

# EGÉSZSÉGÜGYI KÖZLÖNY

A BELÜGYMINISZTERIUM HIVATALOS LAPJA

## TARTALOM

### I. RÉSZ Személyi rész

### II. RÉSZ Törvények, országgyűlési határozatok, köztársasági elnöki határozatok, kormányrendeletek és -határozatok, az Alkotmánybíróság határozatai

### III. RÉSZ Miniszterelnöki, egészségügyért felelős miniszteri és egyéb miniszteri rendeletek és utasítások

### IV. RÉSZ Útmutatók

### V. RÉSZ Közlemények

A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve  
a fekélyes vastagbélgyulladás gyógyszeres és sebészeti  
kezeléséről..... 736

A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve  
a diabéteszes láb szindrómában szenvedő cukorbeteg-  
gek ellátásáról felnőttkorban (klinikai kép, diagnosztika,  
terápia, megelőzés) ..... 769

A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve  
az endometriosis diagnosztikájáról és kezeléséről..... 815

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi  
Intézet közleménye orvostechnikai eszközök időszakos  
felülvizsgálatát végző szervezetek feljogosításáról..... 855

### VI. RÉSZ A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő közleményei

### VII. RÉSZ Vegyes közlemények

Pályázati hirdetmény betölthető állásokra ..... 856

---

## I. RÉSZ Személyi rész

---

## II. RÉSZ Törvények, országgyűlési határozatok, köztársasági elnöki határozatok, kormányrendeletek és -határozatok, az Alkotmánybíróság határozatai

---

## III. RÉSZ Miniszterelnöki, egészségügyért felelős miniszteri és egyéb miniszteri rendeletek és utasítások

---

## IV. RÉSZ Útmutatók

---

## V. RÉSZ Közlemények

---

### A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve a fekélyes vastagbélgyulladás gyógyszeres és sebészeti kezeléséről

|                                |  |
|--------------------------------|--|
| <b>Típusa:</b>                 | Klinikai Egészségügyi Szakmai Irányelv |
| <b>Azonosító:</b>              | 002231                                 |
| <b>Érvényesség időtartama:</b> | 2026. március 31.                      |

#### I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

##### Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

##### **Gastroenterológia és hepatológia Tagozat**

Prof. Dr. Wittmann Tibor, gastroenterológus, belgyógyász, elnök

##### **Fejlesztő munkacsoport tagjai:**

Dr. Bor Renáta, gastroenterológus, belgyógyász, társszerző  
Dr. Farkas Klaudia, gastroenterológus, belgyógyász, társszerző  
Dr. Golovics Petra, gastroenterológus, belgyógyász, társszerző  
Prof. Dr. Harsányi László, sebész, gastroenterológus, társszerző  
Dr. Kristóf Tünde, gastroenterológus, belgyógyász, társszerző  
Dr. Miheller Pál, gastroenterológus, belgyógyász, társszerző  
Dr. Müller Katalin Eszter, gastroenterológus, gyermekgyógyász társszerző  
Dr. Milassin Ágnes, gastroenterológus, belgyógyász, társszerző  
Prof. Dr. Molnár Tamás, gastroenterológus, belgyógyász, társszerző  
Dr. Palatka Károly, gastroenterológus, belgyógyász, társszerző  
Dr. Sarlós Patrícia, gastroenterológus, belgyógyász, társszerző  
Dr. Schafer Eszter, gastroenterológus, belgyógyász, társszerző  
Dr. Szamosi Tamás, gastroenterológus, belgyógyász, társszerző

**Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):**

- 1. Szülész- és nőgyógyászat Tagozat**  
Dr. Demeter János, szülész-nőgyógyász, véleményező, elnök
- 2. Sebészet és egynapos sebészet Tagozat**  
Prof. Dr. Oláh Attila, sebész, véleményező, elnök
- 3. Házirovtostan Tagozat**  
Dr. Szabó János, házi orvos, véleményező, elnök

*„Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült.”*

*„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt egészségügyi szakmai kollégiumi tagozatok vezetői dokumentáltan egyetértenek.”*

**Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői****Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal:**

Nem került bevonásra.

**Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:**

Nem került bevonásra.

**Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:**

Nem került bevonásra.

**Független szakértő(k):**

Nem került bevonásra.

**II. ELŐSZÓ**

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátosságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

**III. HATÓKÖR**

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| <b>Egészségügyi kérdéskör:</b>        | A fekélyes vastagbélgyulladás gyógyszeres és sebészi kezelése.  |
| <b>Ellátási folyamat szakasza(i):</b> | diagnosztika, terápia, követés  |
| <b>Érintett ellátottak köre:</b>      | Azon felnőttek köre, akiknél a vastagbél bármely szakaszán colitis ulcerosa alakult ki (K5190).   |
| <b>Érintett ellátók köre</b>          |   |
| <b>Szakterület:</b>                   | 0104 gasztroenterológia<br>0200 sebészet<br>0400 szülész- és nőgyógyászat<br>6301 házi orvosi ellátás   |
| <b>Ellátási forma:</b>                | F1 fekvőbeteg-szakellátás, aktív fekvőbeteg-ellátás<br>J1 járóbeteg-szakellátás, -szakrendelés<br>J2 járóbeteg-szakellátás, egynapos sebészet |
| <b>Progresszivitási szint:</b>        | I–III. szint  |
| <b>Egyéb specifikáció:</b>            | Nincs   |

## IV. MEGHATÁROZÁSOK

### 1. Fogalmak

**Colitis ulcerosa:** Ismeretlen etiológiájú, a vastagbél nyálkahártyáját érintő idült gyulladásos megbetegedés, jellemzően granuloma képződés nélkül. A nyálkahártya fekélyes gyulladása a rectumtól kezdve különböző kiterjedésben jellemzően folytonosan érinti a colont. A betegség lefolyását relapszusok és remissziók váltakozása jellemzi.

**Remisszió:** Klinikai tünetmentesség.

**Relapszus:** A tünetek visszatérése.

**Nem klasszifikált gyulladásos bélbetegség (IBDU):** Azon eseteket jelöli, ahol a kórtörténet, az endoszkópos és szövettani, valamint a radiológiai kép alapján nem különíthető el egyértelműen a CU és a Crohn betegség, illetve a colitis egyéb okai nem igazolhatók.

**Indeterminált colitis (IC):** Patológiai diagnózis azon esetekre, amikor a colectomiás specimen a Crohn betegség és a CU átfedő hisztológiai jeleit mutatja.

### 2. Rövidítések

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>5-ASA:</b>   | 5-aminosalicylic acid, 5-aminoszalicilát   |
| <b>ACT:</b>     | Active ulcerative colitis trial, aktív colitis ulcerosa vizsgálat  |
| <b>ACTH:</b>    | Adrenocorticotrophic hormone, adrenokortikotrop hormon   |
| <b>AE:</b>      | Adverse event, nem kívánt esemény  |
| <b>ASCU:</b>    | Akut súlyos colitis ulcerosa   |
| <b>CI:</b>      | Confidence interval, konfidencia intervallum   |
| <b>CMV:</b>     | Cytomegalovirus  |
| <b>CRC:</b>     | Colorectalis carcinoma   |
| <b>CRP:</b>     | C reaktív protein  |
| <b>CYA:</b>     | Cyclosporin A  |
| <b>CU:</b>      | Colitis ulcerosa   |
| <b>ECCO:</b>    | European Crohn's Colitis Organization, Európai Crohn-Colitis Társaság  |
| <b>EMA:</b>     | European Medical Agency, Európai Gyógyszerügynökség  |
| <b>GRADE:</b>   | Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations, Ajánlások értékelése, fejlesztése és kiértékelése   |
| <b>IBD:</b>     | Inflammatory bowel disease, Gyulladásos bélbetegség  |
| <b>IBDU:</b>    | Inflammatory bowel disease Unclassified, nem klasszifikált gyulladásos bélbetegség   |
| <b>IBSEN:</b>   | Inflammatory bowel disease in South-Eastern Norway, Gyulladásos bélbetegség délkelet Norvégiában   |
| <b>IPAA:</b>    | Ileo pouch anals anasztomózis  |
| <b>IC:</b>      | Indeterminált colitis  |
| <b>IFX:</b>     | Infliximab   |
| <b>LMWH:</b>    | Low molecular weight heparin, alacsony molekulásúlyú heparin   |
| <b>MMX:</b>     | Multi matrix system, multi-matrix rendszer   |
| <b>OR:</b>      | Odds ratio, esélyhányados  |
| <b>NSAID:</b>   | Non-steroidal anti-inflammatory drugs, nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek   |
| <b>NYHA:</b>    | New York Heart Association, New York-i Kardiológus Társaság  |
| <b>pANCA:</b>   | Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody, perinukleáris antineutrofil citoplazmatikus antitest  |
| <b>PDAI:</b>    | Pouchitis disease activity index, pouchitis aktívítási index   |
| <b>PRO:</b>     | Patient-Reported Outcome   |
| <b>PSC:</b>     | Primer sclerotisalo cholangitis  |
| <b>PURSUIT:</b> | Program of Ulcerative Colitis Research Studies Utilizing an Investigational Treatment – Colitis ulcerosában alkalmazott kísérleti gyógyszert használó klinikai vizsgálatok programja |
| <b>RCT:</b>     | Randomized controlled trial, randomizált kontrollált tanulmány   |
| <b>RR:</b>      | Relative risk, relatív kockázat  |
| <b>SAE:</b>     | Serious adverse event, súlyos mellékhatás  |
| <b>TNF:</b>     | tTumor necrosis factor, tumor nekrozis faktor  |
| <b>We:</b>      | Süllyedés  |

|               |  |
|---------------|--|
| <b>UCEIS:</b> | Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity, colitis ulcerosa endoszkópos súlyossági index   |
| <b>ULTRA:</b> | Ulcerative Colitis Long-Term Remission and Maintenance with Adalimumab, Hosszú távú remisszió és fenntartó kezelés adalimumabbal colitis ulcerosában |

### 3. Bizonyítékok szintje

A bizonyítékok szintjének besorolása a GRADE beosztás alapján történt, mely a bizonyítékokat azok minősége alapján rangsorolja [12]:

| Szint  |
|--|
| <b>A – jó minőségű evidencia:</b> További klinikai vizsgálatoktól nem várható, hogy megváltoztassák az állásfoglalást. |
| <b>B – közepes minőségű evidencia:</b> További klinikai vizsgálatok befolyásolhatják az állásfoglalást.                |
| <b>C – gyenge minőségű evidencia:</b> További klinikai vizsgálatok jelentősen befolyásolhatják az állásfoglalást.      |
| <b>D – nagyon gyenge minőségű evidencia:</b> Nagyon bizonytalan az állásfoglalás.                                      |

### 4. Ajánlások rangsorolása

Az ajánlások rangsorolása a GRADE beosztás alapján történt [12]:

|   |
|---|
| I. szint: erős ajánlás – hatékony, minden esetben választandó                   |
| Ila. szint: közepes ajánlás – valószínűleg hatékony, célszerű választani        |
| IIb. szint: gyenge ajánlás – a hatékonyság nem kellően bizonyított, választható |

## V. BEVEZETÉS

### 1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indokolása

A krónikus gyulladós bélbetegség (IBD) egyik fajtája a fekélyes vastagbélgyulladás (CU), mely a rectumtól kezdve különböző hosszúságban érinti a vastagbelet. A betegség jelentős terhet ró az ellátórendszerre krónikus jellege és növekvő prevalenciája miatt. Míg 2010-ben a magyar lakosság 0,24%-át, 2015-ben már 0,34%-t érintette CU [1]. Jellemző lefolyása során relapszusok és remissziók váltják egymást, de az esetek egy kis részében folyamatos aktivitás is megfigyelhető [2]. Míg korábban a tünetek enyhítése volt a fő cél, ma már a klinikai remisszió túl, endoszkópos és szövettani (nyálkahártya) gyógyulás elérésén túl cél a szteroid mentes remisszió fenntartása, a szövödmények megelőzése, a kórházi kezelések és sebészi kezelések szükségességének mérséklése, az életminőség javítása, a betegség természetes lefolyásának megváltoztatása. A hagyományos terápiát követően (aminoszalicilátok, szteroid), a 2000-es években megjelentek a biológiai készítmények, a tumor nekrozis faktor (TNF) antagonisták, majd az utóbbi években JAK-gátlók és interleukin gátlók jelentek meg, mely lehetővé teszik a terápia személyre szabását. Az egészségügyi szakmai irányelv célja a CU kezelésére jelenleg rendelkezésre álló gyógyszeres lehetőségek összefoglalása és ezáltal az egységes ellátás biztosítása.

### 2. Felhasználói célcsoport

Jelen egészségügyi szakmai irányelv célja, hogy a CU-val diagnosztizált betegek ellátása egy egységes egészségügyi szakmai irányelv szerint történjen, lehetőség szerint IBD centrumokban. A betegek centralizált ellátásával a betegek a legfrissebb irányelveket ismerő, a gyulladós bélbetegségben jártas orvosoktól kaphatnak kezelést. A megfelelő kezeléssel célunk a hosszú távú szteroidmentes remisszió fenntartása, a mély remisszió elérése. A mély remisszióval megelőzhető a bél krónikus gyulladása, mely irreverzibilis strukturális károsodással jár, mint például szűkületek, fisztulák, tályogok és a colitis-asszociált daganatos megbetegedések. A tünetmentes időszakok növekedésével a betegek életminősége javul, társadalmi szerepüket könnyebben el tudják látni.

### 3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:

Hazai egészségügyi szakmai irányelv ebben a témakörben még nem jelent meg.

Kapcsolat külföldi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelv(ek) ajánlásainak adaptációjával készült.

|  |  |
|--|--|
| <b>Szerző(k):</b><br><b>Tudományos szervezet:</b><br><b>Cím:</b><br><b>Megjelenés adatai:</b><br><b>Elérhetőség:</b> | Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al.<br>European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO].<br>Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders.<br>J Crohns Colitis. 2017 Jun 1;11(6):649-670.<br>doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx008. PMID: 28158501. |
| <b>Szerző(k):</b><br><b>Tudományos szervezet:</b><br><b>Cím:</b><br><b>Megjelenés adatai:</b><br><b>Elérhetőség:</b> | Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al.<br>European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO].<br>Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management.<br>J Crohns Colitis. 2017 Jul 1;11(7):769-784.<br>doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx009. Erratum in: J Crohns Colitis. 2017 Dec 4;11(12):1512. PMID: 28513805.  |
| <b>Szerző(k):</b><br><b>Tudományos szervezet:</b><br><b>Cím:</b><br><b>Megjelenés adatai:</b><br><b>Elérhetőség:</b> | Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Michel Adamina M, Annese V, et al.<br>European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO].<br>Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment<br><i>Journal of Crohn's and Colitis</i> , Volume 16, Issue 1, January 2022, Pages 2–17,<br><a href="https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab178">https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab178</a>   |
| <b>Szerző(k):</b><br><b>Tudományos szervezet:</b><br><b>Cím:</b><br><b>Megjelenés adatai:</b><br><b>Elérhetőség:</b> | Spinelli A, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al.<br>European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO].<br>Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment,<br><i>Journal of Crohn's and Colitis</i> , Volume 16, Issue 2, February 2022, Pages 179–189,<br><a href="https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab177">https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab177</a>   |

#### Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv nem áll kapcsolatban más hazai egészségügyi szakmai irányelvvél.

## VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

### A COLITIS ULCEROSA DIAGNOSZTIKÁJA ÉS KEZELÉSE

#### Klinikai gyakorlati útmutató

A **colitis ulcerosa (CU)** a vastagbél nyálkahártyáját érintő idült gyulladásos megbetegedés, jellemzően granuloma képződés nélkül. A nyálkahártya fekélyes gyulladása a rectumtól kezdve különböző kiterjedésben jellemzően folytonosan érinti a colont. A betegség lefolyását relapszusok és remissziók váltakozása jellemzi.

A **nem klasszifikált gyulladásos bélbetegség (IBDU)** azon eseteket jelöli, ahol a kórtörténet, az endoszkópos és szövettani, valamint a radiológiai kép alapján nem különíthető el egyértelműen a CU és a Crohn betegség, illetve a colitis egyéb okai nem igazolhatók. Az **indeterminált colitis (IC)** patológiai diagnózis azon esetekre, amikor a colectomiás specimen a Crohn betegség és a colitis ulcerosa átfedő hisztológiai jeleit mutatja.

### A COLITIS ULCEROSA KLASSZIFIKÁCIÓJA

#### A betegség kiterjedése szerinti klasszifikáció

A betegség kiterjedése befolyásolja a választandó terápia típusát és formáját, pl. per os és/vagy lokális kezelés, illetve meghatározza az endoszkópos követés gyakoriságát. A kiterjedés alatt a colonoscopia során gyulladásosnak ítélt szakasz maximális hosszát értjük, amely alapján elkülönítünk proctitist (a rectosigmoidalis junctio alatt, illetve

az analis csatornától 15 cm-en belül), bal oldali (a flexura lienalis alatt bármeddig tartó, de 15 cm-nél hosszabb szakaszt érintő) és kiterjedt (a flexura lienalis fölé terjedő, és a transversumot elérő) colitist.

Kiterjedt colitis esetén magasabb a colorectális rák (CRC) kialakulásának a kockázata, míg proctitis esetén az átlagpopulációéval megegyező. Bal oldali colitises betegek átmeneti (intermedier) rizikót képviselnek daganatkialakulás szempontjából, amely a betegségfennállás időtartamától függően a kiterjedt colitisnek megfelelő rizikóig emelkedhet. Éppen ezért a bal oldali és a kiterjedt CU esetén rendszeres endoszkópos követés javasolt.

A gyulladás kiterjedésének makroszkópos megítélése alulbecsülheti a szövettani kiterjedést, így a gyulladástmentes területekről is javasolt szövettani mintavétel a pontos kiterjedés meghatározása érdekében [3].

#### **A betegség súlyossága szerinti klasszifikáció**

**Abetegség súlyossága befolyásolja a választandó kezelést és annak alkalmazási módját. A betegség súlyosságát jellemző klinikai aktivitási indexek nem megfelelően validáltak, noha a klinikai, laboratóriumi, endoszkópos paraméterek és a hisztopatológiai súlyosság befolyásolja a beteg kezelését. Remisszió alatt a napi 3, vagy kevesebb székletszámot, a rectális vérzés hiányát és endoszkópia során észlelt normális nyálkahártyaképet értjük. Szövettani szempontból az akut gyulladással infiltrátum hiánya nyugodt betegséglefolyást prediktál.**

A betegség aktivitását enyhe, közepes súlyosságú, valamint súlyosan aktív folyamatként definiáljuk. Az aktivitás legjobban a klinikai tünetek alapján, az objektív értékelés pedig endoszkópiával határozható meg, de gyakorlati okokból gyakran kell hozni klinikai döntéseket kizárólag a tünetek alapján [4]. A CU kiterjedés és súlyosság szerinti klasszifikációit az 1. táblázat mutatja.

**1. táblázat:** A colitis ulcerosa kiterjedés- és súlyosságssalapú osztályozása a Montréal és a Párizs kritériumok alapján [6, 10].

|                   | <b>Montréal [4]</b>  | <b>Párizs [3]</b>   |
|-------------------|--|---|
| <b>Kiterjedés</b> | E1 proctitis<br>E2 bal oldali colitis<br>E3 kiterjedt (a flexura lienalistól proximálisabban is jelenlévő)       | E1 proctitis<br>E2 bal oldali colitis<br>E3 kiterjedt (flexura hepaticától disztálisan elhelyezkedő)<br>E4 pancolitis |
| <b>Súlyosság</b>  | S0 klinikai remisszió<br>S1 enyhe súlyos fellángolás<br>S2 közepesen súlyos fellángolás<br>S3 Súlyos fellángolás | S0 Nem volt egyszer sem súlyos fellángolás<br>S1 Volt már legalább egyszer súlyos fellángolás                         |

#### **A kórlefoyas előrejelzése**

Egy populációalapú tanulmány alapján 25 éves utánkövetési idő alatt a relapszus kumulatív valószínűsége 90%-osnak bizonyult. A diagnózistól számított első 2 éven belüli aktív betegség a következő 5 év alatt aktivitást prediktált [5]. Az IBSEN kohortban a 10 éves kumulatív relapszus ráta 83% volt [6].

Egy 1575 beteg adatait feldolgozó populációalapú tanulmány a betegek 13%-ban mutatott indolens betegséglefolyást (relapszus hiánya a diagnózistól számított 5 éven belül), 74%-ban mérsékelt lefolyást (2 vagy több relapszus a diagnózistól számított 5 éven, de kevesebb, mint egy éven belül), valamint 13%-ban agresszív lefolyást (évente legalább 1 fellángolás 5 éven belül) [7].

#### **A mikroszkópos érintettség jelentősége**

Nyugalomban levő CU esetén a krónikus gyulladással sejtes beszűrődés minden biopsziás mintában, kripta szerkezeti irregularitás a minták 2/3-ában jelen lehet. Akut gyulladással sejtinfiltrátum meglétekor a betegek 52%-ában lángolt fel a betegség 12 hónapon belül szemben azzal a 25%-os fellángolási aránnyal, akiknél az akut gyulladással sejtinfiltrátum hiányzott. Hasonlóan, a relapszus ráta magasabb volt azon betegekben, akiknél kripta abszcessus, mucin depléción és nyálkahártya sérülés került leírásra [8].

A folyamatos, krónikusan fennálló mikroszkópos aktivitás rizikófaktora a CRC kialakulásának [9].

#### **Klinikai és laborparaméterek**

Az objektív klinikai paraméterek közül a véres székürítés és annak gyakorisága, a testhőmérséklet és a szívfrekvencia a kimenetel szempontjából jó prediktoroknak tarthatók. A laboratóriumi markerek közül a CRP a CU-ban Crohn betegségnél általában kevésbé emelkedik meg, magas értéke azonban kiterjedt gyulladást, súlyos, akut fellángolást

jelez. Parenterális szteroid kezelést kapó beteg esetében a kórházi felvételtől számított 48-72 órán belüli 45 mg/l-t meghaladó CRP emelkedés napi 3-8 széklet mellett előrejelzi a colectomia elvégzésének szükségességét [10].

A széklet calprotectin igazoltan hasznos marker a betegség diagnosztikája során és a gyulladás súlyosságának megítélésében, jó korrelációt mutat az endoszkópos indexekkel, a relapsussal és a terápiára adott válasszal, azonban a betegség kiterjedésével nem feltétlenül korrelál. Az emelkedett calprotectin remisszióban levő betegeknél előrejelzi a relapszust [11].

A fenti markerek egyike sem specifikus CU-ra, megemelkedhetnek a vastagbelet érintő egyéb gyulladásos megbetegedésekben egyaránt.

#### **A fellángolás súlyosságának meghatározása**

Mivel a kezelés módját, fajtáját és dózisát a fellángolás súlyossága alapján határozzuk meg, az aktivitás megítélése döntő fontosságú. A klinikai paraméterek, biokémiai markerek mellett az endoszkópos kép értékelése segít ebben. Bár nincs az egész világon egységesen használt aktivitási index, de a klinikai tanulmányok többségében használt Mayo pontrendszer a klinikai rutinban is alkalmazható, mint klinikai és endoszkópos kompozit score (2. táblázat).

**2. táblázat:** A colitis ulcerosa aktivitását jellemző Mayo pontrendszer [12].

| <b>Mayo index [[12]]</b>      | <b>0</b>                    | <b>1</b>  | <b>2</b>   | <b>3</b>  |
|-------------------------------|-----------------------------|---|--|---|
| Székletszám                   | Normális                    | 1-2 + > normális  | 3-4 + > normális   | 5 + > normális                                    |
| Rektális vérzés               | Nincs                       | Kevés<br>< székletek 50%  | Jól látható<br>a székletek<br>többségében  | Széklet nélkül is van<br>vér                      |
| Nyálkahártya<br>(endoszkópia) | Ép vagy inaktív<br>betegség | Mérsékelt gyulladás<br>(erythema, csökkent<br>érrajzolat, enyhe<br>sérülékenység) | Közepes gyulladás<br>(eltűnt érrajzolat,<br>kifejezett<br>sérülékenység,<br>erosiók) | Súlyos gyulladás<br>(spontán vérzés,<br>fekélyek) |
| Orvos véleménye               | Normális                    | Enyhe aktivitás   | Közepes aktivitás  | Súlyos aktivitás                                  |

*Mayo pontszám = a négy változó összege (maximum érték 12)*

*Betegség aktivitás: Enyhe 3–5; Közepes 6–10; Súlyos 11–12*

*Klinikai válasz: a kiindulási pontszám csökkenése  $\geq 3$  ponttal és  $\geq 30\%$ -kal, valamint a rektális vérzés pontszám csökkenése  $\geq 1$  ponttal*

*Klinikai remisszió: Az összesített Mayo pontszám  $\leq 2$  és a rektális vérzés pontszám  $\leq 1$*

*Nyálkahártya gyógyulás = az endoszkópos pontszám  $\leq 1$*

Az endoszkópos súlyosság megítélésére is több pontrendszer javasolható, a legfontosabb, hogy használjunk ezek közül egyet, ezáltal a betegség lefolyása során elvégzett endoszkópos vizsgálatok összehasonlíthatóak lesznek, és a változás dinamikája követhető. Colitis ulcerosában a két leggyakrabban alkalmazott endoszkópos index a Mayo pontrendszer endoszkópos része (1. ábra) (itt érdemes szegmentenként pontozni az aktivitást, hogy a kiterjedés megítélhető legyen: ascendens, transversum, descendens, sigma és rectum), illetve az UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity), mely az érrajzolatot, a vérzés fokát és a fekélyek típusát értékeli (3. táblázat). Jobban korrelál a betegség aktuális súlyosságával, jobb az intra- és interobserver egyetértés (0,96; 0,88 vs 0,73; 0,51 Mayo) és  $\geq 7$  értéknél a klinikai felvételnél szoros korrelációt mutatott a későbbi IFX vagy CyA igénnyel. Mindkét index szorosan korrelál a széklet calprotectin és a „Patient Reported Outcome – PRO” értékével [13].



1. ábra: A colitis ulcerosa Mayo endoszkópos indexe [12].



3. táblázat: A colitis ulcerosa endoszkópos UCEIS indexe [13].

| Legsúlyosabb lézió                  | Súlyosság (pontszám)            | Definíció   |
|-------------------------------------|---------------------------------|---|
| Érrajzolat<br>(vascularis mintázat) | Megtartott érrajzolat (0)       | Normális érrajzolat.  |
|                                     | Foltosan hiányzó érrajzolat (1) | Foltozott érrajzolat.   |
|                                     | Teljesen hiányzó érrajzolat (2) | Érrajzolat teljes hiánya.   |
| Vérzés                              | Nincs (0)                       | Nincs látható vérzés.   |
|                                     | Nyálkahártyaszintű (1)          | Kevés, lemosható, nyálkahártya kisebb lézióira tapadó coagulum.               |
|                                     | Enyhe luminális (2)             | Kevés friss vér a lumenben.   |
|                                     | Súlyos luminális (3)            | Több vér a lumenben vagy lemosás után szivárgó nyálkahártyavérzés („oozing”). |
| Erosiok és fekélyek                 | Nincs (0)                       | Egyik sincs.  |
|                                     | Erosiok (1)                     | Apró, < 5 mm fehér vagy sárga nyálkahártya-léziók.                            |
|                                     | Felszínes fekélyek (2)          | Nagyobb, > 5 mm felszínes fekélyek.   |
|                                     | Mély fekélyek (3)               | > 5 mm, mély fekélyek.  |

**Az életkor, vagy társuló primer sclerotisalo cholangitis (PSC) fennállása szerinti klasszifikáció**

A CU életkor szerint történő klasszifikációja fontos, hiszen a korai betegségkezdet rosszabb kimenettel társul. PSC társulása szintén lényeges, hiszen növeli a CRC kockázatát, ezáltal 8-10 éves betegségfennállást követően évenkénti endoszkópos ellenőrzést tesz szükségessé. Fiatal, 40 év alatti korban kezdődő betegség esetén gyakoribb az agresszív betegséglefolyás, az immunmoduláns kezelés, illetve sebészeti beavatkozás iránti igény az idősebb korban kezdődő betegséghez képest [14]. A társuló PSC mind a cholangiocarcinoma, mind a vastagbélrák egyik fő kockázati tényezője. A PSC-vel járó CU endoszkópos képét a rectum megkíméltsége, extensiv colitis és a terminalis ileum érintettsége („back wash ileitis”) jellemzi [15].

## Molekuláris markerek

### Ajánlás1

**Genetikai és szerológiai markerek rutinszerű használata nem javasolt a CU klasszifikációjához. (C-I)**

## AZ AKTÍV COLITIS ULCEROSA INDUKCIÓS KEZELÉSE

### Terápiás célok

A gyógyszeres terápia végső célpontja vitatott kérdés, mivel a remisszióknak nincs teljesen elfogadott vagy validált meghatározása, bár számos klinikai és endoszkópos paramétert javasoltak. A nyálkahártya gyulladását kezelési célként használva a klinikai gyakorlatban több endoszkópos értékelésre van szükség, és ez alapján szükséges a terápia optimalizálása akár tünetmentes betegeknek is. Bár ez ma még inkább a klinikai gyógyszervizsgálatokban valósul meg, mint a napi gyakorlatban, egyre több bizonyíték van arra, hogy az endoszkópos és szövettani gyulladás jelenléte prediktálja a jövőbeni fellángolást, a tartós remisszió hiányát, a kortikoszteroidok szükségességét és akár a colectomiát is. Ugyanígy bizonyíték van arra, hogy a nyálkahártya gyulladásának tartós hiánya fokozza a CRC kockázatát. Emiatt egyre szélesebb körű az egyetértés abban, hogy CU kezelésének optimális célja a klinikai és/vagy a beteg által jelentett (PRO: patient reported outcome) remisszió (a végbélvérzés hiánya és a normális bélműködés visszatérése), kombinálva az endoszkópos remisszióval (Mayo endoszkópos alpontszám  $\leq 1$ ).

### Az enyhe és középsúlyos colitis ulcerosa kezelése

#### 5-aminosalicilát (5-ASA)

##### Ajánlás2

**Enyhe-középsúlyos aktív CU-ban 5-aminosalicilát  $\geq 2$  g/nap dózisban javasolt a remisszió indukciójára. (D-I)**

Nagy beteganyagban végzett metaanalízisek alapján a 4-12, illetve 2-10 hétig alkalmazott 5-aminosalicilátok (5-ASA) szignifikánsan nagyobb hatékonyságot mutattak a klinikai remisszió elérésében (RR: 1,56, illetve RR:1,58) a placebóval szemben. A 4-12 hét után vizsgált endoszkópos válasz 5-ASA mellett szintén jobb volt (RR: 1,73). Az 5-ASA általában nagyon jól tolerálható, súlyos nemkívánatos események (SAE) aránya átlagosan 6,1% volt a placebo karon 9% (RR: 0,81) [16].

Egy Cochrane metaanalízis megerősítette a napi egyszeri vagy gyakoribb adagolási sémák hasonló hatékonyságát. Ez a metaanalízis nem mutatott nyilvánvaló különbségeket az eredményekben a vizsgált 5-ASA különböző formulái között. A különböző 5-ASA formulák eredményessége között jelentős különbség nem mutatható ki [17].

A klinikai tapasztalatok alapján CU-ban az 5-ASA terápia mellett fellángoló betegség esetében javasolt a szájon át alkalmazott gyógyszer dózisának 4-4,8 g/napra emelése, illetve 5-ASA beöntések alkalmazása.

Az orális 5-ASA készítmények nem hatékonyabbak a szájon át szedett sulphasalazinnál, azonban kevesebb mellékhatással bírnak.

##### Ajánlás3

**Enyhe-középsúlyos aktív disztális CU-ban lokális 5-aminosalicilát  $\geq 1$  g/nap dózisban javasolt a remisszió indukciójára. Az enyhe és középsúlyos proctitisben napi egyszer 1 g mesalazine kúp az elsődlegesen ajánlott kezelés. Kiterjedtebb érintettség esetén hatékony alternatíva a mesalazine beöntés. (D-I)**

Metaanalízisek eredményei alapján jelentősen több volt a klinikai válasz és a klinikai remisszió 1 g/nap-nál nagyobb dózisu 5-ASA lokális kezelésben részesülőkben a placebóval kezelt betegekhez képest (RR: 2,46 és RR: 3,56). Ezen kívül disztális vastagbélgyulladásban a napi 1 g 5-ASA indukciós hatását 2-8 héten keresztül vizsgáló tanulmányokban az endoszkópos válasz szignifikánsan gyakrabban alakult ki 5-ASA-val kezelt, mint placebóval kezelt betegeknek (RR: 2,75). A SAE-k tekintetében a helyi 5-ASA kezelés és a placebo között nem volt szignifikáns különbség (RR: 0,26) [16].

##### Ajánlás4

**A rectumra és a rectosigmoideumra lokalizálódó (Párizs: E2-4) enyhe-középsúlyos aktív colitis ulcerosa elsővonalbeli kezelésére a kombinált orális ( $> 2$  g/nap) és lokális ( $\geq 1$  g/nap) mesalazine terápia javasolt. A kombinált kezelés hatékonyabb és javasolt, mint az önmagában adott orális 5-ASA. (D-IIa)**

Néhány olyan vizsgálatot ismerünk, amely összehasonlítja a lokális 5-ASA-val kombinált orális 5-ASA kezeléshatékonyabbát a szájon át szedett 5-ASA monoterápiával a remisszió kiváltására aktív UC-ben szenvedő felnőtt

betegeknél. Az 5-ASA kombinált terápia kedvező hatásai (az orális monoterápiához képest) mindegyik vizsgálatban meghaladták a beavatkozás nemkívánatos hatásait [18], [19].

#### **Ajánlás5**

##### **Aktív, disztális colitis esetén a lokális (rektális) szteroid alkalmas a remisszió indukciójára. (D-I)**

A lokális szteroidok a klinikai remisszió, a klinikai válasz és az endoszkópos válasz kiváltásában jobbak voltak a placebónál (RR: 2,12; RR: 2,18 és RR: 1,44). A SAE-k nem fordultak elő gyakrabban a placebohoz képest (RR: 0,68). Ugyanakkor az egyes vizsgálatokba bevont betegek száma meglehetősen alacsony volt, a bizonyítékok minősége pedig nagyon alacsony [16].

Összességében elmondható, hogy a helyi szteroidokkal a klinikai gyakorlatban szerzett tapasztalatok, a lehetséges előnyök és ártalmak közötti kedvező egyensúly (a nemkívánatos eseményekben nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a helyi szteroidok és a placebo között), valamint alacsony költségük alátámasztja a helyi szteroidok ajánlását, mint az aktív CU-ban szenvedő betegek remissziójának indukálására szolgáló lehetőséget.

#### **Ajánlás6**

##### **Aktív disztális CU esetén a lokális (rectalis) 5-ASA alkalmasabb a remisszió indukciójára, mint a lokális szteroid. (D-IIb)**

1g 5-ASA-val vagy helyi szteroidokkal kezelt nagyszámú beteg adatai azt igazolják, hogy a lokálisan alkalmazott 5-ASA készítmények hatékonyabbak voltak a klinikai remisszió kiváltásában (RR: 1,36), de nem voltak szignifikánsan hatékonyabbak a klinikai válasz kiváltásában (RR: 1,09), mint a helyi szteroidok. Endoszkópos választ ugyanolyan valószínűséggel eredményezett a topikus 5-ASA használata, mint a lokális szteroid (RR: 1,08). A SAE-k aránya nem különbözött a helyi 5-ASA vagy a helyi szteroidok alkalmazása esetén (RR: 1,21) [16].

Bár a betegeket általában egyetlen lokális készítménnyel szokás kezelni, van néhány (nagyon korlátozott) bizonyíték arra, hogy a rektális 5-ASA és a rektális kortikoszteroid kombinációja előnyös lehet. Ez megfelelő lehet néhány olyan beteg esetében, akik nem reagálnak az elsőként választott rektális készítményre. Fontos tisztában lenni a készítmények közötti formulációs különbségekkel, hiszen eltérő lehet a gyógyszer által elért bélszakasz hossza, illetve a betegek is másként tolerálják az egyes formulákat. Nagyobb volumenű készítmény proximálisabb szakaszokat is elér, viszont nehezebben tudja bent tartani a beteg. A kúp és a hab többnyire jobban tolerálható, de ezek csak a rectumban érnek el hatékony koncentrációt. Ha a beteg nem tolerálja az eredetileg választott készítményt, egy másik alkalmazási módú készítményt érdemes felajánlani, mielőtt feladjuk a lokális kezelés alkalmazását.

Kombinált orális és helyi 5-ASA és/vagy helyi szteroid kezelésre nem reagáló (terápia refrakter) proctitis esetén elsőként a beteg terápiához való kötődése és az endoszkópos aktivitás ellenőrzése javasolt. Terápia refrakter proctitis esetén szisztémásan ható szteroidok, immunszuppresszánsok adása és/vagy biológiai kezelés jön szóba.

#### **Ajánlás7**

##### **A vastagbélben felszabaduló budesonid MMX alkalmas a remisszió kiváltására aktív, enyhe-középsúlyos CU-ban. (C-IIa)**

Három tanulmány vizsgálta a napi egyszeri budesonid MMX 9 mg kezelés hatását a remisszió indukciójára aktív, enyhe vagy közepesfokú CU-ban szenvedő felnőtt betegeknél. Összesen 542, vastagbélben felszabaduló kortikoszteroiddal kezelt beteget vontak be és követték 8 héten keresztül. A vastagbélből felszabaduló kortikoszteroid hatékonyabb volt a placebónál a klinikai remisszió és a klinikai válasz kiváltásában (RR: 2,86; 95% CI 1,62-5,04 és RR: 1,46; 95% CI: 1,11-1,93). Két vizsgálatban, amelyekben 510 beteget követték 8 héten keresztül, az endoszkópos válasz nagyobb valószínűséggel jött létre a budesonid MMX alkalmazásával, mint a placeboval (RR: 1,43; 95% CI: 1,10-1,84). Mindhárom vizsgálatban a SAE-k és bármely AE-k aránya nem különbözött a vastagbélben felszabaduló kortikoszteroid és a placebo között (RR: 0,88; 95% CI: 0,33-2,41 és RR: 1,04; 95% CI: 0,79-1,37) [20].

Nagy beteganyagban végzett klinikai vizsgálatban az aktív, enyhe vagy közepesfokú CU-ban szenvedő felnőtt betegeknél napi egyszeri budesonid MMX 9 mg remisszió indukciós hatékonysága mind klinikai remisszió, mind a klinikai válasz tekintetében jobb a placeboénál (RR: 2,86, illetve RR: 1,46). A 8 hetes vizsgálatokban az endoszkópos válasz is nagyobb valószínűséggel alakult ki budesonid MMX alkalmazásával, mint a placeboval (RR: 1,43). A vizsgálatokban a SAE-k és bármely AE-k aránya nem különbözött a budesonid MMX és a placebo között (RR: 0,88 és RR: 1,04) [21].

A vizsgálatok adatainak összevont elemzése azt mutatta, hogy a 9 mg/nap budesonid MMX kombinált klinikai és endoszkópos remissziós aránya 17,7% volt a placebo 6,2%-ával szemben (OR: 3,3). Az összevont adatok alcsoportos elemzése azt mutatta, hogy bal oldali CU-ban a budesonid MMX hatékonysága kifejezettebb, mivel a remissziót

indukáló hatásban a gyógyszer és a placebo közötti különbség nem volt statisztikailag szignifikáns a kiterjedtebb betegségben szenvedőknél [22].

Más terápiákkal, köztük az 5-ASA-val ellentétben a budesonid MMX fenntartó terápiaként betöltött szerepére vonatkozóan nincsenek adatok. Ez alapján a budesonid MMX azokban az az enyhe és közepesen aktív CU-ban szenvedő betegekben ajánlott, akik nem reagálnak az optimalizált 5-ASA terápiára vagy nem tolerálják azt. Egy 5-ASA refrakter betegcsoportban az 5-ASA és budesonid MMX kombinációja előnyösebbnek bizonyult az 5-ASA monoterápiával szemben a kombinált klinikai és endoszkópos remisszió és a szövettani gyógyulás tekintetében egyaránt.

### **Ajánlás8**

#### **A thiopurin monoterápia nem alkalmas remisszió indukciójára aktív CU-ban. (D-IIa)**

Két tanulmány számolt be az azatioprin monoterápia remissziót indukáló hatásáról CU-ban szenvedő betegeknek. Mindösszesen 130 beteg metanalízise alapján, amikor az azatioprint egyidejűleg kortikoszteroidokkal adták és a klinikai remisszió arányát 1-4 hónap után értékelték, nem volt különbség észlelhető az azatioprin és a placebo között a klinikai remisszió kiváltása tekintetében (RR: 1,22; 95% CI: 0,79-1,88). A klinikai válaszra, az endoszkópos válaszra vagy a SAE-kre vonatkozó placebo-kontrollált adatok nem állnak rendelkezésre.

Kisszámú betegcsoport 1-4 hónapos eredményeinek elemzése alapján a kortikoszteroid indukciós kezelés nem hatékonyabb a klinikai remisszió elérésében, ha azt azatioprinnel kombináljuk (RR: 1,22). A klinikai válaszra, az endoszkópos válaszra vagy a SAE-kre vonatkozó placebo-kontrollált adatok nem állnak rendelkezésre [23], [24].

Meg kell jegyezni, hogy az azatioprin viszonylag lassú hatáskezdetének köszönhetően helyénvaló lehet az azatioprin alkalmazása olyan aktív betegségben szenvedő betegeknek, akiknél az azatioprinnal történő fenntartó terápiát terveznek, de csak akkor, ha azt egy hatékony indukciós szerrel együtt adják.

### **A középsúlyos-súlyos aktív colitis ulcerosa kezelése**

#### **Szisztémás kortikoszteroidok**

### **Ajánlás9**

#### **Orális kortikoszteroid adása javasolt súlyos, hospitalizációra nem szoruló aktív CU esetén. (D-I)**

A szisztémás kortikoszteroidok alkalmazása a mérsékelten vagy súlyosan aktív CU-ban a remisszió kiváltására a klinikai gyakorlatban jól bevált, annak ellenére, hogy a bizonyítékok száma korlátozott. Két placebo kontrollált tanulmány metaanalízise alapján a szteroid klinikai remissziót indukáló hatásának esélye a placebohoz viszonyítva RR= 2,83 volt [19].

Számos tanulmány megállapította a kortikoszteroidok kedvezőtlen mellékhatásprofilját mind a rövid távú, mind pedig a hosszabb távú expozíció esetén CU esetén is. A potenciális, akár irreverzibilis mellékhatásokra tekintettel a kortikoszteroidmentes remisszió a betegek számára is kívánatos terápiás cél.

Fontos megjegyezni, hogy a kortikoszteroidok fenntartó terápiaként való alkalmazását nem támasztják alá hatékonysági adatok, és nagyon korlátozott adatok állnak rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy ezek a gyógyszerek képesek-e tartós endoszkópos választ elérni. Ezen kívül a hosszabb távú kortikoszteroid-expozíció jelentős biztonsági aggályokkal jár. A kortikoszteroid adását legfeljebb 3 hónapra kell korlátozni fokozatosan leépítve annak dózist, és a kortikoszteroid-spóroló szerrel történő terápiát minden olyan beteg esetében meg kell fontolni, aki egy év alatt egynél több szisztémás kortikoszteroid kúrát igényel, vagy a szteroidcsökkentés után a betegség fellángolását tapasztalja.

Egy korábbi metaanalízis, mely hat, a szisztémás prednizolon és a budesonid hatékonyságát összevető RCT adatait vonta össze, azt állapította meg, hogy a prednizolon esetében szignifikánsan nagyobb az esélye a remisszió kiváltásának, de a szteroiddal kapcsolatos AE-k száma megnövekedett a budesoniddal szemben CU-ban. Fontos megjegyezni, hogy a vizsgált tanulmányok egyike sem alkalmazott vastagbélben felszabaduló budesonid MMX formulát [25].

### **Ajánlás10**

#### **Aktív, orális kortikoszteroid kezelésre refrakter CU-ban parenterális kortikoszteroid és tiopurin javasolható. (C-IIb)**

Kortikoszteroid refrakter állapotban 0,75 mg/kg prednizolon (= 0,6 mg/kg metilprednizolon) kezelés ellenére 14-28 napon túl fennálló aktivitást értjük. Aktív, kortikoszteroid refrakter CU esetén a panaszok perzisztálását magyarázó egyéb kórkép kizárása is szükséges, úgynevezett *cytomegalovirus colitis*, *Clostridium difficile* fertőzés, vagy daganat

fennállása. Fontos felmérni a beteg adherenciáját, illetve meggyőződni a korábban felállított diagnózis helyességéről. Az esetleges dózis optimalizálás szükségességének elbírálása céljából lényeges az aktuális tünetek, a betegség endoszkópos súlyosságának megállapítása, továbbá az alkalmazott terápia felülvizsgálata.

#### Ajánlás11

**Kortikoszteroid dependencia esetén a betegek kezelését tiopurinnal és/vagy anti-TNF készítménnyel javasolt folytatni. Az azathioprine és anti-TNF kombinációs kezelés előnyben részesítendő (infiximab esetében mindenképpen) az azathioprine monoterápiával szemben. Az előbb felsorolt terápiás lehetőségek hatástalansága esetén anti-TNF váltás, vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib vagy colectomia javasolható. (C-I)**

Kortikoszteroid dependencia alatt azt értjük, ha 3 hónap alatt nem lehet relapszus nélkül 10 mg prednisolon (= 8 mg metilprednizolon) alá csökkenteni a szteroid adagját, vagy elhagyása után 3 hónapon belül relapszus következik be. A **thiopurinok** (azathioprin, 6-merkaptopurin) indikáció köre a kortikoszteroid spóroló hatásukon alapul, így szteroid dependens és terápia refrakter IBD-ben javasolható. Kortikoszteroid dependens CU-s betegek körében az azathioprin igazoltan hatékonyabb az 5-ASA kezelésnél. Egy nyílt karú klinikai vizsgálatban napi 2 mg/kg azathioprin kezelés mellett magasabb arányban (53%) következett be klinikai és endoszkópos remisszió 6 hónap utánkövetés során az 5-ASA terápiában részesülőkkel szemben (21%) (OR 4,78).

#### Ajánlás12

**Tiopurin hatástalanság esetén anti-TNF (infiximab esetében esetében lehetőleg tiopurinnal kombinálva) kezelés javasolt. Másodvonalban anti-TNF készítményváltás, vedolizumab, ustekinumab vagy tofacitinib jön szóba, valamint a colectomia lehetősége is megfontolandó. Súlyos komorbiditás, egy éven belüli széptikus szövődmények, NYHA IV. stádiumú szívelégtelenség, sclerosis multiplex, lezajlott opportunisták inféktió vagy ennek fokozott rizikója, korábbi malignus megbetegedés esetén vedolizumab preferálandó elsővonalbeli terápia részeként. (D-I)**

Immunmodulátor refrakter állapotban a 3 hónapos adekvát dózisú immunuszuppresszív kezelés ellenére perzisztáló aktivitást értjük. Az immunmoduláns refrakter betegség diagnózisa, illetve szövődmények megléte endoszkópiával és szövettani mintavételekkel pontosítható. Aktív, immunmoduláns kezelésre refrakter CU esetén a panaszok perzisztálását magyarázó egyéb kórkép kizárása is szükséges úgy, mint *Cytomegalovirus colitis*, vagy *Clostridium difficile* fertőzés. A kortikoszteroid mentes remisszió indukciójának és fenntartásának fontosságát, mint terápiás célkitűzést, a beteggel meg kell beszélni. Kontraindikáció hiányában biológiai terápia mérlegelendő. Infiximab, adalimumab, vedolizumab egyaránt alkalmazható tiopurin refrakter esetekben. A tofacitinib is hatékonynak bizonyult ezen indikációban.

Az ACT 1 és 2 vizsgálatokba 334/728 immunmoduláns kezelés ellenére is aktív betegséggel rendelkező CU-s betegen mind az 5, mind a 10 mg/kg dózisú **infiximab** terápia mellett magasabb volt a 8. heti klinikai remisszió aránya a placeboval szemben, bár külön az immunmoduláns kezelésre refrakter betegekben bekövetkező klinikai válasz arányáról nem volt adat.

Az ULTRA 1 vizsgálat az **adalimumab** hatásosságát igazolta placeboval szemben a CU remisszió indukciójában. A vizsgálatba bevont betegek 39%-a (154/390) részesült immunuszuppresszív terápiában a bevonáskor. A konkomittáló immunuszuppresszív és adalimumab terápiában részesülő, kortikoszteroidot nem kapó betegek 15,1%-ában értek el klinikai remissziót a vizsgálat 8. hetére, míg a placebót kapóknál ez 0%-nak bizonyult. Kortikoszteroiddal kiegészített kombinált immunuszuppresszív és adalimumab terápiában részesülő betegeknek ezek az arányok 12,2% vs. 5,9% voltak. Gyakori kérdés az **immunmoduláns kezelésre refrakter betegekben az immunmoduláns kezelés folytatása biológiai terápia indításakor**. Az CU kombinációs vizsgálat indirekt eredményei kortikoszteroid refrakter, egyidejű immunmoduláns kezelésben részesülő, illetve erre naív CU-s betegekben azt mutatták, hogy **infiximab** immunuszuppresszív kezeléssel kombinált adásakor csökkenhet az antitesttermelés és/vagy nő az IFX szintje és a terápia hatékonysága. Adalimumab esetében hasonló következtetés nem volt levonható [26].

**Infiximab** 5 és 10 mg/kg dózisú alkalmazása mellett a 8. heti klinikai remisszió meghaladta a placebo karon lévőket, bár külön az immunmoduláns kezelésre refrakter betegekben bekövetkező klinikai válasz arányáról nem volt adat. **Adalimumab** is hatásos CU remisszió indukciójában: konkomittáló immunuszuppresszív (39%) és adalimumab terápiában részesülő, kortikoszteroidot nem kapó betegek 15,1%-ában értek el klinikai remissziót a vizsgálat 8. hetére, míg a placebót kapóknál ez 0%-nak bizonyult. Háromas kombináció (kortikoszteroid, immunuszuppresszió és adalimumab) esetében ezek az arányok 12,2% volt.



**Immunmoduláns kezelésre refrakter betegekben az immunmoduláns kezelés folytatása biológiai terápia indításakor** infliximab esetében javasolt, mert csökkenhet az antitesttermelés és/vagy nő az IFX szintje és a terápia hatékonysága. Adalimumab esetében hasonló következtetés nem volt levonható.

#### Ajánlás13

**Az akut súlyos CU konvencionális kezelésének alapja az intravénás szteroid lökéskelés: 5-7 napon keresztül napi 60 mg (vagy 1 mg/tskg) metilprednizolon. Nagyobb adag nem hatékonyabb, kisebb dózis kevésbé hatásos. A kezelés 7-10 napot meghaladó kiterjesztése nem jár további előnyökkel. Az akut súlyos, hospitalizációt igénylő colitis ulcerosa definíciója: véres széklet/nyákürítések száma  $\geq 6/\text{nap}$  és emellett a szervezet szisztémás érintettségére utaló tünetek jelen vannak (pulzus  $> 90/\text{perc}$ , testhőmérséklet  $> 37,8\text{ C}$ , haemoglobin  $< 105\text{ g/l}$ , vérséjszüllyedés  $> 30\text{ mm/h}$ , vagy CRP  $> 30\text{ mg/l}$ ). (C-I)**

A súlyos aktív colitis ulcerosa potenciálisan életveszélyes állapot, a legtöbb beteg kórházi felvételt, szoros megfigyelést, intenzív kezelést, valamint gasztroenterológus és colorectális sebész multidiszciplináris felügyeletét igényli. A súlyos colitis ulcerosa ajánlott kezelése a kortikoszteroid, mely a súlyosság mértékétől függően orálisan vagy vénásan adandó.

A súlyosság meghatározásában a Truelove-Witts index mellett a hazai gyakorlatra tekintettel javasoljuk a CRP mellett a procalcitonin meghatározást is. Minden beteg thromboprofilaxist igényel. A multimorbid, vagy 60 évnél idősebb betegek mortalitási aránya magasabb.

Minden súlyos colitis ulcerosás beteg felvételekor a diagnózis megerősítésére és az enterális fertőzés kizárására vizsgálatok indokoltak. Mikrobiológiai vizsgálat szükséges *Clostridium difficile* toxin kimutatására, valamint sigmoidoscopya és szövettani mintavétel egyrészt a diagnózis megerősítésére, másrészt *citomegalovírus* (CMV) és egyéb fertőzés kizárására.

A legsúlyosabb endoszkópos elváltozások, a mély fekélyek a colon disztális részén található és szigmoidoszkópiával észlelhetők. Emiatt teljes kolonoszkópia nem szükséges, és ezen a betegcsoporton magas perforációs kockázatot hordoz.

Toxikus megacolon kizárására natív hasi röntgen szükséges (álló beteg a colon transversum átmérője  $> 5,5\text{-}6\text{ cm}$ ).

#### Ajánlás14

**Az intenzív gyulladásgátló kezelést megelőzően, vagy azzal egy időben a megfelelő folyadék- és elektrolitpótlás biztosítása, malnutrició esetén táplálás terápia és a vasháztatás rendezése vénás ferric carboximaltóz adásával, illetve refrakter esetekben a haemoglobin koncentráció 8-10 g/dl érték felett tartását célzó vérpótlás ajánlott. (C-I)**

Profilaktikus dóziszú kismolekulású heparin (LMWH) adása szükséges a vénás thromboemboliás események kockázatának csökkentésére, amely bizonyítottan magasabb a kontrollcsoportéhoz képest, különösen akut relapszus idején. Az adagolás a szakmai irányelvek szerint napi egyszeri subcutan 40 mg enoxaparin (Clexane), vagy 5000 E dalteparin (Fragmin), míg a nadroparin (Fraxiparine) hatékony profilaktikus dózisa nagymértékben függ a beteg testtömegétől (50–69 kg között 0,3 ml, kisebb súlyúaknak 0,2 ml, 70 kg felett 0,4 ml). A profilaktikus LMWH kezelést csak keringésmegingással járó, transzfúziót igénylő, nagy volumenű, alsó gasztrointesztinális vérzéssel járó esetekben kell felfüggeszteni.

#### Ajánlás15

**Antibiotikum adása csak igazolt infekció esetén, vagy közvetlenül a műtét előtt javasolt. (D-IIa)**

A multidiszciplinaritás keretein belül már a beteg felvételének első napján tapasztalt colorectális sebésszel is egyeztetni kell, mert ha a kezelés nem eredményez gyors klinikai választ, akkor korai/akut colectomiára kerülhet sor. A megfelelő dóziszú intravénás szteroid kezelésre adott terápiás választ legjobban a 3. nap körül lehet objektíven lemérni, ezért a kezelés megkezdése után 3 nappal a beteg állapotának újraértékelése szükséges.

Intravénás szteroid refrakternek nevezzük a betegséget, ha akut súlyos CU esetében teljes dóziszú (prednizolon 0,5-0,75 mg/kg/d, vagy 6-metilprednizolon 1 mg/kg/d) parenterális szteroid kezelés ellenére a betegség 5 nap után is aktív.

Azon betegek esetében, akik a kortikoszteroid kezelésre nem javulnak kellő mértékben, vagy teljesen non-responderek, alternatív bélmentő kezelésként cyclosporin vagy infliximab adása is felmerül. Cyclosporin (2-4 mg/kg/nap) különösen akkor javasolt, ha a szteroid kezelés kapcsán súlyos mellékhatás alakul ki.

**Ajánlás16**

**Colectomia indokolt amennyiben 4-7 nap bélmentő kezelés ellenére sincs javulás. A műtét késleltetésével a mortalitás és morbiditás is emelkedik. A döntéshez a klinikai képet, a radiológiai és laboreredményeket, a klinikai tüneteket használva juthatunk el. A beteggel részletesen meg kell beszélni a várható kimenetelt. (B-I)**

**Anti-tumor necrosis factor szerek****Ajánlás17**

**Az anti-tumor necrosis factor (TNF) szerek (infiximab, adalimumab) alkalmazása remisszió indukciójára azokban a betegekben ajánlott, akiknek a középsúlyos-súlyos CU miatt alkalmazott konvencionális terápia hatástalan volt vagy nem tolerálták azt. (B-I)**

CU-ban a TNF-alfa inhibitorok hatásosságát számos nagy esetszámú randomizált, kettős vak vizsgálat bizonyította. Azok a betegek kerültek bevonásra, akik a hagyományos terápiákra elégtelen választ adtak vagy intoleránsak voltak. A hagyományos szerek a legtöbb tanulmányban kortikoszteroidként, immunmodulátorokként vagy ezek kombinációjaként voltak definiálva illetve három RCT-ben a szájon át szedhető 5-ASA-ra adott elégtelen válasz vagy intolerancia is elégséges volt a beválasztáshoz. A tanulmányok metaanalízise bizonyította az anti-TNF szerek hatékonyságát a klinikai remisszió (RR: 2,23; 95% CI: 1,81-2,76) és a klinikai válasz (RR: 1,56; 95% CI: 1,38-1,76) kiváltásában. Ezen felül az adatok elemzése igazolta a nyálkahártya gyógyulására vonatkozó hatékonyságot is (RR: 1,49; 95% CI: 1,32-1,68) [16].

Kortikoszteroid és/vagy thiopurin kezelés ellenére aktív betegeken **adalimumabbal** (ULTRA 2) végzett klinikai vizsgálatban is magasabb volt azon betegek aránya, akiknél kortikoszteroid mentes remisszió következett be a vizsgálat 16. és 52. (31% és 13,3%) hetére a placebocsoporthoz (16% és 5,7%) képest ( $p < 0,05$  és  $p = 0,035$ ). Az ULTRA 2 vizsgálatba korábban infiximabbal kezelt betegek is bekerültek.

Nem állnak rendelkezésre olyan tanulmányok, amelyek közvetlenül összehasonlították volna a TNF-ellenes szereket. Két, közvetett összehasonlítást végző hálózati metaanalízis arra a következtetésre jutott, hogy az infiximab hatékonysága felülmúlja az adalimumabét a klinikai remisszió kiváltásában (OR: 2,10) és a nyálkahártya gyógyulásának indukciója tekintetében is (OR: 1,87) [27], [28].

Az UC-SUCCESS vizsgálat igazolta, hogy az azatioprin és infiximab kombinált kezelés hatékonyabb anti-TNF naív, közepesen, illetve súlyosan aktív CU-s betegek esetében a monoterápiában alkalmazott azatioprin vagy infiximab kezelésénél (39,7% vs 23,7%, illetve 22,1%). Adalimumab azatioprinnal kombinált terápia hatásosságáról kevés adat áll rendelkezésre. Egy prospektív, randomizált vizsgálat a klinikai remissziós arány tekintetében az adalimumab monoterápiát és az adalimumab-azatioprin kombinációs terápiát hasonlóan eredményesnek találta, bár a 26. héten a kombinációs terápiát kapók esetében magasabb volt az endoszkóposan detektálható javulás aránya [26].

**Vedolizumab****Ajánlás18**

**A vedolizumab indukciós kezelés azon középsúlyos-súlyos CU-ban szenvedő betegeknek ajánlott, akik a konvencionális kezelésre nem mutattak kielégítő választ vagy nem tolerálták azokat. (C-I)**

Két RCT eredményei alapján a klinikai remissziót gyakrabban érték el a vedolizumabot kapó CU betegek a placebóval összehasonlítva (RR: 2,14), a SAE-k aránya a két csoportban jelentősen nem különbözött (RR: 0,71). A nagy kohorszvizsgálatokból származó biztonságossági adatok szintén megerősítették ezt a kedvező biztonságossági értékelést. A GEMINI I 3. fázisú indukciós vizsgálatban az endoszkópos remisszió aránya a 6. héten 40,9% volt a vedolizumabbal kezelt betegek esetében, szemben a placebóval kezelt betegek 24,8%-ával ( $p = 0,001$ ) [29].

**Tofacitinib****Ajánlás19**

**A tofacitinib indukciós kezelés azon középsúlyos-súlyos CU-ban szenvedő betegeknek ajánlott, akik a konvencionális kezelésre nem mutattak kielégítő választ vagy nem tolerálták azokat. (B-I)**

Két RCT adatainak metaanalíziséhez 1220 olyan, közepesen súlyos vagy súlyos CU-ban szenvedő beteg adatai voltak feldolgozhatóak, akik korábban nem megfelelő választ mutattak, elvesztették a választ, vagy intoleránsak voltak a hagyományos terápiára (mezalamin plusz szteroidok vagy thiopurinok vagy egy biológiai készítmény) és akiket tofacitinivel vagy placebóval kezeltek. A tofacitinib indukció hatékonyabb volt a placebónál mind a klinikai válasz

(RR: 1,79; 95% CI: 1,49-2,14), a klinikai remisszió (RR: 3,26; 95% CI: 1,95-5,43) és az endoszkópos válasz (RR: 5,18; 95% CI: 2,12-12,69) tekintetében. A SAE-k összehasonlíthatóak voltak (RR: 0,70; 95% CI: 0,45-1,08), a reumatoid arthritises betegcsoportban észlelt fokozott thromboembóliás szövődmény gyakoriság a CU-ban szenvedő betegekben nem volt észlelhető. A tofacitinib terápia indításakor előnyként értékelendő a szájon át történő szedés és az immunogenitás hiánya is. A tofacitinibre vonatkozó RCT-k korábbi metaanalízise hasonlóan pozitív adatokat mutatott a klinikai és endoszkópos végpontok tekintetében mind az anti-TNF szerekre naiv betegek, mind pedig a korábban anti-TNF kezelésben részesült betegek alcsoportjában. Ezt tükrözték az indirekt hálózati metaanalízisek eredményei is, amelyek korábbi anti-TNF szer expozícióval rendelkező betegek esetében a tofacitinib terápia lehetséges előnyére utaltak az adalimumabbal vagy vedolizumabbal szemben [30].

Közepesen súlyos vagy súlyos CU-ban alkalmazott hagyományos terápia (mezalamin plusz szteroidok vagy tiopurinok vagy egy biológiai készítmény) sikertelensége (primer, illetve sekunder non-response vagy intolerancia) esetében nagy beteganyagban a tofacitinib indukció hatékonyabbnak bizonyult a placebónál mind a klinikai válasz (RR: 1,79), a klinikai remisszió (RR: 3,26) és az endoszkópos válasz (RR: 5,18) tekintetében. A SAE-k hasonló gyakoriságúak összehasonlíthatóak voltak (RR: 0,70). A reumatoid arthritises betegcsoportban észlelt fokozott thromboembóliás szövődmény gyakoriság a CU-ban szenvedő betegekben nem volt észlelhető. A tofacitinib terápia indításakor előnyként értékelendő a szájon át történő szedés és az immunogenitás hiánya is. A tofacitinibre vonatkozó RCT-k korábbi metaanalízise kedvező adatokat mutatott a klinikai és endoszkópos végpontok tekintetében mind az anti-TNF naiv és a már korábban anti-TNF kezelésben részesült betegekben. Ez a tofacitinib terápia lehetséges előnye az adalimumabbal vagy vedolizumabbal szemben.

