



Makrogol – irányelveken alapuló kezelés székrekedésre

Marion Eberlin, PhD, Tanja Schuett, PhD

A széklet gyakoriságának növelése és állagának javítása döntő szerepet játszanak a székrekedés enyhítésében. Nemzetközi és nemzeti iránymutatások is elismerik a makrogol bizonyított, pozitív hatását mindkét paraméterre. Jól tolerálhatónak és biztonságosnak tekintik. Néhány irányelv azonos mértékben javasolja a stimuláns hashajtókat, a biszakodilt és a nátrium-pikoszulfátot.

A székrekedés olyan téma, amelyről senki sem beszél szívesen. Az érintettek vonakodnak megemlíteni, mivel nem illik nyilvánosan szóba hozni bélműködésünket. A gyógyszerészek, de még az orvosok is gyakorta nem sorolják a tényleges egészségügyi problémák közé, és sokszor jelentéktelen panasznak minősítik, amely nem számít valódi betegségnek [1, 2]. Ennek a ténynek meg kellene kongatnia a vészharangot, mert mégiscsak a lakosság 3–27%-a szenved székrekedésben, amely az esetek többségében krónikus, és amelyre az érintettek gyakran nem kapnak megfelelő segítséget [3].

A nemzetközi irányelvek egyetértenek abban, hogy a kezelés életmódbeli változtatásokkal (több rost, folyadék és mozgás) kezdődjön az esetleges hiányállapotok megszüntetésének céljából. Érdekes módon a betegeknek általában nincs arra utaló jel, hogy az ételmi rost, a folyadékbevitel vagy a mozgás ne lenne elegendő. Ezekre az esetekre vonatkozóan az irányelvek nem adnak ajánlásokat, és miután az általános intézkedések nem segítenek, a fókusz a gyógyszerekkel való tüneti kezelésre tevődik át.

Mindazonáltal a gyógyszertárban vagy az orvosi rendelőben való konzultáció előtt a legtöbben kipróbálják a fent említett életmódbeli változtatásokat – gyakran meglehetősen szélsőséges módon –, mert ezeket a laikusoknak szóló sajtó rendszeresen népszerűsíti. A siker elmaradása vagy a fellépő nemkívánatos hatások (mint például a flatulencia) előbb-utóbb mégis arra motiválják az embereket, hogy beszéljenek a kellemetlen tabutémáról, és szakszerű tanácsot kérjenek [4, 5].

A nemzetközi irányelvek szerint a makrogol, amely egy ozmotikusan ható hashajtó, a székrekedés elleni kezelések tárházának bevett eleme az egész világon (lásd a **táblázatot**). A

makrogol jól tolerálhatónak és biztonságosnak találták, ami magyarázatot ad arra, hogy miért ajánlják és alkalmazzák ezt a hatóanyagot kifejezetten érzékeny csoportoknál is, például gyermekeknek és terhes vagy szoptató nőknél [1, 3, 6]. Az irányelvek gyakran ajánlják a makrogollal egyenértékűként a biszakodil- vagy a nátrium-pikoszulfát-tartalmú, stimuláló hashajtókat is [1]. Számos vizsgálat igazolta a makrogol hatékonyságát és tolerálhatóságát placebóval vagy más kezelésekkel összehasonlítva [7, 8, 9]. Összehasonlításképpen a laktulózt vagy az antrakionokat, mint például a szennát közepesen hatékonyak és közepesen jól tolerálhatónak értékelték [3].

Következtetések

Az összes nemzetközi irányelv egyetért abban, hogy a makrogol hatásos és jól tolerált segítséget nyújt a székrekedésben szenvedő betegek számára. Ezen túl a gyógyszertárak és az orvosi rendelők annyit tehetnek még a betegeknek való tanácsadás során, hogy nyíltan kezelik a székrekedés témáját, és foglalkoznak az érintettek félelmeivel és büntudatával. A tudományos adatok azt mutatják, hogy a legtöbb esetben nem az életmód a probléma, és nyugodt szívvel lehet alkalmazni az olyan hashajtókat, mint például a makrogol.

