

A *Helicobacter pylori* fertőzés diagnosztikájának újdonságai

Invazív és noninvazív módszerek

Buzás György Miklós dr.^{1,2}

¹Ferencvárosi Egészségügyi Szolgáltató KKNP Kft., Gasztroenterológia, Budapest; ²MEDOC Egészségközpont, Gasztroenterológia, Budapest
Correspondence: drbgym@gmail.com

A *Helicobacter pylori* fertőzés diagnosztikai módszerei a baktérium felfedezése óta folyamatosan fejlődtek. Az invazív módszerek közül az endoszkópia jelenleg sem mellőzhető a 45-50 év feletti, alarm panaszokkal rendelkező, illetve a vérző betegekben: az utóbbi években bevezetett technikák jelentősen javították a képalkotást, teret engedve a mesterséges intelligenciának is. A szövettan kiegészült az immunhisztokémiával és a fluoreszcens in situ hibridizációval. A leglátványosabb előretörés a genetikai módszereknél történt: pontosságuk meghaladja a hagyományos módszereket. A nem invazív módszerek közül az ureakilégzési és székletantigéntesztek helye felértékelődött mind a fertőzés primer diagnosztikájában, mind az eradikációs kezelés utáni követésben. Oltóanyag hiányában a szűrés és kezelésre szoruló személyek, betegek köre újabb csoportokkal bővült: a fertőzés prevalenciájának csökkenése elsősorban az aktív eradikációs tevékenységtől várható.

KULCSSZAVAK: endoszkópia, genetikai teszt, *Helicobacter pylori*, immunhisztokémia, székletantigénteszt, ureakilégzési teszt, ureázgyorsteszt

Progress in diagnostic methods of *Helicobacter pylori* infection

The diagnostic methods of *Helicobacter pylori* infection have continuously improved since the discovery of the bacterium. As an invasive test, endoscopy is still unavoidable for patients over 45-50 years of age with alarm symptoms or bleeding. Enhanced endoscopy methods have considerably improved the accuracy of examination, with the help of artificial intelligence. Histology has been complemented with immunohistochemistry and fluorescent in situ hybridisation. The most spectacular progress, however, has been seen with genetic methods: their accuracy surpassed those of traditional methods. The importance of urea breath test and stool antigen test has risen both in primary diagnosis and in managing eradication. For lack of an effective vaccine, a more active eradication policy is proposed including new groups (family members of infected people, immigrants, migrants) to curtail the prevalence of *Helicobacter pylori* infection.

KEYWORDS: endoscopy, genetic test, *Helicobacter pylori*, immunohistochemistry, rapid urease test, stool antigen test, urea breath test

A *H. pylori* fertőzés diagnosztikájára már a baktérium felfedezésekor több módszer állt rendelkezésünkre. Felfedezése idején a kórokozót a patológus Robert Warren a Barry Marshall által vett mintákból végezte Warthin-Starry-féle ezüstnitrátfestéssel. 1983-ban dolgozták ki az ureázgyorstesztet, amely CLO test néven világszerte számtalan változatban terjedt el, majd 1984-ben a ¹⁴C-urea-

kilégzési tesztet, ezt követte 1987-ben a ¹³C-urea, nem radioaktív izotópos teszt. A baktérium felfedezése okozta paradigmaváltás a vizsgálati módszerek gyors fejlődéséhez vezetett. Az utóbbi években a már közismert és széleskörűen használt invazív és nem invazív vizsgálatok mellett felzárkóztak a genetikai, a nagy felbontású endoszkópia, az immunhisztokémia és a mes-

terséges intelligencia módszerei: a közleményben ezek fejlődését tekintem át az utóbbi évek adatai alapján, nem feledkezve meg a hazai eredményekről, lehetőségekről sem.

A diagnosztikai módszerek osztályozása

A *H. pylori* kimutatására hagyományosan direkt és indirekt, invazív és nem invazív módszerek állnak rendelkezésünkre: az eljárások mindegyike az évek során fejlesztéseken esett át. Az 1. táblázatban a főbb jellegzetességeit tekintem át. A gyakorlatban e módszerek használata rendkívül változatos, függ a vizsgálat céljától, az orvos és a beteg preferenciájától, a helyi anyagi és technikai körülményektől, lehetőségektől. Mivel e módszerekről számos közlemény áll rendelkezésre (1–12), az alábbiakban az utóbbi években történt fejlesztésekről számolok be, abban a reményben, hogy hosszabb-rövidebb idő múlva egyesek a hazai gyakorlatba is bekerülnek.

