

Helicobacter pylori – 2021

Buzás György Miklós dr.^{1, 2}

¹Ferencvárosi Egészségügyi Szolgáltató KKNp Kft., Gasztroenterológia, Budapest

²MEDOC Egészségközpont, Budapest

A *Helicobacter pylori* továbbra is a világ legelterjedtebb fertőzése: prevalenciája a fejlődő országokban 70–80%, a fejlett országokban csökkenő tendenciát mutat. A dél-magyarországi véradókban a prevalencia 32%-ra csökkent. A migráció a befogadó ország számára a fertőzés fokozott kockázatával jár. A szövettani diagnózisban az immunhisztokémiai vizsgálat pontosabb a hagyományos Giemsa-festésnél. A mesterséges intelligencia érzékenysége a hagyományos endoszkópiáéval összehasonlítva 87%, pontossága 86%. Az újgenerációs szekvenálással lehetséges egy biopsziás mintából több antibiotikumérzékenység meghatározása. A *Helicobacter pylori* kezelésének európai regisztere kimutatta, hogy 2013 és 2018 között a bizmutalapú négyes vagy a 14 napos egyidejű négyes kezelések hatásosabbak, mint a hagyományos hármas kezelés, de elterjedésük igen lassú folyamat, jelentős földrajzi különbségekkel. Az új típusú koronavírus (SARS-CoV-2) felléphet *Helicobacter pylori* fertőzésben is, egymás kóros hatását felerősítve. A diagnosztikai módszerek korlátozottak. Protonpumpagátlók szedése növeli a COVID-19-fertőzés kockázatát és annak súlyos kimenetelét. Előzetesen ismert peptikus fekély, vérzés, illetve antikoaguláns kezelés előtt az eradikáció a vírusos fertőzés lezajlása után indokolt. A probiotikumoknak az eradikációra gyakorolt hatásáról 20, közepes minőségű metaanalízis született, így a konszenzusokban foglalt álláspontok sem egyértelműek: a jövőben ezt tisztázni kell. Orv Hetil. 2021; 162(32): 1275–1282.

Kulcsszavak: eradikáció, Európai *Helicobacter pylori* kezelési regiszter, *Helicobacter pylori*, probiotikum, protonpumpagátlók, SARS-CoV-2

Helicobacter pylori – 2021

Helicobacter pylori is still the most widespread infection in the world: its overall prevalence is 70–80% in developing regions, but fortunately it is decreasing in the Western world. The prevalence in blood donors from South-Eastern Hungary decreased from 63% in the 1990's to 32% in 2019. Migration constitutes an increased risk of infection for the destination countries. Immunohistochemistry has proven to be more accurate in histological diagnosis than the conventional Giemsa stain. The sensitivity and accuracy of artificial intelligence as compared to videoendoscopy were 87% and 86%, respectively. The European Register on the management of *Helicobacter pylori* infection revealed that concomitant quadruple and 14-day bismuth-based therapies are more efficient than triple combinations, although their incorporation in practice is a long-lasting process, with large geographical variations. The novel type of coronavirus (SARS-CoV-2) can also occur in *Helicobacter pylori*-infected patients, mutually enhancing their pathogenetic effects. Diagnostic possibilities are limited in this setting. The use of proton pump inhibitors increases the risk of viral infection and the severity of the disease. Eradication treatment seems justified in patients with previously known peptic ulcers or gastrointestinal bleeding, or before starting anticoagulant treatment, but must be postponed after resolution of viral infection. The effect of probiotics on eradication was addressed by 20, medium-to-low quality meta-analyses and so, the recommendations of the guidelines are equivocal, which must be clarified in the future with higher quality studies.

Keywords: antibiotics, eradication, European Registry on *Helicobacter pylori* management, *Helicobacter pylori*, probiotic, proton pump inhibitors, SARS-CoV-2

Buzás GyM. [*Helicobacter pylori* – 2021]. Orv Hetil. 2021; 162(32): 1275–1282.

(Beérkezett: 2021. január 18.; elfogadva: 2021. február 4.)

Rövidítések

ACE = (angiotensin-converting enzyme) angiotenzinkonvertáló enzim; AMSTAR = (Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews) rendszeres áttekintések metodológiai minőségének kiértékelése; ARDS = (acute respiratory distress

syndrome) akut légzőszervi elégtelenség szindróma; BLI = (blue light imaging) kék fényű képalkotás; CFU = (colony-forming unit) telepkepző egység; CI = (confidence interval) konfidenciaintervallum; CNN = (convolutional neural network) konvolutív neurális hálózat; COVID-19 = (coronavirus

disease 2019) koronavírus-betegség 2019; DL = (deep learning) mély tanulás; FICE = (Fujinon intelligent chromoendoscopy) Fujinon „intelligens” kromoendoszkópia; IL = interleukin; I-SCAN = (I-scan digital contrast) digitális kontraszt pásztázása; LCI = (linked color imaging) színcsatolásos képalkotás; MERS = (Middle East respiratory syndrome) közel-keleti légzési szindróma; NBI = (narrow-band imaging) keskeny sávú képalkotás; NOAC = (new oral anticoagulant) új típusú orális alvadásgátló; NSAID = (non-steroidal anti-inflammatory drug) nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer; PPI = protonpumpagátló; PRISMA = (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) metaanalízisek és rendszeres áttekintések javasolt kiértékelési szempontjai; PROSPERO = (International Prospective Register of Systematic Reviews) rendszeres áttekintések nemzetközi prospektív regisztere; SARS-CoV-2 = (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2; TNF α = tumornekrózisfaktor-alfa; WGS = (whole-genome sequencing) teljesgenom-szekvenálás; WLI = (white-light imaging) fehér fényű képalkotás

Négy évtizeddel a *Helicobacter pylori* felfedezése után a téma a nemzetközi kutatások homlokterében maradt: erről tanúskodik, hogy a PubMed adatbázisban a „*Helicobacter pylori*” keresőszóra 45 757 közlemény található: ezek 1987 és 2020 között jelentek meg, időbeli megoszlásuk az 1. ábrán látható.