Irodalom

1. Andresen V et al. S2k-Leitlinie Chronische Obstipation: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Z Gastroenterol 2013;51:651–72.
2. Müller-Lissner et al. Levels of satisfaction with current chronic constipation treatment options in Europe – an internet survey. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2013;37(01):137–45.
3. Serra et al. European society of neurogastroenterology and motility guidelines on functional constipation in adults. Neurogastroenterology & Motility. 2020;32:e13762.
4. Müller-Lissner et al. Myths and misconceptions about chronic consti-

Evid Self Med 2021;1:210202 | <https://doi.org/10.52778/efsm.21.0202>

Szervezet/Levelezési cím: Marion Eberlin, PhD, Consumer Healthcare Medical Affairs, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Industriepark Hoechst, 65026 Frankfurt am Main, Germany (marion.eberlin@sanofi.com) and Tanja Schütt, PhD, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Industriepark Hoechst, Frankfurt am Main, Germany

Táblázat: A makrogol megítélése a székrekedés kezelésére vonatkozó nemzeti és nemzetközi irányelvekben [válogatás]

Hatáskör [a publikáció éve] Az irányelv kiadója/címe	Ajánlások és utasítások a makrogolra (PEG-re) vonatkozóan Idézetek: (Megjegyzés: Az idézetekben szereplő összes hivatkozási szám megegyezik az idézett eredeti kiadvány hivatkozási listájában.)	Irodalom
Európa [2020] ESNM: Európai Neurogastroenterológiai és Motilitási Társaság felnőtteknél előforduló funkcionális székrekedésre vonatkozó irányelvei	41. állásfoglalás: A sótartalmú hashajtók, különösen a polietilén-glikol (PEG), hatásosak a székrekedés kezelésében krónikus székrekedésben szenvedő betegekben ; Bizonyíték foka: erős; Ajánlás: erős; Egyértékes foka: 100%; Aktuális bizonyíték és szakirodalom: A sótartalmú hashajtók, különösen a polietilén-glikol hasznosságát alátámasztó bizonyítékok erősek. Számos nagy és színvonalas klinikai vizsgálat létezik, amely alátámasztja azt a tényt, hogy a PEG eredményesebb a placebónál a krónikus székrekedésben szenvedő betegek tüneteinek javításában, az NNT-érték 3 (95% CI 2–4). ^{8, 172–180} Ezenkívül a Cochrane elemzés azt is kimutatta, hogy a PEG eredményesebb a laktulóznál krónikus székrekedésben szenvedő betegekben, mivel gyakoribb székletürítést, lazább székletet és kevesebb hasi fájdalmat eredményez. A PEG növeli a spontán teljes székletürítések számát, javítja a széklet állagát, és csökkenti a szükséges erőlködést, miközben nem befolyásolja egyértelműen a hasi fájdalmakat a székrekedéssel járó irritábilis bél szindrómában szenvedő betegekben, ami ugyancsak alátámasztja a hasznosságát a székrekedés kezelésében. A PEG-gel kapcsolatban előforduló leggyakoribb mellékhatások a hasmenés és a hasi fájdalmak, de nem minden vizsgálatban találták ezeket gyakoribbnak a PEG-gel kezelt betegekben a placebo csoporttal összehasonlítva.	[3]
Németország [2013] DGNM/DGVS: Szak-irányelv a krónikus székrekedésre vonatkozóan: Definíció, kórlelettan, diagnózis és kezelés	5-1. állásfoglalás; Hagyományos gyógyszeres kezelés (hagyományos „hashajtók”) (Erős konszenzus) A makrogolokat, a nátrium-pikoszulfátot és a biszakovilint ajánlatos első vonalbeli gyógyszerként alkalmazni. Nem igazolták az alkalmazásuk időbeli korlátozásának szükségességét. Terhesség alatt is alkalmazhatóak. Megjegyzés: A makrogol, a biszakovil és a nátrium-pikoszulfát hatásosak és biztonságosak akut funkcionális és krónikus székrekedésben, és az elsőként választandó szerek között vannak. Ez terhesség esetén is érvényes. Krónikus székrekedés esetén az adagolást és a szedés gyakoriságát az egyén szükségleteihez kell igazítani. A gyógyszerforma (bevont tableta, csepp, (szájon át alkalmazható) oldható granulátum) és az íz tekintetében a beteg preferenciáinak megfelelően kell választani. A makrogol (=PEG=polietilén-glikol 3350 vagy 4000) hatékonyságát és biztonságosságát krónikus székrekedés kezelésében számos vizsgálatban igazolták. Egy metaanalízis [79] arra a következtetésre jutott, hogy a széklet gyakoriságának és állagának, a hasi fájdalom csillapításának és a hashajtószedés szükségességének tekintetében a PEG jobb a laktulóznál (nagyobb hatékonyság kevesebb mellékhatással). Egy összehasonlító vizsgálatban a makrogol hatásosabbnak bizonyult, mint a részleges 5-HT ₄ -agonista, a tegazerod [80]. Habár a terhes nőket kizárták a kontrollált vizsgálatokból, nincsenek fenntartások a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozóan [81]. A PEG csak minimális mennyiségben szívódik fel, és a vizelettel változatlanul kiürül [82]. Elektrolitok hozzáadása nem szükséges a PEG hashajtóként való alkalmazásakor, csak béltisztítás és koproosztázis kezelése esetén. Az elektrolitmentes készítményeknek kellemesebb az íze [83].	[1]
Franciaország [2018] FNCS: A francia Nemzeti Koloproktológiai Társaság klinikai gyakorlatra vonatkozó irányelvei a krónikus székrekedés kezelésében	Első vonalbeli hashajtók Az ozmotikusan ható és a térfogatnövelő hashajtók számítanak továbbra is az első vonalbeli hashajtó kezelésnek a krónikus székrekedés esetében, terhesség alatt is (szakértői ajánlás). A hatásosságuk és jó tolerálhatóságuk alapján az ozmotikusan ható hashajtókat ajánlják első vonalbeli kezelésként az étkezésre vonatkozó tanácsokkal együtt vagy azok kiegészítéseként (II. szint, B fokozat). Hatásosabbak a placebónál; a heti székletürítések számát 2–3-mal emelik, és kétszer olyan eredményesen hatnak (≥3 székletürítés/hét) (I. szint, A fokozat). A székletürítések gyakoriságának és állagának javítása, valamint a hasi fájdalmak tekintetében az ozmotikusan ható hashajtók közül a polietilén-glikol hatásosabb a laktulóznál (I. szint, A fokozat) [15–20]. A térfogatnövelő hashajtók oldékony (útifű, egyiptomi útifű stb.) vagy nem oldékony rostok lehetnek (búzakorpa). Ezek szerves poliszacharidok, amelyek visszatartják a bélben a vizet. Bevitelükhöz bőséges mennyiségű víz szükséges [13,21,22]. Első vonalbeli hashajtóként is alkalmazhatók (II. szint, B fokozat). Képesek továbbá a széklet gyakoriságának és állagának, valamint a diszkezia tüneteinek javítására. A fő mellékhatásaik a meteorizmus és a flatulencia. A térfogatnövelő hashajtók ellenjavalltak bélszűkület, besűlt széklet vagy gyulladásoos kolitisz esetében.	[10]
Olaszország [2012] AIGO/SICCR: AIGO/SICCR konszenzusos állásfoglalás. A krónikus székrekedés és az akadályoztatott székletürítés diagnózisa és kezelése (II. rész: Kezelés)	Orvosi kezelés krónikus székrekedésben Polietilén-glikol: bizonyíték szintje: I; ajánlás foka: A A PEG placebo-kontrollált vizsgálata: A PEG egy szerves polimer, amelyet a bélfőra nem bont le. A PEG hatékonyságát számos vizsgálat igazolta [40–44]. A PEG növelte a székletürítés gyakoriságát (P < 0,01), egyúttal javította a széklet állagát [40,41,43], és csökkentette a székrekedés egyéb tüneteit [41,43]. A PEG izo-ozmotikus vagy hipozmotikus oldatai következetesen javították a székletürítések gyakoriságát a kezelési előtti gyakorisághoz képest (P < 0,001) [45]. A PEG jól tolerálható volt, és ritkán fordultak elő mellékhatásai (hasi görcsök, flatulencia, émelygés). A PEG klinikai vizsgálatai egyéb hashajtókkal összehasonlítva: A PEG hatásosabb a laktulóznál [31,32] a székletürítés gyakoriságának és a széklet állagának javítása tekintetében. A PEG-gel kezelt betegekben kisebb az ún. „rescue medication” (azaz sürgősségi kiegészítő gyógyszer) alkalmazásának és a flatulenciának az aránya. Egy vizsgálat azt mutatta, hogy a PEG hatásosabb a tegazerodnál [46]. A PEG nagyfokú hatásossága révén a krónikus idiopátiás székrekedés kezelésének egyik alappillére. Rendelkezésre állnak bizonyítékok arra vonatkozóan, hogy a PEG-nek placebo-kkal vagy más hashajtókkal összehasonlítva jelentős előnyei vannak. Továbbá a retrospektív vizsgálatok azt mutatják, hogy a PEG hatásos marad akár két évnyi kezelés során is [46,47]. A PEG alkalmazását I. szintű bizonyíték, A fokozatú ajánlás támasztja alá.	[11]