Invazív módszerek

Endoszkópia

Az endoszkópos vizsgálat továbbra is alapvető jelentőségű a *H. pylori* fertőzés diagnosztikájában, egyrészt azonosítja a nyálkahártya azon elváltozásait, amelyeket a baktérium okoz, és mert lehetőséget nyújt a szövettani mintavételre, ezzel pedig utat nyit további, széles körű vizsgálatok felé (tenyésztés, genetika, hisztokémia, FISH).

A több évtizedes tapasztalat révén kiderült, hogy a fehér fényű, konvencionális endoszkópia egyre kevésbé alkalmas a *H. pylori* kiváltotta gyulladással és rákmegelőző elváltozások kimutatására. Az utóbbi évtizedekben bevezetett új eljárások az elváltozások sokkal pontosabb megítélését teszik lehetővé. A 2020-ban közzétett módosított Kyoto-osztályozásban meghatározták a *H. pylori* okozta krónikus gastritis endoszkópos jellegzetességeit (2. táblázat). Az osztályozásban 18 endoszkópos jellegzetességet értékeltek ki, ezek közül négy alapján feltételezhető a *H. pylori* jelenléte: pontosságuk a 2. táblázatban olvas-

1. táblázat: A *Helicobacter pylori* fertőzés kimutatásának módszerei (1–5)

Alkalmazás éve	Módszer	Kezdeti	Kezelés után	Feltételek	Rezisztencia kimutatása	Vérzés	Érzékenység	Fajlagosság	Csoport
1982	Warthin-Starry-festés ¹	Igen	Igen	PPI, AB, Biadásának megszakítása ²	Nem alkalmas	Nem pontos	91–93%	100%	Direkt
1988	Immunhisztokémia	Igen	Igen	Ua.	Nem	Nem	88–92%	94%	Direkt
1983	Ureázgyorsteszt	Igen	Nem	Ua.	Nem	Nem	85–95%	95–100%	Direkt
1983	Tenyésztés	Igen	Nem	Ua.	Igen	Nem	76–90%	100%	Direkt
2006	PCR	Igen	Igen	–	Nem	Igen	95%	95%	Direkt
1983	¹⁴ C-urea-kilégzési teszt	Igen	Igen	Ua.	Nem	Nem	96–100%	93–100%	Indirekt
1987	¹³ C-urea-kilégzési teszt	Igen	Igen	Ua.	Nem	Nem	95–100%	95–100%	Indirekt
1983	Szerológia	Nem ³	Nem	Nem szükséges	Nem	Igen	64–84%	69–90%	Indirekt
1992	Székletantigén-vizsgálat	Igen	Igen	Ua.	Nem	Nem	95%	97%	Indirekt
2010	Széklet-PCR	Igen	Igen	Ua.	Igen	Igen	95%	91%	Indirekt
1994	<i>H. pylori</i> ellenes IgG a nyálból	Igen	Nem	Nincs	Nem	Nem	91–94%	22–85%	Indirekt
1993	Vizelet-IgG	Igen	Nem	Függ a vese-funkciótól	Nem	Nem	82–85%	88–90%	Indirekt

¹Utóbb a hematoxilin-eozin-, a Giemsa-, a Genta-féle, az akridin- és a Gimenez-festés is elterjedt.

²Protonpumpagátlók, antibiotikumok, bizmutkészítmények adása jelentősen csökkenti a szövettani vizsgálat pontosságát.

³Epidemiológiai vizsgálatra alkalmas, diagnosztikai jelentősége csekély.

2. táblázat: A *Helicobacter pylori* fertőzés endoszkópos jellegzetességei a módosított Kiotó-osztályozás alapján (13)

Endoszkópos jelleg	Érzékenység	Fajlagosság	Pozitív prediktív érték	Negatív prediktív érték
Vastag redőzet	23–60%	79–96%	56–86%	62–87%
Noduláris felszín	6–32%	95–98%	41–90%	54–85%
Diffúz erythema	57–83%	66–98%	65–91%	74–93%
Gyűjtővénák rendezett lefutása	86–100%	48–97%	47–95%	66–100%

ható: a jellegzetességeket a fehér fényű endoszkópos vizsgálattal állapították meg (13).

A 2000-es években terjedtek el az elektronikus endoszkópia technikái: mindhárom japán cég kidolgozott eljárásokat, amelyek lényegesen javítják a képminőséget. A módszerek eredményei a *H. pylori* diagnózisában a 3. táblázatban olvashatók (1–3, 14–16).

Az egyes eljárásokban leírt *H. pylori*-asszociált elváltozások egymástól különböznek, a különböző módszerek összehasonlító kiértékelése még nem történt meg. Mindegyik módszer alkalmas az MI használatára.

