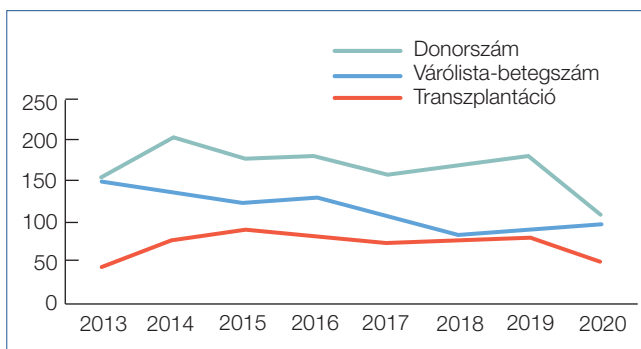
A krónikus májbetegségek parenchymás és cholestaticus csoportokba sorolhatók. A májtranszplantációt igénylő parenchymás májbetegségek közé tartoznak a krónikus vírushepatitisek (HCV, HBV), az alkoholos májbetegség (ALD), az autoimmun hepatitis, illetve a cryptogen, vagyis ismeretlen etiológiájú cirrózis. Utóbbi időben – az obesitas és a metabolikus szindróma incidenciája miatt – egyre gyakoribb a NASH (non alcoholic steatohepatitis) miatt végzett májátültetés (3).

Ugyancsak az elmúlt néhány évben megfigyelhető tendencia a HCV miatt végzett májtranszplantációk drasztikus csökkenése, amely kétségkívül a legújabb „direct-acting” antivirális szereknek köszönhető (4). A transzplantációs indikációt képző cholestaticus betegségek közül a primer sclerotizáló cholangitist (PSC), a primer biliaris cirrhosist (PBC), és a szekunder biliaris cirrhosist (SBC) kell megemlíteni. Metabolikus és egyéb betegségek (Wilson-kór, *Budd-Chiari-szindróma*), tumorok, ritkán trauma vagy iatrogén sérülések miatt is történik májátültetés (5).

Elsődleges májtumorok közül hagyományosan a hepatocellularis carcinománál merült fel májátültetés indikációja megfelelő kritériumok betartása mellett (Milánói és a University of California in San Francisco – UCSF kritériumok), ugyanis csak így várható elfogadható hosszú távú daganatmentes túlélés. Áttéti tumorok esetén nagyon ritkán, kizárólag neuroendokrin tumormetasztázis esetén végeztünk májtranszplantációt. Azonban az elmúlt évtizedben mind a primer, mind a szekunder májtumorok miatti transzplantációk indikációs köre szélesedni látszik (6). Gyermekeknél leggyakrabban a veleszületett biliaris atresia, de metabolikus és enzimdefektusok miatt is történik májátültetés.

Ki kell emelni az egymástól eltérő noxiák következtében kialakuló akut májelégtelenséget, amely a felnőtt és gyermek populációt egyaránt érintheti, 75% feletti mortalitással. A kiterjedt májsejtnekrózis egy kaszkádrendszer indít be, amely többszervi (vese, szív, tüdő, agy) elégtelenséghez és halálhoz vezet. A kiváltó okok közül vírusfertőzések, gyógyszerek, növényi toxinok (gyilkos galóca) és bizonyos drogok kombinációi fordulnak elő a leggyakrabban, de az esetek egy részében az etiológia ismeretlen marad. Akut májelégtelenségben legtöbbször csak a sürgősen elvégzett átültetés adhat lehetőséget a beteg túlélésére. Az akut

1. ábra: A májtranszplantációk, a donorszám és a várólistán lévő betegszám alakulása Magyarország ET-csatlakozása óta



májtranszplantáció időzítésében a King's College Hospital és a Clichy kritériumrendszerek adnak eligazítást (7). Ilyen esetekben különösen nagy előnyt jelent Magyarország Eurotransplant-tagsága. Ha a beteg állapota úgy kívánja, Eurotransplant kiemelt sürgősségi (HU – „high urgency”) listára helyezhető, amelynek elfogadását követően akár 24–48 órán belül érkezik a beteg számára alkalmas donor-máj-felajánlás a szervezet tagországainak valamelyikéből. Krónikus esetekben a betegek többlépcsős, részletes kivizsgálás után kerülnek várólistára. A listára helyezéskor a betegeket vércsoport, testméret és a májbetegség súlyossága (MELD – Model for End-Stage Liver Disease score) szerint soroljuk be. A daganatos betegek, gyermekek és a kombinált transzplantációra váró betegek előnyt élveznek. Fontos szempont a krónikus májbetegség transzplantációs listára helyezésének időzítése, mert a beteget az úgynevezett transzplantációs „időablakban” kell megoperálni, amikor még elfogadható kockázatot jelent számára a műteti terhelés (8).

2020. december 31-én a magyar májtranszplantációs várólistán 98 beteg volt. Részben az Eurotransplanthoz csatlakozásnak is köszönhetően, 2014-ben jelentősen megnőtt a multiorgan donációk száma, így az évi májátültetések száma a korábbi évi 40 körüli átültetésről évi 80 körülire emelkedett (a COVID-19-pándémia miatt drasztikusan lecsökkent a donorjelentések száma, így 2020-ban mindösszesen 50 májátültetést végeztünk). Ezzel párhuzamosan a várólistán lévő betegek száma is lassú csökkenést mutatott (1. ábra).

A májtranszplantáció abszolút ellenjavallt tumoros betegekben (a korábban említettek kivételével), fertőzésekben és rossz általános állapotú páciensek esetében. Relatív kontraindikációt képez a vena portae thrombosis, a többször operált has és a HIV-fertőzés (9).

A donor

Hazánkban jelenleg a májgraftok szinte kivétel nélkül agyhalott donorból származnak. Világszerte az elvégezhető májátültetések számát nagyban behatárolja az alkalmas donorok száma. Az elérhető májgraftok, ezzel az elvégezhető beültetések számának növelése érdekében több stratégia létezik.

A donor-rizikóindex (DRI) koncepciója szerint az ideális donor 40 év alatti, traumás agyhalott stabil keringéssel. Anamnézisében sem zsírmáj, sem egyéb májbetegség nem szerepel (10). Azonban az ilyen ideális donor ritka, emiatt a kritériumok észszerű átgondolásával jó eredménnyel transzplantálható máj az úgynevezett „extended criteria” donorokból (ECD) is (11). Sok esetben csak sürgős biopszia segítségével állapítható meg a beültetendő graft alkalmassága. Ehhez 2019 óta Magyarországon is rendelkezésre áll 24 órás patológiai készenlét. További lehetőség a donormájkészlet növelésére és a marginális graftok beültethetővé tételére a gépi perfúzió alkalmazása (12).

Hazánkban a törvényi szabályozás még nem teszi lehetővé a szívmegeállást követő donációt (DCD – donor after circulatory death), de külföldön sikerrel végeznek transzplantációt DCD-donorból is (13). Anatómiai sajátosságai alkalmassá teszik a májat parciális graft képzésére, amely lehetővé teszi a „split” transzplantációt, ezzel is növelve a transzplantációk számát (14).

2. ábra: Hepatectomia közben a cirrotikus máj

A máj „splitelése” során a kadáver donorból származó májat kettéválasztjuk. A nagyobb, jobb oldali szegmenteket tartalmazó graft egy felnőttnek, a kisebb, bal oldali (2, 3, 4) szegmenteket vagy a bal laterális (2, 3) szegmenteket tartalmazó graft egy gyermeknek ültethető be. Természetesen a beavatkozás csak kiváló minőségű máj esetén végezhető el. Az első split átültetést *Pichlmayer* végezte Hannoverben 1988-ban. Azóta az eljárás rutinná vált számos tengerentúli és európai nagy központban is (15).

A parciális graffttranszplantáción túl lehetőség van a máj élő donoros átültetésére is. *Strong és munkacsoportja* 1989-ben Brisbane-ben végzett először sikeres élő donoros májátültetést (16). Ilyenkor az egészséges donor májának jobb vagy bal oldali szegmentjeit távolítják el, és tervezetten ültetik át gyermekbe vagy felnőttbe. Alapvető elvárás napjainkban a donor laparoszkópos műtétje és minimális szövődményrátája. *Broelsch és Tanaka* a 90-es években már sikeres élő donoros májátültetési programot vezetett, és mára ez a módszer világszerte elterjedt. Az élő donoros program különösen népszerű Dél-Koreában és Tajvanon, ahol a kadáverdonáció kulturális okokból nem preferált. *Heaton* monoszegment-átültetésről is beszámolt Londonban 1999-ben, a 3-as májszegment sikeres átültetését végezték el egy csecsemőben (17). A szegment-májtanszplantációs program (split, redukált és élő donoros átültetés), bár egyelőre nem túl nagy esetszámmal, de itthon is elindult.

A műtét és a posztoperatív időszak

Májtanszplantáció sikeréhez elengedhetetlen a szervkivételi és beültető csapat munkájának megfelelő összehangolása, amelynek egyik legfontosabb oka a hideg iszkémiás idő (cold ischaemic time – CIT) 10-12, ECD-donor esetén 8 óra alatt tartása.