<p>Hatókör [a publikáció éve] Az irányelv kiadója/címe</p>	<p>Ajánlások és utasítások a makrogolra (PEG-re) vonatkozóan Idézetek: (Megjegyzés: Az idézetekben szereplő összes hivatkozási szám megegyezik az idézett eredeti kiadvány hivatkozási-táblájában.)</p>	<p>Irodalom</p>
<p>Egyesült Királyság [2019] HERPC: A székrekedés kezelésére vonatkozó irányelv a HERPC jóváhagyásával</p>	<p><i>A SZÉKREKEDÉS AJÁNLOTT KEZELÉSE FELNŐTEKBEK: Másodvonal: OZMOTIKUS HATÁSÚ HAS-HAJTÓ: naponta 1–3 tasak makrogol, időben elosztva +/- STIMULÁNS hashajtó Besült széklet kezelése: Első vonalbeli (szájon át szedhető): 8 tasak makrogol naponta, időben elosztva</i></p>	<p>[12]</p>
<p>Nemzetközi [2011] WGO: Nemzetközi Gasztroenterológiai Társaság székrekedésre vonatkozó nemzetközi irányelve – Globális kitekintés</p>	<p>A fokozatos megközelítés második lépése az ozmotikusan ható hashajtók hozzáadása. A legmagasabb szintű bizonyíték a polietilén-glikol alkalmazása mellett áll rendelkezésre, de megfelelő bizonyíték van a laktulózra is.</p>	<p>[13]</p>
<p>USA [2013] AGA: Amerikai Gasztroenterológiai Társaság székrekedésre vonatkozó orvosi állásfoglalása</p>	<p>A rostfogyasztás fokozatos növelését javasoljuk: egyrészt a rostok ételek formájában való beépítést, másrészt táplálékiegészítőként és/vagy kedvező árú ozmotikusan ható szerként való alkalmazását, mint pl. a magnézium-oxid vagy a polietilén-glikol. A széklet állagától függően a következő lépés az ozmotikusan ható szer stimuláló hashajtóval való kiegészítése lehet (pl. biszakodillal vagy glicerines végbélkúpjal), amelyet lehetőség szerint 30 perccel az étkezés után kell alkalmazni a gyógyszer hatóanyagának gasztrokolonias válasszal való szinergizálása érdekében.</p>	<p>[14]</p>
<p>Dél-Korea [2015] Koreai Neurogasztroenterológiai és Motilitási Társaság: A krónikus funkcionális székrekedés diagnózisára és kezelésére vonatkozó irányelvek Koreában</p>	<p>24. állásfoglalás: A polietilén-glikol javítja a széklet gyakoriságát és a széklet állagát krónikus székrekedésben szenvedő betegeknél.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ajánlás fokozata: 1.; Bizonyíték szintje: A. ▪ Szakértők véleménye: teljesen egyetért (73,1%), többnyire egyetért (26,9%), részben egyetért (0%), többnyire nem ért egyet (0%), teljes egészében nem ért egyet (0%) és bizonytalan (0%). <p>25. állásfoglalás: Ajánlott a polietilén-glikol tartós alkalmazása, mert ritkán fordulnak elő súlyos nemkívánatos hatások.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ajánlás fokozata: 1.; Bizonyíték szintje: A. ▪ Szakértők véleménye: teljesen egyetért (50,0%), többnyire egyetért (50,0%), részben egyetért (0%), többnyire nem ért egyet (0%), teljes egészében nem ért egyet (0%) és bizonytalan (0%). 	<p>[15]</p>
<p>Mexikó [2018] Mexikói Gasztroenterológiai Társaság. A krónikus székrekedésre vonatkozó mexikói konszenzus</p>	<p>24. A polietilén-glikol a legszélesebb körben vizsgált hashajtó funkcionális székrekedésben, és igazolódott, hogy növeli a székletürítés gyakoriságát, valamint javítja a széklet állagát. A bizonyíték minősége és az ajánlás erőssége: A1 erős, a beavatkozás mellett szól (teljes egyetértésben: 86%; részleges egyetértésben: 14%).