Gyermekgyógyászat

„Ne feledjétek, hogy szolgáltatók vagytok, nem szolgák."
(Csordás Jenő)

TUDOMÁNYOS ÉS TOVÁBBKÉPZÉSI SZAKLAP

A MAGYAR GYERMEKORVOSOK TÁRSASÁGA KÉTHAVONTA MEGJELENŐ ORSZÁGOS FOLYÓIRATA

FŐSZERKESZTŐ
Veres Gábor

FELELŐS SZERKESZTŐ
Gárdos László az MGYT főtitkára

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG ELNÖKE
Molnár Dénes az MGYT elnöke

A SZERKESZTŐBIZOTTSÁG TANÁCSADÓ TESTÜLETE

Arató András
Balla György
Boda Domokos
Budai József
Cholnoky Péter
Cserháti Endre
Decsi Tamás
Ertl Tibor
Fekete György
Fekete Miklós
Füzesi Kristóf
Gyurkovits Kálmán
Ilyés István
Kajtár Pál
Karmazsin László
Kovács Julianna
Kovács Zoltán
László Aranka
Machay Tamás
Madácsy László
Maródi László
Mészner Zsófia
Nagy Kálmán
Oláh Éva
Oroszlán György
Orvos Hajnalka
Péter Ferenc
Pintér András
Pintér Sándor
Reusz György
Schuler Dezső
Simon Gábor
Soltész Gyula
Sólyom Enikő
Sólyom János
Sulyok Endre
Szabó András
Szabó László
Szatmári András
Szőnyi László
Sztriha László
Tímár László
Tulassay Tivadar
Túri Sándor
Várkonyi Ágnes
Vekerdy-Nagy Zsuzsa
Velkey György
Verebély Tibor

ROVATVEZETŐK

Ablonczy László	ablonczyil@gmail.com
Bene Ruzsena	bene.ruzsena@gmail.com
Dérfalvi Beáta	derfalvi. beata@ med.semmelweis-univ.hu
Dezsőfi Antal	dezsofi.antal@med.semmelweis-univ.hu
Dohán Judit	kodoju@gmail.com
Erhardt Éva	eva.erhardt@aok.pte.hu
Farkas András	andras.farkas@aok.pte.hu
Fogarasi András	fog.andras@gmail.com
Halász Zita	halaszzita@gmail.com
Harangi Ferenc	harangi.ferenc@tmkorhaz.hu
Hollódy Katalin	katalin.hollody@aok.pte.hu
Kálmán Mihály	kalman.mihaly@upcmail.hu
Katona Gábor	g.katona@t-online.hu
Katona Márta	katona.marta@med.u-szeged.hu
Kis Éva	kis.eva@med.semmeiweis-univ.hu
Kiss Csongor	kisscs@dote.hu
Kiss Gabriella	gkiss@heimpalkorhaz.hu
Kovács Ákos	kovacs.akos@symposiumalapitvany.hu
Kovács Gábor	kovacs.gabor1@med.semmelweis-univ.hu
Kovács Márta	kovacsm@petz.gyor.hu
Kovács Lajos	kovacs.lajos@med.semmelweis-univ.hu
Kovács Tamás	kovacst@med.unideb.hu
Kövesi Tamás	tamas.kovesi@aok.pte.hu
Kriván Gergely	krivang@hu.inter.net
Laki István	gyermektudo@gmail.com
Mikos Borbála	borbala.mikos@gmail.com
Mogyorósy Gábor	mogyoros@dote.hu
Nemes Éva	enemes@dote.hu
Nyúl Zoltán	zoltan.nyul@aok.pte.hu
Szabó Attila	szabo.attila@med.semmelweis-univ.hu
Szabó Miklós	szabo.miklos@med.semmelweis-univ.hu
Szabó Tamás	szabotamas@med.unideb.hu
Tálosi Gyula	talosigy@freemail.hu
Tory Kálmán	tory.kalman@med.semmeiweis-univ.hu
Trethon András	trethona@gmail.com
Újhelyi Enikő	e.ujhelyi@gmail.com
Vannay Ádám	vannayadam@med.semmelweis-univ.hu
Vetró Ágnes	vetro@gyjp.szote.u-szeged.hu

A LAPOT ALAPÍTOTTA:
GEGESI KISS PÁL (1950)

Semmelweis Kiadó
www.semmelweiskiado.hu

Kiadó: Semmelweis Kiadó Kft.
Igazgató: Táncos László dr.

1086 Budapest, Nagyvárad tér 4.
Postacím: 1445 Budapest, Pf. 370

Telefon: 210-4403
Fax: 210-0914

E-posta:
info@semmelweiskiado.hu
gyermekgyogyaszat@semmelweiskiado.hu

www. semmelweiskiado.hu

Felelős kiadó: a Semmelweis Kiadó igazgatója

Szerkesztő: Vincze Judit dr.
Telefon: 210-4410, 06-20221-4185
E-posta: vincze.judit@kiado.semmelweis-univ.hu

Grafika: Ángyán Gergő

Hirdetésszervező: Kovács Veronika
Telefon: 210-4403, 06-20221-5265
E-posta: kovacs.veronika@kiado.semmelweis-univ.hu
A szerkesztőség a hirdetések tartalmáért nem vállal felelősséget.

Nyomta és kötötte: Mester Nyomda

Megjelenés: évente 6 alkalommal, 3000 példányban.

Terjesztés: A lapot a Magyar Gyermekorvosok Társasága tagjai a társasági tagdíj fejében (5000 Ft, nyugdíjasoknak 1500 Ft) ingyenesen, címlista alapján, postai úton megkapják. Előfizetési díj másoknak: 8200 Ft/év + postaköltség. Megrendelhető az MGYT-nél.

@ Semmelweis Kiadó, 2014
Minden jog fenntartva.

HU-ISSN 0017-5900

CÍMLAPKÉP: CSONTVÁRY GÉNIUSZA – A MAGÁNYOS CÉDRUS (lásd 395. oldal) című cikkéből.
Csontváry Kosztka Tivadar: Baalbek, 1906, Janus Pannonius Múzem, Pécs

ELNÖKI BESZÁMOLÓ

Molnár Dénes MGYT elnökének beszámolója 335

„ARC-CSÓK”

Csordás Jenő főorvos úrral beszélget Veres Gábor 337

VISSZATEKINTÉS

140 éve született a gyermekek minisztere – Klebelsberg Kunó (1875–1932) 339

EVIDENCIÁN ALAPULÓ ORVOSLÁS

A Cochrane Együttműködés szerepe a bizonyítékokon alapuló gyógyításban
Lohner Szimonetta dr.[1,2], Decsi Tamás dr.[1,2] 342
The role of the Cochrane Collaboration in evidence-based health care

HEPATOLÓGIA SAROK

Epekövesség gyermekkorban. Hazai tapasztalatok
Guthy Ildikó dr., Nagy Rita dr., Alchihabi Nidal dr., Szalóki László dr., Sutka Melinda dr., Dezsőfi Antal dr. 347
Gallstones in childhood. The Hungarian experience

ANYAGCSERE SAROK

Veleszületett anyagcsere-betegségek újszülöttkori szűrés
Zsidegh Petra dr. 348
Newborn screening for inborn errors of metabolism

KUTATÓI LABORSAROK

Célzott géncsendesítés siRNS interferenciával
Lippai Rita dr., Sziksz Erna dr., Rokonay Réka dr., Pap Domonkos, Veres-Székely Apor, Fekete Andrea dr., Szabó Attila dr., Vannay Ádám dr. 350
Targeted gene silencing by siRNA interference

RADIOLÓGIAI JELEK

„Jelek” a gyermekradiológiában
Kis Éva dr. 352
Signs in pediatric radiology

KÉPALKOTÓ VIZSGÁLATOK

Intervenciós radiológia a gyermekgyógyászatban
Doros Attila dr. 353
Interventional Radiology in Pediatric Patients

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

A coeliakia és az 1-es típusú diabetes mellitus együttes előfordulása
Sinkó Evelin dr., Derzbach László dr., Körner Anna dr., Dezsőfi Antal dr., Veres Gábor dr., Tóth-Heyn Péter dr., Arató András dr. 359
Coexistence of type 1 diabetes mellitus and coeliac disease

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

Az eosinophil sejtek szerepe a gastrointestinalis kórképekben I. – Általános jellemzők és terápiás lehetőségek
Kiss Zoltán, Béres Nóra Judit dr., Müller Katalin Eszter dr., Cseh Áron dr., Merkely Petra, Arató András dr., Veres Gábor dr. 363
Role of eosinophils in gastrointestinal diseases I. – General characteristics and therapeutic possibilities

Célzott kezelések gyermekkori hematológiai malignitásokban
Kovács Gábor dr., Müller Judit dr., Erdélyi Dániel dr. 369
Targeted therapies in pediatric hematological malignancies

A thiopurin kezelés optimalizálása gyulladásos bélbetegségekben
B. Kovács Judit dr. 373
Optimizing thiopurine therapy in inflammatory bowel disease

A gyermekkori Crohn-betegség biológiai terápiájának evidenciái és gyakorlati ismeretei. A STOP szabály
Tárnok András dr.[1], Veres Gábor dr.[2] 379
Evidences and practical points of biological therapy in paediatric Crohn's disease. The STOP rule

PREVENCIÓ ÉS TERÁPIA

Lactobacilus reuteri a csecsemőkori colicán túl
Karoliny Anna dr. 387
Lactobacillus reuteri – beyond infatile colic

PREVENCIÓ

Fehérje és anyatejes táplálás
Mike Possner 391

A szakember tanácsa a magas rizikócsoportba tartozó gyermekek szüleinek a fogszuvasodás megelőzőséről
Tóth Tünde dr. 392

BESZÁMOLÓ

Beszámoló a A Magyar Gyermekorvosok Társasága és a Házi Gyermekorvosok Egyesülete Közös Házi Gyermekorvosi Szekciójának megalakulásáról
Kovács Ákos dr. 393

KÉPZŐMŰVÉSZET

Csontváry géniusza – A magányos cédrus
Hársfalvi Magdolna 395

TALLÓZÓK

Az emulgeálószerek károsan hatnak a bél mikrobiomra, hajlamosítanak colitis és metabolikus szindrómára
Béres Nóra Judit 346

Infliximab-koncentráció, infliximab-ellenes antitestek és az aktivitás közötti kapcsolat Crohn-betegségben
Orava Fanni 349

Magas anti-neutrofil citoplazmás antitest előfordulás táplálékfehérje indukálta proctitisben/ proctocolitisben szenvedő csecsemőknél: autoimmun folyamat a háttérben?
Kiss Zoltán 372

D-vitamin-pótlás a laktáció ideje alatt: az anyának vagy a csecsemőnek? Randomizált kontrollált vizsgálat
Müller Katalin dr. 389

A bélbaktériumok szerepe a gyermekkori gyulladásos bélbetegségekben és kapcsolatuk a gyulladással
Boros Kriszta 388

Ha nem öltözünk fel rendesen, megfázunk?
Cseh Áron dr. 394

Tisztelt MGYT Tagok, Kedves Kollégák!

Mivel a közgyűlésen a tagjaink töredéke tud csupán jelen lenni személyesen, ezért úgy döntöttem, hogy a rövid elnöki beszámolómat a Gyermekgyógyászat folyóiratban is közzéteszem 2013. évhez hasonlóan. A jelenlegi beszámoló az elmúlt egy év munkáján túlmenően a négyéves elnöki periódus összefoglalása is.

Az elmúlt év fontosabb eseményei dióhéjban

A korábbi évekhez hasonlóan, számos nemzetközi fórumon képviselte magát a MGYT:
Szabó László tanácsadó elnök részt vett 2015. februárban, Moszkvában rendezett European Pediatric Association közgyűlésén és 2015. márciusban Ljubljanában megrendezett 2nd International Pediatric Congress of Pediatric Association of the Balkan rendezvényen, valamint 2015 májusában Firenzében az Europediatrics kongresszuson és közgyűlésen.
Altorjai Péter képviselte társaságunkat 2014. októberében Barcelónában a European Academy of Pediatrics (EAP) kongresszusán, valamint az EAP további rendezvényein –2015. évben az EAP téli és tavaszi találkozóján Brüsszelben, illetve Pozsonyban.
Két nemzetközi rendezvény szervezésében vett aktívan részt a MGYT:
1. A *4th Global Congress for Consensus in Pediatrics and Child Health* (CIP) 2015 márciusában Budapesten megrendezett kongresszus sikeréhez jelentős szervezői munkával és előadások tartásával jómagam, Altorjai Péter, valamint az OGYEI vállalt jelentős szerepet.
2. *CoPedia (contraversies in Pediatrics) kongresszus* szervezésében Veres Péter és jómagam vettünk részt – 2015. április, Budapest.

A 2014. évi májusi Nagygyűlés óta idén tavasszal is nagy sikerrel zajlott le a FIGYEK szegedi rendezésben, valamint a decentrum ülések és a MGYT szekcióinak tudományos ülései. Ezeken tehetségünkhöz és lehetőségeinkhez mérten képviseltük az MGYT vezetőségét.
Az Evidencia Bizottság döntést hozott a protexin indikációiról és a MILUPA prebiotikumot tartalmazó tápszereiről (a vélemények a Gyermekgyógyászat folyóiratban megjelentek).

Visszatekintés az elmúlt elnöki periódusra

Három és fél esztendeje a vezetőség 4 fő célt tűzött maga elé:
1. A társaság pénzügyi stabilitásának megteremtése sikerült – erről a részleteket a főtitkári beszámoló tartalmazta, melyből itt csupán néhány fontosabb adatot mutatok be:
A korábbi likviditási problémák elkerülése érdekében szervezetünk működéséhez támogatókat kerestünk és sikerrel találtunk is. 2012. január elseje óta összesen 26.244 e. Ft támogatást kaptunk, amely éves átlaga közel 7,5 M forint, ami kimagasló érték a Szervezet története során. Főtámogatónk a Nestlé Hungaria Kft. volt.
A Társaság púpként cipelt magával egy ingatlant, ami folyamatos veszteséget jelentett (~768 e. Ft/év). Két megoldás kínálkozott a veszteség csökkentésére: bérbeadás vagy értékesítés. Mivel az ingatlanpiacon válság mutatkozott, ezért kezdetben a bérbeadást választottuk. 2012–2013 év során a két évre összesen 2.505 e. Ft bérleti díjat realizáltunk. A bérlő felmondta a szerződést, és azt tapasztaltuk, hogy az ingatlan még rosszabb állapotba került. Árajánlatok alapján a lakás komplett felújítása sok millió forintba került volna, ezért eladás mellett döntöttünk. A lakás bekerülési értéke korábban 9.250 e. Ft. volt, az eladásból az értékesítés költségeinek leszámítása után 15.322 e. Ft folyt be.
A Magyar gyermekorvosok Társaságának jelenlegi vezetése 2012-től igazgatja a Társaság ügyeit. Az átvett időszakban korábban visszatérő problémát jelentett a tagsági díjak befizetésének elmaradása. Azt elődünk 2011-ben sikeresen helyrehozta és az elmaradt díjakra felszólító levelek kiküldésével elérte, hogy a befizetési morál pozitív irányba mozdult. A jó példát mi is hasonlóan kezeltük, és elmondhatjuk, hogy a tagsági díj befizetések terén nem rendelkezünk jelentős elmaradással.
Költségeinket minimalizáltuk, a megbízási díjak és az ügyviteli szolgáltatás díja jelenleg is a 2011. évi szinten áll. A vezetőség a munkájáért díjazást nem vett fel az eltelt 4 évben.
2014. és 2015. években a korábbi időszakoktól eltérően, több díjazott jutalmazására volt mód.
Anyagjellegű költségeink közül kiemelkedő a Gyermekgyógyászat c. kiadványunk előállításáért a Semmelweis Kiadó által negyedévente számlázott 1.943 e. Ft + áfa, ami éves szinten közel 8 M. Ft költséget jelentett az elmúlt két esztendőben.
Az eltelt 4 év időszakának nyeresége a társaság számláján jelenleg is megtalálható, pénzeszközeink alakulását 2011. év végéhez képest a következő táblázat mutatja:

2011.12.31.	2015.06.30.
1.267 e. Ft	31.582 e. Ft

2. A Gyermekgyógyászat folyóirat és honlap megújítása megtörtént. A lap 3000 példányban jelenik meg a korábbi 1000–1500-as példányszámmal szemben, mintegy 150 példány Erdélybe kerül, nagy örömünkre! Mindenki olvashatja, láthatja a változásokat. A lap tudományos értékeinek megőrzése mellett továbbképző szerepet is betölt, továbbá a társasági hírek közvetítője is, a Nagygyűlés absztraktjait is közli. Köszönöm *Veres Gábor* főszerkesztő úrnak áldozatos és igen magas színvonalú szakmai munkáját, továbbá a rovatvezetők kiváló munkáját. A folyóirattal kapcsolatos problémák főleg anyagi természetűek, ezeket főtitkár úr értékelte.
3. A Társaság összetartó erejének fokozása: Szerettük volna az egyes szubspecialitásokkal a kapcsolatot szorosabbá fonni. Ezen törekvést jól demonstrálta/ja az elmúlt évi és a jelenlegi Nagygyűlés programja – társszervezetekkel és szekciókkal közösen szerveződik a Nagygyűlés, és remélem a példa ragadós lesz. Ezt az irányt erősítette a sürgősségi és a most bejelentett HGYE MGYT közös házi gyermekorvosi szekciójának megalakulása. *Gárdos* főtitkár úr sokat munkálkodott a szekciók létrejöttén, Ő részletesen kitért erre beszámolójában.
4. Evidencia alapú orvoslás támogatása:
MGYT evidencia bizottság megalakult, folyamatosan működött, a Gyermekgyógyászat folyóiratban rendszeresen jelentek meg ezzel kapcsolatos közlemények, és a jelenlegi Nagygyűlésen bemutatkozott A Cochrane hálózat magyar (pécsi) tagozata.
További, fontos törekvés volt a Kárpát-medencei gyermekorvosok bevonása az MGYT életébe. Előrelépés volt (150 Gyermekgyógyászat folyóirat Erdélybe, fiatal gyermekorvosok meghívása a FIGYEK rendezvényre), de ezen a téren még sok teendője lesz a következő vezetésnek.

Beszámolómban tényeket, törekvéseket ismertettem, a vezetőség munkáját értékelni nem kívántam, azt a következő vezetőség, illetve a jövő majd megteszi. Mindenkinek, aki az MGYT sikereihez, eredményeihez hozzájárult, Gárdos főtitkár úrral együtt köszönjük áldozatos és segítőkész munkáját, köszönjük támogatóinknak, hogy lehetővé tették a biztos anyagi hátteret működésünkhöz.
A jövő évi MGYT Nagygyűlés Szegeden lesz *Bereczky Csaba* tanár úr és munkatársai rendezésében. Köszönjük, hogy a jövő évi Nagygyűlés szervezését elvállalták és munkájukhoz sok sikert kívánok.
A következő évi Fiatal Gyermekorvosok Konferenciájának megrendezését az I. Sz. Gyermekklinika közössége vállalta magára. Részleteket tőlük hallunk a közeljövőben.

Az idei Bókay, Schöpf-Merei és Kerpel-Fronius díjakkal kitüntetett kollégáknak ezúton is szívből gratulálok.
A MGYT új elnökét, főtitkárát, vezetőségét és bizottságait a beszámolót követően választotta meg a küldöttgyűlés (a megválasztott vezetőséget az alábbi táblázat tartalmazza). Az új vezetőségnek Gárdos főtitkár úrral együtt szívből gratulálunk és munkájukhoz jó egészséget, sok energiát és sikert kívánunk.

Dr. Molnár Dénes
MGYT elnöke

A Magyar Gyermekorvosok Társasága Vezetősége 2016–2019 között

Elnök:	Velkey György
Főtitkár:	Kovács Tamás
Tanácsadó elnök:	Molnár Dénes
Tanácsadó főtitkár:	Gárdos László
Főtitkár-helyettesek:	Arató András, Muzsay Géza, Szabó Éva
Vezetőségi tagok:	Altorjai Péter Balla György Bereczki Csaba Decsi Tamás Erhardt Éva Fekete Ferenc Fogarasi András Józsa Lajos Kálmán Mihály Kovács Ákos Mészner Zsófia Mogyorósi Gábor Oroszlán György Pátri László Réthy Lajos Reusz György Simon Gábor Sipos Péter Szabó András Szabó Attila Szatmári András Tóth Heyn Péter Tulassay Tivadar Veres Gábor
Felügyelő Bizottság:	
Elnök:	Harmat György
Tagok:	H. Nagy Katalin Szabó Miklós Trethon András
Fegyelmi Bizottság:	
Elnök:	Mikos Borbála
Tagok:	Ablonczy László Károly Éva Dolowschiák Annamária
Evidencia Bizottság:	
Elnök:	Molnár Dénes
Tagok:	Réthy Lajos Kovács Ákos Fekete Ferenc Szabó András Szabó László Mogyorósi Gábor

„ARC-CSÓK”

Csordás Jenő főorvos úrral beszélget Veres Gábor

Ennek a rovatnak az ötletét az adta, amikor a 70-es évek végén ott álltunk a TV előtt és néztük, amint Nagy László ezüstös hajjal szavalja versét: a „Ki viszi át a szerelmet a túlsó partra”. Majd a végén, mikor a riporter megkérdezte a költőt, mit üzen az ifjúságnak 100 év múlva, ha megnézik a műsort, azt felelte: „Ha lesz emberi arcuk egyáltalán, akkor csókolom őket”. Erre gondolva indítottuk ezt a sorozatot, ahol a hazai gyermekgyógyászat prominens személyiségeinek teszünk föl néhány kérdést.

Tisztelt Főorvos Úr! Kedves Jenő! Fantasztikus és irigylésre méltó, hogy 89 évesen is ilyen aktív vagy, kongresszusokra jársz, követed a szakirodalmat. Minek köszönhető ez?
Olyan nagyon aktív azért már nem vagyok, érszűkületem miatt nem igen szeretek és tudok gyalogolni. Talán szerencsés géneket örököltem elődeimtől, ez lehet az egyik ok. A másik az, hogy nagyon szeretem a szakmámat, és világéletemben sok időt és energiát fordítottam arra, hogy az új eredmények ne kerüljék el a figyelmemet.

Ki volt a tanítómestered? Volt-e olyan mondat, gesztus, ami még most is benned él?
Fő tanítómesterem Kerpel-Fronius Ödön professzor úr volt, de mindazok a kollégák is, akik egy-egy terület ismerőiként többet tudtak másoknál. És Kerpel professzor úrtól a mindennapos vizitek emléke él elevenen bennem: ahogy kérdezett, vizsgált, magyarázott az csodálatos és emlékezetes volt. Ma sem felejtem a látványt, ahogy a tanteremben ölbe kapva egy-egy csecsemőt körbe hordozza, hogy a hallgatók közelből láthassák, amit látni kell és közben magyaráz. A 15 év, amit a Pécsi Gyermekklinikán tölthettem szilárd alapokat biztosított nemcsak elméleti síkon, de a klinikai gyakorlatban is.

21 évig vezetted Szekszárdon a gyermekosztályt. Hogyan emlékszel vissza a kezdetekre? Miben volt más az orvoslás akkor és most?
Mind a 21 év nehéz volt. Részben azért, mert nagyon mostoha volt az osztály elhelyezése: az egykor itt dolgozó apácák lakhelyén voltak a 4-12 ágyas kórtermek igen szűkösen elhelyezve, az osztályos kislaboratórium például az egykori kápolnában volt. Volt az osztálynak egy „kondicionált” koraszülött részlege is, 16 ággyal. Amikor pályáztam az állásra azt mondták, hogy a közeljövőben építenek új osztályt. A közeljövő 21 évig tartott.
És akkor a lehetőségek nem is voltak hasonlíthatók a maiakhoz. A vérkép mellett – amit a Sahli- készülékkel és a Bürker-kamrával magunk határoztunk meg, volt még vércukor-, testnitrogén- és összfehérje-meghatározás.
Bár az évek alatt ez gyökeresen megváltozott és a periódus végén már mikroliternyi vérmintából történt az analízis, de a képalkotó eljárások még mindig a hagyományosak voltak.
Tehát volt mit tenni: bevezetni a vércsere módszerét, a cseppinfúziós kezelést stb.

Ha 5 híres embert meghívhatnál egy beszélgetésre, kik lennének azok és miért?
Meghívnám Kerpel-Fronius, Szentágothai, Donhoffer, Hámori és Környei professzorokat, és arról beszélgetnék velük, hogyan látják a magyar egészségügy jövőjét. Azért őket, mert ők voltak az akkori Pécsi Orvostudományi Egyetem agytrösztjei, s akiket soha meg nem kérdeztek.

Ha nem lehettél volna orvos, akkor mi lettél volna?
Gimnazista koromban vacilláltam a gépészmérnöki és az orvosi pálya között. Örülök, hogy az utóbbit választottam, mert nem személytelen kapcsolatot jelentett, hanem komoly empátiaigénye miatt emberileg teljesebb életet jelentett.

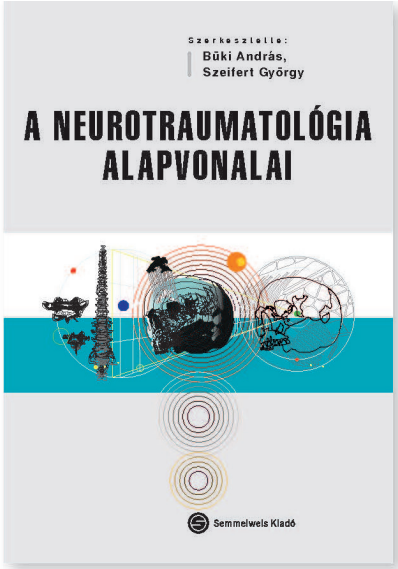
Mi a hobbid? Mivel töltöd a szabadidődet?
Hobbim a komoly zene, sok lemezem van és nem múlik el nap, hogy ne hallgatnék ilyenfajta zenét. De ugyanúgy hozzátartozik a napomhoz, hogy valamit olvassak az engem érdeklő szakterületről. Erre kiváló az internet. Emellett mindennap olvasok szépirodalmat, legutóbb Grossman: Élet és sors című több mint ezer oldalas műve volt a kezemben. Mindenkinek ajánlom.
És természetesen a család: bár unokáink és dédunokáink (5–5) messze vannak, az internet és a skype közel hozza őket nagy gyönyörűségünkre.

Ha egy gondolatban meg kellene fogalmaznod, hogy mit üzensz a jelen és jövő orvosainak, akkor mi lenne ez? Mi a Te arc-csók üzeneted?
Ne feledjétek, hogy szolgáltatók vagytok, nem szolgák.

Tisztelt Főorvos Úr! Kedves Jenő! Köszönjük a beszélgetést, az útravaló gondolatokat! Jó egészséget kívánok a jövőbeli éveidben!

Csordás Jenő (1926–)

1926-ban születtem, Kalocsán érettségiztem 1944-ben, Pécsett kaptam orvosi oklevelet 1950-ben. Ezután a Pécsi Gyermekklinikán dolgoztam 1966-ig. Rövid tanulmányúton voltam 1958-ban Angliában Lightwood professzornál Londonban a St.Mary Hospitalban Thomas Stapleton vendégeként és J.A. Davis cseretársaként. 1962-ben ösztöndíjjal részt vehettem Lisszabonban a Nemzetközi Gyermekgyógyász Társaság Kongresszusán, majd 1964-ben az Alexander von Humboldt Alapítvány ösztöndíjával egy évet töltöttem az NSZK-ban részben Hungerland professzor klinikáján Bonnban, részben pedig Wolff professzor belgyógyászati klinikáján Hamburgban. Endokrinológiai érdeklődésem a mellékvesekéreg szteroidjai vizsgálatára vonatkoztak, Jobst Pállal új eljárást dolgoztunk ki az aldoszteronürítés meghatározására. Eközben a Pécsi Gyermekklinikán adjunktusi rangot kaptam. Kerpel professzor úr Budapestre távozása miatt én is a távozás mellett döntöttem, és megpályáztam a Szekszárdon megüresedett főorvosi állást. Itt folytattam endokrinológiai jellegű munkámat, legutóbb a fiatal fiúknál észlelhető postnatalis tesztoszteron-szintemelkedéssel foglalkoztam a gyermekgyógyászatban.
1987-ben nyugdíjba vonultam. Az utolsó években megterveztem, majd irányítottam az új, háromszintes gyermekosztály építését.
1949-ben megnősültem, feleségem magyar-történelem szakos tanár és szakfelügyelő. Két gyermekünk született, az idősebb orvosi egyetemet végzett, jelenleg a Jelenkor Könyvkiadó igazgatója, a fiatalabb vegyipari gépészeti mérnöki képesítéssel a Paksi Atomerőműben dolgozott. Jelenleg mindketten nyugdíjasok. Öt unokám és öt dédunokánk van.



Megjelent Büki András és Szeifert György szerkesztésében:

A neurotraumatológia alapvonalai

A hazai ellátásban legnagyobb gyakorlatot szerzett kiváló szakemberek tárgyalják a letisztult és a legújabb neurotraumatológiai ismereteket. A történeti áttekintésen túl a patofiziológia, diagnosztikai lehetőségek, terápiás megfontolások és technikák, ápolási kérdések és a rehabilitáció mellett mindezek szervezési kérdései és az országos szintű ellátás problémái is tárgyalásra kerülnek. A craniocerebralis sérülések mellett a gerincsérültek ellátását hasonlóan részletezett, didaktikus formában tekintik át a szerzők. Ismerve a neurotraumatológiai ellátás súlyát a napi gyakorlatban, biztos vagyok abban, hogy a szerzők munkájának kiválóan felépített szerkezete nemcsak az idegsebészeti orientációval rendelkező szakemberek, hanem minden baleseti sebész számára hasznos vezérfonallá teszi könyvüket. A szakképzési program s a továbbképzés számára olyan összefoglaló ismeretanyagot biztosít, mely segít meghatározni a szerzők által a címben megjelölt „alapvonalakat".
(Hangody László)

Nemzeti Kulturális Alap

Semmelweis Kiadó
1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.
www.semmelweiskiado.hu
E-könyveinket keresse a honlapunkon:
www.semmelweiskiado.hu/e_konyvek/

Megvásárolható könyvesboltjainkban vagy megrendelhető a Semmelweis Kiadó honlapjáról.

LEGENDUS KÖNYVESBOLT
1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.
Tel.: 210-4408, 459-1500/56141
Nyitva tartás: H-P: 9-16 óra
info@semmelweiskiado.hu

EOK KÖNYVESBOLT
1094 Budapest, Tűzoltó u. 37-47.
Tel.: 459-1500/60475
Nyitva tartás: H: 13-15 óra,
K-P: 9-13 óra

140 éve született a gyermekek minisztere – Klebelsberg Kunó (1875–1932)

Hencz Péter dr.
Levelezési cím: 6722 Szeged, Batthyány u. 16.
E-posta: peterhencz@invitel.hu

„Én a nemzetek kultúrfokának megállapításánál fő kritériumaként azt keresem, mekkora annál a nemzetnél a gyermekhalandóság. Mentől műveltebb, civilizáltabb és erkölcsösebb egy nemzet, annál jobb dolga van annál a nemzetnél a gyermeknek. Gyermekegészségügyünk egyik nélkülözhetetlen előfeltétele pedig az, hogy legyenek a legmodernebb tudományos értelemben képzett gyermekorvosaink." – mondotta gróf *Klebelsberg Kunó* (1875–1932), a Bethlen-kormány kiemelkedő vallás- és közoktatásügyi minisztere (1922–1931) az Országos Gyermekvédő Liga közgyűlésén 1926. április 25-én.

Klebelsberg a trianoni tragédia után a kultúra, az oktatás, a tudomány, az egészségügy, a művészetek, a sport kiemelt fejlesztésében látta a nemzet megmentésének és az ország felépítésének egyedüli útját. Ennek érdekében a nemzeti jövedelem 10–15%-át fordította ezen célokra, mely nemcsak hazai, hanem nemzetközi tekintetben is egyedülálló. Minisztersége során építteti fel és szervezi meg a Pozsonyból menekült pécsi, a Kolozsvárról elűzött szegedi és a debreceni egyetemeket 21 Európa élvonalába tartozó klinikájukkal, 4 főiskolát, így a kontinens élvonalába tartozó Testnevelési Főiskolát, a hasonló híresség̃ű Margit-szigeti sportuszodát, 5000 népiskolát, 500 óvodát.
Az egyetemek építését mindenütt a klinikákkal, azon belül is a gyermek- és szülészeti klinikákkal kezdte.
„A magyar kultuszminiszter a magyar gyermek minisztere. Ezért illik, hogy munkáját a gyermekklinika emelésével kezdje meg. De gyermekegészségügyünk állapota is rákényszerít bennünket arra, hogy a gyermek- és csecsemőgyógyászat ügyével a legnagyobb szeretettel foglalkozzunk. Hiszen Magyarországon egyenesen megdöbbentők a csecsemőhalálozásra vonatkozó statisztikai adatok. Egyetemépítő programom élére tehát a szülészeti és gyermekklinikák építését állítottam. Ennek eredményeképpen az elmúlt 2 évben már megnyitottam Pécsett a gyermekklinikákat 120 ággyal és Debrecenben egy másikat 120 ággyal... Szegeden a gyermekklinika mögött még e hónapban megkezdjük a nőgyógyászati és szülészeti klinikának, a magyar anya klinikájának munkáit." – írja a szegedi gyermekklinika, egyben az egyetem alapkövének letételekor 1926. október 5-én, ezzel is hangsúlyozva a gyermekellátás kiemelt fontosságát.
Avatóbeszédében többek között ezt mondja: *„De ki képviseli a szebb jövő reménységét? A magyar gyermek. A magyar gyermeket tehát nemcsak tanítani kell, hanem egészségét, életét óvni talán még nagyobb nemzeti kötelesség. Nem puszta véletlen tehát az, hogy a szegedi egyetem hatalmas telepének az építését a gyermekklinikával kezdtük, mely nemcsak Szegednek lesz speciális gyermekkórháza, hanem egyúttal a gyermekorvosok képzésének főiskolája."*

Az új gyermekklinika 2 év és 4 hónap alatt készült el, és a kor legmodernebb elvárásainak is megfelelt: volt bakteriológiai, fotó és kémiai laboratórium (elektromos pH-mérővel!), EKG, röntgen, könyvtár, tanterem, szeptikus és aszeptikus műtő, kísérleti állatműtő, játszószobák, levegőztető balkonok, orvos, nővér és apáca szállások, kápolna. A fertőző betegek külön épületet kaptak, mely hasonló felszereltségű volt. Még ma is megcsodálnák azt, hogy a klinikák ablaküvegei átengedték a nap UV sugarait. Klebelsberg a Pesti Naplóban írja: *„Csak legutóbb is büszkén mutattuk svéd pénzügyminiszternek a szegedi gyermekklinikát, mint Európának egyik legtökéletesebb ilyen intézményét".*
A vezető- és posztgraduális képzés céljából hozza létre Nyugat-Európában a *Collegium Hungaricum*-ok egész hálózatát, a magyar kultúra és tudomány „őrszemeit", így Bécsben, Rómában, Berlinben, Párizsban stb., ahol a háború előtti és utáni vezető értelmiségeink, iskolateremtőink színe-java tanulhatott. Gyümölcsöző kapcsolatokat épített ki az amerikai Rockefeller Alapítvánnyal, mely önzetlen segítségével szerelte fel a klinikákat és küldte ki Nyugatra, tanulmányútra a tehetséges fiatal orvo-

sokat is. Az alapítvány szegedi elnökévé *Szent-Györgyi Albert*et tette meg, akit Klebelsberg hívott haza Cambridge-ből tanszéket biztosítva számára, és máig is az egyetlen Nobel-díjasunk, aki itthon, Szegeden nyerte el a rangos kitüntetést.
Klebelsberg tudománypolitikáját fémjelzik olyan kiemelkedő, iskolateremtő gyermekgyógyász professzorok is, mint *Heim Pál, Hainiss Elemér, Kerpel-Frónius Ödön, Kramár Jenő, Waltner Károly* stb.
Megépítteti az Országos Közegészségügyi Intézetet, a kontinens vezető intézményét, melynek vezérkarát szintén az USA-ba küldi tanulmányutakra. Kiemelkedő államtitkárának, Johan Bélának, Európa első számú egészségnevelőjének köszönhető a világviszonylatban is kiemelkedő védőoltási rendszerünk megszervezése, valamint az ugyancsak hasonló híresség̃ű terhes- és csecsemővédelmi hálózat kiépítése, melyet még a 80-as években is megcsodáltak a svédek. Fénykorát élte az iskolaegészségügy; az egészségügyi ismeretek tanítása kötelező tantárgy lett, melyet orvosok végeztek.
Az 5000 népiskola nemcsak oktatási, hanem kulturális és egészségügyi központ volt. Háromszobás tanítói lakással, tangazdasággal, gyakran orvosi rendelővel és védőnői lakással, kápolnával is rendelkeztek. Itt végezték az egyházak is lelkigondozói tevékenységüket.
„Én minden kulturális intézményhez a végsőkig ragaszkodom. Ragaszkodom az utolsó óvodához, egy pici dunántúli faluban is…" – mondotta a pécsi egyetem felavatásakor. 500 új óvoda épült elsősorban ipari körzetekben. Az óvónőképzést 2 évről 4 évre emeli.
Klebelsberg kultuszminisztersége idején, irányítása alatt zajlott le a magyar közoktatás egyik legnagyobb és legsikeresebb reformja az óvodától az egyetemig. Az 1924. évi XI. törvény biztosítja, hogy *„a tanulót vallásos alapon erkölcsös polgárrá nevelje, hazafias szellemben általános műveltséghez juttassa."* A vallásos nevelésbe az összes vallás, felekezet beletartozott. Kiemelt feladat lett a nyelvek, testnevelés és egészségügyi ismeretek oktatása. *„Én a magyar oktatótól, kezdve a kis óvónőn fel az egyetemi tanárig megkövetelek egyet: ne csak tanítsa, hanem szeresse a magyar gyermeket… Én tanuló és szorgalmas, de emellett játékos magyar gyermeket akarok. Mert csak játékos, eleven magyar gyermekből lehet derűs, dolgos magyar férfi."*
Klebelsberget sokat foglalkoztatta a tehetséges gyermekek, fiatalok felkutatása és megőrzése. A nemzet sorsát meghatározza, hogy a tehetséges embereket idejében megfelelő állásba juttassa. *„Kevés ország van széles e világon, ahol aránylag több lenne a tehetség, mint Magyarországon. De még kevesebb ország van, ahol a tehetség teljes kifejlődésének annyi gátja lenne, mint éppen nálunk."* – mondotta. Külön törvénnyel szabályozta, hogy a tehetséges falusi gyermekeket neki jelentsék, hogy sorsukat nyomon követhesse és ösztöndíjjal gondoskodhasson róluk.
Klebelsberg hozta létre az ország első gyermekpszichológiai intézetét a szegedi egyetemen és az első pályaválasztási tanácsadó irodákat. Ekkor rendezik meg az első gyermeknapot, anyák napját, madarak és fák napját, az első könyvhetet. Ekkor indulnak el a középiskolai tanulmányi versenyek, iskolai filmvetítések, szülői értekezletek. Meghatározó szerepe volt a magyar rádió létrehozásában, ahol elindul a népszerű Szülők Iskolája, neves gyermekorvosok részvételével. Fellendül a gyermekirodalom (Benedek Elek, Móra, Gárdonyi stb.) és tankönyvírás széleskörű szabadsággal. 1500 iskolakönyvtár, 1500 népkönyvtár létesül! Most lesz március 15-e nemzeti ünnep és iskolai ünnepség. Megtiltják a 18 éven aluliak szeszfogyasztását, 16 éven aluliak mozilátogatását bizonyos filmek esetében. Klebelsberg rendelettel írta elő gyermekjátszóterek létesítését.
Klebelsberg valósított meg hazánkban először tudatos tudománypolitikát, melyben fontos szerepet szánt a természettudományok, orvostudomány művelésének. Az élettani, biológiai kutatások kiemelt fejlesztését, a posztgraduális képzést szolgálta a Tihanyi Biológiai Intézet létrehozása, mely Európában páratlan volt. Számos kiemelkedő gyermekgyógyászunk kutathatott és egyben pihenhetett is itt. Klebelsberg kultúrdiplomáciájának köszönhető a korábban nem létező francia, amerikai és angol tudományos kapcsolataink is.
Klebelsberg kultúr- és tudománypolitikáját fémjelzi több Nobel-díjasunk. Nem véletlen, hogy a Nature harmadik évezredbeli első száma vezető szerkesztőségi közleményének címe: A 20. századot Magyarországon csinálták. Ekkor kezdődött el a napjainkig tartó olimpiai sikersorozatunk. Az analfabetizmus drasztikus csökkenése miatt hazánk az írástudatlanság számarányát tekintve egy szintre került a nyugat-európai országokkal. A lakosság számarányához képest Magyarországon volt a világon legtöbb orvos megelőzve Svájcot, Németországot, USA-t! Megduplázódott a gyógyintézetek száma. Drasztikusan csökkent a fertőző betegségek száma, a 2-9 éves gyermekek halálozása Európában egyike volt a legkedvezőbbeknek. A magyar egészségügy egy szinten volt Ausztriával, Olaszországgal.
Klebelsberg oktatás- és tudománypolitikájának meghatározó szerepe volt a modern magyar gyermekgyógyászat létrejöttében.