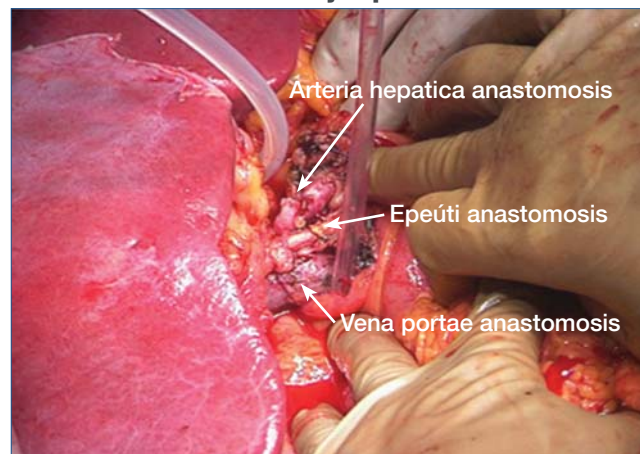
A recipiens műtétje a hepatectomiával kezdődik, amely során a beteg májat távolítjuk el (2. ábra), amely az extrém portalis hipertensio, heges, gyulladós összenövések és rossz véralvadási paraméterek miatt sokszor komoly sebésztechnikai kihívás. Standard technika során a májat a retrohepaticus vena cava inferior szegmenttel távolítjuk el. Előfordulhat, hogy a beteg keringése nem tolerálja a teljes vena cava inferior kirekesztést, ilyenkor a hepatectomia „piggyback” technikával történik, a recipiens retrohepaticus

3. ábra: A donor máj beültetése

vena cava szegment megtartásával (18). A donor szerv beültetése (3. ábra) az eredeti máj helyére történik (orthotopikus transzplantáció). Először az érkepletek (vena cava, vena portae, arteria) anastomosisai készülnek el, majd a graft a reperfüziót (keringésbe való visszakapcsolását) követően általában azonnal működni kezd (4. ábra). Ezután következik az epeúti anastomosis, amely legtöbbször direkt vég a véghez choledocho-choledochostomia. Ha a recipiens epeútja nem alkalmas anastomosisra (PSC, egyéb epeúti hegesedések, retranszplantáció) hepaticojejunostomiát készítünk. Az új máj megfelelő működését jelzi a beteg hemosztázisának fokozatos javulása, a megfelelő ütemű epe kiválasztás, a beteg testhőmérsékletének normalizálódása. A jó vesefunkciónál fontos jele a beteg stabil állapotának.

A közvetlen műtét utáni időszakban eleinte intenzív osztályon a grafftműködés szoros monitorizálása történik. Primer grafftműködési elégtelenség (PNF – primary non function) 5%-ban fordul elő. Ez esetben az egyetlen gyógymód a sürgős retranszplantáció. A kezdeti rossz grafftfunkció (IPF – initial poor function) gyakorisága 10% körüli. Ilyenkor még várható a májműködés lassú normalizálódása, amelyet az egyéb szervi funkciók javulása is követ (19).

A vaszkuláris szövődmények közül leggyakoribb az artéria hepatica trombóza, 3-5% körüli előfordulással a nemzetközi irodalom alapján is. Rizikófaktoroként – a viszonylag gyakori – variációs anatómiájú és kis kaliberű artériák em-

4. ábra: A beültetett máj reperfüzió után

lítendők. Korai diagnózis esetén is csak az esetek mintegy felében van lehetőség műtéti rekonstrukcióra. Sikertelensége esetén csak a sürgős retranszplantáció mentheti meg a graftot és a beteg életét (20). Vena portae trombózis esetén tromboectomia, endovaszkularis intervenció, tartós antikoagulációs kezelés, de retranszplantáció is szükséges lehet. Súlyos, nehezen gyógyítható szövődmény a suprahepaticus cava anastomosis szűkülete. A teljes alsó testfelre kiterjedő ödéma, vesediszfunkció, pangó, feszülő máj és nagy mennyiségű ascites alakul ki. Az infrahepaticus vena cava anastomosis stenosis jelei: alsó végtagi ödéma, vesediszfunkció, és a nem pangó máj mellett kialakuló ascites. Műtéti vagy endovaszkularis rekonstrukció indokolt, sikertelenség esetén retranszplantáció (21). Epeúti szövődmények (stenosis, obstrukció, anastomosiselégtelenség) előfordulása 10%-ra tehető. Korrekciójukban a műtét mellett egyre nagyobb szerep jut az endoszkópos és perkután radiológiai intervencióknak is (22).

A recipiensek nagyjából 20%-ánál a májbetegség következtében valamilyen fokú vesekárosodás is kialakul. Azonban a májátültetés után a cirrózis következményeként kialakult hepatorenalis szindróma (HRS) megszűnik, a károsodott vese-funkció általában normalizálódik. Proteinuria, igazolt veseparenchyma-károsodás esetén a beteg kombinált máj-vese transzplantációs listára helyezése megfontolandó (23). Irreverzibilis vesekárosodás várható, ha posztoperatív időszakban a beteg GFR-je tartósan 60 ml/min alatt van, valamint a májátültetés perioperatív időszakában a vesét a megszokottnál nagyobb terhelés éri (pl. sorozatos hipotónia, politranszfúzió, prolongált szöveti hipoxia). A hipovolémia, az alacsony perctérfogat és a hipotenzio kivédésével, valamint a vesetoxikus immunszuppresszív gyógyszerek adagjának megfelelő monitorozásával csökkenthető a posztoperatív veseelégtelenség és a dialízisigény előfordulása.

A fokozott infekciójajlam az immunszuppresszió egyik legismertebb mellékhatása. Azonban a beteg preoperatív morbiditása, a mély icterus is mind fertőzésre hajlamosít. A betegek gyakrabban halnak meg fertőzés okozta szepszisben, mint rejekcióban. Ilyenkor az immunszuppresszió csökkentése mérlegelendő.

Akut rejekció legnagyobb eséllyel a műtét utáni első két hétben jelentkezik, amelyre a májfunkciós értékek romlása hívja fel a figyelmet, és perkután biopsziavétellel igazolható. A késői posztoperatív szakban epeúti szövődmények (stenosis, strictura), az alapbetegség kiújulása (HCV, PSC, PBC) is előfordulhat, ami azonban szoros utánkövetéssel elfogadható eredményekkel kezelhető, főleg ma, amikor már a HCV gyógyítása sem jelent akkora problémát.

Immunszuppresszió

A transzplantáció után a graft és a beteg túlélése szempontjából elengedhetetlen az élethosszig tartó immunszuppressziós kezelés, amelyet szigorú protokollok alapján alkalmazunk. A bázis-immunszuppressziót a calcineurininhibitorok (elsősorban tacrolimus), mikofenolát-mofetil és szteroid kombinációja képezi.

A máj gyógyszer-metabolizáló képességét elsősorban a jelenlévő citokróm P450 (CYP) enzimek mennyisége és aktivitása határozza meg. Ez az enzimrendszer felelős a kilökődést gátló szerek lebontásáért is. A gyógyszeres terápia során jelentkező, nem kívánt mellékhatások egy része ezen enzimrendszer eltérő működésével magyarázható (24).

Májátültetés előtt tehát a donor máj CYP-státusának meghatározásával lehetőség nyílik az egyénre szabott immunszuppressziós kezelés beállítására, amelynek köszönhetően csökkenthető a hospitalizációs idő, megelőzhető a rejekció, csökkenthető a mortalitás, és végső soron javítható a graft- és betegtúlélés (25).

Hazai eredmények

1995-ben programszerűen elindult, majd több lépcsőben fejlődött a hazai májátültetés. Ennek köszönhetően az évente elvégzett 70-80 májátültetés eredményei világszínvonalúvá váltak, ráadásul klinikánkon végeztük a második legnagyobb számú májátültetést az Eurotransplant (ET) centrumai között 2019-ben. Ugyanebben az évben megtörtént az 1000. recipiens transzplantációja. Magyarország a csatlakozását követően az ET más tagállamaiból összesen 135 beültethető májat kapott, amely import nagy segítség az akut listán lévő betegek megfelelő időben történő transzplantációjához. 2020 év végéig összesen 1125 májátültetés történt klinikánkon. A recipiensek átlagos életkora 46 év, férfi-nő arány 53:47%. A program sikerességét jellemzi, hogy a 3 éves túlélés 85% fölött van. Kiemelten fontos gyermekek esetén az idejében elvégzett életmentő májtranszplantáció, amelyet 10 kg feletti gyermekeknél klinikánkon végzünk. 2020 végéig összesen 85 gyermekmájátültetést végeztünk, amelyből 5 volt retranszplantáció. Gyermekek esetén az indikációk között kiemelkedő helyet foglalt el az akut májelégtelenség. De történt gyermekmájátültetés biliaris atresia, PSC, autoimmun hepatitis, kongenitális májfibrozis, veleszületett anyagcsere-betegségek, Wilson-kór, cisztás fibrózis és tumorok miatt is. Említést érdemelnek még a kombinált átültetések, 20 esetben végeztünk klinikánkon sikeres kombinált máj-vese átültetést.

Irodalom

- Starzl TE, Groth CG, Bretschneider L et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg.* 1968 Sep; 168(3): 392–415. doi: 10.1097/0000658-196809000-00009
- Kóbori L, Görög D, Fehérvári I et al. A hazai májátültetési program fejlődése. *Orv. Hetil.* 2013 Jun 2; 154(22): 858–62. doi: 10.1556/OH.2013.29636
- Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER et al. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2017 Dec 21; 23(47): 8263–8276. doi: 10.3748/wjg.v23.i47.8263.

- Naggie S. Treating HCV infection: it doesn't get much better than this. *Top Antivir Med.* 2019; 26: 104–108.
 - Krawczyk M, Grąt M, Adam R et al. Liver Transplantation for Hepatic Trauma: A Study From the European Liver Transplant Registry. *Transplantation.* 2016 Nov; 100(11): 2372–2381. doi: 10.1097/TP.0000000000001398.
 - Fehérvári I, Piros L, Végső Gy, et al. A májátültetés szerepe a májdaganatok kezelésében. *Magy Onkol.* 2018 Mar 23; 62(1): 26–28.
 - Mendizabal M, Silva MO. Liver transplantation in acute liver failure: A challenging scenario. *World J Gastroenterol* 2016 January 28; 22(4): 1523–1531 doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1523
- A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a www.gastronews.olo.hu weboldalon.

