

2005. évi orvosi-élettani Nobel-díj

A *Helicobacter pylori*-történet Magyarországon

Rácz István, Simon László

A hírügynökségek 2005. október 6-án világgá kürtölték az alábbi hírt: „A 2005. évi orvosi-élettani Nobel-díjat Barry J. Marshall és J. Robin Warren ausztrál kutatók kapták megosztva a *Helicobacter pylori* nevű baktérium felfedezéséért, illetve annak megállapításáért, hogy a *Helicobacter*-fertőzés felelős a gyomor- és bélbetegségek egy részéért.”

A hír több okból is örömteli. A XX. század talán egyik legjelentősebb orvosi kutatási eredményéért gasztroenterológus és patológus orvosokat találtak méltónak a kiemelkedő tudományos díjra. Ezáltal a gasztroenterológia – remélhetően nem csak átmenetileg – a tudományos és szakmai érdeklődés előterébe került. Minden klinikus öröme olyan tudományos eredmény kapta meg most a legnagyobb szakmai elismerést, amelynek gyümölcsét már sok-sok éve élvezzi beteg és orvosa egyaránt. Az eradikációs kezeléssel ugyanis gyorsan és tartósan gyógyíthatóvá vált az úgynevezett „klasszikus fekélybetegség”, sőt, reális esély van a gyomorrák megelőzésére is a *Helicobacter pylori* (*H. pylori*-) fertőzés elleni fellépés nyomán.

A csaknem negyedszázados sikertörténet a hazai gasztroenterológiát is megérintette. A díjátadás lehetőségét kínál az emlékezésre, arra, hogy hogyan épült be a *H. pylori*-teória a hazai gasztroenterológiai szemléletbe, mikor és mit tettünk a tudományos hírközlés, oktatás, szervezés és kutatás terén. Az alábbi, talán kissé szubjektív múltidézés nem törekszik teljességre, de szándéka szerint a hazai „*H. pylori* story” legfontosabb mozzanatait és pillanatait kívánja felidézni.

A kezdetek és kételyek évei

A Nobel-díjas szerzők 1983-ban a *Lancet* hasábjain adtak hírt a spirális baktérium (ekkor még *Campylobacter pylori*) és az aktív típusú krónikus gastritis kapcsolatáról. Újrafelfedezésről volt szó, hiszen a jeles szerzőpáros bejelentése előtt már tucatnyi kutató értekezett a



Tamássy Klára és Barry Marshall az EHPSG budapesti konferenciáján

gyomormucosa felszínén kimutatható spirilliform baktériumról, csupán a hiányzó láncszemet nem találták meg. Az emlékező közlemények hosszan sorolják az elődöket, akik között akár hazai szemberek is szerepelhetnének. *Bajtai*, *Figus* és *Simon* már 1974-ben írt munkájukban felhívták a figyelmet arra, hogy az idült gastritis fejlődésmenete a superficiális gastritisből az atrophias formába szinte „normatív” jellegű, előre jósolható folyamat, csak ekkor még a kóroki tényezőt, a baktériumot nem ismerhették fel. A láncszem egyik fele tehát kezünkben volt, csupán a mikrobiológiai szemlélet és tapasztalat – mint annyi más kutató esetében – hiányzott.

A nyolcvanas években a tudományos világ még kételkedett. Visszatérően elhangzott a kérdés: „Hogyan lehetséges, hogy a fekélyt és a gastritist is fertőzés okozza?” A hazai szakmai gondolkodást is a Schwartz-féle posztulátum – „ha nincs sav, nincs fekély” – irányította.

dr. Rácz István (levelezési cím): Petz Aladár Megyei Oktató Kórház,
I. Sz. Belgyógyászat-Gasztroenterológia;

H-9024 Győr, Vasvári P. u. 2. E-mail: raczi@petz.gyor.hu

dr. Simon László: Tolna Megyei Kórház, II. Sz. Belgyógyászat-Gasztroenterológia, Szekszárd

A kételkedés és bizonytalankodás csendjét elsőként *Csiszár, Gyepes* és *Bujalka* közleménye törte meg 1987-ben. Az Orvosi Hetilapban beszámoltak a *Campylobacter pylori* gyomorbiopsziás anyagból történt kimutatásáról.