1990 és 2020 között hazai szerzőktől 145 közlemény, az *Orvosi Hetilapban* 75 cikk jelent meg (*Helicobacter pylori*: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>, kapcsolódva: 2021. 01. 28.). Az utóbbi években a hazai kutatási hív alábbhagyott. Ennek okai összetettek: a baktérium felfedezésével járó paradigmaváltás nehézsége, az egészségügyi ellátás szerkezetében bekövetkezett változások, a kutatásaitikai előírások folyamatos szigorodása és felzár-

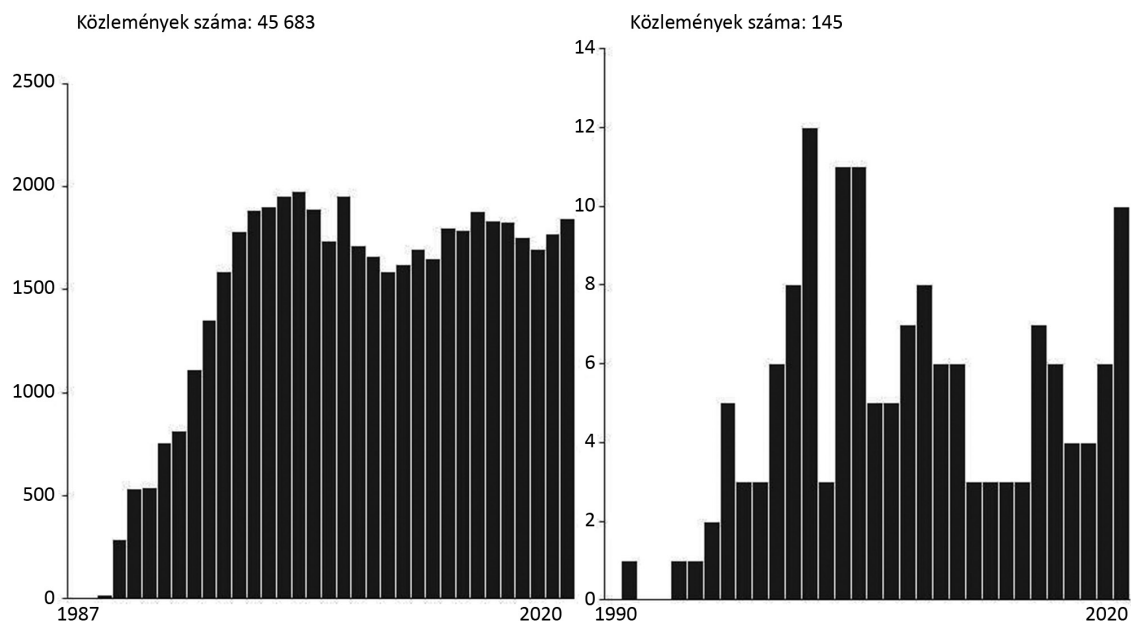
kózása a nemzetközi követelményekhez, az újabb, talán érdekesebb és modernebb témák előretörése (genetika, képalkotó módszerek, intervenciós endoszkópia, biológiai kezelések) vezethettek a hazai érdeklődés csökkenéséhez. Az utolsó összefoglaló közlemények a témáról az *Orvosi Hetilapban* 2015-ben jelentek meg, időszerű tehát az újabb ismeretek átadása [1, 2]. Elsősorban azon kérdéseket tekintjük át, amelyeknek vannak magyar vonatkozásai.

Járványtan

A *H. pylori* továbbra is a világ legerősebben fertőzősége: 2020. évi tankönyvi adat szerint az emberiség kb. 50%-a, azaz 4,5 milliárd egyén fertőzött. Ez abból adódik, hogy a fejlődő országokban a prevalencia 70–80%-os, de a fejlett országokban a fertőzés gyakorisága fokozatosan csökken [3, 4].

A baktérium prevalenciája mára jóformán ország-, régió- és kontinensszerte ismert. Jelentős és idézett tanulmány a szegedi munkacsoport közleménye: 1001 dél-magyarországi egészséges véradóban a *H. pylori* ellenes IgG prevalenciája 32% volt (férfiak 34,9%, nők: 29,2%). A fertőzés gyakoribb volt a vidéki, mint a városi lakosságban (36,2% vs. 27,9%). Az eredmények azt mutatják, hogy az 1993-ban és 1999-ben azonos régióban és eseteknél észlelt 63,3%-os, illetve 62,3%-os prevalenciához képest a fertőzés gyakorisága jelentősen csökkent [5]. Az előző években fővárosi klinikai beteganyagban, illetve járóbeteg-szakellátásban hasonló jelentős prevalencia-csökkenést észleltek [2].

Az amszterdami HELIUS-tanulmányban 2011 és 2015 között 4683 egyénnél végzett szerológiai felmérésben a fertőzés prevalenciája 17% volt a holland lako-



1. ábra | A *Helicobacter pylori* témakörben megjelent nemzetközi (bal oldal) és hazai (jobb oldal) közlemények száma és időbeli megoszlása (a PubMed alapján, csatlakozás: 2021. 01. 11.)

sokban, 84% a ghánai, 81% a marokkói, 66% a török és 48% a surinami egyénekénél: az etnikai kisebbségeknél tehát jelentősen magasabb a fertőzés kockázata [6]. Az adatok epidemiológiai jelentőséggel bírnak, tekintettel a migrációra.

Portugál metaanalízisben 28 tanulmány alapján kimutatták, hogy menekültekben a *H. pylori* prevalenciája általában azonos a származási országával, és magasabb, mint a befogadó országban. Második-harmadik generációs leszármazottakban a prevalencia alacsonyabb, mint az első generációban [7]. A *H. pylori* prevalenciája a hazánkba érkezett migránsoknál nem ismert.

A migráció nemcsak a fertőző betegségek fokozott kockázatával jár. 2020-as metaanalízisben 38 kohorsz-tanulmány alapján kimutatták, hogy a gyomorrák magas prevalenciájával rendelkező területekről a fejlett országokba (Nyugat-Európa, Ausztrália, Kanada, Egyesült Államok, Izrael) telepedett bevándorlók körében gyakoribb (standardizált incidenciarány 1,66, 95% CI: 1,52–1,80), és az esetek mortalitása is magasabb. Az eredmények alapján ajánlják a megfelelő prevenciót (*H. pylori* szűrés, pozitív esetben eradikációs kezelés, rákszűrés), de ennek hatékonyságáról még nincs adat [8].

A *H. pylori* fertőzés terjedése továbbra sem tisztázott minden részletében. Emberről emberre az orooralis, gastrooralis és faecooralis terjedésen belül felmerül a szexuális átvitel lehetősége is [9]. A fertőzés átvitele lehetséges iatrogén úton, orvosi műszerekkel, illetve szoptatás révén. Az ivóvízzel, nyers zöldséggel, tehéntejjel, tengeri gyümölcssel való fertőzést leírták, de arányuk a fertőzés globális elterjedésében nem tisztázott [3].