Resistance to antibiotics doubles in 20 years, new study finds

Presentation and interview with Professor Francis Mégraud

György Székely MD PhD
 EKC New Szt. János Hospital, Budapest
 Correspondence: szekelygy@gmail.com

Resistance to commonly-used antibiotics for treating harmful bacteria related to a variety of stomach conditions has more than doubled in 20 years, new research presented at UEG Week Barcelona 2019 has shown. The study, which analysed 1,232 patients from 18 countries across Europe, investigated resistance to antibiotics regularly taken for *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection, a harmful bacterium associated with gastric ulcer, lymphoma and gastric cancer. Resistance to clarithromycin, one of the most established antimicrobials used to eradicate *H. pylori*, had increased from 9.9% in 1998 to 21.6% last year, with increases in resistance also seen for levofloxacin and metronidazole.

Antibiotic resistance occurs when bacteria develop the ability to survive exposure to medications designed to kill or halt their growth. It is one of the greatest threats to global health today, causing more than 750,000 deaths every year and, without urgent action, this number is expected to rise dramatically in the future.

Presenting the study, lead researcher *Professor Francis Mégraud*, explained, "*H. pylori* infection is already a complex condition to treat, requiring a combination of medications. With resistance rates to commonly used antibiotics such as clarithromycin increasing at an alarming rate of nearly 1% per year, treatment options for *H. pylori* will become progressively limited and ineffective if novel treatment strategies remain undeveloped. The reduced efficacy of current therapies could maintain the high incidence rates of gastric cancer and other conditions such as peptic ulcer disease, if drug resistance continues to increase at this pace."

H. pylori is one of the most common bacterial infections in humans and is estimated to be present in half of the world's population. *H. pylori* leads to inflammation of the stomach lining, namely gastritis, which can result in peptic ulcers. *H. pylori* is also the most important risk factor for gastric cancer, the seventh leading cause of cancer deaths in Europe and the third worldwide. In recent

years, *H. pylori* antibiotic resistance has become a prominent and urgent issue across the globe. Underlining the severity of the situation, in 2017, the World Health Organisation identified clarithromycin-resistant *H. pylori* as a high priority bacterium for antibiotic research and development.

The survey also found that the rates of primary clarithromycin resistance in *H. pylori* were highest in Southern



Francis Mégraud
 (1949, Rioux, Charente Maritime, France)

is Emeritus Professor of Bacteriology at the University of Bordeaux since September 2018, He was head of the Laboratory of Bacteriology at Hospital Pellegrin, Bordeaux, France until 2017 and he is

member of the INSERM U1053 (National Institute for Biomedical Research and Human Health). He was head of the INSERM U853 from 2004 to 2015.

He created the National Reference Center for Campylobacters & Helicobacters in France in 1993 which he headed until 2017 and is one of the founding members and current secretary of the European Helicobacter & Microbiota Study Group. He has been involved in the EHMSG yearly Workshops since 1988.

His interest for *Campylobacters* and *Helicobacter pylori* dates back to the early days after the discovery of these bacteria. He has been involved in epidemiological studies and clinical trials of *H. pylori* eradication. His main current interests are the role of *H. pylori* in gastric cancer and antimicrobial resistance.

Pubmed: 513 H index: 79

Source: IARC WHO 2018.dec.4.

Personal Q and A

How did your personal background determine your choice of your profession?

I come from a family in which most of the family members were farmers. I had a special interest for biology at school that led to my career.

How did you choose your university to study at?

I chose the University of Bordeaux where I am still acting because of the proximity from my home village and last but not least it had a good reputation.

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

My plans were originally to go towards biology and research and it has not changed ever since.

Which have become the main aspects within the gastroenterology in your research activity?

Helicobacter pylori is my essential interest.

Are there main points, meetings or chapters in your medical career that you would emphasize?

Meetings in Brussels, Belgium! In 1978, I met *JP Butzler*

and was introduced to *Campylobacters*. This had an important impact on my later activity.

In 1983, I met *B. Marshall* and was introduced to *H. pylori*

What about the cooperation between medical practioners and the industry?

It is necessary but medical practitioners must remain independent.

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

Beside the discovery of *H. pylori*, the development of endoscopy and especially current new endoscopy techniques with magnification, and the development of successive groups of antisecretory drugs (antiH2, PPI, and now P-CAB).

Considering the results of your professional activities do you have any private hobby that you are active in?

I was pleased to travel and discover new civilisations and way of thinking - before the COVID pandemic! I am also interested in discovering wines as you have excellent in Hungary!

Italy (39.9%), Croatia (34.6) and Greece (30%), aligning with previous reports that predict that both Italy and Greece will have the highest number of deaths due to antimicrobial resistance amongst EU members by 2050. The high levels of resistance exhibited in these countries has been attributed to the overconsumption of antibiotics for conditions including cold and flu, and a lack of institutional support for antibiotic resistance containment strategies.

"The findings of this study are certainly concerning, as *H. pylori* is the main cause of peptic disease and gastric cancer," commented *Mário Dinis-Ribeiro*, President

of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy. "The increasing resistance of *H. pylori* to a number of commonly-used antibiotics may jeopardize prevention strategies."

The rate of 'primary' clarithromycin resistance in *H. pylori* in Europe in 2018 (%) found in the study was: Southern Italy: 36.9, Croatia: 34.6, Greece: 30.0, Poland: 28.5, Bulgaria: 26.9, Ireland: 25.6, Austria: 23.5, France: 22.5, Germany: 22.2, Portugal: 20.0, Belgium: 17.4, Spain: 17.1, Slovenia: 16.0, Lithuania: 13.0, Netherlands: 9.2, Norway: 8.9, Latvia: 6.8, Denmark: 5.0

Irodalom

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus Panel, Management

of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report *Gut*. 2017; 66: 6–30.

 **Quamatel**[®]
famotidin



Első* az egyensúly védelmében!

12^{R_G} ÉVE

RICHTER GEDEON

MAGYAR
GYÓGYSZER

 szívhang

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Kardiológiai Marketing Osztály: +36 1 431 5726, www.richter.hu

Gyógyszerbiztonsági Osztály: +36 1 505 7032, drugsafety@richter.hu

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! Document ID: KEDP/DAC8ZR, Lezárás dátuma: 2021.03.03 .

*2020-ban a legtöbb beteg számára felírt H2 receptor-blokkoló. Forrás: www.oep.hu.



Quamatel[®] 20 mg filmtabletta

https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis?action=show_details&item=11131

A szöveg ellenőrzésének dátuma: 2020.04.05

Teljes ár/TB támogatás/Téritési díj:

20 mg filmtabletta (28x): 740 Ft/286 Ft/454 Ft

20 mg filmtabletta (60x): 1546 Ft/612 Ft/934 Ft



Quamatel[®] 40 mg filmtabletta

https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis?action=show_details&item=11132

A szöveg ellenőrzésének dátuma: 2020.04.05

Teljes ár/TB támogatás/Téritési díj:

40 mg filmtabletta (14x): 608 Ft/ 205 Ft/403 Ft

40 mg filmtabletta (30x): 1295 Ft/439 Ft/856 Ft

...NSAID-k által okozott gastroduodenalis fekélyek megelőzésére!



Újból támogatott,
közgyógyra is írható!

Noacid[®]
pantoprazol 20 mg, 40 mg

NO REFLUX

NO PROBLEM

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer
alkalmazási előírását!



Noacid[®] 20 mg gyomornedv-ellenálló tableta

[https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis
&action=show_details&item=27148](https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=27148)

Árinformáció: Noacid[®] 20 mg 28x: fogyasztói ár: 573 Ft,
TB támogatás: 198 Ft, térítési díj: 375 Ft



Noacid[®] 40 mg gyomornedv-ellenálló tableta

[https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis
&action=show_details&item=27149](https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=27149)

Árinformáció: Noacid[®] 40 mg 28x: fogyasztói ár:
1 095 Ft, TB támogatás: 396 Ft, térítési díj: 699 Ft

Termékeink árváltozásával és rendelkezésével kapcsolatos információkért forduljon orvoslátogató kollégáinkhoz,
illetve ezekről tájékozódhat a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő honlapján: www.neak.gov.hu.

Amennyiben termékeink alkalmazása során „Nemkívánatos eseményt” észlel, kérjük, 24 órán belül jelentse
a pharmacovigilance@egis.hu e-mail címen vagy a +36-1-803-22-22-es telefonszámon.

NOA163

**MAGYAR
GYÓGYSZER**
KÖZÖS A MÜLTUNK, KÖZÖS A JÖVŐNK.

További információk:

Egis Gyógyszergyár Zrt. Kardiometabolikus Üzletág, 1134 Budapest, Lehel u. 15.
tel.: 06-1-803-2222, e-mail: marketing@egis.hu, honlap: hu.egis.health
Lezárás dátuma: 2021. 03. 02.



Van-e összefüggés a PPI-kezelés és a COVID-19-fertőzés súlyossága között: valóság vagy fikció?

Herszenyi László dr.

Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Gasztroenterológiai Osztály, Budapest
Correspondence: herszenyi.laszlo@gmail.com

Előzetes vizsgálatok felvetették, hogy a protonpumpagátló (PPI) rendszeres szedése növelheti a SARS-COVID-19-fertőzés kockázatát és a betegség lefolyásának súlyosságát. A rendelkezésre álló adatok kritikai értékelése mellett az összefoglaló rávilágít az ok-okozati bizonytalanságokra. Ebben a vonatkozásban a PPI szerek szerepének tisztázására megfelelően megtervezett és dokumentált prospektív vizsgálatokra van szükség.