Klebelsberg végső, ünnepélyes búcsúztatása befejezésekor Szegeden egy kis tanyasi gyerek néhány szál virágot hozott sírjára, szalagján a felirat: „Hálája jeléül Dobó Józsika." 1938-ban Szent-Györgyi

Albert így emlékezett vissza Gazdájára – ahogy ő hívta a kultuszminisztert: „Az én dolgozószobámban mindig van egy cserépnyi zöld növény Klebelsberg Kunó gróf képe alatt, jeléül annak, hogy ő még ma is él közöttünk."

Klebelsberg alkotásai és gondolatai ma időszerűbbek, mint valaha: *„A magyar anya, aki világra hozza az újszülöttet, és a magyar tudós, aki kutat és tanít, ugyanazt szolgálja: Magyarország feltámadását."*

Irodalom

Glatz F. (szerk.). Tudomány, kultúra, politika. Klebelsberg Kunó válogatott beszédei és írásai (1917-1932). Európa könyvkiadó. Budapest. 1990.

Hencz P. Gróf Klebelsberg Kunó (1875-1932). Orv. Hetil 1999; 140:1365-9.

Hencz P. Gróf Klebelsberg Kunó a harmadik évezred minisztere. Bába és Társai Kft. Szeged. 1999.

Hencz P. Gróf Klebelsberg Kunó betegsége, halála és temetése. Bába Kiadó. Szeged. 2002.

Hencz P. 75 éve halt meg gróf Klebelsberg Kunó. Orv. Hetil 2007; 148: 2199-2201.

Korányi S. Megemlékezés néhai gróf Klebelsberg Kunó vallás- és közoktatásügyi miniszter úrról. A Magyar Élettani társaság kiadványa. Szeged. 1936.

Romsics I. Magyarország története a XX. században. Osiris Kiadó. Budapest. 2004.

Scholtz K. Magyarország egészségügyi viszonyainak alakulása a világháború óta eltelt évtizedekben. In: A mai magyar egészségügyi közszolgálat (Szerk. Mártonffy Károly). Budapest. 1942.

Különösen ebben az évszakban szenvednek sokan a köhögés kellemetlen tüneteitől. Erre ajánljuk Dr. Theiss növényi gyógyszereit.

Mucoplant
Dr. Theiss Lándzsás útifű szirup

- Köhögési inger csillapítására
- Letapadt nyák oldására
- 3 éves kortól
- Jóízű

1. fázis
Torokkaparás, illetve enyhe köhögés.

2. fázis
Produktív köhögés

3. fázis
Száraz köhögés

Mucoplant
Dr. Theiss Borostyán köhögés elleni szirup

- Hurutos köhögés esetén alkalmazható
- Elősegíti a váladék eltávolítását
- 2 éves kortól
- Jóízű és cukormentes, nem tartalmaz szorbitolt!

Natur Produkt® természetesen a legjobb

Gyártja: Dr. Theiss Naturwaren GmbH - Németország
Forgalmazza: Naturprodukt Kft. | 2046 Törökbálint, (DEPO) Pf. 8. | Tel.: 06 23 511 337 | **www.naturprodukt.hu**

A Cochrane Együttműködés szerepe a bizonyítékokon alapuló gyógyításban

Lohner Szimonetta dr.[1,2], Decsi Tamás dr.[1,2]

[1] Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Magyar Cochrane Tagozat (Igazgató: Decsi Tamás dr.)

[2] Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Gyermekgyógyászati Klinika (Igazgató: Decsi Tamás dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Lohner Szimonetta dr.
7623 Pécs, József A u. 7.
E-posta: lohner.szimonetta@pte.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A randomizált kontrollált vizsgálatok (RCT) az egészségügyi kutatás fontos módszerei és a bizonyítékokon alapuló orvoslás (EBM) nélkülözhetetlen pillérei. Egyre hangsúlyosabb szerep jut a bizonyítékokon alapuló gyógyításban az azonos kérdésre választ kereső RCT-k eredményeit módszeresen összegző rendszerezett áttekintő közleményeknek is. A Cochrane Együttműködés elsődleges célja a hétköznapi gyakorlatban tevékenykedő egészségügyi szakemberek munkájának támogatása rendszerezett áttekintő közlemények létrehozása, valamint ilyen közlemények módszertanának fejlesztése révén. Jelen közlemény célja a bizonyíték fogalmának tisztázásán és a bizonyítékok az irányelvekbe való épülésének bemutatásán túl a Cochrane Együttműködés, mint nemzetközi szervezet szerepének és céljainak hangsúlyozása. A kérdés aktualitását az adja, hogy 2014-ben létrejött a Cochrane Együttműködés magyar nemzeti központja, a Magyar Cochrane Tagozat, ami a hazai EBM munkát és oktatást kívánja támogatni.

KULCSSZAVAK ajánlások ereje, bizonyítékokon alapuló orvoslás (EBM), Cochrane Magyarország, meta-analízis, rendszerezett áttekintő közlemény

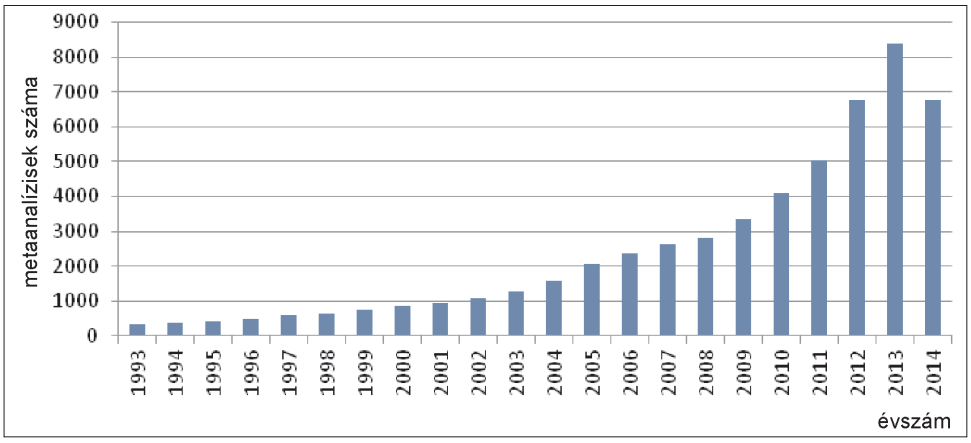
Minden egyes beteg ellátása során az a legfőbb cél, hogy a döntések a legmegbízhatóbb tudományos eredmények ismeretében, az egyéni klinikai tapasztalat felhasználásával, a konkrét beteg számára a legmegfelelőbb módon szülessenek. Az evidenciákon (szabatos magyar fordításban: bizonyítékokon) alapuló orvoslás (EBM) abban kíván támogatást nyújtani számunkra, hogy az egyes egészségügyi beavatkozások hatásának a megítélésekor minimális legyen a hibás következtetések száma, az egészségügyi döntések valóban a rendelkezésre álló legjobb bizonyítékok alapján születhessenek.

Mit jelent a bizonyíték?

A jó minőségű vizsgálatok eredményei jelentik a bizonyítékokat, amelyek egy jól működő egészségügyi rendszerben részét kell, hogy képezzék az orvosi döntéshozatalnak. A bizonyítékok az orvosi gyakorlatba történő beépülése útján biztosíthatjuk, hogy a klinikai kutatás ne öncélú legyen, hanem a betegek érdekeit szolgálja.

Az elmúlt évtizedekben jelentősen megszaporodott a klinikai vizsgálatok száma, szinte robbanásszerűen nőtt meg a rendelkezésre álló tudásanyag. Ennek következményeképpen egy újfajta feladattal kell szembesülnünk: a döntéshozatal folyamatában már nem támaszkodhatunk egyetlen, szelektíven kiválasztott vizsgálat eredményére, hanem összefoglalóan kell tekintenünk az adott témakörben rendelkezésre álló vizsgálatok egészére, figyelembe véve az esetlegesen ellentmondásos eredményeket szolgáltató vizsgálatok minőségbeli különbségeit is. A betegágy mellett dolgozó szakember számára ez kétségtelenül nagyon nehéz, mármár megoldhatatlan feladat.

A rendszerezett áttekintő közlemények ezt a terhet próbálják levenni a vállunkról: összefoglalják az egy adott témában rendelkezésre álló szakirodalmat, megítélik, hogy mennyire megbízhatók az egyes vizsgálatok eredményei, és hogy milyen mértékben támaszkodhatunk rájuk a betegágy mellett meghozott döntéseknél. Ha egy beteg ellátása során megfogalmazódik egy olyan kérdés, amire gyors választ szeretnénk adni a legfrissebb és legmegbízhatóbb információk figyelembevételével, a rendszerezett áttekintő közlemény(ek) eredményeinek áttekintése jelenti a leghatékonyabb megoldást. Mára egyre szélesebb területen és nagyobb számban állnak rendelkezésre az eredmények statisztikai összegzését (metaanalízist) is tartalmazó rendszerezett áttekintő közlemények *(1. ábra)*.



1. ábra: A MEDLINE adatbázisban megjelenő metaanalízisek száma évenkénti bontásban. (A keresést 2015 áprilisában végeztük az Ovid Medline adatbázisban, „Közleménytípus" és „Publikáció éve" limitációk alkalmazásával)

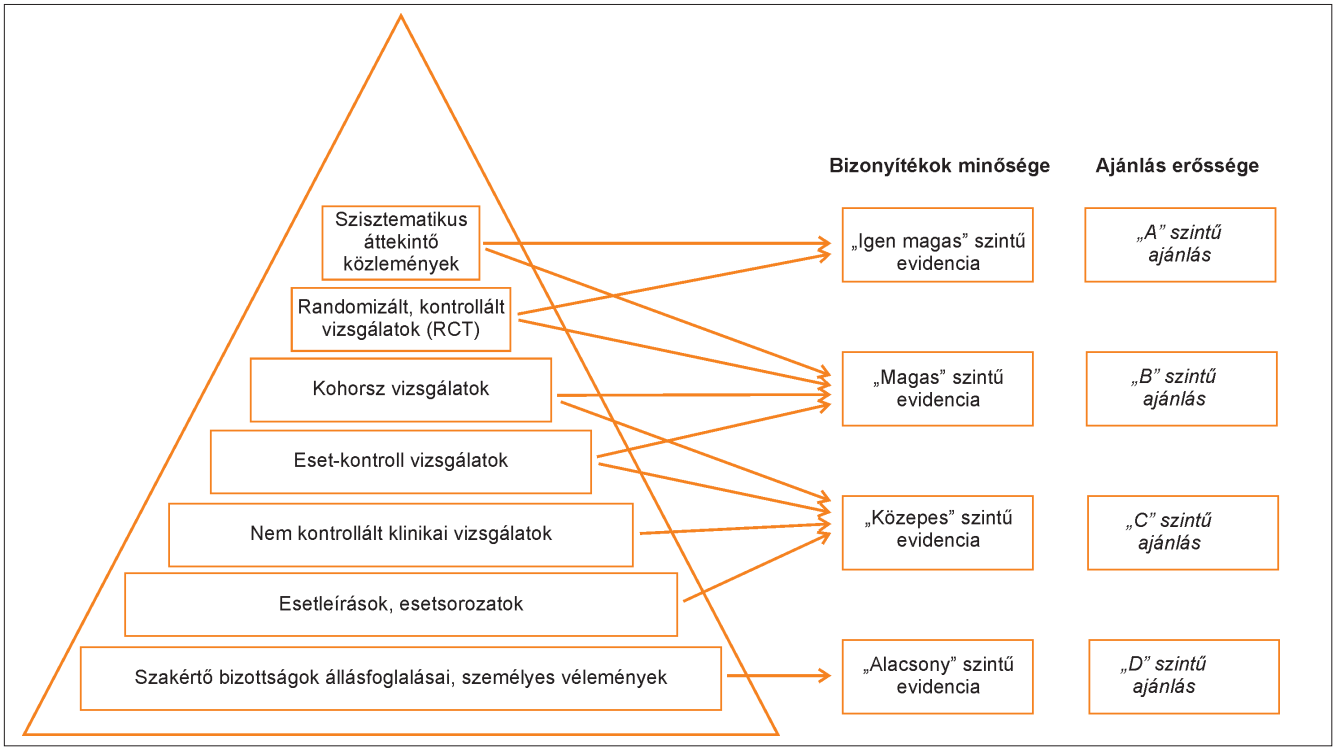
A bizonyítékok megjelenése a szakmai ajánlásokban

Ma már széles körben elfogadott az a nézet, miszerint a jó minőségű ajánlások a rendelkezésre álló legmagasabb szintű bizonyítékok alapján kell, hogy készüljenek. Szintén elvárás, hogy az irányelvek olvasói megbizonyosodhassanak arról, hogy egy-egy ajánlás milyen szintű evidencia alapján fogalmazódott meg.

Az ajánlás készítésének folyamatában először mindig a rendelkezésre álló *bizonyíték szintjét,* minőségét („level of evidence", „quality of evidence") kell megítélni. Erre különböző szakmai társaságok eltérő rendszereket használnak (pl. széles körben használt a SIGN rendszer, ami egy 1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4 skálát használ az bizonyítékok erejének meghatározására)(1); a különböző jelölések alapvetően az „igen magas", „magas", „közepes" és „alacsony" szintű evidenciakategóriákat fejezik ki *(2. ábra).*

A különböző *vizsgálatok módszertanuk,* a bennük rejlő információ minősége alapján hierarchikus sorrendbe rendezhetők, ezt reprezentálja az ún. evidenciapiramis *(2. ábra).* A hierarchia csúcsán a több, jó minőségű randomizált, kontrollált vizsgálat (RCT) eredményeit módszeresen, sok esetben statisztikai módszerek segítségével is összegző rendszerezett áttekintő közlemények állnak.

A bizonyíték minőségét nagyban meghatározza a vizsgálati módszer, vagyis, hogy az evidenciapiramisban magasan (pl. RCT) vagy lejjebb elhelyezkedő vizsgálati formáról (pl. megfigyeléses vizsgálat) van-e szó. A vizsgálati módszer azonban csak egy kiindulási pontot jelent a bizonyíték szintjének a megítéléséhez, az adott vizsgálat rosszabb értékelést kaphat, ha:



2. ábra: Az evidencia beépülése a szakmai ajánlásokba

I. a vizsgálat részletes áttanulmányozása során fény derül olyan hiányosságokra, melyek a kezelés hatásának megítélését torzíthatják (pl. nem teljesen volt titkos, hogy ki került a kezelt és ki a kontroll csoportba, vagy jelentősen csökkent a követett betegek száma);
II. inkonzisztensek egy adott kezelés hatását vizsgáló különböző vizsgálatok eredményei;
III. a bizonyíték közvetett összehasonlításból származik (pl. előbb egyik, majd a másik hatóanyag hatékonyságát vetették össze a placebóból, majd a két hatóanyag hatásának nagyságát indirekt módon vetik össze);
IV. a rendelkezésre álló vizsgálatok alacsony elemszáma és az alacsony eseménygyakoriság miatt széles a megbízhatósági tartomány (konfidencia intervallum);
V. fennáll a publikációs torzítás lehetősége (elsősorban annak a gyanúja, hogy az adott területen nem publikálták a negatív eredményt adó vizsgálatokat) (2).

Az adott klinikai kérdés tekintetében rendelkezésre álló bizonyíték minőségétől függ az *ajánlások szintje, erőssége* („grade of recommendation") *(2. ábra),* ami azt fejezi ki, hogy az adott ajánlások mennyire megbízható adatokon alapulnak (és teljesen függetlenek attól a ténytől, hogy az adott kérdés klinikai szempontból mennyire tekinthető relevánsnak).
Mit jelent az, ha egy ajánlás erős? A klinikus számára ez azt jelenti, hogy a betegek többsége az adott kezelést kell, hogy kapja. A beteg számára azt, hogy hasonló helyzetben levő betegek zöme az adott kezelést választaná.
Mit jelent az, ha gyenge egy ajánlás? A klinikus számára ez azt jelenti, hogy más-más döntés lehet megfelelő az egyes betegek számára, tehát a saját egyéni tapasztalatok és a beteg egyéni preferenciáinak a figyelembevételével kell a döntést meghozni. A kezelés nem egyértelműen jó minden beteg számára, ezért a konkrét helyzet ismeretében, az egyéni körülmények figyelembevételével gondos mérlegelés szükséges. A gyenge ajánlás a beteg szemszögéből nézve pedig azt jelenti, hogy bár a betegek többsége az adott kezelést választaná, sokan vannak olyanok is, akik nem (3).
Az ajánlások erősségének számszerűsítésére gyakran használunk egy négyszintű skálát A-D-ig: „A" jelöli a legerősebb ajánlásokat, ahol a beavatkozás előnye messze meghaladja kockázatát, „B" szintén erős ajánlás, a beavatkozás előnye meghaladja az elmaradás kockázatát. A „C" és „D" erősségű ajánlások alapját képező beavatkozások rutinszerűen nem javasolhatóak.

Mitől „rendszerezett (szisztematikus)" egy áttekintő közlemény, és miért jó ez?

A „hagyományos", narratív jellegű összefoglaló közlemények szelektív módon összegyűjtött vizsgálati eredmények alapján mutatják be a kiválasztott témát. Az ilyen jellegű munka sajnos nem mindig mentes a szubjektív hatásoktól, ami a valóság kisebb-nagyobb mértékű torzítását (angol szakkifejezéssel: „bias") eredményezheti.
A legmagasabb szintű bizonyíték forrásául szolgáló rendszerezett áttekintő közlemények szigorú módszertani előírások szerint készülnek. A rendszerezett áttekintő közlemények alapjául elsősorban a randomizált, kontrollált vizsgálatok képezik, ugyanis a randomizálás és vakká tétel olyan vizsgálati elrendezés, ami a szisztematikus hibát (az eredményeket torzító hatásokat) minimálisra csökkenti.
A szisztematikus irodalomkeresés fő célja a torzító hatások kiküszöbölése és egy adott egészségügyi kérdés a lehető legobjektívebb módon történő bemutatása.

A Cochrane Együttműködés

Az 1993-ban alapított nemzetközi szervezet jelentős szerepet tölt be a rendszerezett áttekintő közlemények módszertanának fejlesztésében, valamint az ilyen közlemények elkészítésében.
A kollaboráció munkájának hátterét az a felismerés képezi, hogy hatalmas a diszkrepancia a vizsgálati eredmények egyre növekvő száma és a rendelkezésre álló idő között, amit az egészségügyben dolgozó szakemberek közlemények olvasására tudnak fordítani. Az összefoglaló közlemények lehetővé teszik, hogy egyszerre nagy mennyiségű irodalmat tekintsünk át egy adott témában.

A Cochrane logo egy 1989-ben íródott metaanalízis eredményét bemutató, ún. blobogram (másik közkeletű angol szakkifejezéssel: „forest plot"). A magzati tüdőérlelés céljából, fenyegető koraszülés esetén alkalmazott szteroidkezelés hatásait elemző hét vizsgálat eredményeinek statisztikai összegzésével igazolták az egyszerű és költséghatékony beavatkozás hasznát. A metaanalízis alapját képező vizsgálatok már 1981-ben olvashatók voltak, de mivel csak 8 évvel később készült el a hasznát egyértelműen igazoló metaanalízis, évekig halasztódott az intervenció gyakorlati alkalmazásának bevezetése (4).
A logo arra a tényre kívánja felhívni a figyelmet, hogy az egyre áttekinthetetlenebb mennyiségű és

változó minőségű egészségügyi információ, a betegek érdekében, szükségessé teszi az információ egy újfajta kezelését: a rendszerezett irodalmi áttekintést és meta-analízist.
Az első Cochrane Központ 1992-ben jött létre Oxford-ban, egy évvel később pedig megalakult a Cochrane Kollaboráció.
Ma ez a nonprofit szervezet kb. 18 000 kutató, orvos, betegjogi képviselő és egészségügyi döntéshozó közreműködésével tevékenykedik, akik együttes erővel törekszenek a prevenció, terápia és rehabilitáció területein a megbízható és aktuális ismeretek összefoglalására.
Szerkezetét tekintve, a Cochrane Együttműködés a világ különböző pontjain elhelyezkedő egységekből áll, egy demokratikusan megválasztott kormányzó csoport („Steering Group") irányítja. (Részletes információ található a Cochrane Kollaboráció felépítéséről a következő oldalon: *http://www.cochrane.org/contact/entities.htm*).
Jelenleg 53, ún. Review Group felelős a szisztematikus áttekintő közlemények létrehozásáért és aktualizálásáért, ezek mindegyike egy adott szakterületre (pl. Airways Group; Childhood Cancer Group; Developmental, Psychosocial and Learning Problems Group) specializálódott. A Cochrane áttekintő közleményeket általában multidiszciplináris (szakorvosok, az irodalomkeresés módszertanát, a klinikai epidemiológiát vagy a statisztikát jól ismerő szakemberek stb.), legtöbbször nemzetközi csapat készíti. A Review Groupok szerkesztői tervezik és koordinálják a munkát, és felelősek a Cochrane áttekintő közlemények magas minőségért (5).

A Magyar Cochrane Tagozat

A Cochrane Centrumok és Tagozatok fő feladata a Cochrane Együttműködés tevékenységének támogatása az egyes országokban. A Magyar Cochrane Tagozat a következő tevékenységek révén járul hozzá a nemzetközi Cochrane Együttműködés munkájához:

- Továbbképzéseket szervez, ahol a résztvevők megismerkedhetnek a bizonyítékokon alapuló orvoslás alapvető fogalmaival, a szisztematikus irodalomkeresés és a rendszerezett áttekintő közlemények készítésének módszertanával, valamint elsajátíthatják azon készségeket, amik szükségesek egy vizsgálat minőségének, egy irányelv szintjének a megítéléséhez.
- A Cochrane Együttműködés tevékenységét és ennek jelentőségét kurzusok, előadások, publikációk formájában ismerteti meg a nyilvánossággal.
- Az érdeklődők számára hozzáférhetővé teszi a Cochrane áttekintő közleményeket.
- Célja összefogni és támogatni a Cochrane Együttműködés munkájában részt vevő vagy részvételt tervező magyar orvosokat, egészségügyi dolgozókat, kutatókat és egyéb szakembereket.
- Nyelvi szolgáltatásokat nyújt (ez egyrészt magyar közlemények adatainak angolra fordítását jelenti Cochrane áttekintő közleményekhez, másrészt Cochrane összefoglalók lefordítását és publikálását magyar nyelven).
- Tevékenyen hozzájárul a hazai szerzőségű Cochrane áttekintő közlemények számának növekedéséhez.

Summary

The role of the Cochrane Collaboration in evidence-based health care
Lohner Sz[1], Decsi T[2]. [1]Hungarian Branch of the German Cochrane Centre, Medical Center of the University of Pécs, [2]Department of Paediatrics, Medical Center of the University of Pécs

SUMMARY Randomized controlled trials (RCTs) are important tools of medical research and keystones of evidence-based medicine (EBM). Due to the increasing number of RCTs, there is a growing need for systematic reviews summarizing results of studies investigating the same question. The main purpose of The Cochrane Collaboration is to develop systematic reviews of the strongest evidence available about healthcare interventions and to improve the methodology of conducting a systematic review. The present paper aims not only to discuss the terminology of evidence and the process of evidence getting incorporated into guidelines, but also to emphasize the basic role of the Cochrane Collaboration in evidence-based medicine. Our report is prompted also by the Cochrane announcement of the official opening of a new Cochrane branch in Hungary in 2014. The Hungarian Cochrane Branch will promote evidence-informed decision making in health care by producing systematic reviews, as well as providing support and training to health professionals interested in EBM.

KEYWORDS Cochrane Hungary, evidence based medicine, grade of recommendation, meta-analysis, systematic reviews

Irodalom

1. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ. 2001 Aug 11;323(7308):334-6.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians?BMJ. 2008 May 3;336(7651):995-8

3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: Going from evidence to recommendations.BMJ. 2008 May 10;336(7652):1049-51

4. Schwarzer G, Timmer A, Galandi D, Antes G, Schumacher M: Meta-Analyse randomisierter klinischer Studien, Publikationsbias und evidenzbasierte Medizin. In: Schumacher M, Schulgen G: Methodik klinischer Studien. Springer 2008, pp 129-160 (ISBN 978-3-540-85136-3)

5. Blümle A, Meerpohl J, Wolff R, Antes G: Evidenzbasierte Medizin und systematische Übersichtsarbeiten - Die Rolle der Cochrane Collaboration. Der MKG-Chirurg 2009; 2 (2): 86-92.

Útravaló tudnivaló

- A jó minőségű randomizált, kontrollált vizsgálatok eredményeit összegző Cochrane szisztematikus áttekintő közlemények erős, „A" szintű ajánlások alapjául szolgálnak.

Tesztkérdések

1. Melyik állítás HAMIS?
a) Az evidenciapiramis csúcsán a legmegbízhatóbb eredményt adó vizsgálatok helyezkednek el.
b) A Cochrane Együttműködés tagjai közül vannak, akik a szisztematikus áttekintő közlemények készítésében, mások a módszertani fejlesztésben vesznek részt.
c) Az ajánlás erőssége attól függ, hogy az adott kérdés klinikai szempontból mennyire releváns.
d) Az erős ajánlás a beteg számára azt jelenti, hogy hasonló helyzetben levő betegek többsége az adott kezelést választaná.

2. Mi IGAZ a szisztematikus áttekintő közleményre?
a) Szubjektív módszerrel gyűjti össze és értékeli az információt.
b) Minimálisra csökkenti azokat a hatásokat, melyek az eredményeket torzíthatják.
c) Az evidenciapiramisban alacsonyan helyezkedik el.
d) Gyorsan elkészíthető.

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekorvostarsasag.hu.

TALLÓZÓ

Az emulgeálószerek károsan hatnak a bél mikrobiomra, hajlamosítanak colitis és metabolikus szindrómára

Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome

Benoit Chassaing, Omry Koren, Julia K. Goodrich, Angela C. Poole, Shanthi Srinivasan, Ruth E. Ley & Andrew T. Gewirtz. Nature 519, 92–96 (05 March 2015) doi:10.1038/nature14232

Béres Nóra Judit
Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika (Igazgató: Szabó Attila dr.)

Az utóbbi időben egyre nagyobb jelentőséget tulajdonítanak a mikrobiom-gazdaszervezet egyensúlyának egyes krónikus betegségek, így a gyulladásos bélbetegségek patomechanizmusában. A munkacsoport azt vizsgálja, hogyan befolyásolják ezt az egyensúlyt az emulgeálószerek (karboximetilcellulóz, poliszorbát 80). Az emulgeálószerek vad típusú és IL10 -/- colitises egérmodellben csökkentették a nyálkahártyát a bélbaktériumoktól védő nyáknak a mennyiségét, illetve ezáltal csökkent a nyálkahártya és a baktériumok közti távolság, megnőtt a bakteriális transzlokáció. Összességében a baktériumok száma nem változott, azonban nőtt a nyálkahártya adhezív fajok mennyisége, csökkent a bakteriális diverzitás, csökkent a protektív, míg nőtt a proinflammatorikus fajok mennyisége. Az egérmodellben nőtt az emulgeálószerek hatására a colitis incidenciája, súlyossága mind makro-, mind mikroszkóposan.

Összességében elmondható, hogy ezek a szerek megzavarják a nyák barrier védő funkcióját, amely tényezők szerepet játszhatnak a gyulladásos bélbetegségek patomechanizmusában.

Epekövesség gyermekkorban. Hazai tapasztalatok

Gallstones in childhood. The Hungarian experience

Guthy Ildikó dr.[1], Nagy Rita dr.[1], Alchihabi Nidal dr.[1], Szalóki László dr.[1], Sutka Melinda dr.[2], Dezsőfi Antal dr.[3]

[1]Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház Jósa András Oktatókórház

[2] DE KK Gyermekgyógyászati Intézet

[3] Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

E-posta: dezsofi.antal@med.semmelweis-univ.hu

Noha az epekövesség ritka kórképnek számít gyermekkorban, prevalenciája fokozatos emelkedést mutat az elmúlt években. Ezt részben a hasi ultrahangvizsgálat elterjedése, részben pedig a kövek kialakulására hajlamosító tényezők gyakoribbá válása magyarázhatja. Életkor szerint egy kisebb csúcs figyelhető meg csecsemőkorban, illetve fokozatosan növekszik az incidencia tinédzserkortól.

Az esetek 20–30%-ában krónikus hemolízis, 40–50%-ban egyéb (nem-hemolitikus) hajlamosító tényező azonosítható, míg 30–40%-ban idiopathiás formát találunk (1).

A gyermekek mintegy felénél jelentkeznek típusos tünetek (jobb felső quadrans, illetve epigastrialis fájdalom, hányinger, dyspepsia), 20–30%-ban nemspecifikus hasi panaszok észlelhetők, 5–10%-ban pedig az epekövesség szövődménye (cholecystitis, cholangitis, pancreatitis) hívja fel a figyelmet epekő jelenlétére. Az aszimptomatikus forma aránya gyermekkorban közel 20%.

A csecsemőkori formára jellemző a tünetmentesség nagyobb aránya, komplikációk ritkább előfordulása és a panaszok (sárgaság, acholiás széklet, hasi fájdalom) spontán oldódása (35–60%) (2).

A *diagnosztika* gold standardja a hasi ultrahangvizsgálat, amelynek szenzitivitása epehólyag-kövesség esetén 95%.

A terápiát elsősorban a tünetek jelenléte határozza meg. Aszimptomatikus formában időszakonkénti klinikai és ultrahangos követés javasolt; csecsemőkorban pedig még choledocholithiasis esetén is az obszerváció preferált a műtéti megoldással szemben.

Szimptomatikus epekövesség esetén *laparoszkópos cholecystectomia (LC)* végzése szükséges. Bár az ursodeoxycholsav a tüneteket hatékonyan csökkenti, alkalmazása tünetes esetekben a kövesség visszatérésének magas aránya miatt kerülendő. Krónikus hemolízissel járó kórképekben profilaktikus epehólyag-eltávolítás indokolt lehet.

A Szabolcs-Szatmár-Bereg megyei Jósa András Oktatókórházban 2010 és 2014 között összesen 86 beteget kezeltünk epekövesség miatt. A betegek közül 63% konzervatív kezelésben részesült, míg 37%-ban LC történt.

A konzervatív kezelésben részesült betegek nemi megoszlása azonos volt. Életkoruk szerint 13 beteg 1 év alatti, 15 beteg 15 év feletti volt. Kísérő betegségként koraszülöttség, aortastenosis, encephalitis, sepsis, sphaerocytosis, Down-szindróma, cisztás fibrosis és teljes parenteralis táplálás igazolódott. Ursodeoxycholsav kezelésben a betegek 65%-a részesült, közülük 20%-ban volt eredményes a kezelés.

A 32 operált beteg közül 5 fiú és 27 leány volt, a betegek 84%-a 10 év feletti volt. A rizikófaktorok közül leggyakrabban koraszülöttség, perinatalis hypoxia, obesitás, vesekövesség és összetett szívhiba fordult elő. Az operált fiúk 75%-a, míg a lányok 44%-a volt elhízott.

A panaszok jelentkezése és a műtét közötti eltelt idő 2 hét és 15 év között volt. Műtétre cholecystitis, akut pancreatitis, ismétlődő epeköves rohamok, valamint a kövek növekedése miatt került sor. A betegek 40%-a az első tünetek jelentkezése után kevesebb mint 3 hónappal műtétre került, közel 20%-uk viszont több mint 10 évvel a diagnózis felállítása után lett megoperálva. Két betegünknél a műtét előtt akut pancreatitis miatt ERCP és kőeltávolítás történt. A műtött betegek közül 15% részesült ursodeoxycholsav terápiában 3-12 hónapig. A szövettani feldolgozás során malignus elfajulást egyetlen esetben sem találtunk. 1 betegnél tályog volt észlelhető. A többi betegnél krónikus gyulladást írt le a szövettan.

Irodalom

1. Poddar U Gallstone disease in children. Indian Pediatr. 2010 Nov ;47(11):945-53.
2. Jeanty C, Derderian SC, Courtier J, Hirose S. Clinical management of infantile cholelithiasis. J Pediatr Surg. 2015 Aug; 50(8):1289-92. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.10.051. Epub 2014 Nov 20.