Diagnózis: a mesterséges intelligencia és az újgenerációs szekvenálás szerepe

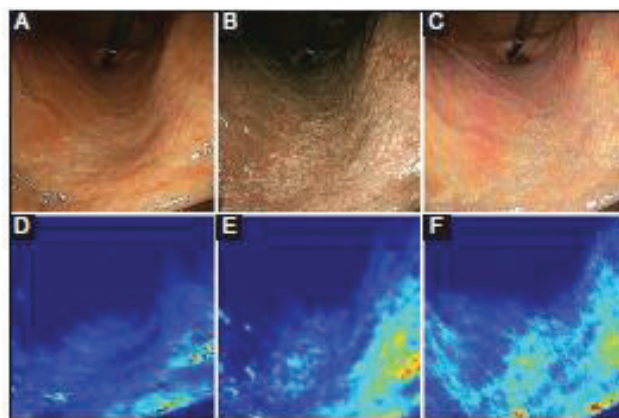
A *H. pylori* diagnózisában alkalmazott invazív és nem invazív módszerek közismertek. Az elmúlt esztendőben minden teszt esetében történtek módosítások: céljuk a pontosabb eredmények elérése [10]. A szövettani diagnózisban nemzetközi munkacsoport hazai részvételével mutatta ki, hogy az immunhisztokémia és a fluoreszcens *in situ* hibridizáció a Giemsa-festésnél érzékenyebb a *H. pylori* kimutatásában, és eredményét kevésbé befolyásolja a baktérium denzitása, az atrophia és az intestinalis metaplasia, mint a hagyományos festését. Bár az immunhisztokémiai módszer általában elérhető, annak végzését a beküldő endoszkópos kolléga kell, hogy kérje és indokolja, mivel a vizsgálat idő-, munkaigényes és költségnövelő [11].

Az endoszkópiában új képalkotási módszerek terjedtek el (NBI, FICE, I-SCAN, LCI, BLI). Mindegyiket Japánban fejlesztették ki. A keskeny sávú képalkotásban (NBI, 2004) a fény spektrumát szűrik, a vörös fényt kikutatják, és ezáltal a nagyított képen a nyálkahártya felszíne részletgazdagabb lesz, a submucosa erei jobban láthatók. A FICE és I-SCAN (2009) módszerrel a visszavert fényt szűrik, és a képeket algoritmusok alapján procesz-

szorral utólag rekonstruálják [12]. Az LCI-technikában (2014) az NBI-ből ismert szűrt fényt vörös, zöld és kék színre bontják, majd rekonstruálják úgy, hogy a keletkezett képen megnövekszik a kontraszt a normális és a daganatos szövet között [13]. A BLI-módszerben a xenon helyett két monokromatikus lézersugarat használnak: a 410 nm-es fény az érrajzolat, a 450 nm-es lézersugár az endoszkóp végén elhelyezkedő foszfort serkenti széles sávú fehér fény kibocsátására, a nyálkahártya felszínének vizsgálatára [14]. Mindezek a technikák elsősorban a polipok és a korai carcinomák pontosabb kimutatását szolgálják, és csak centrumokban érhetők el.

A konfokális lézeres endomikroszkópia az endoszkópos képet 1000-szeresére növeli, láthatóvá teszi a baktériumot, érzékenysége 94,6%, fajlagossága 97,4%; hasonlóan pontos az atrophia és az intestinalis metaplasia megítélésében [15].

A mesterséges intelligencia (MI) elmélete az 1950-es években jelent meg. Kialakulásában számos magyar tudós vett részt: története egy további közlemény tárgyát fogja képezni. Az *Orvosi Hetilap*ban először Tulassay Zs. munkacsoportja közölte 1998-ban a MI lehetséges orvosi alkalmazásait [16]. 1980–1990-ben alakult ki a gépi tanulás és a mély tanulás (DL), ezt követte a 2000-es évek után a convolutiós neuralis hálózatok (CNN-ek) megalkotása. A MI az emberi agyhoz hasonló kognitív funkciókkal rendelkezik, képes a tanulásra és a problémamegoldásra. Ehhez a kutatók algoritmusokat dolgoznak ki, s ezeket beépítve a számítógépekbe, azok képessé válnak a képek kiértékelésére és döntéshozatalra: ez a DL.



2. ábra

A MI- és endoszkópos felvételek összehasonlítása. A felvételek *H. pylori* pozitív betegről származnak. A) WLI-módban készült felvételen a kisgyömbületen sárgás nyálkahártya látható (a kép első részén). B) BLI-fényes módban apró fehér foltok láthatók szétszórva a nyálkahártya felszínén (a kép középső és alsó részén). C) LCI-módban ugyanazon területen sápadt-fehér terület látható. Convolutiós neuralis hálózatok készített felvételen a WLI- (D), a BLI- (E), az LCI-módban (F) készült képek ugyanarról a területről

BLI = kék fényű képalkotás; LCI = színszűrős képalkotás; MI = mesterséges intelligencia; WLI = fehér fényű képalkotás

A MI-felvételek a gyomor kisgyömbületén lévő atrophias, intestinalis metaplasias területnek felelnek meg (Nakashima H, et al., Ann Gastroenterol. 2018; 31: 465; a Hellenic Society of Gastroenterology engedélyével) [17]

A CNN az agytekervényekhez és a neuronok hálózatahoz hasonló többrétegű jelátviteli rendszer, amely az előre betanított nagyszámú kép alapján pontosan kiválasztja a vizsgálandó képnek legjobban megfelelő ismert ábrát (2. ábra) [17]. A MI-val készült felvételeken maga a *H. pylori* nem látható, hanem a fertőzés okozta krónikus gastritis, atrophia és intestinalis metaplasia jelei észlelhetők.