Talán halk kritikával emlékezhetünk arra, hogy a Magyar Gasztroenterológiai Társaság (MGT) ekkortájt még nem állt a tudományos újdonságot érdeklődve és támogatva fogadók élére. Egészen 1989-ig kellett várni, amíg társaságunkban megérett a gondolat és az akarat, hogy a balatonaligai nagygyűlésünkön fő téma keretében szóljunk a *H. pylori*-kérdésről, de ekkor is csak úgynevezett mellékágon, a nem fekélyes dyspepsia szindróma kerekasztal-konferenciájának részeként. Érdekes fellapozni az egykori kerekasztal-megbeszélés programfüzetét, ahol a téma még bújtatva, „A gyomor és vékonybél bakteriális kontaminációja” címmel szerepelhetett csupán. A Simon László által moderált kerekasztal-megbeszélés mégis áttörést hozott, immáron a gasztroenterológiai szakma legrangosabb fórumán is elismerten polgárjogot nyert a „*H. pylori*-szemlélet”, kutatás és klinikai aktivitás. A sikeres szemléleti változás bekövetkezése után gyorsan szaporodtak a még mindig pionír jellegűnek számító közlemények. *Döbörönte* és munkatársai 1989-es munkájuk címében még felteszik a kérdést: „Van-e klinikai relevanciája a *Campylobacter pylori*-infekciónak?” *Simon* és *Tornóczky* munkatársaikkal szintén 1989-ben már a fertőzés gasztroenterológiai és diabetológiai aspektusait elemezték.

A felzárkózás időszaka

A kilencvenes évek elején örvedetesen növekedett a balatonaligai MGT-nagygyűlésen a *H. pylori*-val foglalkozó előadások száma. Szaporodtak a közlemények is. Az Európai *Helicobacter Pylori* Study Group (EHPSG) 1987-ben alakult meg, azóta évente tart nagy sikerű rendezvényeket vándorgyűlés jelleggel Európaszerte, amelyeken hazai szakemberek is rendszeresen részt vehettek, szakmai kapcsolatokat építhettek. *Tamássy Klára* már a kezdetektől fogva résztvevője volt az EHPSG-rendezvényeknek, szakmai kapcsolatokat serkentő munkájának köszönhetően lendületet kapott a *H. pylori*-val kapcsolatos epidemiológiai munka. A francia *Megraud* professzor társszerzőségével írt közleményük a hazai kutatás nemzetközi beágyazottságát segítette.

A szakmai szemlélet és érdeklődés gyökeres fordulatát bizonyítja, hogy az MGT 1995-ös nagygyűlésén a fő téma a *Helicobacter pylori* kérdése volt (moderátorok: *Bajtai A.*, *Papp J.* és *Rácz I.*). Hazai szakemberek és külföldi előadók (*Tytgat* professzor Amszterdamból és *Sipponen* professzor Helsinkiből) közös erőfeszítésével sikerült felvázolni az elméleti alapok, diagnosztika és terápia legfontosabb kérdéseit, amelyeket a hazai körülményeket is figyelembe vevő aktualitások és ajánlások zártak le. A konferencia anyaga könyv formájában is elérhetővé vált, a „*Helicobacter pylori*” című ki-



Az EHPSG 1998-as kongresszusának logója

advány (szerkesztői: *Bajtai A.*, *Papp J.*, *Rácz I.* és *Simon L.*) a Medicom kiadásában készült el.