## **Ustekinumab**

### **Ajánlás20**

**Az ustekinumab indukciós kezelés azon közepsúlyos-súlyos CU-ban szenvedő betegeknek ajánlott, akik a konvencionális kezelésre nem mutattak kielégítő választ vagy nem tolerálták azokat. (B-I)**

Az ustekinumab indukciós kezelés hatékonyságát egy RCT-ben hasonlították össze placebóval olyan közepesen vagy súlyosan aktív CU-ban szenvedő betegeknél, akik vagy nem reagáltak, vagy hatásvesztők voltak a korábbi biológiai vagy hagyományos (kortikoszteroidként vagy tiopurin) terápiára, vagy intoleránsnak voltak a korábbi biológiai és/vagy hagyományos terápiára, vagy kortikoszteroid-függők voltak. Közülük a randomizált betegek 51,1%-ának korábban sikertelen volt az első biológiai szerrel történő kezelés, illetve 16,6%-uknál sikertelen volt mind az anti-TNF, mind az anti-integrin kezelés is. A vizsgálat kimutatta az ustekinumab [6 mg/kg] előnyét a placebóval szemben a klinikai remisszió indukciója [15,5% vs. 5,3%; RR: 2,91; 95% CI: 1,72-4,94], valamint a klinikai válasz [61,8% vs. 31,3%; RR: 1,97; 95% CI: 1,64-2,37] és az endoszkópos javulás [27,0% vs. 13,8%; RR: 1,96; 95% CI: 1,41-2,72] tekintetében is. A széklet kalprotektin medián változása a kiindulási értékhez képest szintén jelentősebb csökkenést mutatott a kezelési ágban [-1368,26 vs 17,92;  $p < 0,001$ ]. Az SAE-k nem különböztek az ustekinumab [6 mg/kg] és a placebo között [5,2% vs. 7,9%; RR: 0,67; 95% CI: 0,39-1,17].

Az ustekinumab indukciós kezelést alkalmazva súlyosan aktív CU-ban szenvedő, korábbi biológiai (anti-TNF vagy anti TNF és vedolizumab is) vagy hagyományos (kortikoszteroidként vagy tiopurin) terápiára nem reagáló vagy intoleráns, vagy kortikoszteroid függő betegeknél a placebóval szemben a klinikai remissziót [RR: 2,91], klinikai választ [RR: 1,97] és az endoszkópos javulást [RR: 1,96] is gyakoribbnak igazolták. A széklet kalprotektin medián változása a kiindulási értékhez képest szintén jelentősebb csökkenést mutatott a kezelési ágba. Az SAE-k nem különböztek az ustekinumab [6 mg/kg] és a placebo csoportban [RR: 0,67] [31].

Egy közvetett hálózati metaanalízis nem mutatott statisztikai különbséget az ustekinumab és az anti-TNF szerek vagy a tofacitinib között a klinikai és endoszkópos eredmények tekintetében a biológiai terápiára naiv betegek esetében, de azt sugallta, hogy a korábbi anti-TNF expozícióval rendelkező betegek esetében az ustekinumab hatékonyabb választás lehet az adalimumabbal vagy vedolizumabbal szemben [28].



## FENNTARTÓ KEZELÉS

### Általános megfontolások

*A colitis ulcerosában a fenntartó kezelés célja a teljes szteroid mentes, klinikai és endoszkópos remisszió fenntartása.*

Az endoszkópos és klinikai remisszió együttes elérése esetén a klinikai remisszió várható tartama hosszabb. Nyálkahártya-gyógyulás esetén alacsonyabb a hospitalizáció aránya, kisebb a szteroid igény és a colectomia kockázata is.

Endoszkópos vizsgálat megfontolandó minden olyan esetben, amikor a leleten terápiás döntés múlik, pl. indukció hatásosságának megítélésére vagy hatásvesztés észlelése kapcsán.

A nyálkahártya-gyógyulás igazolására endoszkópia szükséges, a nyálkahártya-gyógyulást a teljes endoszkópos gyógyulással (pMayo = 0) definiálunk. Újabb eredmények szerint colitis ulcerosában a szövettani gyógyulás (Geboes score < 3,1) a tartós klinikai remisszió esélyét tovább fokozza.

A széklelet calprotectin koncentráció az endoszkópos aktivitással jobban korrelál, mint a klinikai tünetek vagy a szisztémás gyulladásos markerek.

### **Ajánlás21**

**Hosszú távú fenntartó kezelés javasolt szinte minden beteg számára. Intermitáló kezelés csak néhány proctitises betegnél fogadható el. (C-I)**

A követéses vizsgálatok szerint hosszú távon a remisszió aránya 50%-nál alacsonyabb. A tartós remisszió arányát a fenntartó 5-ASA-, thiopurine-, vagy biológiai kezelés javítja.

### **Ajánlás22**

**A fenntartó kezelés kiválasztása során figyelembe kell venni a betegség kiterjedését és lefolyását (a relapszusok száma, súlyossága), a korábbi fenntartó kezelés hatásosságát, illetve mellékhatásait, a legutolsó relapszus súlyosságát, az utolsó relapszusnál alkalmazott indukciós kezelést, a fenntartó kezelés biztonságosságát és a kemopreveniót. (B-I)**

A korábbi vizsgálatok szerint a relapszusok tekintetében kockázatot jelent a korábbi relapszusok száma, a szteroid kezelés, az extraintesztinális manifesztációk jelenléte, a fiatal életkorban kezdődő betegség, a bazális plasmocytosis és a magasabb szövettani aktivitás. Fontos kockázati tényező az adherencia.

Nagyesetszámú, 10 éves követés adatait feldolgozó norvég tanulmány szerint a colectomia 10 éves kumulatív kockázata 9,8% volt. Az extenzív kiterjedéssel, vagy a súlyos acut colitis formájában kezdődő betegség megháromszorozta a colectomia kockázatát, míg az 50 év feletti életkorban kezdődő esetekben a colectomia kockázata harmadára csökkent. A diagnózist követő 12 hónapon keresztül fennmaradó nyálkahártya-gyógyulás csökkentette a colectomia kockázatát. A colectomia klinikai prediktorainak metaanalízise alapján a férfi nem, a kiterjedt betegség, a szteroid igény, a nemdohányzó státusz és a CU miatti hospitalizáció jelentősen fokozta a colectomia kockázatát.

**A fenntartó terápia intenzifikálásának lépései: orális/rectális 5-ASA dózis emelése, tiopurinok hozzáadása és a biológiai kezelés.**

### **Ajánlás23**

**A napi 2g, vagy annál nagyobb dózisban alkalmazott orális 5-ASA készítmények javasoltak enyhe-közepes aktivitású colitis ulcerosa fenntartó kezelésére. (D-I)**

Az 5-ASA kezelés a klinikai remisszió fenntartásában  $\geq 2$  g/nap dózisban hatékony a placebohoz képest (RR: 1,54). Ugyanakkor az endoszkópos remisszió fenntartásában az 5-ASA és placebokezelés között nem volt szignifikáns különbség (RR: 1,2). Mindezek mellett az 5-ASA kezelés – közepes szintű bizonyítékok alapján – ilyen indikációval is indokolt.

Az 5-ASA fenntartó kezelés mellett szólhat még az igazolt kemopreventív hatása is (bár az ezzel kapcsolatos adatok minősége is megkérdőjelezhető).

**Ajánlás24****Disztális lokalizációjú enyhe-közepes aktivitású colitis ulcerosa fenntartó kezelésre lokális 5-ASA készítmény alkalmazása javasolt. (D-IIb)**

A különböző klinikai vizsgálatok heti 1g és napi 1g közti 5-ASA dózisokat alkalmaznak, a követési idők 12–24 hónap között változtak. Ezekben a korábban a Cochrane-analízisben is volt tanulmányokban számos beteg-selekciós hiba van. A klinikai remisszió szempontjából a topikus 5-ASA alkalmazása egyértelműen előnyös a placebohoz képest (RR: 2,22), ugyanakkor az endoszkópos remisszió fenntartó hatását csak egy 25 beteget egy éven át követő tanulmány eredményei támasztják alá (RR: 4,88).

Bár a bizonyítékok alacsony szintűek, tekintettel a kedvező mellékhatásprofilra és a kedvező költség/hatékonysági tényezőkre, ezek az evidenciák disztális colitisben a topikus 5-ASA remisszió fenntartó célú alkalmazása mellett szólnak.

**Ajánlás25****Thiopurin fenntartó kezelés azoknak a szteroidfüggő, enyhe-közepes aktivitású colitis ulcerosás betegeknek ajánlható, akik 5-ASA kezelésre intoleránsak vagy az 5-ASA kezelés nem kellően hatékony. (C-I)**

Az azathioprin kezelés hatékonyan bizonyult a colitis ulcerosás betegek klinikai remissziójának fenntartásában, ugyanakkor nincsen megfelelő adat az endoszkópos vagy a szövettani remissziót fenntartó hatékonyságának tekintetében. Klinikai kohortok adatok összevetése alapján mégis ajánlható a thiopurin fenntartó kezelés. Tekintettel arra, hogy a thiopurinok indukciós kezelésre nem alkalmasak, ezért mindig valamilyen hatékony indukciós kezeléssel párhuzamosan kell elkezdni az adagolásukat. RCT-vizsgálat a thiopurin csoportból csak az azathioprinnel áll rendelkezésre, ugyanakkor az ajánlás kiterjeszhető a gyógyszercsoport többi tagjára is. A biztonságossági szempontokat mindenképpen figyelembe kell venni, 65 év felett alkalmazásuk kerülendő. Methotrexate alkalmazására colitis ulcerosában nincs elegendő evidencia.

**Ajánlás26****Az anti-TNF szerek fenntartó kezelésként is javasolhatók olyan közepesen súlyos-súlyos colitis ulcerosás beteg esetében, akiknél a remisszió indukció is ezekkel a szerekkel történt. (A-I)**

Az anti-TNF szerek hatékonyak a közepesen súlyos-súlyos colitis ulcerosa esetében a klinikai remisszió (RR: 1,98) és a szteroid-mentes klinika remisszió (RR:2,86) fenntartásában, valamint az életminőség javításában (RR: 1,71) és a hosszú távú klinikai remisszió (RR:2,76) biztosításában. Az endoszkópos és biokémiai remisszió esetében az adatok biztatóak, de nem egyértelműek. Súlyos mellékhatások tekintetében az anti-TNF szerek nem térnek el a placebo kezeléstől (RR: 0,84).

**Ajánlás27****Jelenleg nincs elegendő bizonyíték azzal kapcsolatban, hogy a terápiás gyógyszer szint mérés javítja-e a klinikai kimenetelt azokban a colitis ulcerosás betegekben, akiknél az anti-TNF szerek elveszítették a hatásosságukat. Rutinszerű alkalmazásuk nem javasolt ebben a betegcsoportban. (C-IIb)**

A gyógyszer szintmérésekkel kapcsolatban elsősorban visszatekintő elemzések állnak rendelkezésre mind az anti-TNF szerek, mind vedolizumab és ustekinumab tekintetében. Ezek alapján valószínű, hogy a gyógyszer szintmérésen alapuló döntések előnyösebbek és akár költség-hatékonyabbak a tünetorientált döntéseknél. Hasonló szintű bizonyítékok vannak a prospektív gyógyszer szintmérésen alapuló kezelések sikerességével kapcsolatban is. Összességében a gyógyszer szint monitorozással kapcsolatban egyelőre nem lehet határozott állásfoglalást tenni, emiatt nagy szükség van prospektív, nagy betegszámú tanulmányokból származó eredményekre.

**Ajánlás28****Vedolizumab fenntartó kezelés javasolható azoknál a betegeknek, akiknél a vedolizumab sikeres indukciós kezelésnek bizonyult. (C-I)**

Ezekben az esetekben a klinikai remisszió és a tartós klinikai remisszió fenntartása vedolizumabbal sikesebb, mint placeboval (RR: 2,37, illetve RR: 2,16). Nagy adatbázisok alapján az intravénás vedolizumabbal kezelték között nem történt több súlyos mellékhatás, mint a kontroll csoportban.

Újabb tanulmány adatai alapján a szubkután alkalmazott vedolizumab is a placebo csoportnál hatékonyabban tartott fent klinikai, tartós klinikai, és endoszkópos remissziót. Ez a vizsgálat nem vetette össze a vénás és a szubkután vedolizumab fenntartó kezelés hatékonyságát, a mellékhatásprofil megegyező volt.

**Ajánlás29****Közepesen súlyos-súlyos colitis ulcerosa fenntartó kezelésére inkább a vedolizumab, mint az addalimumab kezelés javasolható. (D-IIb)**

Egy randomizált, kontrollált tanulmány eredményei alapján a vedolizumab kezelés esetén a klinikai válasz (RR: 1,46), a klinikai remisszió (RR: 1,39) és az endoszkópos remisszió (RR: 1,43; 95%) nagyobb arányban fordult elő, mint adalimumab kezelés mellett. A biokémiai remisszió tekintetében hasonló tendencia volt megfigyelhető, a szteroidmentes klinikai remisszió tekintetében azonban az adalimumab bizonyult numerikusan, de nem szignifikáns mértékben előnyösebbnek. Meg kell jegyezni, hogy egyik szer esetében sem volt lehetséges a vizsgálat során a dózisemelés. A két szer mellékhatásprofilja hasonló volt.

**Ajánlás30****Azoknál a betegeknél, akiknél tofacitinibbel sikeres indukciós kezelés történt, javasolható a fenntartó kezelés is ugyanezzel a szerrel. (C-I)**

A sikeres tofacitinib indukciót követően a napi 2x alkalmazott 5 mg vagy 10 mg tofacitinib a placebohoz képest nagyobb arányban tart fent klinikai (RR: 3,37) és endoszkópos (RR: 3,38) remissziót közepesen súlyos-súlyos CU-s betegekben. Hasonlóan kedvezőek az eredmények a tartós klinikai remisszió (RR: 4,71) és a szteroidmentes klinikai remisszió (RR: 2,54) tekintetében is. Ugyanakkor az endoszkópos remisszió és a szteroidmentes klinikai remisszió tekintetében az adatok viszonylag kis esetszámú vizsgálatok eredményein alapulnak. A tofacitinibbel kezelték között nem fordult elő lényegesen több súlyos mellékhatás, bár enyhe lefolyású infekciókat gyakrabban figyeltek meg.

**Ajánlás31****Azoknál a betegeknél, akiknél ustekinumabbal sikeres indukciós kezelés történt, javasolható a fenntartó kezelés is ugyanezzel a szerrel. (C-I)**

A 8 hetente szubkután alkalmazott 90 mg ustekinumab hatékonyabbnak bizonyult a placebonál a klinikai remisszió (RR: 1,82), a szteroid mentes klinikai remisszió (RR: 1,79) és endoszkópos remisszió tekintetében (RR: 1,79) a megfigyelési idő végéig (44 hét). Ha az ustekinumabot ritkábban, 12 hetente alkalmazták 90 mg szubkután dózisban, akkor is szignifikánsan jobb eredményeket értek el a klinikai remisszió (RR: 1,6), a szteroid mentes klinikai remisszió (RR: 1,61) és az endoszkópos remisszió tekintetében (RR: 1,53).

**MŰTÉTI KEZELÉS****Általános megfontolások**

Colitis ulcerosa esetében a műtét az indikációtól függően lehet sürgős, sürgető és tervezhető.

Sürgős műtéti indikációt képez a perforáció és az uralhatatlan vérzés. Sürgető a műtét a bélmentő kezelésre nem reagáló akut, súlyos colitis ulcerosa esetében. Tervezett időpontban történhet az elektív műtét azoknál a colitis ulcerosás betegeknél, akiknél szteroid-függőség, terápia refrakteritás, premalignitás vagy malignitás miatt van szükség sebészeti kezelésre.

A beteg állapotának és a betegség stádiumának megfelelő legjobb kezelési mód kiválasztása multidiszciplináris feladat. Mindenképpen cél, hogy minél kevesebb sürgős és minél több tervezett műtét történjen, amennyiben sebészeti kezelésre van szükség.

**AKUT SÚLYOS COLITIS ULCEROSA**

Az akut súlyos colitis ulcerosa (ASCU) potenciálisan életveszélyes állapot. Minden beteg kórházi felvételt igényel szoros megfigyelés, intenzív kezelés, valamint gasztroenterológus és colorectális sebész multidiszciplináris felügyelete céljából. ASCU esetében a colectomia kockázata 30-40%, a betegek 10%-ában az első fellángolás alkalmával szükség van colectomiára. Szövődmények kialakulása – perforáció, nem csillapodó vérzés – azonnali colectomia javallatát képezi. Toxikus megacolon szoros observatot, a bélmentő kezelés azonnali megkezdését igényli.

Jelenleg nem állnak rendelkezésre jól megtervezett klinikai tanulmányokon alapuló, jelentős bizonyítékok azzal kapcsolatban, hogy a hospitalizált ASCU betegekben gyakori vénás thromboemboliás szövődmények megelőzésében a kis molekulásúlyú heparin kezelés hatékony-e, és mi az ideális adagolási séma, mégis minden ajánlás javasolja az alkalmazását ebben a klinikai helyzetben (lásd ASCU konzervatív kezelése).

## ASCU műtéti megoldása előtti bélmentő kezelés

### Ajánlás32

**Súlyos aktív colitis ulcerosa esetén a bélmentő kezelést parenterális corticosteroiddal kell megkezdeni. (C-I)**

A corticosteroid kezelés ajánlott dózisa 1 mg/tskg prednisolon ekvivalens szteroid dózist jelent.

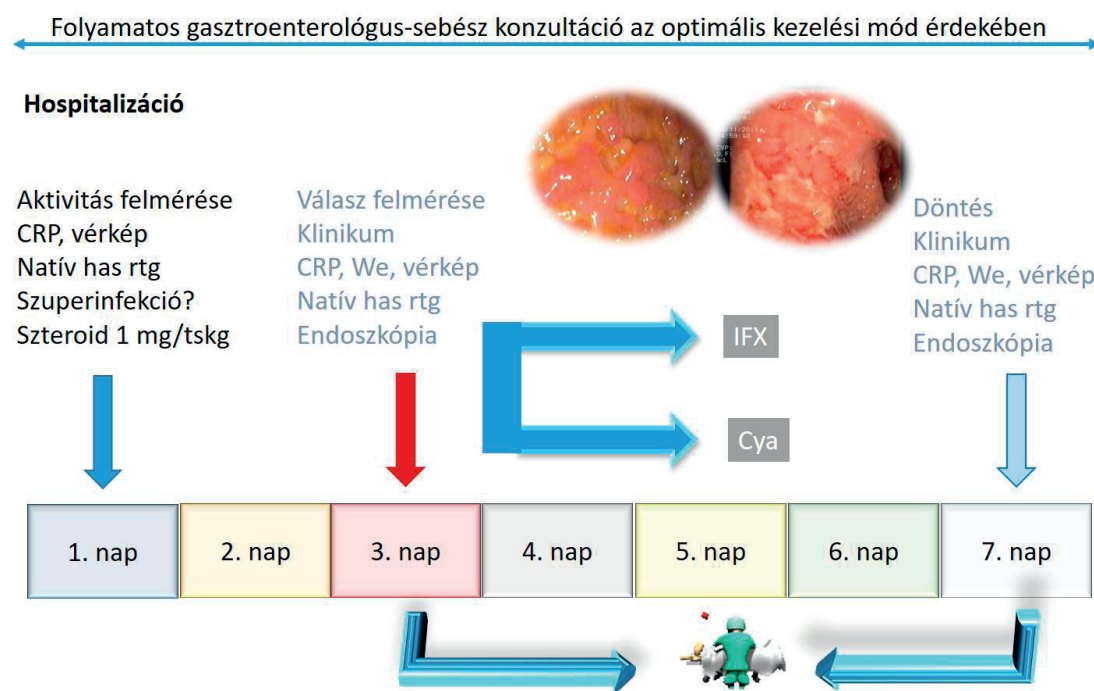
### Ajánlás33

**A szteroid kezelésre nem reagáló (szteroid refrakter) ASCU esetekben infliximab vagy cyclosporin egyaránt alkalmazható. A gyógyszer választásnál az intézmény tapasztalata és cyclosporin indukciós kezelés utáni fenntartó kezelési lehetőségek fontos szempontok. (C-I)**

A bélmentő kezelés hatékonyságát a kezelést megkezdésétől számított 3–5. napon kell felmérni. Azoknál a betegeknél, akiknek a székletszáma 3–8 között marad, és CRP értékük 45 mg/l-nél magasabb, a colectomia szükségességének esélye jelentős.

A randomizált, kontrollált tanulmányok adatai szerint az infliximab ugyanolyan hatékony bélmentő kezelésként, mint a cyclosporin (OR: 1,08), mellékhatások sem jelentkeznek gyakrabban, (OR:1,78). A bélmentő kezelés utáni 1, illetve 5 év alatt szükségessé váló colectomia, az 5-éves mortalitás és az életminőség javulása is hasonló a két szer alkalmazásakor [32-34].

**2. ábra:** Az akut súlyos CU miatt hospitalizált betegek ellátási protokollja [szerkesztők által készített].



### Ajánlás34

Az infliximab optimális adagolásával kapcsolatban a rendelkezésre álló adatok nem kielégítőek. (D-IIb)

Számos vizsgálat mérte az infliximab bélmentő kezelés 3 hónapos, illetve egyéves colectomia mentességet biztosító hatékonyságát, ugyanakkor csak egy vizsgálat foglalkozott az optimális adagolás meghatározásával. Ennek eredménye szerint a több alkalommal adott 5 mg/tskg dózis alkalmazása előnyösebb volt az egyszeri 5 mg/tskg dózissal (OR:4,24) [35]. Ugyanakkor retrospektív vizsgálat nem mutatott különbséget a 12 hónapos colectomia mentes túlélésben a két adagolási séma között [36]. A British Society of Gastroenterology ajánlása szerint a sikertelen egyszeres dózissal infliximab bélmentő kezelést követően (3–5 nap) emelt dózissal kezelés javasolt [4]. Az optimális infliximab bélmentő kezelés adagolási sémájának meghatározása, illetve az a kérdés, hogy szükséges-e emelt dózissal indukciós kezelés ilyen esetben, további vizsgálatok tárgyát kell, hogy képezze.

### Ajánlás35

ASCU-ban harmadvonalbeli kezelés (cyclosporinnal vagy tacrolimussal) késleltetheti a colectomia idejét, de mellékhatás profiljuk miatt csak nagy tapasztalatú centrumokban javasolt. (B-I)

Nagy beteganyagot feldolgozó metaanalízis eredményei alapján infliximabot követően a calcineurin inhibitor bélmentő kezelés rövid távon elérhet remissziót vagy klinikai választ. Ezekben az esetekben a 3 hónapos, illetve a 12 hónapos colectomiás arány 28% illetve 42% volt, súlyos mellékhatások 23%-ban, súlyos infekciós szövődmények 7%-ban, mortalitás 1%-ban fordult elő [37].

Mindezek alapján a harmadvonalbeli calcineurin inhibitor kezelések késleltethetik, de nem feltétlenül akadályozzák meg a colectomiát, ezért második bélmentő kezelés alkalmazása csak speciális felkészültségű referencia centrumokban javasolt a beteg állapotának maximális figyelembevételével, gasztroenterológus és sebész együttes döntése alapján.

### **ASCU műtéti megoldása**

A megfelelő műtéti megoldás késleltetésével a sebési szövődmények kockázata nő. A műtétet megfelelő tapasztalattal és esetszámmal bíró sebészeti centrumban kell elvégezni.

### **Ajánlás36**

**A terápia refrakter és a szteroid függő CU esetében a rekonstruktív műtéti megoldások ajánlhatók, azok korai és késői szövődményeinek figyelembevétele mellett. (B-I)**

### **Ajánlás37**

**A rekonstruktív műtéti megoldások alternatívája lehet a proctocolectomia és ileostoma képzés, szövődmény aránya kevesebb és hasonló életminőséget biztosít. (C-I)**

A restorativ proctocolectomia és ileoanalis pouch anastomosis képzés után nagy klinikai adatgyűjtés során 9-65%-os korai (30 napon belüli) szövődmény arányt regisztráltak, míg a betegek 3-55%-ában észleltek kései szövődményeket [38]. Leggyakoribb szövődmények voltak a pouchitis (2-50%), sebfertőzés (0-20%), az anasztomózis elégtelenség (0,5-10%) és a fisztulaképződés (0-6%). A kései szövődmények között az ileus (0,5-10%), a széklet inkontinencia (21-22%), a pouch megszüntetésének szükségessége (0-17%), a krónikus pouchitis (10-16%), a Crohn-szerű pouch gyulladás (13%) és a sipoly (0-8%) szerepelnek. A műtét össz mortalitása 0-1% volt.

Kiterjedt érintettséggel rendelkező CU-s betegek mintegy 30%-ban van szükség végül műtetre, de ez az arány 50% fölé emelkedik a szteroid refrakter esetekben. Műtetre leggyakrabban a krónikus aktivitás talaján kialakuló tartós senyvesztő állapot, diszplázia vagy colorectalis rák, rossz gyógyszeresedési compliance és a tartós konzervatív (hospitalizációt igénylő, transzfúzióval és/vagy immunszuppresszióval járó) kezeléstől való ódzkodás miatt van szükség [40]. A tanulmányok eredményei szerint a colectomián átesett betegek 90%-a jó életminőségről számol be és a pouch hosszú távon (30 év) is jó életminőséget biztosít [41].

Azt ileostomát és az IPAA eredményeit retrospektív tanulmányok hasonlítják össze, az eredmények alapján a két műtéti típussal élő betegek életminősége nem különbözik egymástól [42].

## **TERÁPIA REZISZTENS, KÖZEPESEN SÚLYOS-SÚLYOS CU SEBÉSZI KEZELÉSE**

### **A preoperatív időszak**

#### **PREOPERATÍV KOCKÁZATÉRTÉKELÉS**

A nem besorolható típusú (indeterminált) gyulladásos bélbetegség esetén a javasolt műtéti megoldás a proctocolectomia és ileoanalis pouch anasztomózis képzés. Ugyanakkor, a subtotalis colectomia és egyidejű ileostoma képzés lehetőséget biztosít a műtéti preparátum alapos szövettani feldolgozására. A standard eljárás colitis ulcerosa esetében a komplettáló proctectomia ileoanalis pouch képzéssel. Ez a műtéti típus Crohn betegség válogatott eseteiben is elképzelhető, ilyenkor a nagyobb sikertelenségi kockázatot a beteggel is meg kell beszélni.

#### **Colectomiára hajlamosító tényezők:**

Klinikai: súlyos betegség aktivitás, fiatal életkorban felismert betegség, nemdohányzó státusz, vértranszfúziós igény, malnutrició, azathioprin igény.

Laboratóriumi eltérések: emelkedett CRP és széklet calprotectin, csökkent szérum albumin koncentráció. Szerológiai és genetikai markerek pozitivitása a colectomiát nem jósolja.

Endoszkópia: az intenzív kezelés ellenére sem mutatkozik nyálkahártya-gyógyulás.

**Posztoperatív szövődményre hajlamosító tényezők:**

Colectomia idejében fiatalabb életkor, dohányzás, rendszeres NSAID használat, extenzív kiterjedtség, backwash ileitis jelenléte, extraintesztinális manifesztációk, különösen PSC fennállása.

**Ajánlás38**

**A tápláltsági állapot és a testösszetétel preoperatív korrekciója a kevés bizonyíték ellenére javasolt. Nem igazolt, hogy a rutinszerű enterális vagy parenterális táplálás javítja a sebészeti kimeneteket colitis ulcerosában. (D-IIa)**

A tápláltsági állapot rendezése javasolt e preoperatív időszakban. Mind az alutápláltság, mind a túltápláltság lehetőség szerint korrigálandó [43]. Malnutriciósi betegnél megfontolandó a műtét halasztása 7-14 nappal és akár parenterális táplálás, albuminpótlás bevezetése is javasolt [44].

**Ajánlás39**

**Vashiány esetén vaspótlás javasolt. (A-I)**

A vaspótlás szükségessége erős bizonyítékokon alapul, a cél a haemoglobin és a vas koncentráció normalizálódása, valamint a vasraktárak feltöltése. Ezt a szérumban lévő ferritin szinttel és transzferrin szaturációval tudjuk ellenőrizni. Aktív betegségben, illetve orális vaskezelésre jelentkező mellékhatások esetén vénás vaskezelés ajánlott. Az elérhető vénás vaskészítmények közül a ferric carboximaltose hatékonyabb és kevesebb mellékhatást okoz, mint a ferric sodium gluconate [44].

**Ajánlás40**

**Azon CU-s betegekben, akik a műtétet megelőzően több mint 6 hétig napi  $\geq 20$  mg prednisolon ekvivalens szteroidot szedtek gyakoribb a korai és a pouch-specifikus szövődmények kialakulása. Lehetőség szerint a szteroid kezelést le kell építeni, a műtétet addig halasztani kell. (D-I)**

Gyenge értékű vizsgálatok adatai alapján a legalább 6 hete napi 20 mg-nál több prednisolon ekvivalens szteroidot szedő betegek esetében a műtétet követően a fertőzéses és pouch specifikus szövődmények aránya ötszörös. Ezekben az esetekben a szteroidkezelést le kell építeni, addig a műtét halasztása javasolt. Figyelembe kell azonban venni, hogy tartós megelőző szteroid kezelés esetén a szteroid csökkentése mellékvese alulműködést eredményezhet, ennek vizsgálata (szérumban lévő cortisol mérés, ACTH terhelés) és korrekciója javasolt [45].

**Ajánlás41**

**A thiopurinok és cyclosporin alkalmazhatók preoperatívan, a posztoperatív szövődmények arányát nem befolyásolják. (C-I)**

**Ajánlás42**

**A biológiai kezelésben részesülő betegek esetében a korai és a pouch-specifikus szövődmények kockázata magasabb, esetükben 2 vagy 3 lépcsős műtét javasolt halasztott pouch kialakítással. Eglépcsős restorativ proctocolectomia ezekben a betegekben kerülendő. (D-IIa)**

A tiopurin és cyclosporin kezelte betegek esetében nem áll fent fokozott kockázat. A biológiai kezelésben részesülők esetében többlépcsős műtéti terv javasolt, a pouch kialakítása ne az első lépcsőben történjék meg [45].

**Ajánlás43**

**Az aktív CU miatt hospitalizált betegek esetében javasolt a profilaktikus antikoaguláns kezelés, mert esetükben a vénás thromboembóliás szövődmények kockázata magas. (D-I)**

A műtétre szoruló colitis ulcerosás betegekben a vénás thromboembóliás szövődmény kockázata magasabb, mint azokban, akik reagálnak a gyógyszeres kezelésre (OR: 5,28 vs OR: 3,69) [46]. Általában is a gyulladáshoz vezető bélbetegeknek 2-3-szoros fokozott a thrombosis kockázata az egészséges népességhez képest, kórházi kezelés esetén azonban a kockázat nyolcszoros [47]. A trombozisos profilaxis nem fokozza CU-ban a vérzést. Vizsgálati adatok az adatok azt mutatják, hogy a heparin kezelés nem fokozza a major vérzéses szövődmények előfordulási kockázatát [48].

Bár RCT tanulmányokban nem hasonlították össze a thrombozisos profilaxis hatékonyságát colitis ulcerosában a thromboembóliás szövődmények tekintetében, tekintettel e szövődmény előfordulási gyakoriságára a megelőző antikoaguláns kezelés mindenképpen javasolt.



### **A terápia rezisztens, közepesen súlyos-súlyos CU műtéti kezelése**

#### **Ajánlás44**

**A teljes proctocolectomiát követően IPAA képzése javasolt, de bizonyos esetekben a végleges ileostoma megfontolható. Az egyes módszerek közti döntéshozatalba a beteget is be kell vonni. (C-I)**

A végleges ileostoma azoknak a betegeknek javasolható, akiknél az IPAA kontraindikált. A két műtéti típus hasonló rövid- és hosszú távú szövődmény aránnyal jár és egymással összemérhető életminőséget biztosít. Az IPAA-nak a pouch-képzéshez köthető, a végleges ileostomának a sztomához köthető szövődmények fokozzák a kockázatát. Összességében mindkét műtéti típusnál 30%-ban lehet rövidtávon szövődményre számítani. IPAA esetében a széklet inkontinencia, pouchitis, sipoly-formálódás, pouch-elégtelenség, míg ileostoma esetében a parastomális sérv és a stoma prolapszus a leggyakoribb szövődmények. Bár a választást a beteg életkora jelentősen befolyásolja, a döntésbe a beteget is mindig be kell vonni [49]. A primer sclerotizáló cholangitisben szenvedő betegek esetében a pouchitis kialakulásának kockázata fokozott.

#### **Ajánlás45**

**A rendelkezésre álló bizonyítékok alapján az ileo pouch anilis anasztomózis (IPAA) képzésekor az átmeneti tehermentesítő ileostoma az ellátást igénylő varratelégtelenségek számát mintegy felére csökkenti. Ugyanakkor, válogatott esetekben ez az átmeneti ileostoma elkerülhető. A gyógyszeres kezelésre nem reagáló colitis ulcerosás beteg esetében a módosított kétlépcsős IPAA műtét kevesebb szeptikus és nem-szeptikus szövődménnyel jár, mint a 2 vagy 3 lépcsős IPAA műtét. (C-I)**

IPAA történhet 1, 2 vagy 3 lépcsőben. Egylépcsős műtét általában a remisszióban lévő, szteroid mentes, jól táplált betegeknek tervezhető, leggyakrabban diszplázia vagy CRC miatt. A gyógyszerek kiterjedt alkalmazása miatt egylépcsős műtetre ritkán kerül sor.

A klasszikus 2 lépcsős műtétnél az első műtét során történik a vastagbél és a végbél eltávolítása és a pouch képzés preventív ileosztomával, majd a második műtét során zárják a sztomát. A módosított 2 lépcsős műtét során először teljes vastagbél eltávolítás, ileostoma kialakítása és a rectum csomó hátrahagyása történik, majd második lépcsőben kerül kialakításra az IPAA és szüntetik meg az ileostomát. A két lépcső közti idő általában hetek-hónapok telnek el. Háromlépcsős műtét esetén a második lépcső a pouch képzés és a rectum exstirpáció, a harmadik pedig a sztoma zárása. Két lépcső közötti időszak használható ki arra, hogy a gyógyszeres kezelést leépítsük és a beteg rehabilitálódjon. A módosított kétlépcsős műtét vált a standard műtéti megoldássá, mert ebben az esetben kevesebb az anasztomózis elégtelenség (átlagosan 10%) [50], a posztoperatív szeptikus szövődmény és a vékonybél-szűkület [51]. A posztoperatív pouch funkciót nagyban meghatározza, hogy az esetleges anasztomózis elégtelenséget időben észleljük, ezért az ilyen betegeket szoroson kell követni.

A pouch leggyakoribb kései szövődménye a pouchitis, ez 30 éves követési idő alatt 80%-ban kialakul [52]. Négy héten belül gyógyuló pouchitist akut, 4 héten túl is panaszt okozó pouchitist krónikus, 3-nál többször visszatérő pouchitist relabáló pouch gyulladásnak tartunk. Az akut pouchitis kezelése antibiotikus kúra, első sorban ciprofloxacinnal és methronidazollal. A vizsgálatok eredményei alapján a ciprofloxacinnal hatékonyabb ebben az indikációban, mint a metronidazollal [53]. Az antibiotikus kezelésre refrakter pouchitises esetekben szükség lehet a pouch megszüntetésére és végleges ileostoma kialakítására. Egyéb gyógyszerek (probiotikumok, immunmodulátorok és biológiai kezelések) hatékonyságával kapcsolatban kevés adat áll rendelkezésünkre.

### **A terápia rezisztens, közepesen súlyos-súlyos CU műtétechnikája**

#### **Ajánlás46**

**IPAA kialakításakor kézi és gépi varratot is lehet alkalmazni, a funkcionális eredmények hasonlóak, a választást a sebészre kell hagyni. (B-I)**

A kézi- és gépi anasztomózissal készített IPAA szövődmény aránya, funkcionális eredményei és az általuk biztosított életminőség hasonlóak. Gyenge minőségű vizsgálatok eredményei alapján bár a gépi varrat készítését követően a kontinencia kedvezőbb (90% vs 67%,  $p < 0,0001$ ), összességében az életminőség nem különbözik a két esetben [54]. Diszplázia vagy CRC miatt colectomizált betegek esetében az IPAA anasztomózisának fajtája (úgynevezett kézi vagy gépi) nem befolyásolja a daganat kiújulási arányát [55].

**Ajánlás47**

**Laparoszkópos műtéti technika ajánlott terápia refrakter colitis ulcerosa esetében, mert kevesebb intra- és posztoperatív szövődémmel jár, gyorsabb a felépülés, kevesebb az adhézió és a sérvképződés, rövidebb a kórházi tartózkodási idő, nagyobb arányban maradnak a nők termékenyek és jobbák a kozmetikai eredmények. (B-I)**

Ha fulmináns fekélyes vastagbélgyulladás miatt sürgősségi colectomiára van szükség, lehetőség van laparoszkópos vagy nyitott típusú műtét elvégzésre. A nem toxikus colitis miatt végzett laparoszkópos versus nyitott colectomia nemrégiben készült szisztematikus metanalízise szerint a laparoszkópos műtét kevesebb sebfertőzést és intraabdominális tályogot eredményezett, és rövidebb volt a kórházi tartózkodás. Ezek az eredmények azonban csak tájékoztató jellegűek a sürgősségi colectomiára szoruló, kritikus állapotú betegek esetében [56].

**Ajánlás48**

**Bár nagyobb arányban jár dysplasia és rák kialakulásával, illetve ezek gyakrabban fordulnak elő ismételten, rectum megkíméltség esetében az ileo-rectalis anasztomózis megfontolható. A kisebb szövődmény arány és a jobban megtartott női termékenység jelentette előnyöket kell súlyozni a rectumcsonk gyakoribb ellenőrzésének szükségességével, illetve azzal, hogy az ilyen esetek akár felében később mégis proctectomiára lesz szükség. (D-I)**

Az ileo-rectalis anasztomózis jobb funkcionális eredménnyel jár, mint az IPAA, mindkét esetben hasonló a funkcióvesztés – 10 és 20 év alatt 27%, illetve 40%. Ez az arány kétlépcsős műtéti technikával csökkenthető. A proctectomiák többsége refrakter végbélgyulladás, 20%-a neoplázia miatt történik [57].

**Ajánlás49**

**Egyszerű kivitelezhetősége és a jó hosszú távú működése miatt a J-pouch képzése az elsőként választandó. (B-I)**

Az S, J és W alakú pouchok képzését követően kialakuló kismedencei szepszis gyakoriságát, pouch-elégtelenséget és mortalitást vizsgáló tanulmány a különböző kialakítású pouchok között nem talált különbséget. A J-pouch volumene kisebb, a széklepszám ezért nagyobb. A J-pouch mellett szól a rövidebb műtéti idő és a nagyobb varrat-biztonság. Az S-pouch esetében a hosszabb efferens szakasz miatt az ürítési nehézség gyakoribb.

A pouch képzés során a gépi varrat előnyösebb, mivel alkalmazása mellett kevesebb az éjszakai akarattalan székürítések száma, ugyanakkor a hosszú rectális maradék nyálkahártya (cuff), vagy rectumcsonk (> 2 cm) a nyálkahártya-gyulladás és a dysplasia kialakulásának nagyobb veszélyével jár [58].

**Ajánlás50**

**Amennyiben nem végezhető restorativ proctocolectomia úgy a proctocolectomia és a végleges ileostoma kialakítása választandó. Intersphincterikus perineális disszekció javíthatja a perineális sebgyógyulás esélyeit. A végleges ileostoma valós alternatívája a Kock rezervoár. Bár a kontinens ileostomával élő betegek mintegy fele ismételten műtetre szorul, az ilyen rezervoár hosszú távon jól működhet és megfelelő életminőséget biztosíthat. A Koch kontinens ileostoma önkátérezésre alkalmas. Az ilyen betegeket ennek a stoma típusnak a kialakításában megfelelő gyakorlatú centrumba kell irányítani. (C-I)**

A Kock rezervoár napjainkban az IPAA-nak nem alternatívája, de a végleges ileostomának igen. Válogatott esetekben megvalósítható, ilyenkor a 10 éves működés esélye 90%.

**Ajánlás51**

**A pouch műtétek elvégzése nagy műtéti számot teljesítő centrumokban javasolt. Egyértelmű bizonyítékok állnak rendelkezésre azzal kapcsolatban, hogy a nagy műtéti számot teljesítő centrumokban a pouch-elégtelenség kevesebb. (B-I)**

**Ajánlás52**

**Olyan központokban kell a betegeket operálni, ahol évente legalább 10 pouch műtét történik. (C-IIb)**

Korábbi vizsgálatok adatai alapján a tanulási fázis 20-25 gépi varrattal végzett IPAA műtét és/vagy 30-35 kézi varrattal végzett IPAA műtét után tekinthető befejezettnek. Egy közelmúltban megjelent brit tanulmány szerint évi 9 IPAA műtétet végző intézmény tekinthető jártasnak a műtét elvégzésében – ezekben az intézményekben fordult elő kevesebb szövődmény [59].



**POUCH-CSAL KAPCSOLATOS SZÖVŐDMÉNYEK GYÓGYSZERES ÉS SEBÉSZI TERÁPIÁJA****Ajánlás53**

**A korai pouchoszkópia ajánlott a tüneteket mutató, pouch diszfunkcióban szenvedő betegeknél a pouchitis és más állapotok közötti különbségtétel érdekében. (D-I)**

Az IPAA-t követő lehetséges szövődmények közül leggyakoribbak a pouchitishez kapcsolódó jelek és tünetek (a betegek akár 50%-ánál előfordul a 10 éves követés során). Hasonló tünetekkel járhat az irritábilis pouch szindróma, Crohn betegség a pouchban, ischaemiás pouch, CMV vagy *Clostridium difficile* fertőzés. Klinikai tünetekkel rendelkező betegeknél pouchoszkópiát kell végezni a pouchitis és a fent felsorolt egyéb állapotok megkülönböztetése érdekében. Az endoszkópos követés időzítését az egyes betegek állapotához kell igazítani [60].

**Ajánlás54**

**Évente pouchoszkópia ajánlott fokozott rákrizikóval rendelkező betegeknél, például akiknél anamnesztikus vastagbélrák vagy primer szklerotizáló cholangitis áll fenn. (C-I)**

**Ajánlás55**

**A pouch működési zavarának nem gyulladásos okai közé tartozik a pouch-anális szűkület, a pouch fisztula, a tartály kapacitásával kapcsolatos problémák, az efferens kacs működési zavara (S- tasak), a visszamaradt végbélcsont és a krónikus preszakrális szepszis. A megfelelő kezeléssel való döntésben multidiszciplináris konzultációt javasolt. (D-I)**

**Pouchitis**

A pouchitis az ilealis rezervoár nem specifikus gyulladása, és a leggyakoribb szövődmény az CU miatt végzett IPAA után. Gyakorisága összefügg a követés időtartamával, az IPAA után 10 évvel a betegek akár 50%-ánál is előfordulhat. A familiáris adenomatózus polipózist követő IPAA-n átesett betegeknél a pouchitis kumulatív előfordulása sokkal alacsonyabb, 0% és 10% között mozog, de a pouchitis magasabb gyakoriságának okai a CU-ban szenvedő betegeknél továbbra sem ismertek. Az sem egyértelmű, hogy a pouchitis gyakrabban alakul-e ki az IPAA-t követő első években, vagy a kockázat folyamatosan növekszik a követés során.

**Ajánlás56**

**A pouchitis diagnózisához a tünetek jelenléte, valamint jellegzetes endoszkópos és szövettani eltérések szükségesek. A kiterjedt fekélyes vastagbélgyulladás, a társuló primer szklerotizáló cholangitis, a nem dohányzás, a pANCA-pozitív szerológia és a nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek alkalmazása a pouchitis lehetséges kockázati tényezői. (C-I)**

**Gyógyszeres kezelés****Ajánlás57**

**Az akut pouchitis esetén az elsőnek választandó kezelés az antibiotikus terápia. A betegek többsége reagál a metronidazolra vagy ciprofloxacinnra, bár a kezelés optimális módja nem egyértelműen meghatározott. A ciprofloxacinnal alkalmazásával ritkábban jelentkeznek mellékhatások. (B-I)**

**Ajánlás58**

**A hasmenés elleni tüneti gyógyszerek a pouchitis fennállásától függetlenül csökkenthetik a napi folyékony széklet számát. (B-IIa)**

A pouchitis kezelése nagyrészt empirikus, és csak kisebb esetszámú placebo-kontrollált vizsgálatokat végeztek. A metronidazol és a ciprofloxacint egy kis esetszámú randomizált vizsgálatban hasonlították össze. Mindkét antibiotikum szignifikánsan csökkentette a pouchitis betegség aktivitási index (PDAI) pontszámát, de a ciprofloxacinnal szignifikánsan nagyobb előnyt jelentett a metronidazolhoz képest a teljes PDAI [ $p = 0,002$ ], a tüneti pontszám [ $p = 0,03$ ] és az endoszkópos pontszám [ $p = 0,03$ ] tekintetében, valamint kevesebb volt a nemkívánatos esemény is (a metronidazzal kezelt betegek 33%-a számolt be mellékhatásokról, míg a ciprofloxacint kapók közül senki sem). Az akut pouchitis kezelésében (négy randomizált, kontrollált vizsgálat, öt szer) a ciprofloxacinnal hatékonyabb volt a remisszió kiváltásában, mint a metronidazol. Sem a rifaximin, sem a *Lactobacillus plantarum* GG nem volt hatékonyabb a placebónál, míg a budesonid beöntések és a metronidazol egyformán hatékonyak voltak a remisszió

kiváltásában. Egy nem randomizált, nem kontrollált, nyílt vizsgálatban a VSL#3 hatásosnak bizonyult az enyhe aktív pouchitis kezelésében [61-63].

#### **Ajánlás59**

**Krónikus pouchitisben két antibiotikum (metronidazol és ciprofloxacín) kombinációja javasolt. Az orális budesonid és a lokális takrolimusz alternatívák. (C-I)**

#### **Ajánlás60**

**Az infliximab hatékony és javasolt krónikus refrakter pouchitis kezelésében. Az adalimumab alternatív kezelést jelenthet az infliximabra refrakter betegeknél. A vedolizumab az első EMA által is elfogadott és javasolt kezelés krónikus pouchitisben. (D-I)**

Az akut pouchitisben szenvedő betegek körülbelül 10-15%-ánál alakul ki krónikus pouchitis, amely lehet antibiotikus „kezelésre reagáló” vagy „kezelésre refrakter”. A krónikus, refrakter pouchitisben szenvedő betegek nem reagálnak a hagyományos terápiára, és gyakran folyamatosak a tüneteik. A kombinált antibiotikum-terápia vagy az orális budesonid hatékony terápia lehet [63, 64].

Nyolcvanhárom beteget kezeltek vedolizumabbal krónikus pouchitis miatt 2014. januárja és 2017. októbere között. A legalább klinikai választ elérő betegek aránya 71,1% volt, 19,3%-uk pedig klinikai remissziót ért el. Az endoszkópos választ és nyálkahártya gyógyulást mutató betegek aránya 54,1%, illetve 17,6% volt. Azok a betegek, akiknél az IPAA elvégzése után kevesebb, mint 1 évvel pouchitis tüneteik jelentkeztek, kisebb valószínűséggel reagáltak a vedolizumabra.

#### **Ajánlás61**

**A rektálisan megmaradt nyálkahártya (rektális cuff) gyulladása (cuffitis) a pouchitishez hasonló tüneteket okoz, de a vérzés gyakoribb terápiajában a lokális 5-ASA javasolt. (D-I)**

#### **Ajánlás62**

**A konzervatív kezelésre refrakter krónikus pouchitis esetén ismételt sebészeti beavatkozás végezhető, mely tranziens vagy végleges ileosztoma képzést jelent a pouch megtartásával vagy megszüntetésével. (D-I)**

## **VII. JAVASLAT AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ**

### **1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban**

#### **1.1. Ellátók kompetenciája (pl. licence, akkreditáció stb.), kapacitása**

A colitis ulcerosa gondozása háziiorvosi, gasztroenterológiai és sebészeti feladatkörökbe tartozik. A terápiás döntések, terápiaváltás szükségessége, ellenőrző vizsgálatok végzése a gondozó gasztroenterológus hatásköre. A rendszeres kontroll, laborellenőrzés, esetleges hiányállapotok ellenőrzése és pótlása háziiorvosi és gasztroenterológiai kompetenciával bír. Sebészeti konzílium és kezelés a terápia refrakter vagy szövődményes esetekben javasolt.

#### **1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők, és azok megoldása)**

Kémiai és mikrobiológiai laboratóriumi háttér, endoszkópos és radiológiai háttér, sebészeti háttér. Fekvőbeteg-ellátó egység elérhetősége.

#### **1.3. Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai**

Az egészségügyi szakmai irányelv a magyarországi felnőtt populáció ellátására vonatkozik, speciális egyéni elvárás nincs.

#### **1.4. Egyéb feltételek**

Egyéb feltétel nincs.

### **2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája**

#### **2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok**

Nem készültek.

#### **2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok**

Nem készültek.

### 2.3. Táblázatok

1. táblázat: A colitis ulcerosa kiterjedés és súlyosság alapú osztályozása a Montréal és a Párizs kritériumok alapján [6, 10].
2. táblázat: A colitis ulcerosa aktivitását jellemző Mayo pontrendszer [12].
3. táblázat: A colitis ulcerosa endoszkópos UCEIS indexe [13].

### 2.4. Algoritmusok

1. ábra: A colitis ulcerosa Mayo endoszkópos indexe [12].
2. ábra: Az akut súlyos CU miatt hospitalizált betegek ellátási protokollja [szerkesztők által készített].

### 2.5. Egyéb dokumentumok

Nem készültek.

## 3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok

Az Ajánlás2 vonatkozásában:

Mennyi beteg kapja 2 g alatti dózisban az 5-aminosalicilátot a remisszió indukciójára?

Az Ajánlás4 vonatkozásában:

Mennyi disztális lokalizációjú beteg nem kap kombinációs kezelést enyhe-középsúlyos colitis ulcerosa első vonalbeli kezeléseként?

Az Ajánlás11 vonatkozásában:

Mennyi kortikoszteroid dependens beteg nem kapott tiopurint és/vagy anti-TNF készítményt a szteroid terápia folytatásaként?

Az Ajánlás21 vonatkozásában:

Az összes colitis ulcerosás beteg közül mennyi beteg nem kap hosszú távú fenntartó kezelést?

Az Ajánlás39 vonatkozásában:

Mennyi vashiányos beteg nem kap vaspótlást?

Az Ajánlás44 vonatkozásában:

Az összes fokozott rákrisikóval rendelkező betegeknél, például akiknél anamnesztikus vastagbélrák vagy primer szklerotizáló cholangitis áll fenn, hány esetben történt évente pouchoszkópia?

## VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

Az egészségügyi szakmai irányelv tervezett felülvizsgálata 3 évenként történik. A felülvizsgálat folyamata, az érvényesség lejártá előtt fél évvel kezdődik el. Az egészségügyi szakmai irányelvek felülvizsgálatát általában az ajánlások alátámasztását biztosító bizonyítékokban bekövetkezett változás, vagy a jogszabályokban, a hazai ellátórendszerben, körülményekben bekövetkezett változás indokolja.

Az Egészségügyi Szakmai Kollégium Gasztroenterológia és hepatológia Tagozat elnöke kijelöli a tartalomfejlesztő felelőst, aki meghatározza a fejlesztő munkacsoport tagjait, illetve befogadja a társtagozatok által delegált szakértőket. Az aktuális egészségügyi szakmai irányelv kidolgozásában résztvevő, fejlesztő csoporttagok folyamatosan követik a szakirodalomban megjelenő, illetve a hazai ellátókörnyezetben bekövetkező változásokat. A tudományos bizonyítékokban, valamint az ellátókörnyezetben bekövetkező jelentős változás esetén a fejlesztő munkacsoport konszenzus alapján dönt a hivatalos változtatás kezdeményezéséről és annak mértékéről.

Soron kívüli felülvizsgálat: ha a szakirodalom és az ellátási eredmények folyamatos nyomon követése során az egészségügyi szakmai irányelv hatókörében a tudományos és/vagy tapasztalati bizonyítékokban és/vagy a hazai ellátórendszerben, ellátási körülményekben releváns és szignifikáns változás következik be, az egészségügyi szakmai irányelvben meghatározott időpontnál korábban kell elvégezni annak bizonyos mértékű felülvizsgálatát. A felülvizsgálat mértékét a felmerülő változás jellege és mértéke határozza meg. Ha a soron kívüli felülvizsgálat csak bizonyos ajánlásokat érintett, és az egész egészségügyi szakmai irányelv felülvizsgálata nem történt meg, akkor a tervezett időpontban a teljes körű felülvizsgálatot is el kell végezni.

**IX. IRODALOM**

- [1.] Kunovszki P, Milassin Á, Gimesi-Országh J, et al. Epidemiology, mortality and prevalence of colorectal cancer in ulcerative colitis patients between 2010-2016 in Hungary - a population-based study. *PLoS One*. 2020;15(5):e0233238. Published 2020 May 14. doi:10.1371/journal.pone.0233238
- [2.] Burisch J, Katsanos KH, Christodoulou DK, et al. Natural Disease Course of Ulcerative Colitis During the First Five Years of Follow-up in a European Population-based Inception Cohort-An Epi-IBD Study. *J Crohns Colitis*. 2019;13(2):198-208. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy154
- [3.] Levine A, Griffiths A, Markowitz J, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(6):1314-1321. doi:10.1002/ibd.21493
- [4.] Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749-753. doi:10.1136/gut.2005.082909
- [5.] Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology*. 1994;107(1):3-11. doi:10.1016/0016-5085(94)90054-x
- [6.] Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(4):431-440. doi:10.1080/00365520802600961
- [7.] Jess T, Riis L, Vind I, et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(4):481-489. doi:10.1002/ibd.20036
- [8.] Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Dutt S, Herd ME. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? *Gut*. 1991;32(2):174-178. doi:10.1136/gut.32.2.174
- [9.] Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2004;126(2):451-459. doi:10.1053/j.gastro.2003.11.010
- [10.] Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut*. 1996;38(6):905-910. doi:10.1136/gut.38.6.905
- [11.] Jelsness-Jørgensen LP, Bernklev T, Moum B. Calprotectin Is a Useful Tool in Distinguishing Coexisting Irritable Bowel-Like Symptoms from That of Occult Inflammation among Inflammatory Bowel Disease Patients in Remission. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:620707. doi: 10.1155/2013/620707. Epub 2013 Feb 6. PMID: 23476638; PMCID: PMC3580926.
- [12.] Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987;317(26):1625-1629. doi:10.1056/NEJM198712243172603
- [13.] Travis SP, Schnell D, Krzeski P, et al. Reliability and initial validation of the ulcerative colitis endoscopic index of severity. *Gastroenterology*. 2013;145(5):987-995. doi:10.1053/j.gastro.2013.07.024
- [14.] Barreiro-de Acosta M, Magro F, Carpio D, et al. Ulcerative colitis in northern Portugal and Galicia in Spain. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(7):1227-1238. doi:10.1002/ibd.21170
- [15.] Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239-254. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv213
- [16.] Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):2-17. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab178
- [17.] Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD004115. Published 2010 Jan 20. doi:10.1002/14651858.CD004115.pub2
- [18.] Osterman MT, Aberra FN, Cross R, Liakos S, McCabe R, Shafran I, Wolf D, Hardi R, Nessel L, Brensinger C, Gilroy E, Lewis JD; DEAR Investigators. Mesalamine dose escalation reduces fecal calprotectin in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Nov;12(11):1887-93.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2014.03.035. Epub 2014 Apr 30. PMID: 24793028; PMCID: PMC4214893.
- [19.] Lennard-Jones JE, Longmore AJ, Newell AC, Wilson CW, Jones FA. An assessment of prednisone, salazopyrin, and topical hydrocortisone hemisuccinate used as out-patient treatment for ulcerative colitis. *Gut*. 1960;1(3):217-222. doi:10.1136/gut.1.3.217

- [20.] Sandborn WJ, Travis S, Moro L, et al. Once-daily budesonide MMX® extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE I study. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1218-1226.e2. doi:10.1053/j.gastro.2012.08.003
- [21.] Travis SP, Danese S, Kupcinskas L, et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Gut*. 2014;63(3):433-441. doi:10.1136/gutjnl-2012-304258
- [22.] Sandborn WJ, Danese S, D'Haens G, et al. Induction of clinical and colonoscopic remission of mild-to-moderate ulcerative colitis with budesonide MMX 9 mg: pooled analysis of two phase 3 studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(5):409-418. doi:10.1111/apt.13076
- [23.] Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial. *Br Med J*. 1974;4(5945):627-630. doi:10.1136/bmj.4.5945.627
- [24.] Sood A, Midha V, Sood N, Kaushal V. Role of azathioprine in severe ulcerative colitis: one-year, placebo-controlled, randomized trial. *Indian J Gastroenterol*. 2000;19(1):14-16.
- [25.] Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):590-600. doi:10.1038/ajg.2011.70
- [26.] Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(2):392-400.e3. doi:10.1053/j.gastro.2013.10.052
- [27.] Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Editorial: tofacitinib and biologics for moderate-to-severe ulcerative colitis-what is best in class? Authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(4):540-541. doi:10.1111/apt.14486
- [28.] Singh S, Murad MH, Fumery M, Dulai PS, Sandborn WJ. First- and Second-Line Pharmacotherapies for Patients With Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis: An Updated Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(10):2179-2191.e6. doi:10.1016/j.cgh.2020.01.008
- [29.] Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013;369(8):699-710. doi:10.1056/NEJMoa1215734
- [30.] Taxonera C, Olivares D, Alba C. Real-World Effectiveness and Safety of Tofacitinib in Patients With Ulcerative Colitis: Systematic Review With Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28(1):32-40. doi:10.1093/ibd/izab011
- [31.] Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1201-1214. doi:10.1056/NEJMoa1900750
- [32.] Narula, Neeraj et al. Systematic Review and Meta-Analysis: Infliximab or Cyclosporine as Rescue Therapy in Patients With Severe Ulcerative Colitis Refractory to Steroids. *The American journal of gastroenterology*. vol. 111,4 (2016): 477-91. doi:10.1038/ajg.2016.7
- [33.] Szemes, Kata et al. Comparable Long-Term Outcomes of Cyclosporine and Infliximab in Patients With Steroid-Refractory Acute Severe Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis. *Frontiers in medicine* vol. 6 338. 21 Jan. 2020, doi:10.3389/fmed.2019.00338
- [34.] Williams, John G et al. Infliximab versus ciclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): a mixed methods, open-label, pragmatic randomised trial. *The lancet. Gastroenterology & hepatology* vol. 1,1 (2016): 15-24. doi:10.1016/S2468-1253(16)30003-6
- [35.] Kohn, A et al. Infliximab in severe ulcerative colitis: short-term results of different infusion regimens and long-term follow-up. *Alimentary pharmacology & therapeutics* vol. 26,5 (2007): 747-56. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03415.x
- [36.] Sebastian, Shaji et al. Infliximab induction regimens in steroid-refractory acute severe colitis: a multicentre retrospective cohort study with propensity score analysis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* vol. 50,6 (2019): 675-683. doi:10.1111/apt.15456
- [37.] Narula, Neeraj et al. Systematic Review: Sequential Rescue Therapy in Severe Ulcerative Colitis: Do the Benefits Outweigh the Risks? *Inflammatory bowel diseases* vol. 21,7 (2015): 1683-94. doi:10.1097/MIB.0000000000000350
- [38.] C. Fradet, J. Kern, P. Atanasov, D. Wirth, A. Borsi, Impact of surgery and its complications in ulcerative colitis patients in clinical practice: A systematic literature review of real-world evidence in Europe, *International Journal of Surgery Open*, Volume 22, 2020, Pages 22-32.
- [39.] Peyrin-Biroulet, L et al. Systematic review: outcomes and post-operative complications following colectomy for ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* vol. 44,8 (2016): 807-16. doi:10.1111/apt.13763
- [40.] Kuehn, Florian, and Richard A Hodin. Impact of Modern Drug Therapy on Surgery: Ulcerative Colitis. *Visceral medicine* vol. 34,6 (2018): 426-431. doi:10.1159/000493492

- [41.] Lightner, Amy L et al. Results at Up to 30 Years After Ileal Pouch-Anal Anastomosis for Chronic Ulcerative Colitis. *Inflammatory bowel diseases* vol. 23,5 (2017): 781-790. doi:10.1097/MIB.0000000000001061
- [42.] Murphy, Patrick B et al. Quality of Life After Total Proctocolectomy With Ileostomy or IPAA: A Systematic Review. *Diseases of the colon and rectum* vol. 58,9 (2015): 899-908. doi:10.1097/DCR.0000000000000418
- [43.] Adamina, Michel et al. Perioperative Dietary Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's & colitis* vol. 14,4 (2020): 431-444. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz160
- [44.] Forbes, Alastair et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* vol. 36,2 (2017): 321-347. doi:10.1016/j.clnu.2016.12.027
- [45.] Magro, Fernando et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's & colitis* vol. 11,6 (2017): 649-670. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx008
- [46.] Kaplan, Gilaad G et al. Colectomy is a risk factor for venous thromboembolism in ulcerative colitis. *World journal of gastroenterology* vol. 21,4 (2015): 1251-60. doi:10.3748/wjg.v21.i4.1251
- [47.] Scoville, Elizabeth A et al. Venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel diseases: a case-control study of risk factors. *Inflammatory bowel diseases* vol. 20,4 (2014): 631-6. doi:10.1097/MIB.0000000000000007
- [48.] Ra, Greta et al. Predictors and safety of venous thromboembolism prophylaxis among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Journal of Crohn's & colitis* vol. 7,10 (2013): e479-85. doi:10.1016/j.crohns.2013.03.002
- [49.] Loftus, Edward V Jr et al. Colectomy subtypes, follow-up surgical procedures, postsurgical complications, and medical charges among ulcerative colitis patients with private health insurance in the United States. *Inflammatory bowel diseases* vol. 15,4 (2009): 566-75. doi:10.1002/ibd.20810
- [50.] Zittan, Eran et al. Modified Two-stage Ileal Pouch-Anal Anastomosis Results in Lower Rate of Anastomotic Leak Compared with Traditional Two-stage Surgery for Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's & colitis* vol. 10,7 (2016): 766-72. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw069
- [51.] Mege, D et al. Risk Factors for Small Bowel Obstruction After Laparoscopic Ileal Pouch-Anal Anastomosis for Inflammatory Bowel Disease: A Multivariate Analysis in Four Expert Centres in Europe. *Journal of Crohn's & colitis* vol. 13,3 (2019): 294-301. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy160
- [52.] Lightner, Amy L et al. Results at Up to 30 Years After Ileal Pouch-Anal Anastomosis for Chronic Ulcerative Colitis. *Inflammatory bowel diseases* vol. 23,5 (2017): 781-790. doi:10.1097/MIB.0000000000001061
- [53.] Nguyen, Nghia et al. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *The Cochrane database of systematic reviews* vol. 5,5 CD001176. 28 May. 2019, doi:10.1002/14651858.CD001176.pub4
- [54.] Schluender, Stefanie J et al. Can a meta-analysis answer the question: is mucosectomy and handsewn or double-stapled anastomosis better in ileal pouch-anal anastomosis? *The American surgeon* vol. 72,10 (2006): 912-6.
- [55.] Ishii, Hiroaki et al. Comparison of Functional Outcomes of Patients Who Underwent Hand-Sewn or Stapled Ileal Pouch-Anal Anastomosis for Ulcerative Colitis. *International surgery* vol. 100,7-8 (2015): 1169-76. doi:10.9738/INTSURG-D-15-00012.1
- [56.] Ahmed Ali, U., Keus, F, Heikens, J.T., Bemelman, W.A., Berdah, S.V., Gooszen, H.G., and Laarhoven, C.J.H.M. van. 2009. Open versus laparoscopic (assisted) ileo pouch anal anastomosis for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. <http://hdl.handle.net/2066/81527>.
- [57.] Andersson, Peter et al. Ileorectal anastomosis in comparison with ileal pouch anal anastomosis in reconstructive surgery for ulcerative colitis—a single institution experience. *Journal of Crohn's & colitis* vol. 8,7 (2014): 582-9. doi:10.1016/j.crohns.2013.11.014
- [58.] Annibali R, Oresland T, Hultén L. Does the level of stapled ileoanal anastomosis influence physiologic and functional outcome? *Dis Colon Rectum* 1994;37:321-9.
- [59.] Tekkis PP, Fazio VW, Lavery IC, et al. Evaluation of the learning curve in ileal pouch-anal anastomosis surgery. *Ann Surg* 2005;241:262-8.
- [60.] Hurst RD, Molinari M, Chung TP, Rubin M, Michelassi F. Prospective study of the incidence, timing and treatment of pouchitis in 104 consecutive patients after restorative proctocolectomy. *Arch Surg* 1996;131:497-500; discussion 501-2.
- [61.] Shen B, Achkar JP, Lashner BA, et al. A randomized clinical trial of ciprofloxacin and metronidazole to treat acute pouchitis. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:301-5.