Veleszületett anyagcsere-betegségek újszülöttkori szűrése

Newborn screening for inborn errors of metabolism

Zsidegh Petra dr.
Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest (Igazgató: Szabó Attila dr.)
E-posta: zsidegh.petra@med.semmelweis-univ.hu

A veleszületett, azaz genetikai eredetű anyagcsere-betegségek közé az intermedier anyagcsere útvonalainak zavarai tartoznak, melyeket ezen anyagcsereutak valamelyik enzimének hibás működése okoz. A szénhidrátok, fehérjék vagy zsírok lebontási folyamatának zavara toxikus vagy nemkívánt szubsztrát felhalmozódásához vezet, vagy néha a megszakadt anyagcserekör a szervezet számára nélkülözhetetlen termék hiányát eredményezi. Ezek a veleszületett defektusok anyagcserekrízishez, akár halálhoz vezethetnek, vagy a súlyosan érintettekben irreverzíbilis testi vagy értelmi fogyatékosságot okozhatnak már kora gyermekkorban.
Az abnormális biokémiai folyamatok jellegzetes molekuláris markerei tömegspektrometriával (MS/MS) detektálhatóak. A tömegspektrometria egy olyan elemző technika, melynek segítségével a molekuláris tömeg-töltés arány alapján direkt módon tudunk ionokat azonosítani és mennyiségileg is meghatározni. Ezen módszer segítségével nagyszámú veleszületett anyagcsere-betegségre jellemző aminosav- és acil-karnitin-metabolitot tudunk gyorsan és automatizáltan analizálni.
A veleszületett anyagcsere-betegségek *szűrését* az újszülött célcsoport korai észlelésére és a preventív terápia mihamarabbi bevezetésére használjuk, ugyanis az említett anyagcsere-defektusokat még a tünetek megjelenése előtt észlelve és az esetleges krízishelyzeteket célzottan kezelve, a halál elkerülhető és a súlyos szervi károsodás kifejlődése megelőzhető.
A világon az 1960-as években kezdték szűrni elsőként a *phenylketonuria* (PKU) örökletes aminosav-anyagcsere-betegséget. *Robert Guthrie* ekkor fejlesztett ki azt az egyszerű és hatékony tesztet, mellyel újszülöttek sarokszúrásával szűrőpapírra nyert beszárított vércseppből meg tudta határozni a vér fenilalaninszintjét. Doktor Guthrie azért dolgozott igen intenzíven ezen a teszten, mert az 1950-es évektől már ismertté vált, hogy PKU-s betegekben alacsony fenilalanintartalmú diétával a neurotoxicitás részben csökkenthető, de a terápia csak azokban az esetekben volt kifejezetten hatásos, ahol még nem alakult ki az irreverzíbilis agykárosodás. Célja az volt, hogy röviddel a megszületés után azonosítsa a PKU-s betegeket, akiknél így a kezelés korai megkezdésével megelőzhető az idegrendszeri szövődmény kialakulása és progressziója.
Az 1970-es években – hazánkban 1982-től – az újszülöttkori tömegszűrés kiegészült egy újabb vizsgálattal, mellyel a hypothyreosis okozta *kretenismus* is megelőzhetővé vált. A szűrt betegségek számának ugrásszerű növekedése az elmúlt 15 évben figyelhető meg, a korábban már említett tömegspektrometriás mérőmódszer vércseppmintára való hatékony alkalmazásával. A populáció szintű szűrés alapelveit a WHO 1968-ban fektette le, az újszülöttkori szűrővizsgálatok kritériumrendszerét *Wilson* és *Junger* fogalmazták meg. Magyarországon 2007 októberében vezették be az újszülöttek kötelező kiterjesztett anyagcsere szűrővizsgálatát. A szűrést és gondozást azóta két országos központban, Budapesten, az I. Sz. Gyermekklinikán és Szegeden, a Szegedi Tudományegyetem Gyermekgyógyászati Klinikáján végzik. Az 1990-es évektől négy betegségre: a *galactosaemiára*, a *biotinidáz*-hiányra, a *phenylketonuriára* és a *hypothyreosisra* tesztelték a 2007 október előtt születetteket. A felsorolt négy betegség mellett aminosav-anyagcsere-zavarokkal, organikus aciduriákkal és a zsírsav-oxidációs és karnitintranszport-zavarokkal bővült a szűrt örökletes metabolikus betegségek köre, így jelenleg 26 örökletes anyagcsere-betegségre szűrünk. A szűrésre alkalmasnak ítélt betegségek száma országonként eltérő. Az USA-ban államonként változó számú – legkevesebb 29, legtöbb 59 félegenetikai és metabolikus betegségre szűrnek, az Egyesült Királyságban idén bővült 9-re, Ausztráliában például 25, míg a délkelet-európai országokban (pl. Románia, Szerbia) 1 vagy 2 a szűrt betegségek száma. Ennek hátterében tudományos alaposság, technikai, financiális és gyakorlatias megfontolások állnak, azzal a közös céllal, hogy az adott ország lakosságának egészségét hatékonyan javítsák populációs és egyéni szinten is. Míg a szűrés bevezetésekor kritérium volt a betegség természetes kórlefolyásának ismerete, ma már azt is beláthatjuk, hogy a szűréssel is bővülnek az egyes betegségekkel kapcsolatos ismereteink.

A veleszületett anyagcsere-betegségek megértéséhez nélkülözhetetlen a mögöttes, adott anyagcsereútra jellemző molekuláris és biokémiai patológia alapos, minden részletre kiterjedő ismerete. Ugyanakkor ritkaságuk és klinikai, illetve genetikai heterogenitásuk rendkívül nehézzé teszi a megismerésüket. Mégis, mivel sok ritka betegség pozitív kimenetelének kulcsa a korai és gyors diag-

1. táblázat: A kiterjesztett újszülöttkori szűrővizsgálat kórképei

2007 októberéig szűrt betegségek	2007 októberétől tömegspektrometriás vizsgálattal kiterjesztett szűrt betegségek	
Endokrin és egyéb anyagcsere-zavarok	**Aminoacidopathiák**	**Zsírsav-oxidációs és karnitintranszport-zavarok**
Galactosaemia	Tyrosinaemia 1-es és 2-es típus (Tyr I, II)	Rövid szénláncú acil-CoA-dehidrogenáz-hiány (SCAD)
Biotinidázhiány	Jávorfaszörp betegség (MSUD)	Közepes szénláncú acil-CoA-dehidrogenáz-hiány (MCAD)
Hypothyreosis	Homocystinuria	Hosszú szénláncú hidroxiacil-CoA-dehidrogenáz-hiány (LCHAD)
Phenylketonuria (PKU)	Citrullinaemia 1-es típus (ASS)	Nagyon hosszú szénláncú acil-CoA-dehidrogenáz-hiány (VLCAD)
	Arginoszukcinát-aciduria (ASL)	Multiplex acil-CoA-dehidrogenáz hiány (GA II)
	Glutársav aciduria 1-es típus (GA I)	Karnitinfelvétel zavara (CUD)
	Propionsav-acidaemia (PA)	Karnitin-palmitoil-transzferáz-hiány 1-es és 2-es típus (CPT I, II)
	Metilmalonsav-acidaemia (MMA)	Izovaleriánsav-acidaemia (IVA)
	3-Metilkrotonil-CoA-karboxiláz-hiány (3MCC)	Béta-ketotioláz-hiány
	3-Hidroxi-3-metilglutaril-aciduria (HMG)	Multiplex karboxiláz-hiány (MCD)

nózis, reméljük, hogy az „anyagcsere sarok" olvasói segítségünkre lesznek majd abban, hogy az örökletes anyagcsere-betegek diagnózisa minél hamarabb megszülessen.

Irodalom

Blau N: Physician's Guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases, Springer 2014

TALLÓZÓ

Infliximab-koncentráció, infliximab-ellenes antitestek és az aktivitás közötti kapcsolat Crohn-betegségben

The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease

Vande Casteele N, et al. Gut 2015; 64:1539–1545.

Orava Fanni
Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika (Igazgató: Szabó Attila dr.)

A tanulmányban az infliximab- (IFX) koncentráció, infliximab-ellenes antitestek (ATI) és CRP-szintek közötti összefüggéseket vizsgálták. Elsőként céljuk volt meghatározni azt a fenntartó kezelés alatti minimális infliximab-plazmakoncentrációt, ami a legjobban korrelál a CRP által meghatározott remisszióval (CRP ≤5mg/l). Második céljuk a CRP- és IFX-koncentráció, valamint az ATI jelenlét kapcsolatának vizsgálata 4 alcsoportban, melyeket a szérum IFX minimális plazmaszint, illetve ATI jelenlét alapján határoztak meg. Továbbá meg kívánták határozni, hogy az ATI-koncentráció a betegség aktivitásának jelzője-e, függetlenül az IFX minimális plazmakoncentrációjától.
A vizsgálatban összesen 1487 szérummintát vizsgáltak meg 483 olyan pácienstől, akik fenntartó infliximab kezelésben részesültek és korábban az alábbi négy klinikai vizsgálatban részt vettek: COMMIT trial, Leuven transient ATI study, Canadian multicentre study és a Leuven antimetabolite withdrawal study.

Eredményeikben erős fordított arányosságot találtak az IFX minimális plazmakoncentráció és CRP által meghatározott remisszió között. ROC analízis segítségével meghatározták a betegség aktivitását jelző IFX minimális plazmaszintet, mely értéke ≤2,79μg/ml. Erős korreleációt találtak a ATI jelenléte és az aktív betegség valószínűsége között. ≥3,15 μg/ml volt az az ATI-koncentráció, ami a legjobban asszociált az aktív betegséggel. Kimutatták, hogy az ATI jelenléte független prediktora az aktív betegségnek. Úgy gondolják, még az ATI kis koncentrációja is negatívan befolyásolja az IFX hatékonyságát a megfelelő terápiás minimális plazmakoncentráció ellenére.

Célzott géncsendesítés siRNS interferenciával

Targeted gene silencing by siRNA interference

Lippai Rita dr.*[1], Sziksz Erna dr.*[1,2], Rokonay Réka dr.[1], Pap Domonkos[1], Veres-Székely Apor[1,2], Fekete Andrea dr.[3], Szabó Attila dr.[1,2], Vannay Ádám dr.[1,2]

[1] Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

[2] MTA-SE, Gyermekgyógyászati és Nephrológiai Kutatócsoport, Budapest

[3] MTA-SE, Lendület Diabétesz Kutatócsoport, Budapest

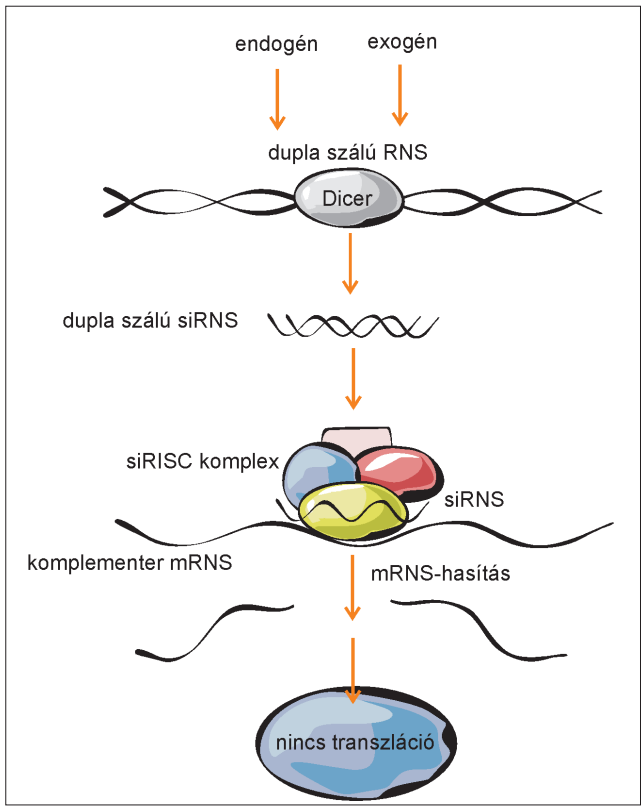
* Lippai Rita dr. és Sziksz Erna dr. egyenrangú elsőszerzők

E-posta: vannay.adam@med.semmelweis-univ.hu

A géntechnológia rohamos fejlődésének köszönhetően egyre elterjedtebbé vált a mesterséges géncsendesítés vagy más néven knock-down technika, mely jelentősen különbözik az adott gén genomból való teljes kiiktatását célzó knock-out módszerektől. A célzott géncsendesítés lényege egy adott gén RNS vagy fehérje szintű kifejeződésének *in vitro* sejtkultúrában, illetve *in vivo* kísérleti állatokban történő specifikus gátlása. Míg a knock out eljárás következtében a teljes génhiány miatt egyáltalán nincs génexpresszió, géncsendesítést követően továbbra is megfigyelhető egy alacsonyabb mértékű kifejeződés. A technika ily módon lehetővé teszi olyan esszenciális gének szerepének vizsgálatát is, melyek knock-out formában letálisak. A csendesítés a transzkripciótól a transzlációig több szinten is lehetséges, azonban az egyik leggyakrabban alkalmazott módszer az RNS-szintű géncsendesítés, azaz RNS interferencia (RNSi).

A legtöbb géncsendesítő eljáráshoz hasonlóan az RNSi jelensége is természetes szabályozó folyamatok mechanizmusán alapszik. Az 1990-es években megfigyelték, hogy a növények olyan RNS-dependens RNS-polimerázzal rendelkeznek, mely képes a hasított RNS részeit kiegészíteni. Így a templát szaporodhat, és növényi plazmodezmákon keresztül szétterjedve olyan szisztémás RNSi választ indukálhat, mely az idegen gének expressziójának gátlásához vezet, és ily módon védi a gazdaszervezetet a vírusfertőzésekkel szemben (1). A későbbiek folyamán hasonló jelenséget mutattak ki a *Caenorhabditis elegans* fonálféregben (2), a közelmúltban pedig bizonyították a funkcionális antivirális RNSi reakcióút létezését emlős sejtekben is (3, 4).

A természetes RNSi egyik formája az mRNS transzkripció gátlása kis interferáló (si)RNS-ekkel. Az siRNS-ek rövid, 19-23 nukleotid hosszúságú RNS fragmentek, melyek szintézisét a sejtmagban egy specifikus ribonukleáz, a Drosha nevű protein komplex indítja el, majd a citoplazmában található Dicer terminálja rövid dupla szálú RNS-eket képezve (5). Az így keletkezett siRNS belép az RNS-indukált csendesítő komplexbe (RISC). A RISC magját alkotó specifikus Argonaute endonukleáz a duplaszálú siRNS egyik szálát stabilan megköti siRNS-RISC (siRISC) komplexet képezve, a másik szálat viszont elengedi. Ezt követően a siRISC komplex kapcsolódik az siRNS-sel komplementer mRNS-hez, melyet az Argonaute endonukleáz elhasít. Ily módon a célmolekula protein szintézise gátlódik, a funkcióját vesztett mRNS-t pedig celluláris nukleázok teljesen degradálják *(1. ábra)*.



1. ábra: Géncsendesítés siRNS interferenciával. A kis interferáló (si)RNS-t tartalmazó RNS-indukált csendesítő komplex (siRISC) az mRNS hasításának következtében gátolja a célmolekula szintézisét.

A természetes RNSi jelensége alapján többféle mesterséges géncsendesítő eljárást dolgoztak ki, melyek során szintetikusan létrehozott oligonukleotidokat vagy nukleinsav-származékokat alkalmaznak, melyeket leggyakrabban plazmidok segítségével juttatnak be a sejtekbe (6). Ezek közül az egyik legelterjedtebben alkalmazott technika az siRNS-ek segítségével végzett poszt-transzkripcionális géncsendesítés.

Az RNSi-t széles körben alkalmazzák az alapkutatásban a molekuláris biológia területén, és potenciális terápiás felhasználása miatt a gyógyszeripar is jelentős érdeklődést mutat a géncsendesítési eljárások iránt. A nukleotidanalógok fejlesztése azonban meglehetősen bonyolult feladat a testi sejtekbe juttatásuk során fellépő nehézségek, valamint a nem kívánt mellékhatások (pl. gyulladásindukció) miatt. Stabilitásuk, nukleázokkal szembeni rezisztencia készségük viszont kémiai módosításokkal hatékonyan fokozható. Napjainkban több antiszensz RNS-származék is a klinikai kipróbálás fázisában tart. Ilyen például a Fomivirsen (Vitravene), melynek nukleotid szekvenciája komplementer a citomegalovírus azonnali korai gén 2 (IE2) mRNS transzkriptjának szekvenciájával és géncsendesítő tulajdonsága révén antivirális hatású. A Mipomersen (Kynamro) az apolipoprotein-B csökkentő hatása miatt elfogadott terápiás lehetőség a familiaris hypercholesterinaemia kezelésére (7).

Köszönetnyilvánítás:
A közlemény az OTKA K108688, K105530, PD105361 és az LP2001-008/2015 pályázatok támogatásával valósult meg.

Irodalom

1. Napoli C, Lemieux C, Jorgensen R.: Introduction of a Chimeric Chalcone Synthase Gene into Petunia Results in Reversible Co-Suppression of Homologous Genes in trans. Plant Cell. 1990; 2(4):279-289.
2. Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, Driver SE, Mello CC.: Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in Caenorhabditis elegans. Nature. 1998; 391(6669):806-11.
3. Maillard PV, Ciaudo C, Marchais A, Li Y, Jay F, Ding SW, Voinnet O. Antiviral RNA interference in mammalian cells. Science. 2013; 342(6155):235-8.
4. Li Y1, Lu J, Han Y, Fan X, Ding SW. RNA interference functions as an antiviral immunity mechanism in mammals. Science. 2013; 342(6155):231-4.
5. Nicholson AW: Function, mechanism and regulation of bacterial ribonucleases. FEMS Microbiol Rev. 1999; 23:371-390
6. Elbashir SM, Harboth J, Lendeckel W, Yalcin A, Weber K, Tuschl T:Duplexes of 21-nt RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells.Nature. 2001; 411:494-498.
7. Nyitray L: Géntechnológia és fehérjemérnökség, 2013. Eötvös Loránd Tudományegyetem

Útravaló tudnivaló

- A célzott géncsendesítés egy kiválasztott gén expressziójának specifikus gátlása. Az RNS-szintű géncsendesítés vagy RNS interferencia egyik lehetséges módja az mRNS transzkripció gátlása kisméretű interferáló RNS-ekkel. Az RNS interferencia alapú terápiás eljárások alkalmasak lehetnek különböző betegségek kezelésére.

Tesztkérdések

1. Milyen mechanizmussal gátolja a fehérjeszintézist az siRNS? (Csak egy helyes megoldás található a válaszok között.)

a) Gátolja a transzkripciót.
b) Kötődik az mRNS-hez, ezért nem következik be a transzláció.
c) Hatására mRNS-hasítás következik be.
d) Az mRNS-szintézist gátolja.
e) Tripla hélixet képez a DNS-sel.

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekorvostarsasag.hu.

„Jelek” a gyermekradiológiában

Signs in pediatric radiology

Az elmúlt hónapokban a „Gyermekgyógyászat”-ban „Képalkotó vizsgálatok” címmel egy-egy modalitás rövid bemutatásával, néhány fontos kórképben a javasolt, legkevésbé invazív diagnosztikai sorrend ismertetésével foglaltuk össze a régebbi és a legújabb, legkorszerűbb képalkotó lehetőségeket. Induló új rovatunkban a leletekben gyakran használt „jelekre” szeretnénk felhívni a figyelmet. A leletek fogalmazásában, értékelésében elengedhetetlen egymás kifejezéseinek pontos értelmezése. A radiológusok régóta használják egy-egy kép-jelenség meghatározására a „jel” definíciót, a röntgenben használtak jelentős része széles körben ismert, de az újabb modalitásokkal (CT, MR, ultrahang) észlelt eltérések rövid leírása nem feltétlenül értelmezhetők a klinikusok számára. Reméljük a rövid, jellemző képpel, néhány szóval kiegészített bemutatások felkeltik az olvasó érdeklődését, tetszését.

Kis Éva dr.
Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekklinika, Budapest
E-posta: kiseva2009@gmail.com

Ép thymus – „vitorla” jel

Az ép thymus lebenyek egy, vagy mindkét oldalon láthatók az újszülött, a csecsemő mellkasfelvételén, általában hároméves korig. A lebeny gyakran „vitorlá”-ra emlékeztet. Élesen kirajzolódik a lebeny széle, nem diszlokálja a tracheát.

„Versenyvitorla” (spinnaker) jel

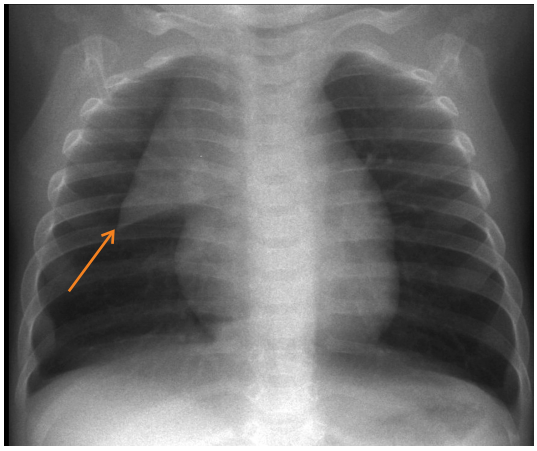
Pneumomediastinumot jelez. A thymus lebenye(i) lateral és felfelé helyezettek, versenyvitorlára emlékeztetően megemelkedtek, a szívtől és a mediastinumtól levegő választja el.

„Folyamatos rekesz” jel

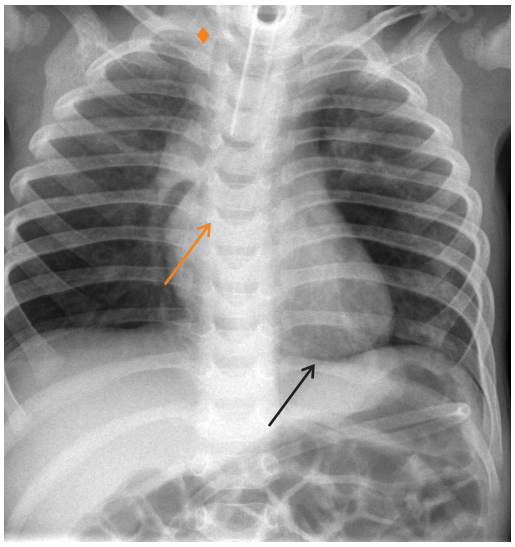
Ha rekesz felett szabad levegő látható, pneumomediastinumot vagy pneumopericardiumot jelez, ha a rekesz alatt, pneumoperitoneumot. Normális esetben a rekesz medialis része nem rajzolódik ki élesen.

„Mély sulcus” jel

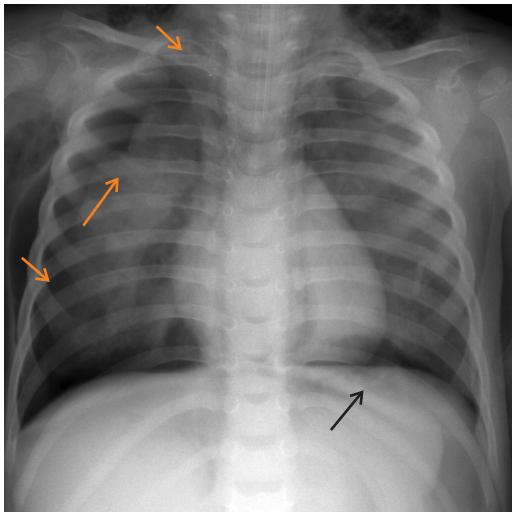
Megjelenése a fekvő mellkas röntgenfelvételen pneumothoraxot jelez, nemritkán annak egyetlen jele. Ilyenkor a levegő elöl, basalisan látható, a costophrenicus szög kórosan mély, a pleuralis levegő lateralisan gyűlik meg.



Jobb oldalon éles szélű, kontúralkotó thymus. **„Vitorla” jel** (↗) – ép thymus



A thymus jobb lebenye megemelt (↗), alatta és paracardialisan levegő látható: **„versenyvitorla” jel**. A nyakon subcutan emphysema (♦) látható a tracheakanüllel rendelkező gyermeknél. A bal rekesz felett **„mély sulcus” jel** (↗)



AP mellkas felvételen jobb oldalon ptx (↘), bal oldalon **„folyamatos rekesz” jel** (↗), a nyakon és jobb oldalon subcutan emphysema (↘).

Intervenciós radiológia a gyermekgyógyászatban

Doros Attila dr.
Semmelweis Egyetem Budapest, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Radiológia (Igazgató: Máthé Zoltán dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Doros Attila dr.
1082 Budapest, VIII. Baross u. 23-25.
E-posta: attiladoros41@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS Hazánkban az intervenciós radiológia, művelőinek mindennapi munkája ellenére, nem tölti be azt a szerepet, amit a fejlettebb egészségüggyel rendelkező országokban. Fokozottan igaz ez, ha gyermekek betegségeiről van szó. Ezen összefoglaló feladata, hogy ízelítőt adjon a lehetőségekből, segítsen abban, hogy egy adott klinikai probléma esetén felmerüljön a minimálisan invazív megoldás lehetősége. Néhány – mindennapokban gyakrabban előforduló – területet részletesebben, másokat csak említés szintjén ismertetünk. A gyermekek a megszokottól sokszor eltérő, de igényes eszközparkot, berendezéseket igényelnek, megfelelő aneszteziológiai háttérrel. Az előkészítés és utógondozás egyaránt fontos. Mindez rámutat arra, hogy centrumok létrehozása, célirányos képzés, konzultációk, munkacsoportok kialakítása alapvetően szükséges a fejlődéshez.

KULCSSZAVAK intervenciós radiológia; embolizáció; abláció; drenázs; biopszia

Az orvoslás egyik legjobban fejlődő ága az intervenciós radiológia. Eredményei megközelítik, sokszor meg is haladják a „hagyományos", gyógyszeres és sebészi jellegű kezeléseket, és számos terápiás protokollba illeszkednek kiegészítő vagy domináns jelleggel. Előnyeik közé tartozik, hogy nem vagy alig terhelik a betegeket, akik szinte azonnal és teljes mértékben mobilizálhatók, és a beavatkozások többsége akár gyakran is ismételhető. Alkalmazásukkal nagyobb, sebészi beavatkozások válthatók ki, gyógyszeres kezelések eredményessége javítható, illetve a betegek állapota, teherbíró képessége emelhető, mely további kezelésekhez adhat tartalékot, időt. Igaz ez felnőtt és gyermek betegekre egyaránt, de gyermekek esetében e módszereket ritkábban, eltérő indikációkkal, módosított eszközparkkal és felkészültséggel alkalmazzák. Ez a munka nem foglalkozik a neurológiai intervenciókkal, csak megemlíti azok kiemelt fontosságát (1). Remélem, ez az összefoglalás megismerteti az olvasót a lehetőségekkel, a különbözőségekkel és a hazai helyzettel.

Az intervenciós radiológia teljes jogú szubspecialitás, saját, jól lefektetett szabályai vannak. Ezek közül kiemelném, hogy csak megfelelő körülmények között „illik" az ide tartozó beavatkozásokat elvégezni. Fokozott jelentősége van mindennek a gyermekeken végzett beavatkozásoknál: a sterilitási szabályok, a megfelelő képalkotó-vezérlő berendezés, ágy, fűtési és sugárvédelmi lehetőségek, a speciális eszközök mellett igen fontos szerepet kap a gyermek-aneszteziológia – ettől csak nagy körültekintéssel megválasztott esetekben lehet eltekinteni (2).

Az invazív diagnosztikai munka minden esetben az indikációk elemzésével kezdődik – feltételezve, hogy valós vagy virtuális csapat áll rendelkezésre, akik ismerik és képesek végrehajtani a szükséges beavatkozásokat. Általános szabály: törekedni kell arra, hogy neminvazív, lehetőleg ionizáló sugárzást nem igénylő módszerek alkalmazásával minél pontosabb diagnózishoz jussunk, melynek alapján terápiás terv állítható fel (3). Invazív diagnosztika csak ezek sikertelensége esetén, a beavatkozás bevezetéseként fogadható el – kivételt képez a biopszia, citológiai mintavétel. Az indikáció felállításának része a más, hagyományos, vagy ritkán alkalmazott (esetleg akár „off label") módszerek számbavétele, a komplex, több metódust kombináló kezelések lehetőségének és ideális sorrendjének megállapítása és a kockázat-nyereség elemzés. A *terápiás terv* felállításához tartozik a beteg és hozzátartozók részletes, szóbeli és írásbeli tájékoztatása – a beavatkozásokról és az alternatívákról, valamint a kezelés elmaradásának kockázatáról egyaránt – és a beleegyező nyilatkozatok kitöltése. Szükséges a beteg előkészítéséről gondoskodni és az utókezelést, kontrollvizsgálatokat is meg-

szervezni – és mindezt jól dokumentálni. A beavatkozások egy része 4-6 órás perioperatív obszervációt igényel, többségük esetében javasolt a hospitalizáció – ezt is figyelembe kell venni a beavatkozások idejének tervezése, az időpontok és obszerváció szervezése során.

Invazív diagnosztika – biopszia, aspiráció

Radiológiáról, intervenciós radiológiáról lévén szó, itt csupán a perkután mintavételeket említjük. A fent már általánosságban tárgyalt indikációkat nem részletezve tovább annyit érdemes kiemelni, hogy képalkotó diagnosztikai és egyéb módszerekkel nem diagnosztizálható betegségek esetén, bizonyos onkológiai és immunológiai megbetegedések esetén – beleértve a transzplantáció utáni állapotokat is – és bármely egyéb esetben, ha a multidiszciplináris szakértői csoport úgy dönt, végezhető mintavétel. Nem érdemes általában biopsziát venni olyan elváltozásból, mely miatt mindenképpen műtétet terveznek. Amennyiben az indikációt sikerült felállítani, a döntés megszületett, a mintavételt végző (radiológus vagy más, kellően képzett szakember) feladata, hogy megvizsgálja, lehetséges-e azt elvégezni. Milyen módszerrel látható a képlet, elérhető-e az a technika, létezik-e olyan biztonságos út – szúrcsatorna –, melyen a mintavételi tű odavezethető? Milyen mintavételi mód alkalmazható biztonságosan? Például, esetenként a vékonytűs, aspirációs citológia tekinthető csak biztonságosnak – ilyenkor megfontolandó, hogy az adott feltételezett kórképben megfelelő információ várható-e néhány nyert sejttől. Kérdés az is, hogy a mintát feldolgozó, értékelő patológus mit kér – hiszen, ha már invazív módszerhez folyamodtunk, arra kell törekednünk, hogy ne kelljen a mintavételt megismételni.
A legegyszerűbbnek tartható módszer elemzése kapcsán – tehát itt és most – érdemes áttekinteni az alvadási paraméterek témakörét. A protokollok a rutinszerű kontrollt nem tartják szükségesnek, csak olyan esetben, amikor ismert, vagy gyanítható az alvadászavar. A gyermek életkorát minden esetben figyelembe kell venni a különböző korban eltérő normálértékek miatt, de általánosságban elmondható, hogy ha az alvadást befolyásoló betegség, vagy gyógyszer szedése nem áll fenn, akkor 1,5 alatti INR és 50 000 G/l feletti thrombocytaszám tekinthetők minimálisan elfogadható értékeknek. Ettől kivételes esetekben lehet eltekinteni. A megfelelő előkészítés része az alvadási paraméterek korrigálása – ez ma már a beavatkozás idejére célzottan csaknem minden esetben lehetséges, de igen költséges lehet; mérlegelni szükséges ilyen szempontból is.

Folyadékgyülemek, tályogok punkciója, drenázsa

A talán leggyakrabban és legeredményesebben alkalmazható módszer gyermekeken, szinte minden szervrendszer esetében hasznos eljárás. Drenázs és aspiráció egyaránt végezhető: drenázs esetén a behelyezett katéter tartósabban benn marad, aspirációt vagy tűvel, vagy katéterrel végezhetünk, de mindkét esetben a beavatkozás végén az eszköz eltávolításra kerül. Érdemes méret és folyadék-sűrűség alapján dönteni: 3 cm-nél nem nagyobb folyadékok esetében a konzervatív kezelés és/vagy aspiráció elegendő lehet.
Főbb indikációk:

- befertőződött folyadékgyülem
- ismeretlen eredetű folyadék eredetének keresése
- tüneteket okozó folyadékgyülem

Megfontolást igényelnek a multilokuláris folyadékgyülemek, tályogok, a Crohn-betegség nyomán kialakult folyadékgyülemek, a nekrotizált-infektált tumorok, és általában az olyan kollekciók, ahol a kialakulásukat okozó tényezők (még) nem szűntek meg. Jó indikációknak tekinthetők a periappendicularis tályogok, a posztoperatív folyadékgyülemek, empyemák és tüdőtályogok, infektált üregek és cysták, lágyrész- és csontfertőzések, elfertőződött lymphaticus vagy cystás malformációk (gyakran csak átmeneti megoldásként, a beteg állapotának javításáért). Kérdés, szükség van-e a beavatkozás előtt antibiotikus kezelésre? Közvetlenül a beavatkozás előtt adott antibiotikum valószínűleg nem fogja a tenyésztés eredményességét befolyásolni, de ha tartós antibiotikus kezelés előzi azt meg, célszerű 24-48 órás szünetet tartani a mintavétel/drenázs előtt.
Két alapvető és jól ismert technika alkalmazható: trokár és Seldinger szerinti drenázs. Előbbi gyors, egy lépésben történik, a biopsziához, aspirációhoz hasonlóan, és a felszínes, vagy könnyen elérhető, hígabb folyadékok esetén alkalmas, mivel traumatikusabb. Utóbbi a nehezebben elérhető, kockázatosabb drenázsok biztonságos elvégzését teszi lehetővé úgy, hogy a járat fokozatos tágításával nagyméretű katéterek is bevezethetők. A katéterek mérete az eredményes drenázs egyik fontos pontja. A legvékonyabb, ésszerűen használható katéterek 3-6F-esek, de 5F alatt csak különleges helyzetben van értelme drén bevezetésnek, mivel csak nagyon híg folyadékok kivezetésére van esély. 5-8 F-es katéterek trokár módszerrel is biztonságosan bevezethetők lehetnek. Sűrűbb folyadékok, tályogok kuratív szándékú drenázsához 8-14F-es drének lehetnek szükségesek. A modern fejlesztésű drénjeink vékony, de rugalmas falúak, nagy oldalnyílásokkal rendelkeznek, hajlékonyak. Többen prefe-

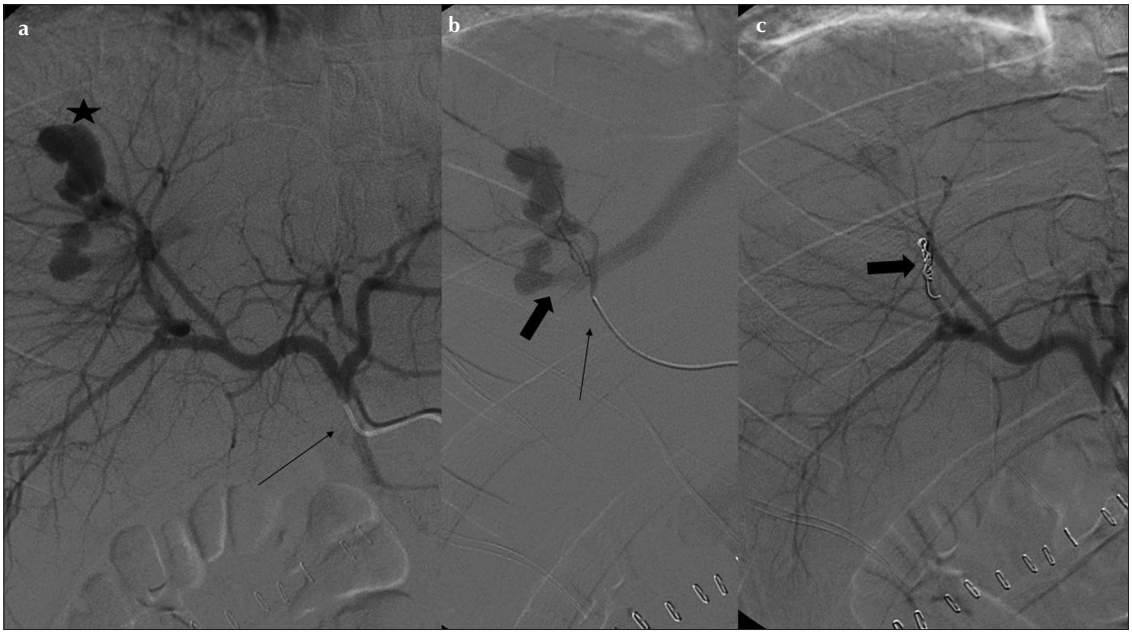
rálják, hogy a belsejükben végigvezetett erős fonallal a pigtail-vég fixálható legyen. Egy katéter maximálisan két hónapig tartandó benn, amennyiben közben funkciója nem károsodott. Ha tovább szükséges a drenázs, úgy a drént cserélni kell. A drenázs része a drénnel való törődés is – a kötés rendszeres cseréje, a bőr esetleges gyulladásának kezelése, a drén rendszeres – napi 2-3 alkalommal – öblítése (fiziológiás sóoldattal, antibiotikummal, jóddal stb.), és a kihozatal minőségének és mennyiségének kontrollálása. Eltávolítása többnyire akkor célszerű, ha a napi kihozatal 10 ml alá esik. Ideális, ha az az orvos távolítja el a drént, aki betette. Amennyiben a drén nem működik, konzultálni kell az azt betevő orvossal. Ha jó funkciójú drén mellett a klinikai tünetek nem szűnnek, ismételt képalkotó vizsgálatok szükségesek annak megállapítására, nincs-e újabb tényező, mely a tüneteket okozza (4).

Parenterális és sztómán keresztüli táplálás, vénás katéterezés

Magyarországon nem megszokott, de az intervenciós radiológia ezeken a területeken is segít. A – szűkületek, elzáródások, kollaterálisok miatt – nehezített centrális vénás katéterezés (8), tunellált katéterek és portok behelyezése számos országban intervenciós radiológiai feladat. Érdemes emlékezni rá, hogy egy jól felszerelt angiographiás labor eszközei, drótjai, katéterei, ballonjai nehéz anatómiai szituáció esetén is megoldást nyújthatnak, akár életet is menthetnek. A nyaki és femoralis vénák mellett a medencei, direkt cavalis vagy transhepaticus vénás katéterezés is lehetséges. Szintén kérhető intervenciós radiológus segítsége perkután gastrostoma, gastrojejunostoma és coecostoma behelyezése kapcsán (5).