</p> <p>A polietilén-glikol (PEG 3350) egy szerves polimer, amelynek ozmotikus aktivitása az alkotó monomerek számával arányos. Metabolikusan inert, a vastagbél baktériumai nem metabolizálják vagy bontják le, továbbá kölcsönhatásba tud lépni egy oldatban lévő vízzel az ozmotikus nyomás növelése céljából. Több vizsgálat áll rendelkezésre, amelyek szerint a PEG hatékonyabb a placebónál, a laktulóznál és egyéb hashajtóknál a funkcionális székrekedés kezelésében.¹¹⁵⁻¹¹⁸ Egy friss metaanalízis,¹¹⁹ amelynek keretében 19 klinikai vizsgálatot értékelték (9 csak a PEG-gel foglalkozott, 8 a PEG és elektrolitok alkalmazásával, 2 pedig a PEG és a PEG elektrolitokkal való alkalmazását hasonlított össze), megmutatta, hogy a PEG alkalmazása – elektrolitokkal és azok nélkül is – növelte a széklet heti gyakoriságát, és lazította a széklet állagát. A 2010-es Cochrane áttekintés szerint¹²⁰ a PEG jobb a laktulóznál a székletürítés gyakoriságának növelésére, a széklet állagának javítására és az ún. „rescue hashajtókra”, azaz sürgősségi kiegészítő hashajtókra való szükséglet csökkentésére. Az NNT-értéket 3-ra becsülték (95% CI: 2–4), és a vizsgálatok nagy része kevesebb torzítást mutatott, valamint kevésbé volt heterogén, mint más gyógyszerek esetében. A jelentett mellékhatások nem voltak gyakoriak, és közülük a hasi fájdalom és a fejfájás voltak a leggyakoribbak. Bár a legtöbb vizsgálatnak a követési ideje kevesebb mint hat hónap volt, a PEG hatásossága nem látszott csökkenni ezután sem. Ajánlott adagja 17 gramm PEG, legalább 250 ml vízben feloldva.</p>	<p>[16]</p>
<p>Latin-Amerika [2008] A krónikus székrekedésre vonatkozó latin-amerikai konszenzus</p>	<p>Ozmotikusan ható hashajtók A polietilén-glikol (PEG) hatásosságát és biztonságosságát jól felépített klinikai vizsgálatok során igazolták krónikus székrekedésben szenvedő betegekben (A fokozatú ajánlás).</p> <p>Nem állnak rendelkezésre az elmúlt 10 évből olyan vizsgálatok, amelyek a laktulózt értékelték volna a krónikus székrekedés kezelésére vonatkozóan, és az egyetlen friss bizonyíték azt mutatja, hogy kevésbé hatékony, mint a PEG. Annak tükrében, hogy a korábbi vizsgálatok is elfogadhatónak tekinthetők, a konszenzus nem utasította el az alkalmazásukat szükség esetén (C fokú ajánlás). Az ebbe a csoportba tartozó hatóanyagok nem felszívódó cukrokat (laktulóz), sótartalmú hatóanyagokat (magnézium-hidroxid) és a PEG-t foglalják magukban. A laktulózzal végzett klinikai vizsgálatok elavultak, és metodológiai szempontból korlátozottak; ezzel együtt azt mutatják, hogy a laktulóz hatásosabb a placebónál⁵²⁻⁵⁶. Újabb vizsgálatokban összehasonlították a laktulózt a PEG-gel, és bár megállapítható, hogy ezek metodológiai szempontból közepes minőségű vizsgálatok voltak, a PEG-ről bebizonyosodott, hogy hatásosabb a laktulóznál, és kevesebb nemkívánatos hatást mutatott^{55,56} (V. táblázat). Néhány jól felépített vizsgálatban igazolták, hogy a PEG mind rövidtávú, mind hosszútávú beavatkozás (6 hónap) esetén hatásos (VI. táblázat). Napi adagja 17–32 g, gyors hatással (0,5–1 óra) rendelkezik, és a leggyakoribb mellékhatása a székletinkontinencia a hashajtó hatásnak köszönhetően⁵⁷⁻⁵⁹. Egy vizsgálat még össze is hasonlította a PEG-t a laktulózzal, és igazolta, hogy napi 13–39 gramm PEG hatásosabb és jobban tolerálható volt krónikus székrekedés esetén.⁵⁶ A magnézium-hidroxiddal nem végeztek vizsgálatot krónikus székrekedésre vonatkozóan.</p>	<p>[17]</p>