- [62.] Holubar SD, Cima RR, Sandborn WJ, *et al.* Treatment and prevention of pouchitis after ileal-pouch anal anastomosis for ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;**6**:CD001176.
- [63.] Gionchetti P, Rizzello F, Poggioli G, *et al.* Oral budesonide in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;**25**:1231–6.
- [64.] Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, *et al.* Antibiotic combination therapy in patients with chronic, treatment-resistant pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;**13**:713–8.

## X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

### 1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja

Az egészségügyi szakmai irányelv kidolgozását az Egészségügyi Szakmai Kollégium Gasztroenterológia és Hepatológia Tagozat kezdeményezte. A fejlesztés megkezdésekor a Tagozat elnöke a Magyar Gasztroenterológiai Társaság vezetőségének és elnökségének javaslatára kijelölte az irányelvfejlesztés felelősét és a fejlesztőcsoport tagjait. Az egészségügyi szakmai irányelvfejlesztés fő felelőse meghatározta a tagok feladatait. Az egészségügyi szakmai irányelv kialakítása a tagok egyéni munkáján és többszöri konzultáción keresztül valósult meg. Az eljárás a releváns nemzetközi irányelvek áttekintésével és intenzív irodalomkereséssel kezdődött, a naprakész ajánlások megfogalmazása és a szakmailag indokolt tartalom bővítés megvalósítása érdekében. A fejlesztési folyamat során kommunikáltak egymással a szakemberek, illetve kéthavi rendszerességgel strukturált formában az addig elkészült munkáról, illetve a folyamatról visszajelzést adtak. Az egészségügyi szakmai irányelv kialakítása a tagok egyéni munkáján, és többszöri konzultáción keresztül valósult meg.

### 2. Irodalomkeresés, szelekció

A felhasznált nemzetközi irányelvek irodalomjegyzékeiben, valamint a MEDLINE, Cochrane és EMBASE adatbázisokban megtalálható, az utóbbi 10-15 éves periódusban megjelent releváns közleményeket összefoglaló nemzetközi szakmai ajánlásokat használtuk fel az egészségügyi szakmai irányelv fejlesztéséhez. A keresés az alábbi keresőszavakkal, azok különböző változataival és kombinációival történt: ulcerative colitis, medical treatment, surgery, guideline, pouchitis, management.

### 3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja

Az egészségügyi szakmai irányelv fejlesztése a külföldi irányelvek adaptációjával és az eredeti evidenciák feldolgozásával történt, amelyekben a bizonyítékok erősségi szintjének meghatározása a GRADE módszertanon alapult (lásd Kapcsolat külföldi szakmai irányelvekkel) [1, 2]. A hazai egészségügyi szakmai irányelv is ezt a módszertant követi, melynek segítségével megállapításra kerültek a bizonyítékok megbízhatósági szintjei. A nemzetközi irányelvek által megállapított bizonyítékerősségi szinteket a fejlesztőcsoport elfogadta.

### 4. Ajánlások kialakításának módszere

Az egészségügyi szakmai irányelv fejlesztése a külföldi irányelvek adaptációjával és az eredeti evidenciák feldolgozásával történt. A fejlesztőcsoport mindig ellenőrizte a bizonyítékok hazai viszonyok közötti relevanciáját. Amennyiben a bizonyíték nem a magyarországi viszonyoknak megfelelő kiindulási adatokra támaszkodott, ott a fejlesztőcsoport konszenzusa volt mérvadó.

### 5. Véleményezés módszere

A különböző fejezetek megírása, valamint a részfolyamatok befejezése során a szerzők egymás munkáit többlépcsős folyamat során véleményezték és módosításokra tettek javaslatot, mely korrigálását követően újabb véleményezésre, majd pontosításra került sor, ezt követően került az irányelv véglegesítésre. Az egészségügyi szakmai irányelv szakmai tartalmának összeállítását követően megküldésre került az ellátási folyamatban érintett véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégium tagozatainak, a visszaérkező javaslatok beillesztésre kerültek az irányelv szövegébe, vagy azok alapján módosításra került a dokumentum szerkezete, amennyiben az irányelvfejlesztők egyetértettek azok tartalmával.

### 6. Független szakértői véleményezés módszere

Nem került bevonásra.

## XI. MELLÉKLETEK

### 1. Alkalmazást segítő dokumentumok

#### 1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Nem készültek.

#### 1.2. Tevékenységsorozat elvégzésére használt adatlapok

Nem készültek.

#### 1.3. Táblázatok

**1. táblázat:** A colitis ulcerosa kiterjedés- és súlyosságssalapú osztályozása a Montreal és a Párizs kritériumok alapján [6, 10].

|                   | Montreal [4]   | Párizs [3]  |
|-------------------|--|---|
| <b>Kiterjedés</b> | E1 proctitis<br>E2 bal oldali colitis<br>E3 kiterjedt (a flexura lienalistól proximálisabban is jelenlévő)       | E1 proctitis<br>E2 bal oldali colitis<br>E3 kiterjedt (flexura hepaticától disztálisan elhelyezkedő)<br>E4 pancolitis |
| <b>Súlyosság</b>  | S0 klinikai remisszió<br>S1 enyhe súlyos fellángolás<br>S2 közepesen súlyos fellángolás<br>S3 Súlyos fellángolás | S0 Nem volt egyszer sem súlyos fellángolás<br>S1 Volt már legalább egyszer súlyos fellángolás                         |

**2. táblázat:** A colitis ulcerosa aktivitását jellemző Mayo pontrendszer [12].

| Mayo index [[12]]          | 0                        | 1  | 2  | 3   |
|----------------------------|--------------------------|--|--|---|
| Székletszám                | Normális                 | 1-2 + > normális   | 3-4 + > normális   | 5 + > normális                              |
| Rektális vérzés            | Nincs                    | Kevés<br>< székletek 50%   | Jól látható<br>a székletek többségében                                   | Széklet nélkül is van vér                   |
| Nyálkahártya (endoszkópia) | Ép vagy inaktív betegség | Mérsékelt gyulladás (erythema, csökkent érrajzolat, enyhe sérülékenység) | Közepes gyulladás (eltűnt érrajzolat, kifejezett sérülékenység, erosiok) | Súlyos gyulladás (spontán vérzés, fekélyek) |
| Orvos véleménye            | Normális                 | Enyhe aktivitás  | Közepes aktivitás  | Súlyos aktivitás                            |

**3. táblázat:** A colitis ulcerosa endoszkópos UCEIS indexe [13].

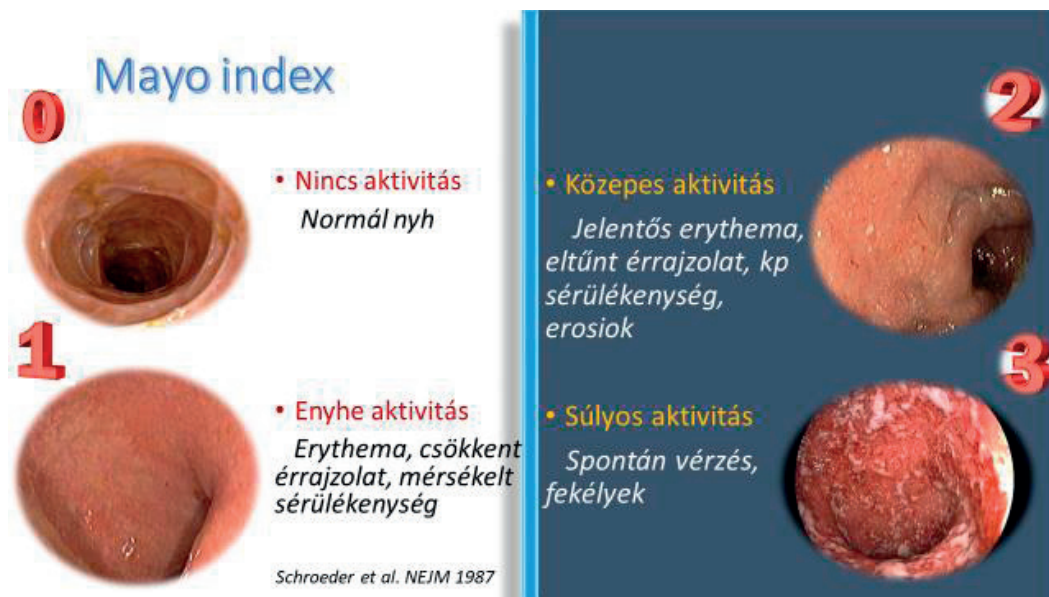
| Legsúlyosabb lézió               | Súlyosság (pontszám)            | Definíció   |
|----------------------------------|---------------------------------|---|
| Érrajzolat (vascularis mintázat) | Megtartott érrajzolat (0)       | Normális érrajzolat.  |
|                                  | Foltosan hiányzó érrajzolat (1) | Foltozott érrajzolat.   |
|                                  | Teljesen hiányzó érrajzolat (2) | Érrajzolat teljes hiánya.   |
| Vérzés                           | Nincs (0)                       | Nincs látható vérzés.   |
|                                  | Nyálkahártyaszintű (1)          | Kevés, lemosható, nyálkahártya kisebb lézióira tapadó coagulum.               |
|                                  | Enyhe luminális (2)             | Kevés friss vér a lumenben.   |
|                                  | Súlyos luminális (3)            | Több vér a lumenben vagy lemosás után szivárgó nyálkahártyavérzés („oozing”). |



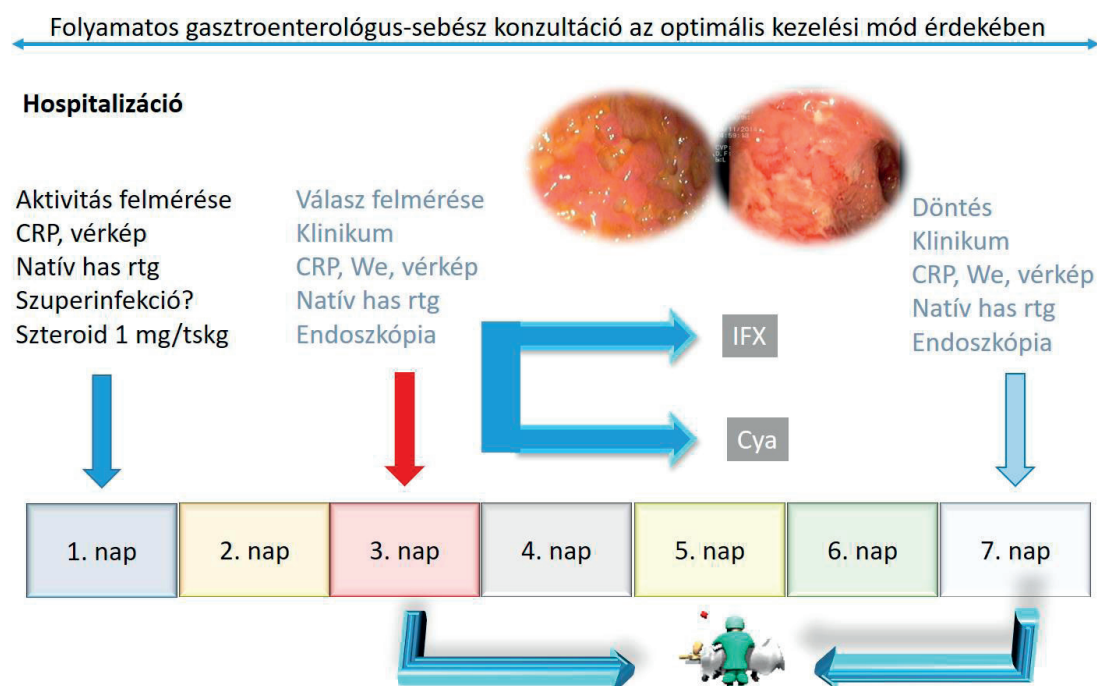
| Legsúlyosabb lézió  | Súlyosság (pontszám)   | Definíció  |
|---------------------|------------------------|--|
| Erosiok és fekélyek | Nincs (0)              | Egyik sincs.                                       |
|                     | Erosiok (1)            | Apró, < 5 mm fehér vagy sárga nyálkahártya-léziók. |
|                     | Felszínes fekélyek (2) | Nagyobb, > 5 mm felszínes fekélyek.                |
|                     | Mély fekélyek (3)      | > 5 mm, mély fekélyek.                             |

#### 1.4. Algoritmusok

1. ábra: A colitis ulcerosa Mayo endoszkópos indexe [12].



2. ábra: Az akut súlyos CU miatt hospitalizált betegek ellátási protokollja [szerkesztők által készített].



**1.5. Egyéb dokumentumok**

Nem készültek.

---

**A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve  
a diabéteszes láb szindrómában szenvedő cukorbetegek ellátásáról felnőttkorban (klinikai kép,  
diagnosztika, terápia, megelőzés)**

|                                |  |
|--------------------------------|--|
| <b>Típusa:</b>                 | Klinikai egészségügyi szakmai irányelv |
| <b>Azonosító:</b>              | 002204                                 |
| <b>Érvényesség időtartama:</b> | megjelenést követő 3 évig érvényes     |

## **I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK**

### **Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):**

#### **1. Belgyógyászat, endokrinológia, diabétesz és anyagcserebetegségek Tagozat**

Dr. Bedros J. Róbert PhD, belgyógyász, reumatológus, foglalkozás-egészségügyi szakorvos, elnök, társszerző

### **Fejlesztő munkacsoport tagjai:**

Dr. Jermendy György PhD, DSc, belgyógyász, endokrinológus, kardiológus, a belgyógyászati angiológia szakorvosa, társszerző

Dr. Hidvégi Tibor PhD, belgyógyász, diabetológus, társszerző

Dr. Pécsvárady Zsolt PhD, belgyógyász, a belgyógyászati angiológia szakorvosa, társszerző

### **Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):**

#### **1. Angiológia és érsebészet Tagozat**

Prof. Dr. Sótonyi Péter jr., érsebész, elnök, véleményező

#### **2. Neurológia Tagozat**

Dr. Óváry Csaba, neurológus, elnök, véleményező

#### **3. Infektológia Tagozat**

Dr. Szlávik János, infektológus, elnök, véleményező

#### **4. Ortopédia Tagozat**

Prof. Dr. Szendrői Miklós, ortopédus, elnök, véleményező

#### **5. Sebészet és egynapos sebészet Tagozat**

Prof. Dr. Oláh Attila, sebész, elnök, véleményező

#### **6. Bőr- és nemibetegségek Tagozat**

Prof. Dr. Szegedi Andrea, bőrgyógyász, elnök, véleményező

#### **7. Radiológia Tagozat**

Prof. Dr. Gődény Mária, radiológus, elnök, véleményező

#### **8. Házirosvostan Tagozat**

Dr. Szabó János, házirosvos, elnök, véleményező

#### **9. Rehabilitáció, fizikális medicina és gyógyászati segédeszköz Tagozat**

Dr. Dénes Zoltán, rehabilitáció szakorvos, elnök, véleményező

#### **10. Ápolási, szakdolgozói és szülésznő Tagozat**

Pap-Szekeres Anita, okleveles egyetemi ápoló, elnök, véleményező

*Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült.*

*Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt tagozatok dokumentáltan egyetértének.*

### **Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői**

#### **Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal:**

Nem került bevonásra.

#### **Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:**

Nem került bevonásra.

#### **Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:**

##### **1. Magyar Diabetes Társaság (MDT)**

##### **2. Magyar Angiológiai és Érsebészeti Társaság (MAÉT)**

### 3. Magyar Podiátriai és Lábsebészeti Társaság (MPLT)

#### Független szakértő(k):

Nem került bevonásra.

## II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátosságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

## III. HATÓKÖR

#### Egészségügyi kérdéskör:

Diabetes mellitus (cukorbetegség; 1-es típusú diabetes, 2-es típusú diabetes, egyéb speciális típusú diabetes) idült lábszövődménnyel, illetve annak fokozott kockázatával

#### Ellátási folyamat szakasza(i):

Szűrés, diagnosztika, terápia, gondozás, megelőzés

#### Érintett ellátottak köre:

Felnőttkorban (> 18 év) a diabetes mellitus lábszövődményében szenvedő betegek

#### Szakterület:

0100 belgyógyászat  
0101 angiológia, phlebológia, lymphológia  
0113 endokrinológia  
0123 diabetológia  
0200 sebészet  
0203 érsebészet  
0800 bőr- és nemibeteg-ellátás  
0900 neurológia  
1000 ortopédia  
1600 infektológia  
2200 rehabilitációs medicina alaptervékenységek  
5100 röntgendiagnosztika  
5103 angiográfiás diagnosztika  
5108 CT-diagnosztika  
5109 MRI-diagnosztika  
5203 vaszkuláris intervenció radiológia  
5604 hiperbárikus oxigén terápia  
6301 háziorvosi ellátás  
7304 otthoni szakápolás  
GYS1 gyógyászati segédeszköz-forgalmazás (önálló üzletben)  
GYS2 gyógyászati segédeszköz-forgalmazás (fióküzletben)  
GYS3 gyógyászati segédeszköz-forgalmazás (egyedi gyártóműhellyel)  
GYS4 ortopéd cipészet

|                                |                           |                          |
|--------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| <b>Ellátási forma:</b>         | A1 alapellátás            | alapellátás              |
|                                | J1 járóbeteg-szakellátás  | szakrendelés             |
|                                | J7 járóbeteg-szakellátás  | gondozás                 |
|                                | D1 diagnosztika           | diagnosztika             |
|                                | F1 fekvőbeteg-szakellátás | aktív fekvőbeteg-ellátás |
| <b>Progresszivitási szint:</b> | I–II–III. szint           |                          |
| <b>Egyéb specifikáció:</b>     | nincs                     |                          |

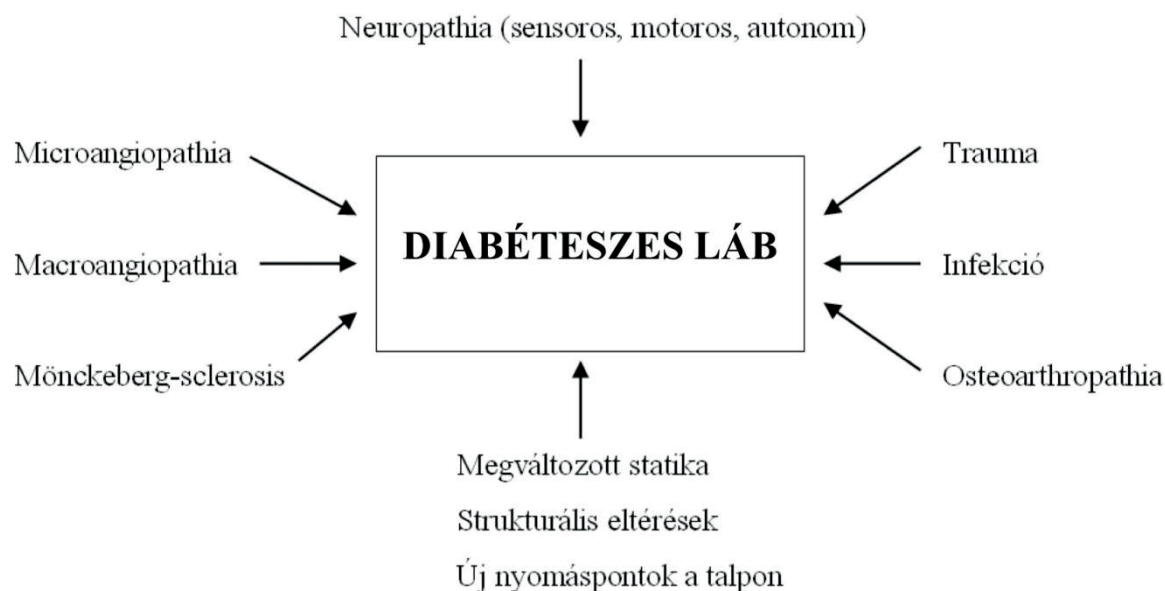
#### IV. MEGHATÁROZÁSOK

##### 1. Fogalmak

###### 1.1. A diabéteszes láb szindróma definíciója

A diabéteszes láb a cukorbetegség jellegzetes idült szövődménye, amelynek kialakulásában heterogén patológiai elváltozások (neuropathia, macro- és microangiopathia diabetica, egyes esetekben strukturális csont- és ízületi elváltozások következményes statikai eltérésekkel, viszonylag gyakran bőr- és körömmertések, illetve társuló infekciók) kapnak szerepet (**1. ábra**). A diabéteszes láb terminológiája széles körben használatos, noha az említett pathomechanizmus révén megjelenő elváltozások pontosan nem körvonalazott változatos kombinációja, illetve együttes előfordulása jelentik a diabéteszes láb szindrómát. Előfordulására mind 1-es, mind 2-es típusú diabéteszben számíthatunk, elsősorban hosszú betegség tartam és tartósan rossz anyagcserehelyzet esetén. Típusos megjelenési formája a neuropathia diabetica talaján kialakuló talpi fekély [1], bár fekély a láb más területein, gyakran a nyomásnak kitett helyeken is kialakulhat. Dominálónan ischaemiás kóreredet esetén a lábujjak egymás felé tekintő felszínén, továbbá a lábháton való megjelenés a jellemző. A diabéteszes láb szindróma speciális formája a nem túl gyakori, de sok gondot okozó Charcot neuro-osteopathia.

###### 1. ábra. A diabéteszes láb szindróma kialakulásában szerepet kapó tényezők [1]



###### A diabéteszes láb szindróma kialakulásának patomechanizmusa

A patomechanizmusban – esetenként egymáshoz viszonyítottan változó arányban – több tényező kap szerepet. Kiemelt jelentőségű a neuropathia és az angiopathia, szerepe van a láb strukturális eltéréseinek is. A kórlefordulásban komoly fordulatot jelent az infekció megjelenése. Az orvosi ténykedés célja a szövődmény kezelése, a betegek életminőségének javítása és előrehaladott esetekben a végtagmentés. A diabéteszes láb szindróma kórlefordulása potenciálisan progresszív lehet, a kórfolyamat végén a betegek egy részében minor (boka alatti), vagy major (boka feletti) amputáció válhat szükségessé. Ugyanakkor az is dokumentált,

hogy a diabéteszes láb szindróma kialakulása az esetek jelentős részében megelőzhető, ezért a prevenció ténykedéseknek kiemelt jelentősége van.

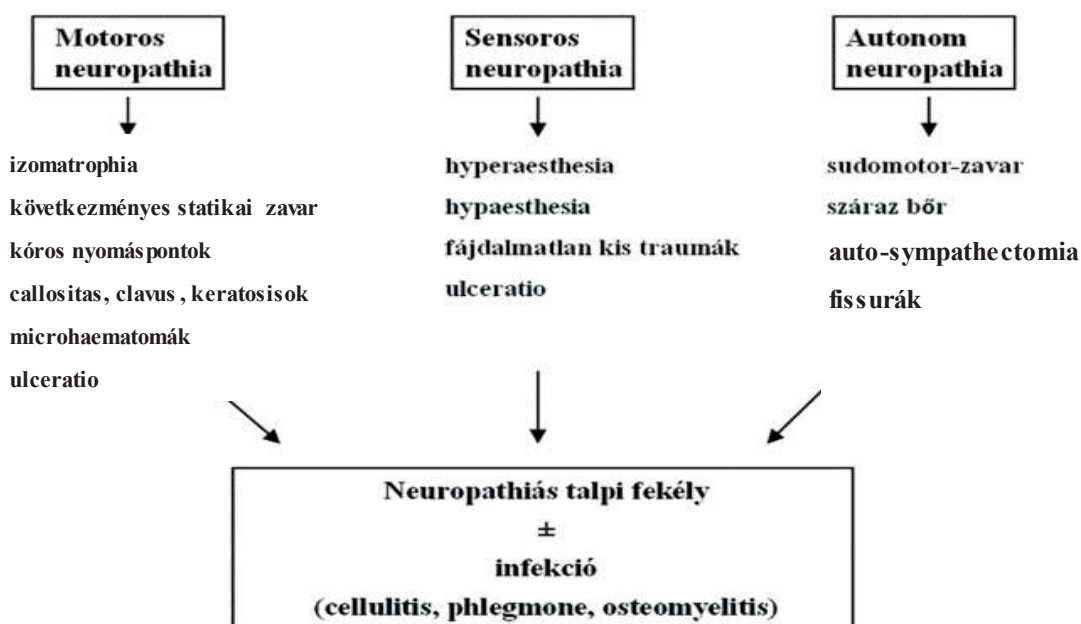
### Neuropathia és angiopathia

Diabéteszes láb szindrómában az esetek többségében a neuropathiás és angiopathiás kóreredit egymással kombinálódhat, ez magyarázza, hogy az esetek jelentős hányada neuroischaemiás eredetűnek tartható. Napjaink jellegzetessége, hogy az angiopathiás kóreredit egyre markánsabb szerepet kap a patomechanizmusban, olykor uralva a klinikai kórformát, vagy súlyosbítva a neuropathia diabetica okozta eltéréseket – ez különösen a 2-es típusú diabéteszre jellemző.

A neuropathia diabetica kialakulása a diabéteszes anyagcserekontroll minőségével és a betegségtartammal áll elsősorban összefüggésben, bár újabban egyre nagyobb szerepet tulajdonítanak – elsősorban 2-es típusú diabéteszben – a kardiovaszkuláris kockázati tényezőknek is. Ezen a téren a tevékenység elsősorban diabetológiai jellegű, a betegek kezelése, gondozása alapesetben diabetológus irányításával valósul meg. Az anyagcsere-vezetés terén követendő diabetológiai teendőket legújabbban a 2020-ban megjelent hazai egészségügyi szakmai irányelv (A diabetes mellitus kórismezéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban) tartalmazza [2].

A jelenlegi egészségügyi szakmai irányelv a diabetológiai jellegű terápiás teendőknél belül elsősorban a neuropathia diabetica jelentőségére, a következményes lábszövődményekkel kapcsolatos feladatokra fókuszál. A neuropathia nyomán kialakuló diabéteszes láb szindróma kialakulásában a motoros, a sensoros és az autonóm idegrendszeri funkció károsodása szerepet kap (2. ábra). A neuropathia diabetica elsősorban a sensoros innervatio zavara következtében teremt alapot a lábfolymatok kifejlődéséhez. Az alsó végtagok distalis részén megjelenő fonákézés, fájdalom, vagy éppen a teljes érzéketlenség következtében a betegek szinte észrevétlenül szenvedhetnek el kisebb (mechanikus, termikus vagy vegyi eredetű) traumákat. A trauma következtében a bőr folytonossága megszakad, a kórokozó baktériumok könnyen a mélybe hatolhatnak gyulladós tüneteket előidézve. A motoros beidegzési zavar következtében az interosseus kis izmok sorvadása, a talpi zsírpárna elvékonyodása, kis-ízületi collapsusok jöhetnek létre. Mind ezek következtében a talpi felszínen a nyomásviszonyok megváltoznak, új nyomáspontok jelennek meg, s e területeken rövid idő alatt clavus, callositas fejlődhet ki, keratosisok jelenhetnek meg. A fokozott nyomás révén a bőrkeményedésekben microhaematomák alakulnak ki, s e területeken előbb-utóbb típusos neuropathiás talpi fekély jelenik meg [3, 4, 5]. A talpi fekély könnyen fertőződhet, s a mélybe terjedésnek ilyenkor könnyen kialakulnak a feltételei. Végül a neuropathia diabetica az autonóm idegrendszeri károsodás révén is hozzájárul a diabéteszes láb kialakulásához [6]. A vasomotor-károsodás microcirculációs zavarok révén rontja a szöveti oxigenizációt, a sudomotor zavar következtében kialakuló bőrszárazság és következményes fissurák létrejötté egyaránt kedvez az infekció kialakulásának.

**2. ábra. A neuropathiás talpi fekély kialakulásában a motoros, a sensoros és az autonóm idegrendszeri károsodás egyaránt szerepet kap [1]**

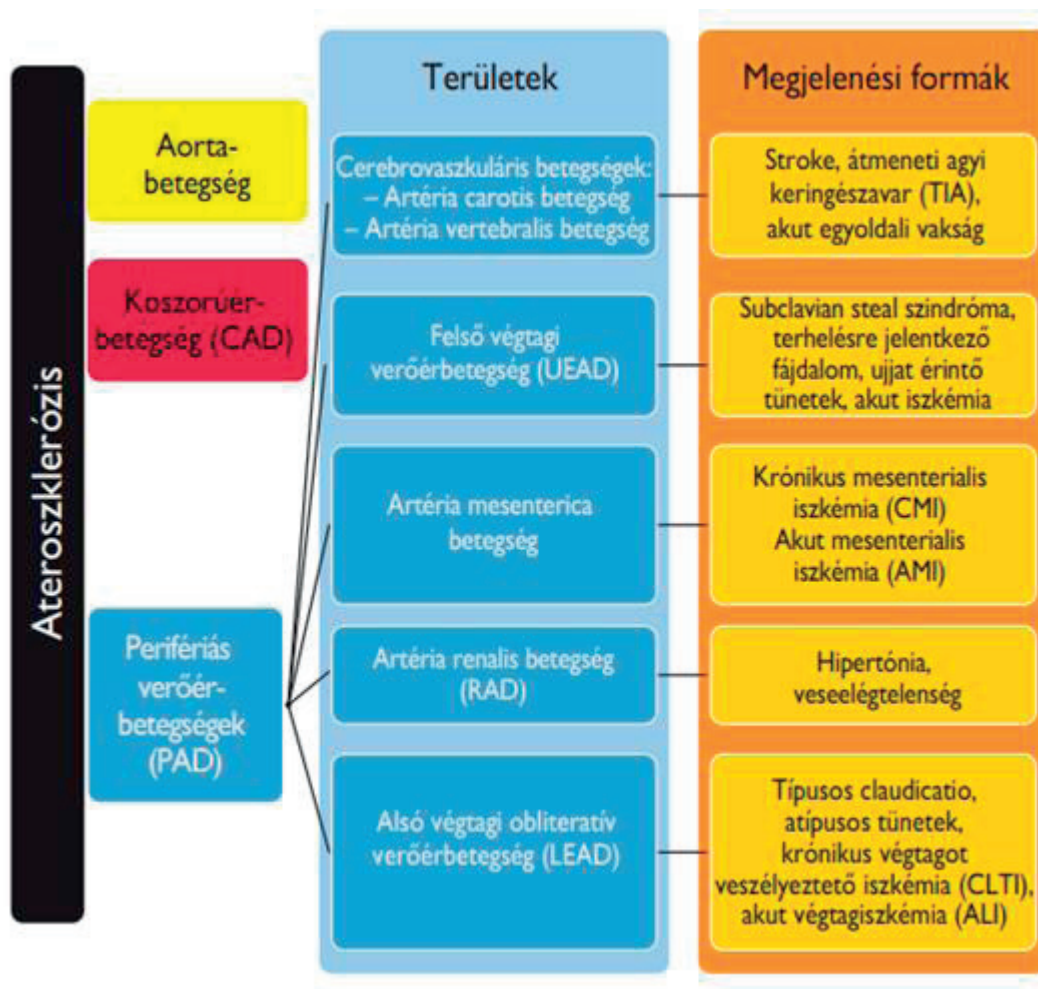




Az angiopathia szintén komoly szerepet játszik a diabéteszes láb kialakulásában [7]. Jól ismert, hogy alsó végtagi obliteratív érfolyamat szövetelhaláshoz, gangraenához vezethet. A microangiopathia diabetica egyrészt hozzájárul a neuropathia létrejöttéhez, másrészt közvetlenül microcirculációs zavart teremthet. Egyes esetekben Mönckeberg-sclerosis jelenléte igazolható. A perifériás verőér-megbetegedések ellátásáról legutóbb 2022-ben jelent meg hazai egészségügyi szakmai irányelv (Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve a perifériás verőér-megbetegedések ellátásáról) [8]. Ebből néhány olyan ajánlást átveszünk, amelyek érvényesek a diabéteszes láb szindróma részeként megjelenő perifériás verőérbetegségekre is.

A perifériás verőérbetegség (PAD: peripheral artery disease) az aortának és az aorta koszorúereken kívüli ágainak progresszív szűkületével, elzáródásával, vagy éppen permanens tágulatával (aneurysma) járó állapot összefoglaló megnevezése. Több érterületet érinthet, ebből adódóan számos klinikai kórformát foglal magában (3. ábra), a diabéteszes láb szindróma vonatkozásában az alsóvégtagi verőérbetegség (LEAD: low extremity arterial disease) jelentősége kerül előtérbe [9]. Fontos tudni, hogy a diabétesz vaszkuláris szövődményeinek hátterében komplex patomechanizmus áll, a diabéteszes láb kialakulását vérkeringés szempontjából nem csupán obliteratív ateroszklerotikus elváltozás, hanem külön entitásként egyéb eltérés (Mönckeberg-féle mediasclerosis), valamint jelentős súllyal diabéteszes microangiopathia is okozza. Bár az összetett vaszkuláris kórfejlődésben a hangsúlyok betegenként változhatnak, a végkifejlet azonos: az alsó végtagi keringészavar következtében a szöveti oxigénigény nem biztosított, ami claudicatio intermitens (Fontaine II. stádium), súlyosabb esetben kritikus végtagischaemiát okoz, ami végül minor (boka alatti) vagy major (boka feletti) amputációhoz vezethet (Fontaine IV. stádium) [8, 9].

3. ábra. A perifériás verőérbetegség klinikai megjelenési formái [9]



#### Statikai viszonyok megváltozása

Felnőtt ember járása során a talpon különböző erők ébrednek, egyrészt a testsúlyból adódóan nyomóerők, másrészt a járás ciklikusságából adódóan a talajtól való elrugaszkodáskor és talajfogáskor kialakuló nyíró

jellegű erők. Ez utóbbiak nem ritkán nagyobbak, mint a súlyból eredők. Az egészséges láb kiváló védekező mechanizmusokkal rendelkezik. A talp alatt speciális ütköző zóna alakult ki. A talp bőre testünk legvastagabb, legellenállóbb része, a talpi bőr alatt speciális szerkezetű zsírszövet osztja el a nyomást és nyeli el a nyíró jellegű erőket. A láb boltozatos szerkezete a nagy erőbehatások során mintegy „kirugózza” a talajjal való ütközéseket. Diabéteszben a neuropathia és az angiopathia miatt a szöveti ischaemia és egyidejű pangás következtében a láb alaptere megváltozik. A diabéteszes láb szindrómában szenvedők lábának körméretei, a láb hosszúságának megtartása mellett kb. 10%-kal nagyobbak az egészségesekénél. Ezért a diabéteszeseknek az extra mély és széles lábbelik javasoltak. A krónikus pangás miatt a szövetek keményebbé válnak, kevésbé rugalmasak, ezért az erőelnyelő képességük jelentősen csökken.

A talpi zsír atrófiája miatt a talp felé előemelkedő csontelemek alatt jelentős mértékben nő a nyomóerő, amely a nyomáspont alatti szövetek másodlagos ischaemiáját okozzák. A fájdalomérzet hiánya miatt a bőr nyomásakor automatikus, reflexesen létrejövő testsúlyáthelyezés elmarad, amely a fekélyképződést elősegíti. A szövetek rugalmatlansága miatt a bőrben és a bőr aljában ébredő nyíróerők eliminálása károsodik, a szövetekre ható nyíróerők nőnek. A bőrre ható nyíróerő-növekedés az egyik oka a bőrön kialakuló clavusoknak. A nyíróerő-növekedés olyan nagymértékű is lehet, hogy akár szövetelhaláshoz is vezethet, amely legtöbbször a bőr aljában kezdődik. Ez magyarázza azt a tényt, hogy a talpi fekélyek gyakran a bőr aljában nagyobb kiterjedésűek, mint a felhamban.

A neuropathia miatt a motoros idegrostok is károsodnak. A lábra ható izom egyensúlya megbomlik. Ennek következtében a talpi izomzat, elsősorban a talpi flexorok beidegzése károsodik. A hosszú flexorok túlsúlyba kerülnek, az ujjak karomállása alakul ki, amely az ujjbegyek és a körmök káros terhelését hozza magával. A nyomás alá került terület nyomástűrő képessége minimális, gyorsan fekélyesedés alakulhat ki. A motoros károsodás következtében a hosszboltozat süllyedhet, az előláb abdukált helyzete miatt a talp középrésze terhelés alá kerül.

### **Infekció kialakulása**

A diabéteszes láb szindróma kórfolyásában az infekció megjelenése jelentősen ronthatja a helyzetet. A szervezet gyulladási reakciója diabéteszben megváltozik, a gyógyulás elhúzódóvá és bizonytalanává válik. A bőr folytonosságának megszakadása, a száraz bőr miatti kis berepedések, fissurák, illetve a lábfejek kialakulása megteremtik az alapot a mikrobák mélybe hatolásának. Az infekció lehet enyhébb, lokalizált, de kialakulhat jelentősebb környéki gyulladás, phlegmone, kompartment szindróma és osteomyelitis is. A láb nyugalomba helyezése, a terhelés megszüntetése, megfelelő antibiotikus kezelés és sebészeti ellátás ellenére is végül kisebb (minor) vagy nagyobb (major) amputáció válhat szükségessé az esetek egy részében.

### **Stádiumbeosztás**

A klasszikus Wagner-féle klasszifikáció [10] hat fokozatot (stádiumot) különít el.

- 0 veszélyeztetett láb, seb nélkül
- 1 felületes fekély, a bőr alatti szövetek nem érintettek
- 2 mély fekély: ín, ízületi tok érintettsége, csontérintettség és tályog nélkül
- 3 mély fekély cellulitisszel/tályoggal, gyakran csontérintettséggel
- 4 lokalizált gangraena előláb vagy sarok tájékon
- 5 egész lábfejet érintő gangraena

A gyakorlati teendők szem előtt tartásával, az infekció és az ischaemiás károsodás súlyosságával összefüggésben négy stádium különíthető el, a stádiumbeosztást az IDSA – Infectious Diseases Society of America [11] nyomán az IDF (International Diabetes Federation) ajánlása [12] is elfogadja és hasznosnak tartja.

0. Veszélyeztetett láb, neuropathia okozta panaszokkal és vizsgálati lelettel, talpi túlnyomásos pontokkal. Infekció nincs, ischaemiás károsodás nincs, fekély nincs. A megelőző tehermentesítésnek és orvosi/podiátriai lábápolásnak ebben a stádiumban kell elkezdődnie.
1. Felületes ulceratio általános tünetek nélkül. A legenyhébb megjelenési forma, lényegét tekintve olyan neuropathiás eredetű fekély, amelyet minimális környéki gyulladás kísér. Az általános tünetek hiányoznak. A leggyakrabban a fokozott nyomásnak kitett felszínen a bőr folytonosságának hiánya észlelhető, a fekély nem terjed a mélybe, a környező gyulladás cellulitisnek felel meg, az elváltozás átmérője nem haladja meg a 2 cm-t. Ischaemiás jelek nincsenek, vagy minimálisak. Az elváltozás gyakran fájdalomtalan, s így a beteg a kezdeti tüneteknek nem tulajdonít jelentőséget.



2. Lábat veszélyeztető, mélybe terjedő ulcus. A lábfejkély áttöri a bőr összes rétegét, s a mélybe terjed. Általában huzamosabb ideje fennálló fejkély kapcsán előrehaladó gyulladással jelek jelennek meg, klinikailag a gyulladás phlegmone, erysipelas, compartment/rekesz szindróma, abscessus vagy osteomyelitis képében mutatkozik. Az infekció súlyos, a láb veszélybe kerül. Az állapotot keringési zavar, különböző mértékű ischaemia kísérheti. Ez utóbbi oka rekesz szindróma is lehet, amelynek felismerése és sürgős kezelése (hosszanti metszéssel feltárás) megfordíthatja a kórfolyamatot. Lymphangitis is jelen lehet. Ebben a stádiumban általános tünetek és gyulladással utaló laboratóriumi jelek (láz, leukocytosis, gyorsult süllyedés, C-reaktív-protein [CRP] emelkedése) is mutatkoznak. Külön érdemes említeni a „diabetic foot attack” tünetegyüttest. Ez vezet leggyakrabban amputációhoz, noha önmagában nem képezi az amputáció abszolút indikációját. Lényege, hogy a neuropathiás talpi fejkély következtében a láb talpi rekeszeiben compartment/rekesz szindróma alakul ki rövid néhány óra alatt. A láb duzzadt, a duzzanat a lábháton nagyobb mértékben mutatkozik, mint a talpi felszínen, holott az állapot lényege a talpi rekeszben akutan kialakuló oedema és nyomásfokozódás, majd következményes szövetelhalás. A diagnózishoz a hagyományos röntgenfelvétel készítése nem elegendő, mivel a lágyrészek állapotáról nem ad információt, ezért CT- vagy MRI-vizsgálat indokolt. A kórisme megállapítása után néhány órán belül feltárást kell végezni az elhalt szövetek kimetszésével. Az időben, megfelelő módon elvégzett feltárással és türelmes sebkezeléssel az amputációk jelentős része megelőzhető.
3. Sepsissel kísért, életet veszélyeztető állapot. A lokális szituációt a kifejezett infekciós és ischaemiás jelek jellemzik. Az elkésztett, vagy elégtelen feltárás fasciitis necrotisanshoz vezet. A legsúlyosabb megjelenési forma, gyakorlatilag sepsis uralja a klinikai képet. Nemcsak a láb, hanem a beteg élete is veszélybe kerülhet. Az amputáció elkerülésére ebben a stádiumban csak speciális centrumban és az intenzív medicina közreműködésével, antibiotikumok parenterális alkalmazásával van remény. Ha nincs igazolt, súlyos, eredendő keringési zavar, a reménytelennek látszó folyamat is visszafordítható.

A jelenlegi egészségügyi szakmai irányelv didaktikai szempontokat is szem előtt tartva először a neuropathia diabetica diagnosztikájával, kezelésével kapcsolatos ajánlásokat fogalmazza meg, majd a perifériás verőérbetegségek terén követendő ajánlásokat összegzi. Ezt követően a társuló további eltérések (ortopédiai jellegű eltérések, infekciók) esetén érvényes ajánlások, majd végül a gondozással és a megelőzéssel kapcsolatos ajánlások lelehetők fel.

### **1.2. A cukorbetegség egyénre szabott, individualizált antidiabetikus kezelési elve – a kezelési célérték, kezelési céltartomány fogalma, a kardiovaszkuláris/renális előnnyel rendelkező készítmények preferálása**

Az egyénre szabott, individualizált antidiabetikus kezelés elve azt jelenti, hogy a vércukorcsökkentő terápia megválasztásakor maximálisan tekintettel kell lenni az adott beteg egyedi körülményeire, tulajdonságaira. A betegközpontú megközelítésből adódik, hogy a kijelölt kezelési célértéket individuálisan kell meghatározni, fenn lehet tartani a korábban sokat hangoztatott glykaemiás kezelés célértékét ( $HbA_{1c} < 7,0\%$ ) általános célként, de arra alkalmas betegnél a kezelési cél lehet ennél szigorúbb (alacsonyabb  $HbA_{1c}$ -érték), illetve idősebb, szövődményekben vagy társbetegségekben szenvedő, rövidebb várható élettartammal rendelkezők esetén sokkal engedékenyebb is (olykor a  $8,0\%$  feletti  $HbA_{1c}$ -célérték is elfogadható). Így helyesebb glykaemiás kezelési célérték ( $HbA_{1c} < 7,0\%$ ) helyett kezelési céltartományról ( $HbA_{1c}$  6,0-8,0%) beszélni. A vércukorcsökkentő terápia megválasztásakor – mérlegelve a beteg egyéni tulajdonságait, kérését – lehetünk szigorúbbak vagy kicsit engedékenyebbek, s minden esetben a választandó gyógyszer előnyeit és alkalmazásának kockázatát kell mérlegelnünk, mielőtt a döntést – a beteggel együtt – meghozzuk [2]. Az antihyperglykaemiás szerek megválasztásában az elmúlt néhány évben jelentős változás következett be, a kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálatok eredményei nyomán. A mérlegelési körülmények között kiemelt jelentőségű vált az adott beteg kardiovaszkuláris és renális kockázatának becslése. A rendelkezésre álló antihyperglykaemiás szerek között preferált készítményekké emelkedtek a kardiovaszkuláris és renális kockázatot csökkentő készítmények (GLP-1-receptoragonisták, SGLT-2-gátlók [13, 14]). Ezt a változást a 2020-ban megújult hazai egészségügyi szakmai irányelv már szerepelteti [2], az új kezelési megközelítés érvényes a diabéteszes láb szindrómában szenvedő cukorbetegre is. Az egyik SGLT-2-gátlóval (a hazánkban nem forgalmazott canagliflozinnal) kapcsolatban kezdetben felmerült, hogy alkalmazása összefüggésben lehet az alsó végtagi minor amputációk gyakoribb előfordulásával. Később ezt az adatot megerősíteni nem tudták, s a csoport többi tagjaival kapcsolatban ezt nem észlelték.

## 2. Rövidítések

|                          |   |
|--------------------------|---|
| <b>ACE:</b>              | angiotenzin-konvertáló enzim  |
| <b>ADA:</b>              | Amerikai Diabetes Társaság (American Diabetes Association)  |
| <b>ARB:</b>              | angiotenzin-receptor-blokkoló (angiotensin receptor blocker)  |
| <b>BMI:</b>              | body mass index, testtömeg index  |
| <b>cAMP:</b>             | ciklusos adenozin-monofoszfát   |
| <b>CRP:</b>              | C-reaktív protein   |
| <b>CT:</b>               | computer-tomographia  |
| <b>DCCT:</b>             | Diabetes Control and Complications Trial  |
| <b>DCCT-EDIC:</b>        | Diabetes Control and Complications Trial – Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications |
| <b>DSA:</b>              | digitalis substractió angiographia  |
| <b>EASD:</b>             | Európai Diabetes Társaság<br>(European Association for the Study of Diabetes)                       |
| <b>eGFR:</b>             | becsült (estimated) GFR (glomeruláris filtrációs ráta)  |
| <b>EKG:</b>              | elektrokardiogram   |
| <b>ESC:</b>              | Európai Kardiológiai Társaság (European Society of Cardiology)                                      |
| <b>GLP-1:</b>            | glucagonszerű peptid-1 (glucagon-like peptide-1)  |
| <b>HbA<sub>1c</sub>:</b> | hemoglobin A1c  |
| <b>HDL:</b>              | high-density lipoprotein  |
| <b>ICT:</b>              | intenzív konzervatív inzulininterápia   |
| <b>IDF:</b>              | Nemzetközi Diabetes Szövetség (International Diabetes Federation)                                   |
| <b>IDSA:</b>             | Amerikai Infektológiai Társaság (Infectious Diseases Society of America)                            |
| <b>IGT:</b>              | csökkent glukóztolerancia (Impaired Glucose Tolerance)  |
| <b>iv.:</b>              | intravénás  |
| <b>IWGDF:</b>            | Nemzetközi Diabéteszes Láb Munkacsoport<br>(International Working Group on the Diabetic Foot)       |
| <b>LDL-koleszterin:</b>  | low-density lipoprotein   |
| <b>LEAD:</b>             | alsóvégtagi verőérbetegség (low extremity arterial disease)   |
| <b>LOPS:</b>             | protektív érzés elvesztése (loss of protective sensation)   |
| <b>MDT:</b>              | Magyar Diabetes Társaság  |
| <b>MRI:</b>              | mágnesesrezonancia-képalkotás (magnetic resonance imaging)  |
| <b>MRSA:</b>             | methicillin-rezisztens <i>Staphylococcus aureus</i>   |
| <b>NEAK:</b>             | Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő  |
| <b>PAD:</b>              | perifériás verőérbetegség (peripheral artery disease)   |
| <b>PET:</b>              | pozitron emissziós tomográfia   |
| <b>PDE3:</b>             | 3-as típusú foszfodiészteráz  |
| <b>RTG:</b>              | röntgen   |
| <b>SGLT-2:</b>           | nátrium-glukóz kotranszporter-2 (sodium-glucose co-transporter-2)                                   |
| <b>SPECT:</b>            | single photon emission computed tomography  |
| <b>TASC:</b>             | TransAtlantic Intersociety Consensus (klasszifikáció)   |
| <b>TcPO<sub>2</sub>:</b> | bőrön keresztül mért szöveti oxigéntenzió<br>(transcutaneous tissue oxygen tension)                 |
| <b>TIA:</b>              | tranzitorikus ischaemiás esemény (Transient Ischaemic Attack)                                       |
| <b>UKPDS:</b>            | United Kingdom Prospective Diabetes Study   |

## 3. Bizonyítékok szintje

A szakmai irányelv ezen a téren az ADA (Amerikai Diabetes Társaság) évek óta használta, évente megújuló, legutóbb 2022-ben közzétett rendszerén nyugszik [15].

### I. szint

Egyértelmű, általánosítható bizonyíték randomizált kontrollált, megfelelően tervezett és vezetett klinikai tanulmányokból, mint pl.

- multicentrikus tanulmányból származó bizonyíték,
- metaanalízisből származó bizonyíték, amely magában foglalja a tanulmányok minősítését is.

Támogató jellegű bizonyítékok kellően kivitelezett, randomizált, kontrollált, megfelelő statisztikai erővel rendelkező vizsgálatokból, pl.

- kellően kivitelezett, egy vagy több intézetben végzett vizsgálatból származó bizonyíték,
- metaanalízisből származó bizonyíték, amely magába foglalja a tanulmányok minősítését is.

### II. szint

Támogató jellegű bizonyíték kellően kivitelezett kohorsz-tanulmányokból, mint pl.

- kellően kivitelezett, prospektív jellegű, vizsgálatból vagy regiszterből származó bizonyíték,
- kellően kivitelezett, metaanalízisből vagy kohorsz-vizsgálatokból származó bizonyíték.

Támogató jellegű bizonyíték kellően kivitelezett esetkontroll tanulmányokból.

### III. szint

Támogató bizonyíték gyengén kivitelezett vagy kontroll nélküli tanulmányokból, mint pl.

- bizonyíték randomizált klinikai tanulmányokból, amelyek esetében egy vagy több nagyobb, illetve három vagy több kisebb módszertani gyengeségből adódóan az eredmények megbízhatósága kétséges,
- bizonyíték obszervációs jellegű vizsgálatból, ahol a befolyásolás lehetősége nagy (pl. történelmi kontrollt használó esetkontroll vizsgálatok),
- bizonyíték esetközlésből vagy néhány esetet felölelő tanulmányból.

Az ajánlást támogató bizonyíték ellentmondásos.

### IV. szint

Szakértői konszenzus vagy klinikai tapasztalat.

## 4. Ajánlások rangsorolása

Az ajánlások rangsorolása az ADA (Amerikai Diabetes Társaság) évek óta használt, lényegében változatlan, legutóbb 2022-ben közzétett rendszerén nyugszik [15].

| Rangsor  | Ajánlások  |
|----------|--|
| <b>A</b> | Az ajánlás I. szintű bizonyítékon nyugszik. A terápia vagy beavatkozás előnyével kapcsolatban általános a szakmai egyetértés. A terápia vagy beavatkozás hatékony, hatásos, előnyös, ezért az javasolt.  |
| <b>B</b> | Az ajánlás II. szintű bizonyítékon nyugszik. A terápia vagy beavatkozás előnyével kapcsolatban kisebb a szakmai egyetértés. A terápia vagy beavatkozás előnyét, hatékonyságát kevesebb bizonyíték támasztja alá. A terápia vagy beavatkozás adható, alkalmazható.                    |
| <b>C</b> | Az ajánlás III. szintű bizonyítékon nyugszik. A terápia vagy beavatkozás előnyével kapcsolatban a szakmai egyetértés nem teljesen egyöntetű. A terápia vagy beavatkozás előnyét, hatékonyságát szerény bizonyíték támasztja alá. A terápia vagy beavatkozás szóba jön, mérlegelhető. |
| <b>E</b> | Csak szakértői állásfoglalás (expert opinion), klinikai tapasztalat áll rendelkezésre (IV. szintű bizonyíték). A terápia, beavatkozás szóba jön. Az aktuális gyakorlat a későbbiekben változhat az újabb bizonyítékok fényében.  |

A bizonyítékok mérlegelése a klinikai döntéshozatalnak csak egy komponensét jelenti. A klinikus mindig egy adott beteget, s nem betegcsoportot kezel. A beteg egyedi sajátosságai (társuló betegségek, életkor, várható élettartam, iskolázottsági szint, mozgáskorlátozottság, s mindenekfelett a beteg kívánsága) olyan körülmények, amelyek az ajánlásokban megfogalmazott kezelési céloktól és terápiás stratégiától való eltéréshez vezethetnek.

A tényeken alapuló orvostudomány számos vonatkozásban megtermékenyítette, szilárd alapokra helyezte az orvoslást [16], közte a diabetológiai betegellátást. Ugyanakkor tudnunk kell arról is, hogy a tényeken alapuló orvostudománynak vannak sajátosságai (árnyoldalai) is [17, 18], s ezekre is tekintettel kell lennünk akkor, amikor egy gyógyszerről vagy eljárásról véleményt formálunk. Összefoglalva, az alábbiakat érdemes szem előtt tartani:

- A tényeken alapuló orvostudomány nélkül az orvosi tevékenység helyessége, indokoltsága bizonytalanabb lenne.
- Nem lehet minden orvosi beavatkozás vagy gyógymód létjogosultságát randomizált, kontrollált klinikai vizsgálattal alátámasztani.
- A betegek ellátása során a betegség patofiziológiai alapjainak ismerete alapvetően szükséges, ennek jelentőségét a tényeken alapuló orvostudomány eredményei sem halványíthatják el.

- A szakmai irányelv sohasem egy adott betegre vonatkozó, mérlegelés nélkül alkalmazandó útmutatás. A beteg egyéni tulajdonságaira mindig tekintettel kell lenni, s a szakmai irányelvtől adott esetben – megfelelő indok alapján és dokumentált módon – el is lehet térni.
- Orvosi döntés előtt az összes körülmény mérlegelése szükséges, a mérlegelés körébe mindig bele kell vonni az adott kérdéssel kapcsolatban rendelkezésre álló bizonyítékokat és az adott beteg/betegség egyedi tulajdonságait/jellegzetességeit is.
- A tényeken alapuló orvostudomány fokozatos térnyerése sohasem iktathatja ki a gondos orvosi mérlegelés szükségességét.

## V. BEVEZETÉS

### 1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indokolása

#### A témakör hazai helyzete

A diabetes mellitus a XXI. század elejének egyik legjelentősebb népegészségügyi problémájává vált és előkelő helyet foglal el a nem fertőző, úgynevezett „civilizációs” betegségek sorában (az ENSZ véleménye szerint világméreteken a 4 egészségügyi közellenség egyike). Az előfordulási adatok továbbra is növekvő tendenciájúak. Az International Diabetes Federation (IDF) legutóbb publikált mérvadó adatai szerint 2021-ben a diabetes világméretű prevalenciája a 20–79 év közötti felnőtt egyének körében 10,5% volt (537 millió cukorbeteg). Ez az előfordulási gyakoriság 2045-re várhatóan 12,2%-ra fog emelkedni (783 millió cukorbeteg), ami a világméretű prevalencia 46%-os növekedését jelenti. A diabetes előfordulása azonos volt férfiak és nők körében, a leggyakoribb előfordulás a 75–79 évesek körében mutatkozott. A 2021-es prevalencia nagyobb volt a városokban (12,2%), mint a vidéken élők körében (8,3%). A prevalencia nagyobb volt a gazdaságilag fejlett (11,1%), mint a gazdaságilag elmaradott országokban (5,5%). A diabetes prevalenciájának 2021–2045 közötti növekedése várhatóan a közepesen fejlett országokban lesz a legkifejezettebb (elérve a 21,1%-ot), szemben a gazdaságilag fejlett és elmaradott országokkal, ahol a várható prevalencia ennél alacsonyabb (12,2% és 11,9%) lesz. A diabetes ellátásával összefüggő világméretű egészségügyi kiadás 2021-ben 966 milliárd USD volt, ez a költség 2045-re várhatóan 1054 milliárd USD-re fog emelkedni [19].

A NEAK (Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő) adatbázis-elemzésén alapuló [20] hazai közlés a nyilvántartott, antidiabetikumot szedő, ismert 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők számát 2014-ben 727 000-nek találta (teljes lakosságra vonatkoztatott gyakoriság 7,3%) [21]. A standardizált prevalencia közel másfél évtized alatt 4,2%-ról 6,4%-ra nőtt, a 60 év feletti lakosság körében az előfordulási gyakoriság 20%-nak adódott. A nyilvántartott (támogatott antidiabetikumot kiváltó) cukorbetegek össz-száma (1-es és 2-es típusú diabetes összesítve) 2014-ben hazánkban 772 000 volt. Miután a 2-es típusú diabetes lappangva fejlődő kórkép, a fel nem ismert (szűrővizsgálattal felderített) esetek száma is magas, irodalmi adatok szerint minden ismert 2-es típusú diabetesre egy adott országban általában ugyanannyi nem ismert diabetesesettel számolhatunk. A 2-es típusú diabetes kórmegelőző állapota (prediabetes) ugyancsak számottevő gyakoriságú [22]. Ha ezeket az adatokat tekintjük, akkor hazánkban kb. másfél-kétmillió ember szenved ismert vagy ismeretlen módon diabetesben, illetve kórmegelőző állapotában.

A diabéteszes láb szindróma hazai előfordulási gyakoriságáról megbízható adatokkal jelenleg nem rendelkezünk. Miután a patogenezisben a neuropathia diabetica kiemelt szereppel rendelkezik, becsült adatokhoz a neuropathia előfordulásának ismeretével juthatunk. Gondot jelent azonban az, hogy a neuropathia diabetica gyakoriságát sem ismerjük megbízható módon. A bizonytalanságnak elméleti okai vannak: az előfordulási gyakoriság függ a vizsgáló módszerek érzékenységtől. Nyilvánvalóan alacsonyabb gyakoriságot kapunk, ha a neuropathia jelenlétét csak a panaszokra és a neurológiai fizikális eltérésekre alapozzuk, s magasabb prevalenciát állapíthatunk meg elektrofiziológiai vizsgálatokkal. Általánosságban véve a neuropathia diabetica megjelenése a diabetestartammal és a tartós anyagcserehelyezettel van összefüggésben: hosszabb betegségtartam és rossz anyagcsere-egyensúly esetén a neuropathiás szövődmény gyakrabban fordul elő. A klinikai gyakorlatban a cukorbetegek kb. 1/3-ában számíthatunk a diabéteszes láb szindróma kialakulásának alapját megteremtő, panaszokat okozó neuropathia diabetica előfordulására [1, 23].

A diabetes mellitus és a perifériás verőérbetegség kialakulása között szoros összefüggés van [8, 24, 25]. A claudicatio intermittens kétszer gyakoribb a cukorbetegéknél, mint az egészséges anyagcseréjű egyéneknél. A rossz anyagcserehelyzet növeli a perifériás verőérbetegség kialakulásának kockázatát (1% HbA<sub>1c</sub>-emelkedés 26%-os kockázatonövekedéssel jár). A nagy amputációk száma ötször-tízszere nagyobb a diabéteszes érbetegcsoportnál, mely összefügg azzal is, hogy az állapotot gyakran szenzoros neuropathia és a fertőzésekkel szembeni csökkent ellenállóképesség kíséri.

A NEAK adatbázisának újabb elemzése szerint a 2-es típusú diabetes növeli az öszmortalitást (nem-diabéteshez viszonyítva) és a kardiovaszkuláris események kialakulását. Kiderült, hogy ez a kockázatonövekedés elsősorban a középkorúak és a nők körében a legkifejezettebb [26, 27]. Nemzetközi összehasonlításban a hazai mortalitási mutatók utóbbi években bekövetkezett előnyös változása egyelőre szerénynek mondható [28].

A diabéteszes láb szindróma világméretekben – köztük hazánkban is – komoly terhet jelent az érintett betegeknek és az egészségügyi ellátó hálózatnak egyaránt [29, 30]. A szövődmény idült, kiújulásra hajlamos jellege, potenciálisan előrehaladó volta végül kisebb vagy nagyobb amputációt tehet szükségessé. Napjainkban a nem traumás eredetű alsó végtagi amputációk 50-70%-át a diabéteszes láb következményeként cukorbetegeken végzik, ezzel összefüggően valahol a világon húsz másodpercenként amputációra kerül egy alsó végtag. Ötéves követés alatt az amputált diabéteszes betegek 28-49%-ában kerül sor az azonos oldali végtag újabb amputációjára, az amputációt követő ötéves halálozás eléri az 50-68%-ot.

Ami a magyarországi amputációs adatokat illeti, a 2004–2019 közötti időszakban elvégzett beavatkozásokról a HUNVASC DATA vizsgálat eredményei adnak tájékoztatást. Ezek alapján az alsó végtagi major amputációra kerültek több mint 50%-a volt cukorbeteg. A cukorbetegek körében végzett ilyen beavatkozás átlagos incidenciája közel 16-szorosa a nem cukorbetegekkel összevetve. A minor amputációt elszenvedettek esetén a cukorbeteg arány közel 80% volt. Bár a 2013-tól kezdődő időszakban, a korábbi évek közel azonos értékeihez képest, az amputációk száma mérsékelt csökkenő tendenciát mutat, több megfigyelés jelzi, hogy a végtagvesztéssel kapcsolatos magyarországi helyzet aggasztó. Ezek: 1. nemzetközi összehasonlításban gyakori előfordulás (2-3-szoros érték), 2. magas (70/30%) comb/lábszár amputációs arány, 3. közel hasonló major/minor amputációs arány, 4. magas és állandó primer major amputációs (érbeavatkozás nélkül történt) arány (átlagosan 74%), valamint 5. gyakori ismétlődő amputációs események (major amputációk esetén 19%, minor amputációk esetén 35%) [31, 32].