A hazai Helicobacter Pylori Munkacsoport

A rohamosan növekvő ismeretanyag és a fokozódó szakmai érdeklődés okán, más országok példáját is követve, indokolttá vált a hazai gasztroenterológus szakembereket tömörítő szakmai kör létrehozása az MGT keretén belül. A társaság vezetősége az 1996 márciusában Miskolcon tartott ülésén döntött a *Helicobacter Pylori* Munkacsoport (HPMCS) megszervezéséről. A munkacsoport ugyan nem önálló szekcióként működik, és munkáját aktivistákból álló szakértői testület koordinálja, mégis megalakulása óta jelen van a társaság nagygyűlésein, fórumot adva a hazai klinikai és kutatómunka legújabb eredményeinek.

A HPMCS legfontosabb célkitűzése a hazai *H. pylori*-kutatással, epidemiológiai vizsgálatokkal, diagnosztikával és kezeléssel kapcsolatos adatok, eredmények felkutatása, szintetizálása és időről időre szakmai ajánlások formájában történő összegzése, publikálása. A minta adott volt, hiszen az EHPSG 1996-ban Maastrichtban megszervezte az első nemzetközi konszenzusértekezletét, amelynek ajánlásai a híres „Maastricht konszenzus report” néven láttak napvilágot.

Kézenfekvő feladat volt tehát annak a felmérése is, hogyan tudjuk a hazai viszonyokra adaptálni az európai



David Graham professzor, a *Helicobacter* szaklap főszerkesztője, a budapesti EHPHG kongresszus szervezőivel (balról jobbra: Simon László, Rácz István és Lonovics János, David Graham) a díszvacsorán

ajánlásokat. A HPMCS aktivistái nekiláttak a hazai konszenzusülés megszervezésének. Egyéves előkészítést követően 2000 májusában 55 résztvevővel került sor a munkát összegző konszenzusülésre, ahol a témafelelősök mellett (epidemiológia, diagnosztika, kutatási adatok, kezelési indikációk, terápia, extraintestinalis kórformák, asszisztensi feladatok) a társzelmék (laboratóriumi szakma, gyermekgyógyászat, patológia, családorvostan) képviselői is szót kaptak. A közös munka sikerét jelzi, hogy a teljes anyag és a szavazással elfogadott konszenzusajánlás füzet formájában megjelent (Medicom–MGT kiadvány, szerkesztők: Rácz I., Bajtai A., Lonovics J., Simon L.). Az ajánlás a Gasztroenterológiai Kollégium támogatásával módszertani útmutató is egyben, legfontosabb elemeit mind a minisztérium, mind az Országos Egészségbiztosító Pénztár (OEP) irányadó gyakorlati anyagként sajátjaként kezeli, és az anyag beépült a továbbképzési programokba is.

A HPMCS 2003-ban megszervezte a második hazai konszenzusértekezletét is, ahol csupán a három év alatt felgyülemlt változások rögzítésére koncentráltunk. A módosított, úgynevezett második HPMCS-konszenzus anyagát a European Journal of Gastroenterology and Hepatology magyar kiadásában közöltük.

Az idővel bővülő ismereteket és változó szemléletet jól tükrözi az egyes kiadványokban megjelenő álláspontok módosulása. Amíg az 1995-ben szerkesztett kiadványunkban azt írtuk, hogy „*H. pylori*-diagnosztikát és -eradikációt csak gasztroenterológus szakorvos végezzen” és a javasolt kúra a „Bazzoli-séma” volt (omeprazol+clarithromycin+tinidazol), addig 2000-ben már minden, arra kellően felkészült orvos számára lehetőségként jelöltük meg a kórismézést és kezelést. Az első konszenzusajánlásban már a protonpumpagátló (PPI) alapú hármas kombináció (2×standard dózis PPI + 2×500 mg clarithromycin + 2×1000 mg amoxicillin) mellett megjelent a négyes kúra lehetősége (PPI + bizmut + tetracyclin + metronidazol) is, és az

UBT-vel (kilégzési teszt) mint hazai realitással számoltunk.