KULCSSZAVAK: protonpumpagátló, COVID-19, mellékhatás, biztonságosság

Relationship between PPI therapy and COVID-19 severity: fact or fiction?

It has been suggested that regular use of proton pump inhibitors (PPIs) can be associated with higher risk for becoming infected with SARS-COVID-19 and for more severe outcomes of infection. This hypothesis should be interpreted with caution. We critically evaluate the available data and cause-effect uncertainties are discussed in detail. Well prepared and documented prospective studies are urgently needed to establish the clear-cut impact of PPIs in this scenario.

KEYWORDS: proton pump inhibitor, COVID-19, adverse event, safety

Bevezetés

A protonpumpagátló (PPI) szerek forradalmasították a savfüggő kórképek kezelését. A PPI szerek a savszekréció-gátlás és a gyomornyálkahártya-védelem (gastroprotectio) „arany standardját” képezik (1, 2). Az elmúlt évtizedekben a PPI-használat rohamos növekedésnek indult, ezért a PPI napjainkban világszerte, így Magyarországon is az egyik leggyakrabban felírt gyógyszer csoport (3, 4). A hosszú távú, nem megfelelő javallattal és aránytalanul nagy dózisu PPI-kezeléssel kapcsolatban felmerült néhány mellékhatás lehetősége. Az indokolatlanul hosszú ideig alkalmazott PPI-kezelés különösen idős betegekben jelenthet gondot, akiknél társbetegségekkel és a gyógyszer-interakciók nagyobb kockázatával is számolni kell. A felvetett leg-

több mellékhatás esetében az összefüggés bizonytalan, az adatok rendszerint retrospektív, obszervációs, epidemiológiai vagy kis esetszámú, kontrollcsoport nélküli tanulmányokból származnak, tudományos megalapozottságuk nem megfelelően alátámasztott (5–11).

A tartós PPI-kezelés biztonságosságát alátámasztó legfrissebb adatok a COMPASS- (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategy) vizsgálatból származnak. A COMPASS az eddigi legnagyobb esetszámú tanulmány, amely a PPI hosszú távú hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálatát tűzte ki célul (12, 13). A 3 éves, összesen több mint 53 000 betegév követés során a mellékhatások, adverz események aránya alapvetően megegyezett a napi 1×40 mg pantoprazollal és a placeboval kezelt csoportokban. A vizsgálat időtartama alatt

a két vizsgálati kar esetében nem volt különbség a myocardialis infarctus, a stroke, a heveny végtagi iszkémia, a malignus betegségek előfordulása, valamint a hospitalizáció és az össz mortalitás tekintetében. A pantoprazol és a placebo csoportokban az előre meghatározott, nem szív-ér rendszeri mellékhatások/események előfordulási gyakorisága között sem volt statisztikailag szignifikáns különbség (pneumónia, csonttörés, újonnan felfedezett diabétesz, idült vesebetegség, demencia, idült obstruktív tüdőbetegség, gyomornyálkahártya-atrófia). A pantoprazollal kezelt csoportban a 3 éves időtartam alatt csupán az enterális fertőzések előfordulása volt kismértékben gyakoribb. Az enterális fertőzésektől elkülönítve vizsgálták a kyszámú *C. difficile*-fertőzést, e téren sem volt szignifikáns különbség a két csoport között. A fentiek alapján a nagy esetszámú vizsgálat megnyugtatóan igazolta a tartós PPI-kezelés hatékonyságát és biztonságosságát (12, 13).

A PPI-kezelés és a COVID-19-fertőzés

A SARS-CoV-2 vírus által okozott COVID-19 betegséget a WHO világvárvánnyá nyilvánította. A súlyos heveny légúti tüneteket és szövődeményeket okozó COVID-19 megbetegedés esetén az emésztőszervi érintettség az egyik legfontosabb és leggyakoribb extrapulmonális manifesztáció (14–18). A PPI-kezelés és a COVID-19-fertőzés közötti összefüggés lehetőségét elsők között *Almaria és munkatársai* közleménye vetette fel (19). A rangos amerikai szakfolyóiratban (*The American Journal of Gastroenterology*) megjelent vizsgálatban az 53 130 résztvevő közül 3386 (6,4%) egyén esetén a COVID-19-teszt pozitívnak bizonyult. Az elvégzett regressziós elemzés során azt találták, hogy a napi egy alkalommal szedett PPI kb. kétszeresen (esélyhányados, OR: 2,15; 95% CI: 1,90–2,44), míg a napi két alkalommal szedett PPI több mint három és félszeresen (esélyhányados, OR: 3,67; 95% CI: 2,93–4,60) megnövelte a pozitív teszt (vagyis a fertőződés) kockázatát, szemben azokkal, akik nem szedtek PPI szert. A közlemény a témával kapcsolatban valóságos „lavinát” indított el a szakirodalomban.

A vizsgálatot számos kritika érte (20, 21). Jóllehet, a szerzők a vizsgálatot népszerűalapú felmérésként (national health survey) aposztrofálták, valójában csupán egy önkéntes bevallásra épülő, internetalapú adatgyűjtésről volt szó, amelynek során a résztvevők bevallása alapján rögzítették a demográfiai adatokat, az emésztőszervi tüneteket, valamint a PPI, a H₂-receptor-antagonista (H₂RA) szedését és a COVID-19-teszt-pozitivitást. Ez a nem randomizált, placebo-kontrollcsoport nélküli, megfigyelésen alapuló (obszervációs) vizsgálat csupán lehetséges összefüggéseket, és nem ok-okozati tényeket igazolt. A kritikai elemzés alapján kiderült, hogy a vizsgálatban részt vevő és online válaszoló népesség demográfiai jellemzői eltértek az átlagos amerikai népességétől, bizonytalan volt a kontrollcsoport meghatározása, továbbá a szerzők nem vették figyelembe a társbetegségek (hypertensio, szívbetegség, idült légúti vagy vesebetegségek) jelenlétét vagy hiányát. Az eredmények értékelése terén is sok bizonytalanság merült fel. Jól ismert tény, hogy a PPI jelentősebb,

a H₂RA kisebb mértékben csökkenti a gyomorsav-szekréciót. Szerzők nem adnak magyarázatot arra vonatkozóan, hogy amíg a napi egy alkalommal szedett H₂RA esetében miért és milyen lehetséges mechanizmus révén csökkent valamelyest a COVID-19-pozitivitás kockázata, addig a napi kétszeri H₂RA-szedés esetén ez a kockázatcsökkenés már nem volt megfigyelhető. A PPI-szedéssel kapcsolatban is ellentmondások az eredmények. Míg a 6 hónapnál rövidebb ideig alkalmazott napi egyszeri és kétszeri PPI-szedés között nem volt különbség, a 6 hónapnál hosszabb ideig alkalmazott PPI-kezelés során a napi kétszeri dózis növelte a kockázatot. Mivel PPI-kezelés során nem ismert a tachyphylaxia jelensége, a fenti ellentmondásos eredmények nehezen értelmezhetők (20, 21).

Ez után, a fenti vizsgálathoz képest egy nagyobb esetszámú, dél-koreai, népességalapú kohorszvizsgálat cáfolta az előző eredményeket. A koreai vizsgálatban részt vevő 132 316 beteg közül 14 163 beteg a vizsgálat idején, míg 6242 beteg korábban szedett PPI szert. A tanulmány azt igazolta, hogy a korábbi vagy a vizsgálat idején történő PPI-kezelés nem növelte a COVID-19-fertőzéssel szembeni fogékonyságot, ugyanakkor az aktuális PPI-kezelés súlyosbította a fertőzés lefolyását (22).

A témában közölt eredményekből metaanalízis is készült. A hat tanulmány eredményét összegző metaanalízisben (amelyben 318 261 résztvevő adatait vették figyelembe) azt találták, hogy a vizsgálatok ideje alatt alkalmazott PPI-kezelés csupán kismértékben növelte a COVID-19-fertőzésre való hajlamot, de a különbség nem bizonyult szignifikánsnak (esélyhányados, OR: 1,33; 95% CI: 0,86–2,07; p=0,20) (23). Retrospektív vizsgálatok arra utalnak, hogy a rendszeres PPI-kezelés során a kórházba került betegekben súlyosabb lehet a COVID-19-fertőzés lefolyása. E téren is a retrospektív adatgyűjtés, az adatok heterogenitása valamint a kontrollcsoport hiánya torzíthatja az eredményeket. A szerzők fel is hívják arra a figyelmet, hogy még nem döntött a kérdés: véletlen egybeesésről vagy valóban nagyobb kockázatról van-e szó (24–26). A H₂RA famotidinnel kapcsolatban is ellentmondásos eredmények születtek: egyes vizsgálatok arra utaltak, hogy famotidin-kezelés esetében kedvezőbb lehet a fertőzés kimenetele, mint a PPI-kezelés során, más vizsgálatok ezt nem erősítették meg (27–30). Egy hongkongi vizsgálat 4445 beteg bevonásával a PPI- és a famotidinkezelés lehetséges súlyosbító, kockázatnövelő hatását hasonlította össze. A tanulmányban a hospitalizáció időpontja és az intenzív osztályra vagy lélegeztetőgépre kerülés között eltelt időt, valamint az elhalálási arányt tekintették elsődleges végpontoknak. Azt találták, hogy a PPI- és a famotidin-kezelés során egyaránt több a súlyosabb kimenetel, és gyakoribb az elsődleges végpontok elérése (31).

Milyen érvek szólnak a COVID-19-fertőzés során alkalmazott PPI-kezelés mellett?