Egy 2020. évi minőségi metaanalízisben 8 ázsiai (Japán, Korea) tanulmányt értékelték ki: ezekben különböző algoritmusokkal (DL, CNN) igyekeztek kimutatni, hogy az endoszkópos felvételek alapján mennyire pontosan ismerhető fel a *H. pylori* fertőzés. A felvételeket WLI, BLI és LCI képalkotással készítették, külön felmérve a MI teljesítményét a *H. pylori* kimutatásában és az eradikációs kezelés eredményének kiértékelésében. Összehasonlításként a szövettannak, a ¹³C-urea-kilégzési tesztnek, a széklet monoklonális antigén tesztnek, a vizelet *H. pylori* ellenes IgG-tartalma mérésének és a szerológiai vizsgálatnak az eredményeit használták. A 8 tanulmányban 1719 eset felvételeit elemezték, 385 eset *H. pylori* pozitív volt. A MI érzékenysége 87% (95% CI: 72–94%), pontossága 86% (95% CI: 77–92%) volt. A MI algoritmus az esetek 82%-ában helyesen különböztette meg a nem fertőzött egyéneket az eradikáció utáni nyálkahártya képétől. Az adathalmaz heterogenitása és a dolgozatok módszertani hiányosságai miatt azonban az eredményeket fenntartásokkal kell elfogadni. Minden tanulmány Ázsiában készült: várjuk a hasonló, Európában és az Újvilágban készült felméréseket. Akik jártasságra tettek szert a MI alkalmazásában, abban reménykednek, hogy hasznos kiegészítése lesz az eddigi teszteknek, és idővel helyettesíti a humán erőforrást: ehhez sok-sok kutatás szükséges, és a MI bevezetése számos etikai és munkaügyi problémát vet fel (műhiba szakmai és jogi elbírálása, orvosi/szakdolgozói munkanélküliség stb.) [18].

Hazánkban budapesti, pécsi és székesfehérvári endoszkópos szakemberek összefogása révén végezték az első MI-alapú vizsgálatokat a vastagbélpolipok vizsgálatában; *H. pylori*-ra vonatkozó tanulmány még nincs [19].

A szekvenálás fejlődése és elterjedése a *H. pylori* diagnosztikájában is elfogadható árú módszerek bevezetéséhez vezetett. Az újgenerációs szekvenálás módszerével lehetőségessé vált formalinnal fixált és paraffinba ágyazott biopsziás mintákból a klaritromicin-, levofloxacin- és tetraciklinrezisztencia együttes meghatározása [20]. WGS-analízissel sikerült igazolni, hogy a fenotípusos klaritromicin-, levofloxacin- és rifampicinrezisztencia egyezik a 23S rRNA, *gyrA* és *rpoB* gének polimorfizmusaival; az oly gyakori metronidazolrezisztencia kimutatása ezzel a módszerrel még nem sikerült. A genetikai módszerekkel újabb mutációkat felfedeztek fel rifampicin-, metronidazol- és amoxicillinrezisztencia esetében: ezek jelentősége még nem tisztázott [3]. Az újgenerációs szekvenálásnak a jövőben szerepe lehet az egyénre szabott kezelés megválasztásában.

A kétségtelen technikai haladás ellenére a hagyományos és újabb módszerek elterjedése a gyakorlatban igen lassú folyamat: olasz minőség-ellenőrzési tanulmányban kimutatták, hogy az ajánlások ellenére az endoszkópos vizsgálóhelyek 30%-ában nem történik megfelelő mintavétel a *H. pylori* kimutatására, hangsúlyozva a folyamatos oktatás, továbbképzés szükségességét [21].

Terápiás eredmények: regiszter, metaanalízis vagy konszenzus?

A *H. pylori* fertőzés kezelésének módszereit 2015-től az V. maastrichti–firenzei, a kanadai és az észak-amerikai konszenzusban határozták meg [22–24]. (Ezenkívül Brazíliában, Mexikóban, Japánban, Görögországban születtek további irányelvek: ezekben a lokális jellegzetességeket domborították ki, így elemzésüktől eltekintünk.) Az eradikációs kezelés indikációit a randomizált kontrollált tanulmányok és metaanalízisek alapján megállapított evidenciaszint és fokozat szerint nemzetközi szakértői csoportok szavazták meg. A résztvevők egy része mindhárom konszenzus megfogalmazásában jelen volt, ennek ellenére a három közleményben számos, egymásnak ellentmondó megállapítás van: ezek feloldására újabb egyeztetés történt, amely 2019-ben igyekezett közös megoldásokat találni [25]. Az irányelvek mellett az utóbbi évtizedekben egyre több regiszteralapú adatbázis keletkezett: adataikat harmonizálni kell a konszenzusokkal, és eredményeik helyet követelnek maguknak a diagnosztikai és terápiás döntésekben.

Az Európai *Helicobacter pylori* kezelési regisztert 2013-ban hozták létre, és egy 2021. évi közleményben az első 5 évben regisztrált 21 533 beteg adatait elemezték. Az eradikációs sémák eredményeit 4 régió (Észak-, Délkelet-, Délnyugat- és Közép-Európa) szerint számították ki: a főbb eredményeket a 1. táblázatban ismertetjük [26]. A nemzeti koordinátorokból álló, 42 fős szerzőcsoport következtetése, hogy az Európában végzett eradikációs kezelések rendkívül változatosak, gyakran nem egyeznek az irányelvekkel, és szuboptimális eredményeket érnek el. Példa erre a leggyakrabban használt 7 napos, protonpumpagátló (PPI) + amoxicillin + klaritromicin kombinációjával elért 81,5%-os eradikációs arány, amely még mindig a leggyakrabban felírt (39%) kezelés. Az eredmények alátámasztják, hogy minden régióban a helyileg leghatásosabb kezelést célszerű alkalmazni: ezek területenként változnak. A megfelelőnek tartott, 90% feletti arányt csak a 14 napos egyidejű négyes, a 10–14 napos bizmutalapú kezeléssel érték el, de ezeket csupán az esetek 19%-ában, illetve 1,2%-ában rendelték. Az átállás a „klasszikus” 7 napos hármas kezelésről a hatékonyabb négyes, 10–14 napos kezelésre igen lassú, de 2013 és 2018 között megfigyelhető folyamat [26]. Kiváló eredményeket értek el a PPI-t + bizmutszubcitrátot, metronidazolt és tetraciklint tartalmazó kapszula (Pylera®) adásával: hazánkban még nincs forgalomban.