Az UBT körülbelül félórás noninvazív vizsgálat. A jelzett szénatomokat (^{13}C vagy ^{14}C) tartalmazó ureumszubsztrát lenyelése előtti és utáni légmintából meghatározható, hogy van-e a gyomorban ureázenzimet termelő baktérium, azaz a vizsgált egyén *H. pylori*-pozitív-e? Az UBT elsőként ajánlott módszer az eradikációs kúra eredményességének lemérésére. A második, 2003-as ajánlásba bevonult az első és második lépcsős kezelés fogalma, és helyére került az úgynevezett „test and treat” stratégia kérdése is.

Mintegy 10 év távlatából megítélve is hasznosnak tűnik a HPMCS tevékenysége, hiszen éppen a *H. pylori*-éra legforrongóbb, leggyorsabban változó periódusában adtunk jól használható, gyakorlati útmutatót a gasztroenterológusoknak, belgyógyászoknak és az alapellátás szakembereinek egyaránt.

Nemzetközi kapcsolatok

A nemzetközi kapcsolatokat tekintve kiemelkedő esemény volt, hogy az EHPHG 1998. szeptember 2–5. között Budapesten rendezte meg a „11th International Workshop” című rendezvényét. A háromnapos eseményre több mint 3000 regisztrált résztvevővel került sor a budapesti konferenciacentrumban. Közel 100 előadás mellett 407 posztert mutattak be a résztvevők. A rendezvény elnöke Simon L. volt, főtitkára A. Hirschl professzor, Bécsből. A konferencia harmadik napján a most Nobel-díjjal kitüntetett B. Marshall tartott nagy sikerű referátumot a diagnosztika kérdéseiről a konferenciacentrum zsúfolt nagytermének hallgatóságára előtt. A kongresszus társasági eseményein mód volt a személyes kapcsolatok erősítésére is az EHPHG vezetőségével. A konferenciát az 1998-as év legsikeresebb hazai tudományos rendezvényének minősítették az év végén.

2000 szeptemberében ült össze a második maastrichti konszenzusértekezlet, amelyen hazánkat Tulassay Zs. és Rácz I. képviselték, és aktívan részt vettek a felújított maastrichti javaslat kidolgozásában. Az EHPHG budapesti konferenciáját követően több ágon felendültek az internacionális kapcsolatok. A dublini O’Morain professzor 1999-ben a balatonaligai nagygyűlésünk vendége volt, ahol tiszteletbeli taggá választottuk. A következő évben Magdeburgból P. Malfertheiner professzor volt a vendégünk, aki szintén tiszteletbeli tagságról szóló diplomát vehetett át.

A gyümölcsöző kapcsolatokat fémjelzi, hogy a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinikájának fiatal kutatói időről időre bekapcsolódhatnak a magdeburgi klinika kutatói munkájába. Elsősorban a *H. pylori* okozta gastritis, apoptosiss és epithelialis turn-

A *Helicobacter Pylori* Munkacsoport megalakulása óta jelen van az MGT nagygyűlésein, fórumot adva a hazai klinikai és kutatómunka legújabb eredményeinek.

over vonatkozásában publikáltak nemzetközileg is elismert eredményeket. A fiatal kutatók közül *Prónai László* munkássága emelhető ki. Tragikus halála egy, már külföldön is elismert tudományos pályának vetett véget.

Publikációs tevékenység, klinikai kutatási eredmények

Visszatekintve az elmúlt közel két évtizedre, látható, hogy bőséges a hazai közlemények száma. Ezek közül feltétlen említést érdemel *Buzás György* 1988-ban kiadott, *Helicobacter pylori* című monográfiája a Medicina Kiadó gondozásában. A szerző elismerésre méltó érdeme, hogy vállalta a *Helicobacter pylori*-kérdés csaknem teljes irodalmának feldolgozását, elkészítve így azt

az összefoglalót, amely méltó kiegészítése a HPMCS praktikus, gyakorlatias jellegű kiadványainak. A tudományos közlemények közül kiemelkedik *Lonovics* és munkatársai által 1999-ben a LAM-ban *Helicobacter pylori – az újralfedezés első 15 éve – A Helicobacter pylori és a gyomorrák* címmel közölt publikációja, amely kitűnő segítséget nyújtott a konszenzuskonferenciák anyagának véglegesítéséhez.