Bizonyos adatok arra utalnak, hogy az aktív COVID-19-fertőzés esetén is hatékony savszekréció-gátlásra van szükség. COVID-19-fertőzésben szenvedő betegekben, különböző javallattal elvégzett felső tápcsatornai endoszkópia során

75%-ban igazoltak eltéréseket (oesophagitist 21%-ban, nyombélfekélyt 21%-ban, erosiv gastritist 17%-ban, malignitást 8%-ban, *Mallory–Weiss-szindrómát* 4%-ban) (32). COVID-19-fertőzésben szenvedő, hospitalizált és/vagy súlyos állapotú betegekben 4-13,7%-ban igazoltak felső tápcsatornai (GI) vérzést. A felső tápcsatornai vérzés rendszerint légúti tünetekhez és pneumóniához társult, de előfordult, hogy vérzés jelentette a betegség első tünetét (33–35). Másrészt egyre több adat arra utal, hogy a COVID-19-fertőzés kezelése során is elengedhetetlen a hatékony gyomor-nyálkahártya-védelem (gastroprotectio). COVID-19-fertőzés esetén az idősebb életkor, a társbetegségek, a gyakori kis dózisu aszpirin- (ASA-) vagy a nem szteroid gyulladásgátló- (NSAID-) kezelés mellett a mechanikus lélegeztetés is növeli a felső GI vérzés kockázatát. Kiemelendő továbbá, hogy a COVID-19-fertőzés súlyosabb lefolyása esetén jelentős vérárvadászavar és/vagy tromboembóliás szövődmény léphet fel. Emiatt a fertőzött betegek számottevő részében – a végzetes trombotikus események elkerülése céljából – profilaktikus, terápiás vagy akár nagy dózisu antikoaguláns-kezelésre van szükség. Ez a tény tovább növeli a GI vérzések kockázatát, illetve a hatékony gastroprotectio (PPI-védelem) szükségességét (36–40). Az igen hatékony savszekréció-gátlás mellett a PPI szerek többek között gyulladásgátló, antifibrotikus és immunmoduláns hatással rendelkeznek, továbbá *in vitro* és *in vivo* körülmények között antivirális hatást is kifejthetnek, egy vizsgálat pedig a SARS-CoV-2 replikációjának gátlását is kimutatta (41, 42).

Összességében bizonyos elméleti, élettani és farmakológiai adatok alapján feltételezhető, hogy a PPI szereknek akár a COVID-19-fertőzés kezelésében és megelőzésében is szerepe lehet (43, 44).

Következtetés

Előzetes vizsgálatok bizonyos összefüggéseket találtak a rendszeres PPI-szedés és a SARS-COVID-19-fertőzésre való hajlam, valamint a betegség lefolyásának súlyossága között. A vizsgálatok részletes elemzése során azonban kiderült, hogy a legtöbb esetben az ok-okozati összefüggés bizonytalan, az adatok rendszerint retrospektív, obszervációs vagy kis esetszámú, kontrollcsoport nélküli tanulmányokból származnak. A COVID-19-fertőzéssel kapcsolatban is elmondható, hogy a megfelelő javallattal és időtartammal, szükséges dózisban alkalmazott PPI-kezelés klinikai haszna jóval meghaladja az esetleges kockázatot. A PPI-kezelés racionális és helyes alkalmazásával az említett kockázat a minimálisra csökkenthető. Az aktív vagy szövődményes COVID-19-fertőzésekben a PPI-kezelés leállítását és a hatékony gastroprotectio elmulasztása jelentősen fokozhatja a súlyos, életet veszélyeztető felső GI vérzés kockázatát. A PPI szerek és a COVID-19-fertőzés esetleges összefüggéseinek megnyugtató tisztázására megfelelően megtervezett és dokumentált, nagy esetszámú, prospektív, randomizált vizsgálatokra van szükség.

Irodalom

- Herszényi L, Bakucz T, Barabás L, et al. Pharmacological approach to gastric acid suppression: past, present, and future. *Dig Dis* 2020; 38: 104–111.
- Herszényi L, Szekanez Z, Altorjay I, et al. Gasztroenterológiai-reumatológiai konszenzus a hatékony gastroprotectio szükségességéről nem-szteroid gyulladáscsökkentők alkalmazásakor. *Orvostovábbképző Szemle* 2020; 6: 63–71.
- Herszényi L. Havi egymillió – van, amikor sok, van, amikor kevés. *Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2019; 4: 223–226.
- Pottegård A, Broe A, Hallas J, et al. Use of proton-pump inhibitors among adults: a Danish nationwide drug utilization study *Ther Adv Gastroenterol* 2016; 9(5): 671–678.
- Scarpignato C, Gatta L, Zullo A. 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.
- Laine L, Nagar A. Long-term PPI use: balancing potential harms and documented benefits. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 913–915.
- Abramowitz J, Thakkar P, Isa A, et al. Adverse events reporting for proton pump inhibitor therapy: an overview of systematic reviews. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2016; 155: 547–554.
- Herszényi L, Bakucz T, Weissenberger O. Safety of long-term proton pump inhibitor therapy. *CEU J Gastroenterol Hepatol* 2017; 3: 36–40.
- 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.
- Haastrup PF, Thompson W, Søndergaard J, et al. Side effects of long-term proton pump inhibitor use: a review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018; 123(2): 114–121.
- Corley DA. Safety and complications of long-term proton pump inhibitor therapy: getting closer to the truth. *Gastroenterology* 2019; 157: 604–607.
- Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Pantoprazole to prevent gastrooduodenal events in patients receiving rivaroxaban and/or aspirin in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2019; 157(2): 403–412.

- Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, 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.
 - Cha MH, Regueiro M, Sandhu DS. Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19: A comprehensive review. *World J Gastroenterol* 2020; 26(19): 2323–2332.
 - Ng SC, Tilg H. COVID-19 and the gastrointestinal tract: more than meets the eye. *Gut* 2020; 69(6): 973–974.
 - Su S, Shen J, Zhu L, et al. Involvement of digestive system in COVID-19: manifestations, pathology, management and challenges. *Therap Adv Gastroenterol* 2020; 13: 1756284820934626. doi:10.1177/1756284820934626.
 - Hunt RH, East JE, Lanis A, et al. COVID-19 and Gastrointestinal Disease. Implications for the Gastroenterologist. *Dig Dis*. 2020 Oct 9; 1–21. doi:10.1159/000512152.
 - Galanopoulos M, Gkeros F, Doukatas A, et al. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol* 2020; 26(31): 4579–4588.
 - Almaro CV, Chey WD, Spiegel BMR. Increased risk of COVID-19 among users of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2020; 115(10): 1707–1715.
 - Hajifathalian K, Katz PO. Regarding "Increased Risk of COVID-19 in Patients Taking Proton Pump Inhibitors". *Am J Gastroenterol* 2020; 115(11): 1918–1919.
 - Gray DM. PPIs and COVID-19 risk: a closer look at the data. *Medscape* 2020 July 30.
 - Lee SW, Ha EK, Yeniova AÖ, et al. Severe clinical outcomes of COVID-19 associated with proton pump inhibitors: a nationwide cohort study with propensity score matching. *Gut* 2021; 70(1): 76–84.
 - Li GF, An XX, Yu Y, et al. Do proton pump inhibitors influence SARS-CoV-2 related outcomes? A meta-analysis. *Gut* 2020 Nov 10: gutjnl-2020-323366.
 - Luxemburger H, Sturm L, Biever P, et al. Treatment with proton pump inhibitors increases the risk of secondary infections and ARDS in hospitalized patients with COVID-19: coincidence or underestimated risk factor? *J Intern Med* 2021; 289(1): 121–124.
- A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a www.gastronews.hu weboldalon.

A cikk megjelenését az Egis Gyógyszergyár Zrt. támogatta. A beszámolóban szereplő adatok és információk a szerző nézeteit tükrözik. Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

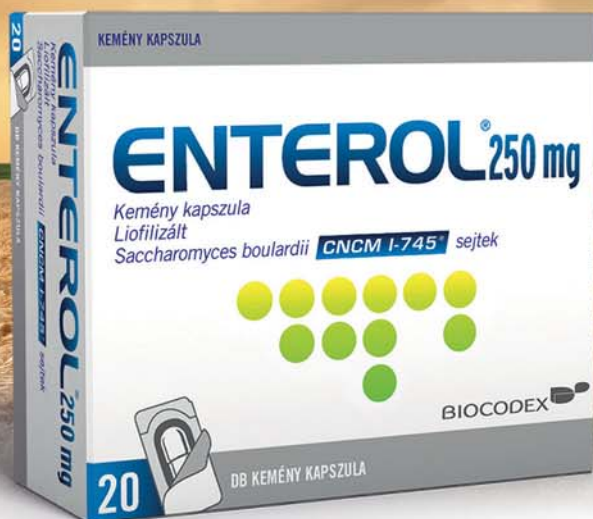
ENTEROL[®] 250 mg

Liofilizált

Saccharomyces boulardii sejtek **CNCM I-745[®]**

TARTSA EVIDENCIÁBAN!

Kerülje el a diszbiózist Enterolla,
az egyetlen probiotikus gyógyszerrel,
amely az összes antibiotikummal
egy időben alkalmazható!