Szövettan

A hisztológiai vizsgálat a *H. pylori* diagnosztika egyik leggyakrabban használt, arany standard módszere. Előnye, hogy a baktérium mellett kimutatja a nyálkahártya elváltozásait is. Validált festési módszerekkel a szövettan érzékenysége és fajlagossága 95–100, illetve 70–98%-os. Egyszerűsége és olcsósága miatt a Giemsa-festés terjedt el a legjobban. A szövettan pontossága függ a fertőzés intenzitásától (denzitásától) – ezt a módosított sydney-i vagy a kiotói osztályozás alapján lehet kiértékelni, de a gyakorlatban ritkán történik meg, holott egyes tanulmányok szerint az eradikációs kezelés hatásossága függ a baktérium denzitásától. Ennek felmérését a gyakorlatban a konszenzusok nem javasolják (9, 10).

Egyre kiterjedtebben használják az immunhisztokémiai (IHC) vizsgálatot. Hazai tanulmányban 795 esetben mutatták ki, hogy a Giemsa-festés 83,3%-os értékével szemben az IHC érzékenysége 98,8%. Míg a hagyományos festések függnek a szövettani elváltozásoktól (atrófia, intestinalis metaplasia), az IHC eredményét ezek nem befolyásolják, így a vizsgálatot olyan esetekben javasolják, ahol a szövettani eredmény negatív, de mégis feltételezik a fertőzés jelenlétét (17). Hasznos, ha a vizsgálatot maga az endoszkópos vizsgáló orvos kezdeményezi, rutinszerű végzése a költség/munkaigény miatt korlátozott.

A szövettan mellett ugyanabból a mintából végzik a fluoreszcens in situ hibridizációt (FISH): az eljárás alkalmas mind a baktérium kimutatására, mind a klaritromicinrezisztencia meghatározására. Az 1980-ban bevezetett citogenetikai módszerben egy fluoreszcens minta kötődik a bakteriális DNS egy meghatározott részéhez, ezáltal bizonyos szekvenciák mikroszkóppal láthatóvá válnak: így a *H. pylori* 16S-rRNS pontmutációi (A2143G, A2144G, A2143G) kimutathatók. Hazai felmérés szerint

a főváros központi kerületeiből származó betegekben a klaritromicinrezisztencia 23,9%, az esetek fele hetero-, másik fele homorezisztens, az eredmények függenek a baktérium denzitásától (18, 19).

Új módszer a bakteriális GGT meghatározása. A gamma-glutamil-hidroxi-rodamin-zöld vegyület azonnal reagál a GGT-vel, és fluoreszcenciát ad, amelynek intenzitásából következtetni lehet az enzimaktivitás mértékére. A bakteriális GGT szerepe az extracelluláris glutamin és glutathion bevitelére a sejtbe, ahol azok a citrátciklusba kerülnek. A GGT részt vesz az ammóniatermelésben, elősegíti a baktérium kolonizációját és az epithelsejtek apoptosist, gátolja a T-sejtek proliferációját és a dendritikus sejtek differenciálódását. Erősen immunogén, a vakcinakutatás egyik célpontja. A japán módszer előnye 15 perces gyorsasága, érzékenysége 75% az antrumban, 82,6% a corpusban, fajlagossága 83,3% és 89,5%. Előnye, hogy az ureáznegatív *Helicobacter* is kimutatja. Hátránya, hogy biopsziás többletmintát kell venni, költsége magas, képzett laboratóriumi személyzetet igényel (20).

Tenyésztés

A tenyésztés a *H. pylori* diagnosztika arany standardja, a baktérium kimutatása mellett lehetőséget ad annak morfológiai, biokémiai tulajdonságainak elemzésre, a patogén faktorok azonosítására (CagA, Vac A) és az antibiotikumérzékenység meghatározására (1–5). Speciális laboratóriumi háttérrel igényel, és ami ennél is fontosabb, hogy a megfelelő szállításhoz gondoskodni kell: tenyésztés céljából 2 biopsziás mintát kell venni, és azt lehetőleg 30 percen belül speciális transzportmediumban kell elküldeni a mikrobiológiai laboratóriumba, ahol a megfelelő körülményeket biztosítva (mikroaerofil környezet, hidrogénadagolás, a minták tripszines előkezelése, colisztin és polimixin adása a kontamináló baktériumok gátlására) kell elvégezni a tenyésztést. Avatott vizsgálóhelyen a tenyésztés érzékenysége 95%, fajlagossága 100%. A tenyésztés világszerte problematikus: egyes országokban erre specializált centrumokban (pl. Franciaország), máshol országos hálózatban egységes módszerrel végzik (Egyesült Államok) (5, 8).