- pation. *American Journal of Gastroenterology*. 2005;100(1):232–42.
5. Müller-Lissner. *Pharmakologische Behandlung der Obstipation. Internist* 2013;54:498–504.
 6. Alsalmiy N, Madi L, Awaisu A. Efficacy and safety of laxatives for chronic constipation in long-term care settings: A systematic review. *J Clin Pharm Ther*. 2018;43:595–605.
 7. Kamm, M.A. et al: Stimulant Laxatives are Effective in Chronic Constipation: Multi-Center, 4-Week, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Bisacodyl. *Gastroenterology* 2010;138(5):228.
 8. Müller-Lissner, S. et al: Multicenter, 4-Week, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Sodium Picosulfate in Patients With Chronic Constipation. *American Journal of Gastroenterology* 2010;105:897–903.
 9. Dipalma et al. A randomized, multicenter, placebo-controlled trial of polyethylene glycol laxative for chronic treatment of chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(7):1436–41.
 10. Vitton et al. Clinical practice guidelines from the French National Society of Coloproctology in treating chronic constipation. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*: 2018;30(4):357–63.
 11. Antonio Bove et al Consensus statement AIGO/SICCR diagnosis and treatment of chronic constipation and obstructed defecation (part II: treatment) *World J Gastroenterol*. 2012;18(36):4994–5013. doi: 10.3748/wjg.v18.i36.4994.
 12. HERPC Guideline on Management of Constipation approved by HERPC, 2019; <https://www.hey.nhs.uk/wp/wp-content/uploads/2019/08/GUIDELINE-Constipation-guidelines-updated-may-19.pdf> (accessed 5.11.2020)
 13. Lindberg et al. *World Gastro-enterology Organization Global Guideline Constipation—A Global Perspective. Journal of Clinical Gastroenterology*. 2011;45(6):483–7.
 14. Dorn et al. *American Gastroenterological Association Medical Position Statement on Constipation*. 2013;144(1):211–7.
 15. Shin et al. *Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Functional Constipation in Korea, 2015. Revised Edition. J Neurogastroenterol Motil* 2016;22(3):383–411.
 16. Remes-Troche JM, et al. The Mexican consensus on chronic constipation. *Revista de Gastroenterología de México*. 2018;83(2):168–89.
 17. *Consenso Latinoamericano de Estreñimiento Crónico Gastroenterol Hepatol*. 2008;31(2):59–74 doi: 10.1157 / 13116072 , <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-consenso-latinoamericano-estrenimiento-cronico-S0210570508712664> translated into English with Google Translate (accessed 5.11.2020)
- Érdekítőközés: M. Eberlin és T. Schuett a Sanofi alkalmazottai.
- Publikációk: Az alábbiak által anyagilag támogatott publikáció Sanofi Aventis Deutschland GmbH.

Kézírtára vonatkozó információk

Beküldés dátuma: 24.11.2020

Elfogadás dátuma: 20.12.2020

Közzététel dátuma: 30.08.2021