1. táblázat | Az Európai *Helicobacter pylori* kezelési regiszter adatai: a leggyakrabban rendelt eradikációs kezelések eredményei régiók szerint (mITT-alapon megadva) [26]

Kezelés	Időtartam (nap)	Észak-Európa	Délkelet-Európa	Délnyugat-Európa	Kelet-Európa	Közép-Európa	Összes régió
PPI + K + A	7	84,3%	86,6%	83,7%	81,5%	85,4%	84,1%
PPI + K + M	7	75,8%	85,3%	63,2%	68,0%	75,0%	81,3%
PPI + A + M	7	86,7%	80,0%	77,6%	75,5%	100%	84,2%
PPI + K + A + T	10 (sz)	100%	–	100%	–	91,7%	91,4%
PPI + K + A + M	10 (sz)	72,3%	68,2%	81,1%	68,2%	91,7%	80,8%
PPI + K + A + M	14	100%	90%	89,8%	90,0%	86,4%	89,9%
PPI + K + A + B	10–14	–	89,2%	91,6%	89,2%	–	90,6%
PPI + M + Tc + B	14	92,3%	92,3%	82,5%	92,3%	95,5%	91,8%
PPI + M + D + B	14	100%	–	81,8%	–	–	81,0%
PPI + B + M + T/kapszula	14	86,7%	100%	94,6%	–	95,2%	94,6%

A = amoxicillin; B = bizmutkészítmény; D = doxiciklin; K = klaritromicin; M = metronidazol; mITT = módosított kezelési szándék szerinti eredmény; sz = szekvenciális kezelés; PPI = protonpumpagátló; T = tinidazol; Tc = tetraciklin

Saját beteganyagunkban szintén a 10 napos egyidejű (96,4–100%) és bizmutalapú kezelésekkel értük el a legjobb eredményeket (90%) [27]. Szombathelyi nyílt összehasonlító tanulmányokban a 14 napos, bizmutalapú kezeléssel 93,6%-os, a hármas kezeléssel 74,3%-os eredményt értek el [28]. Az ország egész területére kiterjedő eredményekkel azonban nem rendelkezünk.

A regiszter szerint az első kezelés előtti (primer) klaritromicinrezisztencia 23%, a metronidazolrezisztencia 32%, a kettős rezisztencia 13%-os. Budapest központi kerületeiben fluoreszcens *in situ* hibridizációval 2007 és 2018 között a klaritromicinrezisztencia növekvő tendenciát mutatott, jelenlegi aránya 22%, így ezen a területen a makrolidok adását kerülni kellene [29]. Ugyanaz a szerzőcsoport 305, *H. pylori* pozitív betegnél 23,9%-ban talált rezisztenciát: 11,5%-ban homo-, 12,5%-ban heterorezisztenciát észlelt. A homorezisztenciában a gyomor teljes baktériumpopulációja rezisztens; heterorezisztenciában az érzékeny és rezisztens törzsek együtt élnek, vagy azonos területen (antrum vagy corpus), vagy a két régióban elkülönülnek. A heterorezisztencia származhat egymást követő, de különböző törzsekkel való fertőzésből vagy egy már megtelepedett törzs genetikai mutációjából. Az eradikációs kezelés 93%-ban sikeres volt a klaritromicinérzékenyeknél, homorezisztens betegeknél azonban csak 15%-ban, heterorezisztens betegeknél 60%-ban, de az esetszám kicsi és a tanulmány retrospektív volt. A heterorezisztencia prevalenciájáról prospektív adatok nincsenek, amint állásfoglalás sincs arra vonatkozóan, hogy adható-e klaritromicin ilyen esetekben [30]. Metronidazol és amoxicillin esetében a heterorezisztencia ritka. Magyarországon az antibiotikumrezisztencia rutin-szerű vizsgálata logisztikai nehézségek miatt nem megoldott, a vizsgálatok általában klinikai kutatás keretében történnek: kevés olyan endoszkópos vizsgálóhely van, ahonnan a biopsziás mintát azonnal a mikrobiológiai laborba lehet szállítani, máskülönben a transzportmedíumban a kórokozó a szállítási idő alatt elpusztul.

A *Helicobacter pylori* és a SARS-CoV-2-fertőzés

A 2020 tavaszán jelentkező, új típusú koronavírus úgy mutatkozott be, hogy csupán súlyos légzőszervi betegséget okoz. Rövidesen kiderült, hogy a vírus a biológiai tulajdonságai révén majdnem minden szervet, szervrendszert, így az emésztőtraktust is érinti: nem képez kivételt a gyomor, benne a *H. pylori* fertőzéssel sem. Az új vírus közlemények tízezreit generálta: a PubMed adatbázisban a „COVID” keresőszóval 94 215, a „SARS-CoV-2”-nél 58 804 cím szerepel, de csupán 18 foglalkozik a két kórokozó kapcsolatával (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>, csatlakozva: 2021. 01. 28.). Ez nem újdonság: néhány éve a *H. pylori* és az Epstein-Barr-vírus együttes előfordulása gerjesztett élénk vitát a krónikus gastritis és a gyomorrák patogenezésében [31].

A SARS-CoV-2 elsősorban a felnőtt-idős korosztályokat fertőzi meg, így a betegek egy része valószínűleg hordozza a *H. pylori*-t is. A számtalan tanulmány közül azonban egyik sem értékelte ki, hogy a *H. pylori* – mint alacsony fokozatú gyulladást okozó fertőzés – hajlamosít-e a SARS-CoV-2 akvirálására, hasonlóan az obesitashoz, a diabetes mellitushoz, a daganatos betegségekhez, a hypertóniához, a krónikus légzőszervi betegségekhez.

Kóroktanilag feltételezhető, hogy a keringő TNF α , IL2, IL6 és IL8 *H. pylori* indukálta emelkedése és a vírus okozta citokinvihar egymásra tevődhet, egymás hatását felerősítve. A gyomornyálkahártyában az ACE2-receptorok jelenlétét még a COVID-korszak előtt, 2011-ben kimutatták [32], majd igazolták, hogy azok az epithel és az endothelsejteken expresszálódnak, és a vírus gastritist és endothelitist okozhat [33]. A SARS-CoV-2-fertőzés prothromboticus állapotot idéz elő, amely a nyálkahártya ischaemiájához, macro- és microvascularis thrombosisokhoz vezetve további kóros folyamatokat (erózió, fekély, vérzés) okoz [34].

Egy 2021. évi közleményben egy török munkacsoport 108 COVID-esetben 25,8%-ban talált *H. pylori* fertőzést: ezekben a hasi fájdalom és a hasmenés gyakoribb volt, mint a nem fertőzött betegekben, de nem befolyásolta a COVID-fertőzés súlyosságát, a kórházi napok számát és a halandóságot [35]. Más, átfogóbb tanulmány a *H. pylori* és a SARS-CoV-2 együttes előfordulásáról és annak esetleges klinikai jelentőségéről a jelen kézirat lezárásáig nem született.

Súlyos COVID-19-betegekben peptikus fekély és felső tápcsatornai vérzés léphet fel. Olasz tanulmányokban 5, illetve 23 esetben a peptikus fekély gyakorisága 44–100% volt, de semmilyen *H. pylori* diagnosztikai módszert nem alkalmaztak [36, 37]. Patogenetikai tényezőként a stressz, az előzetesen használt aszpirin és/vagy kettős antiaggregáns kezelés, valamint a profilaktikusan adott antikoagulánsok (a legtöbb esetben alacsony molekulásúlyú heparinok, NOAC, ritkábban K-vitamin-antagonisták) és NSAID-ok szerepét hangsúlyozták.