Genetikai vizsgálatok biopsziás mintákból

A genetika számos módszerrel lehet alkalmazni a *H. pylori* diagnosztikában: pontosságuk révén ahol lehetőség, ott előnyben kell részesíteni őket a hagyományos

3. táblázat: A modern endoszkópos képalkotó módszerek szerepe a *H. pylori* diagnózisában (1–5, 13)

Év	Módszer és fejlesztő cég	Képalkotás elve	A <i>H. pylori</i> diagnosztikája	Mesterséges intelligencia
1991	Konfokális lézer-endomikroszkópia (Pentax)	Elvét 1955-ben <i>Marvin Minsky</i> (1927–2016), az MI előfutára dolgozta ki. A kondenzáló és objektív lencse fókuszpontja azonos, így nemcsak laterálisan, hanem axiálisan is nagyított kép keletkezik (mélységi látás).	Az ezerszeres nagyítás révén látható a <i>H. pylori</i> , az atrófia és az IM. Az endoszkópiába 2005-ben került.	MI keretében használják a Barrett-nyelőcső, colonpolipok és IBD vizsgálatában, a <i>H. pylori</i> diagnosztikában (még) nem.
2004	NBI, Olympus	A fény spektrum szűrése és vörös fény kiiktatása révén jobb képfelbontás.	A nyálkahártya felszíne részletgazdagabb, a submucosa erei jól láthatók, a felszíni rajzolatok elkülöníthetők.	Az NBI képei alapján diagnosztikai algoritmusok képezhetők.
2005	Endocitoszkópia, Olympus	Az endoszkópba beépített lencse 300-1000-szeres nagyítást ér el + metilénkék és kristályibolya festéssel szövettani jellegű kép nyerhető.	A nyálkahártya színének elemzése, a fundus és antrum mirigyek megkülönböztetése, a gyűjtővénák és a kapillárisok rajzolatának elemzése.	NBI és nagyítós endoszkópiával azonos eredményt ad. Érzékenysége 94–97%, fajlagossága 86–92%.
2007	Fujinon intelligens kromoendoszkópia	A visszavert fény szűrése és rekonstrukciója 10 előre programozott algoritmus alapján, indigokármín használatával, normál méretű és nagyítós képek nyerhetők.	A nyálkahártyafelszín és az érrajzolat részletes elemzése lehetséges.	Elsősorban Barrett-nyelőcső és colonpolipok esetében előnyös, de <i>H. pylori</i> fertőzésben nincs kiértékelve.
2010	i-scan, Pentax	A felszíni kép, a kontraszt és a tónus felerősítése algoritmusok révén részletgazdag képet ad.	Nagyítós endoszkópiával összehasonlítva a pontossága 94%, a fajlagossága 93,5%.	Az i-scan, BLI és LCI alkalmazható az MI-ben.
2012	BLI, Fujinon	Két különböző hullámhosszú lézersugár az érrajzolat és a nyálkahártya felszínének vizsgálatára.	A nyálkahártya foltozott felszíne (1-2 mm-es fehér felszíni folt) a fertőzés jele, a repedezett és tarka rajzolat esetében vagy nincs <i>H. pylori</i> , vagy eradikáció történt.	A foltozott mintázat érzékenysége 86%, fajlagossága 95% a <i>H. pylori</i> okozta atrófia kimutatásában.
2016	LCI, Fujinon	A vörös, zöld és kék fényt négy fényt kibocsájtó dióddal bontják, majd rekonstruálják, növelve a kontrasztot a normális és daganatos területek között.	Szövettani, RUT és UBT-vel összehasonlítva érzékenysége 84–85%, fajlagossága 79–99%.	A <i>H. pylori</i> okozta gastritis mellett elsősorban daganatok vizsgálatában hasznos. A BLI és LCI beépíthető egy készülékbe.

módszerekkel szemben. A baktérium jelenlétét, egyes patogén tényezőket és az antibiotikumrezisztenciát meg lehet határozni a PCR valamelyik változatával (mennyiségi, valós idejű vagy digitális), illetve az NGS módszerével. A vizsgálat elvégezhető biopsziás mintából, a biopsziás fogón maradt nyákból, a RUT-ból visszamaradt mintából, gyomornedvből és székletből. A mennyiségi PCR érzékenysége és fajlagossága 95% feletti a baktérium, és 100% a rezisztencia kimutatásában. A digitális PCR különösen eredményes az alacsony denzitású („okkult”) fertőzés kimutatásában, olyan esetekben, ahol más módszerek negatív eredményt adtak. Klaritromicinrezisztencia kimutatására a digitális PC, a valós idejű Taq Man PCR alkalmas, levofloxacin- és tetraciklin-rezisztencia esetében az NGS a legpontosabb. Teljes genomsekvencelással szintén lehetséges a rezisztencia kimutatása (1–3, 11, 12).