Érmalformációk, egyéb ér eredetű eltérések intervenciós radiológiai kezelése

Az alábbi, ritkán előforduló kórképek kezelésével sporadikus a tapasztalat, esetismertetések, rövid esetszériák számolnak be a lehetőségekről és sikerekről. A beavatkozások indikációját valódi, ilyen irányú tapasztalattal bíró intervenciós radiológiai centrumban dolgozó szakembereknek kell elbírálni. Számos érmalformáció-típus kezelése kísérelhető meg minimálisan invazív módon. Alacsony áramlású, vénás malformációk szklerotizációja, a parenchymás szervek tüneteket okozó haemangiomái és a gyorsan áramló arteriovenosus malformációk (vele született és szerzett – pl. traumás – egyaránt) embolizációval *(1. ábra)* kezelhetők. A cystás fibrosis okozta tüdővérzések palliatív embolizációja életmentő beavatkozás, hasonlóképpen a gyermekekben ritka gastrointestinalis vérzéseké. Trauma okozta érsérülések, parenchymás szervsérülések okozta vérzések embolizációval jól kezelhetők – ma már a traumás lépruptura kezelésének szerves része az embolizáció, mely a lép megtartását lehetővé teszi. Ki kell térnünk itt arra a

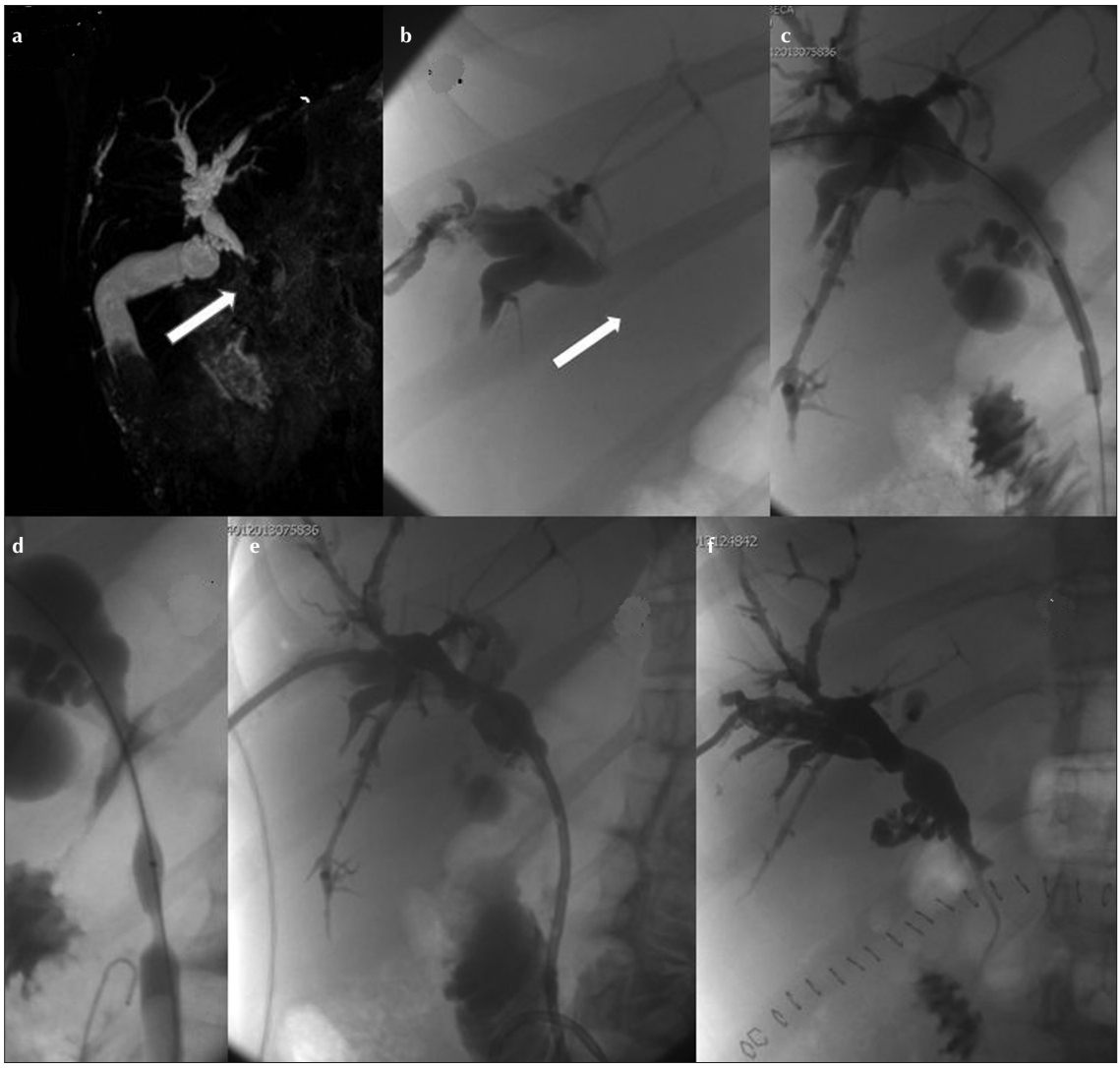


1. ábra: Traumás májruptura miatt kialakult intraparenchymalis pseudoaneurysma és arteriovenosus shunt embolizációja a: A. hepatica propria angiographia. A nyíl a katéter végét, a csillag a sérülést jelzi. b: Mikrokatéterrel sikerült a 7. szegmentumot ellátó sérült ágat katéterezni. A keskeny nyíl a mikrokatéter végét jelzi, a széles nyíl pedig a shunt vénás elvezetését. c: Mikrospirállal történt szuperszelektív embolizáció után a sérült terület már nem telődik. A széles nyíl az embolizációs spirálokat jelzi.

körülményre, hogy valódi modern baleseti centrum ma már magába foglalja a jól felszerelt, képzett személyzettel, széles eszközparkkal rendelkező intervenciós radiológiai labort. Indikált és eredményes lehet a hypersplenia kezelésében a parciális lépembolizáció, ez egyúttal – ha fennáll – a portális hypertensio tüneteit is enyhítheti. Májon és lépen keresztül is eljuthatunk a vena portae-rendszer lumenébe, így katéterezhetők a vérzést okozó portoszisztémás kollaterálisok. Szükség esetén TIPSS (transjugularis portoszisztémás shunt) is végezhető – az eszközök sikeres portapunkcióhoz való megfelelő módosításával. További, a portális hypertensio tüneteit csökkentő metódus a gastricus varixok embolizációja a splenorenalis shuntölés során megerősödött bal suprarenalis vénán keresztül. A ritka thromboticus, thromboemboliás szövődmények endovascularis mechanikus vagy kémiai thrombolysissel történő megoldása egyre nagyobb teret nyer – többek között az alsó végtagi mélyvénás thrombosis endovascularis kezelése indokolt esetben sikerrel végezhető. Ritka indikáció a renovascularis hypertonia, melyet fiatalkorban jellemzően a ballonos tágítással jól kezelhető fibromuscularis dysplasia okoz. Életkortól függően a punkció és katéterezés nehéz lehet, körültekintést, óvatosságot és lehetőség szerint ultrahangvezérlést igényel. Az ultrahang használata amúgy is preferálandó flexibilitása, mobilitása, magas térbeli felbontása és biztonságossága miatt (6).

Biliáris és endourológiai intervenciók

Perkután nephrostomia felnőttekben gyakran és eredményesen alkalmazott módszer akut, másképp-



2. ábra: Progresszív szkerotizáló cholangitis icterust és szepszist okozó szűkületeinek tágítása és drenázsa. a: Mágneses rezonancia cholangio-pancreatographia. A nyíl a szűk szakaszra mutat. b: Perkután cholangiographia (PTC) a szűk szakaszig (nyíl) mutat telődést. c-d: A szűk szakasz katéterezése után tágítás történt 5 mm-es és 8 mm-es ballonkatéterrel. e: Külső-belső drenázs katéter sínezi az epeutakat. f: A drén eltávolítása után szűkebb, de átjárható d: choledochus ábrázolódik. A beteg a szeptikus állapotból a drenázs segítségével meggyógyult, elektív hepaticojejunostomiára vált így lehetőség.

pen meg nem oldható ureterobstrukcióban. Pediátriai populációban is alkalmazható az eljárás. Az indikációk hasonlóak, az obstrukció okai részben különbözhetnek – leggyakrabban posztoperatív szűkületek, elzáródások állnak a háttérben. Az obstrukció mellett az infektálódás is előkelő helyen áll az indikációk között. Ultrahangvezérelt vékonytűs punkció után Seldinger-technikával a katéterezés és drénbevezetés biztonságosan kivitelezhető – később az érett járaton keresztül tágítás, stentelés, kőextractio egyaránt végezhető. Bár a punkció ultrahang-vezérelt, a katéter bevezetés és a további beavatkozások jó minőségű fluoroszkópiát, lehetőleg dedikált angiográfiás berendezést igényelnek. Újra meg kell említeni itt is a sugárterhelés minimalizálására való törekvést.
Veseátültetés után kialakult ureterszűkületek, varratelégtelenségek kezelhetők perkután drenázzsal, ballonos tágítással, stentbehelyezéssel.
Az epeutakat érintő – gyermekeknél ritka – kórképek szintén kezelhetők az intervenciós radiológiai módszerekkel. A perkután transhepaticus cholangiographia (PTC) és drenázs (PTD) megfelelő indikáció esetén, ultrahang- és röntgenvezérlés mellett, megfelelő eszközökkel és gyakorlattal biztonságos és eredményes. Az endoszkópos úton nem kezelhető obstrukciók, cholangitis, posztoperatív bilomák, epeútsérülések lehetnek az indikációk. Progresszív szklerotizáló cholangitis, májátültetés utáni szűkületek szintén kezelhetők ballonos tágítással, stent behelyezéssel *(2. ábra)*. Perkután kőeltávolítás is lehetséges. A beteg állapotát javító preoperatív drenázs válogatott esetekben alkalmazható. A beavatkozás lényegében nem különbözik a felnőtteknél végzettektől, a vékonytűvel történt primer punkció és az ehhez tartozó atraumatikus tágítók használata minimálisra csökkenti a szövődményeket.

Intervenciós onkológia

Az eddig tárgyalt módszerek részben lefedik ezt az újonnan kialakult szubspecialitást – olyan intervenciós radiológiai beavatkozásokról van szó, melyeket onkológiai indikációval végeznek. Az eddig nem tárgyalt, de szorosan ide tartozó módszerek a daganatok direkt roncsolását, méretcsökkentését, tüneteik enyhítését takarják. A jelenleg ismert leghatásosabb kezelés a tűelektródával végzett hőabláció. Magas hőmérséklet létrehozásával okoz jól kontrollált, szabályozható méretű szövetkoagulációt a radiofrekvenciás abláció (RFA), a mikrohullámú termoterápia (MWT) és a perkután lézer indukálta termoterápia (LITT). Perkután bevezetett eszközök nagy térfogatú fagyasztással is okozhatnak szövetelhalást – ez a krioabláció. Utóbbi kettő hazánkban nem érhető el. A hőablációs kezelések kuratív eredményűek 3 cm-nél nem nagyobb máj- (hepatocelluláris carcinoma) és vesedaganatok esetében, tüdő- és csontfolyamatoknál pedig lokális kontroll érhető el. A pediátriai populációban a leglátványosabb sikereket CT-vezérelt osteoid osteoma RFA-val lehet elérni. A precíz célzás és a nídus tökéletes koagulálása a siker biztosítéka.
A korábbiakban már említett endovascularis tumorembolizáció, kemoembolizáció végezhető, szintén a lokális kontroll, vagy preoperatív méret-, és erezettség-csökkentés céljából.

Összefoglalás

Az intervenciós radiológia színes, az orvoslás legtöbb területén lehetőségeket kínáló, elegáns szubspecialitás. A gyermekgyógyászatban is számos területen alkalmazható a radiológiai intervenció, eredményei összevethetők a konvencionális kezelésekkel. Nagy előnye minimális invazivitása – ez azt is jelenti, hogy a beavatkozások alig megterhelőek, jól tolerálhatók és ismételhetők. Multidiszciplináris csapatban érdemes gondolkozni, így az intervenciós radiológiát a sebészi jellegű és gyógyszeres kezelésekkel kombinálva a gyógyítás eredményei, körülményei javíthatók. Az igény, a kereslet segít a fejlődésben – ha a gyermekgyógyász ismeri a radiológiai intervenció lehetőségeit, akkor kérheti intervenciós radiológus konzíliumát. Szakmáink kölcsönös előnyére a kommunikáció és az együttműködés fejleszthető és fejlesztendő.

Summary

Interventional Radiology in Pediatric Patients

A. Doros. Semmelweis University Budapest, Department of Transplantation and Surgery, Radiology

Despite of the everyday effort of the few Hungarian interventional radiology specialists, this subspeciality does not fulfil the role in medicine compared to countries with more developed healthcare systems. It is especially true when pediatric patients are involved. Our review helps the clinicians to take these options as real alternatives to conventional therapies. Some of the more frequently performed interventions are discussed in details, others are mentioned. Pediatric patients might need different devices, high quality equipments and dedicated anesthesiology team. Preparations and follow up are equally important. Hopefully, at the end it will be clear, that dedicated pediatric interventional radiology centers should be organized with focused education. Specialized multidisciplinary teams would provide the way of development.

KEYWORDS *interventional radiology; embolization; ablation; drainage; biopsy*

Irodalom

1. Szikora I, Marosfői M, Berentei Zs, et al. Az intervenciós neuroradiológia korszerű lehetőségei Orv Hetilap 2015; 156: 680–6
2. Baskin KM, Hogan MJ, Sidhu MK, et al. Developing a clinical pediatric interventional practice: a joint clinical practice guideline from the Society of Interventional Radiology and the Society for Pediatric Radiology. J Vasc Interv Radiol. 2011; 22):1647-55.
3. Connolly B, Racadio J, Towbin R. Practice of ALARA in the pediatric interventional suite. Pediatr Radiol. 2006;36 Suppl 2:163-7.
4. Hogan MJ, Marshalleck FE, Sidhu MK, ET AL. Quality improvement guidelines for pediatric abscess and fluid drainage. Pediatr Radiol. 2012; 42):1527-35.
5. Itkin M, DeLegge MH, Fang JC, ET AL. Multidisciplinary practical guidelines for gastrointestinal access for enteral nutrition and decompression from the Society of Interventional Radiology and American Gastroenterological Association (AGA) Institute, with endorsement by Canadian Interventional Radiological Association (CIRA) and Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE). Gastroenterology. 2011; 141:742-65.
6. Heran MK, Marshalleck F, Temple M, et al. Joint quality improvement guidelines for pediatric arterial access and arteriography: from the Societies of Interventional Radiology and Pediatric Radiology. Pediatr Radiol. 2010; 40:237-50.

Útravaló tudnivaló

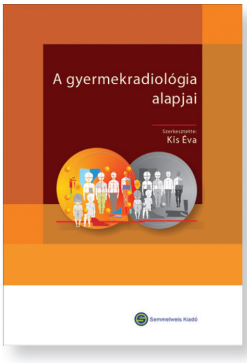
- A sokszakmás munkacsoportok kérjék ki intervenciós radiológus véleményét – különös tekintettel nehéz klinikai szituációkban, ha kevésbé megterhelő és/vagy a beteg állapotát javító megoldásra van szükség.
- Képalkotók vezérelte drenázs sokkal szélesebb indikációval és kiváló eredménnyel végezhető gyermekekben.
- A hét minden órájában elérhető intervenciós radiológiai szolgálat és eszközpart szükségszerűen a sürgősségi és baleseti centrumok szerves része kell legyen.
- Nehéz centrális véna katéterezésnél az intervenciós radiológus nyújthat alternatív megoldást.
- Megértve a kölcsönös előnyöket az igények, a szükségletek és a lehetőségek figyelembevételével specializált pediátria intervenciós radiológiai centrumok létrehozása szükséges.

Tesztkérdések

1. Képalkotó vezérelte biopszia és drenázs esetén (melyik igaz):
a) nincs szükség aneszteziológus segítségére
b) válogatott, ritka esetekben el lehet tekinteni aneszteziológus segítségétől
c) helyi érzéstelenítőt altatás esetén nem érdemes használni
d) a vékonytűs aspiráció mindig elegendő információt ad
e) a szövethenger (core) biopszia veszélytelen

2. Endovascularis intervenciók esetén (melyik igaz):
a) diagnózist mindig invazív vizsgálattal kell felállítani
b) mivel a gyermekek „kicsik”, ezért nem szükséges a sugárterheléssel foglalkozni
c) traumás pseudoaneurysmák, arteriovenosus shuntök jól kezelhetők embolizációval
d) traumás lépruptura esetén mindig splenectomiát kell végezni
e) erezett daganatok esetében az embolizáció értelmetlen

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekorvostarsasag.hu.
A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a teszteket jól megoldóknak!



A Semmelweis Kiadó könyvajánlata:

Kis Éva:

A gyermekradiológia alapjai

A könyv célja alapvető gyermekradiológiai ismeretek nyújtása gyermekgyógyász, gyermeksebész, radiológus rezidensek, gyermekgyógyászok, családorvosok számára és mindazoknak, akik mindennapi munkájukban kapcsolatban állnak újszülött, csecsemő, gyermek, serdülő betegekkel.

Semmelweis Kiadó
1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.
www.semmelweiskiado.hu

Megvásárolható könyvesboltjainkban vagy megrendelhető honlapunkról.

A coeliakia és az 1-es típusú diabetes mellitus együttes előfordulása

Sinkó Evelin dr., Derzbach László dr., Körner Anna dr., Dezsőfi Antal dr., Veres Gábor dr., Tóth-Heyn Péter dr., Arató András dr.
Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika (Igazgató: Szabó Attila dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Arató András dr.
1083 Budapest, VIII. Bókay János u. 53-54.
E-posta: arato.andras@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS ***Bevezetés:*** *Az utóbbi években egyre inkább előtérbe került a glutén patogenetikai szerepe az 1-es típusú diabetes (T1DM) kialakulásában. Ezért tartottuk fontosnak annak a vizsgálatát, hogy a coeliakia (CD) és T1DM együttes előfordulása esetén melyik kórkép lép fel gyakrabban elsőként.*
Betegek és módszerek: *Összesen 51 CD és T1DM gyermekben mértük fel a diagnózisok felállításakor az életkort, a két betegség fellépése között eltelt időt, valamint a BMI és inzulinigényük változásait a gluténmentes diéta (GFD) bevezetése előtt és azt követően egy évvel.*
Eredmények: *A vizsgált esetek többségében a T1DM előbb lépett fel, mint a CD (45 vs. 6 eset). Megfigyelhető volt az is, hogy amennyiben a T1DM 5 éves kor előtt lép fel, akkor gyakoribb volt a CD kialakulása, mint a később manifesztálódó diabetes esetén (28 eset vs. 17 eset). Az 5 éves kor alatt kezdődő diabetes esetén azonban hosszabb idő után alakult ki a CD, mint azokban, akikben a T1DM később indult (21 hónap vs. 3 hónap).*
Megbeszélés: *Vizsgálati eredményeink megerősítik a glutén lehetséges szerepét a T1DM kialakulásában, hiszen a CD diagnózisa esetén a gyermek gluténmentes diétát kap, míg T1DM primer fellépése esetén ez nem történik meg. Elképzelhető, hogy T1DM-re hajlamos gyermekekben a diabetes megelőzésére szóba jöhet a gluténmentes diéta bevezetése.*

KULCSSZAVAK *coeliakia, 1-es típusú diabetes mellitus, gliadin, BMI, inzulin*

Bevezetés

A coeliakia vagy más néven gluténszenzitív enteropathia egy genetikailag determinált autoimmun betegség, amely nem csak felszívódási zavarral, hanem szinte minden szervre lokalizálódó tünetekkel manifesztálódhat, és bármely életkorban jelentkezhet (1). Ezt a háttér lakosságban nagyjából egy százalék gyakorisággal jelentkező kórképet a gluténnel szembeni intolerancia okozza, amit több mint 60 évvel ezelőtt *Dicke* bizonyított. Az élelmiszeriparban a glutén az egyik leggyakrabban használt protein, melynek toxikus komponenseit coeliakiások számára alkohololdékony frakciói, a prolaminok jelentik (2). Ez búza esetében a gliadin, rozsban a hordein, árpában pedig a szekalin, melyek magas prolin- és glutami tartalommal rendelkeznek. A glutén vékonybélben történő emésztése során egy olyan 33 aminosavból álló peptid keletkezik, mely ellenálló a gastrointestinalis proteázok további emésztésével szemben. A rezisztencia hátterében feltételezhetően a magas prolintartalom áll (3). *Fasano és mtsai* nevéhez fűződik az a megfigyelés, mely szerint aktív coeliakiások biopsziás mintáiban fokozott a zonulin expresszió, ami a felszíni epithelialis sejtek közötti tight junction-ok károsodáshoz vezet (4). Ennek következtében intestinalis epithelialis permeabilitás fokozódik, ami elősegíti a toxikus gliadin beáramlását (5). Ennek hatására vékonybél nyálkahártya atrophia és következményes malabsorptio alakul ki. A coeliakia élethosszig fennálló betegség, ami azonban szigorú gluténmentes diétával tünetmentessé tehető (6).

A coeliakia és egyéb autoimmun kórképek együttes megjelenését számos tanulmány bizonyította, az 1-es típusú diabetes mellitusszal való gyakoribb előfordulásáról már az 1960-as években publikáltak (7). Korábbi vizsgálatunkban 205 diabeteses gyermek közül 17 esetben coeliakia is fennállt, vagyis a CD prevalenciája 8,3% volt a hazai T1DM-es gyermekekben. A két betegség közötti összefüggés

Rövidítések
BMI body mass index
CD coeliakia
GFD gluténmentes diéta
T1DM 1-es típusú diabetes mellitus

nem teljesen tisztázott, feltételezhető a hasonló genetikai háttér szerepe (8). Megközelítőleg a coeliakiás betegek 95%-a hordozza a HLA-DQ2 allélt, mely rizikófaktornak tekinthető az T1DM kialakulását tekintve (9). Megfigyeltük azt is, hogy a HLA-DQ2/8 heterozigóták száma szignifikánsabban magasabb volt az T1DM-ben és T1DM-ben és CD-ben szenvedő gyermekekben, mint akikben csak CD állt fenn, illetve a kontrollcsoportban. Tehát a HLA-DQ 2/8 jelenléte fokozott kockázatot jelent a CD és T1DM együttes kialakulására (10). Az utóbbi időben megfigyelték, hogy GFD hatására csökken az egyébként diabetesre hajlamos NOD egerekben a diabetes incidenciája, valamint megváltozik a bél mikroflórája is, megfigyelhető az Akkermansia gyakoribb előfordulása (11). Ugyancsak kimutatható volt, hogy izolált patkány szigetsejtekben az emésztett gliadinból származó 33 aminosavtartalmú fehérje fokozott inzulinszekréciót vált ki. Ennek az oka, hogy ez a gliadinpeptid képes az ATP-függő K-csatornákat zárni, ami bétasejtek hiperaktivitását okozza, ami a későbbiekben kimerülésükhöz vezethet (12).

A fentiekből látható, hogy a glutén szerepe valószínű a T1DM patomechanizmusában is, ezért fontosnak tartottuk annak a vizsgálatát, hogy a CD-ben és T1DM-ben szenvedő gyermekekben a két betegség közül melyik alakul ki korábban. Célunk volt annak vizsgálata is, hogy befolyásolja-e a T1DM fellépésekor az életkor azt, hogy mennyivel később lép fel a CD. Ugyancsak vizsgáltuk, hogy a T1DM-ben és CD-ben szenvedő betegekben hogyan változik a BMI és az inzulinigény GFD-n.

Betegek és módszerek

A Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikáján kezelt T1DM és CD diagnózisú gyermekek kórtörténetét elemeztük. A kórlapok áttanulmányozása során felmértük a két betegség diagnózisának felállításakor az életkort, valamint a kettő között eltelt időt. Ugyancsak elemeztük, hogy melyik betegség kezdődött korábban. Azokat a gyermekeket, akikben a T1DM kezdődött korábban, két csoportra osztottuk aszerint, hogy az ötéves kor alatt vagy ötéves kor felett lépett fel, mivel így akartuk elemezni azt, hogy az életkor a T1DM indulásakor befolyásolja-e, hogy mikor manifesztálódik a CD.

Vizsgálatainknak az is a célja volt, hogy a két betegségben egyaránt szenvedő gyermekekben megfigyeljük a BMI és az inzulinigény változásait a GFD bevezetése után egy évvel.

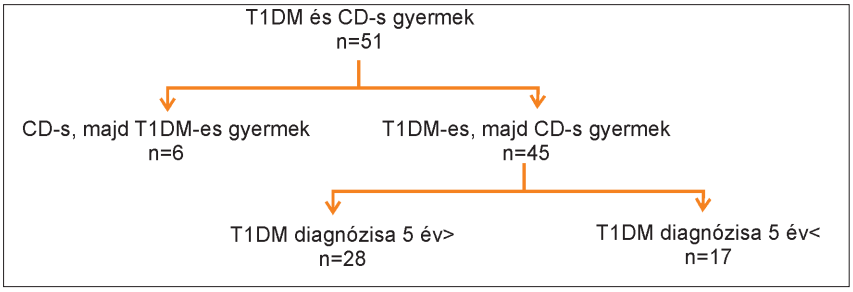
Az eredmények statisztikai elemzéséhez a kétmintás T-próbát alkalmaztuk.

Eredmények

Összesen 51 T1DM és CD-vel kezelt beteg adatait tudtuk elemezni (32 lány, 19 fiú). Hat esetben (5 lány, 1 fiú) a CD előbb manifesztálódott (medián 3 év, tartomány 1–7 év), mint az T1DM (medián 8 év, tartomány 5,5–12), és a CD megjelenése után T1DM diagnózisáig eltelt medián év 6,5 (tartomány 0,5–10) volt. A fennmaradó 45 esetben (27 lány, 18 fiú) a gyermekek előbb lettek T1DM-esek (medián 4,3, tartomány 0,3–15,8 év), mint CD-sek (medián 6,3 év, tartomány 2,3–16,3).

Ezen 45 gyermek közül a T1DM 28 esetben kezdődött 5 éves kor előtt, 17 esetben pedig 5 éves kor után *(1. ábra)*.

Az 5 éves koruk előtt diagnosztizált T1DM-esek medián életkora 2,4 év (tartomány 0,3–4,8 év) volt. A coeliakia manifesztálódásakor medián életkoruk 4,5 év (tartomány 0,4–9 év), és a két betegség diagnózisa között eltelt időtartam mediánja pedig 21 hónap (tartomány 1–72 hónap) volt. A másik csoportban, ahol a gyermekek 5 éves kora felett jelentkezett az T1DM, a diagnózis felállításkor a medián életkor 8,8 év (tartomány 5,3–15,8 év) között mozgott, míg a CD felfedezése idején a medián életkor 10,7 év (tartomány 5,4–16,3 év) volt. A gluténszenzitív enteropathia megjelenéséig eltelt idő mediánja 3 hónap (tartomány 1–102 hónap) volt.



1. ábra: Folyamatábra az 1-es típusú diabetes mellitusos és coeliakiás gyermekek megoszlásáról

1. táblázat: BMI és inzulinigény változása GFD előtt és után. BMI = body mass index, GFD = gluténmentes diéta, NE = nemzetközi egység, kg = kilogramm. *P <0,01 **P <0,05

	GFD előtt	GFD után 1 évvel
BMI (medián, tartomány)	15,3 kg/m^2 (12,74–18,8)	16,86 kg/m^2 (14,49–20,42)*
Inzulinigény (medián, tartomány)	0,48 NE/kg/nap (0,23–1,06)	0,72 NE/kg/nap (0,45–0,85)**

A gyermekek BMI-értékének változását 19 esetben vizsgáltuk. Egy évig tartó GFD-n a BMI szignifikánsan növekedett, bevezetése előtt a medián BMI 15,3 kg/m^2 volt, míg 1 évvel a diéta után 16,86 kg/m^2-re nőtt (p <0,01). Az inzulinigény változásáról 1 éves intervallumban 17 esetben állt rendelkezésünkre adat. Ennek mediánja a diéta előtt 0,48 NE/kg/nap, majd azt követően 1 évvel 0,72 NE/kg/nap volt (P <0,05) *(1. táblázat)*.

Megbeszélés

A T1DM és a CD együttes előfordulását vizsgálva kiderült, hogy sokkal gyakoribb a T1DM korábbi manifesztációja, mint a CD-é. Ez felveti a gliadin patogenetikai szerepét a T1DM kialakulásában, hiszen azon gyermekek, akik először lettek coeliakiások, szigorúan tartották a gluténmentes diétát, míg a T1DM korábbi fellépése esetén gliadintartalmú ételek szerepelnek az elfogyasztott táplálékok között.
További vizsgálatunk eredményei arra engednek következtetni, hogy azoknál a gyermekeknél, akiknél 5 éves koruk előtt manifesztálódik az T1DM, gyakrabban alakul ki mellette CD is, mint azoknál, akik későbbi életkorban lesznek T1DM-esek. Viszont annak ellenére, hogy fokozottabb kockázattal rendelkeznek a coeliakia kialakulása tekintetében, a betegség sokkal hosszabb időtartam után lép fel összehasonlítva azokkal, akiknél 5 éves koruk felett diagnosztizálták az T1DM-t. Eredményeink egy 2012-es cikkben megjelent nagyobb esetszámú, átfogó vizsgálathoz hasonló értékeket mutattak. Ezen ausztrál vizsgálat során 185 CD és T1DM gyermek közül az 5 éves koruk előtt diagnosztizált diabetesekben a coeliakia megjelenéséig eltelt idő 3 év (0,1-14,3) volt, az 5-10 éves koruk között cukorbeteggé vált gyermekeknél 2,1 év (0,1-10), míg a 10 éves kor fölötti csoportban 0,7 év (0,2–3,8) után manifesztálódott a CD (13).
A BMI és inzulinigény változását mérve szignifikáns emelkedést tapasztaltunk a GFD-t követően. Ennek hátterében feltételezhetően a bélnyálkahártya regenerálódása és következetesen javuló felszívódás állhat. Eredményeink a korábbi vizsgálatunkhoz hasonlóak, ahol a GFD-t követően 3 hónappal a BMI medián 14,2 kg/m2-ről 16,8 kg/m^2-re, az inzulinigény pedig 0,48 NE/kg-ról 0,64 NE/kg-ra növekedett (8).

Az 1-es típusú diabetes mellitus gyakori coeliakiával való szövődéséből következtetve egyértelmű, hogy az T1DM diagnózisának felállítása után ajánlatos coeliakia irányában szűrni a betegeket. Fel nem ismert esetekben gyakran alakul ki alacsony csontsűrűség, csökkent D-vitamin és ferritin szint. A preklinikai coeliakia felismerésével és a GFD tartásával megelőzhetjük a betegség szövődményeit, valamint elősegíthetjük a maximális felnőtt magasság elérését és a megfelelő csontsűrűség kialakulását. A Nemzetközi Gyermek- és Serdülőkori Diabetes Társaság (ISPAD = International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) ajánlása szerint az T1DM kimondásakor, illetve az azt követő 5 évben évente, majd később kétévente ajánlatos elvégezni coeliakia irányában a szűréséket minden diabeteses gyermeknél (13).

Summary

Coexistence of type 1 diabetes mellitus and coeliac disease
Sinko E, et al, Semmelweis University Faculty Of Medicine, I. Department of Pediatrics

Introduction: *The pathogenic role of gluten in development of type 1 diabetes mellitus (T1DM) has increasingly come into view in recent years. It was therefore important to study which disease is more frequently observed to occur first when T1DM and coeliac disease (CD) coexist.*
Patients and Methods: The study was carried out on 51 children with both T1DM and CD. The age at which they were diagnosed with each condition and the time between diagnoses was recorded. The change in BMI and necessity of insulin was observed before and one year after the initiation of a gluten free diet.
Results: *In most of our cases T1DM turned up before CD (45 vs. 6 cases). We also experienced if T1DM starts before the age of 5, appearance of CD is higher than if T1DM appears in an older age (28 vs. 17 cases). However CD started after longer period in children with T1DM before age 5, than in children with a later setout (21 months vs. 3 months).*
Conclusion: *Our results confirm the role of gluten in development of T1DM, since after diagnosing CD, children get glutenfree diet, whilst after diagnosing T1DM they do not start it. It is possible to introduce a gluten free diet to prevent diabetes in children disposed to T1DM.*

KEYWORDS *coeliac disease, type 1 diabetes mellitus, gliadin, BMI, insulin*

Irodalom

1. Pisello F, Geraci G, Li Volsi F, et al. Duodenal Signet Ring Cell Carcinoma in a Celiac Patient. Case reports in gastroenterology. 2009; 3(1):49-55.
2. Koning, F. Celiac disease: quantity matters. Semin. Immunopathol. 2012; 34:541-549.
3. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. Gastroenterology. 2009; 137(6):1912-33.
4. Fasano A, Not T, Wang W, et al. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal

permeability, and its expression in coeliac disease. Lancet 2000; 355:1518-1519.
5. Visser J, Rozing J, Sapone A, et al. Tight junctions, intestinal permeability, and autoimmunity: celiac disease and type 1 diabetes paradigms. Annals of the New York Academy of Sciences. 2009; 1165:195-205.
6. McGough N, Cummings JH. Coeliac disease: a diverse clinical syndrome caused by intolerance of wheat, barley and rye. The Proceedings of the Nutrition Society. 2005; 64(4):434-50.
7. Goh C, Banerjee K. Prevalence of coeliac disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in a clinic based population. Postgraduate medical journal. 2007; 83(976):132-6.
8. Arato A, Korner A, Veres G, et al. Frequency of coeliac disease in Hungarian children with type 1 diabetes mellitus. European journal of pediatrics. 2003; 162(1):1-5.
9. van Aautreve JE, Weets I, Gulbis B, et al. The rare HLA-DQA1* 03-DQB1*02 haplotype confers susceptibility to type 1 diabetes in whites and is preferentially associated with early clinical disease onset in male subjects. Hum Immunol 2004; 65:729-736.
10. Dezsőfi A, Szebeni B, Hermann CS, et al. Frequencies of genetic polymorphisms of TLR4 and CD14 and of HLA-DQ genotypes in children with celiac disease, type 1 diabetes mellitus, or both. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2008; 47(3):283-7.
11. Marietta EV, Gomez AM, Yeoman C, et al. Low incidence of spontaneous type 1 diabetes in non-obese diabetic mice raised on gluten-free diets is associated with changes in the intestinal microbiome.PLOS One. 2013; 8:e78687.
12. Dall M, Calloe K, Haupt-Jorgensen M, et al.Gliadin Fragments and a Specific Gliadin 33-mer Peptide Close KATP Channels and Induce Insulin Secretion in INS-1E Cells and Rat Islets of Langerhans. PLOS One 2013; 8:e66474.
13. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, et al. Coeliac disease in Type 1 diabetes from 1990 to 2009: higher incidence in young children after longer diabetes duration. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2012; 29(9):e286-9.

Útravaló tudnivaló

- CD és T1DM együttes előfordulása esetén sokkal gyakrabban manifesztálódik először az T1DM.
- Amennyiben az T1DM 5 éves kor alatt lép fel, akkor összességében a CD gyakrabban jelentkezik, de hosszabb idő után.
- GFD-n a BMI növekszik.
- Az T1DM kialakulásában a gliadin szerepe feltételezhető.

Tesztkérdések

1. Az alábbi megállapítások közül melyik igaz?
a) A coeliakia mindig előbb kezdődik, mint a diabetes a két betegség együttes előfordulása esetén
b) A diabetes mindig előbb kezdődik, mint a coeliakia a két betegség együttes előfordulása esetén
c) A coeliakia és a diabetes mindig egyszerre kezdődik
d) Az esetek túlnyomó többségében a diabetes előbb kezdődik, mint a coeliakia
e) Nem mutathat ki szabályszerűség a két kórkép fellépésében

2. Hogyan változik a testsúlyra vonatkoztatott inzulinigény a gliadinmentes diéta bevezetése után egy évvel diabetes és coeliakia együttes előfordulása esetén
a) Nem változik
b) Csökken
c) Növekszik
d) Az 5 éves kor előtt kezdődő diabetesesekben növekszik
e) Az 5 éves koron túl kezdődő diabetesesekben növekszik

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekorvostarsasag.hu.

A Semmelweis Kiadó könyvajánlata:

Juhász Márk:
COELIAKIA - a közös kihívás
E könyv szerzőinek egyik fő célja, hogy növelje az orvostársadalom egészének coeliakia iránti éberségét. A coeliakia ugyanis nem egy extrém ritka betegség, mint pl. egyes tárolási betegségek, enzimhiányok, örökletes neuro- és myopathiák stb., hanem az egyik leggyakoribb civilizációs emésztőrendszeri népbetegség: enyhébb-súlyosabb formában minden századik ember lisztérzékenységben szenved.

Semmelweis Kiadó
1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.
www.semmelweiskiado.hu

Megvásárolható a Legendus és EOK könyvesboltokban vagy megrendelhető honlapunkról.