Az utóbbi hónapok megfigyelései alapján feltételezték, hogy a PPI-k adása kedvezőtlenül befolyásolja a COVID-19 kimenetelét. Ennek kiindulópontja az, hogy a PPI-k hosszú távú adása enterális vírusos fertőzésekre hajlamosít (rota-, noro-, influenza-, MERS-vírus) [38–40].

A PPI-k hosszú időtartamú szedése növelte a COVID-19-fertőzés kockázatát: napi egy adag a 2,15-szörösére (95% CI: 1,9–2,44), napi kétszeri adag a 3,67-szeresére (95% CI: 2,93–4,6) emelte az esélyhányadost. Hasonló jelenséget nem írtak le a hisztamin H₂-receptor-blokkolók esetében [38]. Koreai országos felmérésben 132 316 tesztelt egyén közül 111 911 nem, 14 163 aktuálisan, 6242 régebben szedett PPI-t. Az aktuális PPI-szedőknél a COVID-19 súlyos kimenetelének kockázata 90%-kal magasabb volt, mint a PPI-t nem szedőknél [41]. Feltételezik, hogy a PPI okozta hypochlorhydria bakteriális túlnövekedéshez vezet a felső tápcsatornában, és a fertőzött emésztőnedvek aspiráció révén az amúgy is gyulladt légutakba kerülnek [38, 40]. Lehetséges a PPI és a warfarin, illetve a PPI és a klopido-grél közti interakció is. Az új típusú alvadástgátlók (rivaroxabán, apixabán, edoxabán, dabigatrán) és PPI együttes adása esetén a tápcsatornai vérzések gyakorisága csökkent [42], de COVID-19-ben e téren nincs tapasztalat.

Mindezek figyelembevételével súlyos COVID-19-ben a PPI adása csak a kockázat/haszon figyelmes mérlegelésével javasolt.

E hézagos ismeretek birtokában kérdés, mi legyen a *H. pylori*-val SARS-CoV-2-fertőzött betegekben. Ami a diagnosztikát illeti, az európai és a hazai szakmai társaság irányelveiben elsősorban a beteg és a vizsgálószemélyzet védelme volt a középpontban: ebben a helyzetben az endoszkópia és a biopszia halasztása szükséges, a vizsgálatokat csak sürgősségi ellátást igénylő kórképekben lehet elvégezni [43, 44]. Chicagói szerzők aktív álláspontot foglalnak el: olyan COVID-19-betegeknél, akiknek

anamnézisében peptikus fekély vagy felső tápcsatornai vérzés szerepel, illetve antikoaguláns kezelés kezdése előtt a *H. pylori* tesztelését és pozitív esetben a fertőzés eradikációját javasolják [38]. Kilégzési teszt lélegeztetett betegnél nem lehetséges. Nem intubált betegnél az ARDS/légzési diszfunkció miatt az eredmény nem értelmezhető. A széklet monoklonális antitest meghatározása a PPI- és antibiotikumkezelés miatt gyakran álnegatív eredményt ad, hasmenés esetén a *H. pylori* antigén feloldódása okozhat gondot. Végül marad a szerológiai meghatározás, de a konszenzusok szerint a szerológiai tesztek epidemiológiai vizsgálatra alkalmasak, diagnosztikai és terápiás célra nem. Olyan helyzetben, amikor más módszer nem alkalmazható, a szerológia alapján is elvégezhető a kezelés [10, 23]. SARS-CoV-2-fertőzött COVID-19-betegekben az eradikációs kezelés e megfontolások szerint bízást halasztható a vírusfertőzés teljes (klinikai, radiológiai és virológiai) gyógyulása utáni időszakra.

Probiotikumok: mit, mikor, mennyit, meddig?

A probiotikumok adásának célja az eradikációs kezelés eredményének növelése és a mellékhatások csökkentése: adásuk a *H. pylori* fertőzés kezelésében a 2000-es években terjedt el. A PubMed adatbázisban a „Probiotics and *Helicobacter pylori*” keresőszavakal 556, 1995 és 2020 között megjelent publikáció található. A probiotikum-törzsek, a beteganyag és a vizsgálati tervek, valamint az eradikációs kezelések változatossága miatt e tanulmányok ellentmondásos eredményekhez vezettek. *In vitro* tanulmányok ismételtén igazolták, hogy egyes törzsek – *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus reuteri*, *Saccharomyces boulardii*, *Bifidobacterium*ok – gátolják a baktérium adhézióját az epithelsejtekhez, és egyesek bactericid anyagokat termelnek; a klinikai eredmények csak részben váltották be a reményeket [45, 46].

2007 és 2019 között 20 metaanalízist közöltek a probiotikumok hatásáról, amelyek ellentmondásos megállapításokhoz vezettek. A metaanalíziseket az AMSTAR-2-kérdőívvel [47] kiértékelve kimutattuk, hogy a dolgozatok minősége mérsékelt/közepes. Nem találtunk összefüggést a metaanalízisek minősége és a folyóirat impaktfaktora, a szerzők száma, a felhasznált adatbázisok, a bevont tanulmányok és a betegszám között [48]. Egyetlen tanulmány sem regisztrált a PROSPERO-rendszerben. A PRISMA szerinti ellenőrző listát [49] csak a tanulmányok 25%-ában alkalmazták. Az evidenciaszintet a dolgozatok 40%-ában állapították meg. Ennek megfelelően a metaanalízisek alapján megfogalmazott nemzetközi irányelvek ellentmondásosak, nem adnak konkrét támpontot a gyakorló orvosok részére, hogy mikor, melyik probiotikumot, mennyi ideig kell alkalmazni (2. táblázat) [22–25, 48].