Magyarországon a budapesti II. Belklinikán *Tulassay Zsolt* és *Molnár Béla* munkacsoportja végzett vizsgálatokat a *H. pylori* CagA és VacA genotípusainak meghatározásában; ezek a kutatások abbamaradtak (21, 22). Jelenleg egyes központi mikrobiológiai laboratóriumokban lehetséges a *H. pylori* kimutatása PCR-rel.

Ureázgyorsteszt (RUT)

A szövettan mellett az ureázgyorsteszt volt az első, amelyet a *H. pylori* kimutatásában használtak. A teszt számtalan kereskedelmi változatban világszerte elterjedt, bár az évek során az egyéb módszerek visszaszorították. A teszt pontossága függ a fertőzés denzitásától, pozitív eredményhez a biopsziás mintában 104 baktériumnak kell lennie. Egy német tanulmány szerint a jelenleg forgalomban lévő tesztek pontossága hasonló (23). Feltétlen előnye, hogy gyors és olcsó. Vitattott, hogy a mintavétel után mennyi idő múlva kell leolvasni az eredményt. Egy újabb tanulmányban 150 betegnél összehasonlították a szövettan és a gyorsteszt eredményét 5, 10, 20 perccel, illetve 1, 2, 6, 12 és 24 órával a mintavétel után: a legpontosabb eredményt a 12 órás leolvasás adta: ezzel viszont elvesztette gyors jellegét (24). Mivel az ureáz az optimális aktivitását testhőmérsékleten éri el, a mintát termosztátba lehet helyezni: ez növeli a teszt pontosságát. Érdekes módon protonpumpagátlók nem befolyásolják a RUT eredményét (5). Az alacsony denzitású *H. pylori* fertőzés álnegatív, más, ureáztermelő baktériumok álpozitív eredményt adnak. Gyakorlati és gazdasági megfontolásból kimutatták, hogy a gyorstesttre vett biopsziás minta használható tenyésztésre és FISH-re is: ez esetben a RUT-készlet transzportmediumként szolgál, feltéve, hogy a szállításhoz a mintavétel után 4 órán belül gondoskodnak (25). Az anyag felhasználható PCR végzésére is, ezzel nemcsak a *H. pylori*, hanem más kórokozók is kimutathatók, pl. az Epstein–Barr-vírus (5).

Magyarországon jelenleg kereskedelmi forgalomban kapható RUT nincs, helyette gyógyszerárakban készített házitesztet használnak, ennek pontossága kétséges. Sok vizsgálóhelyen a RUT végzésétől eltekintenek. Másutt ellenkezőleg: csupán a RUT-ra hagyatkoznak.

A RUT-nak a WHO szabálykönyvben pontértéke nincs, de a mintavételnek költsége van, ennek megfelelően használata is visszaszorult.

Nem invazív módszerek

Szerológia

A *H. pylori* ellenes, keringő IgG meghatározását továbbra is kiterjedten használják az alapellátásban. Az ellenanyagokat ELISA vagy latex immunoassay módszerrel határozzák meg. Előnye, hogy olcsó és gyors, fő hátránya, hogy nem tesz különbséget a lezajlott és aktuális fertőzés között, így a konszenzusokban nem javasolják sem a fertőzés diagnózisára, sem az eradikáció ellenőrzésére, mivel az ellenanyagok a sikeres kezelés után is kimutathatók.

Ezért az eradikációs kezelés során a szerológiai vizsgálat csak ott elfogadható, ahol más módszerek nem állnak rendelkezésre a fertőzés kimutatására. Az Egyesült Államokban – hivatkozva pontatlanságára – a biztosító már nem finanszírozza a szerológiai vizsgálatot (7).

A szerológia hasznos az epidemiológiai felmérésekben, egy adott népességben a *H. pylori* fertőzés incidenciájának/prevalenciájának meghatározásában: ennek nincs terápiás következménye. Japán adatok szerint a *H. pylori* ellenes IgG-titer párhuzamosan emelkedik a kiotói osztályozásban leírt elváltozások gyakoriságával (atrófia, noduláris nyálkahártya), valamint az életkorral (26).

A lezajlott és aktív fertőzések elkülönítése lehetséges a keringő CagA, VacA, GroEl és HP1564 hőszokkprotein meghatározásával: ezek egyidejű szerológiai mérésének érzékenysége az UBT-vel összevetve 100%, fajlagossága 91%. A módszert egyelőre csak epidemiológiai felmérésekre használták (27). Speciális reagenseket és laboratóriumi háttérrel igényel.

Bármilyen szerológiai vizsgálat csak lokális validálás után használható, mivel a tesztkészletekben lévő antigének igen változatosak, és nem egyeznek az adott területen lévő *H. pylori* antigéneivel.