Szólnunk kell a különböző gyógyszergyárak és képviseltek által nyújtott klinikofarmakológiai vizsgálati lehetőségekről is. Különösen az

AstraZeneca Research Unit (ACRU) szervezett értékes vizsgálatokat a 90-es években. Lehetővé vált a hazai szakemberek bevonása a nagy nemzetközi vizsgálatokba, mint például a nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID) okozta nyálkahártya-károsodások eradikációs prevenciójával foglalkozó HELP vizsgálat, a nem fekélyes dyspepsia és a *H. pylori* kapcsolatával foglalkozó ORCHID vizsgálat és a *H. pylori*-pozitív nyombélfekélyek esomeprazolalapú eradikációját értékelő COOL vizsgálat. Az utóbbi eredményeit *Tulassay* és munkatársai közölték a European Journal of Gastroenterology and Hepatologyban.

Eredmények, kudarcok, jövőkép

Áttekintve a *H. pylori*-történet hazai eseményeit, a mérleg egyértelműen pozitív. Ha késéssel is, de csatlakoztunk a gasztroenterológia fő vonalához. Az MGT az érlelődő szakmai folyamatok élére állt, és bizvást mondhatjuk, hogy megoldottuk a kezdetben eklekti-



Colm O'Morain EHPHG alapító tag Balatonaligán, az MGT vezetőjével (balról jobbra: *Franz Reuter* tiszteletbeli tag, *Szalay Ferenc*, *O'Morain* professzor, *Tulassay Zsolt*, *Rácz István*)

kus tudományos adathalmaz szakszerű kezelését. Az ismeretek letisztultak. Nyilvánvaló, hogy a *H. pylori* a fekélybetegség egyik fő kórokozója hazánkban is, diagnosztika és eradikáció elsősorban ebben a körképben szükséges. A fekélygyógyítás ezen új módszerének elterjedésével radikálisan csökkent a gyomorreszekciós műtétek száma, napjainkban a sebész segítségét többnyire csupán a szövődményes fekélyek gyógyításakor kérjük.

Az új ismeretek beépültek mind a graduális, mind a posztgraduális képzés hazai anyagába. Széles körben hozzáférhető a diagnosztika eszköztára, UBT-vizsgálat végzésére lehetőség van az országban csaknem mindenütt. Megfelelő epidemiológiai adatok állnak rendelkezésünkre, a szakmai ajánlások helyén kezelik a *H. pylori*-problémát.

Sajnos máig sem sikerült elérni azt, hogy a bizonyítottan indokolt eradikációs kúrát, legalább a fekélybetegség körében, a társadalombiztosítás külön, kiemelten támogassa. Ez még a jövő feladata, eléréséről nem mondunk le.

Bár a *H. pylori*-kutatás, -diagnosztika és -kezelés „divat jellege” megszűnőben van, ez inkább előnyére válik a szakmának. Jövőbeli célunk elsősorban a gyomorrák elleni megalapozott, jól átgondolt és jól szervezett fellépés lehet, hiszen ha nem kétséges az a tétel, miszerint a gyomorrák egyik döntő kórokozója a *Helicobacter pylori*, akkor a fertőzés megelőzése és a fertőzöttek szakszerű kezelése rákprevenciónak is minősül.

Az orvos-életteni Nobel-díj méltó kezekbe került 2005-ben, az elismerést a világ gasztroenterológusai és a hazai szakemberek is biztatásnak tekintik.