#### **A témaválasztás indokolása**

Az epidemiológiai adatok alapján nyilvánvaló, hogy hazánkban a cukorbetegség népbetegség-jellegűnek tekinthető. A diabetes talaján kialakuló diabéteszes láb szindróma ellátását hazánkban a háziorvosok, a diabetológiai szakrendelések, a klinikai kép domináló jellegével összefüggésben angiológusok, érsebészek, intervenció radiológusok, sebészeti, traumatológiai, ritkán ortopédiai szakrendelések végzik. Hazánkban az ortopédiához kötött a legfontosabb megelőző tehermentesítő, a C-5 cipő felírásának a joga. A diabéteszes láb szindrómában szenvedő betegek ellátása számos szakma együttműködését igényli (**4. ábra**).

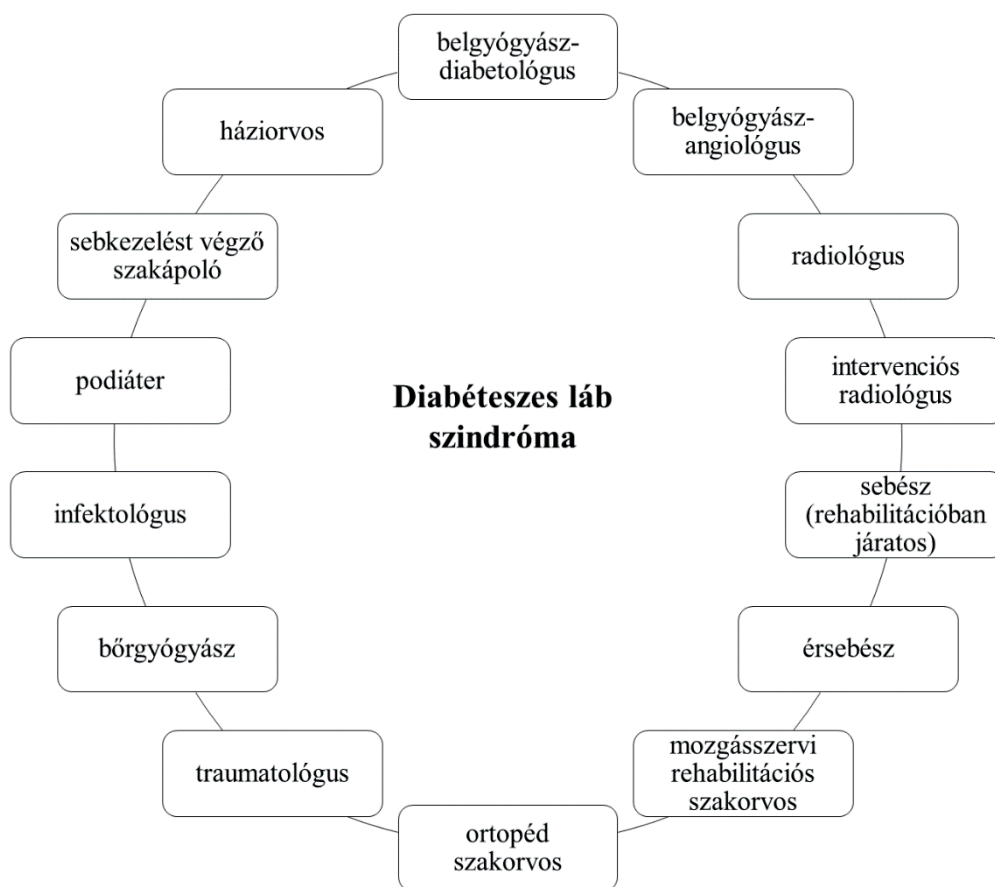
Hazánkban a diabéteszes láb szindróma ellátása néhány lelkes szakember és munkacsoport munkálkodása nyomán indult el [33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42], a betegellátás szervezeti keretei az állami egészségügyi ellátórendszeren belül még mindig csak esetlegesen, további fejlesztést igényel a piramisrendszerű, egymásra épülő hálózat létrehozása [3]. A diabéteszes láb szindróma ellátásáról hazai egészségügyi szakmai irányelv először 2018-ban jelent meg [43]. A fejlesztőcsoport álláspontja szerint az ezt követő években érdemi, országos szintű előrelépésre a diabéteszes láb szindrómában szenvedő betegek ellátása terén még nem került sor.

Az egészségügyi szakmai irányelv a társszerzők álláspontja szerint általános jellegű útmutatások, irányelvek összefoglalására hivatott. Egyes társszakmák feladatainak és kompetenciáinak részletes felsorolása nem lehet a jelenlegi szakmai irányelv szervezete, azok kidolgozása és publikálása a társszakmák feladatát képezi.

A diabéteszes láb szindrómát – a nem teljesen pontos definíció ellenére – a szakmai irodalom önálló klinikai entitásnak, a cukorbetegség speciális, idült szövődményének tartja. Cukorbeteg alsó végtagjain számos más eltérés (varicositas, thrombophlebitis, mélyvénás thrombosis, postthromboticus syndroma, ulcus cruris, lymphoedema, kontakt dermatitis, ekzema, interdigitalis mycosis, mycosis pedis stb.) jelenhet meg önállóan vagy más eltérésekkel egyidejűleg. Ezen eltérések felismerésével és kezelésével leggyakrabban a bőrgyógyászat és a phlebológia szakemberei foglalkoznak. A jelenlegi szakmai irányelv ezen állapotokra nem tér ki, az érdeklődők hazai monográfiákból és egészségügyi szakmai irányelvekből tudnak tájékozódni [44, 45, 46].

Az egészségügyi szakmai irányelv gyógyszerek esetén adagolási ajánlást nem tartalmaz, gyógyszerválasztáskor az adott készítmény alkalmazási előírása a mérvadó. Miután cukorbetegségben gyakori az egyidejű vesefunkciókárosodás, erre a körülményre mindig tekintettel kell lenni a napi dózis megválasztásakor. Az egészségügyi szakmai irányelvben csak a hazánkban regisztrált, elérhető gyógyszerhatóanyagok szerepelnek.

4. ábra. A diabéteszes láb szindróma ellátásában szerepet kapó szakterületek [1]



#### Felhasználói célcsoport

Felnőttkorú (> 18 év) cukorbetegekkel foglalkozó egészségügyi szolgáltatók, akik a diabetes mellitus talaján kialakuló diabéteszes láb szindróma szűrésével, diagnosztizálásával, kezelésével, gondozásával és megelőzésével foglalkoznak. Közvetlen cél a diabéteszes láb szindrómában szenvedő betegek ellátásában jelenleg tapasztalható egyenetlenség és szervezetlenség felszámolása, a több szakmát érintő ellátás gördülékenységének biztosítása. Az ellátás színvonalának emelését, biztonságosságát olyan egységes módszerek ajánlása szolgálja, amelyek megfelelnek a tényeken alapuló orvoslás követelményeinek.

További cél, hogy a jelenlegi ajánlások támpontul szolgáljanak országos és helyi szintű eljárásrendek, folyamatszabályozások (pl. finanszírozás) kidolgozásában.

Hosszú távon cél, hogy a diabéteszes láb szindrómában szenvedő betegek korszerű gondozása az alapellátástól a centrumokig bezárólag a megfelelő kompetenciaszinten megvalósuljon, de meghatározhatóvá váljanak azok a betegutak is, amelyek lehetővé teszik a progresszív betegellátáshoz való akadálytalan hozzáférést.

## 2. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

### Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:

A jelenlegi egészségügyi szakmai irányelv szerves folytatását és naprakész megújítását jelenti a 2018. március 5-én az Egészségügyi Közlöny hasábjain publikált [43] egészségügyi szakmai irányelvnek.

A jelenlegi fejlesztés az alábbi, lejárt érvényességi idejű szakmai irányelv témáját dolgozza fel.

|                           |  |
|---------------------------|--|
| <b>Azonosító szám:</b>    | 002065   |
| <b>Cím:</b>               | A diabéteszes láb szindrómában szenvedő cukorbetegek ellátása felnőttkorban (klinikai kép, diagnosztika, terápia, megelőzés) |
| <b>Megjelenés adatai:</b> | Egészségügyi Közlöny LXVIII. évfolyam 4. szám (2018. március 5.) 547581. oldal   |
| <b>Elérhetőség:</b>       | <a href="https://kollegium.aEEK.hu/">https://kollegium.aEEK.hu/</a>  |



**Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelvekkel:**

A jelenlegi irányelv az alábbi, közzététel időpontjában érvényes hazai egészségügyi szakmai irányelvekkel áll kapcsolatban.

A jelenlegi szakmai irányelv alapvetően egy hazai diabetológiai és egy angiológiai jellegű szakmai irányelvvvel áll kapcsolatban [2, 9].

|                           |   |
|---------------------------|---|
| <b>Azonosító szám:</b>    | 002029  |
| <b>Cím:</b>               | A diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban |
| <b>Megjelenés adatai:</b> | Egészségügyi Közlöny LXX. évfolyam 12. szám (2020. július 16.) 1759–1856. oldal                                   |
| <b>Elérhetőség:</b>       | <a href="https://kollegium.aeek.hu/">https://kollegium.aeek.hu/</a>   |
| <b>Azonosító szám:</b>    | 002167  |
| <b>Cím:</b>               | A perifériás verőér-megbetegedések ellátásáról  |
| <b>Megjelenés adatai:</b> | Egészségügyi Közlöny LXXII. 4. szám (2022. február 28.) 541–593. oldal  |
| <b>Elérhetőség:</b>       | <a href="https://kollegium.aeek.hu/">https://kollegium.aeek.hu/</a>   |

**Kapcsolat külföldi szakmai irányelvekkel:**

A nemzetközi szakmai irányelvek között kiemelt jelentőségű a neuropathia diabetica kérdéskörével foglalkozó Toronto-2010 ajánlás [47], az ADA 2017-ben publikált hasonló témájú szakmai állásfoglalása [48], az IWGDF (International Working Group on the Diabetic Foot) Guidance 2016-ban megjelent közlései [49, 50, 51, 52, 53, 54, 55], és annak 2019. évi megújítása [56, 57], az IDF 2017-ben publikált klinikai ajánlása [12] és a nemzetközi szakértői konszenzus 2021-ben kelt állásfoglalása [58], angiológiai vonatkozásban az Amerikai Érsebészeti, Podiáter és Vaszkuláris Medicina Társaság 2016-ban kiadott ajánlása [59] és az ESC (Európai Kardiológusok Társasága) 2017-ben megjelent szakmai irányelve [60], illetve kardiovaszkuláris betegségek vonatkozásában az ESC 2019. évi szakmai irányelve [61].

A jelenlegi irányelv az alábbi külföldi irányelvek ajánlásainak adaptációjával készült.

|                              |  |
|------------------------------|--|
| <b>Szerző(k):</b>            | Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al.  |
| <b>Tudományos szervezet:</b> | Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group   |
| <b>Cím:</b>                  | Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnosis criteria, estimation of severity, and treatments.  |
| <b>Megjelenés adatai:</b>    | Diabetes Care 2010; 33: 2285-2293.   |
| <b>Elérhetőség:</b>          | <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20876709/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20876709/</a>  |
| <b>Szerző(k):</b>            | Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al.   |
| <b>Tudományos szervezet:</b> | American Diabetes Association  |
| <b>Cím:</b>                  | Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association.  |
| <b>Megjelenés adatai:</b>    | Diabetes Care 2017; 40: 136-154.   |
| <b>Elérhetőség:</b>          | <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27999003/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27999003/</a>  |
| <b>Szerző(k):</b>            | Schaper NC, Van Netten JJ, Apelqvist J, Lipsky BA, Bakker K.   |
| <b>Tudományos szervezet:</b> | International Working Group on the Diabetic Foot:  |
| <b>Cím:</b>                  | Prevention and management of foot problems in diabetes: a Summary Guidance for Daily Practice 2015, based on the IWGDF Guidance Documents.   |
| <b>Megjelenés adatai:</b>    | Diabetes Metab Res Rev 2016; 32 Suppl 1: 7-15.   |
| <b>Elérhetőség:</b>          | <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26335366/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26335366/</a>  |
| <b>Szerző(k):</b>            | IDF (International Diabetes Federation)  |
| <b>Tudományos szervezet:</b> | International Diabetes Federation  |
| <b>Cím:</b>                  | IDF Clinical Practice Recommendations on the Diabetic Foot – 2017. A guide for healthcare professionals.   |
| <b>Megjelenés adatai:</b>    | Brussels, 2017.  |
| <b>Elérhetőség:</b>          | <a href="https://www.idf.org">https://www.idf.org</a> , e-library, guidelines<br><a href="https://www.idf.org/e-library/guidelines/119-idf-clinical-practice-recommendations-on-diabetic-foot-2017.html">https://www.idf.org/e-library/guidelines/119-idf-clinical-practice-recommendations-on-diabetic-foot-2017.html</a> |

|   |  |
|---|--|
| <p><b>Szerző(k):</b><br/> <b>Tudományos szervezet:</b><br/> <b>Cím:</b><br/> <b>Megjelenés adatai:</b><br/> <b>Elérhetőség:</b></p> | <p>Ziegler D, Tesfaye S, Spallone V, Gurieva I, Al Kaabi J, Mankovsky B, et al.<br/> International Expert Consensus<br/> Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations.<br/> Diabetes Res Clin Pract 2021 Sep 20:109063.<br/> <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34547367/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34547367/</a></p>   |
| <p><b>Szerző(k):</b><br/> <b>Tudományos szervezet:</b><br/> <b>Cím:</b><br/> <b>Megjelenés adatai:</b><br/> <b>Elérhetőség:</b></p> | <p>Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, Meissner MH, Loretz L, Zinszer KM, et al.<br/> Society for Vascular Surgery, American Podiatric Medical Association, Society for Vascular Medicine, USA<br/> The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine<br/> J Vasc Surg 2016; 63(2 Suppl):35-215.<br/> <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26804367/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26804367/</a></p>   |
| <p><b>Szerző(k):</b><br/> <b>Tudományos szervezet:</b><br/> <b>Cím:</b><br/> <b>Megjelenés adatai:</b><br/> <b>Elérhetőség:</b></p> | <p>Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al.<br/> European Society of Cardiology, European Society for Vascular Surgery<br/> 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS)<br/> Eur Heart J 2018; 39: 763-816.<br/> <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28886620/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28886620/</a></p> |
| <p><b>Szerző(k):</b><br/> <b>Tudományos szervezet:</b><br/> <b>Cím:</b><br/> <b>Megjelenés adatai:</b><br/> <b>Elérhetőség:</b></p> | <p>Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al.<br/> ESC: European Society of Cardiology, EASD: European Association for the Study of Diabetes<br/> 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD<br/> Eur Heart J 2020; 41: 255-323.<br/> <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31497854/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31497854/</a></p>   |
| <p><b>Szerző(k):</b><br/> <b>Tudományos szervezet:</b><br/> <b>Cím:</b><br/> <b>Megjelenés adatai:</b><br/> <b>Elérhetőség:</b></p> | <p>Rayman G, Vas P, Dhatariya K, Driver V, Hartemann A, Londaal M, et al.<br/> International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF)<br/> Guidelines on use of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes (IWGDF 2019 update).<br/> Diabetes Metab Res Rev 2020; 36 Suppl 1: e3283.<br/> <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32176450/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32176450/</a><br/> IWGDF Guideline on the prevention and management of diabetic foot disease.<br/> <a href="http://www.iwgdfguidelines.org/guidelines">www.iwgdfguidelines.org/guidelines</a></p>   |
| <p><b>Szerző(k):</b><br/> <b>Tudományos szervezet:</b><br/> <b>Cím:</b><br/> <b>Megjelenés adatai:</b><br/> <b>Elérhetőség:</b></p> | <p>Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Hinchliffe RJ, Lipsky BA, et al.<br/> International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF)<br/> Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update).<br/> Diabetes Metab Res Rev. 2020 Mar; 36 Suppl 1: e3266. doi: 10.1002/dmrr.3266.<br/> <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID/32176447">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID/32176447</a>.</p>   |

## VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

### 1. A diabetes mellitus antihyperglykaemiás kezelése

#### Ajánlás1

**Diabéteszben az adott beteg egyéni tulajdonságaihoz igazodó életmódterápia mellett a várhatóan legeredményesebb antihyperglykaemiás kezeléssel tartósan jó anyagcserehelyzet (közel-normoglykaemia) elérésére kell törekedni a micro- és macroangiopathiás szövődmények megelőzése érdekében. (A)**

A jó anyagcserehelyzet elérésének nemcsak aktuális előnyére, hanem késői kedvező utóhatására is számítani lehet. A felnőttkorú 1-es típusú cukorbeteg esetében az intenzív konzervatív inzulinterápia (ICT) az ajánlott kezelési forma. Az intenzív inzulinkezelés többkomponensű kezelési rendszer, melynek célja az egyes étkezések, valamint az étkezésmentes napszakok ideális inzulinszükségletének biztosítása, napjában többször adott inzulin segítségével. A rendszer elengedhetetlen része a rendszeres vércukor-önellenőrzés, valamint azon ismeretek megtanítása és elsajátítása, amelyek lehetővé teszik egy előzetesen beállított alaprendszer életstílusnak és élethelyzeteknek megfelelő, rugalmas alkalmazását.

A DCCT adataiból 1993 óta tudjuk, hogy a tartósan jó anyagcserehelyzetre való törekvés (alacsonyabb HbA<sub>1c</sub>-érték biztosítása) számottevően csökkenti a microangiopathiás szövődmények – köztük a neuropathia diabetica kialakulásának és progressziójának kockázatát 1-es típusú diabéteszben [62]. Ez a ténykedés rövid távon szerény mértékben, hosszabb távon bizonyítottan csökkenti a macroangiopathiás szövődmények kialakulásának és progressziójának kockázatát is [63]. A jobb anyagcserehelyzetnek a micro- és macroangiopathiás szövődmények progresszióját előnyösen befolyásoló hatása az intervenció után évtizedekkel is kimutatható [64], a DCCT-EDIC vizsgálatban megfigyelt jelenséget az irodalom metabolikus memóriának nevezi [65, 66].

A 2-es típusú diabéteszben szenvedő betegek antihyperglykaemiás kezelésének terápiás palettája az elmúlt években sokat változott, az elmúlt néhány évben előtérbe kerültek azok a készítmények (GLP-1-receptoragonisták, SGLT-2-gátlók), amelyek igazoltan kardiovaszkuláris és renális előnnyel rendelkeznek [13, 14].

A UKPDS először 1998-ban igazolta, hogy újonnan felismert 2-es típusú cukorbeteg körében az intenzív kezeléssel elért jobb anyagcserehelyzet (versus konvencionális – leginkább csak diétás előírásokból álló – kezelés) csökkenti a microangiopathiás szövődmények (retino-, neuro- és nephropathia diabetica) kialakulását és progresszióját. A vizsgálat randomizált periódusában a macroangiopathiás szövődmények alakulása terén egyértelmű csökkenést nem lehetett igazolni [67]. A tanulmány zárását követő, 10 évre terjedő obszervációs adatgyűjtésből azonban kiderült, hogy a korai jó anyagcserehelyzet késői kedvező utóhatására is számíthatunk, s ez már a macroangiopathiás szövődmények és a mortalitás statisztikailag értékelhető csökkenésében is megnyilvánult. A jelenséget metabolikus örökség névvel illették az irodalomban, ami szélesebb értelemben vaszkuláris memóriának is nevezhető [68, 69, 70].

#### Ajánlás2

**Diabéteszes láb szindrómában a kezelés sikerességének egyik alapfeltétele a megfelelő glykaemiás kontroll biztosítása. (A)**

A jó anyagcserehelyzet elérhető az adott antihyperglykaemiás kezelés intenzifikálásával, bővítésével, kombinációra való áttéréssel, vagy szükség esetén inzulinra való átállással. A tartósan jó anyagcserekontroll diabéteszben visszaszorítja a neuropathiás és angiopathiás szövődmények, s ennek révén a diabéteszes láb szindróma kialakulását. Az utóbbi évek ismerete alapján az igen nagy, vagy nagy kardiovaszkuláris kockázattal rendelkező cukorbeteg antihyperglykaemiás kezelésének olyan készítményt (is) kell tartalmaznia (SGLT-2-gátlók, GLP-1-receptoragonisták), amelyek bizonyítottan kardiovaszkuláris/renális előnnyel rendelkeznek.

### 2. A kardiovaszkuláris kockázati tényezők kezelése diabéteszben

#### Ajánlás3

**A felnőttkorú cukorbeteg kardiovaszkuláris kockázata igen nagy, vagy nagy, ezért a megnövekedett kockázatot igazolt módon csökkentő gyógyszeres kezelést a terápiába be kell építeni. (A)**

A VIII. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia (2020. nov. 27.) [71] kockázatbesorolása alapján a diabétes mellitus (1-es és 2-es típus) és célszervkárosodás (pl. proteinuria/albuminuria) vagy legalább három major kockázati tényező jelenléte, illetve 20 évnél régebben fennálló 1-es típusú diabétes igen nagy kardiovaszkuláris kockázatot jelent. Hasonlóképpen igen nagy kardiovaszkuláris kockázatot jelent a klinikailag igazolt vagy képalkotó eljárással dokumentált atherosclerotikus koronária, cerebrális, perifériás verőérbetegség (korábbi myocardialis infarctus,

iszkémiás stroke, TIA (tranzitorikus cerebralis esemény), aorta aneurysma, claudicatio intermittens, koronária/carotis/perifériás revaszkularizációs beavatkozás, nem traumás végtagamputáció). Nagy kardiovaszkuláris kockázatú minősítést kap minden olyan cukorbeteg (a nagy kockázatoktól mentes, fiatal, 1-es típusú betegek kivételével), akiknél a diabétesz legalább 10 éve fennáll vagy major kockázati tényező van jelen. A  $\leq 0,9$  boka-kar index szintén nagy kardiovaszkuláris kockázatot jelent. Közepes kardiovaszkuláris kockázatot jelent, ha a diabétesz 10 évnél rövidebb ideje áll fenn, nincs egyéb kockázati tényező, és az életkor  $< 35$  év (1-es típus esetén), illetve  $< 50$  év (2-es típus esetén). A kardiovaszkuláris kockázat alapján az érintett betegeknél a szakmai ajánlásoknak megfelelően thrombocytáaggregáció-gátló (aszpirin/clopidogrel) és lipidcsökkentő (alap esetben sztatin) terápiát kell indítani, kezelendő a társuló hypertonia is (ACE-gátló vagy ARB készítménnyel). Az életmód-terápia terén a diétás előírások betartásának, a rendszeres mozgásnak, fizikai aktivitásnak nagy jelentősége van, az esetleges dohányzás abbahagyása alapvető fontosságú [71].

#### Ajánlás4

##### **A 2-es típusú diabéteszben szenvedő cukorbetegek kardiovaszkuláris kockázatot csökkentő kezelése a neuropathia diabetica kialakulásának megakadályozása/csökkentése érdekében is indokolt. (B)**

Egyre több adat szól amellett, hogy 2-es típusú diabéteszben a neuropathia diabetica kórfejlődésében jelentőséggel bírnak a klasszikus kardiovaszkuláris kockázati tényezők is [72], ezért ezek előnyös befolyásolása ebből a szempontból is javasolt.

### 3. A neuropathia diabetica felismerése és terápiája

#### Ajánlás5

##### **A neuropathia diabetica okozta alsó végtagi panaszokat és klinikai jeleket a kórelőzményi adatok gondos felvételével, fizikális vizsgálattal és alapvizsgálati módszerként használt kalibrált hangvilla vagy monofilamentum segítségével kell tisztázni. (A)**

Panaszokat okozó neuropathiás szövődménnyel 1-es típusú diabéteszben a betegség felismerését követő első években nem találkozunk. Ettől eltérően, újonnan felismert 2-es típusú cukorbetegekben neuropathiára utaló vizsgálati eltérés, vagy neuropathiás panasz már jelen lehet a betegség felismerésekor. Sőt, neuropathia diabetica a 2-es típusú diabétesz kórmegeelőző állapotában (IGT: csökkent glukóztolerancia esetén) is jelen lehet [73]. A neuropathiás szövődmény érintheti a somaticus (sensoros és/vagy motoros működést biztosító) innervációt, de károsodások alakulhatnak ki az autonóm (kardiovaszkuláris, gastrointestinalis, urogenitalis) idegrendszeri funkciók működésében, illetve zavart szenvedhetnek bizonyos élettani folyamatok (vasomotor és sudomotor funkciók, hypoglykaemia-érzet) is.

Az alapvető diagnosztikai módszereket házi orvosi, diabetológiai, belgyógyászati szinten, a rendszeres cukorbeteg-gondozás során meg lehet valósítani. Alapellátási szinten a felismerést segítheti a DN4 kérdőív, amely a világhálón szabadon hozzáférhető. Ritkább, diagnosztikai gondokat okozó esetekben nélkülözhetetlen a neurológussal történő konzultáció és a bonyolultabb vizsgálatok elvégzése, ezért ilyenkor célszerű a beteget neuropathiával foglalkozó centrumba vagy fekvőbeteg-intézménybe irányítani.

(DN4 kérdőív: [https://img.hazipatika.com/topics/neuropatias\\_fajdalom/dn4\\_kerdoiv.pdf](https://img.hazipatika.com/topics/neuropatias_fajdalom/dn4_kerdoiv.pdf).)

A leggyakrabban előforduló kórformát jelentő perifériás, distalis típusú, sensoros vagy sensomotoros polyneuropathia diabetica a beteg panaszai alapján könnyen felismerhető, ezért a diagnózis az esetek nagy részében a beteg alapos kikérdezését és fizikális vizsgálatát követően már megalapozottan gyanítható. A kórisme megállapítását segíti a vibrációérzés csökkenésének azonosítása kalibrált hangvilla segítségével. A hazai gyakorlatban a 128 Hz-es Rydel-Seiffer féle hangvilla használatos, amellyel a vibrációérzés (mélyérzés [pallaesthesia]) zavara könnyen detektálható. A gondozási gyakorlatban további, egyszerű vizsgáló módszert jelent a 10 g súlyú Semmes-Weinstein monofilamentum használata, melynek segítségével a talpak területén a protektív érzés könnyen vizsgálható. Az autonóm neuropathia jelenléte a kardiovaszkuláris reflextesztekkel, a sudomotor zavar Neuroteszt segítségével vizsgálható a legkönnyebben. Miután a polyneuropathia diabetica alapvető jelentőséggel bír a diabéteszes láb szindróma kialakulásában, a diabétesz felismerésekor, illetve a beteg első megjelenésekor a teljes körű fizikális vizsgálathoz hozzátartozik a láb vizsgálata (talp, keratosisok, deformitások, onychogriphoticus körmök – melyek alatt gyakran gennyes góccok vannak –, gombás fertőzés jelenléte, neuropathia ellenőrzése, perifériás artériák tapintása (bizonytalan esetben a Doppler index meghatározása), amely a gondozás során legalább évente egy alkalommal megismétlendő. Minél korábbi stádiumban vizsgálni kell a talpi nyomáeloszlást (podobarográfia), a kritikus talpi nyomáspontok tehermentesítése érdekében. Ennek technikai feltételei azonban jelenleg még nem mindenütt

állnak rendelkezésre. A vizsgálatnak nagy a jelentősége, mert egy pozitív túlterhelési pont igazolása a neuropathia mértékétől függetlenül is tehermentesítő cipő (C-5) és ortézis (j-10 TTT) ellátást indokol.

A neuropathia diabetica pontosabb kóriszmézése érdekében – elsősorban differenciáldiagnosztikai szempontokat szem előtt tartva – indokolt lehet bonyolultabb, megfelelő műszerezettséget és szakértelmet igénylő vizsgálatok végzése is. Idetartoznak az elektrofiziológiai vizsgálatok, a Neurometerrel, a CASE IV műszerrel végzett vizsgálatok, a Medoc rendszer, illetve a punch bőrbíopszia [74]. A Toronto-2010 nemzetközi ajánlás nemcsak klinikai, hanem epidemiológiai jellegű vizsgálatokban is az elektrofiziológiai vizsgálatok elvégzését tartja indokoltnak [47].

#### **Ajánlás6**

##### **A neuropathia diabetica okozta panaszok és idegrendszeri deficittünetek alfa-liponsav parenteralis vagy per os adásával csökkenthetők. (A)**

Az alfa-liponsav hatékonyságát szabadgyökfogó aktivitása, antioxidáns hatása magyarázza [75, 76, 77]. Klinikai hatékonyságát több randomizált, kontrollált tanulmányban igazolták [78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85]. A hazai gyakorlatban a naponta kis infúzióban adott parenteralis terápiát a súlyosabb panaszok kezelésében, a per os kezelést széles körben hasznosítjuk. A készítmény jól tolerálható.

#### **Ajánlás7**

##### **A polyneuropathia diabetica egyes kóros vizsgálati paraméterei és tünetei benfotiaminnal vagy benfotiamint is tartalmazó B-vitamin kombinációval javíthatók. (C)**

A benfotiamin a tiamin lipidoldékony változata, biológiai hasznosulása jobb, mint a tiaminé [86, 87, 88]. A benfotiamin adagolása experimentális diabéteszben hatékonyan bizonyult a transzketoláz-enzim aktiválásában, illetve a hexózamin út, a késői glikációs végtermékek, a protein-kináz-C és az NF-kappa-B aktiválódás gátlásában is [89, 90]. A szakmai érdeklődés a benfotiaminnal kapcsolatban megsokszorozódott azt követően, hogy Brownlee a diabétesz idült szövödményeinek megelőzésében a benfotiaminnak centrális szerepet tulajdonított [90]. A benfotiaminnal végzett, kontrollált, nagyobb esetszámú, hosszabb követési idejű klinikai vizsgálatok azonban egyelőre hiányoznak. A benfotiaminnal, illetve benfotiamint is tartalmazó B-vitamin kombinációval egyelőre csak kisebb pilot-tanulmányok, illetve egy fázis-III vizsgálat eredményei állnak rendelkezésre [91, 92, 93, 94]. A készítmények jól tolerálhatók.

#### **Ajánlás8**

##### **A panaszokat okozó perifériás polyneuropathia tüneti kezelésében helye van gabapentin, pregabalin, duloxetin, vagy triciklikus antidepresszáns adásának, mert alkalmazásuk során a kellemetlen panaszok, elsősorban a fájdalom csökken. (A)**

A tüneti kezelésben használatos készítmények az érintett betegek panaszait enyhíthetik, de hatásuk kifejlődése független a neuropathia kórfejlődésben szerepet kapó patomechanizmustól. A gabapentin membránstabilizáló antiepileptikum, neuropathia diabeticaiban inkább a magasabb dózisok hatásosak, fájdalmas neuropathiában használatos. A pregabalin a gabapentin továbbfejlesztett változata, szintén fájdalmas neuropathiában érdemes alkalmazni. A duloxetin kettős re-uptake gátló, használatát fájdalommal járó neuropathia diabetica kezelésére regisztrálták, a készítmény azonban a depresszió enyhítésére is használható az alkalmazási előírás szerint [75, 76, 77]. A triciklikus antidepresszáns a nemzetközi ajánlásokban alapvető szerként szerepel.

#### **Ajánlás9**

##### **Alfa-liponsav vagy benfotiamin és a tüneti terápia (gabapentin, pregabalin, duloxetin, triciklikus antidepresszáns) kombinálása szóba jön a neuropathia diabetica jobb terápiás eredménye érdekében. (E)**

A kombinált terápia elméletileg helytálló, a gyakorlatban is alkalmazott kezelési forma. Indokoltsága azonban ma egyelőre csak szakértői véleménynek minősül [76].

#### **4. Az alsóvégtagi verőérbetegség (LEAD) felismerése, kezelése**

##### **Ajánlás10**

##### **A láb megtekintése, a perifériás pulzusok ellenőrzése a LEAD szempontjából veszélyeztetett egyének, így a cukorbetegség körében is indokolt. (A)**

A LEAD szempontjából veszélyeztetett egyének kórelőzményi adatai között nem csak az alsó végtagi panaszokra, hanem más területek esetleges ateroszklerotikus elváltozásával összefüggésben álló tünetekre és előzményi adatokra (angina pectoris, infarctus myocardi, TIA, stroke) is rá kell kérdezni. A beteget fekvő helyzetben, a végtagokat ruhától

mentesen kell vizsgálni. A bőr színezete, hőmérséklete, a szőrzet jellege, a körmök állapota, sebek jelenléte vagy gyógyult sebek nyomai sok információt szolgáltathatnak. Minden esetben meg kell tapintani a perifériás pulzusokat (az alsó végtagokon: arteria femoralis, poplitea, tibialis posterior, dorsalis pedis), értékelni kell a pulzáció jellegét (0: nem tapintható, 1: gyengén tapintható, 2: jól tapintható) és az ellenoldali ugyanazon arteria pulzációjához való viszonyt. Az alsó végtagi panaszok neuropathiás vagy angiopathiás eredete elkülönítésében egyszerű anamnesztikus adatok és vizsgálati leletek segítenek bennünket (**1. táblázat**).

**1. táblázat.** A neuropathiás és az angiopathiás eredetű diabéteszes láb elkülönítése a klinikum és a tájékoztató vizsgálatok alapján [1]

|   | <b>Neuropathia diabetica</b>                         | <b>Angiopathia diabetica</b>                           |
|---|--|--|
| <b>A láb tapintata, a bőr hőmérséklete</b>              | meleg, száraz  | hideg, hűvös, sápadt                                   |
| <b>Panaszok jelentkezése</b>                            | nyugalomban  | járáskor<br>(előrehaladott esetben már nyugalomban is) |
| <b>Perifériás pulzus</b>                                | tapintható   | nem tapintható vagy nem elnyomható                     |
| <b>Érzészavar</b>                                       | van  | nincs  |
| <b>Ínreflexek</b>                                       | nem válthatók ki                                     | kiválthatók  |
| <b>A károsodás jellege</b>                              | trophicus zavar a talpon a nyomásnak kitett helyeken | szövetelhalás az acrákon                               |
| <b>Boka-kar index</b>                                   | normális (1,0–1,4)<br>határérték (0,91–0,99)         | kóros ( $\leq 0,9$ vagy $> 1,4$ )*                     |
| <b>Kalibrált hangvilla teszt<br/>Monofilament teszt</b> | kóros  | normális   |

\* a  $\leq 0,9$  érték obliteratív folyamatra, a  $> 1,4$  érték Mönckeberg-sclerosisra utal

### Ajánlás11

**Claudicatio intermittens esetén vaszkuláris fizikális vizsgálat szükséges, beleértve a boka-kar index meghatározását. (A) Diabéteszben szenvedő vagy mozgásában korlátozott egyének körében maszkírozott LEAD lehetőségével is számolni kell, ezért ilyen esetekben indokolt a boka-kar index vizsgálata. (A)**

A terheléssel létrehozott ischaemia egy adott izomcsoportban diszkomfort érzést, fájdalmat generál. Nyugalomban a vérellátás jobb lesz, s ennek révén a panaszok oldódnak. A tibialis és poplitea arteriák szűkülete/elzáródása a lábszár fájdalmához vezet, de jelentkezhet fájdalom és zsidbadás a lábfejben is. A femoralis arteriák szűkülete/elzáródása emellett a comb területén, az iliaca arteriák szűkülete/elzáródása a csípőtájékon, a far izomzatában is fájdalmat okoz. A vaszkuláris fizikális vizsgálat magába foglalja az elérhető összes artéria tapintását, az esetleges érzőrejek hallgatózással történő felismerését. A fizikális vizsgálat a boka-kar index meghatározásával egészül ki. A boka-kar indexet egységesen kell értékelni: nem komprimálható erek 1,4 felett (Mönckeberg-sclerosis jele lehet), normál érték 1,00–1,40, határérték: 0,91–0,99, kóros 0,90 vagy ez alatt. A boka-kar index meghatározását Doppler-elven működő műszerrel javasolt kivitelezni, mert az oscillometriás elven működő mérőeszközök érzékenysége ebben a betegpopulációban alacsonyabb. A járástávolság objektív megítélésére járópad-terhelési teszt ajánlott [95, 96].

Kóros pulzustapintási adatok és kóros boka-kar index igazolása esetén következő lépésként képalkotó vizsgálatok indokoltak a macroangiopathia szintjének lokalizációja és a revaszkularizációs terápia tervezése érdekében. Képalkotó vizsgálatként elsősorban color duplex ultrahang és digitalis substractiós angiographia (DSA) (vesekárosodott betegeknek széndioxid-angiographia), esetleg CT/MRI angiographia választható. Ezt követően vaszkuláris team tud dönteni a további revaszkularizációs stratégiáról.

A kontrasztanyag vaszkuláris képalkotó vizsgálat előtt, a laktacidózis veszélye miatt, a metformin teljes elhagyása javasolt a vizsgálat előtt 24 órával. A terápia csak a vizsgálat után 48 órával adható vissza, amennyiben a vesefunkció nem romlott.

Maszkírozott LEAD kialakulására neuropathia diabetica jelenléte és/vagy bármilyen eredetű mozgáskorlátozottság esetén számíthatunk. Ilyen esetekben a jelenlévő LEAD ellenére típusos claudicatio intermittens nem alakul ki (a neuropathia okozta érzéskiesés, illetve a megfelelő terhelhetőség hiánya miatt), ezeket az eseteket a boka-kar index meghatározásával ismerhetjük fel.



Kóros pulzustapintási adatok és normál, vagy határérték, illetve magas boka-kar index esetén mérlegelendő, hogy a mediakalcifikáció miatt esetleg elfedett LEAD kimutatására, következő lépésként, lábujj-kar index, Doppler-görbeanalízis és/vagy szöveti oxigénszint (TcPO<sub>2</sub>) meghatározása, vagy alsó végtagi artériás color duplex UH vizsgálat történjen [97]. Ezeknek a vizsgáló módszereknek az elérhetőségét a diabéteszes láb szindróma ellátásával foglalkozó nagyobb centrumokban indokolt biztosítani.

A boka-kar index meghatározása minden cukorbeteg esetében indokolt akkor, ha a kardiovaszkuláris kockázat nagy vagy igen nagy. Szövődménymentes esetben az ismételt mérés a beteg általános kardiovaszkuláris kockázati státusától függően 1-2 évenként jön szóba.

A beteg ellenőrzése neuropathiával szövődött LEAD esetén negyedévente, korábbi fekély vagy amputáció esetén – állapottól függően – 1-2 havonként javasolt.

A végtagamputáció kockázatának becslésére különböző kockázatbecslő rendszerek ismeretesek, a legújabbat 2014-ben közzétették [98]. Az úgynevezett Wifl osztályozás három fő tényezőt vesz figyelembe (W=wound [seb], I=Ischaemia [keringési zavar], I=foot Infection [láb infekciója]). Pontozásos rendszer (0=nincs, 1=enyhe, 2=közepes, 3=súlyos status) alapján, táblázatban található meg a végtagamputáció 1 éven belüli kockázatának a mértékei (nagyon kicsi, kicsi, közepes mértékű, nagy kockázat). Ez a kockázatbecslő módszer az alábbi betegcsoportok/tünetek esetén használható:

- ischaemiás eredetű nyugalmi fájdalom a lábfej területén (boka/kar index < 0,40, bokanyomás < 50 Hgmm, lábujjnyomás < 30 Hgmm, TcPO<sub>2</sub> < 30 Hgmm),
- diabéteszes lábfekély,
- ≥ 2 hétig nem gyógyuló lábszár- vagy lábfekély,
- a lábszár vagy lábfej bármely részének gangraenája.

A Wifl kockázatbecslő rendszert és az amputációs kockázat értékelését a könnyebb áttekinthetőség kedvéért táblázat formájában is feltüntetjük (**2. táblázat, 3. táblázat**).

**2. táblázat.** Wifl (Wound, Ischemia, and foot Infection) kockázatbecslő rendszer [98]

**Szöveti károsodás – seb (W)**

| Fokozat   | Fekély   | Gangréná  |
|---|--|---|
| <b>0</b>  | nincs  | nincs   |
| Klinikai leírás: szöveti károsodás nincs.   |  |   |
| <b>1</b>  | Felszínes kis seb az alsó végtag disztális területén, de a lábon, a sebben csont nem látható, kivéve esetleg a disztális percn.      | nincs   |
| Klinikai leírás: minor szöveti károsodás, ami kezelhető (1-2 lábujjamputáció, vagy bőrátültetés).   |  |   |
| <b>2</b>  | Mélyebb fekély, amelyben csont, ízület, ín láthatóvá válhat, a sarok nem érintett; felszínes sarokfekély csontérintettség nélkül.    | lábujjakra korlátozódó  |
| Klinikai leírás: major szövetkárosodás, amely kezelése több (≥ 3) lábujjamputációjával, vagy transzmetatarzális amputációval jár bőrátültetéssel, vagy anélkül. |  |   |
| <b>3</b>  | Kiterjedt mélyfekély, ami a lábujjakat vagy a lábközép területét érinti, mély sarokfekély a sarokcsont érintettségével vagy anélkül. | Kiterjedt gangréná a lábujjak és/vagy lábközép területén, sarkon a sarokcsont érintettségével vagy anélkül. |
| Klinikai leírás: kiterjedt szöveti károsodás, amelynek kezelése csak komplex lábrekonstrukcióval, sebkezeléssel, bőrátültetéssel valósítható meg.               |  |   |

**Ischaemia (I)**

| Fokozat | Boka-kar index | Bokanyomás  | Öregujjnyomás, szöveti oxigénnyomás (TcPO2) |
|---------|----------------|-------------|---|
| 0       | ≥ 0,8          | > 100 Hgmm  | ≥ 60 Hgmm                                   |
| 1       | 0,6–0,79       | 70–100 Hgmm | 40–59 Hgmm                                  |
| 2       | 0,4–0,59       | 50–70 Hgmm  | 30–39 Hgmm                                  |
| 3       | ≤ 0,39         | < 50 Hgmm   | < 30 Hgmm                                   |

**Infekció (foot Infection)**

| Fokozat | Klinikai jellemzés   |
|---------|--|
| 0       | Nincs infekciós tünet, klinikai jel.   |
| 1       | Infekció, aminek jelenlétét az alábbi tényezőkből legalább 2 valószínűsíti:<br>– lokális duzzanat, induráció<br>– fekély környéki erythema (0,5–2 cm)<br>– lokális érzékenység, fájdalom<br>– lokális melegség<br>– purulens váladékozás.<br>A lokális fertőzés kizárólag a bőrt és a bőralatti kötőszövetet érinti, mélyebbre való terjedés nincs. Nincs szisztémás infekciós jel. A gyulladás egyéb lehetséges okai (köszvény, Charcot-láb, vénagyulladás, trauma) kizárandók. |
| 2       | Lokális infekció, lásd 1. fokozat, azonban az erythema > 2 cm vagy mélyebb rétegek érintettek (tályog, szepszis, osteomyelitis, fasciitis). Nincs szisztémás infekciós jel.  |
| 3       | Lokális infekció, amihez szisztémás infekciós jel társul:<br>– hőmérséklet < 36 °C, vagy > 38°C<br>– pulzusszám > 90/perc<br>– légzésszám > 20/perc, vagy PaCO <sub>2</sub> < 35 Hgmm<br>– fehérvérsejtszám > 12.000 G/l, vagy < 4000 G/l, vagy > 10% stab jelenlét.   |

**3. táblázat.** Az amputációs kockázat értékelése a Wifl kockázatbecslő rendszer alapján [98]

|     | Ischemia – 0 |     |     |     | Ischemia – 1 |     |     |     | Ischemia – 2 |     |     |     | Ischemia – 3 |     |     |     |
|-----|--------------|-----|-----|-----|--------------|-----|-----|-----|--------------|-----|-----|-----|--------------|-----|-----|-----|
| W-0 | VL           | VL  | L   | M   | VL           | L   | M   | H   | L            | L   | M   | H   | L            | M   | M   | H   |
| W-1 | VL           | VL  | L   | M   | VL           | L   | M   | H   | L            | M   | H   | H   | M            | M   | H   | H   |
| W-2 | L            | L   | M   | H   | M            | M   | H   | H   | M            | H   | H   | H   | H            | H   | H   | H   |
| W-3 | M            | M   | H   | H   | H            | H   | H   | H   | H            | H   | H   | H   | H            | H   | H   | H   |
|     | fI-          | fI- | fI- | fI- | fI-          | fI- | fI- | fI- | fI-          | fI- | fI- | fI- | fI-          | fI- | fI- | fI- |
|     | 0            | 1   | 2   | 3   | 0            | 1   | 2   | 3   | 0            | 1   | 2   | 3   | 0            | 1   | 2   | 3   |

VL – nagyon kicsi kockázat; L – kicsi kockázat; M – közepes mértékű kockázat; H – nagy kockázat

**Ajánlás12****Az alsó végtagi keringés klinikailag jelentős zavara esetén revaszkularizációra (endovaszkuláris vagy sebészeti kezelésre) kell törekedni. (A)**

Minden esetben mérlegelendő a revaszkularizáció akkor, amikor az alsó végtagi keringés jelentős zavara észlelhető (Wifl amputációs kockázat értékelése alapján közepes mértékű vagy nagy kockázat, lásd 3. táblázat), és beavatkozástól funkciójavulás várható [24, 25].

Napjainkban a beavatkozások egyre nagyobb számban endovaszkuláris módon történnek, elsősorban rövidebb szakaszú szűkület/elzáródás esetén. Hosszabb elzáródás, illetve kiterjedt szövetkárosodás esetében az endovaszkuláris beavatkozások ellenére is alacsonyabb a gyógyulási arány és gyakoribb az ismételt beavatkozás szükségessége. Hosszabb elváltozások (TASC type D típusú femoro-poplitealis elzáródás) műtéti megoldása esetén autológ vénás graft használata tűnik előnyösebbnek [99, 100].

Gondosan mérlegelendő az egyéb érterületek esetleges keringési zavara, társbetegségek jelenléte. Gondosan és erélyesen kell kezelni az infekciókat, el kell távolítani a károsodott, fertőzött szöveteket, mivel fennállásuk esetén 1/3-ra csökken az esély a sebgyógyulásra az eredményes intervenció ellenére is [101, 102]. Mindig figyelni kell differenciáldiagnosztikai körülményekre (gerincbetegségek, ízületi elváltozások), illetve műtéti abszolút vagy relatív kontraindikációkra.

Gangréna jelenléte esetén gondolni kell rekesz/compartment szindrómára, ilyenkor a mélyszöveti infekció okoz keringési zavart; ezek az esetek sürgős ellátást igényelnek.

A revaszkularizációs beavatkozás indikációját, módját ideális esetben vaszkuláris team dönti el.

Válogatott – intervencióra nem alkalmas – esetekben célzott diagnosztikai vizsgálatok eredménye alapján prostanoid infúzió adása erre specializált központokban megkísérelhető, bár a terápia kimenetele bizonytalan. Szeptikus esetekben ennek a kezelésnek nincs helye, mert progresszióhoz vezethet.

### **Ajánlás13**

**Claudicatio intermittens esetén első kezelésként ellenőrzött tréning ajánlott. (A) Amennyiben ennek feltételei hiányoznak, akkor nem ellenőrzött tréning válik szükségessé. (A)**

A fizikai tréning, a dinamikus mozgás mikéntje igazodik a beteg egyéni tulajdonságaihoz. Legalább heti 3 alkalommal, kb. 30 percre tartó, a maximális fájdalmat megközelítő tréning javasolt 3-6 hónapon keresztül. Várható a fájdalom nélküli járástávolság és a maximális járástávolság érdemi növekedése. A tréning ne terhelje a neuropathiás lábat, mert az súlyos szövödményekhez vezethet. Infekció jelei esetén a tréning kerülendő. Az ellenőrzött tréning során figyelemmel kísérik a szisztémás keringést (EKG, vérnyomásmérés), a tréninget szakember irányítja. Miután ennek elérhetősége hazánkban korlátozott, általában csak otthoni, előírással irányított fizikai tréningre van mód a betegek többségénél (ami a gyakorlatban rendszeres, kb. 30 percre tartó sétálás tanácsolását jelenti), ennek eredményessége azonban elmarad az ellenőrzött tréning mögött [103].

### **Ajánlás14**

**Cilostazol ajánlott a claudicatos tünetek enyhítésére és a járástávolság növelésére, amennyiben adásának nincs kontraindikációja. (A)**

A napjainkban leghatékonyabbnak tartott készítmény, a cilostazol a 3-as típusú foszfodiészteráz (PDE3) enzim szelektív gátlásával emeli az intracelluláris cAMP-szintet, ami az intracelluláris kalciumszint csökkenésén keresztül vazodilatációt eredményez és csökkenti az érfali simaizomsejt-proliferációt. A trombocytá cAMP-szint növelésével a vérlemezke-aktivációt és -aggregációt is gátolja. A cilostazol előnyös lipidhatással is rendelkezik, mivel csökkenti a plazmatriglicerid szintjét és emeli a HDL-koleszterin koncentrációját.

A cilostazol diabetesben a járástávolság, a funkcionális stádium, az életminőség és a revaszkularizáció prognózisának javítása mellett a lábfejkélyek megelőzésére és transcutan oxigénnyomás emelésére is hatékonyan bizonyult. A cilostazol legalább 4 hónapig kell szedni ahhoz, hogy az adott beteg esetében a hatékonyság megítélhető legyen, mivel ezalatt a járástávolság folyamatosan nő. Leggyakoribb mellékhatása a fejfájás, palpitió és hasmenés. A cilostazol ellenjavallt szívelégtelenségben, kettős trombocitaaggregáció-gátló vagy antikoaguláns + trombocitaaggregáció-gátló kezelés mellett és súlyos veseelégtelenség (GFR < 25 ml/min) esetén [104, 105, 106, 107].

### **Ajánlás15**

**Sulodexid-terápia megfontolható a claudicatiós panaszok enyhítésére és a járástávolság növelésére. (C)**

A konzervatív kezelés részeként megkísérelhető adása, tablettá formájában rendelkezésre álló készítmény, a járástávolságot növeli [108].

### **Ajánlás16**

**Pentoxifyllin kezelés megfontolható a claudicatiós panaszok enyhítésére és a járástávolság növelésére. (C)**

Korábban hazánkban népszerű kezelési forma volt (kúraszerű infúziós kezelésként, vagy per os tartósan adagolva), amelynek hatékonyságát illetően az irodalom ellentmondásos [109]. Járástávolságot növelő hatása elmarad a cilostazol mögött [110].

Acut, subcut lábsebek kezelésének tengelyében kúraszerű infúziós kezelés nem állhat.

## 5. A neuropathiás talpi fekély kezelése, a tehermentesítés jelentősége

### Ajánlás17

#### Neuropathiás talpi fekély esetén a gyógyuláshoz a láb tartós tehermentesítése szükséges. (A)

Talpi fekély gyógyulása/javulása csak tartós tehermentesítés esetén képzelhető el. Ehhez gipszrögzítés, vagy testtávolsági segédeszközök (mankó, járókeret, kerekesszék) és testközeli eszközök („kötöző papucs”/felezett talpú lábbeli, védőcipő, ortézisek) állnak rendelkezésre. Diabéteszes lábproblémákkal küzdő cukorbeteggek számára fontos a megfelelő, kemény-, gördülőtalpas speciális formájú lábbeli (C-5), és a talpi nyomásviszonyokat kiegyenlítő, teherelosztó, tehermentesítő, totálkontakt lábágy (j-10 TTT ortézis), melyeket társadalombiztosítási támogatással évente egyszer lehet a betegek számára felírni, megadott feltételek esetén [38, 39, 111, 112]. A technikai kivitelezésben, rehabilitációban járatos szakemberek, illetve ortopéd-szakrendelések segítségét kell ma igénybe venni. Előrelépést jelentene a továbbiakban ezen a téren, ha az ellátásba szervezett módon bekapcsolódhatnának a podiáterek és a diabéteszes láb ambulanciák.

### Ajánlás18

#### A diabéteszes láb szindróma részeként észlelhető lábfekély időszakos, rendszeres ellenőrzése, az elhalt szövetek eltávolítása, a kötözés, a kötések időszakos cseréje indokolt. (A)

A lábfekélyek kezelése ma elsősorban sebészeti, illetve bőrgyógyászati feladat (ezen a téren nagy jelentőségű lenne, ha a diabéteszes láb ambulanciák szervezett módon elérhetőek lennének). A talpi fekélyek diagnosztikájához hozzátartozik a mély szöveti érintettség vizsgálata is, az osteomyelitis kizárása/igazolása. Bár a RTG nem rendelkezik nagy találati aránnyal (kb. 30%), az MRI pedig nehezen hozzáférhető, az előbbinek nem szabad elmaradnia. A kötszerek és a kötözési módszerek kiválasztása sebészi, bőrgyógyászati feladat. A kötéscseréket otthoni szakápolás keretében célszerű elvégezni, de a külön csomagolt, egyre könnyebben használható kötszerek akár a család közreműködésével is veszély nélkül használhatók. Talpi fekélynél mindenképpen kerülni kell a gyakori járóbetegkontrollt, főleg tehermentesítési és infektológiai okokból. Kívánatos lenne, hogy a krónikus sebkezelést minél több, speciális ismerettel rendelkező sebkezelő nővér végezze. A szakápolók lelkiismeretes és kitartó munkájának legalább akkora jelentősége van, mint a kötszereknek. A sebkezeléshez hozzátartozik a sebészeti debriment. A láb áztatása kerülendő a maceratio lehetősége miatt. Fontos, hogy a sebkezelés során korszerűtlen, toxikus fertőtlenítőket (mercurochrom, hidrogénperoxid, színes festékek) ne használjanak. A sebek ivóvízzel történő kimosása, zuhanyoztatása viszont már minden szakmai fórumon elfogadott. A fiziológiás sóoldat is alkalmas a sebtisztításra, de az nem tekinthető fertőtlenítő anyagnak. Antibiotikum vagy inzulin lokális alkalmazásának nincs elméleti háttéré, így alkalmazása kerülendő. Alapvetően a nedves sebkezelési elvnek megfelelően kell a sebeket ellátni [113].

A sebkezelés fertőzött/nekrotikus sebek esetén naponta, granulálódó/hámosodó sebek esetén legalább 2-3 naponta javasolt. A sebkezelést orvos vagy orvosi felügyelet mellett megfelelő szakképesítéssel és jártassággal rendelkező szakápoló vagy podiáter végezheti.

A sebkezeléshez hozzátartozik a

- sebtisztítás (lemosás fiziológiás sóoldattal/csapvízzel; a seb alapjáról a lepedék, elhalt szövetek sebkörnyéki hyperkeratotikus gyűrű mechanikus eltávolítása),
- kötszerválasztás (optimális esetben: a váladékot felszívja, anyagában megtartja, atraumatikusan eltávolítható, megfelelő komfortérzetet biztosít, költségghatékony),
- helyileg antiszeptikumként javasolt: povidon jód, octenidin, polihexanid, hypochlorsav, ezüst; kerülendő: bórsavpor, tömény hidrogénperoxid, mercurochrom). Nincs bizonyíték arra, hogy antiszeptikumot tartalmazó kötszerek folyamatos alkalmazásával az infekció/reinfekció megelőzhető, vagy a gyógyulás gyorsítható lenne.

A tehermentesítéssel egybekötött sebkezelés azonban gyakran eredményre szokott vezetni.

A granulálódó/hámosodó sebek esetén a tartós rögzítést biztosító totálkontakt, alábélelt műanyag gipsszel való rögzítés eredményessége bizonyított. A gipszrögzítés a nyíróerők kikapcsolásával jelentősen felgyorsítja a fekély hámosodását. A gipszrögzítés alatt trombózisprofilaxis folytatása indokolt.

A sebek fizikai környezetét befolyásoló kezelések (mágneses, fény-, ultrahang-, lökéshullám-kezelés), növekedési faktorok, bőrekvivalensek, gyógynövények nem jelentenek alternatívát az elfogadott standard kezeléssel szemben, miután azok hasznosságát megfelelően kivitelezett, kontrollált tanulmányokban egyértelműen nem igazolták.

A vákuumasszisztált (negatív nyomású) sebkezelés hazánkban költségei miatt még nem terjedt el (nem támogatott kezelés), jóllehet 4-8 hetes eredménytelen sebkezelés után ezt a módszert használva eredmény várható [114]. Olykor jelentősebb javulás eléréséről is beszámoltak [115, 116]. A kezelés ambulánsan is folytatható.

A hyperbar oxigénterápia hazánkban jelenleg korlátozottan elérhető, nem támogatott kezelési forma. Az elhúzódo sebgyógyulás terén helye lehet, noha a megfelelően kivitelezett klinikai tanulmányok eredményei egyelőre szerény tudományos ténnyel támasztják alá alkalmazásának helyét, hasznosságát [117, 118, 119]. A szöveti oxigenizáció növelése révén fejti ki a remélt hatást.

#### **Ajánlás19**

##### **A Charcot neuro-osteopathia kezelésében a végtag tartós rögzítésének alapvető jelentősége van. (A)**

A Charcot neuro-osteopathia a diabéteszes láb szindróma nem túl gyakori, de sok gondot okozó megjelenési formája. A Mönckeberg-sclerosis, a megváltozott reológiai status miatt a láb csontos elemeinek stressztűrő képessége erősen lecsökken, a kisebb-nagyobb traumák következtében szerkezetükben visszafordíthatatlan károsodás jön létre, a csontok összeroppannak, feltöredeznek. Az azonnali tehermentesítés jelentősége igen nagy. Az osteopathia legtöbbször a lábtőt érinti, de nem ritkán a felső ugró ízületben a tibia és a fibula is bevonódik a folyamatba. A csontos szerkezet összeomlása miatt a hosszboltozat kollabál, a láb deformálttá és duzzadtá válik. A Charcot-deformitás gyakran szövődik lábfekéllyel [120].

Féldoldali láb-, lábtóduzzanat, erythema, melegség (ellenoldalihoz képest + 2 °C különbség) kialakulása neuropathia diabetica tüneteit mutató betegnél mindig felveti az acut Charcot neuro-osteopathia lehetőségét. Amíg ez ki nem zárható, addig az érintett végtag teljes tehermentesítése szükséges a tartós deformitás megelőzése érdekében. A Charcot neuro-osteopathia konzervatív kezelésének alapfeltételét a láb tartós, (egy-két éven keresztül történő) rögzítése és tehermentesítése jelenti. A rögzítés formájának megválasztásához nélkülözhetetlen az ortopéd vagy traumatológus szakorvos bevonása. Leggyakrabban boka-láb ortézis alkalmazása javasolt. A kórkép előrehaladtával, a krónikus átépülés jeleinek kialakulása után kezdhető meg az ortopédcipővel való ellátás (C-5 + J-10 TTT). Miután a folyamat legtöbbször jelentős deformitással gyógyul, csak egyedi lábággal ellátott individuális ortopédcipő alkalmazása jöhet szóba [121]. Charcot neuro-osteopathia esetén mindig érdemes lábsebészetben járatos szakemberrel konzultálni, a terápiás terv megbeszélése érdekében.

A Charcot-deformitás sebészi ellátása gyakorlott, csontsebészetben jártas szakember kezében eredményre vezethet. Az érintett ízület korai rezekciós arthrodézise tartós belső, vagy külső fémrögzítés mellett a gyógyulási időt jelentősen lerövidíti, a terápiás eredményt javítja. A konszolidálódott, átépült Charcot-folyamat után kialakult deformitás műtéti korrekciója is egyre gyakoribb. A műtét után a végtag továbbra is csak részlegesen válik terhelhetővé, ortopédiai segédeszköz viselése a láb védelme érdekében továbbra is indokolt.

## **6. A társuló infekció kezelése**

#### **Ajánlás20**

##### **A diabéteszes láb szindróma részjelenségeként jelen lévő infekció kezelése igazodik a fertőzés súlyosságához. Enyhébb esetekben ambuláns és empirikus alapon történő, rövidebb tartamú antibiotikum-terápia elégséges lehet. Súlyosabb kórfarmákban kórházi felvétel, tartós, célzott antibiotikum-terápia is indokoltá válhat. (A)**

Bár a diabéteszes láb fertőzése a neuropathia és az angiopathia által teremtett patológiás viszonyok alapján jön létre, kialakulásával egy tőlük lényegében független fertőző betegség keletkezik, amely a neuropathia vagy angiopathia belgyógyászati, illetve érsebészeti jellegű kezelésével nem orvosolható. A fertőző folyamat megfelelő antibiotikum-terápia nélkül többnyire akadálytalanul progrediál egyéb szövetek érintésével a csont irányába. Ha osteomyelitis kialakul, az a fertőzéses folyamat egyik fenntartójává válik.

Az antibiotikum-terápia általában empirikus alapon indul, az idővesztés csökkentése érdekében, de lehetőség szerint minden esetben törekenni kell a kórokozó pontos azonosítására, hogy célzott antibiotikum-terápiára nyíljon lehetőség. A mikrobiológiai mintavétel helyesen a mélyebb szövetekből történik, mert a seb felületén patogének mellett kolonizáló organizmusok is kitenyészhetnek. Sepsis jelei esetén haemokultura végzése is indokoltá válik. Infekcióval kísért diabéteszes láb szindróma esetén az infektológus a gyógyító team tagja, ez különösen a súlyos, hospitalizációt igénylő fertőzéses esetekre nézve érvényes, amikor is indokolt az infektológiai konzílium a teendők megbeszélése és az antibiotikum megválasztása érdekében. Számos antibiotikum dózisa igazodik a vesefunkcióhoz, ezért azt mindig vizsgálni kell az antibiotikum megkezdése előtt és a kezelés alatt is.

Fertőzéses szövődmény esetén mérlegelni kell a gyulladás súlyosságát, illetve a feltételezett, vagy kimutatott kórokozó természetrajzát [11, 12]. Ugyanakkor azt is le kell szögezni, hogy infekció jeleit nem mutató bőr/lágyrészelváltozások empirikus vagy preventív célzatú antibiotikum-kezelése szükségtelen és ezért kerülendő.

Felületes ulceratit kísért környéki gyulladás esetén az antibiotikum-kezelés általában per os folytatható, hospitalizáció csak ritkán indokolt. Középsúlyos és súlyos klinikai kép esetén az antibiotikum-kezelés kórházi körülmények között

parenteralis formában kezdendő, később azonban per os folytatható, különösen akkor, ha elhúzódó kezelés válik szükségessé. Az antibiotikum-terápiát általában empirikus alapon indítjuk. A leggyakoribb kórokozók a Gram-pozitív *Staphylococcus aureus*, a *Streptococcus*-törzsek és a betegség további súlyossági fokozataiban megjelenő Gram-negatív aerob és anaerob baktériumok. A szóba jövő antibiotikumnak ezért beta-laktamáz-stabilnak, illetve a csontokba, ízületekbe és a lágyrészekbe jól penetrálnak kell lennie.

Felületes ulceratiót kísérő környéki gyulladás esetén per os amoxicillin-clavulansav, clindamycin, levofloxacin vagy kombinációban ciprofloxacin jöhet szóba kezdő terápiaként (a felsorolás nem jelent sorrendiséget). Az orális kezelési lehetőségek között mérlegelni lehet a co-trimoxazol, a linezolid és a cefalexin adását. Ha a folyamat az empirikus, szűkebb spektrumú antibiotikum-terápiára egy hét alatt nem reagál, felmerül Gram-negatív speciesek (ezen belül *Pseudomonas aeruginosa*), methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) és anaerob baktériumok kóroki szerepe is. Klinikai progresszió esetén a középsúlyos-súlyos infekció esetén javasoltak szerint kell eljárni. Egyebekben törekedni kell a terápia célzottá alakítására (releváns mikrobiológiai mintavétel és eredmények nyomán). Lehetséges orális kombinációk: co-trimoxazol + moxifloxacin, clindamycin + ciprofloxacin/levofloxacin. A felsorolt terápiás alternatívák alkalmazásakor különös figyelemmel kell lenni a *Clostridioides difficile* infekció kialakulásának fokozott kockázatára, a gyógyszerkölsönhatásokra és a fluorokinolon-vegyületek (cipro-, levo-, moxifloxacin) használatának veszélyeire.