A Gastro-Panel (szérumpepszinogén I és II, *H. pylori* IgG és 17-es gasztrin együttes mérése) a kiotói konszenzus szerint hasznos az atrófia és a gyomorrák magas kockázatának kimutatásában: a tesztet egyesek „folyékony biopsziának” nevezik, évek óta vannak hívei és ellenfelei (7). Hazánkban csak térítéses alapon végezhető.

Ureakilégzési teszt (UBT)

Az UBT továbbra is a legnépszerűbb nem invazív teszt. A ¹³C-UBT stabil szénizotópot, a ¹⁴C-UBT radioaktív izotópot használ, az utóbbi gyermekekben, terhességben nem használható. A ¹³C-UBT előnye, hogy a kilélegzett levegőben a ¹²C/¹⁴C arányát mennyiségileg adja meg, és értékéből következtetni lehet a fertőzés intenzitására: vitattott, hogy ez befolyásolja-e az eradikációs eredményeket. A ¹⁴C-UBT csak minőségi (pozitív/negatív) eredményt ad. Az UBT a gyomornyálkahártya teljes felszínéről ad információt, így áthidalja a baktérium nem folytonos eloszlásának gondját. Eradikációs keze-

4. táblázat: A székletantigénteszt módszerei és eredményei a *H. pylori* diagnózisában (1–3)

Év	Módszer	Érzékenység	Fajlagosság
2015	Kemilumineszcencia és kromatográfia	90–55%	92,4%
2015	A monoklonális antigén immun-kromatográfiája	51%	96%
2016	Monoklonális immunkromatográfia oldalirányú áramlási vizsgálattal	83–95%	84–87%
2018	Monoklonálisantitest-ELISA	83%	92–100%
2020	Immunkromatográfia	76–91%	97%

lés után mindenképpen a választandó kontrollvizsgálat, ilyen esetekben (pl. nyombélfekély) ismételt endoszkópiát végezni indokolatlan és invazív.

A ¹³C tömegspektrometriai és izotópszelektív infravörös spektrometriai mérésének pontossága hasonló. Egy 2015-ös metaanalízisben a ¹³C-UBT érzékenysége és fajlagossága 95%, a ¹⁴C-UBT értéke 94% és 97% volt (28). A vizsgálat végzésére változatos protokollokat dolgoztak ki. A javasolt ¹³C-adag 75–100 mg, a mintavétel 0 és 30 perc után történik.

Fontos, hogy a vegyületet 200 ml citromlében oldják fel, mivel az növeli az urea hidrolízisét, csökkenti az intragastricus pH-t, és lassítja a gyomorürülést: az így kapott eredmények szignifikánsan magasabbak voltak, mint a vízben oldott izotóp fogyasztása után. Ez fontos az eradikáció utáni kontrollvizsgálatban, ahol az alacsony értékek álnegatív eredményt adhatnak (29). A vágóérték hazánkban 4 DOB‰, másutt 2,5 DOB‰ a gyártók javaslatai szerint.

Történtek próbálkozások a mintavételek közti idő csökkentésére (10–15 perc): ezek nem terjedtek el (5, 6). Magyarországon megfelelő számú készülék áll rendelkezésre a kilégzési tesztek végzésére, csak szervezés kérdése, hogy minden beteg vagy a levegőminták eljussanak a megfelelő vizsgálóhelyekre: a minták két hétig tárolhatók. Az Egyesült Királyságban és Spanyolországban végzett elemzések szerint az UBT-alapú „teszteld és kezel” stratégia gazdaságosabb, mint az endoszkópos és szövettani diagnózison alapuló vizsgálat a dyspepsia, a peptikus fekély kezelésében és a gyomorrák megelőzésében (30, 31).

Helicobacter pylori székletantigénteszt (SAT)

A *H. pylori* tenyésztése nehézkes és időigényes. Sokkal könnyebb a bakteriális antigének kimutatása a székletből. A monoklonális antitestek pontossága jobb, mint a poliklonális teszteké. A 4. táblázatban a legújabban használt tesztek eredményessége olvasható. Az utóbbi évtizedben a SAT egyre inkább felzárkózott az UBT mellé mint első választandó diagnosztikai módszer a fertőzés kezelés előtti és eradikáció utáni vizsgálatában. Akárcsak az UBT, a SAT a teljes gyomornyálkahártya felületéről ad információt. Hátránya, hogy minőségi, és nem mennyiségi eredményt ad, tehát nincs arányban a fertőzés intenzitásával. A teszt előtt a PPI, az antibiotikumok és a bizmut adását fel kell függeszteni az álnegatív ered-

mények elkerülésére. Fontos a vizsgálati feltételek betartása: a székletmintát -20 fokon kell tárolni a mérésig, szobahőmérsékleten a vizsgálat érzékenysége jelentősen csökken. Hasmenéses betegről ne küldjünk mintát. Székrekedésben az antigén roncsolódhat, álnegatív eredményhez vezetve (2, 3).