Az eosinophil sejtek szerepe a gastrointestinalis kórképekben I. – Általános jellemzők és terápiás lehetőségek

Kiss Zoltán, Béres Nóra Judit dr., Müller Katalin Eszter dr., Cseh Áron dr., Merkely Petra, Arató András dr., Veres Gábor dr.
Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika (Igazgató: Szabó Attila dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Kiss Zoltán
1083 Budapest, Bókay u. 53-54.
E-posta: zoltan.kiss.bio@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS Az eosinophil sejtek számos eosinophiliával és szöveti eosinophilsejtszám-változással járó megbetegedés patomechanizmusának fontos elemei. Érésük teljes egészében a csontvelőben zajlik. Fiziológiás körülmények között a gastrointestinalis traktusban fordulnak elő a legnagyobb mértékben. A szöveti migrációjuk központi elemei az interleukin-5 és -13 citokinek, illetve az eotaxinok. Szerepük van a paraziták, a vírusok és a baktériumok elleni védekezésben és a szerzett immunválaszt szabályozásában is. Sejtszámuk kóros megnövekedése fokozza a helyi gyulladás súlyosságát, kifejezett emelkedésük közvetlen szövetkárosító hatást okoz. Fő effektor funkcióikat a granulumok tartalmának felszabadulásán keresztül fejtik ki. A közelmúltban modulációjuk biológiai terápiás célpontként is megjelent a gyógyszerfejlesztésekben.

KULCSSZAVAK eosinophil sejtek, gastrointestinalis traktus, migráció, eotaxin, biológiai terápia

Bevezetés

Az eosinophil sejtekre az utóbbi évtizedekben egyre több figyelem irányul. Kezdetben funkciójukat kizárólag a parazitafertőzések elleni védekezésben látták, azonban a közelmúltban egyre több kutatás támasztja alá a természetes és a szerzett immunválaszban betöltött komplex szerepüket. Eosinophiliával vagy szöveti eosinophilsejtszám-emelkedéssel járó számos kórképet ismerünk, azonban ezek patomechanizmusáról általában kevés információ áll rendelkezésre. Az eosinophilok effektor funkciói jelentős szerepet tölthetnek be a különböző tünetek kialakításában, ezért nemcsak a betegségek indikátorai, hanem terápiás célpontot is jelentenek. A gastrointestinalis (GI) traktust érintő eosinophil kórképek előfordulása növekvő tendenciát mutat, így ezekre, valamint magára az eosinophil sejtekre irányuló klinikai és alapkutatások is egyre kiterjedtebbek.

A három részesre tervezett cikksorozatunk ezeket az információkat igyekszik röviden összefoglalni. Az első rész a sejtek kialakulásával, migrációjával, effektor funkcióival foglalkozik, és röviden kitér a legújabb terápiás célpontokra is. A sorozat további részeiben pedig az eosinophil oesophagitis, gastroenteritis és colitis kerül a középpontba.

Rövidítések

Transzkripciós faktorok
C/EBP CCAAT enhancer-binding protein
GATA-1 GATA-binding factor 1
PU.1 PU-box-binding protein 1
ICSBP Interferon consensus sequence-binding protein

Sejtfelszíni molekulák
CCR3 C-C chemokine receptor type 3
SIGLEC-8 Sialic acid-binding Ig-like lectin 8
IL5Rα Humán interleukin-5 receptor α
MAdCAM Mucosal vascular addressin cell adhesion molecule
MHC Major histocompatibility complex
EMR1 EGF-like module-containing mucin-like hormone receptor-like 1

Citokinek, kemokinek
GMCSF Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
RANTES (CCL5) Rregulated on activation, normal T cell expressed and secreted
MCP3/4 Monocyte chemotactic protein-3/4
TSLP Thymic stromal lymphopoietin
TGFβ Transforming growth factor-β

Eosinophil granularis proteinek
MBP-1 major basic protein-1
EDN Eosinophil derived neurotoxin
EPX Eosinophil peroxidase
ECP Eosinophil cationic protein

Klinikai vonatkozás

Az eosinophil sejtek fiziológiás körülmények között számos szervben, többek között a thymusban, az emésztőrendszerben, a petefészkekben és a lépben is számottevő mennyiségben fordulnak elő. Számukat a földrajzi elhelyezkedés, a kalóriabevitel és a cirkadián ritmus is befolyásolhatja. Egy egyesült államokbeli tanulmány például 35-szörös átlagos különbséget írt le az eosinophil sejtszám tekintetében, egészséges emberek colonbiopsziáit vizsgálva, Boston és New-Orleans között (1). Homeosztatikus körülmények között a csontvelőből a véráramba került eosinophil sejtek legnagyobb része az emésztőrendszerbe vándorol. A nyelv, illetve a nyelőcső kivételével minden régióban előfordulhatnak, legnagyobb számban az appendixben, coecumban és a colon ascendensben mutatták ki jelenlétüket. Egereken végzett kísérletek eredményei arra utalnak, hogy ez a kolonizáció korai életszakaszban zajlik, és a mikrobiom összetételétől független (2). A sejtek az egészséges szövetekben a lamina propriában lokalizálódnak, a Peyer-plakkokban vagy más intraepithelialis lokalizációban előfordulásuk ritka (3).

Eosinophil sejtek normális denzitása

Amennyire jól ismert a nyelőcsőben az eosinophil sejtek normális száma – nagy nagyítású látótérben (400x nagyítás) 15 sejtnél kevesebb –, annál kevésbé van konszenzus az emberi tápcsatorna distalis részének eosinophil sejtes denzitását illetően. Mindössze egy átfogó tanulmány készült a témában gyermekek esetében (n=28, átlagéletkor: 10,78±4,36). A felhasznált minták mikroszkópos vizsgálata nem mutatott patológiás eltéréseket, azonban a tanulmányban szerepelt minták közül nem zárták ki az összes szekunder eosinophiliát okozó betegségben szenvedőeket. A gyermekek esetében is igazolható volt, hogy a nyelőcsőben alapesetben igen kis számban fordul elő eosinophil sejt. A tápcsatornában aboralis irányba haladva fokozatosan növekvő sejtszámot mutattak ki (legmagasabb számban a coecumban és a colon ascendensben), majd a bal colonfélben csökkenő tendenciát *(1. táblázat)*. A tanulmány egy további limitációja, hogy a szezonális és térbeli tényezők hatása nem került vizsgálatra (4).

Az eosinophil sejtek gyulladásos körülmények között egyéb szervekben is megjelenhetnek. Az elsődleges és másodlagos szisztémás hypereosinophilia szindrómákon kívül (HES) elkülönítenek emelkedett vér, illetve szöveti eosinophilsejtszámmal járó szervspecifikus kórképeket is. Utóbbiak érinthetik a légzőrendszert (légúti allergiák, asthma, eosinophil sejtes légcső- vagy tüdőgyulladás), a bőrt (atopiás dermatitis, eosinophil cellulitis vagy folliculitis), az érrendszert (Kawasaki-betegség, Churg–Strauss-szindróma), az izmokat (eosinophil fascitis, gyulladásos myopathiák), a szemeket (allergiás conjuctivitis) és az általunk részletezett emésztőrendszert is (eosinophil oesophagitis, gastroenteritis és colitis) (5).

A szekunder eosinophil sejt asszociált gasztroenterológiai kórképek (EGID) esetében a bélben a szöveti eosinophilia valamely más betegség másodlagos következményeként jelenik meg. Ilyen esetekben több szerv is egyidejűleg érintett lehet, valamint a vérben is magas eosinophilsejt-szám jellemző. A primer (idiopátiás) EGID olyan a lokális eosinophilsejt-szám jelentős megemelkedésével járó megbetegedések csoportja, melyeknél kizárhatók egyéb eosinophiliával járó kórokok *(2. táblázat)*. A GI kórképekben a mikrobiom összetételének megváltozása szintén befolyásolhatja az eosinophil sejtek migrációját és aktivációját. A témában publikált legrészletesebb tanulmány újszülöttek bélflórájának diverzitását vizsgálja későbbi életszakaszban előforduló kórképek összefüggésében. A vizsgálatban több mint 400 újszülött vett részt, 6 éves követésben. A gyermekek mikrobiom összetételének vizsgálatát egy és tizenkét hónapos

1. táblázat: Eosinophil sejtek eloszlásla gyermekek gastointestinalis traktusában (átlagérték ± szórás)
(Forrás: DeBrosse, C. W. et al. Pediatr Dev Pathol. 2006, 9(3):210-8 alapján, módosítva)

	Lamina propria	Villous lamina propria	Felszíni epithelium	Crypta/glandularis epithelium
Oesophagus	n.a.	n.a.	0,03±0,10	n.a.
Antrum	1,9±1,3	n.a.	0	0,02±0,04
Fundus	2,1±2,4	n.a.	0	0,008±0,03
Duodenum	9,6±5,3	2,1±1,4	0,06±0,09	0,26±0,36
Ileum	12,4±5,4	4,8±2,8	0,47±0,25	0,80±0,51
Coecum és colon ascendens	20,3±8,2	n.a.	0,29±0,25	1,4±1,2
Colon transversum és descendens	16,3±5,6	n.a.	0,22±0,39	0,77±0,61
Colon sigmoideum és rectum	8,3±5,9	n.a.	0,15±0,13	1,2±1,1

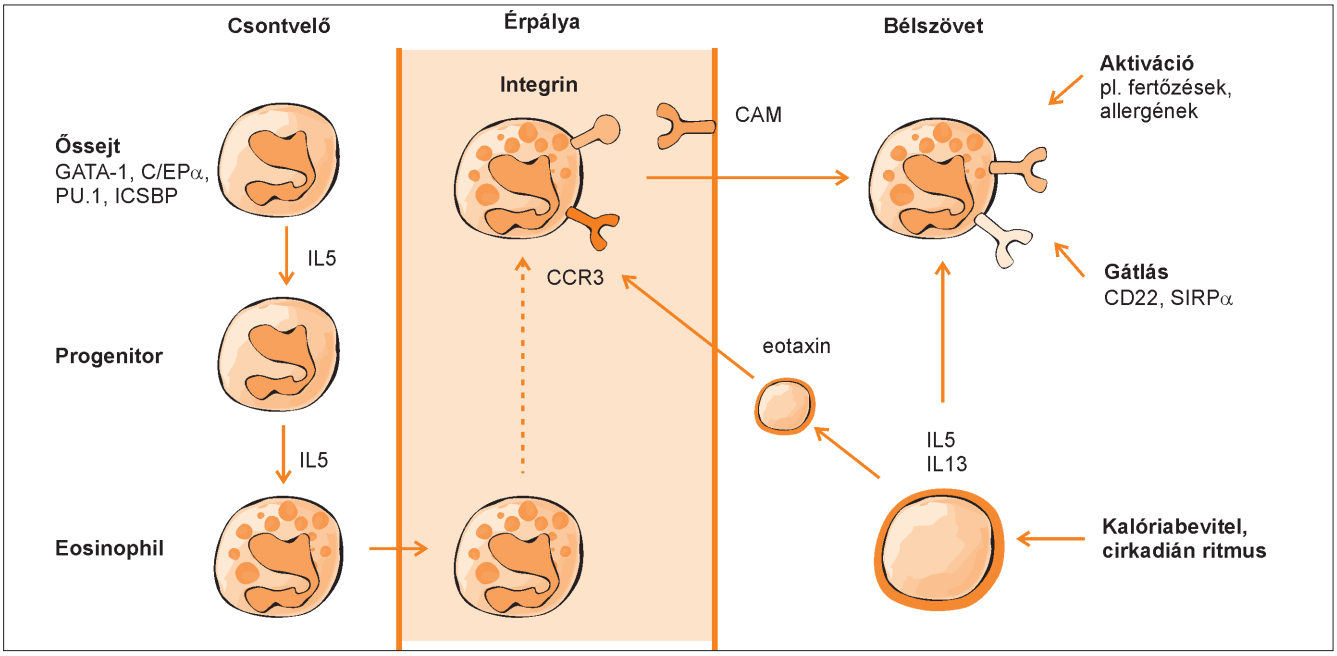
2. táblázat: Szekunder és primer eosinophil sejt asszociált gasztroenterológiai kórképek (EGID)

Szekunder EGID	Primer EGID
Vírusos-bakteriális fertőzések	Eosinophil oesophagitis
Parazitafertőzések	Eosinophil gastroenteritis
Allergiás reakciók	Eosinophil colitis
Gastrooesphagealis reflux	
Gyulladásos bélbetegségek (inflammatory bowel disease – IBD)	
Gyógyszer-reakciók (pl. nemszteroid gyulladáscsökkentők)	
Churg–Strauss szindróma	
Szisztémás lupus erythematosus	
Graft-versus host	

korban végezték el, ezt követően 6 havonta vizsgálták különböző kórképek előfordulását. A vizsgálat erős negatív korrelációt mutatott ki a mikrobiom diverzitása és az allergén szenzitizáció (IgE és skin prick-teszt alapján), az allergiás rhinitis és perifériás eosinophilsejt-szám között (6).
A légutak esetében is kimutathatóak hasonló összefüggések. Asthmás betegeknél a legerősebb negatív korrelációt a *Proteobacteria* törzs (71 taxon) aránya és a szöveti eosinophilsejt-szám között írták le. Pozitív korrelációt az említett vizsgálatban mindössze két taxon mutatott (*Streptomyces* és *Propionicimonas* fajok) (7).

Kialakulás, érés

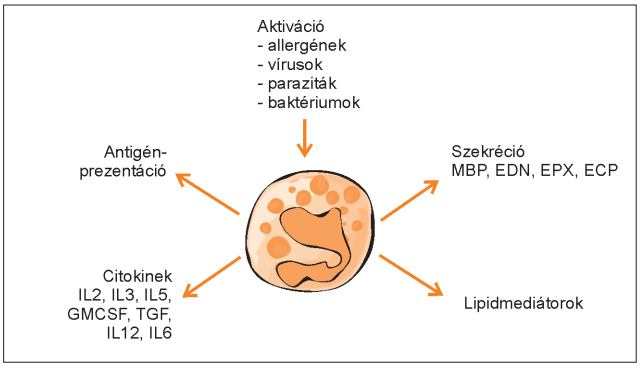
Az 1879-ben *Paul Ehrlich* által felfedezett eosinophil sejtek, a leukocyták granulocyta-alcsoportjába tartoznak. Kétkaréjú sejtmagjuk és savasan festődő citoplazmás granulumaik alapján azonosíthatóak fénymikroszkópos technikával (8). Sejtfelszíni markereik (CCR3, SIGLEC-8, IL5Rα) és a granulálttságra jellemző fénytörési tulajdonságaik vizsgálatának kombinációjával áramlási citometriával pedig szét is választhatóak az egyéb leukocyta populációktól.
A csontvelőben alakulnak ki pluripotens myeloid progenitor sejtekből származó granulocyta prekurzor sejtekből. A progenitor elköteleződést és a további érést különböző transzkripciós faktorok (C/EBP, GATA-1, PU.1 és ICSBP) szabályozzák. Érett formában kerülnek a véráramba, ahol kb. 8–12 óráig vannak jelen, számuk 100–400/mm^3 (az összes leukocytaszám 1–3%-a), majd a szervekbe jutva nyugvó állapotban további 8–12 napig élnek (9) *(1. ábra)*.



1. ábra: Az eosinophil sejtek érése és migrációja (Forrás: Travers J, Rothenberg ME. Mucosal Immunol., 2015; 8:464-475 alapján, módosítva)

Szöveti migráció

Szöveti toborzásuk fő komponensei a gyulladás helyén megjelenő specifikus adhéziós molekulák és kemotaktikus szignálok.
Az eosinophil sejtek extravasatiójában integrin típusú adhéziós molekulák és sejtfelszíni receptoraik játszanak központi szerepet (MAdCAM-1/$\alpha_4\beta_7$-integrin) (10). A migrációt meghatározó kemokin a bélrendszerben konstitutívan expresszálódó eotaxin-1, mely a CCR3 eosionophil sejtfelszíni receptor liganduma. A migráció további fontos komponensei a perifériás szövetekben található veleszületett lymphoid sejtek (ILC2) által konstitutívan termelt interleukin (IL) -5 és -13, melyek az eotaxinok kifejeződését serkentik. Ezeknek a citokineknek a termelése az ILC2 sejtekben kalória bevitel függő módon emelkedést mutat. Állatkísérletekben azt tapasztalták, hogy többszörös emelkedés is adódhat a szöveti eosinophilsejtszámban a táplált, illetve a 16 órán keresztül éheztetett csoportok között. Az állatoknál ez az érték napszakos ingadozást is mutatott. Az éheztetett állatokra délelőtti órákban elvégzett mérésekben nagyságrendekkel alacsonyabb szöveti eosinophilsejt-szám volt jellemző (11). A fentieken kívül az IL3, IL4, GMCSF, RANTES, MCP3, MCP4 citokinek szerepét szintén leírták a migrációban (12) *(1. ábra)*.
A szöveti rezidens eosinophil sejtek fiziológiás körülmények között nincsen szövetkárosítással járó aktivitásuk. A véráramban lévő eosinophil sejtektől eltérően a gastrointestinalis eosinophil sejtekre jellemző a CD22 sejtfelszíni receptor kifejeződése. Ez az inhibitor receptor családba tartozó molekula képes gátolni az aktivációt, azonban gyulladásos körülmények között kifejeződése lecsökken (13). A szintén nagy mennyiségben kifejeződő SIRPα receptor, melynek liganduma a CD47 epithelialis sejtfelszíni molekula, pedig az eosinophil sejtek degranulációt gátolja. Többek között ez a két tényező is felelős lehet azért, hogy a bél lumenben gyakori és folyamatos ingerlés (táplálék eredetű antigének és az enteralis baktériumflóra) mellett is nyugvó állapotban lehetnek az eosinophil sejtek (14).



2. ábra: Az eosinophil sejtek aktivációja és legfontosabb funkciói (Forrás: Rothenberg ME, et al. Immunol Rev. 2001; 179:139-55 alapján, módosítva)

Effektor funkciók

Az eosinophil sejteket a korábbiakban kizárólag végeffektor sejteknek tekintették parazitafertőzésekben és allergiás megbetegedésekben, a közelmúltban azonban egyre több funkciójuk kerül feltárásra *(2. ábra)*. Aktivációjukat allergiás reakciók, különböző fertőzések és szervtranszplantáció is kiválthatja.
A sejtek legrészletesebben feltárt effektor mechanizmusa a granulumok tartalmának felszabadulása. A folyamat nem minden esetben jár a sejtek lízisével. A degranuláció történhet egy teljes vagy több fúzionált granulum exocitosisával, vagy azok kisebb részleteinek lefűződésével és vesicularis transzportjával is. Az aktivált sejtek granulumaiból felszabaduló enzimatikus és nem enzimatikus kationos proteinek (MBP-1, ECP, EPX, EDN) sejt- és szövetkárosító hatást fejtenek ki (9).
A beleket gyakran érintő bakteriális fertőzésekben az aktivált effektor eosinophil sejt képes a DNS tartalmát az extracelluláris térbe bocsátani. Ez a hálószerű ragadós szövedék, melybe az antibakteriális hatású ECP, MBP-1 és EDN is beépül, csapdába ejti a sejt környezetében lévő baktériumokat (15). Mindezek mellett az EDN granularis protein antivirális hatású, illetve az eosinophil sejtek felszínükön MHC molekulákat is kifejezhetnek, így részt vehetnek a virális antigének prezentálásában is.
Az antigénprezentáción kívül helper T-sejt polarizáló hatású (Th1 vagy Th2) citokineket is termelhetnek, illetve a dentritikus sejt maturáció serkentésével is kiválthatnak immunmoduláns hatást a szerzett immunválasz folyamataira (14).
Az eosinophil sejtek pozitív hatásai közül továbbá megemlítendő, hogy az IgA-termelő plazmasejtek szabályozásában és a glükóz-homeostasis fenntartásában is feltételezik a szerepüket (16, 17).
A granuláris proteinek magas koncentrációja a saját szövetekre nézve is citotoxikus, és jelentős szövetkárosodást okozhat. A direkt citotoxikus hatásokon kívül az MBP, illetve a granulumokból felszabaduló leukotriének növelik a simaizom szöveti érzékenységet és befolyásolják a mastocyták és basophil sejtek degranulációját. Ezt a hatás a gastrointestinalis traktusban a diszmotilitás kialakulásával és az epithelialis permeabilitás megnövekedésével hozható összefüggésbe, illetve az allergiás reakciók és asthma patomechanizmusának is fontos eleme (18, 19). Az eosinophil sejt eredetű TGFβ-termelés pedig a szöveti remodelling és fibrosis kialakulásához járulhat hozzá (20).

Legújabb terápiás lehetőségek

Az eosinophil sejt asszociált primer kórképek kezelésében helyi, illetve szisztémás kortikoszteroid terápiát alkalmaznak. A gastrointestinalis betegségek esetében ezt a kezelést kizárásos diéta, vagy elementáris tápszeres táplálás előzi meg. Szteroidok alkalmazására azokban az esetekben lehet szükség, melyekben a táplálkozási intervenció nem jár sikerrel. Súlyos, hagyományos terápiára rezisztens esetekben immunszuppresszív és immunmoduláns szerek (cyclosporin, azathioprine, tacrolimus) és biológiai terápiás szerek alkalmazhatók.
Az eosinophil sejtekkel kapcsolatos kutatások folyamatosan bővülő eredményei egyre több biológiai terápiás lehetőséget jelentő támadási pontot tárnak fel *(3. táblázat)*.
Elsőként ezek közül az IL5 gátlása merült fel terápiás lehetőségként. Az IL5 központi szerepet tölt be az eosinophil sejtek differenciálódásában, migrációjában és aktiválásában. Emellett legnagyobbrészt eosinophilsejt-specifikus, kevés hatást gyakorol egyéb sejtvonalak működésére, így ideális terápiás célpontnak tekinthető. Az IL5-ellenes humanizált monoklonális antitestek (Mepolizumab, Reslizumab) már több indikációban is szerepeltek klinikai vizsgálatokban. A terápia alkalmazása sikeresnek bizonyult asthma, a HES egyes típusai és a Churg–Strauss-szindróma esetében, azonban eosinophil oesophagitisben és atopiás dematitisben nem hozta meg a várt eredményeket (21).
Egy alternatív beavatkozási pont a specifikus eosinophil sejtfelszíni receptor ellenes antitestek alkalmazása. Az IL5Rα-t célzó antitest (Benralizumab) csökkenti az IL5 dependens proliferációt, a sejtfelszíni receptor szintet és antitest függő citotoxicitáson keresztül magát a receptort kifejező sejtek számát is, ezáltal csökkentve a perifériás és szöveti eosinophil sejtszámot. Az eotaxin-1 ellenes Bertilimumab az eosinophil sejtek szöveti toborzását képes gátolni. A Siglec-8 antitest az eosinophil sejt apoptózis serkentésén keresztül fejthet ki pozitív terápiás hatást, az EMR1 receptor ellenes antitest pedig a természetes ölősejtek által mediált citotoxicitást növeli az eosinophil sejtek irányában.

3. táblázat: Biológiai terápiás célpontok eosinophil asszociált kórképekben

Biológiai terápiás célpontok	
Eosinophil specifikus citokin	IL5-ellenes humanzált monoklonális antitest (Mepolizumab, Resilizumab)
Sejtfelszíni receptorok	IL5Rα-ellenes antitest (Bernalizumab) Eotaxin-1-ellenes antitest (Bertilimumab) Siglec-8-ellenes antitest EMR1-ellenes antitest
Pleiotrop citokinek gátlása	IL4, IL13, TSLP, IL25, IL33
IgE-gátlás	Omalizumab, TNX-901

Ezen sejtek modulációján alapuló terápiás lehetőségek pedig az IgE-termelés, illetve az eosinophil sejtéletet befolyásoló citokinek (IL4, IL13, TSLP, IL25, IL33) gátlásán keresztül avatkoznak be a gyulladásos folyamatokba. Mivel ezek a molekulák nem eosinophil sejt specifikusak, a nem várt mellékhatások gátat szabhatnak az alkalmazhatóságuknak (22).

Köszönetnyilvánítás: A közlemény az OTKA-105530, -84087/2010, K105530, PD83431, PD105361, „Lendület” pályázat LP008/2015 és KMR_12-1-2012-0074 támogatásával valósult meg.

Summary

Role of eosinophils in gastrointestinal diseases I. – General characteristics and therapeutic possibilities

Z. Kiss, et al. Semmelweis University Faculty Of Medicine, I. Department of Pediatrics

Eosinophils are central elements in the pathomechanism of several diseases with eosinophilia and elevated tissue eosinophil levels. These cells complete their differentiation and maturation entirely in the bone marrow. In physiological conditions the gastrointestinal tract holds the highest baseline tissue eosinophil count in the human body. The cytokines interleukin-5 and -13 and eotaxin have a pivotal role in the eosinophil migration to these specific tissues. Eosinophils effector functions can contribute to the defense mechanisms against viral, bacterial and helminth infections as parts of the innate immune response, and they can also modulate the acquired immune mechanisms. Pathological elevation of eosinophil counts can result in direct tissue damage and exacerbation of local inflammation. The most important effects of these cells caused by the excretion of the compounds held in their cytoplasmic granules. Recently, eosinophils have gained more attention in the pharmaceutical research as potential therapeutic targets.

KEYWORDS *eosinophils, gastrointestinal tract, migration, eotaxin, biological therapies*

Irodalom

1. Fulkerson PC, Rothenberg ME. Origin, regulation and physiological function of intestinal oeosinophils. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2008; 22(3):411-23.
2. Mishra A, et al. Fundamental signals that regulate eosinophil homing to the gastrointestinal tract. J Clin Invest, 1999; 103(12):1719-27.
3. Zuo L, Rothenberg ME. Gastrointestinal eosinophilia. Immunology and allergy clinics of North America, 2007; 27(3):443-455.
4. DeBrosse CW, et al. Quantity and distribution of eosinophils in the gastrointestinal tract of children. Pediatr Dev Pathol, 2006; 9(3): 210-8.
5. Valent P, et al. Pathogenesis and classification of eosinophil disorders: a review of recent developments in the field. Expert Rev Hematol, 2012; 5(2):157-76.
6. Bisgaard H, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2011; 128(3):646-652.e5.
7. Huang YJ, et al. The airway microbiome in patients with severe asthma: Associations with disease features and severity. Journal of Allergy and Clinical Immunology. Epub ahead of print], doi: 10.1016/j.jaci.2015.05.044.
8. Kay AB. The early history of the eosinophil. Clin Exp Allergy, 2015. 45(3):575-82.
9. Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. Nat Rev Immunol, 2013; 13(1):9-22.
10. Brandt EB, et al. The $\alpha_4\beta_7$-integrin is dynamically expressed on murine eosinophils and involved in eosinophil trafficking to the intestine. Clinical & Experimental Allergy, 2006; 36(4):543-553.
11. Nussbaum JC, et al. Type 2 innate lymphoid cells control eosinophil homeostasis. Nature, 2013; 502(7470):245-48.
12. Svensson-Frej M. Immunobiology of intestinal eosinophils – a dogma in the changing? J Innate Immun, 2011; 3(6):565-76.
13. Wen T, et al. The pan-B cell marker CD22 is expressed on gastrointestinal eosinophils and negatively regulates tissue eosinophilia. J Immunol, 2012; 188(3):1075-82.
14. Jung Y, Rothenberg ME. Roles and regulation of gastrointestinal eosinophils in immunity and disease. J Immunol, 2014; 193(3): p. 999-1005.
15. Acharya KR, Ackerman SJ. Eosinophil granule proteins: form and function. J Biol Chem, 2014; 289(25):17406-15.
16. Chu Van T, et al. Eosinophils Promote Generation and Maintenance of Immunoglobulin-A-Expressing Plasma Cells and Contribute to Gut Immune Homeostasis. Immunity, 2014; 40(4): 582-593.
17. Molofsky AB, et al. Innate lymphoid type 2 cells sustain visceral adipose tissue eosinophils and alternatively activated macrophages. The Journal of Experimental Medicine, 2013; 210(3):535-549.
18. Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. Annu Rev Immunol, 2006; 24:147-74.
19. Torrente F, et al. Intraepithelial lymphocyte eotaxin-2 expression and perineural mast cell degranulation differentiate allergic/eosinophilic colitis from classic IBD. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2014; 59(3):300-7.
20. Furuta GT, et al. Eosinophils alter colonic epithelial barrier function: role for major basic protein. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2005; 289(5):G890-7.
21. Legrand F, Klion AD. Biologic therapies targeting eosinophils: current status and future prospects. J Allergy Clin Immunol Pract, 2015; 3(2):167-74.
22. Wechsler ME, et al. Novel targeted therapies for eosinophilic disorders. J Allergy Clin Immunol, 2012; 130(3):563-71.

Útravaló tudnivaló

- A szöveti eosinophil sejtszám megemelkedése nem minden esetben jár perifériás eosinophiliával.
- Az eosinophil sejtek jelenléte nem minden esetben utal kóros folyamatra a GI traktusban, mivel ezek a sejtek – a nyelvet és a nyelőcsövet kivéve – fiziológiás körülmények között is előfordulnak ezekben a szövetekben.
- Az eosinophil sejtek modulációjára a közeljövőben várhatóan több biológiai terápiás gyógyszer is elérhetővé válhat.

Tesztkérdések

1. Melyik citokin elleni antitest szerepel több indikációban klinikai vizsgálatokban?

a) IL3
b) IL5
c) IL17
d) IL4
e) RANTES

2. Az összes vérben lévő leukocyták hány százalékát teszik ki az eosinophil sejtek?

a) 5–10%
b) 30–40%
c) 1–3%
d) 70–80%
e) 0,1–0,5%

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekorvostarsasag.hu.

Célzott kezelések gyermekkori hematológiai malignitásokban

Kovács Gábor dr., Müller Judit dr., Erdélyi Dániel dr.
Semmelweis Egyetem, II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika (Igazgató: Szabó András dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Kovács Gábor dr.
1094 Budapest, IX. Tűzoltó u. 7–9.
E-posta: kovacs.gabor1@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A gyermekkori daganatos betegségek gyógyulásában jelentő eredményeket ért el az orvostudomány az elmúlt évtizedekben. Az átlagos túlélés ma hematológiai malignitásokban 80–90%. A továbblépés lehetséges útjai között az eddiginél specifikusabb, célzott daganatellenes szerek és kezelések jelentős szerepet játszhatnak. A hagyományos citosztatikumokkal szemben, melyek általában a sejtosztódást gátolják, ezen szerek és módszerek specifikusan, vagy specifikusabban képesek a daganatsejteket pusztítani és kevésbe, vagy egyáltalán nem befolyásolják az egészséges sejteket. Számos új gyógyszer, ellenanyag, átviteli út és receptorgátló van, illetve kerül forgalomba napjainkban. Ezek egy része már a klinikai gyakorlatba is bevonul és Magyarországon is rendelkezésre áll. Jelen rövid összefoglalóban a legfontosabb szereket és eredményeket foglaljuk össze.

KULCSSZAVAK leukaemia, célzott kezelés, monoklonális ellenanyag, életminőség

Akut lymphoid leukaemia (ALL)

A gyermekkori leukaemiák kb. 80–85%-a ALL. Hazánkban évente kb. 60–65 új esettel találkozunk A kezelés fő iránya mind a mai napig az intenzív (hagyományos) kemoterápia (6–8 hónapos intenzív és összesen 2 évig per os fenntartó kezelés).
A gyógyulási arány 80% feletti.
Célzott kezelés csak ritkán jön szóba. Ilyen eset lehet az éret B-sejtes (Burkitt-típusú) ALL, ahol *anti-CD20 monoklonális ellenanyaggal (rituximab)* vannak biztató eredmények. Magyarországon is elérhető, és jelenleg egy nagy nemzetközi tanulmány formájában zajlik a kipróbálás.
A gyermekkori ALL-s betegek 4–5%-ába *bcr-abl* transzlokációt (Philadelphia, Ph) kimutatni. Ezen betegek prognózisa korábban igen rossz volt, csontvelő-átültetésre volt szükség, de a túlélés így is csak 50–60%-nak bizonyult. Jelenleg már széles körben rendelkezésre állnak a *tirozin-kináz-inhibitorok* (TKI), melyek nemcsak CML kezelésében, hanem a legújabb adatok szerint Ph+ ALL-ben is jelentősen megnövelik a túlélést. Az esetek nagy többségében *imatinib* (Glivec) kezeléssel elkerülhető a csontvelő-átültetés, és a túlélés 75% fölé emelkedett. A TKI kezeléseket ezen esetekben a hagyományos kemoterápia mellett alkalmazzuk tartósan, minimum fél–1 évig. Nem megfelelő hatékonyság mellett ma már második generációs TJI-k is elérhetők Magyarországon (nilotinib, dasatinib), melyek rezisztencia esetén megkísérelhetők (egyedi engedéllyel).

Akut myeloid leukaemia (AML)

Gyermekkorban ritkábban fordul elő, és a prognózisa rosszabb (túlélés 50–60%), mint az ALL-é. Incidenciája hazánkban 5/1 000 000 gyermek.
A kezelés lényegét itt is a kemoterápia jelenti, mely intenzív kemoterápiás blokkokból áll.
A felnőtteknél alkalmazott protokollal ellentétben, gyermekkori AML esetén egyéves fenntartó kezelést is alkalmazunk (6-thioguanin per os, illetve havonta cytosin-arabinosid subcutan injekciók).
A magas rizikójú betegek – ha van HLA-identikus rokon vagy idegen donoruk –, allogén hematopoetikus őssejtátültetésben részesülnek.
Az akut promyelocytás leukaemia (APL) betegek indukciós és fenntartó kezelésében szerepet kap a *csupa-transz-retinsav* (ATRA), mely a daganatsejtek „kiérését", differenciálódását segíti elő.
A célzott kezelés további lehetőségei relapszus esetén jönnek szóba.
Rendelkezésre áll Magyarországon is az *anti-CD33 monoklonális ellenanyag* (Mylotarg, gentuzumab ozogamicin), mely csak a kóros fenotípusú leukaemiás sejteket pusztítja el. Az antitesthez egy citosztatikus hatású szert is kombinálnak (ozogamicin), így a daganatölő hatás fokozható. A ke-

moterápiás kezeléssel kombinálva biztató eredményekre számíthatunk. A ma Magyarországon használt AML recidíva protokollban, randomizált módon szerepet kap az anti-CD33 ellenanyag.

Krónikus myeloid leukaemia (CML)

A korábban alkalmazott kemoterápiás kezelések (hydroxiurea, interferon, cytosar) csak a túlélést hosszabbították meg, végleges gyógyulást ritkán jelentettek. A tartós remissziót testvér vagy idegen donoros csontvelő átültetés jelentette, mely kb. az esetek 70–75%-ában volt sikeres.
Ez a terápiás lehetőség ma is rendelkezésre áll, de a TKI-k betörésével a CML kezelése jelentősen megváltozott. Minden Philadelphia kromoszóma pozitív (Ph+) esetben, amikor a *bcr* és az *abl* gének transzlokációjáról van szó, tirozin-kináz-inhibitorokkal a betegség kontroll alatt tartható és a daganatos invázió elkerülhető. A leukaemiás folyamatot tulajdonképpen krónikus betegséggé alakítjuk, a daganatos klónt nem irtjuk ki, de működését korlátozzuk, mely klinikailag tünetmentes állapotot eredményez. A TKI kezelést éveken keresztül (életen át?) kell alkalmazni. Elsősorban imatinib kezelés javasolt (első vonal), de bizonyos genetikai altípusok esetén, illetve gyógyszer-rezisztencia fennállásakor más TKI készítmények is rendelkezésre állnak *(nilotinib, dasatinib)*.

Hodgkin-lymphoma

A gyermekkori daganatos betegségek 4–5%-át teszi ki, évente Magyarországon kb. 10–15 eset fordul elő. Gyermekkorban a primer kezelésben döntő a kemoterápia (2-6 blokk). Még a lokalizált betegség esetében is ezt részesítjük előnyben – a sugárkezeléssel szemben – a kevesebb késői mellékhatás miatt. A túlélés 90% feletti.
Korai relapszusban, refrakter betegségben és/vagy masszív residualis betegség esetén nagydózisú kemoterápia javasolt őssejt védelemben (autológ csontvelő/perifériás őssejt átültetés).
A célzott kezelés keretein belül újabban biztató eredményekről számolnak be az anti-CD30 monoklonalis ellenanyag *brentuximab-vedotinnal*. Ebben az esetben az ellenanyaghoz egy citosztatikus szert, auristatint is hozzá kapcsolnak, így a daganatellenes hatás még kifejezettebb. Elsősorban felnőtt betegekben rendelkezünk biztató adatokról, de már gyermekgyógyászati kipróbálása is megtörtént. Az esetek kb. 2/3-ában jó terápiás válasz érhető el. Gyermekgyógyászatban alkalmazása egyelőre „off-label", de egyedi engedéllyel alkalmazható.