A középsúlyos-súlyos infekciók antibiotikum-terápiája esetén fontos tudni, hogy nincs olyan antibiotikum vagy antimikrobás szer kombinációja, amely valamennyi lehetséges kórokozót és azok számos rezisztencia-mechanizmusát biztosan képes lenne lefedni. Így elengedhetetlen a mikrobiológiai diagnózisra való törekvés és infektológus szakember bevonása.

Középsúlyos és súlyos, mélybe terjedő infekció jelei esetén a beteg kórházi elhelyezése szükséges. Az állapot súlyossága és a klinikum függvényében mikrobiológiai mintavétel (hemokultúrák, mély szöveti minta vétele), illetve képpalkotó vizsgálat végzése indokoltá válhat. Antibiotikum-terápiaként harmadik/negyedik generációs iv. cephalosporinok + metronidazol, illetve piperacillin/tazobactam vagy carbapemének (imipenem/cilastatin vagy meropenem) adása jön szóba (a felsorolás nem jelent sorrendiséget). A kezdeti empirikus terápiát a mikrobiológiai eredmény birtokában kell célzottá alakítani. Sepsis esetén *Pseudomonas aeruginosával* szemben hatékony antibiotikumot javasolt választani. MRSA izolálása esetén a terápia vancomycinnel, teicoplaninnal vagy linezolliddal történő kiegészítése ajánlott. Előrehaladott fertőzések, compartment-szindróma, necrotizáló fasciitis esetén sürgős sebészeti beavatkozás (feltárás, incisio, resectio, nyitott kezelés), illetve sürgős revaszkularizációs terápia azonnali elbírálása szükséges. Ilyen esetekben az antibiotikum-kombináció részeként clindamycin vagy linezolid adása javasolt. Természetesen a megfelelő sebkezelés és a láb tehermentesítése alapvető fontosságú. Ha az iv. terápia mellett javulás tapasztalható, de további kezelés szükséges, azt szekvenciálisan, megfelelő hatékonyságú orális szerrel javasolt folytatni [122, 123]. A kezelés egésze során követni kell az antibiotikumok megfelelő használatára vonatkozó szabályrendszer (antimikrobás stewardship) alapelveit.

Az antibiotikum-terápia időtartamát tekintve az alábbiak javasolhatók: a) A kezelés optimális hosszának megállapításakor figyelembe kell venni a klinikai képet, az alkalmazott intervenciókat és a beteg kockázati tényezőt. b) Általánosságban az enyhe fertőzéseket 1-2 hétig, a középsúlyos-súlyos infekciókat (ha osteomyelitis nem valószínű) 2-4 hétig javasolt kezelni. c) Nem szükséges az antibiotikumokat mindaddig folytatni, amíg a seb nyitott. d) Amputáció esetén az antimikrobás terápiát a műtét előtt meg kell kezdeni és rendszerint további egy hétig indokolt folytatni.

### Ajánlás21

**Osteomyelitis kialakulása elhúzódó antibiotikum-kezelést, a csontfragmentumok eltávolítását, széles feltárást, nyitott sebkezelést igényel. Az időben indított kezelés kórházi körülmények között, az érintett szakmák megfelelő együttműködése esetén nagyobb eséllyel vezethet az amputáció elkerüléséhez. Infektált Charcot-láb esetén, ha a csontállomány nagy része felszívódott, az amputáció általában elkerülhetetlen. (A)**

Az osteomyelitis a diabéteszes láb enyhe infekciónak 10-20%-áért, míg a súlyos fertőzések 50-60%-áért felelős. Fontos (bár ritkán fordul elő), hogy a lábat ért szűrt sérüléseket követően, a csontot ért közvetlen fertőződés miatt, az akut osteomyelitis veszélye megnő. Osteomyelitisre kell gondolnunk akkor is, ha egy trophicus fekély megfelelő, a láb tehermentesítését is magába foglaló kezelés ellenére 6 héten túl nem gyógyul. A fekélyalapon előtűnő csont vagy annak tapintása tompa kutasszal végzett vizsgálat során nagy valószínűséggel osteomyelitis mellett szól [124, 125].



A diagnosztikában hasznos a vörösvértest-süllyedési sebesség, valamint a C-reaktív protein (CRP) szint meghatározása, mivel ezek feltűnően magas értéke (pl. 70–100 mm/óra süllyedés) még fájdalom hiányában is (neuropathia esetén ezt gyakran látjuk) jelezheti az osteomyelitis fennállását. A klinikai jelek átfogó, együttes értékelése a radiológiai diagnózis nehézségei miatt különösen fontos. Mindazonáltal a RTG-felvétel megtekintése, a klinikummal való közvetlen összevetése segíti a diagnosztikát. A fertőzést követő első 2-3 hétben egyszerű RTG-felvételen általában alig észlelhetők csontdeformitások; a fennálló csonttéréseket pedig szinte lehetetlen megkülönböztetni a csontok destrukciójával járó diabéteszes neuro-osteopathiától (Charcot).

A Charcot osteopathia a súlyos mélyszöveti széptikus folyamattól elkülönítendő. Mindkettő féloldali láb-, lábtő-duzzanattal jár. Mindkét esetben a kivizsgálásig azonnali teljes tehermentesítés szükséges. Kezdetben nem az osteomyelitis elkülönítése a gond, hanem az osteopathia felismerése (RTG, MRI, CT 3D rekonstrukcióval) még a deformációk megjelenése előtt. Igen gyakori hiba, hogy a duzzanatot thrombosisnak, köszvénynek, osteoporosisnak, reumatológia elváltozásoknak tartják, pedig valójában patológiai törésekről van szó. A beteg tehermentesítés nélkül járja a szakrendeléseket, (a mezítláb járás újabb törésekhez vezethet, tehát tilos). Ilyenkor a végtag gipszben rögzítendő, majd lábtehermentesítő ortézis jön szóba az ankylosis bekövetkeztéig. A legjobb, amit el lehet érni: csökkent mobilitás, de járóképesség C-5 cipővel és J-10 TTT ortézissel. Az osteomyelitis diagnosztikájában legérzékenyebb és legspecifikusabb az indium 111-es izotópjával végzett leukocyta-scintigraphia, ez azonban költségigénye miatt a mindennapi gyakorlatban kevésbé elérhető. További lehetőség a SPECT/CT végzése, de PET/CT-vel is vannak biztató eredmények [126, 127, 128].

Az osteomyelitis „konzervatív” sebészi kezelése a célzott antibiotikum-terápiát a fertőzött csontfragmentumok és elhalt lágyrészek eltávolításával, széles feltárással, nyitott sebkezeléssel kombinálja, ami nagyrészt gyógyulást eredményez. Emellett alapvető jelentőségű az alsó végtagi keringés értékelése, keringészavar esetén az érintett végtag korai revaszkularizációja jelentősen csökkenti az amputáció kockázatát. A magasabb szintű amputációkat az életet veszélyeztető, súlyos fertőzések, és a súlyosan károsodott keringésű, revaszkularizációra alkalmatlan végtagok ellátására kell fenntartani [24, 25].

Osteomyelitis fennállásakor, a csontból történő mintavétel alapján célzott antibiotikum-terápia javasolt. A multidiszciplináris ellátásba infektológus bevonása javasolt. Ha az összes fertőzött csont műtéti eltávolítása nem lehetséges, legalább 6 hetes antibiotikum-kezelésre van szükség. Egyes esetekben ennél hosszabb, tartós szuppresszív terápia is indokolt lehet. Ha valamennyi fertőzött szövet radikális eltávolítása megtörtént, 14 napos terápia elegendő lehet. Az antibiotikumok kiválasztásánál figyelembe kell venni azok spektrumát és csontszöveti penetrációs képességüket is.

## **7. A diabéteszes láb szindrómában szenvedő cukorbeteg gondozása, a betegoktatás jelentősége**

A 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők gondozása a komplex házi orvosi ellátás keretében valósulhat meg a legeredményesebben, a szakorvosi ellátórendszernek konzultáció céljából elérhetőnek kell lennie. Helyes, ha inzulinkezelésben részesülő, illetve szövődémmel terhelt (ide értendő a diabéteszes láb szindróma is) 2-es típusú cukorbeteg, valamint az 1-es típusú cukorbeteg a diabétesz-szakambulancián állnak gondozás alatt, szorosan együttműködve a házi orvossal.

Amennyiben a cukorbetegségben kialakuló kórképet az alsó végtagi verőér-megbetegedés okozta panaszok és tünetek uralják, az angiológiai gondozás jelentősége kerül előtérbe. Ilyen esetekben a diabetológiai hálózat készséggel ad konzultatív jellegű véleményt a diabétesz kezelésével kapcsolatban.

Tekintettel a lábszövődmények multicausalis eredetére, a gondozást csak speciálisan képzett team képes hatékonyan végezni. A komplex kezelésnek, gondozásnak része kell, hogy legyen a modern orvosi lábápolás/podiátriai lábápolás. Az onychogriphoticus körmök körül mély szöveti folyamatok indulhatnak, hasonlóképpen a talpi keratosisok alól is, ezek rendszeres eltávolítást igényelnek korszerű eszközökkel (száraz gépi lábápolás, vésőszike stb. – hosszas áztatás nélkül). A deformációknak, a talpi nyomáspontoknak a vizsgálatához nélkülözhetetlenek a speciális diagnosztikus eszközök (podobarográf, podoscop) [129]. Ezt a típusú gondozást kiválóan el tudná végezni a képzett podiáter (az oktatás hazánkban elindult, a podiáterek megfelelő foglalkoztatásának szervezeti keretei azonban még továbbra is kialakításra várnak).

**Ajánlás22****A cukorbeteg idős szakos, rendszeres ellenőrzése, gondozása a diabétesz felismerésétől kezdődően életük végéig indokolt. (A)**

A sok időt és egyéni odafigyelést igénylő feladat feltételezi a jól képzett, önállóan (is) dolgozó diabetológiai szakápoló, illetve dietetikus jelenlétét a szakgondozást végző munkacsoportban [130, 131], ezt egyébként a hazai minimumfeltétel-rendszer rendelete elő is írja. Egyszerűbb esetek gondozása végezhető az alapellátásban is, ha a feltételek adottak.

A cukorbeteg-gondozás keretében megvalósítandó feladatok attól függenek, hogy a beteget első alkalommal látjuk-e, vagy ismételten jelenik meg a rendelésen [2].

A diabétesz felismerésekor, illetve a beteg első megjelenésekor tisztázandó körülmények, illetve elvégzendő feladatok:

- anamnézis (családi is, nőknél szülészeti események), táplálkozási és életmódi szokások, foglalkozás, fizikai aktivitás, iskolai végzettség, korábbi gyógyszeres kezelés tisztázása;
- teljes körű fizikális vizsgálat: testsúly, testmagasság, haskörfogat, vérnyomás mérése, a láb vizsgálata (talp, deformitások, gombásodás, perifériás artériák tapintása – [bizonytalanul tapintott artéria esetén boka-kar index vizsgálata], – neuropathia ellenőrzése hangvillával), EKG készítése, BMI meghatározása;
- szemfenék (gyakorlott szemész általi) vizsgálata, tágított pupillák mellett;
- laboratóriumi vizsgálatok: HbA<sub>1c</sub>; vércukor éhomi és posztprandiálisan, szérum össz-koleszterin, HDL-koleszterin, LDL-koleszterin (mérve vagy becsülve), triglycerid, kreatinin, eGFR, vizeletcukor és -aceton, üledék, szükség esetén vizelettenyésztés, kvantitatív albuminürítés (microalbuminuria)
- a betegoktatás megkezdése;
- dietetikai tanácsadás;
- az orális antidiabetikumok alkalmazásának elmagyarázása (ha aktuális);
- injektábilis antihyperglykaemiás szer vagy inzulinterápia beállítása (ha szükséges), az ehhez szükséges injekciós technika megtanítása;
- vércukor-önellenőrzés jelentőségének elmagyarázása (ha aktuális: megtanítása);
- dohányzással kapcsolatos tanácsadás;
- a rendszeres fogorvosi ellenőrzés fontosságának hangsúlyozása.

A beteg ellenőrzésének (gondozásának) gyakoriságát a betegség típusa, a kezelés módja, valamint az esetleges szövődmények jelenléte határozza meg. 1-es típusú betegek esetében általában évi 4-6, 2-es típusú (nem inzulinnal kezelt) beteg gondozása során évi 2-4 alkalommal javasolt az ellenőrzés.

Minden orvos-beteg találkozáskor elvégzendő:

- az oktatás folytatása,
- testsúly és haskörfogat mérése, BMI meghatározása,
- vérnyomásmérés,
- panaszos beteg fizikális vizsgálata (beleértve a láb vizsgálatát)
- éhomi és posztprandiális vércukormérés, önellenőrzést végző betegnél a kezelési napló alapján az anyagcserevezetés megbeszélése,
- terápiahűség értékelése, erősítése.

Évente legalább egy alkalommal elvégzendő:

- teljes körű vizsgálat (mint első alkalommal), különös tekintettel a láb vizsgálatára (beidegzési és/vagy keringési zavar jele, talpi fekély kialakulására hajlamosító lábszerkezeti eltérések, callus, callositas, keratozisok jelenléte),
- a szemfenék ellenőrzése,
- teljes körű laboratóriumi vizsgálat (mint első alkalommal),
- a kezelés áttekintése,
- az önellenőrzési technika ellenőrzése,
- az étrendi és táplálkozási ismeretek áttekintése.

A HbA<sub>1c</sub> vizsgálata (laboratóriumi méréssel) évi 3-4 alkalommal javasolt, a kezelési célértéket egyénileg kell a beteg számára meghatározni. A szérum lipidek vizsgálata általában évente egy alkalommal szükséges. Kóros vérzsírszintű és/vagy antilipaemiás kezelésben részesülő egyének esetében ennél gyakoribb vizsgálat indokolt. A vérkép és a vesefunkció vizsgálata évente 2-3 alkalommal indokolt.

**Ajánlás23**

**Minden cukorbeteg a diabétesz felismerésétől kezdve rendszeres és strukturált edukációban kell részesíteni. (B)**

A páciensedukáció a cukorbeteg-gondozás nélkülözhetetlen eleme [2, 131, 132, 133]. Az edukáció betegcentrikus legyen, figyelembe kell venni a páciens igényeit, szocio-kulturális helyzetet, iskolázottságát. Az edukáció az anyagcserehelyzet javulását eredményezi és hosszabb távon a szövődmények kialakulásának kockázatát csökkenti. A páciensedukáció keretein belül az egyik kiemelt kérdéskör a diabéteszes láb szindróma kockázati tényezőinek ismertetése, a teendők megbeszélése [134]. Célszerű, hogy cukorbetegek számára készült lábápolási, cipőviselési edukációs anyag írásos formában is a betegek rendelkezésére álljon.

**8. A diabéteszes láb szindróma kialakulásának megelőzése****Ajánlás24**

**A diabéteszes láb szindróma kialakulásának kockázata csökkenthető tartósan jó glykaemiás kontroll elérésével, a kardiovaszkuláris kockázati tényezők irányelvekben leírt gyógyszeres és életmódbeli változtatásával, megfelelő lábhygiéával és kényelmes cipők viselésével. (A)**

A diabéteszes láb szindróma primer prevenciója sikerrel járhat, ha az érintett cukorbeteg követi orvos tanácsait, vigyáz életmódjára, étkezésére, saját lehetőségeit kiaknázva maga is igyekszik a minél jobb anyagcserehelyzet elérésére. Ugyanakkor alapvető jelentőségű a megfelelő lábhygiéne, amelynek elsajátítása helyesen a gyermekkorban kezdődik. Hasonlóan kiemelt szerepe van a kényelmes lábbelik viselésének, szintén a gyermekkortól kezdve [135]. Ezen a téren azonban a divat és az egészségügy eltérő szempontjai nehezen egyeztethetők össze. Elég általános tapasztalat, hogy a cipőviseléssel kapcsolatos divat szempontjai csak akkor kezdenek háttérbe szorulni, amikor a betegnél a diabéteszes láb szindróma kezdeti tünetei megjelennek. Ilyenkor azonban már nem beszélhetünk primer prevencióról. Egyszerű, de alapvetően fontos a megfelelő bőrápolás (pl. bőrkéregesedések kezelése), a száraz bőr ápolása az apró berepedések (behatolási kapuk) megelőzése érdekében.

A megelőzésben szerepet kap a neuropathia diabetica időben történő felismerése (tájékozódás egyszerű kérdőívek – pl. DN4 – alkalmazásával [136], hangvilla-teszt, sudomotor-funkció vizsgálata Neuroteszttel), a talpi nyomáspontok felmérése (podobarográf) – ezek kivitelezésében képzett szakápoló vagy podiáter tudja segíteni az orvos munkáját. A perifériás fertőző góccok felkutatása és megoldása, a túlnyomásos pontok tehermentesítése a szakellátás feladatát képezik. Neuropathia és lábdeformitás esetén preventív lábbelivel történő ellátást kell a betegeknek biztosítani. Keringési zavar gyanúja esetén megfelelő vizsgálatokkal tisztáni kell az érintettség tényét és súlyossági fokát, alapvizsgálatként a boka-kar index időszakos meghatározása indokolt.

A megelőzés lehetőségeinek feltárásához nélkülözhetetlen a lábak megtekintése, vizsgálata, amihez a betegnek a ruházatát, cipőjét, zokniját le kell vennie. Orvosnál jelentkező panaszos beteg megfelelő fizikális vizsgálatának elmulasztása ki nem menthető körülmény.

Alapellátási/belgyógyászati szinten a betegvizsgálat során nyert egyszerű adatok (anamnézis, fizikális vizsgálat, hangvilla-teszt, boka-kar index) alapján a lábseb/lábfekély kialakulásának a kockázata könnyen megbecsülhető, és ennek nyomán a teendők is megfogalmahatók (**4. táblázat**).

**4. táblázat.** A diabéteszes láb szindróma kockázati besorolása (IWGDF 2019 update) [57], módosítva

| Kockázati kategória | Lábseb/fekély kialakulásának kockázata | Meghatározás  | Ellenőrzés gyakorisága, helyszíne   |
|---------------------|--|---|---|
| <b>0</b>            | <b>Nagyon kicsi</b>                    | LOPS nincs, PAD nincs   | évente egyszer, alapellátásban  |
| <b>1</b>            | <b>Kicsi</b>                           | LOPS vagy PAD jelen van   | 6–12 hónap, alapellátásban  |
| <b>2</b>            | <b>Mérsékelt</b>                       | LOPS + PAD, vagy<br>LOPS + lábdeformitás, vagy<br>PAD + lábfeformitás van jelen   | 3–6 hónap, szakrendelőben<br>(diabéteszes láb szakrendelés/ortopédia/<br>angiológia a domináló eltérésnek megfelelően)            |
| <b>3</b>            | <b>Nagy</b>                            | LOPS vagy PAD, és egy vagy több az alábbiak közül<br>- anamnézisben lábseb/fekély<br>- alsó végtagi amputáció (minor/major)<br>- végstádiumú vesebetegség | 1–3 hónap, szakrendelőben<br>(diabéteszes láb szakrendelés/ortopédia/<br>angiológia/érsebészet a domináló eltérésnek megfelelően) |

LOPS: protektív érzés elvesztése (loss of protective sensation), PAD: perifériás verőérbetegség (peripheral artery disease)

**Teendők:**

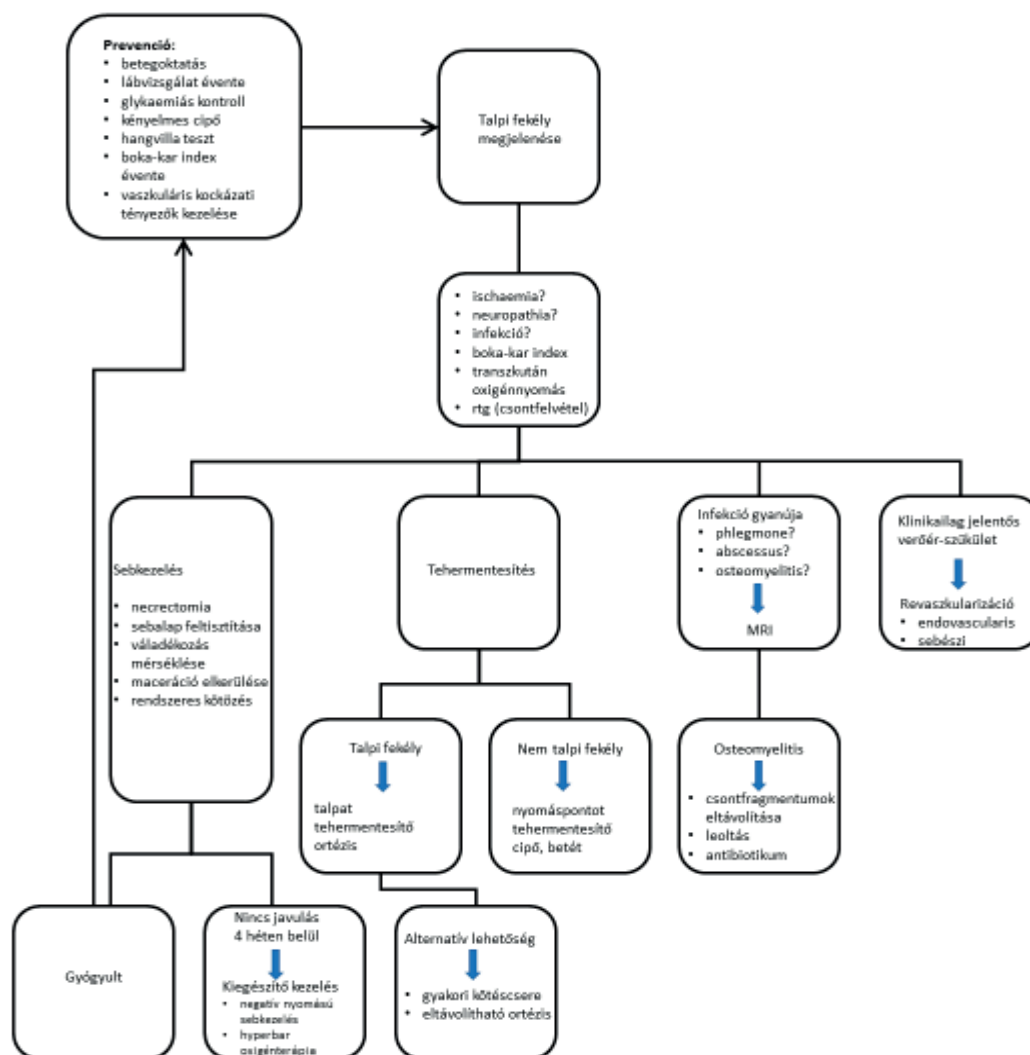
*Nagyon kicsi kockázat* esetén: életmód, lábápolási és cipő viseleti edukáció. Betegoktatás, szénhidrát-anyagcsere optimalizálása. Alapellátás keretén belül végzendő.

*Kicsi kockázat* esetén: szénhidrát-anyagcsere optimalizálása, neuropathia és a perifériás verőérbetegség gyógyszeres kezelése (szükség esetén szakkonzílium igénybevételével), Életmódbeli, lábápolási tanácsok, szükség esetén gyógycipő felírása (szakkonzílium igénybevételével).

*Mérsékelt és nagy kockázat* esetén: a fentiekén túl ellenőrizzük a javasolt lábápolás végrehajtását, a C5 gyógycipő rendszeres viseletét, a szakorvosi gondozások megtörténtét, minden orvos-beteg találkozáskor tájékozódunk a beteg lábának állapotáról és az esetleges állapotváltozásról az akut elváltozások felismerése érdekében. Az ellenőrzés helyszíne a domináló eltérésnek megfelelően lehet a diabéteszes láb szakrendelés, ortopédia, angiológia vagy érsebészet.

## Ellátási folyamat algoritmus (ábrák)

### 1. algoritmus. A diabéteszes láb szindróma megelőzési és kezelési algoritmus [59]



## VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ

### 1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

A cukorbeteg-ellátás, a cukorbeteg-gondozás a háziorvosi tevékenység egyik alapeleme. Konzultációt igénylő esetekben a háziorvos munkáját a diabetológiai szakellátó-rendszer segíti. A cukorbeteg ellátásában speciális helyzetben (pl. diabétesz és terhesség), illetve szövődmények (szemészeti, renális, angiológiai, kardiológiai, neurológiai szövődmények, diabéteszes láb szindróma) esetén a társszakmák képviselői szerepet kapnak.

A 2-es típusú diabétesz megelőzhető betegség. A prevenció megvalósítása csak társadalmi összefogással valósulhat meg, önmagában az egészségügy szereplői ezzel a feladattal nem tudnak megbirkózni a siker reményében.

Az MDT 2011-ben kidolgozta és megjelentette a Nemzeti Diabetesprogramot [137]. A Nemzeti Diabetesprogram 2011 célkitűzései az alábbiak voltak:

- A nagyfokú kockázattal rendelkező egyének felismerése, és körükben a diabétesz és a kardiovaszkuláris kockázat csökkentésének elérése.
- A diabétesz és kockázati tényezőinek tudatosítása a lakosság körében.
- A megfelelő terápia időben történő biztosítása a szűrés során diabéteszesnek bizonyult betegek számára.
- A cukorbeteg-gondozás szakmai és szervezeti színvonalának fejlesztése.
- A cukorbetegséggel kapcsolatos kutatás támogatása.

### 1.1. **Ellátók kompetenciája (pl. licence, akkreditáció stb.), kapacitása**

A cukorbeteg-ellátás helyzete 2022-ben Magyarországon

A 2-es típusú diabetes mellitus gondozása alapesetben a háziorvos önálló betegellátási feladatkörébe tartozik, szakorvosi javaslatot igénylő terápiaváltás szükségessége esetén konzílium keretében kéri meg a javaslatot. A háziorvos munkáját alapvetően nehezíti, hogy erős leterheléssel dolgoznak, a betegre fordított rendelési idő minimális, általánosságban csak egy egészségügyi dolgozót tud foglalkoztatni. Így az újonnan felismert 2-es típusú diabetesben oly fontos dietetikai ismeretek átadására nem mindig történhet meg a szükségletnek megfelelő módon. Az antidiabetikumok egyre bővülő tárházából mindössze metformin és szulfanilurea felírását kezdeményezhetik, a korszerűbb készítmények inicializálásához szakorvosi javaslatot kell kérniük a szakellátó hálózattól.

Helyes, ha az 1-es típusú diabetesben szenvedők gondozását alapvetően a szakellátó hálózat végzi, a háziorvosokkal együttműködve. Indokolt, hogy előrehaladott szövődményben szenvedő betegek kezelése-gondozása terén a specialisták (nefrológusok előrehaladott veseszövődmény, angiológusok érszövődmény, kardiológusok akut kardiológiai események, szemészek előrehaladott szemészeti szövődmények, ortopéd és traumatológus szakorvosok osteopathia, infektológusok súlyosabb fertőzések esetén) érdemben bekapcsolódjanak a cukorbeteg-ellátásba. Ebben a stádiumban a diabetológiai gondozás helyesen már a szakellátó helyeken (ideális esetben diabeteses láb szindróma ellátásával foglalkozó centrumban) történik. A terhes diabetikák diabetológiai gondozása ezzel a feladattal foglalkozó szakellátó helyeken történhet csak.

A diabeteses láb szindrómában szenvedő betegek ellátása hazánkban nem igazán követi a kor követelményeit.

### 1.2. **Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők, és azok megoldása)**

A diabetológiai szakellátó helyek rendszere 2022-ben Magyarországon

Az előzményekhez tartozik, hogy az MDT saját kezdeményezés nyomán 1996-ban létrehozta a diabetológiai minősítést, és nyilvántartásba kezdte venni (akkreditálta) a diabetológiai szakellátó helyeket. Közel 700 kolléga (döntő többségben belgyógyászok, kisebb hányadban gyermekgyógyászok és más társszakmák képviselői) szereztek minősítést. A nyilvántartott diabetológiai szakellátó helyek száma országosan 200 körül van.

Jelentős változás következett be 2014-ben, amikor a hatóság megteremtette a diabetológiai licenc törvényi feltételeit. A korábban diabetológiai minősítést szerzettek szinte kivétel nélkül megszerezték a diabetológiai licencet (ezzel egy időben az MDT diabetológus minősítési képzése, vizsgáztatása megszűnt). Napjainkban fokozatosan emelkedik a diabetológiai licencképzés iránti érdeklődés a háziorvosok körében. A licencképzés folyamatos, a szervezést és a lebonyolítást az orvosegyetemek végzik.

A diabetológiai szakellátó helyek minimumfeltételét a hatóság rendeletben írta elő. A szakellátó helyek nyilvántartását, akkreditálását az MDT továbbra is végzi.

A jövőben a diabetológiai licenchez kötött tevékenységek meghatározása az egyik szakmai feladat.

Az angiológiai betegellátás terén jelentős előrelépés az, hogy 2014-ben a hatóság befogadta a belgyógyászati angiológia ráépített szakképesítési rendszert (2 év), majd 2022-ben azt elsőként megszerzhető szakvizsgaként is elismerte. A korábban angiológus minősítéssel rendelkezők a ráépített szakképesítést szinte kivétel nélkül megszerezték, azonban az elérhető angiológiai szakrendelések száma még nem elegendő. Ugyanakkor a diabeteses láb szindrómában szenvedők ellátásában szűk keresztmetszet az érsebészet is, az érsebészeti szakvizsgával rendelkezők viszonylag alacsony létszáma miatt. A kialakulóban lévő „vaszkuláris centrumok” segítséget jelentenek, ahol a tervek szerint angiológus, érsebész és intervenció szakember együttműködése hatékonyabb ellátást tesz lehetővé.

A diabeteses láb szindróma felismerésének elősegítése érdekében az MDT (Magyar Diabetes Társaság) 2022-ben a nyilvántartott diabetológiai szakellátó helyek számára mini-Doppler készüléket vásárolt. Az MDT és a MÁET (Magyar Angiológiai és Érsebészeti Társaság) 2022-ben közös szándéknyilatkozatot írt alá. Ennek nyomán 2022-ben elindult a „Lépjünk együtt” program, melynek keretén belül 2022-ben a diabetológiai szakellátóhelyeken dolgozók központi továbbképzés keretén belül ismerkedtek meg a készülék használatával, a boka-kar-index mérésének jelentőségével.

Az alapellátás feladata továbbra is a cukorbeteg alapszintű kezelése, a szűrés, a megelőzés, a diabeteses láb szindróma kockázati tényezőinek feltárása és azok kezelése (nagyon kicsi kockázat: ismert diabeteses beteg, normális érzékszáltságok a talpi felszínen, a beteg saját maga vizsgálja lábát, cukorbetegsége jól kezelt, LEAD nincs; kicsi kockázat: neuropathia vagy LEAD ismert, kezelése megfelelően zajlik, gondot nem jelent, védőcipő szükséges lehet). A napjainkban beinduló praxisközösségekben remélhetőleg könnyebben megvalósíthatókká válnak ezek a feladatok.



A diabetológiai szakellátó helyek foglalkoznának a diabéteszes láb szindróma mérsékelt kockázatával járó esetekkel, az ellátás ambulánsan történik (mérsékelt kockázat: protektív érzés elvesztése/hiánya a lábon, talpbetét vagy diabéteszes védőcipő szükségessége, a glykaemiás kontroll nehezebben megvalósítható, korszerű antidiabetikumok adása szükséges, LEAD vagy neuropathia diabetica jelen van és kezelendő, lábdeformitás jelen lehet).

A diabéteszes láb szindróma nagy kockázatával járó betegek eredményes kezelését kiemelt centrumok biztosíthatnák (lásd 4. táblázat).

Az orvosi lábápolás szerepe igen nagy a prevencióban és az apróbb sebek vagy az azt megelőző állapotok kezelésében is. Ritka ugyanis, hogy súlyos, végtagot veszélyeztető lábseb fenyegető előjelek nélkül következne be. A gondozási munkában ugyanakkor nélkülözhetetlen a diabetológiai szakápolók, ideális esetben a diplomás podiáterek közreműködése – részben költséghatékonyság, részben a betegek nagy száma miatt.

### 1.3. Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai

A diabéteszes láb szindrómában szenvedők sikeres vagy kevésbé eredményes ellátása nagyban függ az érintett betegek életkorától, iskolai végzettségétől, szociális körülményeitől. A cukorbetegségben alapvető életmód-terápiának (diéta, fizikai aktivitás) is van anyagi vetülete, a kezelésben használatos gyógyszerek árai (támogatottság mellett is) néha gondot jelentenek az érintett betegek számára. Az egyénre szabott kezelés elvének megfelelően ezeket a körülményeket mindig mérlegre kell tenni.

### 1.4. Egyéb feltételek

Nincsenek.

## 2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája

### 2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Betegedukációnál hasznosítható honlapok

<http://www.diabet.hu>

<http://www.diabetes.hu>

[www. http://diabforum.hu](http://diabforum.hu)

<http://www.learningaboutdiabetes.org>

<https://www.diabeteseducator.org/about-aade/media-center/press-releases/press-releases/2015/08/31/new-website-for-the-american-association-of-diabetes-educators-is-named-by-sitefinity-as-one-of-the-top-5-websites-of-the-quarter>

[www.diabeteseducator.org](http://www.diabeteseducator.org).

<https://iwgdfguidelines.org/guidelines/>

MEROVA applikáció/vegtagmento.hu

### 2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

DN4 neuropathia kérdőív: [https://img.hazipatika.com/topics/neuropatias\\_fajdalom/dn4\\_kerdoiv.pdf](https://img.hazipatika.com/topics/neuropatias_fajdalom/dn4_kerdoiv.pdf)

### 2.3. Táblázatok

**1. táblázat.** A neuropathiás és az angiopathiás eredetű diabéteszes láb elkülönítése a klinikum és a tájékozódó vizsgálatok alapján [1]

**2. táblázat.** Wifl (Wound, Ischemia, and foot Infection) kockázatbecslő rendszer [98]

**3. táblázat.** Az amputációs kockázat értékelése a Wifl kockázatbecslő rendszer alapján [98]

**4. táblázat.** A diabéteszes láb szindróma kockázati besorolása (IWGDF 2019 update) [57], módosítva

### 2.4. Algoritmusok

**1. algoritmus.** A diabéteszes láb szindróma megelőzési és kezelési algoritmus [59]

### 2.5. Egyéb dokumentumok

**1. ábra.** A diabéteszes láb szindróma kialakulásában szerepet kapó tényezők [1]

**2. ábra.** A neuropathiás talpi fekély kialakulásában a motoros, a szenoros és az autonóm idegrendszeri károsodás egyaránt szerepet kap [1]

**3. ábra.** A perifériás verőérbetegség klinikai megjelenési formái [9]

**4. ábra.** A diabéteszes láb szindróma ellátásában szerepet kapó szakterületek [1]

## 3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok

Diabéteszben a végkimeneteli mutatók a diabetes micro- és macrovascularis szövődményeinek végállapotát jelentik (végstádiumú veseelégtelenség, vakság, alsó végtagi amputáció, szívinfartus, stroke). Miután kialakulásuk általában több éves folyamat következménye, elemzésük csak hosszú távon célszerű.

A köztes kimeneteli mutatók a diabétesz-specifikus végállapotokat megelőző patológiás elváltozásokat jelentik, ezek közé tartoznak a szemén észlelhető eltérések (retinopathia súlyossági foka), a lábon megjelenő elváltozások (pl. talpi fekély), illetve kóros neurológiai vizsgálati leletek, a micro- vagy macroalbuminuria és a szérumban a kreatininérték. Köztes kimeneteli mutatóként értékelik az anyagcserekontroll fokát (HbA<sub>1c</sub>-érték), a hypoglykaemia és ketoacidosis előfordulási gyakoriságát, illetve a macrovascularis kockázati tényezők (szérumban a lipidek, vérnyomás, testtömeg-index, haskőrfogat, carotis-falvastagság) alakulását.

Az előzőekben említett vég- és köztes kimeneteli mutatók nem alkalmazhatók az ellátás minőségi indikátoraiként, miután azok alakulásában az egészségügyi ellátás minősége csak egy a sok tényező közül, s a kimenetelre több olyan körülmény is hat, amelynek befolyásolására az egészségügy szereplőinek nincs hatása. Az ellátás minőségi indikátoraiként ezért csak azok a tevékenységek vehetők számba, amelyek elvégzése vagy mellőzése kihat a vég- és köztes kimeneteli mutatók alakulására.

Az alábbi indikátorok használata jön szóba:

- HbA<sub>1c</sub>-meghatározás évenkénti száma (kívánalom: inzulinnal kezelték körében évente 4, inzulinnal nem kezelték körében évente 2 mérés)
- inzulinnal kezelték körében a vércukor-önellenőrzést végzők aránya (kívánalom: 90%)
- teljes körű laboratóriumi ellenőrzés (beleértve az eGFR és a microalbuminuria meghatározást is) évente egyszer (kívánalom: 100%)
- szemfenékvizsgálat évente egyszer (kívánalom: 90%)
- neuropathia-vizsgálat (hangvilla), a láb megtekintése évente egyszer (kívánalom: 100%)
- EKG-vizsgálat évente egyszer (kívánalom: 90%)
- fizikális vizsgálat (antropometriai paraméterek), vérnyomásmérés évente egyszer (kívánalom: 100%)
- boka-kar index meghatározása 2-es típusú diabéteszben 50 éves életkor felett vagy más érterületet érintő esemény (stroke, TIA, infarctus, angina pectoris) esetén életkortól függetlenül, 1-es típusú diabéteszben 10 éves betegségi tartam vagy más érterületet érintő esemény (stroke, TIA, infarctus, angina pectoris) esetén diabétesz-tartamtól függetlenül (kívánalom 80%)

## VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

Az egészségügyi szakmai irányelvvel kapcsolatos aktuális szakirodalom és hazai ellátó környezet nyomon követéséért, a változások azonosításáért és az aktualizálás elvégzéséért (ha szükséges) az Egészségügyi Szakmai Kollégium Belgyógyászat, endokrinológia, diabétesz és anyagcserebetegségek Tagozata felel.

Tervezett felülvizsgálat: három évenként történik, az egészségügyi szakmai irányelv érvényességi idejének lejártától 6 hónappal javasolt a felülvizsgálat elindítása. Soron kívüli felülvizsgálat: a szakmai irányelv érvényességén belül bármikor, ha a szakmai irodalomban, vagy az ellátói környezetben olyan mértékű változás következne be, amely indokolná azt, hogy a felülvizsgálatra a tervezett felülvizsgálat időpontjánál korábban kerüljön sor.

## IX. IRODALOM

- [1.] Jermendy Gy: Diabéteszes láb szindróma: patomechanizmus, klinikai kép, korszerű terápia, megelőzés. LAM 2012; 22: 249-256.
- [2.] Egészségügyi szakmai irányelv – A diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban Egészségügyi Közlöny 2020; LXX. évf. 12. szám, pp. 1759-1857.
- [3.] Szabad G: A diabéteszes láb. Orv Hetil 2011; 152: 1171-1177.
- [4.] Turns M: The diabetic foot: an overview of assessment and complications. Br J Nurs 2011; 20: S19-25.
- [5.] Karrer S: Diabetic foot syndrome. Hautarzt 2011; 62: 493-503.
- [6.] Freeman R: Autonomic peripheral neuropathy. Lancet 2005; 365: 1259-1270.
- [7.] Kolossváry E, Bánsághi Z, Szabó GV, Járai Z, Farkas K: A diabéteszes láb ischaemiás eredete. Epidemiológia, a diagnózis nehézségei, prevenció és revascularisatiós lehetőségek. Orv Hetil 2017; 158: 203-211.
- [8.] Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve a perifériás verőér-megbetegedések ellátásáról. Egészségügyi Közlöny 2022; LXXII évf. 4. szám, pp. 541-593.

- [9.] ESC Pocket Guidelines 2017. PAD: A perifériás verőérbetegségek diagnózisára és kezelésére vonatkozó irányelvek. Magyar nyelvű kiadás. [https://www.doki.net/tarsasag/kardiologia/upload/kardiologia/document/esc\\_pocket\\_guidelines/2017\\_pad\\_kuldeni.pdf?web\\_id=](https://www.doki.net/tarsasag/kardiologia/upload/kardiologia/document/esc_pocket_guidelines/2017_pad_kuldeni.pdf?web_id=)
- [10.] Wagner FW: The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle* 1981; 2: 64-122.
- [11.] Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, et al; Infectious Diseases Society of America: 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012; 54: e132-173.
- [12.] IDF Clinical Practice Recommendations on the Diabetic Foot – 2017. A guide for healthcare professionals. International Diabetes Federation, Brussels, 2017.
- [13.] Jermendy Gy: GLP-1-receptoragonisták – antidiabetikumok kardiovaszkuláris előnnyel. *Cardiologia Hungarica* 2020; 50: 283-291.
- [14.] Jermendy Gy: SGLT-2-gátlók – diabetológián túlmutató előnyökkel rendelkező antihyperglykaemiás szerek. *Cardiologia Hungarica* 2021; 51: 39-48.
- [15.] American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2022. *Diabetes Care* 2022; 44 Suppl. 1: S1-S264.
- [16.] Decsi T: A bizonyítékokon alapuló orvoslás (egyetemi tankönyv). Medicina Kiadó, Budapest, 2011.
- [17.] Jermendy Gy: Evidence-based medicine: az első tizenöt év tapasztalatai. *LAM* 2007; 17: 154-159.
- [18.] Jermendy Gy: Tényeken alapuló orvostudomány: fény- és árnyoldalak a diabetológiában. *Diabetologia Hungarica* 2013; 21: 135-144.
- [19.] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al: IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2021 Nov 24:109119.
- [20.] Jermendy Gy, Kempler P, Abonyi-Tóth Zs, Rokszi Gy, Wittmann I: A cukorbeteg-ellátás mutatóinak alakulása Magyarországon 2001-2014 között: az Országos Egészségügyi Pénztár adatbázis-elemzésének célja és módszertana. *Orv Hetil* 2016; 157: 1259-1265.
- [21.] Kempler P, Putz Zs, Kiss Z, Wittmann I, Abonyi-Tóth Zs, Rokszi Gy, et al: A 2-es típusú diabetes előfordulása és költségterheinek alakulása Magyarországon 2001–2014 között – az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázis-elemzésének eredményei. *Diabetologia Hungarica* 2016; 24: 177-188.
- [22.] Jermendy Gy: A praediabetes klinikai jelentősége. *Magyar Belorv Arch* 2009; 62: 435-444.
- [23.] Kempler P, Keresztes K, Kerényi Zs, Stella P, Tamás Gy: A neuropathia prevalenciája diabetes mellitusban. In: *Neuropathiák a klinikai gyakorlatban* (szerk: Kempler P, Várkonyi T). Zafir Press, Budapest, 2012; pp. 199-222.
- [24.] Kolossváry E, Járai Z, Farkas K: A perifériás verőérbetegséggel és a cukorbetegséggel összefüggő alsó végtagi amputációk. Epidemiológiai adatok bemutatása és a megelőző stratégia lehetőségeinek elemzése. *Orvosi Hetilap* 2016; 157: 1266-1274.
- [25.] Biro K, Sandor B, Kovacs D, Csiszar B, Vekasi J, Totsimon K, et al: Lower limb ischemia and microrheological alterations in patients with diabetic retinopathy. *Clin Hemorheol Microcirc* 2018; 69(1-2): 23-35.
- [26.] Kiss Z, Rokszi G, Abonyi-Toth Z, Jermendy G, Kempler P, Aradi D, et al: Dissimilar impact of type 2 diabetes on cardiovascular outcomes according to age categories: a nationwide population study from Hungary. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 16: 107.
- [27.] Jermendy G, Kiss Z, Rokszi G, Fabian I, Kempler P, Wittmann I: Changes in all-cause mortality rates and ratios in people with pharmacologically treated type 2 diabetes mellitus between 2001 and 2016 in Hungary. *Diab Res Clin Pract* 2020; 163: 108134.
- [28.] Magliano DJ, Chen L, Carstensen B, Gregg EW, Pavkov ME, Salim A, et al: Trends in all-cause mortality among people with diagnosed diabetes in high-income settings: a multicountry analysis of aggregate data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 112-119.
- [29.] Boulton AJ: The diabetic foot: a global view. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16 Suppl 1: S2-5.
- [30.] Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J: The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005; 366: 1719-1724.
- [31.] Kolossváry E, Ferenci T, Kováts T, Kovács L, Járai Z, Menyhei G, et al: Trends in major lower limb amputation related to peripheral arterial disease in Hungary: A Nationwide Study (2004-2012). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015; 50: 78-85.
- [32.] Kolossváry E, Ferenci T, Kováts T, Kovács L, Szeberin Z, Sótonyi P, et al: Lower limb amputations and revascularisation procedures in the Hungarian population: A 14 year retrospective cohort study. *Eur J Vasc Endovasc Sur* 2020; 59: 447-456.

- [33.] Magyar J, László G: A diabeteses láb szindróma ortopédiai kezelése és a rehabilitáció lehetősége. *Diabetologia Hungarica* 1996; 4: 61-64.
- [34.] Fövényi J, Till A: A diabeteses láb. In: *Diabetes mellitus – elmélet és klinikum* (szerk: Halmos T, Jermendy Gy). Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2002. pp. 522-530.
- [35.] Fövényi J: A diabeteses láb. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2003; 4: 287-292.
- [36.] Rozsos I. (szerk): *Diabetes-láb. Oboler Szolgáltató Bt*, 2003.
- [37.] Daróczy J. (szerk): *A diabeteses láb korszerű ellátása. Dictum Kiadó, Budapest, 2004.*
- [38.] Kajetán M, Konkoly Thege M, Jermendy Gy: A diabeteses láb mikrobiológiai vizsgálatával szerzett tapasztalatok. *Orv Hetil* 1995; 136: 2161-2164.
- [39.] Keresztes K, Kempler P: A diabeteses láb. In: *Gyakorlati diabetológia 2010* (szerk: Winkler G, Baranyi É). Melánia Kiadó Kft., Budapest, 2010. pp. 207-222.
- [40.] Mecsek L: A cukorbetegség végtagmentésének gyakorlati kérdései. *Diabetologia Hungarica* 2014; 22: 247-256.
- [41.] Mecsek L: A diabeteses talpi fekélyek tehermentesítése a „kötöző papucstól” az ortézisig. A gyógycipők hozzáférhetősége Magyarországon. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2018; 23: 33-37.
- [42.] Jermendy Gy: A diabeteses láb. In: *Neuropathiák* (szerk: Kempler P, Várkonyi T). Zafir Press, Budapest, 2012. pp. 237-245.
- [43.] EMMI Szakmai Irányelv: A diabeteses láb szindrómában szenvedő cukorbetegség ellátása felnőttkorban: klinikai kép, diagnosztika, terápia, megelőzés. *Egészségügyi Közlöny* 2018. márc. 5. LXVIII. 4. szám 547-581.
- [44.] Daróczy J: *Nyirokoedema. K.u.K. Kiadó, Budapest, 2004.*
- [45.] Várkonyi V: *Lábszárfekély – Atlasz gyakorló orvosoknak. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2009.*
- [46.] EMMI szakmai irányelv a krónikus vénás betegség ellátásáról. *Egészségügyi Közlöny* 2021; LXXI évf. 23. szám (2021. dec. 16): 2409-2458.
- [47.] Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group: Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnosis criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33: 2285-2293.
- [48.] Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al: Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40: 136-154.
- [49.] Schaper NC, Van Netten JJ, Apelqvist J, Lipsky BA, Bakker K, International Working Group on the Diabetic Foot: Prevention and management of foot problems in diabetes: a Summary Guidance for Daily Practice 2015, based on the IWGDF Guidance Documents. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32 Suppl 1: 7-15.
- [50.] Bus SA, van Netten JJ, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Jubiz Y, et al; International Working Group on the Diabetic Foot: IWGDF guidance on the prevention of foot ulcers in at-risk patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32 Suppl 1: 16-24.
- [51.] Bus SA, Armstrong DG, Van Deursen RW, Lewis J, Caravaggi CF, Cavanagh PR: IWGDF Guidance on footwear and offloading interventions to prevent and heal foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32 Suppl 1: 25-36.
- [52.] Hinchliffe RJ, Brownrigg JR, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Mills JL, et al. IWGDF Guidance on the diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32 Suppl 1: 37-44.
- [53.] Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Diggie M, Embil J, Kono S, Lavery LA, et al. IWGDF Guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32 Suppl 1: 45-74.
- [54.] Game FL, Apelqvist J, Attinger C, Hartemann A, Hinchliffe RJ, Löndahl M, et al. IWGDF guidance on use of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32 Suppl 1: 75-83.
- [55.] Schaper NC, Van Netten JJ, Apelqvist J, Lipsky BA, Bakker K; International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF): Prevention and management of foot problems in diabetes: A Summary Guidance for Daily Practice 2015, based on the IWGDF guidance documents. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 124: 84-92.
- [56.] Rayman G, Vas P, Dhatariya K, Driver V, Hartemann A, Löndahl M, et al: International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF): Guidelines on use of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* 2020; 36 Suppl 1: e3283.
- [57.] Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Hinchliffe RJ, Lipsky BA; IWGDF Editorial Board. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* 2020 Mar; 36 Suppl 1: e3266.

- [58.] Ziegler D, Tesfaye S, Spallone V, Gurieva I, Al Kaabi J, Mankovsky B, et al; International Expert Consensus: Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. *Diabetes Res Clin Pract* 2021 Sep 20:109063.
- [59.] Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, Meissner MH, Loretz L, Zinszer KM, et al: The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg* 2016; 63(2 Suppl):35-215.
- [60.] Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al: 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2017 Aug 26. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095.
- [61.] Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al; ESC: European Society of Cardiology, EASD: European Association for the Study of Diabetes: 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255-323.
- [62.] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
- [63.] Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group: Intensive treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643-2653.
- [64.] Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care* 2016; 39: 686-693.
- [65.] Ichnat MA, Thorpe JE, Ceriello A: Hypothesis: the „metabolic memory“, the new challenge of diabetes. *Diabet Med* 2007; 24: 582-586.
- [66.] Jermendy Gy: Metabolikus memória diabetes mellitusban. *Magyar Belorv Arch* 2008; 61: 361-367.
- [67.] Prospective Diabetes Study Group (UKPDS 33). Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
- [68.] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-1589.
- [69.] LeRoith D, Fonseca V, Vinik A: Metabolic memory in diabetes – focus on insulin. *Diab Metab Res Rew* 2005; 21: 85-90.
- [70.] Jermendy G: Vascular memory - can we broaden the concept of the metabolic memory? *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 44.
- [71.] VIII. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia ajánlása, Budapest, 2020. nov. 27. *Metabolizmus* 2021; 19: Különszám 18; 1-66.
- [72.] Yang CP, Lin CC, Li CI, Liu CS, Lin WY, Hwang KL, et al. Cardiovascular risk factors increase the risks of diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: The Taiwan Diabetes Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: 1783.
- [73.] Putz Zs, Tabák ÁG, Tóth N, Istenes I, Németh N, Gandhi R, et al: Non-invasive evaluation of neural impairment in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2009; 32: 181-183.
- [74.] Putz Zs, Hermányi Zs, Tóth N, Istenes I, Keresztes K, Jermendy Gy, et al: A distalis típusú, szenzoros neuropathia diagnosztikája a diabetológiai gyakorlatban. *Diabetologia Hungarica* 2008; 16: 157-164.
- [75.] Várkonyi T, Kempler P: Diabetic neuropathy: new strategies for treatment. *Diab Obes Metab* 2008; 10: 99-108.
- [76.] Várkonyi T, Putz Z, Keresztes K, Martos T, Lengyel C, Stirban A, et al: Current options and perspectives in the treatment of diabetic neuropathy. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 4981-5007.
- [77.] Várkonyi T, Körei A, Putz Z, Martos T, Keresztes K, Lengyel C, et al: Advances in the management of diabetic neuropathy. *Minerva Med* 2017; 108: 419-437.
- [78.] Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Meissner HP, Lobisch M, Schütte K, et al, The ALADIN Study Group: Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia* 1995; 38: 1425-1433.



- [79.] Reljanovic M, Reichel G, Lobisch M, Schuette K, Moller W, Trischler HJ, et al: Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic-acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Alpha Lipoic acid in Diabetic Neuropathy. Free Radical Research* 1999; 31: 171-179.
- [80.] Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Hasche H, Lobisch M, Schütte K, et al, the Aladin III Study Group: Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid. A 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). *Diabetes Care* 1999; 22: 1296-1301.
- [81.] The SYDNEY Trial Authors for the Sydney Trial Study Group: Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, Hermann R, Kozlova N, Litchy WJ, et al: The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alfa-lipoic acid. The SYDNEY Trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 770-776.
- [82.] Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA: Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alfa-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004; 21: 114-121.
- [83.] Ruhnau KJ, Meissner HP, Finn JR, Reljanovic M, Lobisch M, Schütte K, et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoicacid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabet Med* 1999; 16: 1040-1043.
- [84.] Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006; 29: 2365-2370.
- [85.] Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, Boulton AJ, Vinik AI, Freeman R, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with  $\alpha$ -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care* 2011; 34:2054- 2060.
- [86.] Greb A, Bitsch R: Comparative bioavailability of various thiamine derivatives after oral administration. *Int J Clin Pharmacol Therap* 1998; 36: 216-221.
- [87.] Loew D: Pharmacokinetics of thiamine derivatives especially of benfotiamine. *Int J Clin Pharmacol Therap* 1996; 34: 47-50.
- [88.] Schreeb KH, Freudenthaler S, Vormfelde SV, Gundert-Remy U, Gleiter CH: Comparative bioavailability of two vitamin B1 preparations: benfotiamine and thiamine mononitrate. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52: 319-320.
- [89.] Hammes HP, Du X, Edelstein D, Taguchi T, Matsumura T, Ju Q, et al: Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nature Med* 2003; 9: 244-249.
- [90.] Brownlee M: The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54: 1615-1625.
- [91.] Ledermann H, Wiede KD: Behandlung der manifesten diabetischen Polyneuropathie. *Therapiewoche* 1989; 39: 1445-1449.
- [92.] Stracke H, Lindemann A, Federlin K: A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104: 311-316.
- [93.] Haupt E, Ledermann H, Köpcke W: Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy – a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP Study). *Int J Clin Pharmacol Therap* 2005; 43: 71-77.
- [94.] Stracke H, Gaus W, Achenbach U, Federlin K, Bretzel RG: Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116: 600-605.
- [95.] Késmárky G, Koltai K, Bíró K, Endrei D, Tóth K: Alsó végtagi perifériás verőérbetegségek noninvazív diagnosztikája. *Cardiologia Hungarica* 2018; 48: 206-210.
- [96.] Kovacs D, Csiszar B, Bíró K, Koltai K, Nedrei D, Juricskay I, et al: Toe-brachial index and exercise test can improve the exploration of peropheral artery disease. *Atherosclerosis* 2018; 269: 151-158.
- [97.] AbuRahma AF, Adams E, AbuRahma J, Mata LA, Dean LS, Caron C, et al: Critical analysis and limitations of resting ankle-brachial index in the diagnosis of symptomatic peripheral arterial disease patients and the role of diabetes mellitus and chronic kidney disease. *J Vasc Surg* 2020; 71: 937-945.
- [98.] Mills JL, Sr., Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN, et al: The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg* 2014; 59: 220-234.
- [99.] Faglia E, Dalla Paola L, Clerici G, Clerissi J, Graziani L, Fusaro M, et al: Peripheral angioplasty as the first-choice revascularization procedure in diabetic patients with critical limb ischemia: prospective study of 993 consecutive patients hospitalized and followed between 1999 and 2003. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 29: 620-627.
- [100.] Cull DL, Langan EM, Gray BH, Johnson B, Taylor SM: Open versus endovascular intervention for critical limb ischemia: a populationbased study. *J Am Coll Surg* 2010; 210: 555-561. 561-563.



- [101.] Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, et al: Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia* 2008; 51:747-755.
- [102.] Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al: High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia* 2007; 50: 18-25.
- [103.] Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barsnes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al: 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017; 135: e686-e725.
- [104.] Bedenis R, Stewart M, Cleanthis M, Robless P, Mikhailidis DP, Stansby G: Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Oct 31; (10): CD003748.
- [105.] Farkas K, Járai Z, Kolossváry E: A cilostazol hatékony és biztonságos lehetőség a claudicatio intermittens kezelésére. A NOCLAUD vizsgálat eredményei. *Orv Hetil* 2017; 158: 123-128.
- [106.] Farkas K, Kolossváry E, Járai Z: A cilostazol diabeteses betegekben is javítja az életminőséget és az alsó végtagi funkcionális kapacitást. *Orvosi Hetilap* 2020; 161: 1637-1645.
- [107.] Harangi M, Paragh Gy: A cilostazol szerepe az érelmeszesedés progressziójának gátlásában. *Metabolizmus* 2021; 19: 198-203.
- [108.] Coccheri S, Mannello F: Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8: 49-65.
- [109.] Hood SC, Moher D, Barber GG: Management of intermittent claudication with pentoxifylline: meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 1996; 155: 1053-1059.
- [110.] Stevens JW, Simpson E, Harnan S, Squires H, Meng Y, Thomas S, et al: Systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication. *Br J Surg* 2012; 99: 1630-1638.
- [111.] Armstrong DG, Lavery LA, Wu S, Boulton AJ: Evaluation of removable and irremovable cast walkers in the healing of diabetic foot wounds. *Diabetes Care* 2008; 28: 551-554.
- [112.] Gottrup F, Apelqvist J: Present and new techniques and devices in the treatment of DFU: a critical review of evidence. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28 Suppl 1: 64-71.
- [113.] Boulton AJ, Kirsner RS, Vileikyte L: Clinical practice: Neuropathic diabetic foot ulcers. *N Engl J Med* 2004; 351: 48-53.
- [114.] Blume PA, Walters J, Payne W, Ayala J, Lantis J: Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2008; 31: 631-636.
- [115.] Lavery LA, Boulton AJ, Niezgoda JA, Sheehan P: A comparison of diabetic foot ulcer outcomes using negative pressure wound therapy versus historical standard of care. *Int Wound J* 2007; 4: 103-113.
- [116.] Dumville JC, Hincliffe RJ, Cullum N, Game F, Stubbs N, Sweeting M, et al: Negative pressure wound therapy for treating foot wounds in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Oct 17; (10): CD010318.
- [117.] Löndahl M, Fagher K, Katzman P: What is the role of hyperbaric oxygen in the management of diabetic foot disease? *Curr Diab Rep* 2011; 11: 285-293.
- [118.] Stoekenbroek RM, Santema TB, Legemate DA, Ubbink DT, van den Brink A, Koelemay MJ: Hyperbaric oxygen for the treatment of diabetic foot ulcers: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014; 47: 647-655.
- [119.] Wenhui L, Changgeng F, Lei X, Baozhong Y, Guobin L, Weijing F: Hyperbaric oxygen therapy for chronic diabetic foot ulcers: An overview of systematic reviews. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; 176: 108862.
- [120.] Rogers LC, Frykberg RG, Armstrong DG, Boulton AJM, Edmonds M, Ha Van G, et al: The Charcot foot in diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 2123-2129.
- [121.] Ulbrecht JS, Wukich DK: The Charcot foot: medical and surgical therapy. *Curr Diab Rep* 2008; 8: 444-451.
- [122.] Armstrong DG: An overview of foot infections in diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 951-957.
- [123.] Peters EJ, Lipsky BA, Berendt AR, Embil JM, Lavery LA, Senneville E, et al: A systematic review of the effectiveness of interventions in the management of infection in the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28 S1: 142-162.
- [124.] Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB: Validation of a diabetic wound classification system: the contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care* 1998; 21: 855-859.

- [125.] Aragon-Sanchez J, Lipsky BA, Lazaro-Martinez JL: Diagnosing diabetic foot osteomyelitis is the combination of probe-to-bone test and plan radiography sufficient for high-risk inpatients? *Diabetic Medicine* 2011; 28: 191-194.
- [126.] Senneville E, Lombart A, Beltrand E, Valette M, Legout L, Cazaubiel M, et al: Outcome of diabetic foot osteomyelitis treated nonsurgically. *Diabetes Care* 2008; 31: 637-642.
- [127.] Kapoor A, Page S, LaValley M, Gale DR, Felson DT: Magnetic resonance imaging for diagnosing foot osteomyelitis: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007; 167: 125-132.
- [128.] Gottrup F, Apelqvist J, Bjarnsholt T, Cooper R, Moore Z, Peters EJ, et al: Antimicrobials and non-healing wound. Evidence, controversies and suggestions – key messages. *J Wound Care* 2014 Oct 1; 23 (10).
- [129.] Tóth K, Fabula J: Dinamikus pedobarográfia a diabeteses láb fekélyeinek megelőzésében és terápiájában. *Orvosi Hetilap* 1995; 136: 1439-1442.
- [130.] General practice management of type 2 diabetes – 2014–15. Melbourne: The Royal Australian College of General Practitioners and Diabetes Australia, 2014.
- [131.] International Diabetes Federation 2012: Clinical Guidelines Task Force Global Guideline for Type 2 Diabetes, IDF, Brussels, Belgium. [www.idf@idf.org](http://www.idf@idf.org)
- [132.] Powers MA, Bardsley J, Cypress M, Duker P, Funnell MM, Hess Fischl A, et al: Diabetes self-management education and support in type 2 diabetes: a joint position statement of the American Diabetes Association, the American Association of Diabetes Educators, and Academy of Nutrition and Dietetics. *Diabetes Care* 2015; 38: 1372-1382.
- [133.] Hidvégi T: Páciensedukáció – a cukorbeteg-gondozás nélkülözhetetlen eleme. *Orvosi Hetilap* 2011; 152: 1941-1948.
- [134.] Dorresteijn JAN, Valk GD: Patient education for preventing diabetic foot ulceration. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28 (Suppl 1): 101-106.
- [135.] Mishra SC, Chhatbar KC, Kashikar A, Mehndiratta A: Diabetic foot. *BMJ* 2017 Nov 16; 359: j5064.
- [136.] Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al: Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005; 114: 29-36.
- [137.] Barkai L, Blatniczky L, Halmos T-né, Hidvégi T, Jermendy Gy, Kaló Z, et al: Nemzeti Diabetesprogram 2011 (szerk: Jermendy Gy). *Diabetologia Hungarica* 2011; 19 (Suppl 3), 5-39.

## X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

### 1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja

Az egészségügyi szakmai irányelv kidolgozását az Egészségügyi Szakmai Kollégium Belgyógyászat, endokrinológia, diabétesz és anyagcserebetegségek Tagozat kezdeményezte a témaválasztási javaslat dokumentum kitöltésével és továbbításával. Ezt követően a résztvevő Tagozatok, valamint társszerzők, szakértők és véleményezőik kijelölése, majd az irányelvfejlesztői csoportok kialakítása történt meg, valamint az összeférhetlenségi és egyetértési nyilatkozatok kitöltése. A fejlesztőcsoport a megalakulást követően meghatározta az egyes elvégzendő feladatokat.