**A Saccharomyces boulardii egy gombatörzs, nem baktérium.
Az antibiotikumok nem gátolják, és ő sem befolyásolja az antibiotikumok farmakokinetikáját.**

A GYÓGYSZER NEVE Enterol 250 mg kemény kapszula
MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

250 mg liofilizált Saccharomyces boulardii CNCM I-745 sejtek kapszulánként. **Ismert hatású segédanyagok:** 32,5 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz kapszulánként **Terápiás javallatok** Felnöttek és gyermekek hevény hasmenésének kiegészítő kezelése. Kiegészítő kezelésként a bélfőura egyensúlyának helyreállítására antibiotikum kezelés mellett. Utazással összefüggő hasmenés megelőző kezelése. Kiegészítő kezelésként irritábilis bél szindróma (IBS) esetén. **Adagolás és alkalmazás** **Szokásos adagja:** Gyermekek és felnőttek (az adagolás felnőtt- és gyermekkorban azonos) Akut hasmenésben (diarrhoe) naponta 1-2-szer 1 kapszula. Felnőtteknek: IBS esetén: 2 kapszula naponta, utazással összefüggő hasmenés megelőzése és kezelése esetén: 1-4 kapszula naponta. A kezelést 5 nappal az utazást megelőzően kell megkezdni és az utazás teljes időtartama alatt folytatni kell. A kezelést a hasmenés megszűnését követően még néhány napig folytatni kell. A kapszulát kevés vízzel kell lenyelni, vagy kinyitni és tartalmát beleönteni kevés édesített italba vagy ételbe. 6 év alatti gyermekek esetében: a kapszulát fel kell nyitni, és tartalmát italba vagy ételbe kell önteni. A levegőn át történő terjedés kockázata miatt a tasakokat vagy kapszulákat nem szabad a körteremben kinyitni. Az egészségügyi szakembereknek az alkalmazáshoz való előkészítéskor közben kesztyűt kell viselniük, amelyet azonnal meg kell semmisíteni és alaposan kezelt kell mosni. **Ellenjavallatok** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység; Élesztőallergia, különösen a Saccharomyces boulardii-allergia; Beültetett centrális vénás katéter; Kritikus állapotú vagy megváltozott immunrendszerű betegek a fungaemia kockázata miatt. **Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések** Az Enterol 250 mg kemény kapszula élő sejteket tartalmaz. Ezért ezt a gyógyszert nem szabad belekeverni nagyon forró (50 °C feletti), jeges vagy alkoholos italokba vagy ételekbe. A kezelést nem helyettesíti a folyadékpótlást, amikor az utóbbi szükséges. A folyadékpótlás mennyiségét és alkalmazási módját (per os, illetve. iv.) a hasmenés súlyossága és a beteg életkora és állapota szerint kell meghatározni. A Saccharomyces boulardii egy élő szervezet, ami a gyomor-bél rendszerből való átkerülés vagy kézzel történő szennyezés útján szisztémás gombafertőzés kockázatát hordozza. Hospitálizált - leggyakrabban gyomor-bélbetegség miatt, és centrális vénás katéterrel ellátott súlyos betegeknek ritka esetekben beszámoltak fungaemiáról. Ha Saccharomyces boulardii kezelés alatt székleletnyésztés válik szükségessé, akkor a bakteriológiai laboratóriumot erről tájékoztatni kell az alpozitív leletek elkerülése végett. A generalizált Saccharomyces cerevisiae fertőzés mostanáig ismeretlen rizikója miatt a készítmény alkalmazása megváltozott immunrendszerű betegeknél (pl. HIV fertőzés, kemoterápia vagy sugárkezelés) csak orvosi felügyelet mellett lehetséges. A készítmény 32,5 mg laktóz-monohidrátot is tartalmaz kapszulánként. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz-intoleranciában, laktóz-intoleranciában vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető. Gomba jellege miatt az Enterol 250 mg kemény kapszula készítményt nem szabad egyidejűleg alkalmazni szisztémás vagy orális gombaeellenes szerekkel. **Termékenység, terhesség és szoptatás** A liofilizált Saccharomyces boulardii CNCM I-745 sejtekkel kapcsolatban nincsenek terheségre vonatkozó klinikai adatok. Az állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális/magzati fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont). **Osztályozás: I. csoport.** Orvosi rendelvény nélkül is kiadható gyógyszer (VN). **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA** BIOCODEX 7, avenue Galliéni 94250 Gentilly, Franciaország **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI** OGYI-T-9659/04 (20 db buboréksomagolásban) **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA** A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2009. július 16. **A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA** 2021. február 22. **OGYÉI/3236/2021**

Ez az anyag egészségügyi szakemberek részére készült!

enterolprobiotikum.hu



MagnaPharm
One Team. One Solution

További információ:
MagnaPharm Hungary Kft.
1143 Budapest, Gizella út 42-44.
MOHA Irodaház I. emelet
Telefonszám: +36-1-354-1840

BIOCODEX

Antibiotikum és *Clostridium difficile* asszociált hasmenés – A probiotikumok szerepe a megelőzésben

■ Schäfer Eszter dr.

Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Budapest
Correspondence: schaferezter@gmail.com

A toxintermelő *Clostridium difficile* az antibiotikumhasználattal összefüggő hasmenések leggyakoribb kórokozója. A spóráképző, Gram-pozitív, obligát anaerob, A és/vagy B exotoxint termelő baktérium napjainkra az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések egyik legjelentősebb etiológiai tényezőjévé vált, klinikai megnyilvánulása a tünetmentes infekciótól a letális toxikus megacolonig. Restriktív antibiotikumalkalmazás mellett az egyidejű probiotikus kezelés – kiemelten a *Saccharomyces boulardii* – fontos szerepet játszik a *Clostridium difficile* okozta kórképek megelőzésében.
KULCSSZAVAK: hasmenés, antibiotikum, *Clostridium difficile*, probiotikum, *Saccharomyces boulardii*

Antibiotics and *Clostridium difficile* associated diarrhea – The role of the probiotics in the prevention

Clostridium difficile is the most common causative agent of antibiotic associated diarrhea and colitis. This sporeforming, obligate anaerobic, gram-positive bacillus is becoming responsible for an increasing number of infections worldwide, both in community and in hospital settings, whose severity can vary widely from an asymptomatic infection to a lethal disease. Restricting the use of antibiotics, the co-treatment of probiotics, especially *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) may play a crucial role in the effective prevention of *Clostridium difficile* associated diarrhea.

KEYWORDS: diarrhea, antibiotics, *Clostridium difficile*, probiotics, *Saccharomyces boulardii*

Bevezetés

Világszerte a leggyakrabban felírt gyógyszerek közé tartoznak az antibiotikumok. Az antibiotikumok megváltoztathatják a bélflóra egyensúlyát, ami számos tünethez vezethet, a leggyakrabban hasmenéshez (1. táblázat). A toxintermelő *C. difficile* az antibiotikumhasználatlal összefüggő hasmenések leggyakoribb kórokozója. A spóráképző, Gram-pozitív, obligát anaerob, A és/vagy B exotoxint termelő baktérium napjainkra az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések egyik legje-

lentősebb etiológiai tényezőjévé vált. A klinikusnak és a háziornosnak minden hasmenésben szenvedő beteg esetében gondolnia kell a *C. difficile* fertőzés lehetőségére, ha a beteg megelőzően antibiotikumkezelésben részesült, és más jól ismert hajlamosító tényezővel rendelkezik: úgymint hatékony gyomorsavcsökkentő kezelés, kemoterápiás kezelés, 65 év feletti életkor. Minden beteget szorosan követni kell klinikai, laboratóriumi és radiológiai vizsgálatokkal annak érdekében, hogy a klinikai állapot romlását és a súlyos *C. difficile* kialakulását időben felismerjük.

1. táblázat: Antibiotikumok és *Clostridium difficile* infekció rizikójuk

Nagy kockázat	Közepes kockázat	Alacsony kockázat
<ul style="list-style-type: none"> • Fluorokinolonok • 2. és 3. generációs cefalosporinok • Clindamycin • Ampicillin/amoxicillin • Széles spektrumú penicillinek/aminopenicillinek inhibitorokkal (kivéve ticarcillin klavulánsavval, piperacillin tazobactammal) 	<ul style="list-style-type: none"> • Makrolidok • Trimetoprim/szulfametoxazol • Egyéb penicillinek • Szulfonamidok 	<ul style="list-style-type: none"> • Aminoglikozidok • Bacitracin • Metronidazole • Teicoplanin • Vancomycin • Rifampicin • Chloramphenicol • Tetracyclin • Karbapenemek • Daptomycin • Tigecycline

***Clostridium difficile* asszociált kórképek**

A *C. difficile* infekció kialakulását legalább három esemény határozza meg: 1. a normál bélflóra egyensúlyának fel *C. difficile* törzssel való találkozás (expozíció); és 3. a fogékony egyénre jellemző kockázati tényező(k). A bél természetes mikroflórájának megváltozása a gazdaszervezet védekezési mechanizmusainak sérüléséhez vezet. Egy egészséges felnőtt vastagbélét legalább 500 ismert baktérium species kolonizálja, amelyeknek több mint 90%-a anaerob. Ezen baktériumok jelenléte állandó védelmet nyújt más baktériumok ellen. Ez az úgynevezett „kolonizációs rezisztencia”, amely mellett a humorális immunitásnak is fontos szerepe van a fertőzések kivédésében. A normál bélflóra sérülése leggyakrabban antibiotikumkezelés következménye. Ha a kolonizációs rezisztencia megszűnik, lehetőség nyílik a különböző kórokozók elszaporodására. Antibiotikumkezeléshez társuló hasmenésben a legfontosabb ezek közül a *C. difficile*, de egyéb kórokozók is okozhatnak ilyen mechanizmussal hasmenést, enterocolitist (pl. *Staphylococcus aureus*, enterotoxint termelő *Clostridium perfringens*, *Klebsiella oxytoca*, *Salmonella spp.*). A kolonizációs rezisztencia az életkorral is gyengül. A fertőzés kockázati tényezői: időskor (>65 év), antibiotikumexpozíció (kiválthatja egyetlen adag, de hosszú antibakteriális kezelés is), kemoterápia, következményes neutropenia és/vagy mucositis, hasi-sebészeti beavatkozások (gasztrointesztinális műtét, beöntés, szondatáplálás, endoszkópia), súlyos alapbetegség (gyulladásos bélbetegség, diabetes mellitus, daganatos vagy hematológiai megbetegedések, krónikus máj- és/vagy vesebetegség), csökkent védekezőképesség, savcsökkentő kezelés (protonpumpagátlók, hisztamin-2-receptor-blokkolók), nem szteroid gyulladáscsökkentők alkalmazása, korábbi *C. difficile* fertőzés az anamnézisben, kórházban vagy idősotthonban való hosszabb tartózkodás. A *C. difficile* okozta kórképek a tünetmentes infekción keresztül hasmenéshez, vastagbélgyulladásához, pseudomembranous colitishoz és fulmináns lefolyású, potenciálisan

életveszélyes toxikus megacolonhoz vezethetnek. Kezelésük igen költséges és egyre nagyobb kihívást jelent a vancomycin rezisztens törzsek megjelenése.