Non-Hodgkin-lymphoma

Gyermekkorban első sorban három fő típus fordul elő: lymphoblastos lymphoma, B-sejtes lymphomák (Burkitt-lymphoma és diffúz nagy B-sejtes lymphoma), illetve anaplasiás nagysejtes lymphoma (ALCL). Előfordulási gyakoriságuk 5–7%, hazánkban évi kb. 15–20 beteg. A túlélés betegségtípustól függően 75–90%.
Gyermekkorban a primer kezelésben NHL esetén is döntő a kemoterápia. Sugárkezelésre csak igen ritkán kerül sor. A ***lymphoblastos lymphoma*** kezelése megegyezik vagy nagyon hasonló az ALL kezelésével. B-sejtes folyamatokban és ALCL-ben blokkszerű kemoterápiás protokollokat használunk.
A B-sejtes betegségeknél már a célzott kezelést is alkalmazzuk, monoklonalis ellenanyag kezelés formájában. Randomizált tanulmány keretében rituximab (anti-CD20 monoklonális antitest) kerül alkalmazásra a kemoterápia mellett. Felnőtt betegek esetében a rituximab drámai túlélés javulást mutatott. Gyermekeknél első sorban a nagy-rizikójú betegek esetében várhatunk javulást a túlélésben. A rituximab kezelés hatását antitest-dependens celluláris citotoxicitáson (ADCC) és komplementdependens citotoxicitáson (CDC) keresztül fejtik ki. Emellett spontán apoptózist is okoznak Mellékhatásai elviselhetőek: láz, kiütés, allergiás reakció, hányinger, hányás. Ezek az esetek nagy részében nem súlyosak és átmenetiek. Az immunglobulinszintek viszont akár fél évig is nagyon alacsony szintre esnek vissza, ami súlyos fertőzések, sepsis kialakulásához vezethet (ritkán).
A kezelési algoritmus ***anaplasticus lymphomában*** (ALCL) – hasonlóan az előbb említettekhez – 2-6 intenzív kemoterápiás blokk. Minden kezelési ciklusban intrathecalis (ITH) gyógyszeradagolás is szerepel a központi idegrendszerben megbújó daganatsejtek elpusztítása végett (methotrexat, cytosar, Di-Adreson).
A célzott kezelések terén újabban biztató felnőtt eredmények vannak az *ALK inhibitor crizotinibbel*. A jelenleg tervezés alatt álló gyermek ALCL studyban is szerepet fog kapni a crizotinib a kemoterápiás kezelés mellett. A szer Magyarországon is elérhető, de alkalmazásának határt szab a rendkívül magas ára.
Recidívák esetén gyermekkorban mega-kemoterápia őssejtvédelemben *(autológ csontvelő/perifériás őssejt átültetés)* a feltétlenül javasolt kezelés, amennyiben a daganat kemoszenzitivitása megmaradt. Bizonyos esetekben allogén (idegen donoros) átültetés is szóba jön (rosszul reagáló formák).
Csontvelő-átültetéssel a recidiváló betegek jelentős része meggyógyítható! Az 5 éves túlélés transzplantációval kb. 70%, míg csak kemoterápiával 10–20%.

Sugárkezelés általában nem indikált, de ha a terápia befejezése után kimutatható residuum van, akkor szóba jön. Primer mediastinalis nagy B-sejtes lymphoma esetén hosszabb kemoterápia és esetleg a primer tumor besugárzása jön szóba.
CD20+ B-sejtes malignitások esetén residualis betegség, illetve relapszus esetén is monoklonális ellenanyag terápiát is alkalmazhatunk (anti-CD20 monoklonális antitest, rituximab).

ALCL-ben, relapszus esetén, szintén szóba jön a *brentuximab-vedotin* (anti-CD30 ellenanyag). Felnőtt korban még biztatóbb eredményekről számolnak be, mint Hodgkin-lymphomában. Gyermekkorban alkalmazása „off-label", de egyedi engedéllyel beszerezhető. Mellékhatásai nem súlyosak, és az esetek kb. 80–85%-ában terápiás hatás észlelhető, kb. 50%-os komplett remisszió aránnyal.

Summary

Targeted therapies in pediatric hematological malignancies
Kovács G et al; Semmelweis University Faculty of Medicine, II. Department of Pediatrics

SUMMARY Prognosis of pediatric malignant diseases improved dramatically in the last decades. Overall survival is about 80-90 % in hematological malignancies. Improvement of results can be achieved by specific, targeted therapies. Conventional cytostatic treatment inhibit cell growth generally, targeted treatment can specifically inhibit malignant cell growth without damaging normal cells. Many drugs, antibodies, different inhibitors are under investigations. Some of them are now in the clinical practice too, and are available even in Hungary. In this summary we present the most important results in this field.

KEYWORDS leukemia, targeted therapy, monoclonal antibody, quality of life

Irodalom

1. Pizzo PA, Poplack DG: Pediatric Oncology 4th edition, Lippincott Williams and Wilkins, 2002, Philadelphia: 489-544
2. Schrappe M, Beier R, Bürger B: New treatment strategies in childhood acute lymphoblastic leukemia. Best Pract Res Clin Haematol 2002; 15:729-40.
3. Schrappe M: Evolution of BFM trials for childhood ALL. Ann Hematol 2004; 83(suppl 1): S121-3.
4. Reinhardt D, Diekamp S, Fleischhack G, Corbacioglu S, Jürgens H, Dworzak M, Kaspers G, Creutzig U, Zwaan CM: Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg) in children with refractory or relapsed acute myeloid leukemia. Onkologie 2004; 27:269-72.
5. Möricke A et al: Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. Blood 2008; 111:4477-4489.
6. Schellong G, Potter R, Bramswig J et al: High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease. J Clin Oncol 1999; 17:3736.
7. Younes A, Gopal AK, Smith SE et al: Results of a pivotal PhaseII study of brentuximab vedotin for patients with repalsed or refractory Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2012; 30(18):2183-9.
8. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M et al: Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification therapy. Blood 1999; 94:3294-3306.
9. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD et al: Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma. Blood 2000; 95:416-21.
10. Pinkerton R: Continuing challenges in childhood non-Hodgkin lymphoma. Br J Haematol 2005; 130: 480-8.
11. Pillon M et al: Long-term results of AIEOP LNH-92 protocol for the treatment of pediatric lymphoblastic lymphoma. Pediatr Blood Cancer 2009; 53:953-9.
12. van Beisen K et al: Unrelated donor hematopoetic cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15:554-63.
13. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA et al: Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 2006; 24:3121-27.
14. Robak T, Robak E: New anti-CD20 monoclonal antibodies for the treatment of B-cell lymphoid malignancies. BioDrugs 2011; 25(1):13-25.
15. Foyil KV, Bartlett NL: Brentuximab vedotin and crizotinib in anaplastic large cell lymphoma. Cancer 2012; 18(5):450-6.
16. Lowe EJ1, Gross TG.: Anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents. Pediatr Hematol Oncol. 2013; 30(6):509-19.
17. Hoelzer D.: Targeted therapy with monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia. Curr Opin Oncol. 2013; 25(6):701-6.
18. Tettamanti S, Magnani CF, Biondi A, Biagi E.: Acute myeloid leukemia and novel biological treatments: monoclonal antibodies and cell-based gene-modified immune effectors. Immunol Lett. 2013; 155(1-2):43-6.
19. Murga-Zamalloa C, Lim MS.: ALK-driven tumors and targeted therapy: focus on crizotinib. Pharmgenomics Pers Med. 2014; 20(7):87-94.

Útravaló tudnivaló

- A célzott kezelésekkel a daganat kialakulásának patomechanizmusába tudunk beavatkozni, vagy a daganatsejteket szelektíven tudjuk elpusztítani.
- A molekuláris kezelések jelentős része Magyarországon is elérhető és egyedi engedéllyel beszerezhető.

- Tekintettel arra, hogy a célzott kezelések ára extrém magas, alkalmazásuk csak körültekintő, kontrollált, konszenzuson alapuló módon valósítható meg.

Tesztkérdések

1. Milyen hematológiai betegségek kezelésében javasoltak első sorban a tirozinkináz-inhibitorok?
a) CML és Philadelphia-pozitív ALL
b) B-sejtes non-Hodgkin-lymphomák
c) T-sejtes non-Hodgkin-lymphomák
d) Hodgkin-betegség

2. Milyen új célzott terápiás lehetőség van Hodgkin-lymphomában?
a) anti-CD20 monoklonális ellenanyag
b) gemcitabin
c) brentuximab vedotin
d) imatinib

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekorvostarsasag.hu.

TALLÓZÓ

Magas anti-neutrofil citoplazmás antitest előfordulás táplálékfehérje indukálta proctitisben/proctocolitisben szenvedő csecsemőknél: autoimmun folyamat a háttérben?

High Prevalence of Neutrophil Cytoplasmic Autoantibodies in Infants with Food Protein-Induced Proctitis/Proctocolitis: Autoimmunity Involvement?

Sekerkova A, Fuchs M, Cecrdlova E, Svachova V, Lesna IK, Striz I, Tlaskalova-HogenovaH. Journal of Immunology Research ,Volume 2015 , Article ID 902863 doi:10.1155/2015/902863

Kiss Zoltán
Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika (Igazgató: Szabó Attila dr.)

A táplálékfehérje indukálta proctitis és proctocolitis gyakran előforduló nem fertőzéses eredetű colitis egy év alatti gyermekek esetében. Bizonytalan tünetek jellemzik, leggyakoribb a hasmenés és a friss vér megjelenése a székletben. Diagnosztizálására nem áll rendelkezésére neminvazív módszer.
A vizsgálatokban antinukleáris antitest (ANA), anti-neutrofil citoplazmás antitest (ANCA), anti-saccharomyces cerevisiae antitest (ASCA), specifikus IgE, IgG, IgA, IgM és szérum kalprotektin került mérésre 25 beteg gyermek (13 lány, 1-24 hónapos), és 18 tagú kontrollcsoport (8 lány, 1-48 hónapos) mintáinak felhasználásával.
A beteg csoportban 24 gyermek vére volt pozitív IgG izotípusú pANCA és 5 gyermek IgA típusú pANCA vizsgálatban. Specifikus IgE antitestek (tojás- és tejfehérje, mogyoró, szója, gabona és tőkehal) két beteg gyermek és két kontroll gyermek mintáiból voltak kimutathatók. Emelkedett szérum kalprotektin szint mindössze 2 beteg gyermek esetében volt mérhető. Az ANA és ASCA mérések a gyermekek nagytöbbségénél negatívak voltak.
A vizsgálat legfontosabb eredménye, hogy a gyermekek 96%-ának vérében lehetett IgG típusú pANCA antitesteket kimutatni. Ezek az antitestek az ellenőrző mérések alapján nem az anyák véréből származtak. A betegek háro éves korig tartó követésében egy gyermeknél sem alakult ki Crohn-betegség vagy colitis ulcerosa.
A pANCA teszt ezek alapján az eredmények alapján diagnosztikai jelentőséggel bírhat. Emellett az antitest jelenléte autoimmun folyamat meglétére utalhat a kórkép kialakulásában. A pANCA-pozitív gyermekek további követésében a kórkép graduális gyógyulásával az antitestek is rendre eltűntek a szérumból. A későbbiekben pedig a diétás megkötések elhagyhatók voltak. Az erre vonatkozó hipotézis szerint, a fiatal gyermekek bélpermeabilitása magasabb. Az ételallergének által kiváltott gyulladás nagyobb immunsejt influxot eredményezhet a bél lumenébe. Emiatt, például a neutrofil sejtekből, olyan epitópok jelennek meg, melyekkel hasonló körülmények között az immunrendszer későbbi életszakaszban már nem találkozik.
Az itt felsorolt eredmények nem támasztják alá az allergiás kórok meglétét, a szerzők azonban rávilágítanak, hogy ennek okaként a specifikus IgE szintek mérésénél használt felnőtt diagnosztikai módszer érzékenysége sem zárható ki egyértelműen.

A thiopurin kezelés optimalizálása gyulladásos bélbetegségekben

B. Kovács Judit dr.
Heim Pál Gyermekkórház, Gasztroenterológiai és Nefrológiai Osztály, Budapest (Főigazgató: Nagy Anikó dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
B. Kovács Judit dr.
1089 Budapest Üllői út 86.
E-posta: birokovacs@hdsnet.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A thiopurinoknak (azathioprin, 6-mercaptopurin) a gyulladásos bélbetegségek kezelésében fontos szerepe van. A közlemény célja a hatékony és biztonságos terápia módszereinek összefoglalása. Enzim- és metabolitvizsgálatok segítséget adhatnak a dózis megválasztásához, a rossz adherencia felismeréséhez és a mellékhatások metabolikus okának azonosításához. A thiopurin kezelés hatékonysága javítható 5-aminoszalicilát vagy allopurinol egyidejű adagolásával, a kombinációs terápiák azonban nagyobb mellékhatás-kockázattal járnak. Metabolitmérések hiányában az aktív metabolit szintjének becslésére helyettesítő markerek használhatók, de ezek szenzitivitása alacsony. A vérkép és a májenzimek időszakos ellenőrzése a thiopurin terápia teljes tartama alatt szükséges, mert mielo- és hepatotoxikus mellékhatás bármikor felléphet.

KULCSSZAVAK gyulladásos bélbetegség, thiopurin, azathioprin, 6-mercaptopurin, 5-aminoszalicilát, allopurinol

A thiopurinok (TP) a múlt század kilencvenes éveiben jelentek meg a gyulladásos bélbetegségek (IBD) terápiás fegyvertárában, és csakhamar gyermekgyógyászati alkalmazásukról is bíztató eredményeket ismerhettünk meg. Az amerikai kontinensen a 6-mercaptopurin (6MP) használata gyakori, Európában az azathioprin (AZA) alkalmazása terjedt el. A thiopurinok a biológiai kezelés lehetőségének birtokában is nélkülözhetetlen elemei maradtak a terápiának mind felnőttekben, mind gyermekekben (1-4). Alkalmazásuk azonban távolról sem problémamentes egyrészt a gyakori mellékhatások (főként mielo- és hepatotoxicitás), másrészt a betegek 9–10%-ánál mutatkozó terápiarezisztencia miatt. A TP terápia optimalizálására irányuló törekvés az évek során nem vesztett aktualitásából. Jelen tanulmányban megkísérlem vázlatosan összefoglalni ennek legfontosabb szempontjait (a hatásmechanizmusra, a terápiás indikációkra és a TP terápia időtartamára vonatkozó ajánlásokra itt és most nem térek ki).

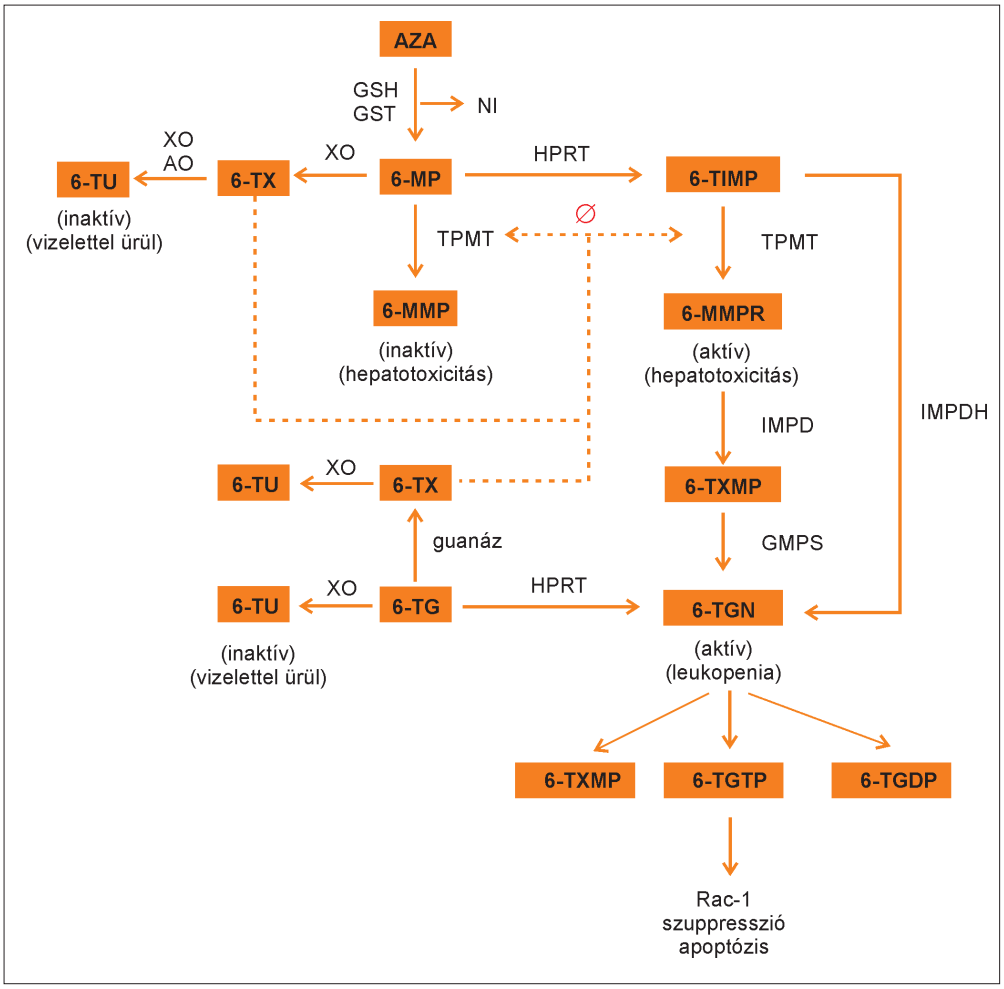
Thiopurin metabolizmus

A TP metabolizmus folyamatát *Amin J és mtsai* (5) nyomán vázolom az *ábrán*. A folyamat első – 90%-ban enzim nélküli – lépése az AZA átalakulása 6MP-ná a májban. A 6MP továbbalakulásának három útja van, ezek közül kettő inaktív metabolitokat eredményez, a harmadik pedig elvezet az immunmoduláns hatásért felelős aktív metabolitokhoz, a 6-tioguanin nukleotidokhoz (6TGN). A metabolikus utak intenzitásában, egymáshoz viszonyított arányában és a metabolitok szintjében nagy egyéni különbségek vannak. A folyamatokat több enzim katalizálja. Közülük a legfontosabbat, a thiopurin-metiltranszferázt (TPMT) emelem ki, melynek genetikai polimorfizmusai felelősek elsősorban a terápiás hatásért, illetve a mellékhatások többségéért. A TPMT aktivitása fehér populáció 86–89%-ában normális/magas, 11–13%-ban intermedier, és a népesség 0,3–0,6%-ában extrém alacsony vagy hiányzik (5, 6).

Ajánlások a biztonságos thiopurin terápiához

Teendők a terápia elkezdése előtt

- Az European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) jelenleg érvényes irányelve (7) – tekintettel arra, hogy a TP terápia az infekciók kockázatát fokozza – az immunmodulációs kezelés elkezdése előtt ajánlja a varicella-zoster (VZV), hepatitis-B, hepatitis-C és HIV szerostátus felmérését, valamint indokolt esetben védőoltások beadását (VZV, human papillomavírus, influenza, Pneumococcus és hepatitis-B). Élő mikroorga-



A thiopurin metabolizmus folyamata
6-TX: 6-tioxantin; 6-MMP: 6-metilmerkaptopurin; 6-TIMP: 6-tioinozin-monofoszfát; 6-MMPR: 6-metilmerkaptopurin ribonukleotid; 6-TXMP: 6-tioxantin-monofoszfát; 6-TGN: 6-tioguanin nukleotid; 6-TG: 6-tioguanin; 6-TGDP: 6-tioguanin-difoszfát; 6-TGTP: 6-tioguanin-trifoszfát; GSH: glutation (redukált forma); GST: glutation-S-transzferáz; NI: nitroimidazol (nitrometilimidazol); IMPDH: inozin-monofoszfát-dehidrogenáz; XO: xantin-oxidáz; AO: aldehid-oxidáz; TMPT: tiopurin-metiltranszferáz; IMPDH: inozin-monofoszfát-dehidrogenáz; GMPS: guanin-monofoszfát-szintetáz; HPRT: hipoxantin-foszforiboziltranszferáz

nizmust tartalmazó védőoltás adása az immunmoduláns terápia tartama alatt kontraindikált. Az irányelv megfontolásra ajánlja a tuberkulózis kizárását is (mellkas rtg, Quantiferon).

- A terápia elkezdése előtt elvégzett TPMT enzimvizsgálat révén kiszűrhetők az extrém alacsony enzimaktivitás vagy enzimhiány miatt súlyos mieloszuppresszióval fenyegetett egyének, akiknél a TP terápia kontraindikált lehet. A genotípus (polimorfizmus) vagy fenotípus (aktivitás) ismerete fontos (lenne) a megfelelő TP dózis meghatározásához is. Az enzimvizsgálat azonban a beteg későbbi ellenőrzését nem váltja ki, ugyanis toxikus ártalom vagy allergiás mellékhatás (főként pancreatitis) normális TPMT aktivitás mellett is felléphet a terápia folyamán bármikor (3, 6, 8). *Bousvaros* 2006-ban még egyértelműen a gyermekkori IBD ellátásában tapasztalható hibák között sorolta fel a terápia előtti enzimvizsgálat elmulasztását (9). Az ECCO és az European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) 2014-ben megjelent, a gyermekkori Crohn-betegség kezeléséről szóló együttes útmutatása (3) megengedőbb: ajánlja ugyan az enzimvizsgálatot, de hozzáteszi: „ha hozzáférhető”.

Teendők a thiopurin terápia folyamán

A bármikor várható mellékhatások felismerése végett a teljes vérképet és a májenzimeket rendszeresen ellenőrizni kell: a terápia kezdetén egy-két hetente, később ritkábban, de a TP kezelés teljes tartama alatt is három havonta, *tekintet nélkül a TPMT aktivitására* (3).

A terápiás adherencia problémája a gyermekgyógyászati gyakorlatban is jelentős. Pl. *LeLeiko és mtsai* 5-aminoszalicilátot (5-ASA), illetve TP-t szedő gyermekek között végzett felmérése szerint a betegek többségénél a terápiakövetés a még elfogadhatónak tartott 80%-os szint alatt maradt minden korcsoportban, és a vizsgált serdülőknek csak 15%-a érte el ezt a szintet (10). A TP-metabolitok vizsgálata lehetővé teszi a nem megfelelő adherencia felismerését, másrészt a klinikus segítségére van az optimális individuális dózis meghatározásában *(táblázat)*. A vizsgálatok jelentőségéről fogalmat alkothatunk *Armstrong és mtsai* 2011-ben megjelent közleményének adatai alapján (13): a glasgowi munkacsoport által vizsgált 70 beteg többségében (68%) standard TP dózis alkalmazása ellenére a 6TGN szint kívül esett a terápiás tartományon az első mérés alkalmával. A North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) IBD-bizottsága azonban felhívja a figyelmet arra, hogy a TP-metabolitok rutinszerű és ismételt vizsgálata szükségtelen azoknál a bete-

A thiopurin metabolit profil interpretációja (3, 11)

TGN-SZINT pmol/8x10^8 RBC	MMP SZINT pmol/8x10^8 RBC	INTERPRETÁCIÓ	AKCIÓ
Zéró vagy alacsony (<235)	Zéró vagy alacsony	Rossz compliance vagy elégtelen TP dózis	Betegedukáció és/vagy a TP dózis emelése, majd ismételt szintmérés
Alacsony (<235)	Magas (MMP/TGN>11)	TP-hipermetilátor	TP dózis 25–33%-os csökkentése + allopurinol indítás, majd ismételt szintmérés
Terápiás (235-450)	Normális (<5700)	A/ Terápiás vagy B/ TP rezisztencia	A/ Terápia folytatása B/ Klinikai rezisztencia esetén váltás más típusú immunmodulációra
Magas (>450)	Normális (<5700)	Alacsony TPMT aktivitás (homozigóta vagy heterozigóta)	TPMT homozigótaság vagy ∅ TPMT aktivitás: váltás más típusú immunmodulációra TPMT heterozigótaság vagy alacsony TPMT aktivitás: TP dózis felezése
Magas (>450)	Magas (>5700)	Túladagolás	TP dózis csökkentése, majd ismételt szintmérés

geknél, akik elfogadható TP-dózis mellett jó állapotban vannak (6).

Mivel a metabolitvizsgálat drága, a TGN-szint becslésére különféle helyettesítő paraméterek (proxy markerek) használata terjedt el. Ilyen például az átlagos vörösvérsejt-térfogat (mean corpuscular volume = MCV) értékének TP terápia során észlelhető növekedése, melynek regisztrálása bármikor hozzáférhető, egyszerű és olcsó lehetőség a TGN szint becslésére (12). *Armstrong és mtsai* azonban úgy találták, hogy a 6 fL-nál nagyobb emelkedés jelzi ugyan a 235 pmol-nál magasabb (terápiás vagy szupraterápiás) vörösvérsejt TGN-koncentrációt, de csak 74%-os szenzitivitással és 35%-os specificitással (13).

Adagolás

A felnőttgyógyászatban napi egyszeri dózisban történő adagolás szokásos, ami a terápiakövetést kétségkívül megkönnyíti. A gyermekgyógyászati gyakorlatban azonban többnyire a napi két részletben történő bevételt javasoljuk. Az osztott adagolási mód a populáció 20%-át kitevő TP-hipermetilátor egyénekben *Shih és munkacsoportja* közlése szerint (14) kifejezetten előnyös, mert csökkenti a hepatotoxikus mellékhatások kockázatát. Mivel a mindennapi magyar gyakorlatban a TP-metabolitok mérésére nincs lehetőség, nem tudjuk objektív, kvantitatív módszerrel kiválasztani azokat a betegeket, akik de facto profitálnának a napi adag két részletben történő bevételéből. Véleményem szerint mégis logikus fenntartani a gyermekgyógyászatban hagyományos, osztott dózissal történő napi adagolást, hiszen az senki számára nem hátrányos.

Az azathioprin *normális metabolizmus* esetén alkalmazandó ***standard dózisa*** IBD-ben 2–2,5 mg/kg naponta. Mit tehetünk, ha nem történt TPMT enzimvizsgálat a TP terápia elkezdése előtt? Az alacsony enzimaktivitásból adódó dózisdependens mielo- és hepatotoxikus mellékhatásokat előzetes enzimvizsgálat nélkül nem lehetséges megelőzni. Felismerésük érdekében fontos a beteg rendszeres ellenőrzése (lásd fentebb). Toxikus mellékhatás fellépése esetén a TP dózist természetesen csökkenteni kell, illetve korai és súlyos mieloszuppresszió észlelésekor a TP terápia felfüggesztendő. Fontos azonban azt is megjegyezni, hogy a már említett populációs adatok szerint 89%-os valószínűséggel normális enzimaktivitásra számíthatunk (5, 6).

Grossman és munkatársai (15) 30 IBD-beteg kisgyerek megfigyelése alapján úgy találták, hogy az aktív betegség valószínűsége 85%-kal csökkent 3 mg/kg-nál magasabb napi AZA-dózis mellett. 4/30 betegnél tapasztaltak mellékhatást (hepatitis 2, leukopenia 2), melyek vagy spontán vagy a gyógyszeradag csökkentésére megszűntek. Az AZA/6MP adagolást egyik betegnél sem kellett abbahagyni. A philadelphiai munkacsoport a relatíve kis számú beteg adatai alapján megállapítja, hogy a ≤6 éves korosztályban az AZA/6MP dózisának szoros kontroll mellett történő emelése hatékony és jól tolerálható.

Egyes vélekedések szerint az IBD TP kezelésére a gyerekek jobban reagálnak, mint a felnőttek. *Goodhand JR és mtsai* (16) 50–50 felnőtt- és gyermekbeteg adatainak retrospektív elemzésével kerestek választ a kérdésre. A két csoport a betegség típusa, kiterjedése és a nemi arány tekintetében összehasonlítható volt. A szteroidmentes remisszió arányában és időtartamában 6 és 12 hónap után

nem volt szignifikáns különbség a felnőtt- és a gyermekcsoport között, de a TP terápia abbahagyásához vezető mellékhatás a gyerekek között sokkal ritkább volt (P<0,05).

Előnyös és hátrányos gyógyszerkölcsönhatások

5-aminoszalicilsav (5-ASA)

A vizsgálatok többsége szerint TP és 5-ASA egyidejű adagolása hatására a 6-TGN-szint megemelkedik (17-20), ami előnyös lehet TP terápiára rezisztens betegekben, de ugyanakkor a mielotoxicitás előfordulásának gyakorisága jelentősen nő. A jelenség az egyidejűleg nem emelkedő 6-MMP szint miatt a TPMT aktivitásától függetlennek látszott, ezt a feltételezést az enzim aktivitásának mérésével igazolni lehetett (21). *Stocco és munkacsoportja* 2015-ben közölt kutatási eredményei szerint (22) a 6-TGN metabolitok koncentrációjának TP-5-ASA kombinált terápia esetén észlelhető emelkedése az N-acetil-transzferáz-1 és -2 enzimekkel kapcsolatos, amelyeknek genetikai polimorfizmusai befolyásolják a hatékonyságot és a toxicitást. *Amin és mtsai* (5) a mielotoxikus mellékhatás megelőzése érdekében TP-5-ASA kombinációs terápia esetén az AZA/6MP adagjának 25%-os redukcióját javasolják.

Allopurinol

A TP-nal együtt adott allopurinol a xantinoxidáz enzim aktivitásának gátlása és más mechanizmusok révén emeli az aktív thiopurin metabolit (6-TGN) szintjét, és ezzel egyidejűleg csökken a hepatotoxicitást okozó metabolit (6-MMP) koncentrációja. *Rahhal és mtsai* (23), majd *Gerich és mtsai* (24) ezt gyermekekben is bizonyították. Hatástalan TP monoterápia és/vagy hepatotoxikus mellékhatás esetén allopurinol-TP együttes adagolásával – 25–33%-kal csökkentett TP-dózis mellett – terápiás hatást és a kóros májenzimértékek normalizálódását lehet elérni. Mellékhatásként neutropenia léphet fel, ezért az amúgy is kötelező időszakos vérkép-ellenőrzés különös hangsúlyt kap. Min és mtsai megállapítása szerint (25) a TP-metabolitok ellenőrzése mellett az allopurinol-TP kombinációs terápia mellékhatásainak rizikója nem haladja meg a TP monoterápia kockázatát.

Jövőbeli feladatok

Magyarországon is kívánatos lenne a thiopurin metabolitok vizsgálatának széleskörű használata a thiopurin terápia hatékonyságának és biztonságának fokozása, valamint az egyénre szabott kezelés megvalósítása érdekében.

Summary

Optimizing thiopurine therapy in inflammatory bowel disease
B. Kovács, Judit MD, PhD; Heim Pál Childrens' Hospital, Department of Gastroenterology and Nephrology, Budapest

SUMMARY Thiopurines (azathioprine and 6-mercaptopurine) have a siginificant role in treatment of inflammatory bowel diseases. Aim: to summarize methods of efficient and safe therapy. Enzyme and metabolite investigations can help dose determination, recognition of poor adherence and identification of metabolic causes of adverse events. Efficiency of thiopurine treatment can be improved by co-treatment with 5-aminosalicylate or allopurinol, but the risks of adverse events are escalated by combination therapies. Proxy markers can be used with low sensitivity to estimate the level of active metabolite in lack of metabolite testings. Monitoring of blood count and hepatic enzymes is essential during the whole duration of thiopurine treatment because myelo- and hepatotoxic adverse events may develop at any time.

KEYWORDS inflammatory bowel disease, thiopurine, azathioprine, 6-mercaptopurine, 5-aminosalycilate, allopurinol

Irodalom

1. B. Kovács J, Veres G. A gyulladásos bélbetegség gyermekkorban. In: Kovács Á,. Lakatos L eds. Gyulladásos bélbetegségek. Medicina 2011. Budapest, pp 172-185.
2. Turner D, Levine A, Escher JC et al. Management of Pediatric Ulcerative Colitis: Joint ECCO and ESPGHAN Evidence-based Consensus Guidelines. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;55: 340–361.
3. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. J Crohns Colitis. 2014; 8:1179-207.
4. Ruemmele FM, Turner D. Differences in the management of pediatric and adult onset ulcerative colitis – lessons from the joint ECCO and ESPGHAN consensus guidelines for the management of pediatric ulcerative colitis. J Crohns Colitis 2014, 8:1-4.
5. Amin J, Huang B, Yoon J et al. Update 2014: advances to optimize 6-mercaptopurine and azathioprine to reduce toxicity and improve efficacy in the management of IBD. Inflamm Bowel Dis 2015; 21: 445-52.
6. Benkov K, Lu Y, Patel A et al. Role of thiopurine metabolite testing and thiopurine methyltransferase

determination in pediatric IBD. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013; 56(3):333-40.
7. Rahier J, Ben-Horin S, Chowers Y et al. European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis 2009;3: 47–91.
8. Kader HA, Wenner WJ Jr, Telega GW et al. Normal thiopurine methyltransferase levels do not eliminate 6-mercaptopurine or azathioprine toxicity in children with inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol 2000;30:409-13.
9. Bousvaros, A. Common errors in the management of children with IBD. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006;43, Suppl.2:S15-S16.
10. LeLeiko NS, Lobato D, Hagin S et al. Rates and predictors of oral medication adherence in pediatric patients with IBD. Inflamm Bowel Dis. 2013;19:832-9.
11. Goel RM, Blaker P, Mentzer A et al. Optimizing the use of thiopurines in inflammatory bowel disease. Ther Adv Chronic Dis. 2015;6:138-46.
12. Thomas CW Jr, Lowry PW, Franklin CL et al. Erythrocyte mean corpuscular volume as a surrogate marker for 6-thioguanine nucleotide concentration monitoring in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. Inflamm Bowel Dis. 2003;9:237-45.
13. Armstrong L, Sharif JA, Galloway P et al. Evaluating the use of metabolite measurement in children receiving treatment with a thiopurine. Aliment Pharmacol Ther. 2011;34:1106-14.
14. Shih DQ, Nguyen M, Zheng L et al. Split-dose administration of thiopurine drugs: a novel and effective strategy for managing preferential 6-MMP metabolism. Aliment Pharmacol Ther. 2012;36:449-58.
15. Grossman AB, Noble AJ, Mamula P et al. Increased dosing requirements for 6-mercaptopurine and azathioprine in inflammatory bowel disease patients six years and younger. Inflamm Bowel Dis. 2008;14:750-5.
16. Goodhand JR, Tshuma N, Rao A et al. Do children with IBD really respond better than adults to thiopurines? J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011;52:702-7.
17. Hande S, Wilson-Rich N, Bousvaros A et al. 5-aminosalicylate therapy is associated with higher 6-thioguanine levels in adults and children with inflammatory bowel disease in remission on 6-mercaptopurine or azathioprine. Inflamm Bowel Dis. 2006;12:251-7.
18. de Boer NK, Wong DR, Jharap B et al. Dose-dependent influence of 5-amino-salicylates on thiopurine metabolism Am J Gastroenterol 2007;102:2747-53.
19. de Graaf P, de Boer NK, Wong DR et al. Influence of 5-aminosalicylic acid on 6-thioguanosine phosphate metabolite levels: a prospective study in patients under steady thiopurine therapy. Br J Pharmacol. 2010; 160:1083-91.
20. Nguyen TM, Le Gall C, Lachaux A ez al. High thiopurine metabolite concentrations associated with lymphopenia in inflammatory bowel disease (IBD) pediatric patients receiving aminosalicylates combined with azathioprine. Int J Clin Pharmacol Ther. 2010; 48:275-81.
21. Gao X, Zhang FB, Ding L et al. The potential influence of 5-aminosalicylic acid on the induction of myelotoxicity during thiopurine therapy in inflammatory bowel disease patients. Eur J Gastroenterol Hepatol 2012; 24:958-64.
22. Stocco G, Cuzzoni E, De Iudicibus S et al. Thiopurine metabolites variations during co-treatment with aminosalicylates for inflammatory bowel disease: effect of N-acetyl transferase polymorphisms. World J Gastroenterol. 2015; 21:3571-8.
23. Rahhal RM, Bishop WP. Initial clinical experience with allopurinol-thiopurine combination therapy in pediatric inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2008; 14:1678-82.
24. Gerich ME, Quiros JA, Marcin JP et al. A prospective evaluation of the impact of allopurinol in pediatric and adult IBD patients with preferential metabolism of 6-mercaptopurine to 6-methylmercaptopurine. J Crohns Colitis. 2010; 4:546-52.
25. Min MX, Weinberg DI, McCabe RP. Allopurinol enhanced thiopurine treatment for inflammatory bowel disease: safety considerations and guidelines for use. J Clin Pharm Ther. 2014;39:107-11.

Útravaló tudnivaló

- A thiopurinok a gyulladásos bélbetegségek kezelésében gyakran használt, elsősorban a remisszió fenntartására alkalmas gyógyszerek. A hatóanyag metabolizmusában nagy egyéni különbségek vannak, amelyek mind a terápia hatékonyságát, mind a mellékhatások kialakulását befolyásolják.
- Enzimvizsgálatokkal és a metabolit-profil meghatározásával az egyéni sajátosságok felismerhetők. Törekednünk kell arra, hogy ezek a vizsgálatok a mindennapos gyakorlat számára hozzáférhetővé váljanak.
- Mellékhatások a thiopurin kezelés során bármikor felléphetnek, ezért a betegek rendszeres ellenőrzése (vérkép, májenzimek) elengedhetetlen.

Tesztkérdések

1. Mely betegségek kezelésében használhatók eredményesen a thiopurinok?
a) Crohn-betegségben
b) Colitis ulcerosában
c) Eosinophil gasztroenteropátiában
d) Nem klasszifikált gyulladásos bélbetegségben (IBD-U)
e) Mindegyikben

2. Thiopurinnal kombinálva melyik gyógyszerfajta fokozza a leukopenia veszélyét az alábbiak közül?
a) Probiotikumok
b) 5-aminoszalicilátok
c) Antibiotikumok
d) Zsírban oldódó vitaminok
e) Szteroidok

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekorvostarsasag.hu.