Az egyes feladatok elvégzése után az egészségügyi szakmai irányelvet megfelelő formába öntve elektronikus úton eljuttattuk a fejlesztő csoport tagjainak. Ezután a csoport újabb megbeszélést tartott, ahol mindenki javaslatát, kiegészítését megtárgyalták és konszenzus alapján döntöttek az egészségügyi szakmai irányelvbe való beépülésről. A fejlesztők egymással telefon, e-mail és személyes kapcsolatban voltak. A megbeszélés tárgya a már kialakított ajánlások csoportosítása, azok tartalmának megbeszélése és véglegesítése volt.

A fejlesztési folyamat során, napi szinten kommunikáltak egymással a szakemberek, illetve heti rendszerességgel strukturált formában az addig elkészült munkáról, illetve a folyamatról visszajelzést adtak. Az egészségügyi szakmai irányelv kialakítása a tagok egyéni munkáján, és többszöri konzultáción keresztül valósult meg.

Az egészségügyi szakmai irányelv szakmai tartalmának összeállítását követően kiküldésre került az ellátási folyamatban érintett, véleményezésre kijelölt Egészségügyi Szakmai Kollégium Tagozatoknak.

### 2. Irodalomkeresés, szelekció

Az irodalomkutatás idejének lezárása: 2022. február 28.

A témakörben létezik folyamatosan frissített amerikai és európai szakmai irányelv. A hazai egészségügyi szakmai irányelv értelemszerűen az európai munkacsoport ajánlásán alapszik. Irodalomkutatás történt a Web of Science, Medline és PubMed motorok segítségével az alábbi kulcsszavak használatával: diabetes mellitus, type 1 diabetes, type

2 diabetes, diabetic foot syndrome, peripheral artery disease, amputation, care of diabetes, továbbá az irányelvben említett valamennyi gyógyszer neve.

### **3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja**

A szakmai irányelv ezen a téren az ADA (Amerikai Diabetes Társaság) évek óta használt, évente megújuló, legutóbb 2022-ben közzétett rendszerén nyugszik [15].

#### **I. szint**

Egyértelmű, általánosítható bizonyíték randomizált kontrollált, megfelelően tervezett és vezetett klinikai tanulmányokból.

Támogató jellegű bizonyítékok kellően kivitelezett, randomizált, kontrollált, megfelelő statisztikai erővel rendelkező vizsgálatokból.

#### **II. szint**

Támogató jellegű bizonyíték kellően kivitelezett kohorsz-tanulmányokból.

Támogató jellegű bizonyíték kellően kivitelezett eset-kontroll tanulmányokból.

#### **III. szint**

Támogató bizonyíték gyengén kivitelezett vagy kontroll nélküli tanulmányokból.

Az ajánlást támogató bizonyíték ellentmondásos.

#### **IV. szint**

Szakértői konszenzus vagy klinikai tapasztalat.

A felhasznált bizonyítékokat a fejlesztőcsoport kritikus szemmel értékelte, kitérve az adott vizsgálat módszertanára, elemszámára, jellegére, tartamára és klinikai relevanciájára. A besorolást (bizonyítékok szintje) ezek alapján konszenzussal állapítottuk meg.

### **4. Ajánlások kialakításának módszere**

Az egészségügyi szakmai irányelvben szereplő ajánlások minősítése a bizonyítékháttér alapján történt.

Jelen egészségügyi szakmai irányelv hatókörének megfelelő ajánlásai, azok hazai ellátó környezetre (ellátott populáció jellemzői, preferenciái, egészségkultúrája és költségterhelhetősége, jogszabályi környezet) történő adaptálásával kerültek átvételre.

#### **A szintű ajánlás**

Az ajánlás I. szintű bizonyítékon nyugszik. A terápia vagy beavatkozás előnyével kapcsolatban általános a szakmai egyetértés. A terápia vagy beavatkozás hatékony, hatásos, előnyös, ezért az javasolt.

#### **B szintű ajánlás**

Az ajánlás II. szintű bizonyítékon nyugszik. A terápia vagy beavatkozás előnyével kapcsolatban kisebb a szakmai egyetértés. A terápia vagy beavatkozás előnyt, hatékonyságát kevesebb bizonyíték támasztja alá. A terápia vagy beavatkozás adható, alkalmazható.

#### **C szintű ajánlás**

Az ajánlás III. szintű bizonyítékon nyugszik. A terápia vagy beavatkozás előnyével kapcsolatban a szakmai egyetértés nem teljesen egyöntetű. A terápia vagy beavatkozás előnyt, hatékonyságát szerény bizonyíték támasztja alá. A terápia vagy beavatkozás szóba jön, mérlegelhető.

#### **E szintű ajánlás**

Csak szakértői állásfoglalás (expert opinion), klinikai tapasztalat áll rendelkezésre (IV. szintű bizonyíték). A terápia, beavatkozás szóba jön. Az aktuális gyakorlat a későbbiekben változhat az újabb bizonyítékok fényében.

A bizonyítékok mérlegelése a klinikai döntéshozatalnak csak egy komponensét jelenti. A klinikus mindig egy adott beteget, és nem betegcsoportot kezel. A beteg egyedi sajátosságai (társuló betegségek, életkor, várható élettartam, iskolázottsági szint, mozgáskorlátozottság, és mindenekfelett a beteg kívánsága) olyan körülmények, amelyek az ajánlásokban megfogalmazott kezelési céloktól és terápiás stratégiától való eltéréshez vezethetnek.

A fejlesztőcsoport a releváns nemzetközi szervezet irányelvének ajánlásait és direktíváinak megállapításait alapvetően iránymutatónak tartja a hazai ellátási gyakorlatra. Az ajánlások gyakorlati megvalósításának kötelezettségi szintjét az ajánlások szóhasználatával fejeztük ki, mely a nemzetközi gyakorlatban egyre hangsúlyosabb tendenciát követi.

### **5. Véleményezés módszere**

A fejlesztőcsoport vezetője a nemzetközi ajánlások hazai átvételének módjára vonatkozóan elkészített kéziratot a fejlesztőcsoport tagjainak megküldte, akik ajánlásonként elfogadták a tervezetet. Az ellátás feltételeire vonatkozó

ajánlások esetében szóbeli egyeztetés történt, amelynek alapján az érintett ajánlások alkalmazási feltételei pontosításra kerültek. A fejlesztőcsoport az ajánlások kialakítását informális megegyezéssel hozta létre. A véleménykülönbségek személyes megbeszélés során kerültek egyeztetésre, a dokumentum végső változata ennek alapján konszenzussal jött létre.

Az egészségügyi szakmai irányelv szakmai tartalmának összeállítását követően megküldésre került véleményezésre az ellátási folyamatban érintett Egészségügyi Szakmai Kollégium Tagozatoknak. A visszaérkező javaslatok beillesztésre kerültek az egészségügyi szakmai irányelv szövegébe, vagy azok alapján módosításra került a dokumentum szerkezete, amennyiben az irányelvfejlesztők egyetértettek azok tartalmával.

Minden vélemény kialakítása konszenzuson alapult.

## 6. Független szakértői véleményezés módszere

Független szakértő nem működött közre.

## XI. MELLÉKLET

### 1. Alkalmazást segítő dokumentumok

#### 1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Betegedukációnál hasznosítható honlapok

<http://www.diabet.hu>

<http://www.diabetes.hu>

[www. http://diabforum.hu](http://www.diabforum.hu)

<http://www.learningaboutdiabetes.org>

<https://www.diabeteseducator.org/about-aade/media-center/press-releases/press-releases/2015/08/31/new-website-for-the-american-association-of-diabetes-educators-is-named-by-sitefinity-as-one-of-the-top-5-websites-of-the-quarter>

[www.diabeteseducator.org](http://www.diabeteseducator.org).

<https://iwgdfguidelines.org/guidelines/>

MEROVA applikáció/[vegtagmento.hu](http://vegtagmento.hu)

#### 1.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Neuropathia DN4 kérdőív

letölthető: [https://img.hazipatika.com/topics/neuropathias\\_fajdalom/dn4\\_kerdoiv.pdf](https://img.hazipatika.com/topics/neuropathias_fajdalom/dn4_kerdoiv.pdf)

#### 1.3. Táblázatok

**1. táblázat.** A neuropathiás és az angiopathiás eredetű diabéteszes láb elkülönítése a klinikum és a tájékoztató vizsgálatok alapján [1]

|   | <b>Neuropathia diabetica</b>                         | <b>Angiopathia diabetica</b>                           |
|---|--|--|
| <b>A láb tapintata, a bőr hőmérséklete</b>              | meleg, száraz  | hideg, hűvös, sápadt                                   |
| <b>Panaszok jelentkezése</b>                            | nyugalomban  | járáskor<br>(előrehaladott esetben már nyugalomban is) |
| <b>Perifériás pulzus</b>                                | tapintható   | nem tapintható vagy nem elnyomható                     |
| <b>Érzészavar</b>                                       | van  | nincs  |
| <b>Ínreflexek</b>                                       | nem válthatók ki                                     | kiválthatók  |
| <b>A károsodás jellege</b>                              | trophicus zavar a talpon a nyomásnak kitett helyeken | szövetelhalás az acrákon                               |
| <b>Boka-kar index</b>                                   | normális (1,0–1,4)<br>határérték (0,91–0,99)         | kóros ( $\leq 0,9$ vagy $> 1,4$ )*                     |
| <b>Kalibrált hangvilla teszt<br/>Monofilament teszt</b> | kóros  | normális   |

\* a  $\leq 0,9$  érték obliteratív folyamatra, a  $> 1,4$  érték Mönckeberg-sclerosisra utal

**2. táblázat.** Wifl (Wound, Ischemia, and foot Infection) kockázatbecslő rendszer [98]**Szöveti károsodás – seb (W)**

| Fokozat  | Fekély   | Gangrén   |
|--|--|---|
| <b>0</b>   | nincs  | nincs   |
| Klinikai leírás: szöveti károsodás nincs.  |  |   |
| <b>1</b>   | Felszínes kis seb az alsó végtag disztális területén, de a lábon, a sebben csont nem látható, kivéve esetleg a disztális percn.      | nincs   |
| Klinikai leírás: minor szöveti károsodás, ami kezelhető (1-2 lábujjamputáció, vagy bőrátültetés).  |  |   |
| <b>2</b>   | Mélyebb fekély, amelyben csont, ízület, ín láthatóvá válhat, a sarok nem érintett; felszínes sarokfekély csontérintettség nélkül.    | lábujjakra korlátozódó  |
| Klinikai leírás: major szövetkárosodás, amely kezelése több ( $\geq 3$ ) lábujjamputációjával, vagy transzmetatarzális amputációval jár bőrátültetéssel, vagy anélkül. |  |   |
| <b>3</b>   | Kiterjedt mélyfekély, ami a lábujjakat vagy a lábközép területét érinti, mély sarokfekély a sarokcsont érintettségével vagy anélkül. | Kiterjedt gangrén a lábujjak és/ vagy lábközép területén, sarkon a sarokcsont érintettségével vagy anélkül. |
| Klinikai leírás: kiterjedt szöveti károsodás, amelynek kezelése csak komplex lábrekonstrukcióval, sebkezeléssel, bőrátültetéssel valósítható meg.                      |  |   |

**Ischaemia (I)**

| Fokozat  | Boka-kar index | Bokanyomás   | Öregujjnyomás, szöveti oxigénnyomás (TcPO <sub>2</sub> ) |
|----------|----------------|--------------|--|
| <b>0</b> | $\geq 0,8$     | $> 100$ Hgmm | $\geq 60$ Hgmm   |
| <b>1</b> | 0,6–0,79       | 70–100 Hgmm  | 40–59 Hgmm   |
| <b>2</b> | 0,4–0,59       | 50–70 Hgmm   | 30–39 Hgmm   |
| <b>3</b> | $\leq 0,39$    | $< 50$ Hgmm  | $< 30$ Hgmm  |

**Infekció (foot Infection)**

| Fokozat  | Klinikai jellemzés  |
|----------|---|
| <b>0</b> | Nincs fertőzéses tünet, klinikai jel.   |
| <b>1</b> | Infekció, aminek jelenlétét az alábbi tényezőkből legalább 2 valószínűsíti:<br>– lokális duzzanat, induráció<br>– fekély környéki erythema (0,5–2 cm)<br>– lokális érzékenység, fájdalom<br>– lokális melegség<br>– purulens váladékozás.<br>A lokális fertőzés kizárólag a bőrt és a bőralatti kötőszövetet érinti, mélyebbre való terjedés nincs. Nincs szisztémás fertőzéses jel. A gyulladás egyéb lehetséges okai (köszvény, Charcot-láb, vénagyulladás, trauma) kizárandók. |
| <b>2</b> | Lokális fertőzés, lásd 1. fokozat, azonban az erythema $> 2$ cm vagy mélyebb rétegek érintettek (tályog, szepszis, osteomyelitis, fasciitis). Nincs szisztémás fertőzéses jel.  |

|          |  |
|----------|--|
| <b>3</b> | Lokális infekció, amihez szisztémás infekciós jel társul:<br>– hőmérséklet < 36 °C, vagy > 38°C<br>– pulzusszám > 90/perc<br>– légzésszám > 20/perc, vagy PaCO <sub>2</sub> < 35 Hgmm<br>– fehérvérsejtszám > 12.000 G/l, vagy < 4000 G/l, vagy > 10% stab jelenlét. |
|----------|--|

**3. táblázat.** Az amputációs kockázat értékelése a Wifl kockázatbecslő rendszer alapján [98]

|     | Ischemia – 0 |      |      |      | Ischemia – 1 |      |      |      | Ischemia – 2 |      |      |      | Ischemia – 3 |      |      |      |
|-----|--------------|------|------|------|--------------|------|------|------|--------------|------|------|------|--------------|------|------|------|
| W-0 | VL           | VL   | L    | M    | VL           | L    | M    | H    | L            | L    | M    | H    | L            | M    | M    | H    |
| W-1 | VL           | VL   | L    | M    | VL           | L    | M    | H    | L            | M    | H    | H    | M            | M    | H    | H    |
| W-2 | L            | L    | M    | H    | M            | M    | H    | H    | M            | H    | H    | H    | H            | H    | H    | H    |
| W-3 | M            | M    | H    | H    | H            | H    | H    | H    | H            | H    | H    | H    | H            | H    | H    | H    |
|     | fI-0         | fI-1 | fI-2 | fI-3 | fI-0         | fI-1 | fI-2 | fI-3 | fI-0         | fI-1 | fI-2 | fI-3 | fI-0         | fI-1 | fI-2 | fI-3 |

VL – nagyon kicsi kockázat; L – kicsi kockázat; M – közepes mértékű kockázat; H – nagy kockázat

**4. táblázat.** A diabéteszes láb szindróma kockázati besorolása (IWGDF 2019 update) [57], módosítva

| Kockázati kategória | Lábseb/fekély kialakulásának kockázata | Meghatározás  | Ellenőrzés gyakorisága, helyszíne   |
|---------------------|--|---|---|
| <b>0</b>            | <b>Nagyon kicsi</b>                    | LOPS nincs, PAD nincs   | évente egyszer, alapellátásban  |
| <b>1</b>            | <b>Kicsi</b>                           | LOPS vagy PAD jelen van   | 6–12 hónap, alapellátásban  |
| <b>2</b>            | <b>Mérsékelt</b>                       | LOPS + PAD, vagy<br>LOPS + lábdeformitás, vagy<br>PAD + lábdeformitás van jelen   | 3–6 hónap, szakrendelőben<br>(diabéteszes láb szakrendelés/ortopédia/<br>angiológia a domináló eltérésnek megfelelően)            |
| <b>3</b>            | <b>Nagy</b>                            | LOPS vagy PAD, és egy vagy több az alábbiak közül<br>- anamnézisben lábseb/fekély<br>- alsó végtagi amputáció (minor/major)<br>- végstádiumú vesebetegség | 1–3 hónap, szakrendelőben<br>(diabéteszes láb szakrendelés/ortopédia/<br>angiológia/érsebészet a domináló eltérésnek megfelelően) |

LOPS: protektív érzés elvesztése (loss of protective sensation), PAD: perifériás verőérbetegség (peripheral artery disease)

**Teendők:**

*Nagyon kicsi kockázat* esetén: életmód, lábápolási és cipő viseleti edukáció. Betegoktatás, szénhidrát-anyagcsere optimalizálása. Alapellátás keretén belül végzendő.

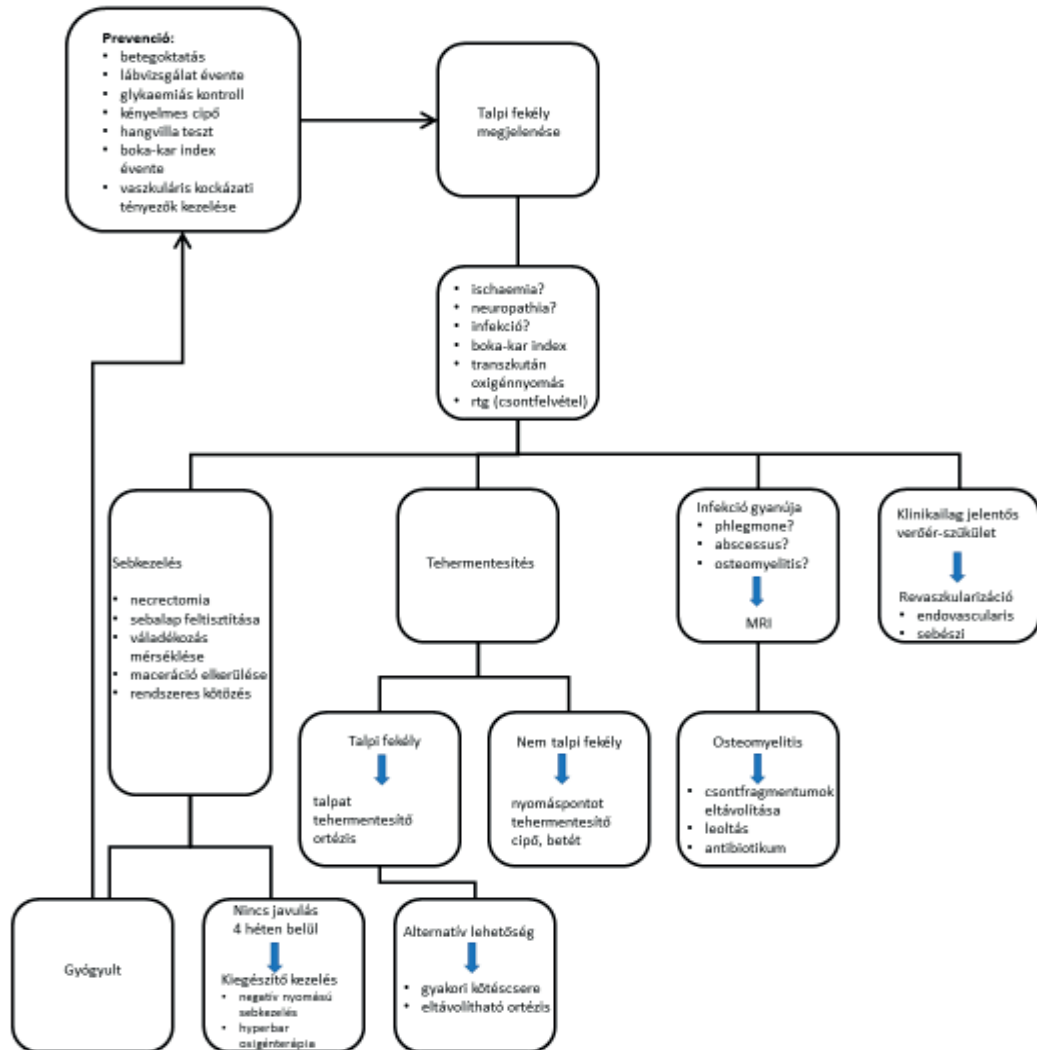
*Kicsi kockázat* esetén: szénhidrát-anyagcsere optimalizálása, neuropathia és a perifériás verőérbetegség gyógyszeres kezelése (szükség esetén szakkonferencia igénybevételével), Életmódbeli, lábápolási tanácsok, szükség esetén gyógycipő felírása (szakkonferencia igénybevételével).



Mérsékelt és nagy kockázat esetén: a fentiekben túl ellenőrizzük a javasolt lábápolás végrehajtását, a C5 gyógycipő rendszeres viseletét, a szakorvosi gondozások megtörténtét, minden orvos-beteg találkozáskor tájékozódunk a beteg lábának állapotáról és az esetleges állapotváltozásról az akut elváltozások felismerése érdekében. Az ellenőrzés helyszíne a domináló eltérésnek megfelelően lehet a diabéteszes láb szakrendelés, ortopédia, angiológia vagy érsebészet.

#### 1.4. Algoritmusok

##### 1. algoritmus. A diabéteszes láb szindróma megelőzési és kezelési algoritmusa [59]



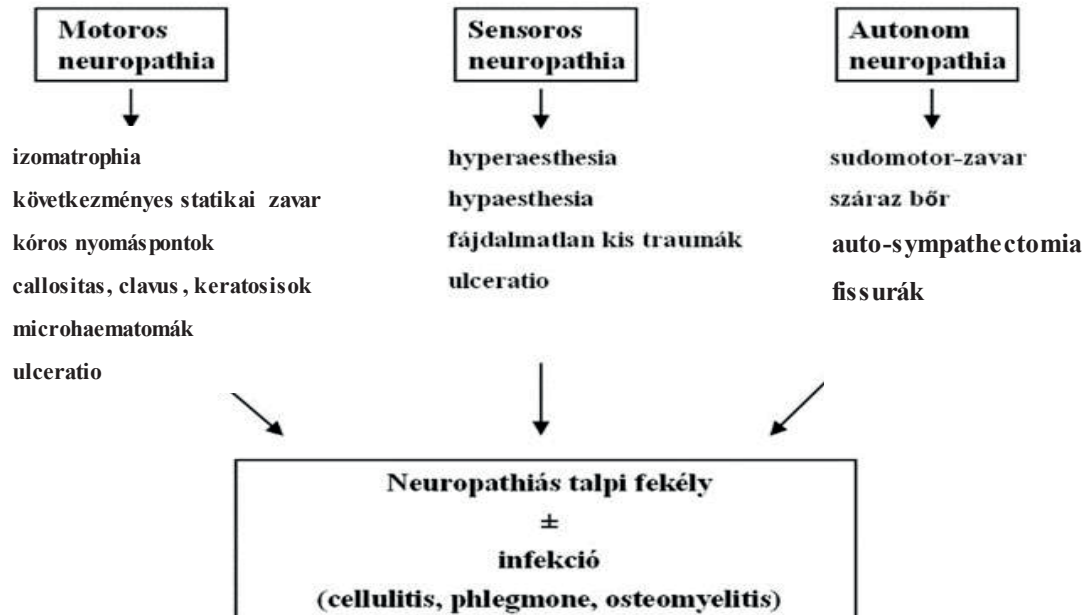
### 1.5. Egyéb dokumentumok

#### Ábrák

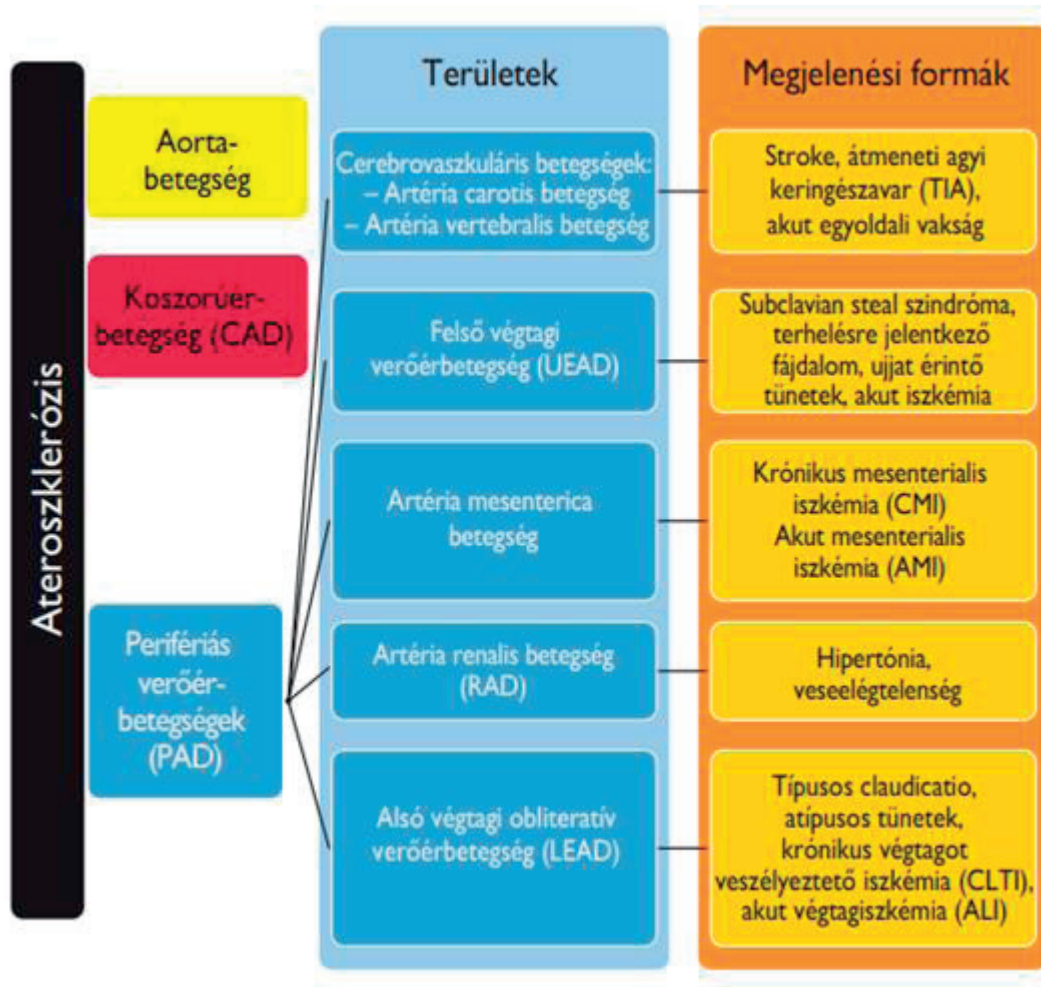
1. ábra. A diabéteszes láb szindróma kialakulásában szerepet kapó tényezők [1]



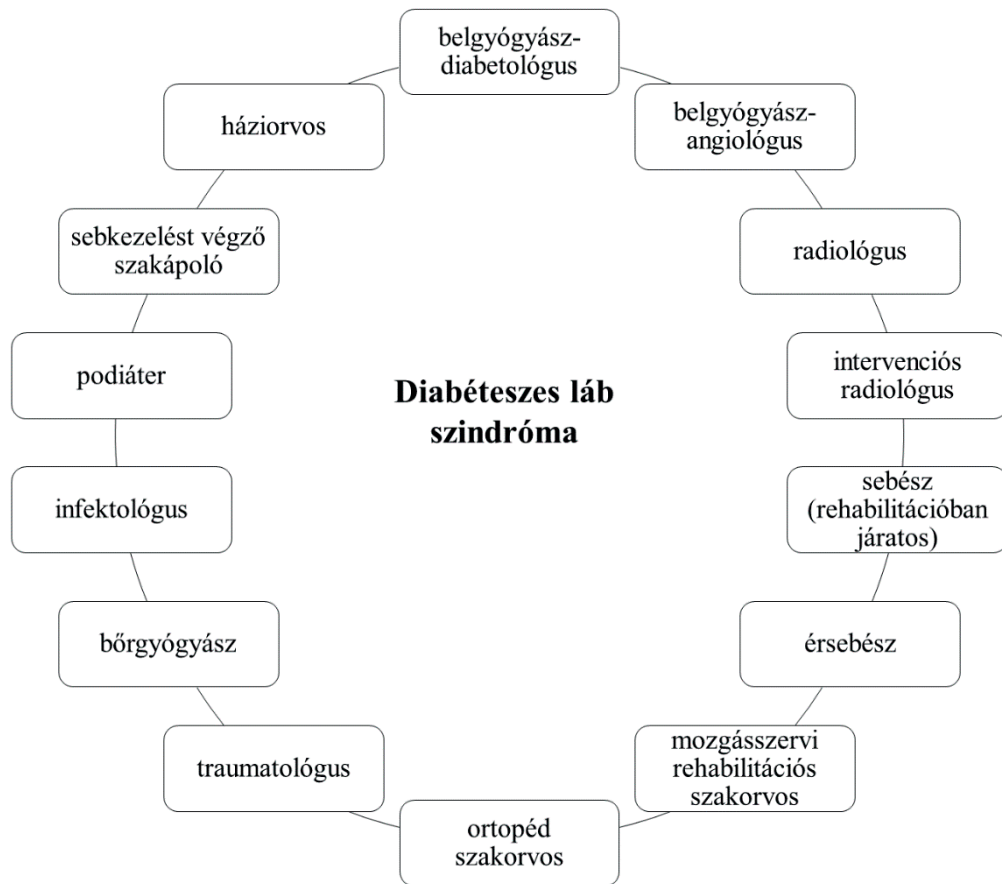
2. ábra. A neuropathiás talpi fekély kialakulásában a motoros, a sensoros és az autonom idegrendszeri károsodás egyaránt szerepet kap [1]



3. ábra. A perifériás verőérbetegség klinikai megjelenési formái [9]



4. ábra. A diabéteszes láb szindróma ellátásában szerepet kapó szakterületek [1]



## A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve az endometriosis diagnosztikájáról és kezeléséről

|                                |  |
|--------------------------------|--|
| <b>Típusa:</b>                 | Klinikai egészségügyi szakmai irányelv |
| <b>Azonosító:</b>              | 002203                                 |
| <b>Érvényesség időtartama:</b> | megjelenést követő 3 évig érvényes     |

### I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

#### Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

##### Szülészeti és nőgyógyászat Tagozat

Dr. Demeter János szülész-nőgyógyász, elnök, társszerző

Dr. Nagy Sándor szülész-nőgyógyász, elnök (2023. 03. 01-jétől)

#### Fejlesztő munkacsoport tagjai:

Dr. Bokor Attila szülészeti-nőgyógyászat, nőgyógyászati daganatsebészet szakorvosa, társszerző

Dr. Vesztergom Dóra endokrinológia és anyagcsere-betegségek, szülészeti-nőgyógyászat, szülészeti-nőgyógyászati ultrahang-diagnosztika szakorvosa, társszerző

Dr. Kovács Kálmán szülészeti-nőgyógyászat, szülészeti-nőgyógyászati ultrahang-diagnosztika szakorvosa, társszerző

#### Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

##### 1. Humán reprodukciós Tagozat

Dr. Konc János, szülészeti-nőgyógyászat, szülészeti-nőgyógyászati ultrahang-diagnosztika szakorvosa, elnök, véleményező

##### 2. Házirosvostan Tagozat

Dr. Szabó János, háziorvos, elnök, véleményező

##### 3. Ápolási, szakdolgozói és Szülésznő Tagozat

Ujváriné Dr. Siket Adrienn, diplomás ápoló, elnök, véleményező

**„Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült.”**

**„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt tagozatok dokumentáltan egyetértettek.”**

#### Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői

##### Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal:

Női Egészségért Alapítvány

##### Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:

Nem került bevonásra.

##### Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:

Nem került bevonásra.

##### Független szakértő(k):

Nem került bevonásra.

### II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátosságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

### III. HATÓKÖR

|                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| <b>Egészségügyi kérdéskör:</b>        | Jelen egészségügyi szakmai irányelv áttekintést nyújt az endometriózis különböző életszakaszokban történő diagnózisára és a kapcsolódó tünetek kezelésére vonatkozó ajánlásokról, valamint útmutatásul igyekszik szolgálni kapcsolódó daganatok, valamint a prevenció tevékenység tekintetében. Az európai ajánlásoknak megfelelő, az endometriosis diagnosztikájáról és terápiájáról szóló klinikai és kutatási kérdéseket öleli fel. |
| <b>Ellátási folyamat szakasza(i):</b> | Az endometriózis első és másodlagos prevenciója nem ismert, az egészségügyi szakmai irányelv a diagnosztikát, terápiát és a rendszeres utánkövetés módját tárgyalja.   |
| <b>Érintett ellátottak köre:</b>      | A teljes női populáció.  |
| <b>Érintett ellátók köre</b>          |  |
| <b>Szakterület:</b>                   | 0400 szülészeti-nőgyógyászat<br>0200 sebészet<br>1100 urológia<br>4601 központi ügyelet<br>4602 sürgősségi betegellátó egységben szervezett szakellátás<br>6301 háziorvosi ellátás<br>7600 dietetika   |
| <b>Ellátási forma:</b>                | J1 járóbeteg-szakellátás, -szakrendelés<br>F1 fekvőbeteg-szakellátás, aktív fekvőbeteg-ellátás   |
| <b>Progresszivitási szint:</b>        | I., II., III.  |
| <b>Egyéb specifikáció:</b>            | Az ellátásban érintettek, továbbá a klinikai pszichológia, asszisztált reprodukció és rehabilitáció, mozgásterápia.  |

### IV. MEGHATÁROZÁSOK

#### 1. Fogalmak

1. LUNA = laparoscopic uterosacral nerve ablation, laparoszkoós uterosacralis ideg abláció

Az uterosacralis szalagok idegtörzseinek műtéti megszakítása egy kezelési lehetőség krónikus kismencedei fájdalomban szenvedő betegek számára. Az abláció a méhnyak hátsó falához lehető legközelebb kezdődik, és mindkét oldalon legalább 1 cm-re posterolaterálisan folytatódik. Az eljárás célja a szenzoros idegrostok és a másodlagos ganglionok elpusztítása, amint azok elhagyják a méhet, és az uterosacralis szalagokba kerülnek.

2. PSN = presacral neurectomy, preszakraális idegek átmetszése

A plexus presacralis folytonosságának műtéti megszakítása. Ezen idegcsoport felelős a méh területéről érkező fájdalominger központi idegrendszerbe való transzportjéért. A kezelés centrális kismencedei fájdalmak – beleértve a dysmenorrhoeát – kezelésében alkalmazott.

3. Endometriózis = endometriózisról beszélünk akkor, amikor méhnyálkahártyához hasonló szövet jelenik meg a méh üregén kívül, gyakran krónikus gyulladás folyamatára jellemző elemekkel társulva [1]. Az endometriózis diagnosztizálására leggyakrabban a krónikusan fennálló fájdalom – dysmenorrhoea, dyspareunia, krónikus kismencedei fájdalom –, valamint a meddőség miatti kivizsgálás során kerül sor. A lézió különböző elhelyezkedése miatt katameniálisan vér jelenhet meg a székletben, vizeletben, a páciens ciklikusan megjelenő fájdalmat panaszolhat széklet- és vizeletürítéskor, valamint krónikus fáradtságról számolhat be. A kórképben érintettek gyakran tapasztalhatnak szorongásos, nemritkán depressziós tüneteket.

#### 2. Rövidítések

|             |                                  |                                   |
|-------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| <b>ART:</b> | Assisted reproductive technology | asszisztált reprodukciós kezelés  |
| <b>COC:</b> | Combined oral contraceptives     | kombinált orális fogamzásgátlók   |
| <b>DIE:</b> | Deep infiltrating endometriosis  | mélyen infiltráló endometriosis   |
| <b>EFI:</b> | Endometriosis fertility index    | endometriózis termékenységi index |



|                 |   |  |
|-----------------|---|--|
| <b>ESHRE:</b>   | European Society of Human Reproduction and Embryology | Európai humán reprodukciós és embriológiai társaság            |
| <b>GDG:</b>     | Guideline development group                           | irányelvalkötő csoport   |
| <b>GnRH:</b>    | Gonadotropin releasing hormon                         | gonadotropin felszabadító hormon                               |
| <b>GPP:</b>     | Good practice points                                  | hasznos gyakorlati tanácsok                                    |
| <b>LNG-IUS:</b> | Levonorgestrel intrauterin system                     | levonorgesztrel tartalmú méhen belüli fogamzásgátló eszköz     |
| <b>LUNA:</b>    | Laparoscopic uterosacral nerve ablation               | laparoszkoáros uterosacralis ideg abláció                      |
| <b>MRI:</b>     | Magnetic resonance imaging                            | mágneses rezonanciás képalkotás                                |
| <b>NSAID:</b>   | Non-steroid antiinflammatory drugs                    | nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek                    |
| <b>POP:</b>     | Progesteron-only pill                                 | csak progeszteront tartalmazó szájon át szedendő fogamzásgátló |
| <b>PSN:</b>     | Presacral neurectomy                                  | preszacrális idegek átmetszése                                 |
| <b>rASRM:</b>   | Revised American Society for Reproductive Medicine    | Amerikai Reprodukciós Társaság átdolgozott pontrendszeres      |
| <b>UH:</b>      | Ultrahang   |  |

### 3. Bizonyítékok szintje

Jelen ajánlásban az evidenciák hierarchiája nem kerül megállapításra.

| Bizonyítékok szintje   | Ajánlás erőssége               |
|--|--------------------------------|
| Metaanalízis vagy több randomizált kontrollált tanulmány adatai (magas minőség)  | A (erős ajánlás)               |
| Metaanalízis vagy több randomizált kontrollált tanulmány adatai (közepes minőség)  | B (mérsékelt erősségű ajánlás) |
| Egyetlen randomizált vizsgálat, vagy nagy elemszámú, nem randomizált vizsgálatok vagy esetkontroll/kohorsz vizsgálatok (magas minőség)   | C (gyenge ajánlás)             |
| Egyetlen randomizált vizsgálat, vagy nagy elemszámú, nem randomizált vizsgálatok vagy esetkontroll/kohorsz vizsgálatok (közepes minőség) | D (nagyon gyenge ajánlás)      |
| Szakértői véleményen alapuló gyakorlati tanács   | GPP (good practice point)      |

### 4. Ajánlások rangsorolása

Az irányelv kidolgozása során negyvenkét megvizsgált problémára a munkacsoportunk (GDG) irányelveket hozott létre az alább részletezett ajánlásban. A javaslatokat alátámasztó bizonyíték erőssége alapján az ajánlások erős [++++], mérsékelt erősségű [+++], gyenge [++] és nagyon gyenge [+] ajánlás kategóriába sorolhatók. Az „erős ajánlások” a páciensek döntő többségére sikerrel alkalmazhatóak, míg a „gyenge ajánlások” jobban igénylik a pácienssel való részletes megvitatást, közös döntéshozatalt. További hasznos gyakorlati tanácsok „good practice points (GPP)” elnevezésű kiegészítésként szerepelnek az iránymutatásban. Helyet kaptak még az irányelvek között a „research-only”, vagyis a mindössze kutatási céllal ajánlott javaslatok is. A tervek szerint a megfogalmazott irányelvek a publikációt követően négy évvel újból aktualizálásra kerülnek. [224]

## V. BEVEZETÉS

### 1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indokolása

A betegség pontos prevalenciája ismeretlen, de a becslések szerint a kórkép a reprodukív életkorú nők 10%-át érinti, míg csupán az infertilis női populációt vizsgálva, a gyakoriság elérheti az 50%-ot [2-4]. A betegséggel járó panaszok a páciensek életminőségének nagymértékű romlását okozhatják. A komoly fizikális és emocionális megpróbáltatásokon túl a betegség nem elhanyagolható pénzügyi terhet ró az érintettekre a munkából való távollmaradás, valamint az egészségügyi költségek miatt. Hazánkban az endometriózis kb. 200 ezer fertilis korú nőt érint. Az endometriózis a női eredetű meddőség vezető oka.

## 2. Felhasználói célcsoport

A 2022-es ESHRE irányelv: Endometriózis célja a meglévő bizonyítékok átfogó frissítése, az egészségügyi szakemberek döntéshozatalban, valamint a betegek kezelési javaslatok megértésében való segítése volt.

Míg a legtöbb új tanulmány megerősíti a korábbi ESHRE ajánlásokat, öt témakörben jelentős változások történtek a klinikai gyakorlatban. Az első változás, amely elsősorban a klinikai gyakorlaton, nem pedig közzétett adatokon alapul, a diagnosztikai folyamat fejlődése. Míg korábban a laparoszkópia a diagnosztikai gold-standardnak számított, mára már csak negatív képalkotó eredményekkel rendelkező tünetes betegek és/vagy empirikus kezelés sikertelensége esetében javasolt. Másodsorban, a GnRH antagonistákkal kapcsolatos tanulmányok alátámasztják azok további (második vonalbeli) kezelési lehetőségként való alkalmazását. Harmadsorban, a legújabb adatok azt mutatják, hogy azon pácienseknél, akik nem kívánják azonnal terhességet vállalni a műtét után, a posztoperatív hormonális terápia előnyös lehet a fájdalomcsillapítás szempontjából. Negyedsorban, a GnRH agonista meghosszabbított adagolása az ART-kezelés előtt az endometriózisban szenvedő meddő nők élveszülési arányának javítására (ultrahosszú protokoll) a tisztázatlan előnyök miatt már nem javasolt. Végül az EFI pontrendszerbe való besorolást a kezelés egyik lépéseként adták hozzá az irányelvekhez, mivel segítheti a döntéshozatalt a műtét utáni terhesség elérésének legmegfelelőbb módjáról. Az előző útmutatóban tárgyalt témakörökön túl a jelenlegi útmutató további fejezetekkel bővült a serdülőkori endometriózissal, a terhességgel és a termékenység megőrzésével, valamint a menopauza utáni endometriózissal kapcsolatos részletes információkkal, valamint adatokkal az endometriózis és a daganatok közötti kapcsolatáról. Az endometriózis gyógyszeres és műtéti terápia hatására a betegségben szenvedők életminősége jelentősen javul és a gyermekvállalási esélyek növekednek.

## 3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

### Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:

Hazai egészségügyi szakmai irányelv a témakörben még nem jelent meg.

### Kapcsolat külföldi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelv ajánlásainak adaptációjával készült.

|                              |   |
|------------------------------|---|
| <b>Szerző(k):</b>            | Christian M Becker, Attila Bokor, Oskari Heikinheimo, Andrew Horne, Femke Jansen, Ludwig Kiesel, Kathleen King, Marina Kvaskoff, Annemieke Nap, Katrine Petersen, Ertan Saridogan, Carla Tomassetti, Nehalennia van Hanegem, Nicolas Vulliemoz, Nathalie Vermeulen, ESHRE Endometriosis Guideline Group [224] |
| <b>Cím:</b>                  | ESHRE Guideline: Endometriosis  |
| <b>Tudományos szervezet:</b> | ESHRE   |
| <b>Megjelenés adatai:</b>    | Human Reproduction Open, Volume 2022, Issue 2, 2022, hoac009  |
| <b>Elérhetőség:</b>          | <a href="https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009">https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009</a>   |

### Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv az alábbi, a közzététel időpontjában érvényes hazai egészségügyi szakmai irányelvekkel áll kapcsolatban.

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| <b>Azonosító:</b>                | 002098   |
| <b>Cím:</b>                      | Egészségügyi szakmai irányelv – Az infertilitás és subfertilitás kivizsgálásáról és az asszisztált reprodukciós kezelésekről |
| <b>Érvényességi ideje:</b>       | 2024. január 28.   |
| <b>Nyomatott verzió:</b>         | Egészségügyi Közlöny, 2021. LXXI. évfolyam 4. szám   |
| <b>Elektronikus elérhetőség:</b> | <a href="https://kollegium.aeek.hu/Iranyelvek/Index">https://kollegium.aeek.hu/Iranyelvek/Index</a>                          |

## VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

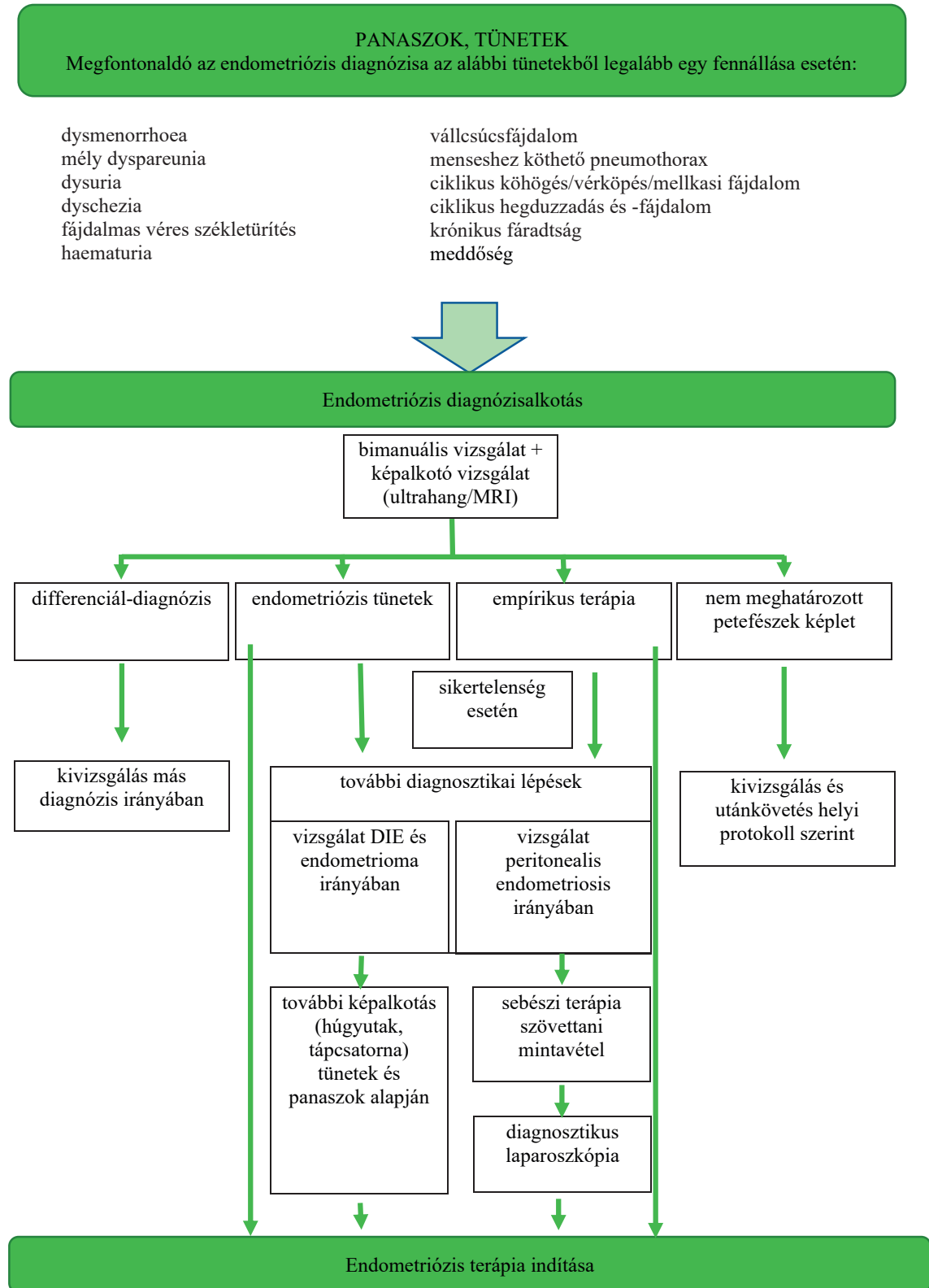
Eredményeink

A szakmai ajánlások célja, hogy irányt mutasson az endometriózis korszerű diagnosztikájában és kezelésében.

Az endometriózis diagnózisa

Az endometriózis diagnózisalkotás lépéseit az 1. ábra foglalja össze.

**1. ábra:** Az endometriózis diagnózisalkotás lépései [224]



*Jelezhetik-e előre a klinikai tünetek az endometriózis jelenlétét?*

#### **Ajánlás1**

**A klinikusoknak mérlegelni kell az endometriózis diagnózisát azon páciensek esetén, akiknél az alábbi ciklikus vagy nem ciklikus tünetek állnak fenn: dysmenorrhoea, mély dyspareunia, dyschezia, dysuria, haematochezia, haematuria, vállfájdalom, katameniális pneumothorax, ciklikus köhögés/haemoptysis/mellkasi fájdalom, ciklikus hegduzzadás és -fájdalom, fáradékonyság és infertilitás. (GPP) [7-10, 224]**

*Hozzájárulnak-e az endometriózis korábbi diagnosztizálásához a tünetnaplók, kérdőívek a hagyományos anamnézis felvételhez képest?*

#### **Következtetés, nem ajánlás:**

Bár jelenleg nincs elegendő bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a tünetnaplók/kérdőívek/alkalmazások használata csökkenti a diagnózisig eltelt időt, az irányelvek kidolgozói véleménye szerint mindezek potenciális előnyökkel egészíthetik ki a hagyományos anamnéziszfelvételi folyamatot, mivel segítenek a fájdalom objektivizálásában, valamint a pácienseket a panaszaik közlésére sarkallja.

*Megbízhatóan előrejelzi-e az endometriózis jelenlétét a kórképre jellemző klinikai tüneteket tapasztaló nők fizikális vizsgálata?*

#### **Ajánlás2**

**Megfontolandó választási lehetőség a bimanuális vizsgálat mélyen infiltráló csomók vagy endometriómák azonosítására azon betegeknél, akiknél az endometriózis gyanúja áll fenn, bár a diagnosztikai pontosság alacsony. (Erős ajánlás [++++]) [8, 11-19]:**

#### **Ajánlás3**

**Azon pácienseknél, akiknél az endometriózis gyanúja felmerül, negatív tapintási lelet esetén is megfontolandó választási lehetőség további diagnosztikai lépések (pl. képpalkotó vizsgálat) elvégzése. (Erős ajánlás [++++])**

*Megbízhatók-e különböző alkalmazott orvosi technológiák az endometriózis diagnosztizálásában és a betegség kiterjedésének megállapításában?*

#### **Ajánlás4**

**Nem ajánlott a biomarkerek szintjének mérése a méhnyálkahártya, a vér, a menstruációs vagy méhtesti folyadékokban az endometriózis diagnosztizálására. (Erős ajánlás [++++]) [20-29]**

#### **Ajánlás5**

**A klinikusok számára javasolt a képpalkotó vizsgálatok (ultrahang vagy MRI) alkalmazása az endometriózis diagnosztikája során, azonban tisztában kell lenniük azzal, hogy a negatív lelet nem zárja ki a betegség jelenlétét, különösen a kórkép felületes, peritoneális formája esetében. (Erős ajánlás [++++]) [16, 30-34]**

#### **Ajánlás6**

**Azoknál a pácienseknél, akiknél a képpalkotó vizsgálat negatív eredményt adott, vagy akiknél az empirikus kezelés eredménytelen, laparoscópia választási lehetőségként felajánlható a feltételezett endometriózis diagnosztizálására és kezelésére. (GPP) [224]**

#### **Ajánlás7**

**Javasolt, hogy az endometriotikus elváltozások laparoscópos azonosítását szövettani vizsgálat is erősítse meg, bár a negatív szövettan nem zárja ki teljesen a betegség jelenlétét. (GPP) [224]**

*Jobb tünetkezelést eredményez-e a diagnosztikus laparoszkópia az empirikus orvosi kezeléshez az endometriózisra gyanús pácienseknél?*

**Következtetés, nem ajánlás:**

Mivel egyik megközelítés előnyben részesítendősége mellett sem áll fenn kellő bizonyíték [35-37], a GDG arra a következtetésre jutott, hogy mind a diagnosztikus laparoszkópia, mint a képalkotóval kombinált empirikus orvosi terápia (hormonális fogamzásgátlók vagy progesztagének) megkísérelhető endometriózis gyanúja esetén. A kezelések előnyeiről és hátrányairól tájékoztatni kell a pácienset. [224]

*Előnyös-e az endometriózisban szenvedő nők hosszú távú monitorizálása a kedvezőtlen kimenetel (kiújulás, szövődmények, malignizálódás) megelőzésében?*

**Ajánlás8**

**Igazolt endometriózisban (különösen mélyen infiltráló vagy petefészek endometriózisban) szenvedő nők esetén szükséges a rendszeres nyomon követés, valamint a pszichológiai támogatás nyújtás, azonban jelenleg nincs elegendő bizonyíték arra, hogy a rendszeres, hosszú távú monitorizálás előnyös lenne a kiújulás, a szövődmények vagy a malignizálódás kialakulásának korai felismerésében. (Gyenge ajánlás [++]) [38-40]**

**Ajánlás9**

**Az utánkövetés megfelelő gyakorisága és módja nem ismert, ezért egyénileg kell meghatározni a korábban és jelenleg alkalmazott kezelések, valamint a betegség és a tünetek súlyossága alapján az utánkövetés gyakoriságát és módját. (GPP)**

*Jobb életminőséghez vezet-e az endometriózis korai diagnózisa a későihez képest?*

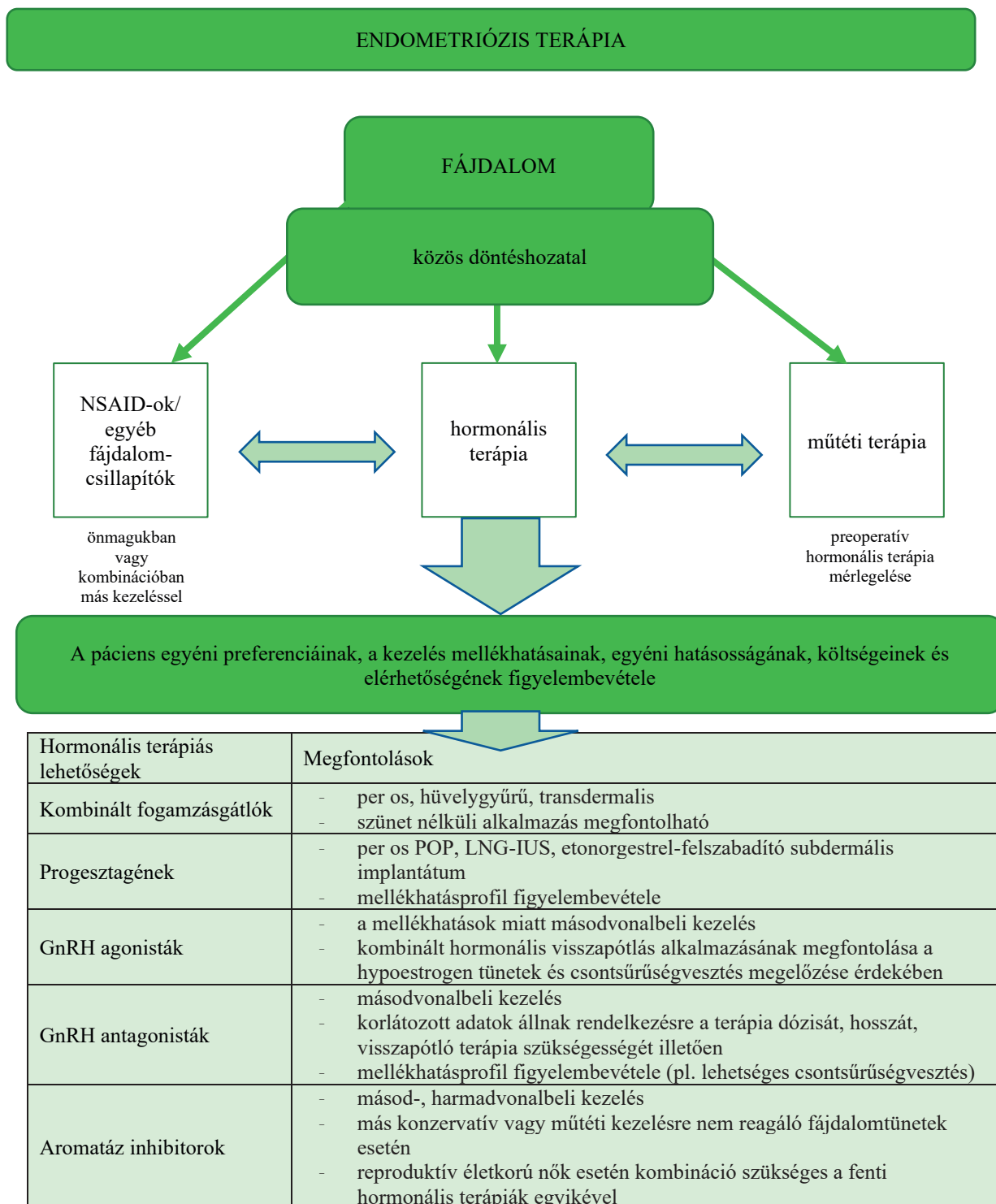
**Következtetés, nem ajánlás:**

Bár megfelelő tanulmányok nem állnak rendelkezésre a korai és késői diagnózis előnyeinek alátámasztására, a GDG azt javasolja, hogy a tünetekkel küzdő nőknél a klinikusok tegyenek kísérletet a tünetek enyhítésére, akár empirikus kezeléssel, akár az endometriózis laparoszkópos diagnózisa után megkezdett terápiával. [224]

Az endometriózishoz kapcsolódó fájdalomtünetek kezelése

Az endometriózishoz kapcsolódó fájdalomtünetek kezelésére vonatkozó ajánlásokat a 2. ábra foglalja össze.

**2. ábra:** Az endometriózishoz kapcsolódó fájdalomtünetek kezelése [224]



Fontos az alternatív gyógymódok megvitatása a pácienssel az életminőségre való lehetséges pozitív hatásai miatt, azonban konkrét ajánlás nem tehető a választandó nem-medikális kezelési mód tekintetében.



*Hatékonyak-e a fájdalomcsillapítók az endometriózishoz kapcsolódó fájdalom tüneti terápiajában?*

#### **Ajánlás10**

**Az endometriózissal asszociált fájdalomtünetek csökkentésére ajánlottak a nemszteroid gyulladáscsökkentő szerek (non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAID-ok) vagy más fájdalomcsillapítók akár önmagukban, akár más kezelésekkel kombinálva. (Gyenge ajánlás [++]) [41]**

*Hatékonyak-e a hormonális terápiaik az endometriózishoz kapcsolódó fájdalmak terápiajában?*

#### **Ajánlás11**

**Az endometriózissal összefüggő fájdalom csökkentésének egyik lehetőségeként a hormonális terápiaik (kombinált hormonális fogamzásgátlók, progesztagének, GnRH agonisták, GnRH antagonisták+ add back vagy GnRH antagonisták) alkalmazása javasolt. (Erős ajánlás [++++])**

#### **Ajánlás12**

**A terápia megválasztása esetében ajánlott a páciensekkel való közös döntéshozatal, a hormonális kezelés kiválasztásában, figyelembe véve az alábbiakat: egyéni preferenciák, mellékhatások, a kezelés hatékonysága az adott egyénnél és a kezelés költségei. (GPP) [224]**

#### **Ajánlás13**

**Javasolt kombinált hormonális fogamzásgátló (orális, hüvelygyűrűs vagy transzdermális) alkalmazása az endometriózissal összefüggő dyspareunia, dysmenorrhoea és a nem menstruációs fájdalmak csökkentése érdekében. (Erős ajánlás [++++]) [42-44]**

#### **Ajánlás14**

**Az endometriózissal összefüggő dysmenorrhoeában szenvedő nőknek ajánlott a kombinált hormonális fogamzásgátló tabletta szünet nélküli használata. (Gyenge ajánlás [++]) [45-47]**

#### **Ajánlás15**

**Az endometriózissal összefüggő fájdalom csökkentésére progesztagének alkalmazása javasolt. (Erős ajánlás [++++]) [48-52]**

#### **Ajánlás16**

**A progesztagének különböző mellékhatásprofiljait figyelembe kell venni az alkalmazásuk során. (GPP) [224]**

#### **Ajánlás17**

**Az endometriózissal összefüggő fájdalom csökkentése érdekében egyik kezelési lehetőségként javasolt levonorgestrel-felszabadító intrauterin eszköz (LNG-IUS) vagy etonogesztrel-felszabadító szubdermális implantátum alkalmazása. (Erős ajánlás [++++]) [53,54]**

#### **Ajánlás18**

**Az endometriózissal összefüggő fájdalom csökkentése érdekében javasolt GnRH agonisták alkalmazása, bár a bizonyítékok korlátozottak az adagolás vagy a kezelés időtartamát illetően. (Erős ajánlás [++++]) [55-56]**

#### **Ajánlás19**

**Javasolt a GnRH agonisták másodvonalbeli alkalmazása (például, ha a hormonális fogamzásgátlók vagy progesztagének hatástalanok voltak) mellékhatásprofiljuk miatt. (GPP) [224]**

#### **Ajánlás20**

**A klinikusoknak fontolóra kell venniük kombinált hormonális visszapótló terápia alkalmazását a GnRH agonista terápia mellett a csontvesztés és a hipoösztrogén tünetek megelőzése érdekében. (Erős ajánlás [++++]) [57-58]**

**Ajánlás21**

**GnRH antagonisták alkalmazása javasolt az endometriózissal összefüggő fájdalom csökkentésére, bár a bizonyítékok korlátozottak a terápia időtartamával vagy adagolásával kapcsolatban. (Gyenge ajánlás [++]) [59-61]**

**Ajánlás22**

**Javasolt a GnRH antagonisták másodvonalbeli vagy GnRH antagonistá+add back terápia alkalmazása (például, ha a hormonális fogamzásgátlók vagy progesztagének hatástalanok voltak) mellékhatásprofiljuk miatt. (GPP) [224]**

**Ajánlás23**

**Azon endometriózissal összefüggő fájdalomban szenvedő nőknél, akiknél más orvosi vagy sebészeti kezelés nem hatásos, aromatáz inhibitorok alkalmazása javasolt, mivel ezek csökkenthetik az endometriózissal összefüggő fájdalmat. Az aromatáz inhibitorok alkalmazhatóak orális fogamzásgátlókkal, progesztagénekekkel, GnRH agonistákkal vagy GnRH antagonistákkal kombinációban. (Erős ajánlás [++++]) [62-64]**

*Hatékony-e a műtét az endometriózissal összefüggő fájdalom kezelésében?*

**Ajánlás24**

**Az endometriózissal összefüggő fájdalmak csökkentésének egyik lehetőségeként sebészeti beavatkozás felajánlása javasolt. (Erős ajánlás [++++]) [37, 65-67]**

**Ajánlás25**

**A műtét során a klinikusoknak fontolóra kell venniük az elváltozások excízióját azok ablációja helyett az endometriózissal összefüggő fájdalom csökkentése érdekében. (Gyenge ajánlás [++]) [68-70]**

Megállapítható, hogy a laparoszkópos uterosacralis ideg ablációja (laparoscopic uterusacral nerve ablation, LUNA) kiegészítő eljárásként nem kínál további előnyöket az önmagában végzett hagyományos laparoszkópos endometriózis műtéthez képest [71].

A presacralis neurectomia (PSN) alkalmazható az endometriózissal összefüggő középilonali fájdalom kezelésében a hagyományos laparoszkópos műtét kiegészítéseként, azonban hangsúlyozandó, hogy a PSN magas fokú szakértelmet igényel, mivel emelkedett kockázattal járhat mind az intraoperatív vérzés, a posztoperatív székrekedés és sürgető vizelési inger, mind a vajúdás során megélt kontrakciók erősségének szubjektív megélése terén [72].