2. táblázat | Probiotikumok adása a *Helicobacter pylori* fertőzés eradikációs kezelésében [22–25, 48]

Év	Konszenzus	Ajánlás	Evidenciaszint	Fokozat	Kommentár
2016	Toronto [22]	<i>H. pylori</i> fertőzésben nem ajánlott a probiotikumok adása	C	C	Az eddigi adatok nem indokolják a probiotikus kezelést
2016	V. Maastricht–Firenze [23]	Bizonyos, több törzset tartalmazó probiotikumok esetenként adhatók	B	C	Milyen törzsek? Milyen esetekben? Mennyi ideig? Mikor?
2017	ACG [24]	Bár a probiotikus kezelés hatásos, az optimális adag, időzítés (kezelés előtt? közben? után?) és időtartam nincs meghatározva	C	C	Tekintettel a tanulmányok gyenge minőségére, probiotikumok adása nem ajánlott
2019	Szakértői egyeztetés [25]	A jelenlegi bizonytalanságok ellenére a probiotikumok adhatók az eradikációs kezelés kiegészítéseként	–	–	Feltételes módon megfogalmazott ajánlás

ACG = American College of Gastroenterology

Javasolt tehát a metaanalízisek, rendszeres áttekintések módszertani fejlesztése, javítása és minőség-ellenőrzése, azok feltétel nélküli elfogadása helyett.

Saját gyakorlatomban a probiotikumok rutinszerű adásától eltekintek: az eradikációs kezelés felírása előtt részletesen tájékozódok, hogy a beteg milyen antibiotikumokat szedett, részesült-e előző eradikációs kezelésben, és észlelt-e valaha valamilyen antibiotikum-mellékhatást. Negatív adatok esetében első vonalbeli eradikációs kezelésként a „legjobb helyileg elérhető” séma mellé nem javasolok probiotikumot (bár ezt a beteg igényelheti): ez jelenleg a 10–14 napos egyidejű négyes vagy bizmutalapú négyes kezelés [27]. Második-harmadik-sokadik kezelésben gyengébb eredmények születnek: itt a probiotikumok adását az eradikációs arányok növelése indokolja.

A leghelyesebb a probiotikumokat a tervezett kezelés előtt adni, legalább annyi ideig, mint az adott eradikációs séma (7–10–14 nap). Előnyben részesülnek azok a készítmények, amelyekben a *H. pylori* ellen bizonyítottan hatásos törzsek vannak (egy vagy több) megfelelő csíraszámban (10^9 CFU/ml) [50].

Következtetés

A *Helicobacter pylori* témakör közel 40 évvel a kórokozó felfedezése után még mindig aktuális. Az idő múlásával újabb és újabb járványtani, kórélettani és terápiás összefüggések derülnek ki, további munkát és lehetőséget adva az érdeklődő kutatóknak. A *Helicobacter*-éra hanyatlását megjövendölni még korainak vélem, bár kétségkívül túl van a tündöklésén.

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

A szerző a cikk végleges változatát elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőnek nincsenek érdekltségei.

Köszönetnyilvánítás

A szerző köszönettel tartozik Józsa Jolánnak a szövegszerkesztésért és az ábra elkészítéséért és Douglas Arnott úrnak (EDMF Translations, Etyek) az angol összefoglaló lektorálásáért.

Irodalom

- [1] Herszényi L, Juhász M, Mihály E, et al. Peptic ulcer disease and stress. [A fekélybetegség és a stressz.] Orv Hetil. 2015; 156: 1426–1429. [Hungarian]
- [2] Buzás GyM. *Helicobacter pylori* – 2014. [Helicobacter pylori – 2014.] Orv Hetil. 2015; 156: 203–210. [Hungarian]
- [3] Mezmaile L, Coelho LG, Bordin D, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori*. Helicobacter 2020; 25 (Suppl 1): e12734.
- [4] Feldman M, Jensen P, Howden CW. Gastritis and gastropathy. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. (eds.) Gastrointestinal and liver disease. Pathophysiology/Diagnosis/Management. Elsevier, Philadelphia, PA, 2020; 11. kiadás, I. kötet, pp. 782–791.
- [5] Bálint L, Tiszai A, Kozák G, et al. Epidemiologic characteristics of *Helicobacter pylori* infection in southeast Hungary. World J Gastroenterol. 2019; 25: 6365–6372.
- [6] Alberts CJ, Jeske R, de Martel C, et al. *Helicobacter pylori* seroprevalence in six different ethnic groups living in Amsterdam: the HELIUS study. Helicobacter 2020; 256: e12687.
- [7] Morais S, Costa AR, Ferro A, et al. Contemporary migration patterns in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. Helicobacter 2017; 22: e12372.
- [8] Pabla BS, Shah SC, Corral JE, et al. Increased incidence and mortality of gastric cancer in immigrant populations from high to low regions of incidence: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020; 18: 347–359.e5.
- [9] Buzás GyM. Gastroenterology and venereology. A historical overview from antiquity to present. [Gasztróenterológia és venerológia: történeti áttekintés az ókortól napjainkig.] Orv Hetil. 2020; 161: 1342–1349. [Hungarian]
- [10] Godbole G, Mégraud F, Bessède E. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter 2020; 25(Suppl 1): e12735.
- [11] Kocsár É, Szirtes I, Kramer Zs, et al. Sensitivity of *Helicobacter pylori* detection by Giemsa staining is poor in comparison with immunochemistry and fluorescent *in situ* hybridization and strongly depends on inflammatory activity. Helicobacter 2017; 22: e12387.
- [12] Czákó L. New methods in endoscopy. [Új módszerek az endoszkópiában.] Magy Tud. 2019; 180: 633–644. [Hungarian]
- [13] Shinozaki S, Osawa H, Hayashi Y, et al. Linked color imaging for detection of early gastrointestinal neoplasms. Therap Adv Gastroenterol. 2019; 12: 1756284819885246.
- [14] Togashi K, Nemoto D, Utano K, et al. Blue laser imaging endoscopy system for the early detection and characterization of colo-