A standard dózissal kezelt betegek 38,7%-a volt klinikai remisszióban a 26. héten n=36/93.[1]
Az analízist az intention-to-treat (ITT) vizsgálati populáción végezték nonreszponder imputáció módszerével. Hiányzó adat esetén a beteget úgy ítélték meg, hogy nincs klinikai remisszióban.
Klinikai remisszió definíciója: PCDAI ≤10, Humira standard dózis: 40 mg /20 mg, minden második héten a testtömeg függvényében.[1]

Referencia: 1. Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2012;143(2):365-374.e2.

Rövidített alkalmazási előírás Humira 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben (EU/1/03/256/003): ATC-kód: L04AB04 Minőségi és mennyiségi összetétel: 40 mg adalimumab előretöltött fecskendőben. **Terápiás javallatok:** ***1. Rheumatoid arthritis:*** metotrexáttal együtt adagolva javallott középsúlyos, illetve súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegek kezelésére, ha a betegséget befolyásoló reumaellenes szerek (disease-modifying antirheumatic drugs), beleértve a metotrexátot, nem hatásosak. Súlyos, aktív és progressziv rheumatoid arthritis betegségben szendvedő felnőttek kezelésére, akiket előzőleg még nem kezeltek metotrexáttal. A Humira metotrexát-intolerancia esetén, vagy ha a folyamatos metotrexát-kezelés nem megfelelő, monoterápiaként is alkalmazható. A Humira csökkenti a röntgen felvétellel kimutatott ízületi károsodás progressziójának mértékét és javítja a fizikai funkciókat, ha metotrexáttal kombinálva kerül alkalmazásra. ***2. Juvenilis idiopathias arthritis: 2.a Polyarticularis juvenilis idiopathias arthritis:*** metotrexáttal kombinálva a polyarticularis juvenilis idiopathias arthritis kezelésére javallott olyan gyermekeknél és serdülőknél 2 éves kortól, akik nem reagáltak megfelelően egy vagy több, betegséget befolyásoló reumaellenes szerre (disease-modifying antirheumatic drug, DMARDS). ***2.b Enthesitis asszociált arthritis:*** az aktív, enthesitis asszociált arthritis kezelésére javallott 6 éves kortól olyan betegeknél, akik a hagyományos kezelésre nem reagáltak megfelelően vagy azt nem tolerálták. ***3. Arthritis psoriatica:*** javasolt felnőttkori aktív és progrediáló arthritis psoriatica kezelésére, ha a betegséget befolyásoló reumaellenes szerek (disease-modifying antirheumatic drugs) használata nem járt terápiás sikerrel. A Humira röntgenfelvételekkel igazoltan csökkenti a perifériás ízületi károsodások progressziós rátáját a betegség sokízületi szimmetrikus altipusában szenvedő betegek körében, valamint, javítja a fizikailis funkciót. ***4. Axiális spondyloarthritis:*** Spondylitis ankylopoetica (SPA): felnőttkori súlyos aktív spondylitis ankylopoetica kezelésére javallott, ha a beteg nem reagál megfelelően a hagyományos kezelésre. Spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgenleletéssel nem járó axiális spondyloarthritis: indikált az olyan, felnőttkori súlyos axiális spondyloarthritisben szenvedő betegeknél, akiknél az SPA-nak megfelelő röntgenleletérés nem mutatható ki, de a gyulladás objektív jelei emelkedett CRP-vel és/vagy MRI vizsgálattal igazolhatók, és akik nem reagáltak megfelelően a nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerekre vagy nem tolerálták azokat. ***5. Crohn-betegség:*** közepsúlyos és súlyos aktivitású Crohn-betegség kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akik nem reagáltak a kortikoszteroiddal és/vagy immunszuppresszív szerrel végzett teljes és adekvát kúrára, vagy akik nem tolerálják ezeket a szereket, vagy akiknél e szerek alkalmazása orvosi szempontból ellenjavallt. ***6. Gyermekkori Crohn-betegség:*** súlyos aktivitású Crohn-betegség kezelésére javallott olyan gyermekeknél (6 éves kortól), akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésre, beleértve a primer étrendi kezelést, egy kortikoszteroidot és egy immunmodulánst, vagy akik nem tolerálták ezeket a szereket, illetve akiknél ezek a kezelések kontraindikáltak. ***7. Colitis ulcerosa:*** felnőttkori, középsúlyos-súlyos, aktív colitis ulcerosa kezelésére javallott olyan betegeknél, akik a hagyományos kezelésre, köztük kortikoszteroidra és 6-merkaptopurinra (6-MP) vagy azathioprinre (AZA) nem mutattak megfelelő terápiás választ, vagy nem tolerálják ezeket a kezeléseket, illetve orvosi szempontból ellenjavallt ezen gyógyszerek adása. ***8. Psoriasis:*** javallott olyan felnőtt betegek közepesen súlyos, illetve súlyos krónikus, plakkos psoriasisának kezelésére, akik más szisztémás kezelésekre, köztük a ciklosporinra, a metotrexátra vagy a PUVA-ra nem reagáltak, vagy esetükben e kezelési módok ellenjavallottak, illetve nem tolerálják azokat. ***9. Gyermekkori plakkos psoriasis:*** súlyos, krónikus plakkos psoriasis kezelésére javallott olyan 4 év feletti gyermekeknél és serdülőknél, akik nem megfelelően reagáltak vagy alkalmatlannak bizonyultak a helyi kezelésre és fényterápiákra. **Adagolás és alkalmazás:** 1. ***Rheumatoid arthritis:*** felnőttek esetében 40 mg adalimumab, kéthetente egy alkalommal egy adagban szubkután injekció formájában. A metotrexát folytatása javasolt a Humira-val való kezelés ideje alatt. Monoterápiában hatáscsökkenés esetén a dózis hetenkénti 40 mg-ra emelhető. 2.a ***Polyarticularis juvenilis idiopathias arthritis:*** 2-12 éves korig 24 mg/testfelszín m2, kéthetente, legfeljebb egyszer adott 20 mg adalimumab (2-<4 éves betegek esetén) és kéthetente legfeljebb egyszer adott 40 mg adalimumab (4-12 éves betegek esetén) szubkután injekció formájában; a 13-17 éves serdülők adagja a testfelszintől függetlenül minden második héten 40 mg. 2.b ***Enthesis asszociált arthritis:*** A Humira ajánlott adagja enthesitis asszociált arthritisben szenvedő betegeknek 6 éves kortól 24 mg/ testfelszín m². A maximális egyszeri adag kéthetente adott 40 mg adalimumab szubkután injekció formájában. Az injekció térfogatát a beteg magassága és testtömege alapján kell meghatározni. 3. ***Arthritis psoriatica*** vagy 4. ***axiális spondyloarthritis:*** 40 mg adalimumab kéthetente egy alkalommal szubkután injekcióban. 5. ***Középsúlyos-súlyos Crohn-betegség:*** felnőttek indukciós kezelésére 80 mg a 0. héten, majd 40 mg a 2. héten. A terápiás hatás gyorsabb eléréséhez a készítmény alkalmazható a 0. héten 160 mg, a 2. héten 80 mg dózisban a mellékhatások nagyobb kockázatával. Fenntartó kezelés: javasolt adag 40 mg minden második héten, szubkután injekcióban. Hatáscsökkenés esetén a dózis hetenkénti 40 mg-ra emelhető. 6.a ***Gyermekkori Crohn-betegség, 40 kg alatti betegek:*** indukciós kezelés: a 0. héten 40 mg, amit a 2. héten 20 mg követ. A terápiás hatás gyorsabb eléréséhez a 0. héten 80 mg, a 2. héten 40 mg is alkalmazható a mellékhatások nagyobb kockázatával. Fenntartó kezelés: javasolt dózis minden második héten 20 mg szubkután adott injekció. Nem megfelelően reagáló betegnél a dózis heti 20 mg-ra emelhető. 6.b ***Gyermekkori Crohn-betegség, legalább 40 kg-os betegek:*** indukciós kezelés: a 0. héten 80 mg, amit a 2. héten 40 mg követ. A terápiás hatás gyorsabb eléréséhez a 0. héten 160 mg, a 2. héten 80 mg is alkalmazható a mellékhatások nagyobb kockázatával. Fenntartó kezelés: javasolt dózis minden második héten 40 mg szubkután adott injekció. Nem megfelelően reagáló betegnél a dózis heti 40 mg-ra emelhető. 7. ***Középsúlyos-súlyos colitis ulcerosa:*** felnőttek indukciós kezelésére 160 mg a 0. héten, majd 80 mg a 2. héten. Az indukciós kezelést követően a javasolt adag 40 mg minden második héten, szubkután injekcióban. Ha csökken a terápiás hatás, a dózis heti 40 mg-ra emelhető. 8. ***Psoriasis:*** felnőtt betegeknél kezdő dózis 80 mg szubkután, melyet egy hét múlva kéthetente 40 mg-os dózisok követnek szubkután. 9. ***Gyermekkori plakkos psoriasis:*** 0,8 mg/ttkg (adagonként legfeljebb 40 mg) szubkután alkalmazva hetente az első két dózisig, és ezt követően minden második héten. ***Speciális esetek:*** Idős betegeknél az adagolás megváltoztatása nem szükséges. Csökkent vese- illetve májműködés esetén nem állnak rendelkezésre adatok, így dózisra javaslat nem tehető. **Ellenjavallatok:** a készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Aktív tuberkulózis vagy más súlyos fertőzés, mint szepszis vagy opportunista fertőzések. Középsúlyos, súlyos szívelégtelenség (NYHA III/IV). **Mellékhatások:** A leggyakoribb mellékhatások a fertőzések (pl. nasopharyngitis, felső légúti fertőzés és sinusitis), az injekció beadási helyén jelentkező reakciók (erythema, pruritus, suffusio, fájdalom vagy duzzanat), a fejfájás és a mozgásszervi eredetű fájdalom. Súlyos mellékhatásokról is beszámoltak a Humira alkalmazása során. A TNF-antagonisták, így a Humira is befolyásolja az immunrendszert, és alkalmazásuk megváltoztathatja a szervezet fertőzésekkel és daganatokkal szembeni védekezőképességét. A Humira alkalmazása során beszámoltak fatális és életveszélyes fertőzésekről (beleértve a sepsist, az oppurtunista fertőzéseket és a TBC-t), a HBV reaktiválódásáról és különböző malignus betegségekről is (beleértve a leukaemiát, a lymphomát és hepatosplenicus T-sejtes lymphomát). Súlyos haematologiai, neurológiai és autoimmun folyamatokról is beszámoltak, mint pl. pancytopenia, aplasticus anaemia, központi és perifériás demyelinisatios betegségek néhány esete, lupus erythematosus, lupus–szal összefüggő betegségek és Stevens-Johnson szindróma. **Nagyon gyakori mellékhatások:** légúti fertőzések, leukopenia, anaemia, emelkedett lipidszint, fejfájás, hasi fájdalom, hányinger, hányás, emelkedett májenzimszintek, bőrkiütés (beleértve az exfoliativ bőrkiütést is), mozgásszervi eredetű fájdalom, az injekció beadási helyén jelentkező reakció. **Gyakori mellékhatások:** szisztémás fertőzések (beleértve a sepsist, candidiasist és az influenzát is), béfertőzések (beleértve a vírusos gastroenteritist is), bőr- és lágyrészfertőzések (beleértve a paronychiát, cellulitist, impetigót, necrotisáló fasciitist és a herpes zostert is), fülfertőzések, oralis fertőzések (beleértve a herpes simplexet, oralis herpest és a fogfertőzéseket is), a nemi szervek fertőzései (beleértve a vulvovaginalis mycoticus fertőzéseket is), húgyúti fertőzések (beleértve a pylonephritist is), gombás fertőzések, ízületi fertőzések, bőrrák, kivéve a melanomát (beleértve a basalsejtes carcinomát és a planocellularis carcinomát is), jóindulatú daganat, leukocytosis, thrombocytopenia, hypersensitivitás, allergiák (beleértve a szezonális allergiát is), hypokalaemia, emelkedett húgysavszint, kóros nátriumszint a vérben, hypocalcaemia, hyperglykaemia, hypophosphataemia, dehidráció, hangulatváltozás (beleértve a depressziót is), szorongás, insomnia, paraesthesiák (beleértve a hypasthesiát is), migraine, látásromlás, conjunctivitis, blepharitis, szem környéki duzzanat, vertigo, Tachycardia, hypertensio, kipirulás, haematoma, asthma, dyspnoe, köhögés, gastrointestinalis vérzés, dyspepsia, gastrooesophagealis reflux betegség, sicca-szindróma, súlyosbodó, illetve újonnan kialakuló psoriasis (beleértve a palmoplantaris pustulosus psoriasist), urticaria, suffusio (beleértve a purpurát is), dermatitis (beleértve az eczemát is), onychoclasia, hyperhydrosis, alopecia, pruritus, izomspasmus (beleértve a kreatinin foszfokinázszint emelkedését is a vérben), beszűkült vesefunkció, haematuria, mellkasi fájdalom, oedema, láz, véralvadási zavar vagy vérzékenység (beleértve az aktivált parciális thromboplastin-idő megnyulását is), az autoantitest vizsgálat pozitívvá válása (beleértve a kettős szálú DNS-ellenes antitestet is), a vér laktát dehidrogenáz-szintjének emelkedése, halláskárosodás. **Termékenység, terhesség és szoptatás:** az adalimumab alkalmazása nem javasolt terhességben. Fogamzásképes nőbetegek esetében fokozottan ajánlott a fogamzásgátlás a Humira-kezelés alatt, illetve az utolsó kezelést követő öt hónapban. Tekintettel arra, hogy a humán immunglobulinok kiválasztódnak az anyatejbe, az utolsó Humira kezelést követően legalább öt hónapon keresztül szoptatni nem szabad. **Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! Alkalmazási előírás dátuma:** 2015. március 26. **Forgalomba hozatali engedély jogosultja:** AbbVie Ltd., Maidenhead, SL6 4XE, Nagy-Britannia. **Forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselete:** AbbVie Kft. Budapest Lechner Ödön fasor 7. Telefonszám: +36 1 455 8600. **Kiadhatóság:** Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható gyógyszer (Sz). A közfinanszírozás alapjául elfogadott ár: 275 090 Ft. Támogatás összege: 0 Ft. Térítési díj: 275 090 Ft. Forrás: www.oep.hu. Letöltés: 2015.04.09. Az aktuális árak megtalálhatók a www.oep.hu oldalon. A Humira 2012. február 1-től tételes finanszírozás keretében érhető el (OENO kód: 06062) Finanszírozott indikációs kör: Rheumatoid arthritis, Spondylitis ankylopoetica, Arhritis psoritica, juvenilis idiopathiás arthritis; Crohn-betegség felnőtt- és gyermekkori, Colitis ulcerosa, Psoriasis. A 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet alapján

HUHCD150176 Lezárás dátuma: 2015. 06.02.

AbbVie Kft. · 1095 Budapest Lechner Ödön fasor 7. · Tel: +36 1 455-8600 · Fax: +36 1 455-8699

abbvie

A gyermekkori Crohn-betegség biológiai terápiájának evidenciái és gyakorlati ismeretei. A STOP szabály

Tárnok András dr.[1], Veres Gábor dr.[2]

[1] Pécsi Tudományegyetem Gyermekklinika (Igazgató: Decsi Tamás dr.)

[2] Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekklinika (Igazgató: Szabó Attila dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Tárnok András dr.
7623 Pécs, József A. u. 7.
E-posta: andras.tarnok@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS Bár a Crohn-betegség (Crohn's disease, CD) etiológiája ismeretlen, azonban a gyulladásban részt vevő egyik kulcs fontosságú fehérjét, a tumor nekrózis faktort (TNF) blokkolva a betegség természetes lefolyását kedvező irányban tudjuk változtatni. A gyermekkorban kezdődő Crohn-betegség a felnőttkorihoz képest agresszívabb fenotípusú, emiatt rosszabb prognózisú, ezért kiemelkedő fontosságú az anti-TNF szerek korán, megfelelő módon történő alkalmazása gyermekkorban. A gyermekkori CD-ben jelenleg törzskönyvezett anti-TNF szerek indikációját, azok adagolását mutatja be a közlemény első része, külön kitérve az immunmoduláns szerrel történő kombinációs kezelésre és a hatásvesztés kérdésére. Mikor kell leállítani az anti-TNF terápiát a gyermekkori CD-ben? Sajnos nincs olyan evidencián alapuló vizsgálat, amellyel ezt a kérdést pontosan meg lehetne válaszolni. Korábbi vizsgálatok eredményei szerint az anti-TNF terápia leállítása után a betegek 40–60%-ánál újra kell indítani a terápiát. Ezen adatok alapján Magyarországon a gyermekkori CD-ben érvényes STOP szabályt fel kellene függeszteni.

KULCSSZAVAK Crohn-betegség, anti-TNF szer, hatásvesztés, hosszú távú nyomonkövetés, STOP szabály

Bevezetés

A Crohn-betegség (Crohn's disease, CD) incidenciája világszerte növekszik, ugyanakkor a betegség etiológiája nem ismert, így oki kezelésre sem nyílik mód. A gyermekkorban kezdődő CD klinikuma, fenotípusa súlyosabb a felnőttkorban kezdődőhöz képest, a kiterjedt betegség és a szövődmények gyakoribbak, emiatt a prognózis is rosszabb. Mindezek miatt a gyermekkori CD a magas kockázatú csoportba tartozik. Az előbb említetteken túl a CD a növekedésre, a nemi és pszichoszociális érésre is kihatással van, emiatt kiemelkedő jelentőséggel bír az ECCO/ESPGHAN 2014-ben publikált evidenciákon alapuló terápiás útmutatója (1).

Korábban a tünetek enyhítése, a növekedés elősegítése volt a cél a kezelés mellékhatásainak csökkentése mellett. Az utóbbi időben azonban a hangsúly a tünetek enyhítéséről a nyálkahártya-gyógyulás, azaz a mély remisszió irányába tolódott el, ugyanis ennek elérése esetén a betegség természetes lefolyását tudjuk megváltoztatni, valamint a sebészi komplikációk csökkentésére van esély. Bizonyítást nyert, hogy az agresszív kezelés, azaz a korai immunmodulátor, illetve biológiai kezelés során javul a nyálkahártya gyógyulás és remisszió aránya mind felnőttekben, mind gyermekekben.

Rosszabb prognózisra utaló tényezők

A korai agresszív kezelést igénylő, azaz a rossz prognózis szempontjából magas kockázatú betegek kiválasztásában az ún. prediktív tényezők segíthetnek, melyek az alábbiak:

- kiterjedt (panentericus) betegség,
- mély vastagbélfekélyek endoszkópia során,
- a betegség kezdetekor már szűkülettel és sipollyal járó forma (B2 és/vagy B3 betegség fenotípus a Párizs-klasszifikáció szerint),
- súlyos perianalis betegség,
- adekvát indukciós kezelés ellenére perzisztáló súlyos betegség,
- súlyos osteoporosis,
- növekedési retardáció (> -2,5 magasság Z score).

Ugyan oki kezelésre nincs módunk, azonban a gyulladás létrejöttében kulcsszerepet játszó egyik fehérje, a tumor nekrózis faktor (TNF), gátlása révén nyálkahártya-gyógyulást tudunk elérni. A gyermekkori CD biológiai terápiájában jelenleg az anti-TNF hatású szereken belül az infliximab (IFX) és az adalimumab (ADA) áll rendelkezésre, mint törzskönyvezett gyógyszer. Mindkét rekombináns, monoklonális antitest alkalmas a remisszió indukciójára és fenntartására is. Míg az IFX egy kiméra

antitest (25% egér, 75% humán komponens), addig az ADA 100%-ban humán eredetű. Az ún. anti-TNF-naív betegekben – azaz, akik korábban nem kaptak anti-TNF kezelést – mind az IFX, mind az ADA hasonló hatékonysággal és biztonságossági profillal bír. Előbbiekből következően – azaz anti-TNF-naív betegeknél adekvát indikáció esetén – a kezelés a szer elérhetőségétől, a beadás módjától, a beteg preferenciájától, a költségektől és a helyi rendeletektől függően ajánlható fel a betegnek.

A fent említett ECCO/ESPGHAN útmutató az alábbi négy evidenciákon alapuló ajánlást fogalmazta meg:

1. **Optimalizált immunmodulátor kezelés ellenére krónikusan aktív, luminális Crohn-betegségben szenvedő gyermekekben anti-TNF kezelés javasolt a remisszió indukciójára és fenntartására. *(Evidenciaszint 2 = EL2)***
2. **Aktív, szteroidrefrakter Crohn-betegségben szenvedő gyermekekben anti-TNF kezelés javasolt a remisszió indukciójára. *(EL2)***
3. **Aktív, perianalis sipolyoktól szenvedő Crohn-beteg gyermekekben anti-TNF kezelés javasolt primer indukcióra és fenntartó kezelésre adekvát sebészi beavatkozással kombinálva. *(EL2)***
4. **Anti-TNF szerrel történő indukcióra jól reagáló betegekben a remisszió fenntartására rendszeres kezelés javasolt az esetenkénti (epizodikus) kezelés helyett. *(EL2)***

Mivel az anti-TNF szerek kifejezetten potens ágensek a remisszió indukciójában, ezért megfontolandó primer indukciós kezelésként történő alkalmazásuk – vagyis azoknál, akik még sem exkluzív enterális táplálásban, sem szteroid kezelésben nem részesültek – abban az esetben, ha a betegnél a kedvezőtlen kimenetel esélye magas (a kockázati tényezőket lásd a korábbi listán). Itt azonban fontos megjegyezni, hogy jelenleg Magyarországon ezt a fajta megközelítést a finanszírozási protokoll nem támogatja.

Az anti-TNF szerek korai alkalmazása szintén megfontolandó mind súlyos extraintestinalis manifesztációk (pl. súlyos arthritis, pyoderma gangraenosum), mind aktív, perianalis fisztulázó betegség kezelésében a perianális elváltozások megfelelő gyógyszeres (antibiotikus) és sebészi (pl. sipoly/tályog drenálása, seton behelyezése) ellátását követően.

Az anti-TNF kezelés gyakorlata

Az *infliximab* (IFX) infúzió standard dózisa 5 mg/kg. Az indukció ideje 6 hét, az adagokat a 0., 2., majd pedig a 6. héten kapja a beteg. Ezt 8 hetente adott 5 mg/kg dózisú fenntartó adagok követik.

A subcutan adandó *adalimumab* (ADA) adagolása az IFX-től lényegesen eltérő. Az indukciós kezelés 2,4 mg/kg (maximum 160 mg) dózisú kezdőadagot követően a 2. héten 1,2 mg/kg (maximum 80 mg) adagban folytatandó. Ezt kéthetente 0,6 mg/kg (maximum 40 mg) fenntartó adag követi. 40 kg alatti betegeknél 80–40–20 mg-os, míg 40 kg felettieknél 160–80–40 mg-os adagolási séma javasolt.

Az anti-TNF kezelés primer hatékonyságát a második vagy harmadik dózist követően meg kell állapítani, és amennyiben nincs szignifikáns javulás, úgy a kezelést abba kell hagyni (pl. primer hatástalanság). Tartós remisszió esetén a rendszeres anti-TNF kezelés folytatandó, illetve a „step down" elvnek megfelelően thiopurin-származékra vagy methotrexatra (MTX) válthatunk különösen azoknál, akik még korábban nem részesültek ilyen kezelésben, valamint azon betegeknél, akik régóta igazoltan (endoszkóposan, széklet calprotectin meghatározásával és/vagy képalkotó vizsgálattal) mély remisszióban vannak.

Mivel az IFX kiméra antitest, ezért ismételt adása során allergiás reakció léphet fel. Ez várhatóan a 2.–5. infúziónál következhet be. Folyamatos IFX kezelés esetén a fenti periódust követően az allergiás reakció valószínűtlen. Amennyiben az IFX kezelést abbahagyjuk és egy későbbi időpontban a kezelés újraindítása mellett döntünk, akkor számolnunk kell azzal, hogy az újraindítást követően az allergiás reakció kockázata megnő. ADA esetén – tekintettel 100%-ban humán eredetére – allergiás reakcióval jóval ritkábban kell számolni. Az eddigi tapasztalatok alapján anti-TNF kezelést megelőzően nem indikált rutinszerű acetaminophen, szteroid vagy antihisztamin premedikáció. Allergiás reakció fellépése esetén – a beteg akut ellátását követően – a reakció súlyosságától függően a kockázat/haszon arányának figyelembe vételével kell dönteni a szer további alkalmazásáról. Enyhe reakció esetén az IFX kezelés folytatása premedikációt követően megfontolandó, azonban súlyos anaphylaxiás reakció esetén ez nem javasolt.

Kombinációs kezelés

A monoterápia (csak anti-TNF szer) és a kombinációs kezelés (anti-TNF + immunmoduláns szer) kérdése felnőttekben is ellentmondásos, és ez gyermekgyógyászatban még inkább igaz.

A felnőttekben végzett SONIC vizsgálat korábban sem immunmoduláns, sem IFX kezelésben nem részesülő betegeknél a kombinációs kezelés (IFX + azathioprine = AZA) hatékonyságának mérsékelt emelkedését igazolta (2). Ugyanakkor ez a vizsgálat nem adott választ arra a kérdésre, hogy a kombinációs kezelés előnyösebb-e korábbi sikertelen AZA kezelés esetén.

Szintén felnőtt vizsgálati eredmények szerint a kombinációs (IFX + egyidejű immunmoduláns) vagy IFX monoterápia esetén sem az ACCENT I, sem az ACCENT II vizsgálatban nem volt remisszió, illetve klinikai válasz tekintetében különbség (3). Hasonló eredményeket mutatott a CHARM vizsgálat ADA esetén (4). Több másik felnőtt vizsgálatnál is hasonló eredményt kaptak.
A legtöbb tanulmány, amely ugyan nem találta a kombinációs kezelést klinikailag előnyösebbnek, monoterápia esetén mégis magasabb IFX ellenes antitesteket és alacsonyabb völgykoncentrációt mutatott ki. Ezekben az esetekben gyakrabban fordult elő infúziós reakció, valamint a kezelés kimenetele is kedvezőtlenebb volt.
Amennyiben a kombinációs kezelést az IFX kezelés megkezdésekor és nem hatásvesztés esetén alkalmazták, azokban az esetekben az infúziós reakció ritkább, míg az IFX antitest szint alacsonyabb volt (5). *Jones és mtsai* által publikált metaanalízis szerint klinikai kimenetel szempontjából a kombinációs kezelés AZA-nal hatásosabb az IFX monoterápiával szemben, még azoknál is, akiknél az AZA korábban hatástalannak bizonyult (6).
Gyermekeknél jóval kevesebb ilyen tanulmány készült. Egy lengyel multicentrikus, randomizált tanulmány szerint 6 hónap IFX kezelést követően az AZA kezelés elhagyása illetve a kombinációs kezelés folytatása klinikai kimenetel és hatásvesztési arány szempontjából hasonló volt (7).
Sajnos, nincs elegendő bizonyíték a kockázat/haszon arányának meghatározására monoterápiában vagy kombinációs (anti-TNF + immunmoduláns szer) kezelésben részesülő Crohn-beteg gyermekek esetén. Kombinációs kezelés esetén úgy tűnik, hogy az első 6 hónapban ritkább az antitestképződés és a hatásvesztés, ugyanakkor ezt az előnyt a thiopurin kezelés kapcsán megnövekedett lymphomakockázattal kell összevetni minden egyes esetben (valamint a betegség kimenetelét meghatározó tényezőkkel). Egyidejűleg adott methotrexat (MTX) kezelés biztonságosabb, ugyanakkor kevés rá az evidencia. Viszont nem szabad figyelmen kívül hagynunk, hogy a MTX csökkenti a termékenységet, illetve teratogén hatású. Emiatt egyrészt a reproduktív korban levő leányoknál/nőknél a kezelést megelőzően ki kell zárni a graviditást, másrészt a teherbe esést el kell kerülni amennyiben a partnerek közül bármelyik MTX kezelésben részesül.

Hatásvesztés

A primer hatástalanság az, amikor a kezelés első 6 hetes indukciós fázisára nem reagál a beteg. Hatásvesztésről pedig abban az esetben beszélünk, amikor a korábban a biológiai kezelésre reagáló beteg állapota romlik, vagy relapszus lép fel rendszeres kezelés ellenére. Hatásvesztés esetén a tünetek jellemzően a kezelést követően egyre rövidebb idővel jelennek meg.

A hatásvesztés okai:

- Betegséggel összefüggésben levő tényezők:
  - a gyulladás fokozódása,
  - a gyulladásos folyamat más irányba terelődik, a betegség fenotípusának, kiterjedésének változása, melyre nem hat az aktuális kezelés,
  - a betegség szűkülettel vagy penetrációval járó szövődményei.
- Gyógyszeres kezeléssel összefüggő tényezők:
  - non-adherencia,
  - alulkezelés,
  - a hatásos gyógyszer vagy metabolit szintjének csökkenése, fokozott anti-TNF clearance,
  - antitestek megjelenése,
  - anti-TNF rezisztencia.
- Gyulladásos bélbetegséghez nem köthető tényezők:
  - az opportunista és egyéb fertőzések,
  - a gyulladáshoz nem köthető irritábilis bélhez hasonló tünetek megjelenése.

Éppen ezért, a terápia sikertelensége esetén mindig kritikus pont a beteg állapotának felmérése, hogy a hatásvesztésre utaló tünetek hátterében valóban perzisztáló gyulladás áll-e.
Az antitestképződés kockázata az anti-TNF kezelés folyamán az idő előrehaladtával növekszik. A képződött antitestek az anti-TNF szer neutralizálása révén a hatás elvesztését eredményezheti. Az IFX kiméra szerkezetéből adódik, hogy az ellene képződő antitest (ATI) jóval gyakoribb, mint ADA esetén. Részleges javulás vagy hatásvesztés esetén az adott anti-TNF szer völgykoncentrációjának mérése, valamint az ellene képződött antitest meghatározása segíthet a döntésben, hogy a kezelést folytassuk vagy leállítsuk.

Intenzifikált kezelési módszerek

Hatásvesztés kezelésében a dózis fokozásának két módja lehetséges; vagy a dózist duplázzuk, vagy az infúziók/injekciók közötti intervallumot csökkentjük. Ez alacsony völgykoncentráció esetén hatásos lehet még antitestek jelenlétében is, ugyanakkor magas titernél már nem. IFX esetén 10 mg/kg-ig terjedő magasabb adagok és/vagy rövidebb (egészen 4 hetenkénti) intervallumok szükségesek lehetnek olyan betegekben, akiknél hatásvesztés vagy alacsony gyógyszerszint észlelhető. A remisszió elérését követően 8-10 µg/ml feletti völgykoncentráció esetén az IFX dózis csökkentése megfontolandó. ADA esetében hatásvesztés vagy ala-

csony völgykoncentráció esetén hetenkénti adagolás megfontolandó.
A kezelés intenzifikálása – azaz a fenntartó dózis emelése és/vagy az adagok közötti intervallum rövidítése – a hatásvesztés „visszafordítása" révén a tartós klinikai remisszió fenntartását eredményezheti. IFX esetén az ismét reagálók aránya az ACCENT I vizsgálatban a 90%, míg ADA esetén a CHARM vizsgálatban a 80% körüli volt.
A fentiek alapján nyilvánvaló, hogy a völgykoncentráció és az ellenanyagszint ismeretében történő dózisoptimalizálás előnyösebb, mint a kevésbé hatékony kezelés folytatása vagy az adott anti-TNF kezelés leállítása úgy, hogy az abban rejlő tartalékokat meg sem próbáltuk kiaknázni.
A felnőttekben végzett TAXIT vizsgálat jól demonstrálja a mérhető szérum-völgykoncentráció fenntartásának fontosságát (8). IFX kezelésben részesülő betegeknél a gyógyszerszint-függő optimalizáció néhány végpont tekintetében kedvezőbb volt anélkül, hogy a költségeket növelte volna.
Olyan betegeknél, akik nem tolerálják az adott anti-TNF kezelést vagy hatásvesztés lépett fel, másik anti-TNF szerre történő váltás megfontolandó. Ugyanakkor tisztában kell lennünk azzal, hogy a kezelésre adott válasz elmarad az anti-TNF-naív betegekhez képest.
Olyan IFX monoterápiában részesülő betegeknél, akiknél ATI következtében hatásvesztés lépett fel, thiopurinok vagy MTX hozzáadása az immunogenitást visszafordíthatja (azaz az ATI eltűnik és ismét mérhető lesz a völgykoncentráció, valamint a klinikai válasz is visszatér) (9).
Kimutatható ATI esetén mind a dózis intenzifikálására, mind az immunmodulátor hozzáadására szükség lehet. Amikor az intenzifikáció és a kombinációs kezelés sikertelen vagy az ATI magas titerben van jelen, másik hasonló biológiai szerre történő váltás megfontolandó. Magas ATI-val rendelkező betegek 93%-nál észleltek klinikai választ ADA-ra történő váltást követően, mely 62%-ban maradt meg tartósan a 20 hónapos átlagos nyomon követési idő alatt (10).

Biológiai kezelés leállítása utáni relapszus Crohn-betegségben

A témakörben végzett első, emblematikus vizsgálat a STORI Study volt, mely prospektív, obszervációs tanulmányban 115 luminalis CD-ben szenvedő, legalább egy éve IFX és immunszuppresszív szer kombinációjával kezelt betegekre irányult. A minimum 6 hónapja szteroidmentes remisszióban lévő betegek az IFX elhagyását követően egy évvel közel felerészt (44%) visszaestek (11). Ebben a témakörben hazai adatokkal is rendelkezünk, amely a magyar szabályozás sajátossága. Ebben az időszakban 1 éves anti-TNF kezelést követően le kellett állítani a biológiai terápiát, amely relapszusnál újra indulhatott. Ez a sajátos magyar helyzet olyan szituációt eredményezett, hogy ezt a kérdést (leállítás, majd újraindítás) „protokoll szerint" nagy esetszámmal vizsgálni lehetett. Így *Molnár T és munkatársai* 121 olyan Crohn-beteget követtek prospektíven, akik az 1 éves biológiai kezelés (87 IFX, 34 ADA) végén klinikai remisszióban voltak. Az eredmény nagyon hasonló volt a STORI vizsgálathoz képest. Az anti-TNF kezelés elhagyását követő 1 évben a betegek 45%-nál volt szükség a biológiai kezelés újraindítására, átlagosan 6 hónappal a leállítás után (12).

Relapszusra prediktív faktorok

Tekintettel arra, hogy nem minden betegnél alakul ki relapszus a biológiai kezelés elhagyása után, ésszerűnek tűnt megvizsgálni, mely faktorok prediktívek erre vonatkozóan. *Louis és mtsai* (STORI vizsgálat) által meghatározott rizikófaktorok az alábbiak voltak:

- közelmúltban végzett szteroid kezelés (biológiai kezelés mellett, visszamenőleg 6-12 hónap között),
- alacsony hemoglobinszint (≤145 mg/l),
- emelkedett (>6x10^9/l) fehérvérsejt szám
- nyálkahártya-érintettség (CDEIS > 0),
- CRP ≥5 mg/l,
- emelkedett széklet-calprotectin (≥300 µg/g).

Ezeken túl relapszusrizikó volt a férfi nem, a korábbi sebészi beavatkozás hiánya és a 2 µg/ml-nél magasabb maradék IFX szint (völgykoncentráció). Nagyobb számú prediktív tényező nagyobb relapszus kockázatával járt, ellenben a 2 vagy kevesebb prediktív faktort mutató betegek 15%-os kockázattal bírtak relapszus kialakulására a biológiai kezelést követő 1 évben.
Molnár és mtsai csupán két statisztikailag szignifikáns prediktív tényezőt tudtak megállapítani, a korábbi biológiai kezelést, valamint az 1 éves kezelés során végzett dózis intenzifikációt. Ugyanezen munkacsoport külön vizsgálta a nyálkahártya-gyógyulás prediktív értékét a relapszusra vonatkoztatva. Egyéves biológiai kezelés (IFX vagy ADA) végén teljes nyálkahártya-gyógyulást mutató 23 Crohn-beteg 78%-ánál szükséges volt a biológiai kezelés újraindítása. Érdekes módon ezen vizsgálat adatai alapján nem sikerült korrelációt kimutatniuk az egy éves biológiai kezelés végén észlelt teljes nyálkahártya-gyógyulás és a tartós klinikai remisszió között (13).