A *Clostridium difficile* okozta hasmenés megelőzése – A probiotikumok szerepe a prevencióban

A megelőzés leghatékonyabb módja a megfelelő higiénés szabályok és a rizikótényezők csökkentése mellett az antibiotikumok észszerű alkalmazása.

A probiotikumok a bél olyan jótékony hatással bíró mikroorganizmusai (baktériumai vagy gombái), amelyek segítenek megőrizni és helyreállítani a bélflóránk egészségét, az antibiotikus kezelés következtében megváltozott egyensúly helyreállításában és patogén kórokozók kolonizációjának gátlásában játszanak szerepet. *Cochrane* adatbázis-elemzése során 39 randomizált tanulmányt értékelték, 31 vizsgálat eredménye igazolta a probiotikumok eredményességét az antibiotikummal kezelt betegek esetén a *C. difficile* okozta hasmenés megelőzésében. Eredményeik alapján az antibiotikumkezeléshez köthető *C. difficile* okozta hasmenést átlagosan 60%-kal lehet csökkenteni probiotikum egyidejű alkalmazásával, magas kockázatú betegcsoportban ez az arány a 70%-ot is elérheti. A leggyakoribb mellékhatásként a puffadást, a hányingert, a lázat, a laza székletet és az ízérzésvizart említették. Antibiotikus kezelés mellett a rövid távú probiotikus kezelést biztonságosnak és hatékonyan találták azoknál a betegeknél, akinél egyidejű immunszuppresszió nem állt fent, illetve nem súlyos állapotban voltak.

Melyik probiotikumot alkalmazzuk?

A *Lactobacillus*, a *S. boulardii* és probiotikumkeverékek egyaránt hatékonyak voltak a *C. difficile* asszociált hasmenés megelőzésében (63,7%, 58,5% és 58,2%-kal csökkent a szövődmények előfordulása). A legtöbb vizsgálat a *S. boulardii* (32%), a *L. Bulgaricus* (30%), *L. acidophilus* (28%) és a *L. rhamnous* (11%) törzsekkel

történt. *S. boulardii* együttes alkalmazása esetén csökkent a kórházi kezelés alatti *C. difficile* infekció előfordulása.

A *L. rhamnous* GG penicillinérzékenysége miatt kevésbé hatékony lehet. Azokban a kórképekben, illetve gyermekkorban, ahol penicillin az elsőként választandó antibiotikum, érdemes a probiotikumot is ennek megfelelően választani.

A *S. Boulardii* élesztőgomba jellegzetessége: az élesztőgombasejtek mérete átlagosan 10-szer nagyobb a baktériumsejtekénél, ennek köszönhetően elmondható, hogy a *S. boulardii* a probiotikus hatást igen nagy felületen képes biztosítani a bél érintett szakaszain. A *S. boulardii* direkt antitoxin hatással bír, egyrészt interferál a patogén toxinreceptorokkal, másrészt az 54 kDa-os szerin-proteáz enzime révén közvetlenül részt vesz a *C. difficile* A és B toxinjának a lebontásában. Állatkísérletekben megváltoztatja az NK-KB és a proinflammatorikus citokinek (IFN.γ, TNF L, IL.6) expresszióját.

Számos placebokontrollos klinikai vizsgálatot végeztek a *S. boulardii*vel kapcsolatban. *Surawicz és munkatársai* az antibiotikum okozta hasmenést vizsgálták 180 olyan kórházi betegben, akik különféle antibiotikumokat kaptak. Az élesztőgombát a kezelés alatt és utána 2 hétig alkalmazták. A hasmenés gyakorisága szignifi-

kánsan kisebb volt, mint a placebo-t kapó betegekben (10%, illetve 22%; $p=0,038$). *McFarland és munkatársai* 124 betegben egy randomizált, placebokontrollos vizsgálatban azt találták, hogy a 28 napig alkalmazott napi 1 g *S. boulardii* hatására (amelyet adjuvánsként adtak a metronidazol vagy a vancomycin mellett) 50%-kal csökkent a *C. difficile* fertőzés kiújulása az olyan betegekben, akik már megélték egy kiújulást.

Összefoglalás

A *C. difficile* infekció kezelése sokszor nehéz és költséges. Nagy kockázatú betegekben, nagy kockázattal járó antibiotikumok alkalmazása esetén a nagy esetszám metaanalízisek eredményei alapján probiotikum egyidejű alkalmazása javasolt. Az ESPGHAN ajánlása alapján antibiotikumasszociált hasmenés megelőzésében a *L. rhamnous* GG és a *S. boulardii* alkalmazása, míg *Clostridium difficile* asszociált hasmenés megelőzésében *S. boulardii* alkalmazása javasolt. A *Clostridium difficile* okozta hasmenésre az egyetlen hatásos probiotikum a *S. boulardii*. A rutinalkalmazásra vonatkozó evidenciák, guideline-ok hiányoznak, további standardizált vizsgálatok szükségesek a probiotikumok típusának, dózisének meghatározására.

Irodalom

1. Baker SJ, Chu DI. Physical, Laboratory, Radiographic, and Endoscopic Workup for *Clostridium difficile* Colitis. *Clin Colon Rectal Surg.* 2020 Mar; 33(2): 82–86. doi: 10.1055/s-0039-3400474.
2. Brar HS, Surawicz CM. Pseudomembranous colitis: an update. *Can J Gastroenterol.* 2000 Jan; 14(1): 51–6. doi: 10.1155/2000/324025.
3. Czepiel J, Drózd M, Pituch H, et al. *Clostridium difficile* infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019 Jul; 38(7): 1211–1221. doi: 10.1007/s10096-019-03539-6.
4. Dienleyici M, Vandenplas Y. *Clostridium difficile* colitis prevention and treatment. *Adv Exp Med Biol. Advances in Microbiology, Infectious Diseases and Public Health.* 2019; 1125: 139–146. https://doi.org/10.1007/5584_2018_322
5. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; 12: Art. No.: CD006095. doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub4
6. Goldstein EJ, Tyrrell KL, Citron DM. *Lactobacillus* species: taxonomic complexity and controversial susceptibilities. *Clin Infect Dis.* 2015 May 15; 60 Suppl 2: S98–107. doi: 10.1093/cid/civ072
7. Lau CS, Chamberlain RS. Probiotics are effective at preventing clostridi-

- um *difficile*-associated diarrhea: a systematic review and metaanalysis. *Int J Gen Med.* 2016 Feb 22; 9: 27–37. doi: 10.2147/IJGM.S98280
8. McFarland Lynne V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol.* 2006 Apr; 101(4): 812–22. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00465.
9. Mills JP, Rao K, Young VB. Probiotics for prevention of *Clostridium difficile* infection. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018 Jan; 34(1): 3–10. doi: 10.1097/MOG.0000000000000410
10. Moré MI, Swidsinski A. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 supports regeneration of the intestinal microbiota after diarrheic dysbiosis – a review. *Clin Exp Gastroenterol.* 2015 Aug 14; 8: 237–55. doi: 10.2147/CEG.S85574.
11. Surawicz CM. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* Probiotics, antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in humans. 2003 Oct; 17(5): 775–83. doi: 10.1016/s1521-6918(03)00054-4.
12. Yi SH, Jernigan JA, McDonald LC. Prevalence of probiotic use among inpatients: a descriptive study of 145 U.S. hospitals. *Am J Infect Control.* 2016 May 1; 44(5): 548–53. doi: 10.1016/j.ajic.2015.12.001.
13. Az országos epidemiológiai központ módszertani levele. A *Clostridium difficile* fertőzések diagnosztikájáról, terápiájáról és megelőzéséről. (2. átdolgozott kiadás) 2016.

Tisztelt Orvostársaim!

A lapunk hasábjain aktuálisan zajló akkreditált továbbképző tanfolyamunk 2 lapszám szakmai anyagára épül, vagyis 2 modulból áll. A továbbképzés szabadon választható kategóriába tartozó távoktatás, aminek sikeres teljesítése esetén összesen 8 kreditpont szerezhető. Minden lapszámban, vagyis modulonként 12 tesztkérdés található, ezek 75%-ának helyes megválaszolásáért részpontszám jár a következők szerint:

1 modul teljesítése esetén 4 kreditpont,
2 modul teljesítése esetén 8 kreditpont.

A tanfolyamon megszerzett kreditpontok a következő szakvizsgák esetén szakma szerinti pontként kerülnek elszámolásra: belgyógyászat, diabetológia, endokrinológia és anyagcsere-betegségek, foglalkozás-orvostan, gasztroenterológia, geriátria, gyermekgasztroenterológia, háziorvostan, infektológia, klinikai onkológia, orvos (szakirányú szakképesítés nélkül), orvosi rehabilitáció (belgyógyászat). A kreditpontok minden más esetben szabadon választható elméleti pontként vehetők figyelembe.