- rectal lesions: a guide for the endoscopist. *Therap Adv Gastroenterol.* 2016; 9: 50–56.
- [15] Wang P, Ji R, Yu T, et al. Classification of histological severity of *Helicobacter pylori*-associated gastritis by confocal laser endomicroscopy. *World J Gastroenterol.* 2010; 16: 5203–5210.
- [16] Molnár B, Papik K, Schaefer R, et al. Artificial neural networks in medical applications. [A mesterséges neurális hálózatok orvosi alkalmazásai.] *Orv Hetil.* 1998; 139: 3–9. [Hungarian]
- [17] Nakashima H, Kawahira H, Kawachi H, et al. Artificial intelligence diagnosis of *Helicobacter pylori* infection using blue laser imaging-bright and linked color imaging: a single-center prospective study. *Ann Gastroenterol.* 2018; 31: 462–468.
- [18] Bang CS, Lee JJ, Baik GH. Artificial intelligence for the prediction of *Helicobacter pylori* infection in endoscopic images: systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *J Med Internet Res.* 2020; 22: e21983.
- [19] Lovász BD, Finta Á, Zsobrák K, et al. Use of artificial intelligence in gastroenterology and endoscopy – review and our first clinical experiences. [Mesterséges intelligencia alkalmazásának lehetőségei a gasztroenterológiában és az endoszkópiában. Összefoglaló közlemény és saját eredményeink bemutatása.] *Central Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020; 6: 2–9. [Hungarian]
- [20] Nezami BG, Jani M, Alouani D, et al. *Helicobacter pylori* mutations detected by next-generation sequencing in formalin-fixed, paraffin-embedded gastric biopsy specimens are associated with treatment failure. *J Clin Microbiol.* 2019; 57: e01834-18.
- [21] Spinzi G, Milano A, Brosolo P, et al. The Italian Society for Digestive Endoscopy (SIED) accreditation and quality improving project based on international standards. *Endosc Int Open* 2020; 8: E338–E345.
- [22] Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology* 2016; 151: 51–69.e14.
- [23] Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut* 2017; 66: 6–30. [Epub 2016 Oct 5]
- [24] Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, et al. ACG Clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112: 212–239. [Erratum: *Am J Gastroenterol.* 2018; 113: 1102.]
- [25] Fallone CA, Moss SF, Malfertheiner P. Reconciliation of recent *Helicobacter pylori* treatment guidelines in a time of increasing resistance to antibiotics. *Gastroenterology* 2019; 157: 44–53.
- [26] Nyssen OP, Bordin D, Tepes B, et al. European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut* 2021; 70: 40–54.
- [27] Buzás GyM, Nyssen OP, Mégraud F, et al. Pan-European Registry on *Helicobacter pylori* management. Results from Ferencváros, Budapest, 2013–2019. [Páneurópai regiszter: a *Helicobacter pylori*-fertőzés kezelése. Ferencvárosi adatok, 2013–2019.] *Orv Hetil.* 2019; 160: 1856–1863. [Hungarian]
- [28] Varga M, Drácz I, Kolbenheyer E, et al. Comparison of the traditional triple and a new bismuth-containing quadruple therapy in the first-line eradication of *Helicobacter pylori*. [A *Helicobacter pylori*-fertőzés első vonalbeli megszüntetésére alkalmazott hagyományos hármas és egy új, bizmuttartalmú négyes kezelés összehasonlítása.] *Orv Hetil.* 2019; 160: 1340–1345. [Hungarian]
- [29] Kocsmár É, Buzás GyM, Kocsmár I, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* clarithromycin resistance in Central Hungary. *Helicobacter* 2019; 24(Suppl 1): P1.58.51.
- [30] Kocsmár É, Kocsmár I, Buzás GyM, et al. *Helicobacter pylori* heteroresistance to clarithromycin in adults – new data by *in situ* detection and improved concept. *Helicobacter* 2020; 25: e12670.
- [31] Buzás GyM, Kovalszky I, Egedi K. Epstein-Barr virus infection in benign upper gastrointestinal diseases. [Az Epstein-Barr-vírus és a felső emésztőtraktus benignus betegségei.] *Magyar Belorv Arch.* 2018; 71: 186–192. [Hungarian]
- [32] Hallersund P, Elfvin A, Helander HF, et al. The expression of renin-angiotensin system components in the human gastric mucosa. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2011; 12: 54–64.
- [33] Veres Zs, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395: 1417–1418.
- [34] Low SW, Swanson KL, McCain JD, et al. Gastric ischemia and portal vein thrombosis in a COVID-19 infected patient. *Endoscopy* 2020; 52: E465–E466.
- [35] Balamtekin N, Artuk C, Arslan M, et al. The effect of *Helicobacter pylori* on the presentation and clinical course of coronavirus disease 2019 infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021; 72: 511–513.
- [36] Melazzini F, Lenti MV, Mauro A, et al. Peptic ulcer disease as a common cause of bleeding in patients with coronavirus disease 2019. *Am J Gastroenterol.* 2020; 115: 1139–1140.
- [37] Mauro A, De Grazia F, Lenti MV, et al. Upper gastrointestinal bleeding in COVID-19 inpatients: incidence and management in a multicenter experience from Northern Italy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2020; 45: 101521.
- [38] Patel P, Sengupta N. PPIs and beyond: a framework for managing anticoagulation-related gastrointestinal bleeding in the era of COVID-19. *Dig Dis Sci.* 2020; 65: 2181–2186.
- [39] Almario CV, Chey WD, Siegel BM. Increased risk of COVID-19 among users of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol.* 2020; 115: 1707–1715.
- [40] Charpiat B, Bleyzac N, Tod M. Proton pump inhibitors are risk factors for viral infections: even for COVID-19? *Clin Drug Investig.* 2020; 40: 897–899.
- [41] 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: 76–84.
- [42] Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Association of oral anticoagulants and proton-pump-inhibitor co-therapy with hospitalization for upper gastrointestinal bleeding. *JAMA* 2018; 320: 2221–2230.
- [43] Gralnek IM, Hassan C, Beilenhoff U, et al. ESGE and ESGENA position statement on gastrointestinal endoscopy and the COVID-19 pandemic. *Endoscopy* 2020; 52: 483–490.
- [44] Vincze Á, Gyökeres T, Czako L, et al. Proposals for endoscopic service of the Hungarian Society of Gastroenterology during pandemic of SARS-CoV-2 infection. [A Magyar Gasztroenterológiai Társaság (MGT) Endoszkópos Szekciójának SARS-CoV-2 járványügyi protokoll javaslata az endoszkópos ellátásra vonatkozóan.] Budapest, 2020. november 7. [Hungarian]
- [45] Bhatia SJ, Kochar N, Abraham P, et al. *Lactobacillus acidophilus* inhibits growth of *Campylobacter pylori in vitro*. *J Clin Microbiol.* 1989; 27: 2328–2330.
- [46] Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta SP, et al. Inhibition of *Helicobacter pylori* infection in humans by *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 and effect on eradication therapy: a pilot study. *Helicobacter* 2008; 13: 127–134.
- [47] Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions or both. *BMJ* 2017; 358: j4008.
- [48] Buzás GyM, Józán J. Quality assessment of meta-analyses: probiotics and eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2020; 25: Abstract EP2.01
- [49] Liberati A, Altman DG, Tezloff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009; 339: b2700.
- [50] McFarland LV, Huang Y, Wang L, et al. Systematic review and meta-analysis: multistrain probiotics as adjunct therapy for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of adverse events. *United European Gastroenterol J.* 2016; 4: 546–561.

(Buzás György Miklós dr.,
Budapest, Mester u. 45., 1095
e-mail: drbgym@gmail.com)