**Ajánlás26**

**A petefészek endometriómában szenvedő nők műtéti beavatkozása során a cystectomya előnyben részesítendő a drainage-zsal és koagulációval szemben, mivel a cystectomya csökkenti az endometrióma kiújulását és az endometriózissal összefüggő fájdalmat. (Erős ajánlás [++++]) [73, 74]**

**Ajánlás27**

**A petefészek endometriómában szenvedő nők műtétje során mind a cystectomya, mind a CO2 lézeres vaporisatio alkalmazható eljárás, mivel mindkét technikát alkalmazva hasonló kiújulási aránnyal számolhatunk a műtét utáni első éven túl. A cystectomya után a műtét utáni első éven belüli kiújulási ráta alacsonyabb lehet a lézer vaporisatiohoz képest. (Gyenge ajánlás [++]) [75-80]**

**Ajánlás28**

**A petefészek endometrióma műtét során különös elővigyázatosság szükséges a petefészek károsodásának minimalizálása érdekében. (Erős ajánlás [++++]) [76, 80-83]**

**Ajánlás29**

**A klinikusoknak fontolóra kell venniük a mélyen infiltráló endometriózis műtéti eltávolítását, mivel ez csökkentheti az endometriózissal összefüggő fájdalmat és javíthatja az életminőséget. (Gyenge ajánlás [++]) [36, 67, 84-87]**

**Ajánlás30**

**Javasolt, hogy a mélyen infiltráló endometriózisban szenvedő nők ellátása szakértői centrumban történjen. (GPP) [224]**

**Ajánlás31**

**A műtétre készülő betegeket (különösen a mélyen infiltráló endometriózis esetén) részletesen kell tájékoztatni a tervezett beavatkozások lehetséges kockázatairól, előnyeiről és az életminőségre gyakorolt hosszú távú hatásairól. (GPP) [224]**

A betegpopulációk, valamint a műtéti technikák és preferenciák heterogenitása miatt a GDG nem tesz következtetéseket vagy ajánlásokat az alkalmazandó operatív technikákkal kapcsolatban a mélyen infiltráló endometriózissal összefüggő fájdalom kezelésében. [224]

*Van-e olyan alcsoport az igazolt endometriózisban szenvedő nők körében, akik jobban reagálnak a műtétre, mint mások?*

**Ajánlás32**

**A klinikusoknak mérlegelniük kell a méheltávolítást (a petefészkek eltávolításával vagy anélkül) az összes látható endometriózissal jellemző elváltozás eltávolításával azoknál a nőknél, akik már nem kívánnak teherbe esni, és nem reagáltak a konzervatívabb kezelésekre. A pácienseket fontos tájékoztatni arról, hogy a méheltávolítás nem feltétlenül szünteti meg a tüneteket. (Gyenge ajánlás [++])**

**Ajánlás33**

**A petefészkek eltávolításáról való döntéskor figyelembe kell venni a korai menopauza hosszú távú következményeit és a hormonpótló kezelés szükségességét. (GPP)**

**Ajánlás34**

**Javasolt a totalis hysterectomia előnyben részesítése a subtotalis hysterectomiával szemben. (GPP) [88-90, 224]**

Jelenleg nem állnak rendelkezésre olyan prognosztikai markerek, amelyek segítségével biztonsággal ki lehetne választani azon betegeket, akik számára előnyösebb lenne a műtét. Prognosztikai markerek hiányában nem lehetett ajánlást megfogalmazni (következtetés, nem ajánlás).

*Hatékonyak-e a gyógyszeres terápiák a sebészeti terápia kiegészítőjeként?*

**Ajánlás35**

**Nem ajánlott preoperatív hormonkezelést előírni az endometriózisban szenvedő nők fájdalma miatti műtét korai kimenetelének javítására. (Erős ajánlás [++++]) [91]**

**Ajánlás36**

**Műtéti kezelést követően aktuális gyermekvállalási szándék hiányában, posztoperatív hormonkezelés alkalmazása javasolt, az endometriózishoz asszociált fájdalom miatt végzett műtét korai eredményességének javítása érdekében. (Gyenge ajánlás [++]) [91, 92]**

*Hatékonyabbak a sebészi terápiák a gyógyszeres terápiáknál a fájdalomtünetek csökkentésének tekintetében?*

**Ajánlás37**

**Javasolt a páciensekkel való közös döntéshozatal, figyelembe véve a páciensek személyes preferenciáját, a kezelés lehetséges mellékhatásait, hatásosságát, költségeit, valamint elérhetőségét, amikor az endometriózissal összefüggő fájdalom hormonális vagy műtéti kezelése mellett döntenek. (GPP) [224]**

*Mely kiegészítő terápiák hatásosak az endometriózis tüneteinek kezelésében?*

**Ajánlás38**

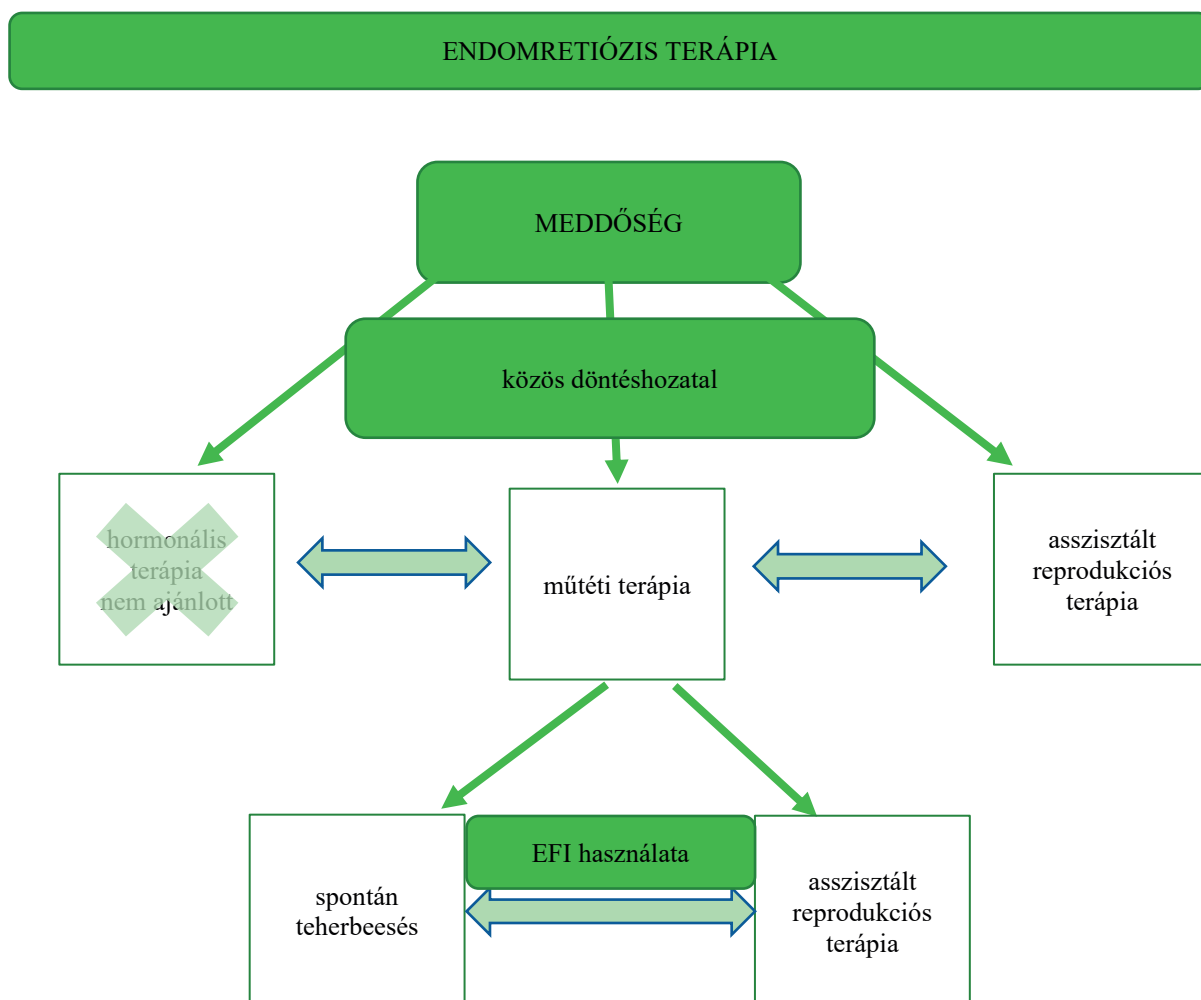
**Javasolt a kiegészítő, nem-orvosi stratégiák alkalmazásának megvitatása a kórképben szenvedő nők életminőségének és pszichológiai jólétének javítása céljából. Nem lehet azonban javaslatot tenni semmilyen**

konkrét kiegészítő terápiára (kínai orvoslás, specifikus táplálkozás, elektroterápia, akupunktúra, fizioterápia, speciális gyakorlatok és pszichológiai beavatkozások) a fájdalmak csökkentésének vagy az életminőség javításának tekintetében az endometriózisban szenvedő nőknél, mivel a lehetséges előnyök és hátrányok nem ismertek. (GPP) [224]

Az endometriózishoz kapcsolódó meddőség kezelése

Az endometriózishoz kapcsolódó meddőség kezelésére vonatkozó ajánlásokat a 3. ábra foglalja össze.

**3. ábra:** Az endometriózishoz kapcsolódó meddőség terápiája [224]



*Hatékonyak-e a hormonális terápiák az endometriózissal összefüggő meddőség kezelésében?*

#### Ajánlás39

**Az endometriózisban szenvedő meddő nők kezelésekor nem javasolt petefészek szuppressziós kezelés alkalmazása a termékenység javítása érdekében. (Erős ajánlás [++++]) [93]**

#### Ajánlás40

**Nem javasolt posztoperatív hormonszuppresszió alkalmazása a jövőbeni terhességi arány növelése érdekében. (Erős ajánlás [++++]) [91]**

**Ajánlás41**

**Posztoperatív hormonterápia ajánlott azon nők számára, akik nem terveznek gyermekvállalást közvetlenül a műtét után, mivel javítja a műtét azonnali eredményességét fájdalomtünetek tekintetében, valamint nem jár a további termékenységre való negatív hatással. (Gyenge ajánlás [++]) [91]**

**Ajánlás42**

**Az endometriózisban szenvedő nők esetében az ovuláció indukción túl nem ajánlott pentoxifillin, gyulladáscsökkentő kezelés vagy letrozol alkalmazása a terhességi arány javítása érdekében. (Erős ajánlás [++++]) [94, 95]**

*Növeli-e a spontán teherbeesés esélyét a műtét az endometriózisban szenvedő nők esetében?*

**Ajánlás43**

**Az endometriózissal összefüggő meddőség kezelési lehetőségeként ajánlható operatív laparoszópia az American Society for Reproductive Medicine (rASRM) által átdolgozott pontrendszer szerint I/II. stádiumú endometriózisban szenvedő nők esetében, mivel javítja a spontán teherbeesés esélyét. (Gyenge ajánlás [++]) [37, 96, 97]**

**Ajánlás44**

**Javasolható operatív laparoszópia az endometriómával összefüggő meddőség kezelésére, mivel ez növelheti a természetes terhesség esélyét, bár összehasonlító vizsgálatokból nem állnak rendelkezésre adatok. (Gyenge ajánlás [++]) [74, 98, 99]**

**Ajánlás45**

**Bár nincs meggyőző bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a mélyen infiltráló endometriózisban végzett operatív laparoszópia javítja a termékenységet, a műtét kezelési lehetőséget jelenthet panaszos, teherbe esni kívánó betegeknek. (Gyenge ajánlás [++]) [86, 100, 101]**

**Ajánlás46**

**Javasolt a műtét elvégzésére vonatkozó döntéskor figyelembe venni a fájdalomtünetek meglétét vagy hiányát, a beteg életkorát és preferenciáit, a korábbi műtéteket, egyéb meddőségi tényezők jelenlétét, a petefészek tartalmát és a becsült endometriózis termékenységi indexét (EFI). (GPP) [224]**

*Mely betegeknek van szüksége asszisztált reprodukciós kezelésre műtét után?*

**Következtetés, nem ajánlás:**

Bár konkrét ajánlást nem lehetett megfogalmazni, a GDG ajánlja a műtét utáni teherbeesés esélyekről való tájékoztatást. [224] Annak érdekében, hogy azonosítsák azokat a betegeket, akik számára előnyös lehet az ART a műtét után, az EFI pontrendszer használata javasolt, mivel validált, reprodukálható és költséghatékony. Továbbá más termékenységi vizsgálatok eredményeit, mint a partner spermaanalízisét is figyelembe kell venni.

*Hatékony-e a gyógyszeres asszisztált reprodukciós kezelés az endometriózissal összefüggő meddőség kezelésében?*

**Ajánlás47**

**Az rASRM I/II. stádiumú endometriózisban szenvedő meddő nőknél a klinikusok petefészek-stimulációval is végezhetnek IUI-t a kiváló álláspont, vagy az önmagában alkalmazott IUI helyett, mivel ez növeli a teherbeesés esélyét. (Gyenge ajánlás [++]) [102-104]**

**Ajánlás48**

**Bár az IUI hatásfoka a petevezeték átjárhatóságával járó rASRM III/IV. stádiumú endometriózisban szenvedő meddő nőknél bizonytalan, megfontolandó az IUI petefészek-stimulációval történő alkalmazása. (Gyenge ajánlás [++]) [105]**

**Ajánlás49**

**Az ART végezhető endometriózissal összefüggő meddőség esetén különösen, ha a petevezeték működése károsodott, ha férfi-faktoros meddőség áll fenn, ha alacsony az EFI és/vagy más kezelések sikertelennek bizonyultak. (Gyenge ajánlás [++]) [106-111]**

**Ajánlás50**

**Az endometriózisban szenvedő nők esetében nincs javaslat speciális protokoll tekintetében az ART számára. Mind a GnRH antagonistá, mind a GnRH agonista protokollok felajánlhatók a betegek és az orvosok preferenciái alapján, mivel nem mutattak ki különbséget a terherbeesési vagy az élveszülési arány között. (Gyenge ajánlás [++]) [112-116]**

**Ajánlás51**

**Az ART kezelés választásakor figyelembe kell venni, hogy az ART kezelés nem növeli az endometriózis kiújulási rátáját az ART-ban nem részesülő nőkhöz képest. (Gyenge ajánlás [++]) [117, 118]**

**Ajánlás52**

**Endometriómával rendelkező nőknél a klinikusoknak antibiotikum-proflaxist javasolt alkalmazniuk petesejtnyeréskor, bár a tüszőszívást követően alacsony a petefészekrák kialakulásának kockázata. (GPP)**

*Hatékonyak-e az endometriózissal összefüggő meddőség kezelésében a gyógyszeres terápia az asszisztált reprodukciós kezelések kiegészítéseként?*

**Ajánlás53**

**Nem javasolt az endometriózisban szenvedő meddő nők élveszülési arányának javítása érdekében a GnRH agonista hosszan tartó alkalmazása az ART-kezelés előtt. (Erős ajánlás [++++]) [119, 120]**

**Ajánlás54**

**Az endometriosisz terápia során figyelembe kell venni, hogy nem áll rendelkezésre elegendő bizonyíték a kombinált orális fogamzásgátlók (COC)/progesztogének ART előkezeléseként való hosszan tartó alkalmazása mellett az élveszülési arány növelésében. (Gyenge ajánlás [++]) [121]**

*Hatékonyak-e az endometriózissal összefüggő meddőség kezelésében a sebészeti terápia az asszisztált reprodukciós kezelések kiegészítéseként?*

**Ajánlás55**

**Nem ajánlott rutinszerűen műtétet végezni az ART előtt az élveszülési arány javítása érdekében rASRM I/II stádiumú endometriózisban szenvedő nőknél, mivel a lehetséges előnyök nem egyértelműek (Erős ajánlás [++++]) [107, 122]**

**Ajánlás56**

**Nem ajánlott rutinszerűen elvégezni az ART előtt az élveszülési arány javítása érdekében a petefészek endometrióma műtétet, mivel a jelenlegi bizonyítékok alapján a beavatkozás nem jár előnyökkel és a műtét valószínűleg negatív hatással lesz a petefészek-tartalékra. (Erős ajánlás [++++]) [123-126]**

**Ajánlás57**

**Az ART előtti endometrioma műtét megfontolandó az endometriózissal összefüggő fájdalom vagy a tüszők hozzáférhetőségének javítása érdekében. (GPP)**

**Ajánlás58**

**A mélyen infiltráló endometriosisz léziók ART előtti műtéti kimetszésére vonatkozó döntést elsősorban a fájdalomtüneteknek és a beteg preferenciáinak kell vezérelnie, mivel a reprodukciós kimenetelre gyakorolt hatékonysága bizonytalan a randomizált vizsgálatok hiánya miatt. (Erős ajánlás [++++]) [127-130]**



*Milyen nem orvosi kezelési stratégiák hatékonyak az endometriózissal összefüggő meddség kezelésében?*

Ami a meddségrevonatkozó nem-orvosi stratégiákat illeti, nincs egyértelmű bizonyíték arra, hogy az endometriózisban szenvedő nőknél végzett nem-orvosi beavatkozások előnyösek lennének a terhesség esélyének növelésében. Nem javasolható semmilyen nem-orvosi beavatkozás (táplálkozás, kínai orvoslás, elektroterápia, akupunktúra, fizioterápia, testmozgás és pszichológiai beavatkozások) a termékenység növelésének érdekében az endometriózisban szenvedő nőknél, ugyanis a lehetséges előnyök és károk nem egyértelműek (következtetés, nem ajánlás).

*Megfelelő indikációja-e az endometriózis a termékenységmegőrző beavatkozásoknak (petefészek/petesejt prezerváció)?*

#### **Ajánlás59**

**Kiterjedt/recidiváló petefészek endometriózis esetén a klinikusoknak meg kell beszélniük a termékenység megőrzésének előnyeit és hátrányait az endometriózisban szenvedő páciensekkel. (Erős ajánlás [++++]) [131, 132]**

*Milyen hatással van az endometriózis a terhességre és a szülésre?*

#### **Ajánlás60**

**A betegeknek kizárólag az endometriózis kezelése céljából nem javasolt a teherbeesés, mivel a terhesség nem mindig vezet a tünetek javulásához vagy a betegség progressziójának csökkenéséhez. (Erős ajánlás [++++]) [133]**

#### **Ajánlás61**

**Az endometriómák megjelenése megváltozhat a terhesség alatt. Abban az esetben, ha terhesség alatt ultrahang során atípusos endometriómát találnak, javasolt a beteget megfelelő szakértelemmel rendelkező központba utalni. (Erős ajánlás [++++]) [134]**

A már meglévő endometriózis elváltozásokhoz közvetlenül kapcsolódó szövődmények ritkák, de valószínűleg nem minden alkalommal kerülnek jelentésre. Az ilyen szövődmények a decidualizációhoz, az adhézió kialakulásához és az endometriózissal összefüggő krónikus gyulladásukhoz kapcsolódhatnak. Bár ritkák, életveszélyes helyzeteket jelenthetnek, amelyek műtéti kezelést igényelhetnek [134-137].

#### **Ajánlás62**

**A klinikusoknak tisztában kell lenniük azzal, hogy az endometriózisban szenvedő nőknél megnőhet az első trimeszterben bekövetkező vetélés és a méhen kívüli terhesség kockázata. (Erős ajánlás [++++]) [134, 138-141]**

#### **Ajánlás63**

**A klinikusoknak tisztában kell lenniük az endometriózissal összefüggő terhességi szövődményekkel, bár ezek bekövetkezése ritka. Mivel ezek az eredmények alacsony/közepes minőségű vizsgálatokon alapulnak, azokat óvatosan kell értelmezni, és jelenleg nem indokolják a fokozott szülés előtti megfigyelést vagy a teherbeesésről való lemondást. (Erős ajánlás [++++]) [134, 142-144]**

#### Endometriózis rekurrencia

*Van-e szerepe a másodlagos prevenciónak a betegség kiújulásának és fájdalomtünetek visszatérének megelőzésében endometriózissal kezelt pácienseknél?*

#### **Ajánlás64**

**Petefészek endometrióma műtétekor a cystectomya előnyben részesítendő az elektrokoaguláció és drainage helyett az endometriózissal összefüggő dysmenorrhoea, dyspareunia és a krónikus kismencedei fájdalom másodlagos prevenciójának céljából. Ugyanakkor a petefészekrezerv csökkenésének kockázatát figyelembe kell venni. (Erős ajánlás [++++])**

**Ajánlás65**

**Ajánlott a posztoperatív hormonkezelés alkalmazása (LNG-IUS rendszer vagy kombinált fogamzásgátló) legalább 18-24 hónapig az endometriózissal összefüggő dysmenorrhoea másodlagos megelőzése céljából. (Erős ajánlás [++++]) [91, 145-148]**

**Ajánlás66**

**A petefészkek endometrióma műtéti kezelése után a nem azonnali fogantatásra törekvő nők esetében javasolt a hosszú távú hormonkezelés (pl. kombinált hormonális fogamzásgátlók) az endometrióma kiújulásának és az endometriózissal kapcsolódó tünetek visszatérének másodlagos prevenciója céljából. (Erős ajánlás [++++])**

**Ajánlás67**

**Mélyen infiltráló endometriózis kiújulásának és a hozzá kapcsolódó tünetek visszatérének megelőzése céljából hosszú távú posztoperatív hormonkezelés alkalmazása javasolt. (Gyenge ajánlás [++])**

**Ajánlás68**

**A klinikusok végezhetnek ART-t a mélyen infiltráló endometriózisban szenvedő nőknél, mivel úgy tűnik, hogy a kezelés önmagában nem növeli az endometriózis kiújulásának kockázatát. (Gyenge ajánlás [++]) [118]**

*Hogyan javasolt kezelni a visszatérő endometriózissal és hozzá kapcsolódó tünetekkel jelentkező pácienseket? Hatékony-e az ismételt műtét az endometriózis tüneteinek kezelésében?*

**Ajánlás69**

**Bármilyen hormonkezelés vagy műtét felajánlható a visszatérő fájdalomtünetek kezelésére endometriózisban szenvedő nőknél (Gyenge ajánlás [++]) [75, 149-155].**

Endometriózis serdülőkorban

*Milyen diagnosztikai modalitások alkalmazhatók az endometriózis diagnosztikájában serdülőkorban?*

**Ajánlás70**

**Serdülőknél a klinikusoknak gondos anamnézist kell felvenniük, az endometriózis lehetséges kockázati tényezőinek azonosítása érdekében, mint a pozitív családi anamnézis, az obstruktív genitális rendellenességek, a korai menstruáció vagy a rövid menstruációs ciklus. (Erős ajánlás [++++]) [156]**

**Ajánlás71**

**Az endometriózis diagnózisa megfontolandó olyan fiataloknál, akik kórtörténetében ciklikus iskolai hiányzás, illetve orális fogamzásgátlók alkalmazása szerepel a dysmenorrhoea kezelése céljából. (Gyenge ajánlás [++]) [157]**

**Ajánlás72**

**Serdülőknél endometriózis diagnózis alkotásakor a klinikusoknak gondos anamnézist kell felvenniük az alábbi tünetek kifejezett figyelembevételével: krónikus vagy aciklikus kismencedei fájdalom, különösen kombinálva hányingerrel, dysmenorrhoeával, dyscheziával, dysuriával, dyspareuniával vagy ciklikus kismencedei fájdalommal. (Erős ajánlás [++++]) [158-162]**

A kifejezetten serdülőkre vonatkozó bizonyítékok hiányában a felnőttek klinikai vizsgálatára vonatkozó ajánlások alkalmazhatók.

**Ajánlás73**

**Javasolt a hüvelyi/rektális vizsgálat előtt a serdülővel és gondozójával való konzultáció a vizsgálatok elvégzéséről a páciens életkorának és kulturális hátterének figyelembevételével. (GPP) [224]**

**Ajánlás74**

Amennyiben lehetséges, serdülők esetén is transzvaginális ultrahang alkalmazása javasolt, mivel hatékony az endometriómák diagnosztizálásában. Ha a transzvaginális vizsgálat nem lehetséges, MRI, transzabdominális, transzperineális vagy transzrektális szkennelés jöhet szóba. (Erős ajánlás [++++]) [163-165]

**Ajánlás75**

A szérum biomarkerek (pl. CA-125) alkalmazása nem ajánlott serdülők endometriózisának diagnosztizálására vagy kizárására. (Erős ajánlás [++++]) [166, 167]

**Ajánlás76**

Endometriózis gyanújával rendelkező serdülőknél, ahol képalkotó eljárások negatív eredménnyel zárultak és a gyógyszeres kezelések (NSAID-okkal és/vagy hormonális fogamzásgátlókkal) eredménytelenek, diagnosztikus laparoszkópia elvégzése is, mint választási lehetőség szóba jöhet. (Gyenge ajánlás [++]) [160, 163, 164, 168]

*Szükséges-e serdülőknél szövettani mintavétellel alátámasztani az endometriózis diagnózisát?*

**Ajánlás77**

Amennyiben laparoszkópos beavatkozásra kerül sor, javasolt a szövettani mintavétel a diagnózis megerősítésére, bár a negatív szövettani eredmény nem zárja ki teljesen a betegség fennállásának lehetőségét. (Erős ajánlás [++++]) [169]

*Mi a leghatékonyabb kezelés endometriózis gyanújakor serdülők esetében?*

**Ajánlás78**

Súlyos dysmenorrhoeában és/vagy endometriózishoz kapcsolódó fájdalomtünetekben szenvedő serdülőknél első vonalbeli hormonterápiaként hormonális fogamzásgátlók vagy progesztogének (per os vagy LNG-IUS) alkalmazása javasolt, mivel serdülőkorban is hatékonyak és biztonságosak. Azonban fontos megjegyezni, hogy egyes progesztogének csökkenthetik a csontsűrűséget. (Erős ajánlás [++++]) [170-172]

**Ajánlás79**

Javasolt az NSAID-ok alkalmazása az endometriózissal összefüggő fájdalom kezelésében a serdülőknél endometriózis gyanúja esetén, különösen, ha első vonalban a hormonkezelés nem választható. (GPP) [224]

**Ajánlás80**

Laparoszkóposan igazolt endometriózisban szenvedő serdülőknél kapcsolódó fájdalomtünetek esetén, akiknél hormonális fogamzásgátló vagy a progesztogén terápia sikertelen volt, javasolt GnRH agonisták alkalmazása legfeljebb egy éven át, mivel hatékonyak és biztonságosak az add-back terápiával kombinálva. (Gyenge ajánlás [++]) [173-175]

**Ajánlás81**

Javasolt a fiatal nők és serdülők GnRH agonista kezelésének mérlegelésekor a lehetséges mellékhatásokról és hosszú távú hatásokról, egészségügyi kockázatokról való alapos tájékoztatás, a tájékoztatott döntéshozatalhoz. (GPP) [224]

**Ajánlás82**

Endometriózisban szenvedő serdülőknél a klinikusok megfontolhatják az endometriózis látható elváltozásainak műtéti eltávolítását a tünetek kezelésének érdekében. Azonban, a tünetek kiújulási aránya jelentős lehet különösen akkor, amikor a műtetet nem követi hormonkezelés. (Gyenge ajánlás [++]) [146, 163, 176, 177]

**Ajánlás83**

**Javasolt a tapasztalt sebész által végzett laparoszkópia során lehetőség szerint az összes látható, endometriózisra jellemző elváltozás eltávolítása, amennyiben műtéti kezelés szükséges az endometriózisban szenvedő serdülőknél. (GPP) [224]**

**Ajánlás84**

**Endometriózisban szenvedő serdülőknél posztoperatív hormonterápia alkalmazása javasolt, mivel ez csökkentheti a kórképek és tüneteinek kiújulási esélyét. (Erős ajánlás [++++]) [178, 179]**

*Megfelelő indikációja-e a serdülőknél az endometriózis a termékenységmegőrző beavatkozásoknak (petefészek/petesejt prezerváció)?*

**Ajánlás85**

**Javasolt az endometriózisban szenvedő serdülők részletes tájékoztatása a kórképről és a műtétek lehetséges káros hatásairól a petefészek-állományra, valamint a jövőbeni termékenységre vonatkozóan. (GPP) [224]**

**Ajánlás86**

**Javasolt a serdülők termékenységmegőrző beavatkozásokról való tájékoztatása, bár a valódi előnyök, a biztonság és a beavatkozások indikációi serdülők esetén ez idáig ismeretlenek. (GPP) [224]**

Endometriózis a változókorban

*Aktív-e a kórkép a menopausa alatt? Ha igen, hogyan kell kezelni a tüneteket?*

A GDG arra a következtetésre jutott, hogy a klinikusoknak tisztában kell lenniük azzal, hogy az endometriózis a menopauza után is lehet aktív/okozhat tüneteket (következtetés, nem ajánlás). [224]

*Hatékony és biztonságos-e a sebészi/gyógyszeres kezelés olyan nőknél, akiknek a kórtörténetében endometriózis szerepel?*

**Ajánlás87**

**Műtéti kezelés javasolt az endometriózis tüneteit mutató posztmenopausában lévő nők esetében is, a diagnózis szövettani megerősítése érdekében. (Gyenge ajánlás [++]) [180-183]**

**Ajánlás88**

**Javasolt a postmenopausában lévő nők esetén a rosszindulatú daganatok kockázatával kapcsolatos bizonytalanság figyelembe vétele. Amennyiben kismedencei konglomerátum kerül felismerésre, a kivizsgálás és a kezelés a nemzetközi onkológiai irányelvek alapján kell, hogy történjen. (GPP) [224]**

**Ajánlás89**

**A postmenopausában lévő, endometriózissal összefüggő fájdalmat tapasztaló páciensek esetén aromatáz inhibitorok alkalmazása javasolt, különösen, ha műtét nem kivitelezhető. (Gyenge ajánlás [++]) [184, 185]**

*Hatékony és biztonságos-e a hormonterápia a menopausa tüneteinek kezelésében azon páciensek esetében, akiknél a kórtörténetben endometriózis szerepel?*

**Ajánlás90**

**Kombinált hormonterápia alkalmazható a postmenopausalis tünetek kezelésére azon nőknél (természetes és műtéti menopausa esetén egyaránt) akiknek az anamnézisében endometriózis szerepel. (Gyenge ajánlás [++]) [186, 187]**

**Ajánlás91**

**Kerülni kell a csak ösztrogént tartalmazó hormonterápiák alkalmazását a posztmenopauzális vazomotoros tünetek kezelésében azon nők esetében, akik kórtörténetében endometriózis szerepel, mivel ezek a kezelési sémák nagyobb kockázattal járhatnak rosszindulatú átalakulás vonatkozásában. (Erős ajánlás [++++]) [187]**

**Ajánlás92**

**Javasolt a műtéti menopauza után a kombinált hormonpótlás olyan nők esetében, akiknek a kórelőzményében endometriózis szerepel, legalább a természetes menopauza koráig. (GPP) [224]**

*Nagyobb kockázatnak vannak-e kitéve az endometriózisban szenvedő nők a menopauzával összefüggő súlyos egészségügyi problémák tekintetében?*

A klinikusoknak tisztában kell lenniük azzal, hogy azon endometriózisban szenvedő nők, akik korai kétoldali salpingo-oophorectomián estek át a terápia részeként, jobban kitéve olyan szövődményeknek, mint a csökkent csontsűrűség, a demencia és a szív- és érrendszeri betegségek. Azt is fontos megjegyezni, hogy az endometriózisban szenvedő betegeknek fokozott a szív- és érrendszeri betegségek kockázata függetlenül attól, hogy átestek-e korai műtéti menopauzát eredményező beavatkozáson vagy sem (következtetés, nem ajánlás).

Extrapelvikus endometriózis

*Mennyire megbízhatóak a képalkotó eljárások az extrapelvikus endometriózis diagnosztizálásában?*

**Ajánlás93**

**A klinikusoknak tisztában kell lenniük az extrapelvikus endometriózis tüneteivel, mint például a ciklikus vállfájdalom, ciklikus spontán pneumothorax, ciklikus köhögés vagy a menstruáció során megnagyobbodó nyirokcsomók. (GPP)**

**Ajánlás94**

**Extrapelvikus endometriózis esetén érdemes megvitatni a diagnózist és a kezelési tervet kellő tapasztalattal bíró multidiszciplináris team-mel rendelkező központtal. (GPP)**

*Enyhíti-e a tüneteket az extrapelvikus endometriózis kezelése?*

**Ajánlás95**

**A tünetek enyhítésére hasi extrapelvikus endometriózis esetén, amennyiben lehetséges, műtéti eltávolítás az előnyben részesített kezelés. Amennyiben műtét nem lehetséges, hormonális terápia alkalmazása is lehetséges. (Gyenge ajánlás [++]) [188-191]**

**Ajánlás96**

**Mellkasi endometriózis esetén hormonális terápia felajánlható első vonalban. Ha a műtét indokolt, az multidiszciplináris megközelítésben, erre alkalmas centrumban mellkassebész és/vagy más releváns szakemberek bevonásával végezhető. (Gyenge ajánlás [++]) [190, 192-197]**

Aszimptomatikus endometriózis

*Szükséges-e a véletlenszerűen felfedezett, aszimptomatikus endometriózis kezelése?*

**Ajánlás97**

**Javasolt a kellő tájékoztatás és tanácsadás a pácienseknek minden véletlenszerű endometriózis diagnosztizálás esetén. (GPP) [224]**

**Ajánlás98**

**A klinikusok számára nem ajánlott más okból végzett műtét során rutinszerűen sebészeti kimetszést/ablációt végezni a tünetmentes endometriózis véletlenszerű felismerésekor. (Erős ajánlás [++++]) [198]**

**Ajánlás99**

**Nem javasolt gyógyszeres terápia alkalmazása endometriózis véletlenszerű felismerésekor. (Erős ajánlás [++++])**

*Előnyös-e a tünetmentes endometriózissal diagnosztizált páciensek hosszútávú megfigyelése a káros következmények megelőzése céljából?*

#### **Ajánlás100**

**Aszimptomatikus endometriózis esetén rendszeres, rutinszerű ultrahangvizsgálat javasolt. (Gyenge ajánlás [++]) [199-202]**

Az endometriózis primer prevenciója

*Van-e szerepe az elsődleges prevenciónak endometriózisban?*

#### **Ajánlás101**

**Bár nincs közvetlen bizonyíték a megelőzés előnyeire endometriózis esetén, a jövőben a nőknek javasolt tanácsot adni az egészséges életmódra, a csökkentett alkoholfogyasztásra és rendszeres fizikai aktivitásra való törekvés irányában. (Gyenge ajánlás [++]) [203-209]**

#### **Ajánlás102**

**Az endometriózis kezelésénél tekintettel kell lenni arra, hogy a hormonális fogamzásgátlók szerepe az endometriózis elsődleges prevenciójában bizonytalan. (Gyenge ajánlás [++]) [210]**

#### **Ajánlás103**

**Az endometriózissal diagnosztizált nőknél genetikai vizsgálat csak kutatás keretein belül javasolt. (Research-only ajánlás)**

Endometriózis és daganatok

*Fokozott kockázatnak vannak-e kitéve a daganatok tekintetében az endometriózisban szenvedő páciensek?*

#### **Ajánlás104**

**Tájékoztatni kell az endometriózisban szenvedő nőket a daganatok kialakulásának kockázatáról és arról, hogy az endometriózis nem társul szignifikánsan magasabb daganatriskóval. Bár az endometriózis nagyobb kockázattal jár a petefészek-, emlő- és pajzsmirigyrákokat tekintve, az abszolút kockázat növekedése az általános, női népességhez képest alacsony. (Erős ajánlás [++++]) [211]**

*Milyen információkkal szolgálhatnak a klinikusok az endometriózisban szenvedő nők számára a daganatok kialakulásának kockázata tekintetében?*

#### **Ajánlás105**

**A daganatriskó csökkentése érdekében olyan általános rákmegelőzési intézkedések ajánlása javasolt, mint a dohányzás kerülése, egészséges testsúly megőrzése, rendszeres testmozgás, kiegyensúlyozott étrend, nagy mennyiségű gyümölcs- és zöldségfogyasztás, alacsony alkoholfogyasztás, valamint a napsugárzás elleni védelem. (GPP) [224]**

*Vannak-e olyan szomatikus mutációk, melyek prediktívek petefészek daganatok kialakulásában/progressziójában mélyen infiltráló endometriózisban szenvedő nőknél?*

A korlátozott irodalomban fellelhető ellentmondásos megállapítások alapján kevés a bizonyíték arra, hogy szomatikus mutációk mélyen infiltráló endometriózisban szenvedő betegeknél előrevetíthetik a petefészekrák kialakulását és/vagy progresszióját (következtetés, nem ajánlás).

*A hormonkezelések alkalmazása növeli-e a daganatok kialakulásának kockázatát?*

#### **Ajánlás106**

**A klinikusoknak meg kell nyugtatniuk az endometriózisban szenvedő nőket a hormonális fogamzásgátlók használatával járó rosszindulatú daganatok kialakulásának kockázatát illetően. (Erős ajánlás [++++]) [212-220]**



*Szükséges-e fokozottabb ellenőrzés daganatok kialakulásának irányában az endometriózisban szenvedő nők esetében?*

**Ajánlás107**

**Az endometriózisban szenvedő nők esetében nincs szükség fokozottabb ellenőrzésre az általános, populációs daganatszűréseken túl. (Erős ajánlás [++++]) [211]**

**Ajánlás108**

**A klinikusok fontolóra vehetik a helyi irányelvek szerinti daganatszűrést azon betegeknél, akiknél más kockázati tényezők, pl. pozitív családi anamnézis, sajátos csírvonal mutációk állnak fenn. (GPP)**

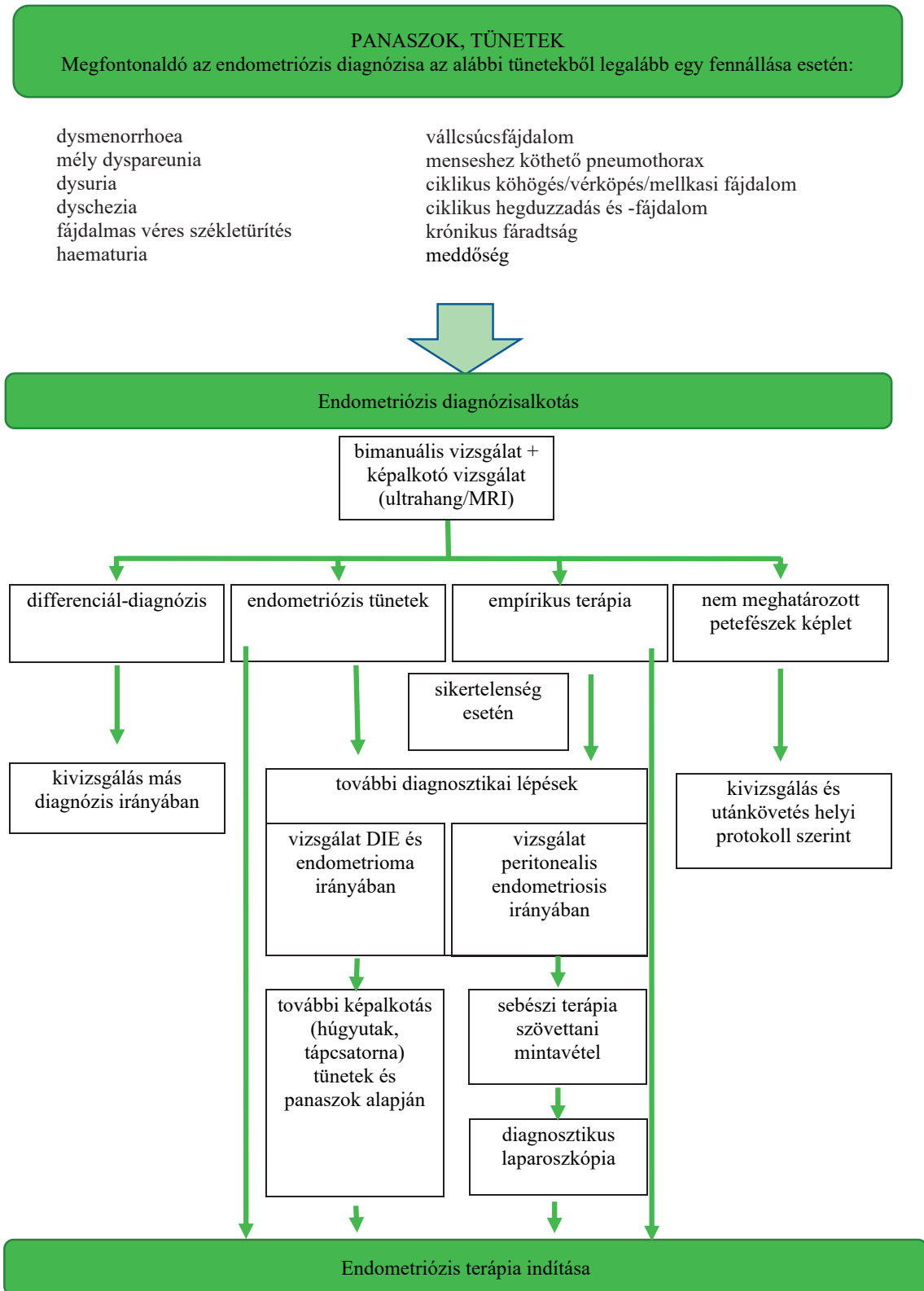
*Az endometriózis műtéte megváltoztatja-e a jövőbeni daganatkialakulás kockázatát?*

**Ajánlás109**

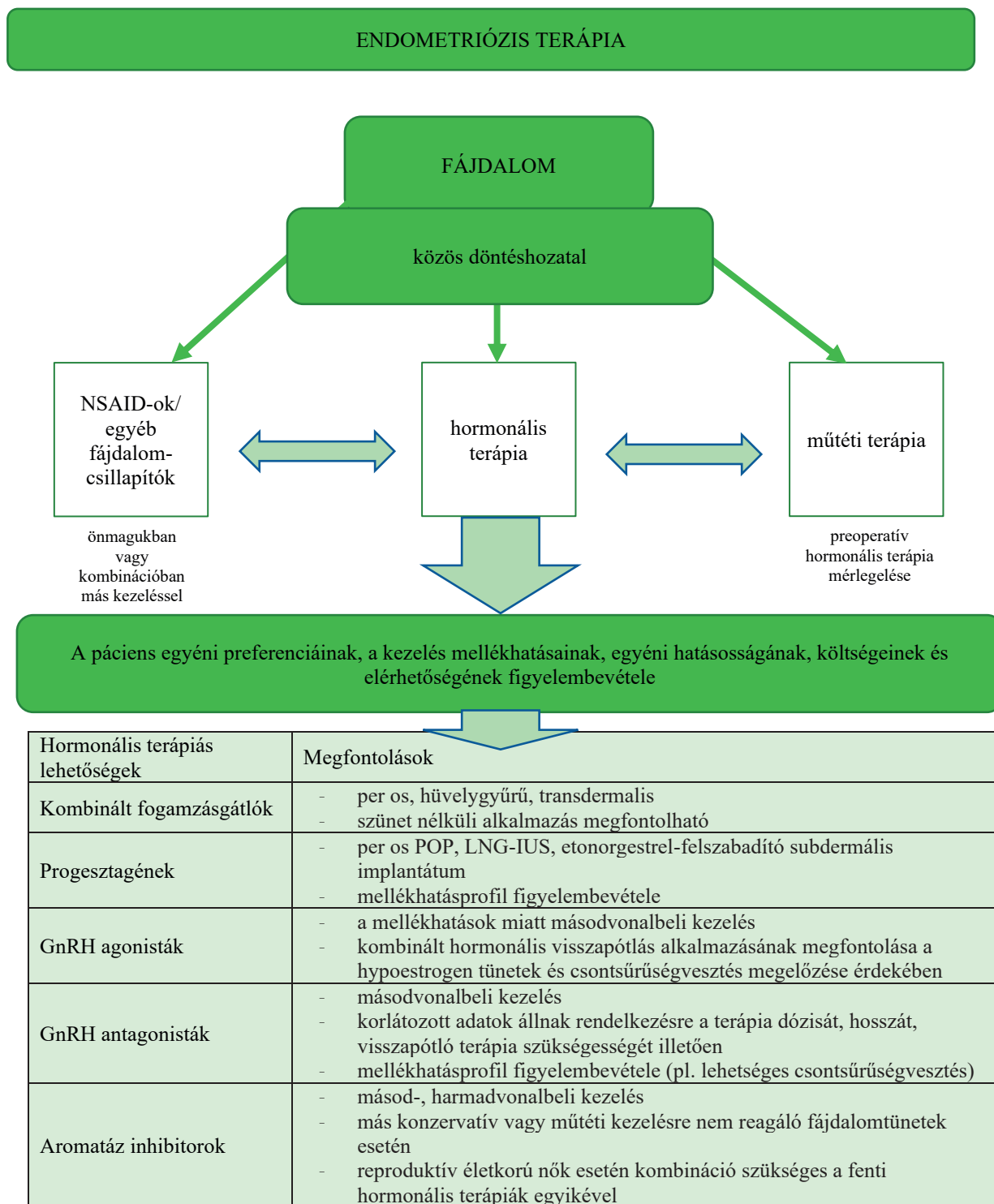
**A klinikusoknak tisztában kell lenniük azzal, hogy az epidemiológiai adatok alapján a petefészek endometrióma teljes kimetszése csökkentheti a petefészekrák kockázatát. A lehetséges előnyöket mérlegelni kell a műtét kockázataival szemben (morbidity, fájdalom és petefészek-tartalék csökkenése). (Erős ajánlás [++++]) [221-223]**

### Ellátási folyamat algoritmus (ábrák)

1. ábra: Az endometriózis diagnózisalkotás lépései [224]

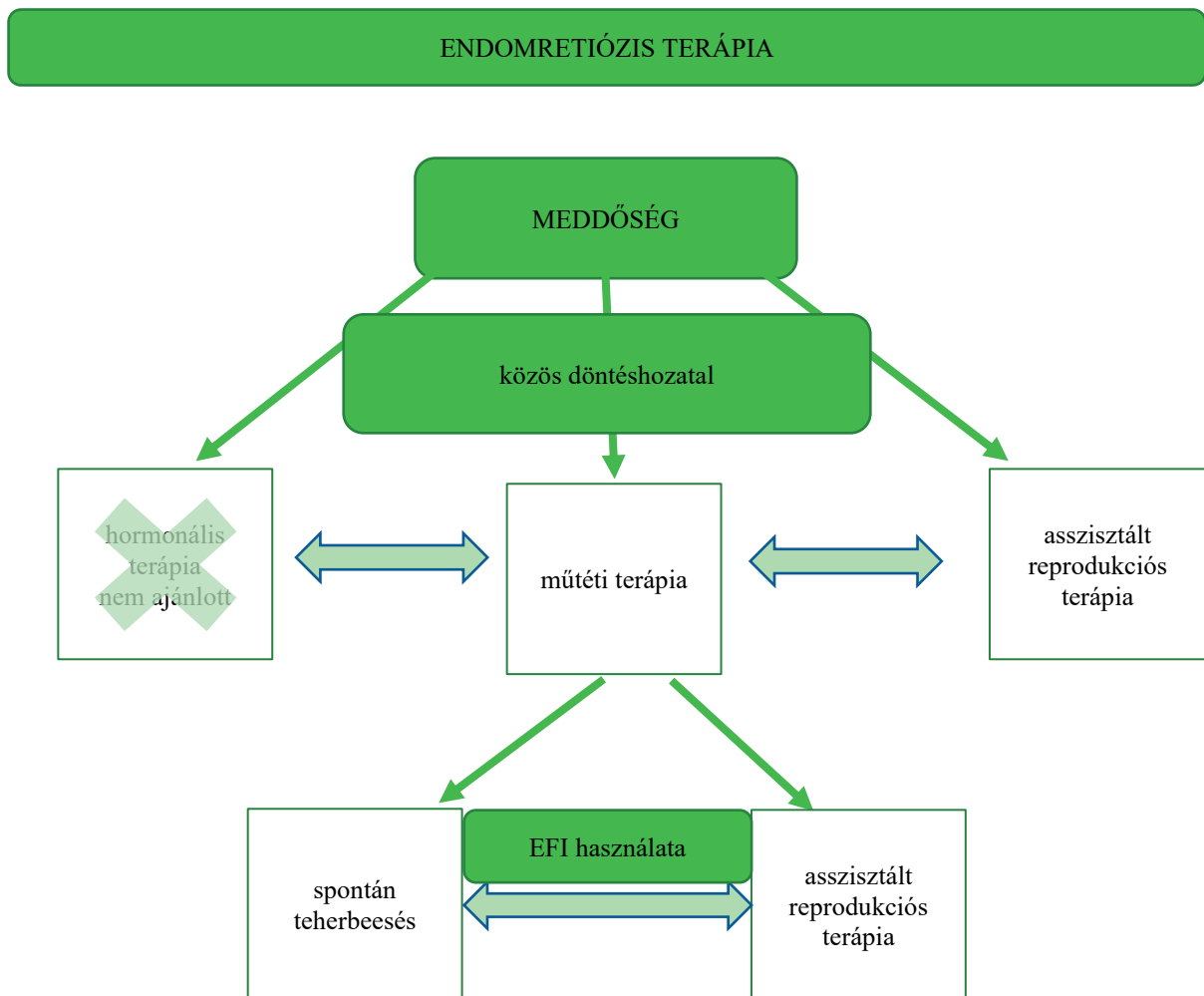


2. ábra: Az endometriózishoz kapcsolódó fájdalomtünetek kezelése [224]



Fontos az alternatív gyógymódok megvitatása a pácienssel az életminőségre való lehetséges pozitív hatásai miatt, azonban konkrét ajánlás nem tehető a választandó nem-medikális kezelési mód tekintetében.

**3. ábra:** Az endometriózishoz kapcsolódó meddőség terápiája [224]



## VII. JAVASLAT AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ

### 1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

A progresszivitási szinteknek megfelelő hatályos minimumfeltételek érvényesek mind tárgyi, mind személyi feltételek tekintetében.

#### 1.1. Ellátók kompetenciája (pl. licence, akkreditáció stb.), kapacitása

A kompetenciaszintek az első és második progresszivitási szinten általános szülészeti-nőgyógyászati szakmai kompetenciáknak felelnek meg. A harmadik progresszivitási szinten a reprodukzív/kismedencei sebészetben meghatározott kompetenciakörbe tartozó szakorvosi ellátó személyzet javasolt.

#### 1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők, és azok megoldása)

A progresszivitási szinteknek megfelelő hatályos tárgyi minimumfeltételek érvényesek.

#### 1.3. Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai

Az ellátottak edukációja és ebből fakadó egészségügyi tájékozottsága javítja az endometriózis ellátás hatékonyságát. A betegség ellátásában a beteg önszorgító csoportoknak kiemelkedő szerepe van az ellátottak együttműködésének, öngondoskodásának optimalizálásához, valamint saját felelőssége tudatosításához, az egészségi állapotának javulása érdekében.

#### 1.4. Egyéb feltételek

Egyéb feltételek nincsenek.

## 2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája

### 2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

A betegek számára készült irányelvváltozat az ESHRE honlapján érhető el.

<https://www.eshre.eu/Guideline/Endometriosis>

Magyar nyelvű betegtájékoztató:

[https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/Endometriosis/ESHRE-ENDOMETRIOSIS-GUIDELINE\\_Patient-version\\_HU.pdf?la=en&hash=C1D76C6BD064242DDF9664C0A52D83BC14FA311B](https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/Endometriosis/ESHRE-ENDOMETRIOSIS-GUIDELINE_Patient-version_HU.pdf?la=en&hash=C1D76C6BD064242DDF9664C0A52D83BC14FA311B)

Lucy Menstruációs és termékenységi naptár, ami figyel az egészségedre is:

<https://hellolucy.app/>

### 2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nem készült.

### 2.3. Táblázatok

Nem készült.

### 2.4. Algoritmusok

**1. ábra:** Az endometriózis diagnózisalkotás lépései [224]

**2. ábra:** Az endometriózishoz köthető fájdalomtünetek kezelése [224]

**3. ábra:** Az endometriózishoz köthető meddőség kezelése [224]

### 2.5. Egyéb dokumentum

Nem készült.

## 3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok

### Ajánlás14

**Az endometriózissal összefüggő dysmenorrhoeában szenvedő nőknek ajánlott a kombinált hormonális fogamzásgátló tabletta szünet nélküli használata. (Gyenge ajánlás [++]) [45-47]**

Gyakorlati alkalmazás mutatója:

**Vizsgált időszakban az endometriózissal összefüggő dysmenorrhoeában szenvedő nők esetében, hány esetben történt a kombinált hormonális fogamzásgátló tabletta szünet nélküli használata.**

### Ajánlás28

**A petefészkek endometrióma műtétje során különös elővigyázatosság szükséges a petefészkek károsodásának minimalizálása érdekében. (Erős ajánlás [++++]) [76, 80-83]**

Gyakorlati alkalmazás mutatója:

**Vizsgált időszakban endometriómák műtétje esetén, hány esetben történt kellő tájékoztatás és tanácsadás?**

### Ajánlás97

**Javasolta kellő tájékoztatás és tanácsadás a pácienseknek minden véletlenszerű endometriózis diagnosztizálás esetén. (GPP)**

Gyakorlati alkalmazás mutatója:

**Vizsgált időszakban a véletlenszerű endometriózis diagnosztizálás esetén, hány esetben történt kellő tájékoztatás és tanácsadás?**

## VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

Az egészségügyi szakmai irányelv tervezett felülvizsgálata az érvényességnek lejárt (3 év) előtt fél évvel kezdődik el. A felülvizsgálat megkezdésére az Egészségügyi Szakmai Kollégium Szülészeti és nőgyógyászati Tagozat mindenkori egészségügyi szakmai irányelvfelkészítő felelőse köteles emlékeztetni a fejlesztőcsoport minden tagját. A tagozat elnöke kijelöli a felülvizsgálatért felelős személyt/személyeket. Soron kívüli felülvizsgálatra kerül sor, ha az ajánlások alátámasztását biztosító bizonyítékokban vagy a hazai ellátórendszerben változás következik be.

**IX. IRODALOM**

- [1.] International Working Group of AAGL, ESGE, ESHRE and WES et al. An International Terminology for Endometriosis, 2021. *Facts Views Vis Obgyn.* 2021 Dec;13(4):295-304. doi: 10.52054/FVVO.13.4.036. PMID: 34672510; PMCID: PMC9148705.
- [2.] Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1997 Jun;24(2):235-58. doi: 10.1016/s0889-8545(05)70302-8. PMID: 9163765.
- [3.] Meuleman C, Vandenabeele B, Fieuws S, et al. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril.* 2009 Jul;92(1):68-74. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.04.056. Epub 2008 Aug 5. PMID: 18684448.
- [4.] Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2020 Mar 26;382(13):1244-1256. doi: 10.1056/NEJMra1810764. PMID: 32212520.
- [5.] Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, et al. ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod.* 2005 Oct;20(10):2698-704. doi: 10.1093/humrep/dei135. Epub 2005 Jun 24. PMID: 15980014.
- [6.] Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, et al.; European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014;29:400–412.
- [7.] Forman RG, Robinson JN, Mehta Z, et al. Patient history as a simple predictor of pelvic pathology in subfertile women. *Hum Reprod* 1993;8:53–55.
- [8.] Eskenazi B, Warner M, Bonsignore L, et al. Validation study of nonsurgical diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 2001;76:929–935.
- [9.] Ballard KD, Seaman HE, de Vries CS, et al. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study—part 1. *BJOG* 2008;115:1382–1391.
- [10.] Nnoaham KE, Hummelshoj L, Kennedy SH, et al. World Endometriosis Research Foundation Women's Health Symptom Survey Consortium. Developing symptom-based predictive models of endometriosis as a clinical screening tool: results from a multicenter study. *Fertil Steril* 2012;98:692–701.e695.
- [11.] Ripps BA, Martin DC. Correlation of focal pelvic tenderness with implant dimension and stage of endometriosis. *J Reprod Med* 1992;37:620–624.
- [12.] Nezhat C, Santolaya J, Nezhat FR, Nezhat C. Comparison of transvaginal sonography and bimanual pelvic examination in patients with laparoscopically confirmed endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1994;1:127–130.
- [13.] Koninckx PR, Meuleman C, Oosterlynck D, Cornillie FJ. Diagnosis of deep endometriosis by clinical examination during menstruation and plasma CA-125 concentration. *Fertil Steril* 1996;65:280–287.
- [14.] Chapron C, Dubuisson JB, Pansini V, Vieira M, Fauconnier A, Barakat H, Dousset B. Routine clinical examination is not sufficient for diagnosing and locating deeply infiltrating endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002;9:115–119.
- [15.] Condous G, Van Calster B, Van Huffel S, Lam A. What is the value of preoperative bimanual pelvic examination in women undergoing laparoscopic total hysterectomy? *J Minim Invasive Gynecol* 2007;14:334–338.
- [16.] Bazot M, Lafont C, Rouzier R, Roseau G, Thomassin-Naggara I, Darai E. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2009;92:1825–1833.
- [17.] Khawaja UB, Khawaja AA, Gowani SA, Shoukat S, Ejaz S, Ali FN, Rizvi J, Nawaz FH. Frequency of endometriosis among infertile women and association of clinical signs and symptoms with the laparoscopic staging of endometriosis. *J Pak Med Assoc* 2009;59:30–34.
- [18.] Hudelist G, Ballard K, English J, Wright J, Banerjee S, Mastoroudes H, Thomas A, Singer CF, Keckstein J. Transvaginal sonography vs. clinical examination in the preoperative diagnosis of deep infiltrating endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:480–487.
- [19.] Paulson JD, Paulson JN. Anterior vaginal wall tenderness (AVWT) as a physical symptom in chronic pelvic pain. *JSLs* 2011;15:6–9.
- [20.] Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinck MA, Bongers MY, van der Veen F, Bossuyt PM. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1998;70:1101–1108.
- [21.] May KE, Conduit-Hulbert SA, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH, Becker CM. Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2010;16:651–674.



- [22.] May KE, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH, Becker CM. Endometrial alterations in endometriosis: a systematic review of putative biomarkers. *Hum Reprod Update* 2011;17:637–653.
- [23.] Liu E, Nisenblat V, Farquhar C, Fraser I, Bossuyt PM, Johnson N, Hull ML. Urinary biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015:CD012019.
- [24.] Cosar E, Mamillapalli R, Ersoy GS, Cho S, Seifer B, Taylor HS. Serum microRNAs as diagnostic markers of endometriosis: a comprehensive array-based analysis. *Fertil Steril* 2016;106:402–409.
- [25.] Gupta D, Hull ML, Fraser I, Miller L, Bossuyt PM, Johnson N, Nisenblat V. Endometrial biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD012165.
- [26.] Hirsch M, Duffy J, Davis CJ, Nieves Plana M, Khan KS; on behalf of the International Collaboration to Harmonise Outcomes and Measures for Endometriosis. Diagnostic accuracy of cancer antigen 125 for endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2016;123:1761–1768.
- [27.] Nisenblat V, Bossuyt PM, Shaikh R, Farquhar C, Jordan V, Scheffers CS, Mol BW, Johnson N, Hull ML. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016a:CD012179.
- [28.] Vanhie A, O D, Peterse D, Beckers A, Cuellar A, Fassbender A, Meuleman C, Mestdagh P, D'Hooghe T. Plasma miRNAs as biomarkers for endometriosis. *Hum Reprod* 2019;34:1650–1660.
- [29.] Moustafa S, Burn M, Mamillapalli R, Nematian S, Flores V, Taylor HS. Accurate diagnosis of endometriosis using serum microRNAs. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223:557.e551–557.e511.
- [30.] Manganaro L, Fierro F, Tomei A, Irimia D, Lodise P, Sergi ME, Vinci V, Sollazzo P, Porpora MG, Delfini R. et al. Feasibility of 3.0T pelvic MR imaging in the evaluation of endometriosis. *Eur J Radiol* 2012;81:1381–1387.
- [31.] Guerriero S, Saba L, Ajossa S, Peddes C, Angiolucci M, Perniciano M, Melis GB, Alcazar JL. Three-dimensional ultrasonography in the diagnosis of deep endometriosis. *Hum Reprod* 2014;29:1189–1198.
- [32.] Thomeer MG, Steensma AB, van Santbrink EJ, Willemsen FE, Wielopolski PA, Hunink MG, Spronk S, Laven JS, Krestin GP. Can magnetic resonance imaging at 3.0-Tesla reliably detect patients with endometriosis? Initial results. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40:1051–1058.
- [33.] Nisenblat V, Bossuyt PM, Farquhar C, Johnson N, Hull ML. Cochrane Gynaecology and Fertility Group. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016b;2:CD009591.
- [34.] Moura APC, Ribeiro HSAA, Bernardo WM, Simões R, Torres US, D'Ippolito G, Bazot M, Ribeiro PAAG. Accuracy of transvaginal sonography versus magnetic resonance imaging in the diagnosis of rectosigmoid endometriosis: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019;14:e0214842.
- [35.] Chapron C, Querleu D, Bruhat MA, Madelenat P, Fernandez H, Pierre F, Dubuisson JB. Surgical complications of diagnostic and operative gynaecological laparoscopy: a series of 29,966 cases. *Hum Reprod* 1998;13:867–872.
- [36.] Byrne D, Curnow T, Smith P, Cutner A, Saridogan E, Clark TJ. BSGE Endometriosis Centres. Laparoscopic excision of deep rectovaginal endometriosis in BSGE endometriosis centres: a multicentre prospective cohort study. *BMJ Open* 2018;8:e018924.
- [37.] Bafort C, Beebejaun Y, Tomassetti C, Bosteels J, Duffy JMN. Cochrane Gynaecology and Fertility Group. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;10:CD011031.
- [38.] Pittaway DE. The use of serial CA 125 concentrations to monitor endometriosis in infertile women. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1032–1035; discussion 1035–1037.
- [39.] Matalliotakis I, Makrigiannakis A, Karkavitsas N, Psaroudakis E, Froudarakis G, Koumantakis E. Use of CA-125 in the diagnosis and management of endometriosis: influence of treatment with danazol. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1994;39:100–104.
- [40.] Chen FP, Soong YK, Lee N, Lo SK. The use of serum CA-125 as a marker for endometriosis in patients with dysmenorrhea for monitoring therapy and for recurrence of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:665–670.
- [41.] Brown J, Crawford TJ, Allen C, Hopewell S, Prentice A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD004753.
- [42.] Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5:CD001019.
- [43.] Jensen JT, Schlaff W, Gordon K. Use of combined hormonal contraceptives for the treatment of endometriosis-related pain: a systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2018;110:137–152.e131.
- [44.] Grandi G, Barra F, Ferrero S, Sileo FG, Bertucci E, Napolitano A, Facchinetti F. Hormonal contraception in women with endometriosis: a systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2019;24:61–70.
- [45.] Hee L, Kettner LO, Vejtorp M. Continuous use of oral contraceptives: an overview of effects and side-effects. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:125–136.