A houstoni konferencián az UBT mellett a SAT vizsgálatot javasolták a *H. pylori* eradikáció előtti és utáni vizsgálatára ott, ahol az endoszkópia nem szükséges (10).

PCR-vizsgálatot el lehet végezni székletből is, de teljes genomvizsgálatot nem. Meg lehet határozni az antibiotikumrezisztenciát: ezáltal nem invazív módon megvalósulhat az antibiotikum stewardship. Ennek beépítését a rutindiagnosztikába szakértők szorgalmazzák. Az Egyesült Államok egyes laboratóriumaiban lehetséges az NGS módszerével a hat leggyakrabban használt antibiotikumrezisztencia kimutatása (7).

Magyarországon a SAT különböző változata az egyetem mikrobiológiai laboratóriumában, illetve a legtöbb, országos hálózattal rendelkező laboratóriumban elvégezhető, mind a járóbeteg-ellátásban, mind térítéses alapon.

Magyar minőségi metaanalízisben kimutatták, hogy a szerológiát kivéve minden teszt eredményessége vérzés esetén csökken. A gyakorlatban javasolt kombinált végzésük – ez javítja az érzékenységet –, vagy a tesztelés elhalasztása a vérzés lezajlása utáni időszakra (32).

H. pylori ellenes IgG kimutatása nyálból

Összetételénél fogva a nyál értékes biológiai folyadék: immunkromatográfiával kimutathatók IgG és IgM jellegű *H. pylori* ellenes antitestek. Érzékenysége magas, de fajlagossága alacsony (1. táblázat), ezért inkább gyermekeknel szűrésre, mint a fertőzés diagnózisára ajánlják. Előnye az egyszerű mintavétel. Az eradikáció ellenőrzésére nem alkalmas. Álnegatív eredmények alacsony bakteriális kolonizáció esetén észlelhetők, álpozitív eredmény keresztreakciót adó, más orális baktériumokból származik (33).

H. pylori ellenes IgG meghatározása vizeletből

A szérumon kívül a *H. pylori* ellenanyagok más biológiai folyadékokból is meghatározhatók. Vizeletben 1993-ban mutatták ki először immunkromatográfiával a *H. pylori* ellenes IgG jelenlétét. Az eljárás világszerte elterjedt, igen változó eredményekkel. 2017-ben az addigi 33 tanulmány

4963 esete alapján meghatározták az érzékenységet és a fajlagosságát (1. táblázat). A teszt pontossága azonban országonként változó, az endoszkópos/szövettani vizsgálattal összehasonlítva az érzékenysége 89%, a fajlagossága csak 63% volt. Előnye, hogy a mintavétel egyszerű, gyermekekben is alkalmazható, hátrányai azonosak a szerológiai vizsgálatával: a vizelet IgG szintje nem követi a *H. pylori* statuszát, és eradikáció után is kimutatható (34). Az eredmény függ a vesefunkciótól. 2006-ban kidolgozták a gyorsesztváltozatot is, amely a friss vizeletből 20 perc alatt kimutatja az IgG-t (35). A változatos eredmények miatt a diagnosztikában csak ott javasolt, ahol validálták az egyenértékűségét az arany standard módszerekkel. Az eradikációs kezelés ellenőrzésére valószínűleg nem alkalmas. Hazai adatok nincsenek.

Következtetések

A *H. pylori* fertőzés kimutatására egyre tökéletesedő módszerek állnak rendelkezésre. Tendencia, hogy a hagyományos vizsgálatokat a genetikai tesztek helyettesítik: ezek alkalmasak mind a baktérium azonosítására, mind a rezisztencia kiértékelésére, lehetőséget adva az egyénre szabott kezelésre és az antibiotikumstewardship szemléletének érvényesítésére, amely egyre nagyobb teret nyer az infektológiában (36), csak hogy a betegeket gasztroenterológusok és háziorvosok kezelik. Mivel oltóanyag egyelőre a látóhatáron sincs, a 2022-es szakértői vélemény aktív „teszteld és kezelj” stratégiát javasol, sőt a hagyományos betegcsoportok mellett (peptikus fekély, dyspepsia, gyomorrákos betegek elsőfokú hozzátartozói) a fertőzött egyének esetében kilátásba helyezi a családtagok, illetve magas kockázatú csoportok (bevándorlók, migránsok) szűrését és kezelését is (7, 8).