A teszt megoldása kizárólag online formában történhet.

Amennyiben részt kíván venni a lapunk által nyújtott kreditpontoszerző tanfolyamon, kérjük, hogy látogasson el az **orvosikreditpont.hu** internetes oldalra, ahol minden információt megtalál, hogy kitölthesse a tesztkérdéssort. 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 a kitöltési határidő után.

Kitöltési határidő: 2021. június 30.

A vashiányos anémia gyakorisága gyulladással járó bélbetegségben

Resál Tamás dr. et al.

1. Mi jellemző a vashiányos anémiára?

- A: Magas transzferrin.
- B: Magas vasszint.
- C: Magas transzferrin-szaturáció.
- D: Alacsony transzferrin.

2. Milyen tünetekkel járhat a vashiány?

- A: Hasi fájdalom.
- B: Fáradékonyság, levertség, rossz közérzet.
- C: Hasmenés.
- D: Ízületi fájdalom.

3. Melyik nem az IBD-hez társuló vashiány típusa?

- A: Tiszta vashiányos anémia.
- B: Krónikus gyulladáshoz társuló anémia.
- C: Kevert jellegű anémia.
- D: Megaloblasztos anémia.

Hepatitis C-vírus-fertőzés szűrése, diagnosztikája, antivirális terápiája, kezelés utáni gondozása. Magyar konszenzusajánlás

Hunyady Béla dr. et al.

4. A hazai szakmai ajánlás szerint szabad-e ismételt kezelni a korábban interferonkezelésre nem reagáló, krónikus C hepatitisese betegeket?

- A: Nem szabad kezelni.
- B: Csak akkor szabad kezelni, ha dekompenzált májcirrózis alakult ki.

- C: Csak akkor szabad kezelni, ha korábban a kezelés nem pegilált interferonnal történt.
- D: Standardinterferon- vagy pegiláltinterferon-alapú kezelésre nem reagáló betegnél egyaránt mérlegelhető az ismételt kezelés.

5. Milyen HCV elleni kezelésben részesülhetnek a hemodializált krónikus C hepatitisese betegek?

- A: Csak standard interferonnal kezelhetők.
- B: Csak pegilált interferonnal kezelhetők.
- C: Hemodializált betegnél ellenjavallt bármilyen HCV elleni kezelés.
- D: Egyik sem igaz a fentiek közül.

6. Milyen arányban érhető el tartós vírusmentesség krónikus HCV hepatitis talaján kialakult, kompenzált stádiumú májcirrózisos betegeknél interferonmentes kezeléssel?

- A: 90-100%.
- B: 80-89%.
- C: 70-79%.
- D: 60-69%.

Melyek a krónikus gyulladással járó bélbetegségek rizikótényezői a súlyos lefolyású COVID-19 betegségre? *Molnár Tamás dr.*

7. Milyen gyakori volt a súlyos COVID-19 betegség aránya a gyulladással járó bélbetegségek között a regiszter adatai alapján?

- A: 0%.
- B: 9%.
- C: 14%.
- D: 19%.

8. Milyen volt a COVID-19 mortalitása a gyulladással járó bélbetegségek között?

- A: Csökkent.
- B: Ugyanolyan, mint a háttérpopulációban.
- C: Körülbelül a kétszeresére emelkedett.
- D: Körülbelül a négyszeresére emelkedett.

9. Mi volt a súlyos lefolyás döntő faktora?

- A: Sztteroidot igénylő, súlyos fellángolás.
- B: Biológiai kezelés.
- C: Aminoszalicilát-kezelés.
- D: A gyulladással járó bélbetegség típusa.

Májátültetés

Bihari László dr. et al.

10. Mikor végezte Thomas Starzl az első sikeres májátültetést?

- A: 1954.
- B: 1963.
- C: 1967.
- D: 1984.

11. Az elmúlt néhány évben mely indikációval végzett májtranszplantációk száma csökkent drasztikusan?

- A: ALD.
- B: HCV.
- C: Autoimmun hepatitis.
- D: PSC.

12. Mi a „piggyback” technika májtranszplantáció esetén?

- A: Hepatectomia során a recipiens retrohepaticus vena cava inferior szegment megtartása.
- B: Hepatectomia a retrohepaticus vena cava szegmenttel.
- C: Hepatectomia során csak a bal laterális (2, 3) szegmentek eltávolítása történik.
- D: Hepatectomia során csak a bal lebeny eltávolítása történik.

emozul[®]

gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
20 mg, 40 mg

esomeprazol

Hatékony, védelem, mindez kis pelletekben⁽¹⁻⁷⁾



Szabadalommal védett gyógyszerforma⁽⁸⁾

Emozul 20 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula 28x bruttó fogyasztói ár: 1 064 Ft, normatív támogatás összeg: 264 Ft, térítési díj normatív támogatás esetén: 800 Ft, közgyógyon kiváltható-e: igen!
Emozul 40 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula 28x bruttó fogyasztói ár: 1 899 Ft, normatív támogatás összeg: 528 Ft, térítési díj normatív támogatás esetén: 1 371 Ft, közgyógyon kiváltható-e: igen!

Az árak 2021. március 1-jétől érvényesek. A mindenkor aktuális árakkal kapcsolatos és a közgyógyellátás keretében kiválthatóság feltételeiről bővebb információkat a NEAK honlapján - <http://neak.gov.hu/> - találhat.

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! A hatályos alkalmazási előírás:

https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis?action=show_details&item=32940

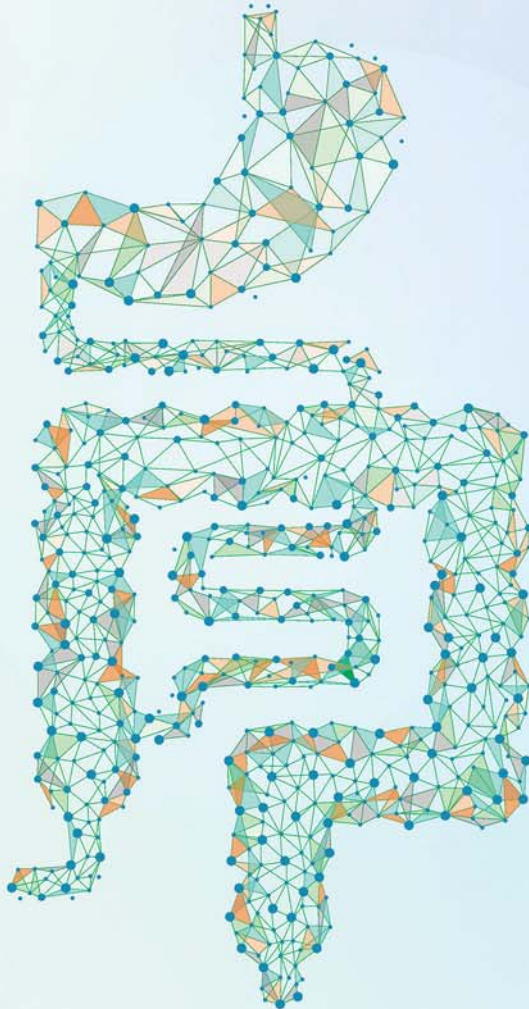
https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis?action=show_details&item=32941



Irodalom:

1. Emozul alkalmazási előírás; OGYI-T-21181 (A szöveg ellenőrzésének dátuma: 2017. április 12.) 2. Johnson DA, et al. Am. J. Gastroenterol. 2001; 96 (1): 27–34 3. Kahrilas PJ, et al. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14 (10):1249–58 4. Goldstein JL, et al. Am J Gastroenterol 2005; 100 (12): 2650–7. 5. Wang X et al. Digestion. 2006;73(2-3):178–86. 6. Lind T, Rydberg L, et al. Aliment. Pharmacol. Ther. 2000; 14: 861–7. 7. Dent J. Aliment Pharmacol Ther 2003;17(1):5–9 8. A Krka ezomeprazol hatóanyag és a gyógyszerforma (pelleték) innovatív szintézise szabadalmi védelemmel bír az Európai Szabadalmi Hivatalnál. European Patent Office (EPO), Munich. Granted 25.6.2014, published in bulletin 2014/26 (EP 2376476 B1). Available from [<http://www.epo.org>]

A FERRING AZ ÖN PARTNERE A GASZTROENTEROLÓGIÁBAN #GUTHEALTH



PENTASA®



CORTIMENT®

Pentasa® 4g retard granulátum (OGYI-T-4798/06), 4000mg meszsalazin tasakonként. Pentasa® 2g retard granulátum (OGYI-T-4798/04), 2000mg meszsalazin tasakonként. Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvosi/kórházi diagnózist követő járóbeteg-ellátásban alkalmazható gyógyszer (J). Az alkalmazási előírás utolsó jóváhagyásának dátuma: 2021. február 11.

Cortiment® 9mg retard tabletta (OGYI-T-22753/01). Egy tabletta 9mg budezonidot tartalmaz. Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V). Az alkalmazási előírás utolsó jóváhagyásának dátuma: 2020. szeptember 18.

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! „A hatályos alkalmazási előírás” teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (www.ogyei.gov.hu/gyogyszer-adatbazis/) honlapján. Elérési útvonal: www.ogyei.gov.hu; Információ; Gyógyszer-adatbázis; Gyógyszer neve (gyógyszercsalád keresés esetén: szabadszavas keresésben a termékbrand megadása és az ATC-kód mező kitöltése), a keresés indítása.

Az aktuális árakat a www.neak.gov.hu oldalon hozzáférhető adatok alapján közöltük. Az anyaglezárás dátuma: 2021. március 1.

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

HU-GAS-2100016

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