- [46.] Zorbas KA, Economopoulos KP, Vlahos NF. Continuous versus cyclic oral contraceptives for the treatment of endometriosis: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 2015;292:37–43.
- [47.] Muzii L, Di Tucci C, Achilli C, Di Donato V, Musella A, Palaia I, Panici PB. Continuous versus cyclic oral contraceptives after laparoscopic excision of ovarian endometriomas: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2016b;214:203–211.
- [48.] Momoeda M, Harada T, Terakawa N, Aso T, Fukunaga M, Hagino H, Taketani Y. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2009;35:1069–1076.
- [49.] Brown J, Kives S, Akhtar M; Cochrane Gynaecology and Fertility Group. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2012:CD002122.
- [50.] Petraglia F, Hornung D, Seitz C, Faustmann T, Gerlinger C, Luisi S, Lazzeri L, Strowitzki T. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:167–173.
- [51.] Andres MDP, Lopes LA, Baracat EC, Podgaec S. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 2015;292:523–529.
- [52.] Dragoman MV, Gaffield ME. The safety of subcutaneously administered depot medroxyprogesterone acetate (104mg/0.65mL): a systematic review. *Contraception* 2016;94:202–215.
- [53.] Lan S, Ling L, Jianhong Z, Xijing J, Lihui W. Analysis of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis. *J Int Med Res* 2013;41:548–558.
- [54.] Margatho D, Carvalho NM, Bahamondes L. Endometriosis-associated pain scores and biomarkers in users of the etonogestrel-releasing subdermal implant or the 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system for up to 24 months. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2020;25:133–140.
- [55.] Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;2010:CD008475.
- [56.] Tang H, Wu R, Li X, Zhou Y, Liu Z, Wang C, Chen Y, Zhang F. Curative effect of 1.88-mg and 3.75-mg gonadotrophin-releasing hormone agonist on stage III-IV endometriosis: randomized controlled study. *J Obstet Gynaecol Res* 2017;43:1550–1554.
- [57.] Wu D, Hu M, Hong L, Hong S, Ding W, Min J, Fang G, Guo W. Clinical efficacy of add-back therapy in treatment of endometriosis: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2014;290:513–523.
- [58.] Sauerbrun-Cutler MT, Alvero R. Short- and long-term impact of gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on bone loss and fracture. *Fertil Steril* 2019;112:799–803.
- [59.] Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, Abrao MS, Kotarski J, Archer DF, Diamond MP, Surrey E, Johnson NP, Watts NB, et al. Treatment of endometriosis-associated pain with elagolix, an oral GnRH antagonist. *N Engl J Med* 2017;377:28–40.
- [60.] Donnez J, Taylor HS, Taylor RN, Akin MD, Tatarчук TF, Wilk K, Gotteland JP, Lecomte V, Bestel E. Treatment of endometriosis-associated pain with linzagolix, an oral gonadotropin-releasing hormone-antagonist: a randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2020;114:44–55.
- [61.] Osuga Y, Seki Y, Tanimoto M, Kusumoto T, Kudou K, Terakawa N. Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain in a dose-response manner: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2021;115:397–405.
- [62.] Ferrero S, Gillott DJ, Venturini PL, Remorgida V. Use of aromatase inhibitors to treat endometriosis-related pain symptoms: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol* 2011;9:89.
- [63.] Almassinokiani F, Almasi A, Akbari P, Saberifard M. Effect of Letrozole on endometriosis-related pelvic pain. *Med J Islam Repub Iran* 2014;28:107.
- [64.] Agarwal SK, Foster WG. Reduction in endometrioma size with three months of aromatase inhibition and progestin add-back. *Biomed Res Int* 2015;2015:878517.
- [65.] Sutton CJ, Ewen SP, Whitelaw N, Haines P. Prospective, randomized, double-blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild, and moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1994;62:696–700.
- [66.] Franck C, Poulsen MH, Karampas G, Giraldi A, Rudnicki M. Questionnaire-based evaluation of sexual life after laparoscopic surgery for endometriosis: a systematic review of prospective studies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018;97:1091–1104.
- [67.] Arcoverde FVL, Andres MP, Borrelli GM, Barbosa PA, Abrao MS, Kho RM. Surgery for endometriosis improves major domains of quality of life: a systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2019;26:266–278.
- [68.] Wright J, Lotfallah H, Jones K, Lovell D. A randomized trial of excision versus ablation for mild endometriosis. *Fertil Steril* 2005;83:1830–1836.

- [69.] Healey M, Cheng C, Kaur H. To excise or ablate endometriosis? A prospective randomized double-blinded trial after 5-year follow-up. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21:999–1004.
- [70.] Pundir J, Omanwa K, Kovoov E, Pundir V, Lancaster G, Barton-Smith P. Laparoscopic excision versus ablation for endometriosis-associated pain: an updated systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24:747–756.
- [71.] Proctor M, Latthe P, Farquhar C, Khan K, Johnson N. Cochrane Gynaecology and Fertility Group; Surgical interruption of pelvic nerve pathways for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2005.
- [72.] Miller LE, Bhattacharyya R, Miller VM. Clinical utility of presacral neurectomy as an adjunct to conservative endometriosis surgery: systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Sci Rep* 2020;10:6901.
- [73.] Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Cochrane Gynaecology and Fertility Group. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomas. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD004992.
- [74.] Candiani M, Ottolina J, Schimberni M, Tandoi I, Bartiromo L, Ferrari S. Recurrence rate after “One-Step” CO(2) fiber laser vaporization versus cystectomy for ovarian endometrioma: a 3-year follow-up study. *J Minim Invasive Gynecol* 2020;27:901–908.
- [75.] Muzii L, Bellati F, Palaia I, Plotti F, Mancini N, Zullo MA, Angioli R, Panici PB. Laparoscopic stripping of endometriomas: a randomized trial on different surgical techniques. Part I: clinical results. *Hum Reprod* 2005;20:1981–1986.
- [76.] Muzii L, Achilli C, Bergamini V, Candiani M, Garavaglia E, Lazzeri L, Lecce F, Maiorana A, Maneschi F, Marana R. et al. Comparison between the stripping technique and the combined excisional/ablative technique for the treatment of bilateral ovarian endometriomas: a multicentre RCT. *Hum Reprod* 2016a;31:339–344.
- [77.] Mossa B, Ebano V, Tucci S, Rega C, Dolce E, Frega A, Marziani R. Laparoscopic surgery for the management of ovarian endometriomas. *Med Sci Monit* 2010;16:MT45–50.
- [78.] Porpora MG, Pallante D, Ferro A, Crisafi B, Bellati F, Benedetti Panici P. Pain and ovarian endometrioma recurrence after laparoscopic treatment of endometriosis: a long-term prospective study. *Fertil Steril* 2010;93:716–721.
- [79.] Carmona F, Martínez-Zamora MA, Rabanal A, Martínez-Román S, Balasch J. Ovarian cystectomy versus laser vaporization in the treatment of ovarian endometriomas: a randomized clinical trial with a five-year follow-up. *Fertil Steril* 2011;96:251–254.
- [80.] Shaltout MF, Elsheikhah A, Maged AM, Elsherbini MM, Zaki SS, Dahab S, Elkomy RO. A randomized controlled trial of a new technique for laparoscopic management of ovarian endometriosis preventing recurrence and keeping ovarian reserve. *J Ovarian Res* 2019;12:66.
- [81.] Busacca M, Riparini J, Somigliana E, Oggioni G, Izzo S, Vignali M, Candiani M. Postsurgical ovarian failure after laparoscopic excision of bilateral endometriomas. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:421–425.
- [82.] Muzii L, Achilli C, Lecce F, Bianchi A, Franceschetti S, Marchetti C, Perniola G, Panici PB. Second surgery for recurrent endometriomas is more harmful to healthy ovarian tissue and ovarian reserve than first surgery. *Fertil Steril* 2015;103:738–743.
- [83.] Younis JS, Shapso N, Fleming R, Ben-Shlomo I, Izhaki I. Impact of unilateral versus bilateral ovarian endometriotic cystectomy on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2019;25:375–391.
- [84.] Stepniewska A, Pomini P, Guerriero M, Scioscia M, Ruffo G, Minelli L. Colorectal endometriosis: benefits of long-term follow-up in patients who underwent laparoscopic surgery. *Fertil Steril* 2010;93:2444–2446.
- [85.] De Cicco C, Corona R, Schonman R, Mailova K, Ussia A, Koninckx P. Bowel resection for deep endometriosis: a systematic review. *BJOG* 2011;118:285–291.
- [86.] Meuleman C, Tomassetti C, D’Hoore A, Van Cleynenbreugel B, Penninckx F, Vergote I, D’Hooghe T. Surgical treatment of deeply infiltrating endometriosis with colorectal involvement. *Hum Reprod Update* 2011;17:311–326.
- [87.] Bendifallah S, Vesale E, Darai E, Thomassin-Naggara I, Bazot M, Tuech JJ, Abo C, Roman H. Recurrence after surgery for colorectal endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2020;27:441–451.e442.
- [88.] Namnoum AB, Hickman TN, Goodman SB, Gehlbach DL, Rock JA. Incidence of symptom recurrence after hysterectomy for endometriosis. *Fertil Steril* 1995;64:898–902.
- [89.] Sandström A, Bixo M, Johansson M, Bäckström T, Turkmen S. Effect of hysterectomy on pain in women with endometriosis: a population-based registry study. *BJOG* 2020;127:1628–1635.
- [90.] Shakiba K, Bena JF, McGill KM, Minger J, Falcone T. Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery. *Obstet Gynecol* 2008;111:1285–1292.

- [91.] Chen I, Veth VB, Choudhry AJ, Murji A, Zakhari A, Black AY, Agarpao C, Maas JW. Pre- and postsurgical medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;11:CD003678.
- [92.] Tanmahasamut P, Rattanachaiyanont M, Angsuwathana S, Techatraisak K, Indhavivadhana S, Leerasiri P. Postoperative levonorgestrel-releasing intrauterine system for pelvic endometriosis-related pain: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2012;119:519–526.
- [93.] Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vanderkerchove P. Cochrane Gynaecology and Fertility Group. Ovulation suppression for endometriosis for women with subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2007:CD000155.
- [94.] Alborzi S, Hamed B, Omidvar A, Dehbashi S, Alborzi S, Alborzi M. A comparison of the effect of short-term aromatase inhibitor (letrozole) and GnRH agonist (triptorelin) versus case control on pregnancy rate and symptom and sign recurrence after laparoscopic treatment of endometriosis. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284:105–110.
- [95.] Lu D, Song H, Li Y, Clarke J, Shi G. Pentoxifylline for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD007677.
- [96.] Jin X, Ruiz Beguerie J. Laparoscopic surgery for subfertility related to endometriosis: a meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2014;53:303–308.
- [97.] Hodgson RM, Lee HL, Wang R, Mol BW, Johnson N. Interventions for endometriosis-related infertility: a systematic review and network meta-analysis. *Fertil Steril* 2020;113:374–382.e372.
- [98.] Dan H, Limin F. Laparoscopic ovarian cystectomy versus fenestration/coagulation or laser vaporization for the treatment of endometriomas: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecol Obstet Invest* 2013;76:75–82.
- [99.] Alborzi S, Zahiri Sorouri Z, Askari E, Poordast T, Chamanara K. The success of various endometrioma treatments in infertility: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Reprod Med Biol* 2019;18:312–322.
- [100.] Vercellini P, Barbara G, Buggio L, Frattaruolo MP, Somigliana E, Fedele L. Effect of patient selection on estimate of reproductive success after surgery for rectovaginal endometriosis: literature review. *Reprod Biomed Online* 2012;24:389–395.
- [101.] Iversen ML, Seyer-Hansen M, Forman A. Does surgery for deep infiltrating bowel endometriosis improve fertility? A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96:688–693.
- [102.] Nulsen JC, Walsh S, Dumez S, Metzger DA. A randomized and longitudinal study of human menopausal gonadotropin with intrauterine insemination in the treatment of infertility. *Obstet Gynecol* 1993;82:780–786.
- [103.] Tummon IS, Asher LJ, Martin JS, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 1997;68:8–12.
- [104.] Omland AK, Tanbo T, Dale PO, Abyholm T. Artificial insemination by husband in unexplained infertility compared with infertility associated with peritoneal endometriosis. *Hum Reprod* 1998;13:2602–2605.
- [105.] van der Houwen LE, Schreurs AM, Schats R, Heymans MW, Lambalk CB, Hompes PG, Mijatovic V. Efficacy and safety of intrauterine insemination in patients with moderate-to-severe endometriosis. *Reprod Biomed Online* 2014;28:590–598.
- [106.] Harb HM, Gallos ID, Chu J, Harb M, Coomarasamy A. The effect of endometriosis on in vitro fertilisation outcome: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2013;120:1308–1320.
- [107.] Hamdan M, Omar SZ, Dunselman G, Cheong Y. Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015b;125:79–88.
- [108.] Senapati S, Sammel MD, Morse C, Barnhart KT. Impact of endometriosis on in vitro fertilization outcomes: an evaluation of the Society for Assisted Reproductive Technologies Database. *Fertil Steril* 2016;106:164–171. e161.
- [109.] Murta M, Machado RC, Zegers-Hochschild F, Checa MA, Sampaio M, Geber S. Endometriosis does not affect live birth rates of patients submitted to assisted reproduction techniques: analysis of the Latin American Network Registry database from 1995 to 2011. *J Assist Reprod Genet* 2018;35:1395–1399.
- [110.] Muteshi CM, Ohuma EO, Child T, Becker CM. The effect of endometriosis on live birth rate and other reproductive outcomes in ART cycles: a cohort study. *Hum Reprod Open* 2018;2018:hoy016.
- [111.] Alshehre SM, Narice BF, Fenwick MA, Metwally M. The impact of endometrioma on in vitro fertilisation/ intra-cytoplasmic injection IVF/ICSI reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2021;303:3–16.
- [112.] Pabuccu R, Onalan G, Kaya C. GnRH agonist and antagonist protocols for stage I-II endometriosis and endometrioma in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril* 2007;88:832–839.

- [113.] Rodriguez-Purata J, Coroleu B, Tur R, Carrasco B, Rodriguez I, Barri PN. Endometriosis and IVF: are agonists really better? Analysis of 1180 cycles with the propensity score matching. *Gynecol Endocrinol* 2013;29:859–862.
- [114.] Bastu E, Yasa C, Dural O, Mutlu MF, Celik C, Ugurlucan FG, Buyru F. Comparison of ovulation induction protocols after endometrioma resection. *JSLs* 2014;18:e2014.00128.
- [115.] Kolanska K, Cohen J, Bendifallah S, Selleret L, Antoine JM, Chabbert-Buffet N, Darai E, d'Argent EM. Pregnancy outcomes after controlled ovarian hyperstimulation in women with endometriosis-associated infertility: GnRH-agonist versus GnRH-antagonist. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2017;46:681–686.
- [116.] Drakopoulos P, Rosetti J, Pluchino N, Blockeel C, Santos-Ribeiro S, de Brucker M, Drakakis P, Camus M, Tournaye H, Polyzos NP. Does the type of GnRH analogue used, affect live birth rates in women with endometriosis undergoing IVF/ICSI treatment, according to the rAFS stage? *Gynecol Endocrinol* 2018;34:884–889.
- [117.] Benaglia L, Somigliana E, Iemmello R, Colpi E, Nicolosi AE, Ragni G. Endometrioma and oocyte retrieval-induced pelvic abscess: a clinical concern or an exceptional complication? *Fertil Steril* 2008;89:1263–1266.
- [118.] Somigliana E, Viganò P, Benaglia L, Busnelli A, Paffoni A, Vercellini P. Ovarian stimulation and endometriosis progression or recurrence: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2019;38:185–194.
- [119.] Georgiou EX, Melo P, Baker PE, Sallam HN, Arici A, Garcia-Velasco JA, Abou-Setta AM, Becker C, Granne IE. Long-term GnRH agonist therapy before in vitro fertilisation (IVF) for improving fertility outcomes in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2019:CD013240.
- [120.] Kaponis A, Chatzopoulos G, Paschopoulos M, Georgiou I, Paraskevaidis V, Zikopoulos K, Tsiveriotis K, Taniguchi F, Adonakis G, Harada T. Ultralong administration of gonadotropin-releasing hormone agonists before in vitro fertilization improves fertilization rate but not clinical pregnancy rate in women with mild endometriosis: a prospective, randomized, controlled trial. *Fertil Steril* 2020;113:828–835.
- [121.] de Ziegler D, Gayet V, Aubriot FX, Fauque P, Streuli I, Wolf JP, de Mouzon J, Chapron C. Use of oral contraceptives in women with endometriosis before assisted reproduction treatment improves outcomes. *Fertil Steril* 2010;94:2796–2799.
- [122.] Opoien HK, Fedorcsak P, Byholm T, Tanbo T. Complete surgical removal of minimal and mild endometriosis improves outcome of subsequent IVF/ICSI treatment. *Reprod Biomed Online* 2011;23:389–395.
- [123.] Coccia ME, Rizzello F, Barone S, Pinelli S, Rapalini E, Parri C, Caracciolo D, Papageorgiou S, Cima G, Gandini L. Is there a critical endometrioma size associated with reduced ovarian responsiveness in assisted reproduction techniques? *Reprod Biomed Online* 2014;29:259–266.
- [124.] Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2015a;21:809–825.
- [125.] Nickkho-Amiry M, Savant R, Majumder K, Edi-O'sagie E, Akhtar M. The effect of surgical management of endometrioma on the IVF/ICSI outcomes when compared with no treatment? A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2018;297:1043–1057.
- [126.] Şükür YE, Özmen B, Yakıştıran B, Atabekoğlu CS, Berker B, Aytaç R, Sönmezer M. Endometrioma surgery is associated with increased risk of subsequent assisted reproductive technology cycle cancellation; a retrospective cohort study. *J Obstet Gynaecol* 2021;41:259–262.
- [127.] Bianchi PH, Pereira RM, Zanatta A, Alegretti JR, Motta EL, Serafini PC. Extensive excision of deep infiltrative endometriosis before in vitro fertilization significantly improves pregnancy rates. *J Minim Invasive Gynecol* 2009;16:174–180.
- [128.] Soriano D, Adler I, Bouaziz J, Zolti M, Eisenberg VH, Goldenberg M, Seidman DS, Elizur SE. Fertility outcome of laparoscopic treatment in patients with severe endometriosis and repeated in vitro fertilization failures. *Fertil Steril* 2016;106:1264–1269.
- [129.] Bendifallah S, Roman H, Mathieu d'Argent E, Touleimat S, Cohen J, Darai E, Ballester M. Colorectal endometriosis-associated infertility: should surgery precede ART? *Fertil Steril* 2017;108:525–531.e524.
- [130.] Breteau P, Chanavaz-Lacheray I, Rubod C, Turck M, Sanguin S, Pop I, Resch B, Roman H. Pregnancy rates after surgical treatment of deep infiltrating endometriosis in infertile patients with at least 2 previous in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection failures. *J Minim Invasive Gynecol* 2020;27:1148–1157.
- [131.] Cobo A, Giles J, Paolelli S, Pellicer A, Remohi J, Garcia-Velasco JA. Oocyte vitrification for fertility preservation in women with endometriosis: an observational study. *Fertil Steril* 2020;113:836–844.
- [132.] Kim SJ, Kim SK, Lee JR, Suh CS, Kim SH. Oocyte cryopreservation for fertility preservation in women with ovarian endometriosis. *Reprod Biomed Online* 2020;40:827–834.
- [133.] Leeners B, Damaso F, Ochsenein-Kolble N, Farquhar C. The effect of pregnancy on endometriosis-facts or fiction? *Hum Reprod Update* 2018;24:290–299.



- [134.] Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Mangili G, Bergamini A, Inversetti A, Giorgione V, Vigano P, Candiani M. A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes. *Hum Reprod Update* 2016;22:70–103.
- [135.] Leone Roberti Maggiore U, Inversetti A, Schimberni M, Vigano P, Giorgione V, Candiani M. Obstetrical complications of endometriosis, particularly deep endometriosis. *Fertil Steril* 2017;108:895–912
- [136.] Lier MCI, Malik RF, Ket JCF, Lambalk CB, Brosens IA, Mijatovic V. Spontaneous hemoperitoneum in pregnancy (SHiP) and endometriosis – a systematic review of the recent literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;219:57–65.
- [137.] Glavind MT, Mollgaard MV, Iversen ML, Arendt LH, Forman A. Obstetrical outcome in women with endometriosis including spontaneous hemoperitoneum and bowel perforation: a systematic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;51:41–52.
- [138.] Santulli P, Marcellin L, Menard S, Thubert T, Khoshnood B, Gayet V, Goffinet F, Ancel PY, Chapron C. Increased rate of spontaneous miscarriages in endometriosis-affected women. *Hum Reprod* 2016;31:1014–1023.
- [139.] Kohl Schwartz AS, Wolfler MM, Mitter V, Rauchfuss M, Haerberlin F, Eberhard M, von Orelli S, Imthurn B, Imesch P, Fink D. et al. Endometriosis, especially mild disease: a risk factor for miscarriages. *Fertil Steril* 2017;108:806–814.e2.
- [140.] Saraswat L, Ayansina DT, Cooper KG, Bhattacharya S, Miligkos D, Horne AW, Bhattacharya S. Pregnancy outcomes in women with endometriosis: a national record linkage study. *BJOG* 2017;124:444–452.
- [141.] Yong PJ, Matwani S, Brace C, Quaiattini A, Bedaiwy MA, Albert A, Allaire C. Endometriosis and ectopic pregnancy: a meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2020;27:352–361.e352.
- [142.] Lalani S, Choudhry AJ, Firth B, Bacal V, Walker M, Wen SW, Singh S, Amath A, Hodge M, Chen I. Endometriosis and adverse maternal, fetal and neonatal outcomes, a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2018;33:1854–1865.
- [143.] Perez-Lopez FR, Villagrasa-Boli P, Munoz-Olarte M, Morera-Grau A, Cruz-Andres P, Hernandez AV. Association between endometriosis and preterm birth in women with spontaneous conception or using assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Reprod Sci* 2018;25:311–319.
- [144.] Horton J, Sterrenburg M, Lane S, Maheshwari A, Li TC, Cheong Y. Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2019;25:592–632.
- [145.] Seracchioli R, Mabrouk M, Manuzzi L, Vicenzi C, Frasca C, Elmakky A, Venturoli S. Post-operative use of oral contraceptive pills for prevention of anatomical relapse or symptom-recurrence after conservative surgery for endometriosis. *Hum Reprod* 2009;24:2729–2735.
- [146.] Lee SY, Kim ML, Seong SJ, Bae JW, Cho YJ. Recurrence of ovarian endometrioma in adolescents after conservative, laparoscopic cyst enucleation. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017;30:228–233.
- [147.] Song SY, Park M, Lee GW, Lee KH, Chang HK, Kwak SM, Yoo HJ. Efficacy of levonorgestrel releasing intrauterine system as a postoperative maintenance therapy of endometriosis: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;231:85–92.
- [148.] Zakhari A, Delpero E, McKeown S, Tomlinson G, Bougie O, Murji A. Endometriosis recurrence following post-operative hormonal suppression: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2021;27:96–107.
- [149.] Candiani GB, Fedele L, Vercellini P, Bianchi S, Di Nola G. Repetitive conservative surgery for recurrence of endometriosis. *Obstet Gynecol* 1991;77:421–424.
- [150.] Hornstein MD, Yuzpe AA, Burry K, Buttram VC Jr, Heinrichs LR, Soderstrom RM, Steinberger E, Lin JS. Retreatment with nafarelin for recurrent endometriosis symptoms: efficacy, safety, and bone mineral density. *Fertil Steril* 1997;67:1013–1018.
- [151.] Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P, Stellato G, Vicentini S, Crosignani PG. Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Fertil Steril* 2002;77:52–61.
- [152.] Razzi S, Luisi S, Ferretti C, Calonaci F, Gabbanini M, Mazzini M, Petraglia F. Use of a progestogen only preparation containing desogestrel in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;135:188–190.
- [153.] Abdou AM, Ammar IMM, Alnemr AAA, Abdelrhman AA. Dienogest versus leuprolide acetate for recurrent pelvic pain following laparoscopic treatment of endometriosis. *J Obstet Gynaecol India* 2018;68:306–313.



- [154.] Koshiba A, Mori T, Okimura H, Akiyama K, Kataoka H, Takaoka O, Ito F, Matsushima H, Kusuki I, Kitawaki J. Dienogest therapy during the early stages of recurrence of endometrioma might be an alternative therapeutic option to avoid repeat surgeries. *J Obstet Gynaecol Res* 2018;44:1970–1976.
- [155.] Lee KH, Jung YW, Song SY, Kang BH, Yang JB, Ko YB, Lee M, Han HY, Yoo HJ. Comparison of the efficacy of dienogest and levonorgestrel-releasing intrauterine system after laparoscopic surgery for endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2018;44:1779–1786.
- [156.] Geysenbergh B, Dancet EAF, D’Hooghe T. Detecting endometriosis in adolescents: why not start from self-report screening questionnaires for adult women? *Gynecol Obstet Invest* 2017;82:322–328.
- [157.] Chapron C, Lafay-Pillet MC, Monceau E, Borghese B, Ngo C, Souza C, de Ziegler D. Questioning patients about their adolescent history can identify markers associated with deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2011;95:877–881.
- [158.] Greene R, Stratton P, Cleary SD, Ballweg ML, Sinaii N. Diagnostic experience among 4,334 women reporting surgically diagnosed endometriosis. *Fertil Steril* 2009;91:32–39.
- [159.] Treloar SA, Bell TA, Nagle CM, Purdie DM, Green AC. Early menstrual characteristics associated with subsequent diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:534–e531–536.
- [160.] Vicino M, Parazzini F, Cipriani S, Frontino G. Endometriosis in young women: the experience of GISE. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010;23:223–225.
- [161.] Yang Y, Wang Y, Yang J, Wang S, Lang J. Adolescent endometriosis in China: a retrospective analysis of 63 cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2012;25:295–299.
- [162.] DiVasta AD, Vitonis AF, Laufer MR, Missmer SA. Spectrum of symptoms in women diagnosed with endometriosis during adolescence vs adulthood. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:324.e321–324.e311.
- [163.] Yeung P Jr, Sinervo K, Winer W, Albee RB. Jr. Complete laparoscopic excision of endometriosis in teenagers: is postoperative hormonal suppression necessary? *Fertil Steril* 2011;95:1909–1912, 1912.e1901.
- [164.] Brosens I, Gordts S, Benagiano G. Endometriosis in adolescents is a hidden, progressive and severe disease that deserves attention, not just compassion. *Hum Reprod* 2013;28:2026–2031.
- [165.] Martire FG, Lazzeri L, Conway F, Siciliano T, Pietropolli A, Piccione E, Solima E, Centini G, Zupi E, Exacoustos C. Adolescence and endometriosis: symptoms, ultrasound signs and early diagnosis. *Fertil Steril* 2020;114:1049–1057.
- [166.] Seckin B, Ates MC, Kirbas A, Yesilyurt H. Usefulness of hematological parameters for differential diagnosis of endometriomas in adolescents/young adults and older women. *Int J Adolesc Med Health* 2018;33. 10.1515/ijamh-2018-0078.
- [167.] Sasamoto N, DePari M, Vitonis AF, Laufer MR, Missmer SA, Shafrir AL, Terry KL. Evaluation of CA125 in relation to pain symptoms among adolescents and young adult women with and without surgically-confirmed endometriosis. *PLoS One* 2020;15:e0238043.
- [168.] Shah DK, Missmer SA. Scientific investigation of endometriosis among adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011;24:S18–S19.
- [169.] Janssen EB, Rijkers AC, Hoppenbrouwers K, Meuleman C, D’Hooghe TM. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2013;19:570–582.
- [170.] Davis AR, Westhoff C, O’Connell K, Gallagher N. Oral contraceptives for dysmenorrhea in adolescent girls: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005;106:97–104.
- [171.] Yoost J, LaJoie AS, Hertweck P, Loveless M. Use of the levonorgestrel intrauterine system in adolescents with endometriosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2013;26:120–124.
- [172.] Ebert AD, Dong L, Merz M, Kirsch B, Francuski M, Bottcher B, Roman H, Suvitie P, Hlavackova O, Gude K. et al. Dienogest 2 mg daily in the treatment of adolescents with clinically suspected endometriosis: the VISanne study to Assess safety in ADOLescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017;30:560–567.
- [173.] Ebert AD, Dong L, Merz M, Kirsch B, Francuski M, Bottcher B, Roman H, Suvitie P, Hlavackova O, Gude K. et al. Dienogest 2 mg daily in the treatment of adolescents with clinically suspected endometriosis: the VISanne study to Assess safety in ADOLescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017;30:560–567.
- [174.] Gallagher JS, Feldman HA, Stokes NA, Laufer MR, Hornstein MD, Gordon CM, DiVasta AD. The effects of gonadotropin-releasing hormone agonist combined with add-back therapy on quality of life for adolescents with endometriosis: a randomized controlled trial. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017;30:215–222.

- [175.] Gallagher JS, Missmer SA, Hornstein MD, Laufer MR, Gordon CM, DiVasta AD. Long-term effects of gonadotropin-releasing hormone agonists and add-back in adolescent endometriosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2018;31:376–381.
- [176.] Roman JD. Adolescent endometriosis in the Waikato region of New Zealand—a comparative cohort study with a mean follow-up time of 2.6 years. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2010;50:179–183.
- [177.] Tandoi I, Somigliana E, Riparini J, Ronzoni S, Vigano P, Candiani M. High rate of endometriosis recurrence in young women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011;24:376–379.
- [178.] Doyle JO, Missmer SA, Laufer MR. The effect of combined surgical-medical intervention on the progression of endometriosis in an adolescent and young adult population. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2009;22:257–263.
- [179.] Seo JW, Lee DY, Yoon BK, Choi D. The efficacy of postoperative cyclic oral contraceptives after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy to prevent endometrioma recurrence in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017;30:223–227.
- [180.] Redwine DB. Endometriosis persisting after castration: clinical characteristics and results of surgical management. *Obstet Gynecol* 1994;83:405–413.
- [181.] Clayton RD, Hawe JA, Love JC, Wilkinson N, Garry R. Recurrent pain after hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy for endometriosis: evaluation of laparoscopic excision of residual endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:740–744.
- [182.] Morotti M, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. Endometriosis in menopause: a single institution experience. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286:1571–1575.
- [183.] Behera M, Vilos GA, Hollett-Caines J, Abu-Rafea B, Ahmad R. Laparoscopic findings, histopathologic evaluation, and clinical outcomes in women with chronic pelvic pain after hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2006;13:431–435.
- [184.] Polyzos NP, Fatemi HM, Zavos A, Grimbizis G, Kyrou D, Velasco JG, Devroey P, Tarlatzis B, Papanikolaou EG. Aromatase inhibitors in post-menopausal endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol* 2011;9:90.
- [185.] Pavone ME, Bulun SE. Aromatase inhibitors for the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 2012;98:1370–1379.
- [186.] Matorras R, Elorriaga MA, Pijoan JI, Ramon O, Rodriguez-Escudero FJ. Recurrence of endometriosis in women with bilateral adnexectomy (with or without total hysterectomy) who received hormone replacement therapy. *Fertil Steril* 2002;77:303–308.
- [187.] Gemmell LC, Webster KE, Kirtley S, Vincent K, Zondervan KT, Becker CM. The management of menopause in women with a history of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2017;23:481–500.
- [188.] Horton JD, Dezee KJ, Ahnfeldt EP, Wagner M. Abdominal wall endometriosis: a surgeon's perspective and review of 445 cases. *Am J Surg* 2008;196:207–212.
- [189.] Zhu X, Chen L, Deng X, Xiao S, Ye M, Xue M. A comparison between high-intensity focused ultrasound and surgical treatment for the management of abdominal wall endometriosis. *BJOG* 2017;124 Suppl 3:53–58.
- [190.] Andres MP, Arcoverde FVL, Souza CCC, Fernandes LFC, Abrão MS, Kho RM. Extrapelvic endometriosis: a systematic review. *J Minim Invasive Gynecol* 2020;27:373–389.
- [191.] Hirata T, Koga K, Kitade M, Fukuda S, Neriishi K, Taniguchi F, Honda R, Takazawa N, Tanaka T, Kurihara M. et al. A national survey of umbilical endometriosis in Japan. *J Minim Invasive Gynecol* 2020;27:80–87.
- [192.] Joseph J, Sahn SA. Thoracic endometriosis syndrome: new observations from an analysis of 110 cases. *Am J Med* 1996;100:164–170.
- [193.] Ceccaroni M, Roviglione G, Giampaolino P, Clarizia R, Bruni F, Ruffo G, Patrelli TS, De Placido G, Minelli L. Laparoscopic surgical treatment of diaphragmatic endometriosis: a 7-year single-institution retrospective review. *Surg Endosc* 2013;27:625–632.
- [194.] Nezhat C, Main J, Paka C, Nezhat A, Beygui RE. Multidisciplinary treatment for thoracic and abdominopelvic endometriosis. *JSL* 2014;18:e2014.00312.
- [195.] Gil Y, Tulandi T. Diagnosis and treatment of catamenial pneumothorax: a systematic review. *J Minim Invasive Gynecol* 2020;27:48–53.
- [196.] Viguera Smith A, Cabrera R, Kondo W, Ferreira H. Diaphragmatic endometriosis minimally invasive treatment: a feasible and effective approach. *J Obstet Gynaecol* 2021;41:176–186.
- [197.] Ciriaco P, Muriana P, Lembo R, Carretta A, Negri G. Treatment of thoracic endometriosis syndrome: a meta-analysis and review. *Ann Thorac Surg* 2022;113:324–336.
- [198.] Moen MH, Stokstad T. A long-term follow-up study of women with asymptomatic endometriosis diagnosed incidentally at sterilization. *Fertil Steril* 2002;78:773–776.

- [199.] Maouris P. Asymptomatic mild endometriosis in infertile women: the case for expectant management. *Obstet Gynecol Surv* 1991;46:548–551.
- [200.] Alcázar JL, Castillo G, Jurado M, García GL. Is expectant management of sonographically benign adnexal cysts an option in selected asymptomatic premenopausal women? *Hum Reprod* 2005;20:3231–3234.
- [201.] Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, Nagle CM, Doherty JA, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG. et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol* 2012;13:385–394.
- [202.] Serati M, Cattoni E, Braga A, Uccella S, Cromi A, Ghezzi F. Deep endometriosis and bladder and detrusor functions in women without urinary symptoms: a pilot study through an unexplored world. *Fertil Steril* 2013;100:1332–1336.
- [203.] Hansen SO, Knudsen UB. Endometriosis, dysmenorrhoea and diet. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;169:162–171.
- [204.] Parazzini F, Cipriani S, Bravi F, Pelucchi C, Chiaffarino F, Ricci E, Vigano P. A metaanalysis on alcohol consumption and risk of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2013a;209:106.e1–e101–110.
- [205.] Bravi F, Parazzini F, Cipriani S, Chiaffarino F, Ricci E, Chiantera V, Vigano P, La Vecchia C. Tobacco smoking and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2014;4:e006325.
- [206.] Ricci E, Vigano P, Cipriani S, Chiaffarino F, Bianchi S, Rebonato G, Parazzini F. Physical activity and endometriosis risk in women with infertility or pain: systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4957.
- [207.] Harris HR, Eke AC, Chavarro JE, Missmer SA. Fruit and vegetable consumption and risk of endometriosis. *Hum Reprod* 2018;33:715–727.
- [208.] Nodler JL, Harris HR, Chavarro JE, Frazier AL, Missmer SA. Dairy consumption during adolescence and endometriosis risk. *Am J Obstet Gynecol* 2020;222:257.e1–257.e16.
- [209.] Qiu Y, Yuan S, Wang H. Vitamin D status in endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2020;302:141–152.
- [210.] Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D, Somigliana E, Parazzini F, Abbiati A, Fedele L. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011;17:159–170.
- [211.] Kvaskoff M, Mahamat-Saleh Y, Farland LV, Shigeski N, Terry KL, Harris HR, Roman H, Becker CM, As-Sanie S, Zondervan KT. et al. Endometriosis and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2021;27:393–420.
- [212.] Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M, Franceschi S, Beral V. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003;361:1159–1167.
- [213.] Zucchetto A, Serraino D, Polesel J, Negri E, De Paoli A, Dal Maso L, Montella M, La Vecchia C, Franceschi S, Talamini R. Hormone-related factors and gynecological conditions in relation to endometrial cancer risk. *Eur J Cancer Prev* 2009;18:316–321.
- [214.] Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, Dinan M, McBroom AJ, Hasselblad V, Sanders GD. et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:1931–1943.
- [215.] Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Dinan M, McBroom AJ, Hasselblad V, Sanders GD. et al. Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2013;122:139–147.
- [216.] Braganza MZ, de González AB, Schonfeld SJ, Wentzensen N, Brenner AV, Kitahara CM. Benign breast and gynecologic conditions, reproductive and hormonal factors, and risk of thyroid cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2014;7:418–425.
- [217.] Berlanda N, Somigliana E, Vigano P, Vercellini P. Safety of medical treatments for endometriosis. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15:21–30.
- [218.] Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, White E, Arslan AA, Patel AV, Setiawan VW, Visvanathan K, Weiderpass E, Adami HO. et al. Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: an analysis from the ovarian cancer cohort consortium. *J Clin Oncol* 2016;34:2888–2898.
- [219.] Butt SA, Lidegaardi Ø, Skovlund C, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Mørch LS. Hormonal contraceptive use and risk of pancreatic cancer – a cohort study among premenopausal women. *PLoS One* 2018;13:e0206358.
- [220.] Michels KA, Pfeiffer RM, Brinton LA, Trabert B. Modification of the associations between duration of oral contraceptive use and ovarian, endometrial, breast, and colorectal cancers. *JAMA Oncol* 2018;4:516–521.
- [221.] Rossing MA, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG, Doherty JA, Weiss NS. Risk of epithelial ovarian cancer in relation to benign ovarian conditions and ovarian surgery. *Cancer Causes Control* 2008;19:1357–1364.

- [222.] Melin AS, Lundholm C, Malki N, Swahn ML, Sparen P, Bergqvist A. Hormonal and surgical treatments for endometriosis and risk of epithelial ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:546–554.
- [223.] Haraguchi H, Koga K, Takamura M, Makabe T, Sue F, Miyashita M, Urata Y, Izumi G, Harada M, Hirata T. et al. Development of ovarian cancer after excision of endometrioma. *Fertil Steril* 2016;106:1432–1437.e1432.
- [224.] Christian MB, Attila B, Oskari H, et al., ESHRE Endometriosis Guideline Group, ESHRE Guideline: Endometriosis, *Human Reproduction Open*, Volume 2022, Issue 2, 2022, hoac009, <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009>

## X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

### 1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja

Az egészségügyi szakmai irányelv fejlesztésének megkezdésekor az Egészségügyi Szakmai Kollégium Szülészeti és Nőgyógyászati Tagozat elnöke kijelölte az egészségügyi szakmai irányelv fejlesztés felelőseit. Az egészségügyi szakmai irányelvfejlesztés felelőse kijelölte a fejlesztőcsoport tagjait és meghatározta a tagok feladatait. Az egészségügyi szakmai irányelv kialakítása a tagok egyéni munkáján és többszöri konzultáción keresztül valósult meg.

### 2. Irodalomkeresés, szelekció

A fejlesztőcsoport a GDG által kifejlesztett irányelvet vette alapul. A GDG munkacsoport az irányelvfejlesztés során negyvenkét fő kérdést fogalmazott meg, melyek közül hétre narratív, 35-re pedig PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome) megközelítésben keresett választ. Minden egyes PICO-kérdés esetében az adatbázisokban (PubMed/MEDLINE és a Cochrane-könyvtár) a kezdetektől 2020. december 1-jével bezárólag, az angol nyelvű tanulmányok adatait használta fel. A szakirodalmi kutatások közül a PICO-kérdések alapján választotta ki azokat a tanulmányokat, amelyek minőségét értékelte és bizonyítéktáblázatokban összegezte.

A narratív kérdések esetén hasonló irodalomkutatás történt. Az összegyűjtött adatok narratív összegzésben kerültek összefoglalásra, majd következtetések kerültek megfogalmazásra. Abban az esetben, ha nem állt rendelkezésre elegendő adat ahhoz, hogy egy PICO-kérdésre ajánlások fogalmazódjanak meg, következtetések megfogalmazása történt. Az egyértelműség kedvéért a jelen dokumentumban ezeket a következtetéseket „következtetés, nem ajánlás” címkével láttuk el.

### 3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja

Összesében 109 ajánlás született, közülük 79 kutatási adatokkal alátámasztott javaslat, valamint 30 esetben – ahol a megfelelő minőségű adatok hiányoztak – elsősorban klinikai szakértelmen alapuló (GPP) megállapítás.

A jelenlegi ajánlások a 2005, 2013-ban és 2022-ben közzétett ESHRE endometriózis irányelvein alapulnak [5,6].

Annak ellenére, hogy a kutatók mindent megtettek, hogy az összes rendelkezésre álló bizonyítékot felhasználva egyértelmű útmutatást adjanak az endometriózis kezeléséhez, további kutatásokra van szükség, mind a legmegfelelőbb diagnosztikai és kezelési lehetőségek tisztázása, mind pedig az olyan alapvető kérdések megválaszolása érdekében, mint a betegség természetes lefolyása.

### 4. Ajánlások kialakításának módszere

A fejlesztőcsoport jelentősen támaszkodott az ESHRE irányelvekre, mely szerint az ajánlástervezeteket a GDG alcsoporthoz személyes és online ülések során dolgozták ki és vitatták meg, mely ajánlásokat ezt követően a törzscsoport ülésein vitatták meg, amíg konszenzusra nem jutottak. Minden ajánlást az alátámasztó bizonyítékok erőssége alapján erős, mérsékelt erősségű, gyenge, és nagyon gyenge kategóriába soroltak. Az ajánlások tisztázására vagy további gyakorlati tanácsok biztosítása érdekében bizonyos esetekben klinikai szakértelmen alapuló helyes gyakorlati tanácsokat (GPP) fogalmaztak meg. „Research-only” ajánlásokat is megfogalmaztak, mely beavatkozásokat csak kutatás keretében, megfelelő óvintézkedések és etikai jóváhagyás mellett szabad alkalmazni.

### 5. Véleményezés módszere

Az egészségügyi szakmai irányelv szakmai tartalmának összeállítását követően kiküldésre került az ellátási folyamatban érintett, véleményezésre kijelölt Egészségügyi Szakmai Kollégium Tagozatoknak. A visszaérkező javaslatokat a fejlesztőcsoport megvitatta, konszenzus esetén az egészségügyi szakmai irányelvbe beépítette. Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltak megfelelnek a véleményezővel kialakított konszenzusnak.

**6. Független szakértői véleményezés módszere**

Független szakértő bevonására nem került sor.

**XI. MELLÉKLET****1. Alkalmazást segítő dokumentumok****1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok**

Endo-kisokos (<https://endometriozismagyarorszag.hu/>)

[https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/Endometriosis/ESHRE-ENDOMETRIOSIS-GUIDELINE\\_Patient-version\\_HU.pdf?la=en&hash=C1D76C6BD064242DDF9664C0A52D83BC14FA311B](https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/Endometriosis/ESHRE-ENDOMETRIOSIS-GUIDELINE_Patient-version_HU.pdf?la=en&hash=C1D76C6BD064242DDF9664C0A52D83BC14FA311B)

Lucy Menstruációs és termékenységi naptár, ami figyel az egészségedre is:

<https://hellolucy.app/>

**1.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok**

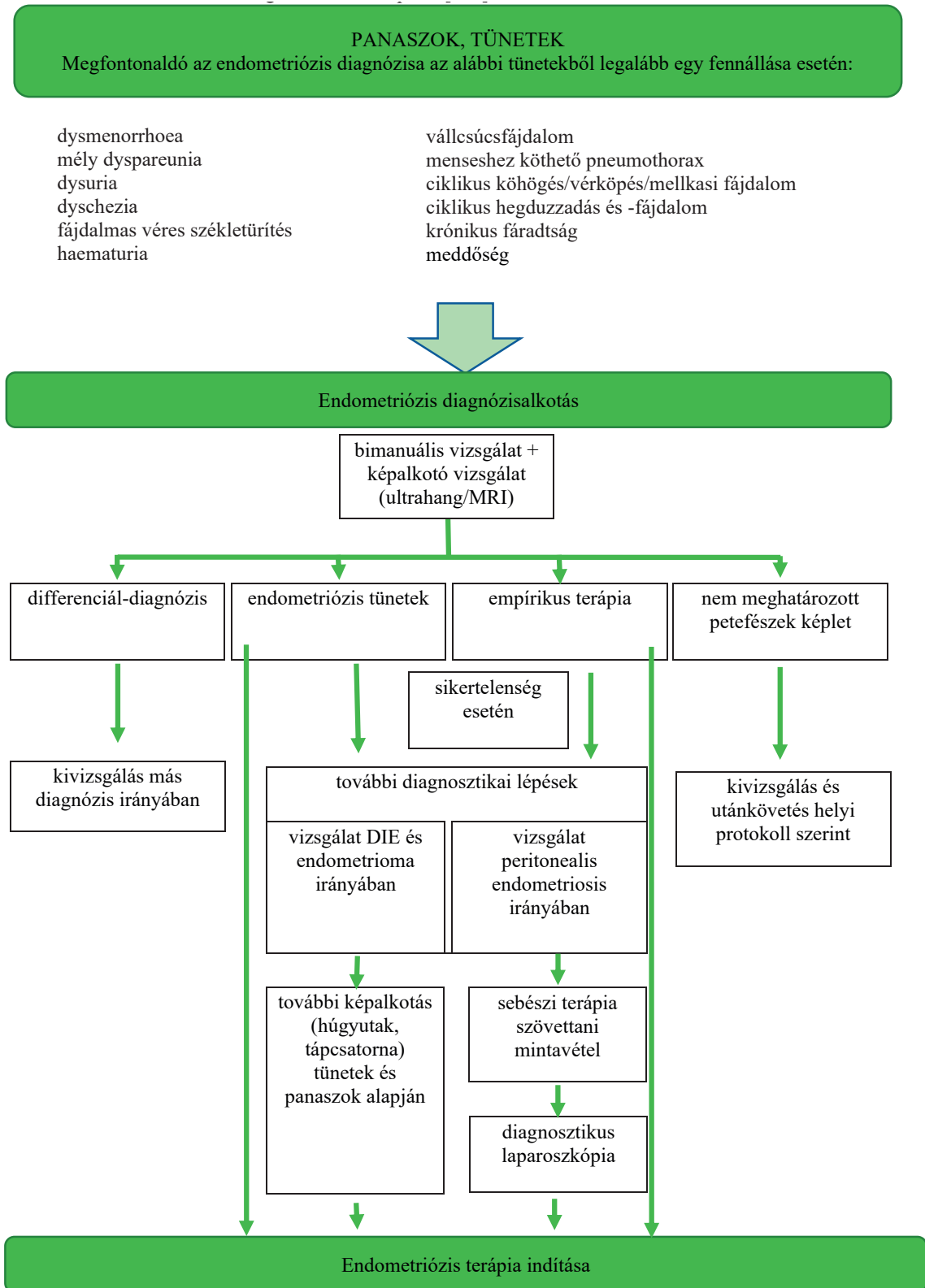
Nem készült.

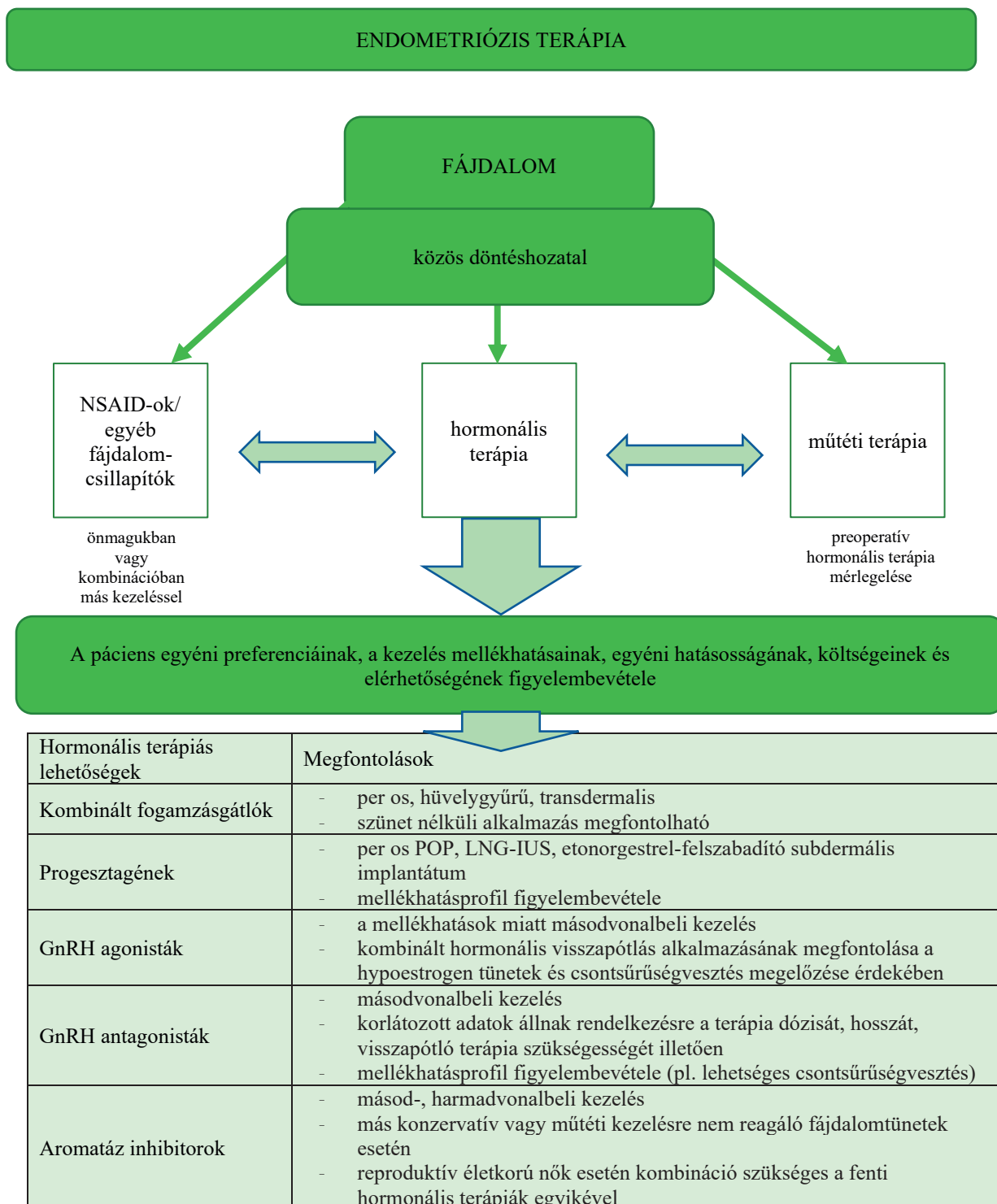
**1.3. Táblázatok**

Nem készült.

1.4. Algoritmusok

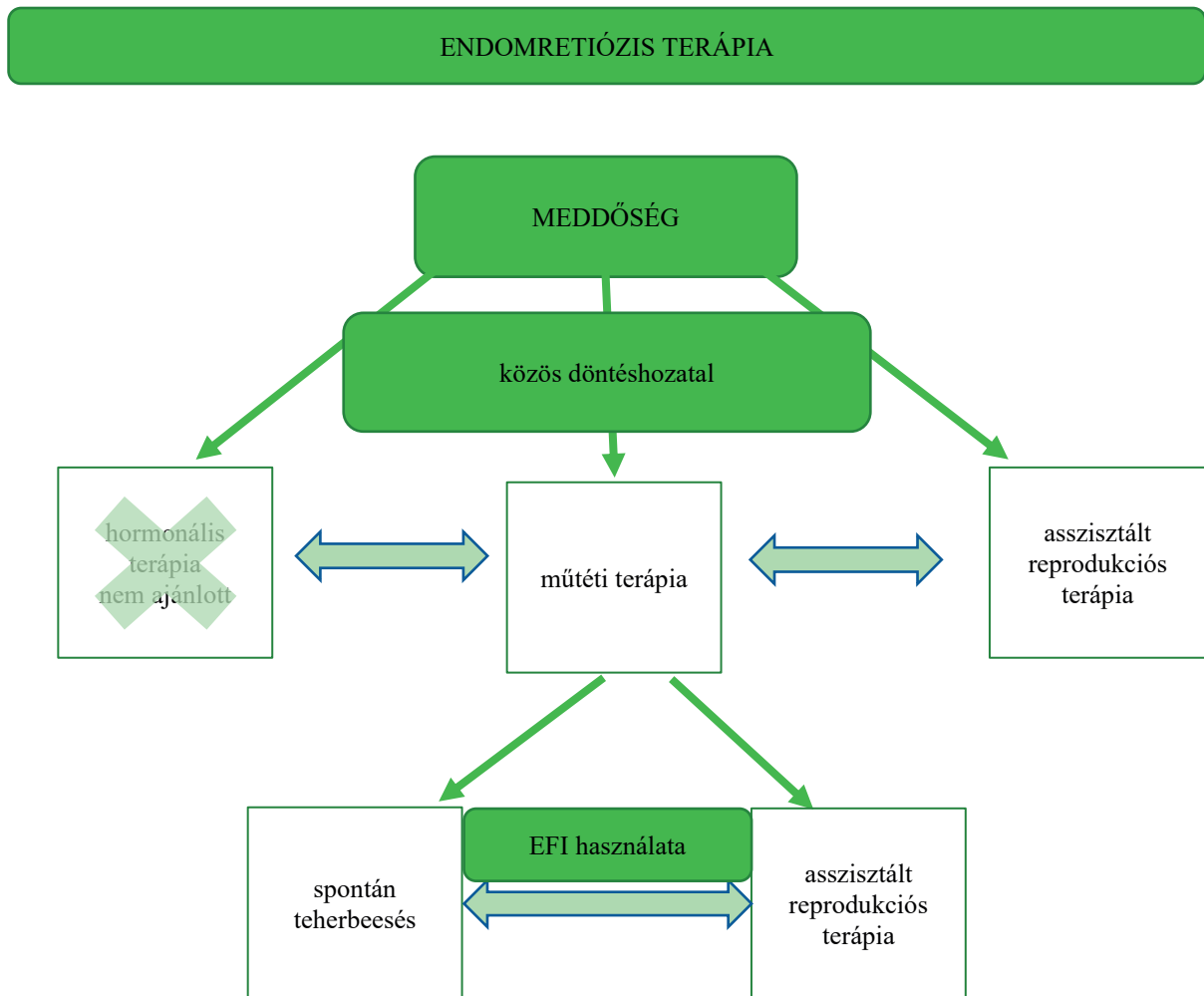
1. ábra: Az endometriózis diagnózisalkotás lépései [224]



**2. ábra:** Az endometriózishoz kapcsolódó fájdalomtünetek kezelése [224]

Fontos az alternatív gyógymódok megvitatása a pácienssel az életminőségre való lehetséges pozitív hatásai miatt, azonban konkrét ajánlás nem tehető a választandó nem-medikális kezelési mód tekintetében.



**3. ábra:** Az endometriózishoz kapcsolódó meddőség terápiája [224]**1.5. Egyéb dokumentumok**

Nem készült.

## Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet közleménye orvostechnikai eszközök időszakos felülvizsgálatát végző szervezetek feljogosításáról

Az orvostechnikai eszközökről szóló 4/2009. (III. 17.) EüM rendelet 27. § (3) bekezdése alapján az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet határozataival az alábbi szervezetet a felsorolt eszközcsoportok tekintetében az időszakos felülvizsgálatok elvégzésére feljogosította:

### KOZMOMED Kft.

A cég levelezési címe: 1027 Budapest, Medve utca 34–40.

Tel./Fax: 06 (1) 201-8859

e-mail: [info@felulvizsgalat.hu](mailto:info@felulvizsgalat.hu)

| Az eszközcsoport megnevezése          | A feljogosító határozat   |                    |
|---------------------------------------|---------------------------|--------------------|
|                                       | száma                     | érvényességi ideje |
| 20. Ultrahang- diagnosztikai készülék | OGYÉI/6428-6/2023/20.eszk | 2028. április      |

\*\*\*

### FOREX Medical Kórháztechnikai Szolgáltató és Kereskedelmi Zrt. (FOREX Medical Zrt.)

A cég címe: 1223 Budapest, Erzsébet királyné u. 2–8.

Tel.: 06 (1) 424-5153

e-mail: [kereskedelem@forexmedical.hu](mailto:kereskedelem@forexmedical.hu)

| Az eszközcsoport megnevezése  | A feljogosító határozat      |                    |
|---|------------------------------|--------------------|
|   | száma                        | érvényességi ideje |
| 10. Röntgen átvilágító és felvételi munkahely<br><b>Megjegyzés:</b> a feljogosítás kiterjed az<br>– átvilágító és felvételi röntgen munkahelyekre,<br>– mammográfiás röntgen munkahelyekre,<br>– mobil röntgenberendezésekre,<br>– ernyőfényképező röntgen munkahelyekre,<br>– fogászati röntgen berendezésekre (intraorális és panoráma) | OGYÉI/15795-10/2023/10.eszk. | 2028. április      |
| 11. Sebészeti képerősítő  | OGYÉI/15791-10/2023/11.eszk. | 2028. április      |

## VI. RÉSZ A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő közleményei

## VII. RÉSZ Vegyes közlemények

### Pályázati hirdetmény betölthető állásokra

#### ÁLTALÁNOS TUDNIVALÓK

*Tisztelt Hirdetők, Olvasók!*

A pályázati hirdetményeket terjedelmi okokból és a jobb áttekinthetőség érdekében táblázatos formában közöljük. Kérjük, hogy álláshirdetéseik szövegezésénél vegyék figyelembe, hogy a rovatok csak a legszükségesebb információk közlésére adnak *lehetőséget*. **A hirdetményeket külön ez irányú kérelemre legfeljebb 3 alkalommal ismételjük meg, további közlésre csak újabb kérés esetén van lehetőség.** A gyors megjelenés érdekében a pályázati hirdetményeket közvetlenül a szerkesztőségnek küldjük meg **levélben (1051 Bp., József Attila utca 2–4., vagy e-mailben a [benedek.nadasdy-horvath@bm.gov.hu](mailto:benedek.nadasdy-horvath@bm.gov.hu)).**

Az Egészségügyi Közlöny szerkesztőségének telefonszáma 36 (1) 999-4515.

A közléssel kapcsolatban a fenti telefonszámon tudunk tájékoztatást adni.

**Tájékoztatjuk tisztelt hirdetőinket, hogy a pályázati hirdetmények szövegéből kénytelenek vagyunk elhagyni azokat a pályázati feltételeket, amelyek közzététele jogszabályba ütközik, nem hatályos jogszabályon alapul, illetve indokolatlan diszkriminációt tartalmaz (pl. életkori, nemhez kötött, a magyar végzettséget vagy állampolgárságot preferáló előírások).**

A jogszabály alapján kötelezően meghirdetendő pályázatok térítésmentes közzétételére egy alkalommal van lehetőség, az ismételt közzététel az általános hirdetési áron történik, amelyről az Egészségügyi Közlöny kiadója (a Magyar Közlöny Lap- és Könyvkiadó, telefonszám: 266-9290 vagy 266-9294) ad felvilágosítást.

**A pályázatoknál kérjük – a hatályos jogszabályokra is figyelemmel – feltüntetni, hogy a pályázati határidő kezdő időpontjának a hirdető a megjelenés melyik helyét tekinti. Eltérő közlés hiányában a pályázati határidő hirdetmény szerinti kezdő időpontja az Egészségügyi Közlönyben való megjelenés. A Közzolgálati Személyzetfejlesztési Főigazgatóság honlapján is megjelenő hirdetések esetén a honlapon feltüntetett határidők az irányadók, eltérő közlés esetén is.**

Amennyiben a közlésnél más időpontot nem jelöltünk meg, úgy a hirdetett állás a pályázatok elbírálását követően azonnal betölthető. Az állások bérezése a hatályos jogszabályok alapján történik.

**A szerkesztőség felhívja a hirdetők figyelmét arra, hogy a tévesen, hiányosan vagy félreérthető módon megfogalmazott és így megküldött hirdetésekből adódó esetleges hibákért felelősséget nem vállal. Az esetleges hibák elkerülése érdekében kérjük, hogy hirdetéseiket ne kézírásos formában juttassák el a szerkesztőség részére. Az olvashatatlanul megküldött hirdetések közzétételét nem vállaljuk.**

#### PÁLYÁZATI HIRDETMEYNEK EGÉSZSÉGÜGYI INTÉZMÉNYVEZETŐI ÉS ORVOSVEZETŐI ÁLLÁSOKRA

A **Tatabányai Szent Borbála Kórház** (2800 Tatabánya, Dózsa György út 77.) Főigazgatója pályázatot hirdet **Szülészet-Nőgyógyászati Osztályára** osztályvezető főorvosi beosztásra, szakorvosi munkakör ellátása mellett.

**Bérezés:** megegyezés szerint.

**Pályázati feltétel:**

– szülészet-nőgyógyász szakvizsga,

- legalább 10 éves szakorvosi gyakorlat,
- büntetlen előélet.

**Előnyt jelent:**

- vezetői gyakorlat,
- laporoszkópos beavatkozások gyakorlati alkalmazásában való jártasság,
- második, illetve harmadik szakvizsga,
- tudományos fokozat,
- idegen nyelv ismerete.

**Feladata:** Az intézmény Szülészeti-Nőgyógyászati Osztályán és a hozzátartozó Járóbeteg Szakellátásban szakorvosi feladatok ellátása és ügyeletben való részvétel munkaköri leírás szerint. Az osztály szakmai vezetése, vezetésével összefüggő szervezési feladatok végrehajtása, az osztályt érintő szakmai protokollok betartása, a változások nyomon kövzése. A jogszabályi előírásoknak, valamint a területi ellátási kötelezettségnek megfelelő működtetés.

**A jelentkezéshez csatolandók:**

- végzettséget igazoló okmányok másolata,
- részletes szakmai önéletrajz,
- vezetői koncepció,
- előadások, publikációk listája,
- működési nyilvántartás érvényesítéséről szóló határozat,
- 3 hónapnál nem régebbi hatósági bizonyítvány (erkölcsi).
- hozzájárulás a pályázati anyag elbírálásában résztvevők betekintési jogához, valamint vagyonynyilatkozat-tételhez.

**Jelentkezési határidő:** 2023. május 30.

**A pályázat elbírálása:** a benyújtási határidőt követő 30 napon belül.

**Az állás betöltése:** az állás a pályázat elbírálását követően azonnal betölthető.

**A pályázati anyag benyújtása:** a pályázati anyagot az intézmény Humánpolitikai Osztályára 2800 Tatabánya, Dózsa György út 77. (a fentiekben megjelölt másolatokkal, önéletrajzzal együtt), vagy elektronikusan a toncsa.ildiko@tatabanyakorhaz.hu e-mail-címre kérjük benyújtani. Telefon: 06 (34) 515-469. A borítékra kérjük írják rá: „Pályázat osztályvezető főorvosi álláshelyre”.



---

Szerkeszti a Belügyminisztérium Humán Kodifikációs Főosztály Egészségpolitikai Jogi Osztálya.  
Szerkesztőség: 1051 Bp., József Attila utca 2–4. Telefon: 36 (1) 999-4515.  
Kiadja a Magyar Közlöny Lap- és Könyvkiadó Kft., 1085 Bp., Somogyi Béla u. 6., [www.mhk.hu](http://www.mhk.hu)  
Felelős kiadó: Németh Balázs ügyvezető.

---

A pályázati hirdetésektől eltérő hirdetések felvétele a Magyar Közlöny Lap- és Könyvkiadó Kft.-nél (1085 Bp., Somogyi Béla u. 6.) történik.

Amennyiben a megrendelő a hirdetésében emblémát kíván megjelentetni, azt tartozik a megrendeléséhez fotózásra alkalmas módon mellékelni.

**HU ISSN 2063-1146**