Rövidítések

- ▶ BLI = blue laser imaging, kék lézerefényű képalkotás;
- ▶ CLEM = confocal laser endomicroscopy, konfokális lézer endomikroszkópia;
- ▶ DNS = dezoxiribonukleinsav;
- ▶ DOB = delta over baseline, a ^{12}C és ^{13}C izotóp aránya UBT-ben;
- ▶ ELISA = enzimhez kapcsolt immunoassay;
- ▶ FICE = Fujinon intelligens chromoendoscopy, Fujinon intelligens kromoendoszkópia;
- ▶ GGT = gamma-glutamil-transzpeptidáz;
- ▶ *H. pylori* = Helicobacter pylori;
- ▶ IHC = immunhisztokémia;
- ▶ I-scan = intelligens pásztázó képalkotás;
- ▶ LCI = linked color imaging, színcsatolásos képalkotás;
- ▶ NBI = narrow band imaging, keskenysávú képalkotás;
- ▶ NGS = next generation sequencing, következő generációs szekvenálás;
- ▶ PCR = polimeráz-lánreakció;
- ▶ RNS = ribonukleinsav;
- ▶ RUT = rapid urease test, ureázgyorsteszt;
- ▶ SAT = stool antigen test, székletantigénteszt;
- ▶ UBT = urea breath test, ureakilégzési teszt;
- ▶ WHO = Egészségügyi Világszervezet

Irodalom

1. Dore MP, Pes GM. What is new in Helicobacter pylori diagnosis: an overview. *J Clin Med* 2021; 10: 2091. <https://doi.org/10.3390/jcm10102091>.
2. Bordin DS, Voynovan IN, Andreev DN, Maev IV. Current Helicobacter pylori diagnostics. *Diagnostics* 2021; 12: 1458. <https://doi.org/10.33290/diagnostics11081458>.
3. Yang H, Hu B. Diagnosis of Helicobacter pylori infection and recent advances. *Diagnostics* 2021; 11: 1305. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11081305>.
4. Shiotani A, Roy P, Lu H, Graham DY. Helicobacter pylori diagnosis and therapy in the era of antimicrobial stewardship. *Ther Adv Gastroenterol* 2021; 14: 1–19. <https://doi.org/10.1177/175628482110064080>.
5. Godbole G, Mégraud F, Bessède E. Diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2020; 20: Supplement 1. <https://doi.org/10.1111/hel.12735>.
6. Jauvain M, Bessède E. Diagnostic of Helicobacter pylori infection. *Microb Health Dis* 2021; 3: e541.
7. Lee Y-C, Dore MP, Graham DY. Diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection. *Annu Rev Med* 2022; 73: 183–195. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-041110-0208134>.
8. Dore MP, Graham DY. Modern approach to the diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 25: 1–8. <https://doi.org/10.1111/apt.16566>.
9. 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. <https://doi.org/10.1007/gutjnl-2016-312288>.
10. El-Serag HB, Kao JY, Kanwal F, et al. Houston Consensus Conference on testing for Helicobacter pylori infection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 992–1002.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.03.013>.

11. Gong L, El-Omar E. Application of molecular techniques in Helicobacter pylori detection: limitations and improvements. *Helicobacter* 2021; 26: e12841. <https://doi.org/10.1111/hel12841>.
 12. Sulo P, Šipkova B. DNA diagnostics for reliable and universal identification of Helicobacter pylori. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 7100–7112. <https://doi.org/10.3478/vejgh.v27.i41.7100>.
 13. Toyoshima O, Nishizawa T, Koike K. Endoscopic Kyoto classification of Helicobacter pylori infection and gastric cancer risk diagnosis. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 466–467. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.15.466>.
 14. Jabboir JM, Saldua MA, Bixled JN, et al. Confocal endomicroscopy: instrumentation and medical applications. *Ann Biomed Eng* 2012; 40(2): 378–397. <https://doi.org/10.1007/s10439-011-0426-y>.
 15. Kim KO, Kim EY. Application of artificial intelligence in the detection and characterization of colorectal neoplasm. *Gut and Liver* 2021; 15: 346–353. <https://doi.org/10.5009/gnl20196>.
 16. Sato H, Inoue H, Ikeda H, et al. In vivo gastric mucosal histopathology using endocytoscopy. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5002–5008. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i16.5002>.
 17. Kocsmár É, Szirtes I, Kramer Z, et al. Sensitivity of Helicobacter pylori detection by Giemsa staining is poor in comparison with immunohistochemistry and fluorescent in situ hybridization and strongly depends on inflammatory activity. *Helicobacter* 2017; 22(4): e12387. <https://doi.org/10.1111/hel.12387>.
 18. 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. <https://doi.org/10.1111/hel.12670>.
- A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a www.gastronews.hu weboldalon.