Meddig tartson a biológiai kezelés Crohn-betegségben? – EPACT-II Update

A fenti evidenciák a tartós, 1 évnél hosszabb biológiai kezelés mellett szólnak CD-ben. Ugyanakkor más szempontok korlátozó jelleggel merülnek fel, nevezetesen a biztonságossági paraméterek (fertőzés, daganat, különösen immunszuppresszív szerrel végzett kombinációs kezelés esetén), valamint az anyagi szempontok. Fontos kérdés tehát, hogy mely betegeknél és mikor célszerű leállítani a biológiai kezelést, mérlegelve a kockázat-haszon (cost-benefit) arányt. 2012 októberében az ECCO támogatásával megalakult egy 8 gasztroenterológusból és 2 sebészből álló Európai Szakértői Panel (EPACT-II Update), mely a rendelkezésre álló evidenciák alapján ajánlást dolgozott ki a CD biológiai (és hagyományos immunszuppresszív) terápiájának leállításával kapcsolatban, kezelés mellett remisszióban lévő, luminális ileocolicus Crohn-betegek esetében.
Míg a klinikai és endoszkópos vizsgálat mellett a CRP-t és a széklet-calprotectint egyértelműen megfelelő markernek találták minden esetben, addig a képalkotó eljárásokat csak a korábban sebészi beavatkozáson áteső, kombinált kezelésben részesülő betegek esetében tartották megfelelőnek. További figyelembe veendő paraméterek a kezelés mellett fennálló remisszió hossza (1, 2 vagy 4 év), valamint korábbi sebészi beavatkozás az anamnézisben. A STOP szabály vonatkozásában külön értékelték az immunszuppresszív kezelésen (AZA, 6-mercaptopurin, MTX), az anti-TNF kezelésen (IFX, ADA, certolizumab pegol), valamint a kettő kombinációján lévő betegeket. Az ajánlások szerint az anti-TNF kezelés, amennyiben csak klinikai remisszió igazolt, úgy 4 év után hagyható el, míg klinikai és endoszkópos remisszió együttes fennállása esetén 2 év után leállítható a biológiai kezelés. Előbbi esetben, ha kombinációs kezelésről van szó, úgy szintén 2 év után elhagyható az anti-TNF kezelés.

Gyermekkori Crohn-betegségre specifikus tényezők és evidenciák

Az eddig feltüntetett evidenciák és ajánlások túlnyomó részt a felnőtt CD populáció vonatkozásában tekinthetők érvényesnek. Ugyanakkor az IBD-s esetek kb. 15–20%-a gyermekkorban jelentkezik, amikor is a betegség agresszívabb természetű és sajátos korspecifikus jellemzőket mutat. A kontrollálatlan gyulladás élethosszan kockázatot jelent a szövődmények kialakulására (fibrosis, fistula, malignus daganat), emellett a korán kezdődő betegség jelentős kihatással van a növekedésre, a csontanyagcserére, a pubertáskori szexuális fejlődésre, továbbá meghatározó emocionális és szociális vonzata is van. Más részről ugyanakkor a gyógyszeres kezeléssel kapcsolatos biztonságossági kérdések is hosszabb távon merülnek fel.

Rövid és hosszú távú biológiai terápia gyermekkori Crohn-betegségben

A biológiai kezelések bevezetése drámai változást eredményezett a Crohn-beteg gyermekek kezelésében, amit a releváns prospektív, randomizált, kontrollált tanulmányok eredményei is jól mutatnak (14). Konvencionális (szteroid és/vagy immunszuppresszáns) kezelésre már nem, illetve nem kellően reagáló középsúlyos-súlyos Crohn-beteg gyermekek IFX-ra 88%-ban (REACH study), míg ADA-ra 82%-ban (IMAGINE study) reagáltak kedvezően. Közülük a bionaív betegek hozzávetőlegesen felerészt egyéves kezelés után remisszióban voltak. A két vizsgálatban a növekedési Z-score értékek is jelentősen javultak, jelezvén az általános testi fejlődésben mutatkozó lényeges javulást.
Fontos kérdés volt, vajon hosszú távon hogyan alakulnak a hatásossági és biztonságossági mutatók. *Topf-Oliverstone és mtsa* öt gyerekgyógyászati kohort eredményeit összegezve megállapították, hogy az anti-TNF (IFX és ADA) kezelésben részesülő Crohn-beteg gyermekek 2-3 év kezelés után még hozzávetőlegesen kétharmad részt profitálnak a biológiai terápiából. A maradék egyharmad ebben az időszakban már elhagyta a kezelést, aminek hátterében primer hatástalanság, hatásvesztés vagy mellékhatás kialakulása állt (15).
Leghosszabb követéses vizsgálati eredmények (4 éves távon) ADA-bal állnak rendelkezésre, az IMAGINE vizsgálat nyílt kiterjesztése révén. Ennek során a Crohn-beteg gyermekek összesen 4 év elteltével is jelentős részben fenntartották a klinikai választ illetve a remissziót (16). Az ADA kezelés 4 éves távon jól tolerálhatónak bizonyult, az adatok konzisztensek voltak a korábban közölt biztonságossági adatokkal. Haláleset, demielinizációs betegség, malignus tumor, valamint tuberculosis nem fordult elő (17).

Biológiai kezelés elhagyása remisszióban lévő Crohn-beteg gyermekben

Biológiai kezelésben részesülő Crohn-beteg gyermekek vonatkozásában jelenleg nem áll rendelkezésre olyan adat, mely remisszióban lévő gyermekek állapotának alakulását írná le biológiai terápia elhagyását követően. Erre csupán extrapolálni tudunk adatokat, mégpedig két oldalról megközelítve. Egyrészt felnőtt Crohn-betegek ezirányú vizsgálataiból, másrészt más immunmediált gyulladá-

sos betegségekben szenvedő gyermekbetegek olyan vizsgálataiból, ahol remisszió fennállása mellett elhagyták a biológiai kezelést.
Chang és mtsai 339 juvenilis idiopathiás arthritisben (JIA) szenvedő (239 pJIA, azaz polyarticularis JIA/ 96 ERA, azaz enthesitis related arthritis), a diagnózis felállításának idején átlagosan 11 éves (1–18 év közötti) betegeket követtek átlag 3,81 évig (±2,67 év) retrospektív módon (18). A betegek MTX monoterápiát, vagy anti-TNF monoterápiát vagy MTX + anti-TNF kombinált kezelést kaptak. Összesen 135 beteg kapott anti-TNF kezelést (104 etanercept, 25 ADA, 6 IFX) monoterápiában vagy MTX-tal kombinációban. A kezelések eredményeképp átlag 15,4 hónap kezelés után a betegek 64%-a került remisszióba. Ezután a betegek elhagytak egy vagy két kezelést. Az anti-TNF monoterápián lévő betegek körében a biológiai kezelés elhagyása után 6 hónappal 31%-nál, míg 12 hónap elteltével 78%-nál alakult ki relapszus. A MTX + anti-TNF kombináción lévő betegek körében a biológiai kezelés elhagyása után 6 hónappal 47%-nál, míg 12 hónap elteltével 78%-nál alakult ki fellángolás.

Következtetés

Összességében elmondható, hogy a gyerekkori Crohn-betegség élethosszan jelentkező, szövődményekkel és jelentős életminőség romlással járó progresszív betegség, mely a felnőttkorban induló Crohn-betegséghez képes agresszívebb természetű lévén és speciális életkori jellemzőkkel bírván indokolttá teszi a tartós, egy évnél hosszabb biológiai kezelést. Hazánkban felnőttkori CD-ben már eltörölték a STOP szabályt, vagyis nem kell felfüggeszteni 1 éves kezelési ciklust követően a biológiai terápiát. Reméljük, hogy az illetékes hatóságok a fenti eredményeket is figyelembe véve a gyermekkori CD-ben is meg fogják hamarosan szüntetni a STOP szabályt.

Summary

Evidences and practical points of biological therapy in paediatric Crohn's disease. The STOP rule
A. Tárnok et al, Department of Pediatrics, University of Pécs, Pécs, Hungary

SUMMARY Although etiology of Crohn's disease (CD) is unknown, blocking tumor necrosis factor (TNF), one of the key proteins in inflammation, can change the natural course of the disease. Phenotype of childhood-onset Crohn's disease is more aggressive and has a much worse prognosis when compared to adult-onset disease therefore early adequate anti-TNF treatment is crucial. Combination therapy with immunomodulators and loss of response is discussed beyond indications, and dosage of licensed anti-TNF drugs. When to stop anti-TNF therapy in paediatric CD? Unfortunately, there is no published evidence to clearly and definitely answer this question. Nevertheless, some previous studies on anti-TNF cessation clearly demonstrated that 40-60% of patients needed reintroduction of anti-TNF therapy due to relapse. These data indicate that STOP rule in Hungary in paediatric CD (cessation of anti-TNF therapy after 1 year) should be abandoned.

KEYWORDS Crohn's disease, anti-TNF drugs, loss of response, long-term follow-up, STOP rule

Irodalom

1. Ruemmele FM et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. J Crohns Colitis. 2014 Oct 1; 8(10): 1179-207.
2. Colombel JF et el. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2010;362(15):1383-95.
3. Hanauer SB et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. Lancet 2002; 359(9317):1541-9.
4. Colombel JF et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. Gastroenterology 2007; 132(1):52-65.
5. Vande Casteele N et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. Am J Gastroenterol 2013; 108(6):962–71.
6. Jones J et al. Impact of concomitant immunomodulator treatment on efficacy and safety of anti-TNF therapy in Crohn's disease: a meta-analysis of placebo controlled trials with individual patient-level data. Gastroenterology 2013; 144(5):S179.
7. Kierkus J et al. P525 Efficacy infliximab with immunomodulator and infliximab alone of maintenance therapy in children with Crohn's disease — multicenter randomized study. J Crohn's Colitis. 2013; 7:S220–1.
8. Vande Casteele N et al. Results on the optimisation phase of the prospective controlled trough level adapted infliximab treatment (TAXIT) trial. Gastroenterology 2012; 142(5):S211–2.
9. Ben-Horin S et al. Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2013; 11(4):444-7.
10. Karmiris K et al. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. Gastroenterology 2009; 137(5):1628-40.
11. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. Gastroenterology. 2012; 142:63-70.
12. Molnár T, Lakatos PL, Farkas K, et al. Predictors of relapse in patients with

Crohn's disease in remission after 1 year of biological therapy. Aliment Pharmacol Ther. 2013; 37:225–233.
13. Farkas K, Lakatos PL, Nagy F, et al. Predictors of relapse in patients with ulcerative colitis in remission after one-year of infliximab therapy. Scand J Gastroenterol. 2013; 48:1394-1398
14. Sorrentino D, Nash P, Viladomiu M, Hontecillas R, Bassaganya-Riera J. Stopping anti-TNF agents in patients with Crohn's disease in remission: is it a feasible long-term strategy? Inflamm Bowel Dis. 2014; 20(4): 757-66.
15. Topf-Olivestone C, Turner D. How effective is the use of long-term anti-TNF for paediatric IBD? Clues from real-life surveillance cohorts. Arch Dis Child. 2015; 100(4):391-2.
16. WA Faubion, M Dubinsky, F Ruemmele et al. Long-Term Efficacy Of Adalimumab In Paediatric Patients With Crohn's Disease. P0351. Poster presented at 22nd United European Gastroenterology Week, 18-22 October 2014, Vienna, Austria
17. J Rosh, F Ruemmele, MC Dubinsky et al. Long-term Safety of Adalimumab in Paediatric Patients with Crohn's Disease. P246. Poster presented at the 9th Congress of the European Crohn's and Colitis Organisation, February 20-22, 2014, Copenhagen, Denmark
18. Chang CY, Meyer RM, Reiff AO. Impact of medication withdrawal method on flare-free survival in patients with juvenile idiopathic arthritis on combination therapy. Arthritis Care Res 2015; 67(5): 658-66.

Útravaló tudnivaló

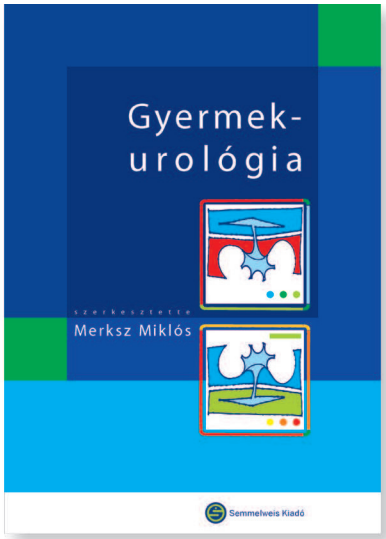
- Gyermekkori Crohn-betegségben a hagyományos terápiára nem javuló esetek 50–70%-ában az anti-TNF terápia sikeres.
- Az adalimumab teljes mértékben humanizált biológiai terápia, így akut allergiás reakciók is ritkábban fordulnak elő. Subcutan beadási móddal az adagolás is egyszerűbb.
- Az 1 éves anti-TNF terápia leállítása után a betegek 40–60%-ánál újra kell indítani a terápiát relapszus miatt.

Tesztkérdések

1. Melyik állítás igaz?
a) Crohn-betegségben hosszú távon elégséges a klinikai remisszió elérése.
b) Crohn-betegségben a korai agresszív kezelés a nyálkahártya-gyógyulás elérése szempontjából nem jobb, mint a lassú felépítő kezelés.
c) Anti-TNF szerrel a betegség lefolyását meg tudjuk megváltozatni Crohn-betegségben, mivel az anti-TNF szerek képesek nyálkahártya gyógyulást előidézni.
d) Anti-TNF kezelést elégséges csak a remisszió elérésig adni, utána az elhagyható.

2. Melyik állítás igaz?
a) Az infliximab és az adalimumab azonos hatású anti-TNF chiméra antitestek.
b) Az anti-TNF és immunmoduláns kombinációs kezelés hosszú távon is előnyös, mivel mellékhatásprofilja is kedvezőbb az anti-TNF monoterápiával szemben.
c) Infliximab hatásvesztése esetén nem érdemes másik anti-TNF szert (adalimumab) kipróbálni, szteroid kezelésre kell áttérni helyette.
d) A hatásos anti-TNF kezelést nem érdemes 1 év után leállítani, ugyanis a betegek 40–60%-ánál újra kell indítani a terápiát relapszus miatt.

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekorvostarsasag.hu.



A Semmelweis Kiadó könyvajánlata:

Merksz Miklós
Gyermekurológia
„Gyermekurológusnak lenni örömteli feladat: betegeink túlnyomó többségében a teljes gyógyulást el tudjuk érni" – áll a könyv előszavában. Az elmúlt két évtized vívmányai a gyermekurológiai diagnosztika, terápia és gondozás területén is jelentős újításokat hoztak. Ezeknek köszönhetően, a gyermeket ma már egyre kevésbé terhelő módokon, egyre rövidebb kórházi tartózkodással és egyre eredményesebben lehet gyógyítani.

Semmelweis Kiadó
1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.
www.semmelweiskiado.hu

Egyedülálló összetételű készítmény akut gasztroenteritisz kezelésében

ÚJ!

BioGaia® Probiotikus ORS

Orális rehidráló folyadék *L. Reuteri* Protectis®-szel és cinkkel

- Összetétele megfelel az ESPGHAN ajánlásnak
- *L. Reuteri* Protectis®-szel, az ESPGHAN által akut hasmenésben ajánlott probiotikum törzzsel
- Cinkkel, mely segíti a sejtregenerációt
- Natúr íz – mesterséges ízesítők nélkül
- Születéstől kezdve adható

Augusztus közepétől kapható a gyógyszertárakban

BioGaia®

ProTectis Junior

A gyermek probiotikumok szakértője **www.biogaia.hu**

Irodalom:
1. Guarino A. et al: ESPGHAN/ESPID Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. JPGN Vol 59, No 1, July 2014 **2.** Szajewska H. et al: Use of Probiotics for Management of Acute Gastroenteritis: A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. JPGN 2014;58: 531–539 **3.** Recommendations for Composition of Oral Rehydration Solutions for the Children of Europe. Report of an ESPGAN Working Group. JPGN 14: 113-115, 1992

Lactobacilus reuteri a csecsemőkori colicán túl

Lactobacillus reuteri – beyond infatile colic

Karoliny Anna dr.
Heim Pál Gyermekkórház, Gasztroenterológiai és Nephrológiai Osztály (Igazgató: Nagy Anikó dr.)
E-posta: karoliny.panka@gmail.com

A *Lactobacilus reuteri* jól ismert probiotikum törzs a gyermekgyógyászok körében. Az anyatejből izolált törzs jótékony hatása bizonyított csecsemőkori colicában: hatásosságát és biztonságosságát több kettős-vak, randomizált, placebokontrollált vizsgálat igazolja (1). Használatával szignifikánsan rövidebb a csecsemőkori colica miatt sírással töltött idő – ezen kedvező hatását a gyermekgyógyászok gyakorlati tapasztalata is megerősíti.
A *Lactobacilus reuteri DSM 17938* kedvező hatása azonban számos egyéb területen is bizonyított: sikerrel alkalmazható akut gastroenteritis megelőzésében és kezelésében, antibiotikum-asszociált hasmenésben, akár nekrotizáló enterocolitis prevenciójában is.

Akut gastroenteritis

A hasmenéssel járó infekciók igen gyakoriak világszerte, Európában a három év alatti gyermekek évente 1-2 alkalommal esnek át a betegségen, ebben az életkorban ez a hospitalizációhoz vezető egyik leggyakoribb ok. Az oralis rehidráló folyadék (ORF) elterjedt használata csökkenti a betegség mortalitását és morbiditását, azonban nincs hatással a betegség időtartamára. Probiotikum korai rehidráció melletti használatával azonban csökkenthető a hasmenések száma, a hasmenéses napok száma és a hospitalizáció (2).
A napról napra szaporodó, különféle összetételű és csíraszámban alkalmazott probiotikumok széleskörű használatának elterjedése szükségessé tette a különféle készítmények hatásosságának pontos feltérképezését, e célból egy ESPGHAN munkacsoport alakult, mely 2014. áprilisában publikálta állásfoglalását (3). Ennek elkészítéséhez a nagy adatbázisokban fellelhető összefoglaló tanulmányokat, randomizált kontrollált vizsgálatokat vettek alapul. A Cochrane adatbázisban 2010 júliusáig fellelhető 63 randomizált, kontrollált vizsgálat alapján akut gastroenteritisben a probiotikumok hatásossága minden életkorban bizonyított.
A munkacsoport a különféle törzsek hatását egyenként vizsgálta, majd a rendelkezésre álló adatok alapján három csoportot hoztak létre: az első csoport pozitív, a második negatív ajánlást kapott, a harmadik csoportba azon törzsek kerültek, melyek használatával kapcsolatban nem áll rendelkezésre elegendő evidencia az állásfoglaláshoz.
Gyermekkori akut gastroenteritis (AGE) kezelésében négy törzs esetén fogalmaztak meg pozitív ajánlást, melyek a *Lactobacillus reuteri, Lactobacillus GG*, a *Saccharomyces boulardii* és a hővel inaktivált *Lactobacillus acidophilus*. A többi vizsgált törzzsel kapcsolatban nem áll rendelkezésre elegendő adat ajánlás megfogalmazásához.
A *Lactobacilus reuteri* hatásosságával kapcsolatban számos, korábban már bemutatott tanulmány látott napvilágot, mely a fenti megállapítás alapjául szolgál. Eom és munkatársai kettős-vak, randomizált, placebo kontrollált vizsgálatukban *L. reuteri DSM 17938* hatását vizsgálták akut gastroenteritis miatt hospitalizált, 3-36 hónapos gyermekeknél. A standard ORF mellett a betegek napi 2 alkalommal *L. reuteri* (108CFU) szupplementációban vagy placeboterápiában részesültek. A kezelés második napján szignifikáns különbség mutatkozott a hányás és a vizes hasmenések számában. Az *L. reuteri* alkalmazásával a hányás a betegek 84%-ában, a kontrollcsoportban 60%-ban szűnt meg, a vizes hasmenés a probiotikummal szupplementált csoportban a betegek 64%-ában perzisztált, szemben a placebocsoporttal, ahol a betegek 84%-a számolt be a tünetek fennmaradásáról (4).
Nem kérdés, hogy az AGE kezelésében továbbra is a legfontosabb a rehidráció minél gyorsabb megkezdése, azonban a kiegészítéseként alkalmazott probiotikum kb. egy nappal rövidíti a hasmenéses napok számát, ezáltal csökkenti a kórházi tartózkodás idejét és a járulékos költségeket. A probiotikumok használata AGE-ben tehát javasolt, hatásossága bizonyított.
A probiotikum-szupplementáció a prevencióban is hatásosnak bizonyult: *L. reuteri* alkalmazásával egészséges gyermekek körében csökkenthető a hasmenéses epizódok száma (5).

Antibiotikum-asszociált hasmenés

Az *L. reuteri* nemcsak akut gastroenteritis megelőzésében és kezelésében alkalmazható hatékonyan. *Lionetti és munkacsoportja* kettős vak, placebokontrolált, prospektív, randomizált tanulmányában *H. pylori* eradicatio során alkalmazott *L. reuteri* hatásosságát vizsgálta: a kezelésben része-

sülők fele probiotikumot is kapott a 10 napos kombinált antibiotikus kezelés mellett. Eredményeik szerint nemcsak a hasmenés előfordulása csökkent negyedére a *L.reuteri*t kapó csoportban, de a hasi disztenzió és a gyomortájéki fájdalom előfordulása is harmada volt a placebocsoporthoz képest (6).

A fentiek alapján kijelenthetjük, hogy a *Lactobacilus reuteri DSM 17938* alkalmazása az infantilis colica mellett hatékonynak és biztonságosnak bizonyult az akut gastroenteritis megelőzésében és kezelésében, valamint sikerrel alkalmazható antibiotikum-asszociált hasmenések megelőzésében is.

Irodalom

1. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, Palumeri E, Calabrese R, Oggero R, Roos S, Matteuzzi D. Pediatrics. 2010; 126: e526-e533.
2. Floch MH1, Walker WA, Madsen K, Sanders ME, Macfarlane GT, Flint HJ, Dieleman LA, Ringel Y, Guandalini S, Kelly CP, Brandt LJ: Recommendations for probiotic use-2011 update. J Clin Gastroenterol. 2011 Nov; 45 Suppl: S168-71
1. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, Vandenplas Y, Weizman Z: Medical Position Papers: Use of Probiotics for Management of Acute Gastroenteritis. Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition. 2014 April; 58(4):531-539
4. Eom T-H, Oh E-Y, Kim Y-H, Lee H-S, Yang PS, Kim D-U, Kim J-T, Lee B-C: The therapeutic effect of Lactobacillus reuteri in acute diarrhea in infants and toddlers. Korean J Ped. 2005;48:986-989.
5. Gutierrez-Castrellon P, Lopez-Velazquez G, Diaz-Garcia L, Jimenez-Gutierrez C, Mancilla-Ramirez J, Estevez-Jimenez J, Parra M. Diarrhea in Preschool Children and Lactobacillus reuteri: A Randomized Controlled Trial. Pediatrics; originally published online 2014; March 17. DOI: 10.1542/peds.2013-0652
6. Lionetti E, Miniello VL, Castellaneta SP, Magistŕ AM, De Canio A, Giovanni M, Ierardi E, Cavallo L, Francavilla R. Aliment Pharmocol Ther 2006; 24:1461-1468.

TALLÓZÓ

A bélbaktériumok szerepe a gyermekkori gyulladásos bélbetegségekben és kapcsolatuk a gyulladással

Fecal Microbiota in Pediatric Infammatory Bowel Disease and Its Relation to Infammation

Kaija-Leena Kolho, MD, PhD, Katri Korpela, MS, Tytti Jaakkola, MD, Madharasi V.A. Pichai, MSc, Erwin G. Zoetendal, PhD, Anne Salonen, PhD and Willem M. de Vos, PhD. Am J Gastroenterol 2015; 110:921–930; doi: 10.1038/ajg.2015.149; published online 19 May 2015

Boros Kriszta

Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika (Igazgató: Szabó Attila dr.)

A gyulladásos bélbetegségek (inflammatory bowel disease, IBD) kialakulásának okai közt feltételezhető az egyén bélflórája és immunrendszere közötti kóros kapcsolat. Míg felnőtt IBD-s betegekben egyértelműen kimutatták a bélflóra változásait, addig gyermekekben ilyen irányú vizsgálat igen kevés van. Az fenti tanulmány eredményei azt hangsúlyozzák, hogy gyermekkori IBD-ben a bélflóra összetétele hatással van a gyulladás erősségére.

A vizsgálat során összesen 68 IBD-s és 26 kontroll gyermektől vettek széklet- és vérmintát. Az IBD-s gyermekek közül 32 részesült anti-TNFα terápiában. Vizsgálták a vérben található gyulladásos paramétereket, és mérték székletkalprotektin-szintet. A bélflóra összetételét filogenetikai microarray és qPCR segítségével állapították meg.

Az erősebb mértékű gyulladás (melyet a magasabb calprotectin érték jelzett) csökkent bélflóra diverzitással, a butiráttermelő törzsek és egyes Grampozitív baktériumok – különösen a IV és XIVa Clostridium-csoportok – csökkent mennyiségével járt együtt. Az anti-TNFα terápiában részesülő betegeknél, a hatodik héten végzett székletvizsgálat során a terápiára reagáló („responder") csoportnak a bélflóra diverzitása és hasonlósága a kontroll csoportéhoz igen közel állt, ellentétben a terápia rezisztens csoporttal. Az anti-TNFα terápiára való válaszkészség a kezelés előtti bélflóra összetétele alapján megjósolható volt: a bélflóra diverzitás, ill. 6 baktérium csoport mennyisége, köztük a *Bifidobacterium* és *Eubacterium rectale* a responder csoport bélflórájában magasabb volt a kezelésre nem reagáló csoporttal összehasonlítva. A mérések során az is egyértelművé vált, hogy a mikrobiom összetétele, ezen belül is 9 baktérium csoport, köztük a *Clostridium leptum* és a *Prevotella* spp., illetve a mikrobiom diverzitása szoros összefüggést mutat a széklet-kalprotektinszinttel, ezáltal pedig az intestinalis gyulladás mértékével.

Mindezek alapján arra következtethetünk, hogy egyes baktériumfajok potenciális biomarkerek lehetnek mind a gyulladás mértékének megítélésében, mind az anti-TNFα terápiára való fogékonyság előrejelzésében.

TALLÓZÓ

D-vitamin-pótlás a laktáció ideje alatt: az anyának vagy a csecsemőnek? Randomizált kontrollált vizsgálat

Maternal Versus Infant Vitamin D Supplementation During Lactation: A Randomized Controlled Trial

Bruce W. Hollis, PhDa, Carol L. Wagner, MDa , Cynthia R. Howard, MDb , Myla Ebeling, RAc , Judy R. Shary, MSa , Pamela G. Smith, BSNa , Sarah N. Taylor, MDa , Kristen Morella, MSc, Ruth A. Lawrence, MDb , Thomas C. Hulsey, ScDcPediatrics 2015; 136:625-634.

Müller Katalin dr.

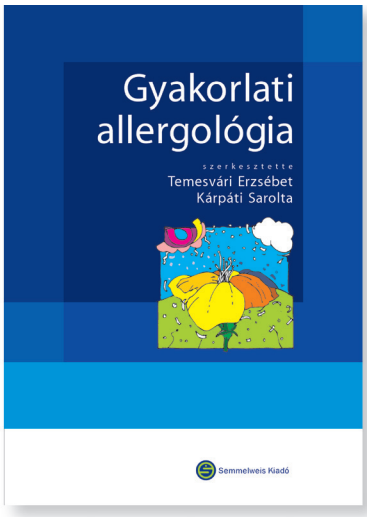
Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika (Igazgató: Szabó Attila dr.)

Bevezetés. Az anyatej a csecsemők tökéletes tápláléka egy kivétellel: a D-vitamin-koncentráció az anyatejben nem biztosít megfelelő D-vitamin-ellátást a növekvő csecsemő számára. A női tej D-vitamin-koncentrációját növeli az anyai napfény-expozíció, illetve az anyai orális D-vitamin pótlás. A kizárólag anyatejjel táplált csecsemőknél a napi 400 IU D-vitamin-pótlás alacsony vagy éppen megfelelő 25(OH)D-koncentrációt biztosít. Továbbá az anyai compliance igen alacsony a D-vitamin-pótlás terén (2–19%), ami fokozza a szoptatott csecsemők D-vitamin-hiányának kockázatát. Az alábbi randomizált, kettős vak vizsgálatban szoptató anyák orális D-vitamin-pótlásának a csecsemők D-vitamin-szintjére és csontanyagcseréjére kifejtett hatását vizsgálták.

Módszer. Négy-hat hetes, egészséges, kizárólag anyatejjel táplált csecsemők és anyáik vettek részt a vizsgálatban. Három csoportba sorolták a résztvevőket: 1. csoportban az anyák 400 IU D_3-vitamint, a csecsemők 1 csepp D_3-vitamint kaptak; 2. csoportban az anyák 2400 IU D_3-vitamint, a csecsemők placebót kaptak; 3. csoportban az anyák 6400 IU D_3-vitamint, a csecsemők placebót kaptak. Az anyai szérum-D-vitamin-, 25(OH)D-, PTH-, kalcium- és foszfátszintet, továbbá a vizelet kalcium/kreatinin hányadost követték havonta. A csecsemőknél a kezdő időpont mellett havonta történt vizeletvizsgálat, a vérmintát induláskor, 4 és 7 hónapos korban vettek. A 2400 IU D_3-vitamin-pótlásban részesülő csoportot a vizsgálat befejezése előtt megszüntették a csecsemőknél tapasztalt gyakori D-vitamin-hiány miatt.

Eredmények. Induláskor az egyes csoportokban a D-vitamin-hiányos anyák aránya hasonló volt [25(OH)D 50 nmol/l alatt]. Megjegyzendő, hogy az afroamerikai anyák és csecsemőik keringő 25(OH)D-szintje alacsonyabb volt. Az egy hónapos kontrollnál a csecsemők 70%-ánál állt fenn D-vitamin-hiány. A vizsgálatba bevont 334 csecsemő közük 4 hónapos korban még 148 (44%), 7 hónapos korban 75 (28%) részesült kizárólagos anyatejes táplálásban. Összehasonlítva a két csoportot (anyai 6400 IU vs. 400 IU), megállapítható, hogy az anyai pótlás biztonságosan és szignifikánsan megemelte az anyák 25(OH)D-szintjét (4. hónapos kontrollnál 109 nmol/l vs. 106 nmol/l). A szoptatás alatt a 6400 IU D_3-vitamint kapó anyák D-vitamin-szintje megemelkedett, a többi paraméterben érdemi különbség nem volt. A későbbiekben a 6400 IU/nap pótlásban részesülő anyák csecsemőinek a hét hónapos kontrollnál hasonló volt a 25(OH)D-szintje (109 nmol/l vs. 108 nnmol/l). A többi paraméterben nem volt különbség a csecsemők körében sem.

Következtetésként megállapítható, hogy az anyai 6400 IU/nap D_3-vitamin-pótlás megbízható és biztonságos, megfelelő D-vitamin-ellátást biztosít a csecsemők számára, és így a direkt D-vitamin-pótlás alternatívája lehet.



A Semmelweis Kiadó könyvajánlata:

Temesvári Erzsébet, Kárpáti Sarolta:
Gyakorlati allergológia

Egyszerre tankönyv és kézikönyv, az első magyar nyelvű, hiánypótló kiadvány. A könyv egyes fejezeteinek megírására az interdiszciplináris témakör olyan neves szaktekintélyei vállakoztak, akik az allergiás betegségek, kórképek gyakorlati ellátásának évtizedek óta gyakorló orvosai és a mindennapi betegellátásban aktívan vesznek részt.

~~Fogyasztói ár: 14 000 Ft~~
Legendus ár: 6 000 Ft

Semmelweis Kiadó
1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.
www.semmelweiskiado.hu

A megfelelő csecsemőkori táplálás elismerten a gyermekkori obezitás preventív eszköze.

A **túlzott fehérjebevitel** kapcsolatba hozható a korai gyors súlygyarapodással – ezáltal **rizikófaktora a későbbi elhízásnak.****

Nestlé

BEBA®

– az anyatejhez legközelebb álló fehérjeösszetétellel*

Nestlé BEBA®

www.nestlebaba.hu
www.facebook.com/nestlebaba

* 1.Aminograms- Nestlé data on file, Nunspeet 2012 & 2014.
2. Zhang Z et al., Nutrients. 2013;5(12):4800-21.
3. A Magyarországon forgalomban lévő tejalapú anyatejhelyettesítő tápszerek között. 2014.11. hó
** Weber M.Grote V, Closa-Monasterolo R et al. Lower protein content in infant formula redeces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. AJCN 2014; 99(5): 1041-51. European CHOP Study, Weber et al Am J Clin Nutr 2014.
Vizsgált tápszerek a starter kategóriában: LP: 1,25 g/100 m fehérje. HP: 2,05 g/100 ml fehérje

Fontos figyelmeztetés: A csecsemő legjobb tápláléka az anyatej. A legegészségesebb táplálási mód a szoptatás.
Hirdetés egészségügyi szakemberek számára. Nestlé Hungária Kft. 2015. november.

BEBA_H_201511/15

Fehérje és anyatejes táplálás

Mike Possner
Európai orvos igazgató – Nestlé Infant Nutrition

Az első hónapokban a szoptatás az ideális táplálási forma, mivel megfelel a csecsemő szükségleteinek és igazolt előnyökkel jár:

- Elősegíti az egészséges növekedést és fejlődést,
- hatásos védelmet nyújt a fertőzésekkel és betegségekkel szemben,
- elősegíti az anya-gyermek kötődést.

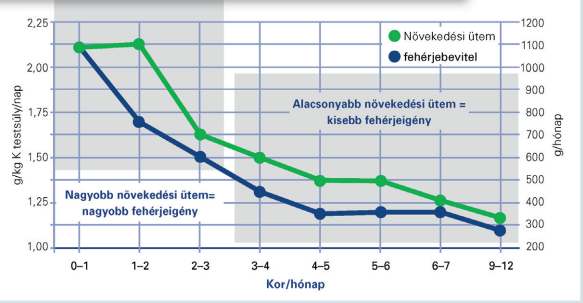
Ezért a nemzetközi szakértők és szervezetek azt szorgalmazzák, hogy az élet első hat hónapjában a csecsemő kizárólag anyatejet kapjon (IOM 2011, WHO 2013, ESPGHAN 2009).
Az elmúlt években végzett kutatások igazolták, hogy az anyatej összetétele napról napra és hónapról hónapra pontosan igazodik a baba változó szükségleteihez. Egyre több adat támasztja alá azt is, hogy a szoptatás előnyei még a felnőttkorban is megmutatkoznak. Az anyatej speciális összetétele az adatok szerint pozitív hatással van a korai metabolikus programozásra.
Fontos szem előtt tartani, hogy a csecsemő fehérjeszükséglete nem állandó, hanem az életkorral csökken a testsúlyhoz képest. Ez a csökkenés különösen gyors ütemű az élet első hónapjaiban. Az anyatejjel táplált csecsemőnél a fehérjebevitel idővel csökken a gyermek szükségleteinek megfelelően, elsősorban azért, mert az anyatej fehérjetartalma az első hónapban kb. 14,0 g/l (1,85 g/100 kcal), ami 8,6 g/l-re (1,35 g/100 kcal) csökken a negyedik hónapban. Az anyatejjel táplált csecsemő pont a megfelelő mennyiségű fehérjét kapja (2/3. ábra).
Azonban más a helyzet a tápszerrel táplált csecsemőnél. A csecsemőtápszer fehérjetartalmát úgy alakítják ki, hogy kielégítse a fehérjeszükségletet akkor, amikor az a legmagasabb, vagyis az élet első hónapjában.
A csecsemőtápszerek fehérjetartalma 1,8 g és 3 g/100 kcal között van, így az első hónapban meglévő fehérjeszükségletet fedezi.
Az anyatejnek nemcsak a mennyisége, de a fehérje jellemzői is változnak. A két fő összetevő, a savó és a kazein a szoptatás folyamán változik, ahogyan a zsírok és a szénhidrátok is változnak.
Az anyatejjel táplált és a csecsemőtápszerrel táplált babák súlygyarapodása eltérő. A fehérjekoncentrációban meglévő eltérés fokozott súlygyarapodáshoz vezethet a nem anyatejjel táplált gyermekeknél, ami „korai fehérje hipotézis” néven ismert.
Az adatok szerint a korai fejlődési szakaszban zajló fokozott súlygyarapodás következményei még felnőttkorban is megmutatkoznak. Lezajlik a „metabolikus programozás”.
A magas fehérjetartalmú csecsemőtápszer potenciálisan negatív hatásaira való tekintettel a tudósok elkezdték kutatni az alacsony fehérjetartalmú táplálás hatását. Egy európai projekt (*Koletzko et al,* 2009) igazolta az alacsony fehérjetartalmú táplálás hagyományos csecsemőtápszerhez viszonyított, súlygyarapodás és későbbi túlsúly kockázata szempontjából meglévő kedvező hatását.
A túlsúlyos anyák csecsemőinél nagyobb a későbbi életkorban kialakuló túlsúly kockázata. Egy randomizált, kettős vak vizsgálat azt vizsgálta, hogy a növekedés milyen mértékben normalizálható a túlsúlyos anyák (BMI >25) nem anyatejjel táplált gyermekeinél, ha azok alacsony fehérjetartalmú csecsemőtápszert (1,65 g/100 kcal) kapnak. A standard tápszer mellett bekövetkező súlygyarapodáshoz viszonyítva az alacsony fehérjetartalmú táplálás eredményeképpen lelassult a súlygyarapodás az élet első évében, és a biomarkerek megközelítették az anyatejjel táplált gyermekek értékeit (*Inostroza et al,* 2014).

(1) Elhízás prevalenciája (%) gyermekeknél és serdülőknél az USA-ban

Kor (év)	1976–1980	1999–2000	2003–2004	2007–2008
2–5	5,0	10,3	13,9	10,4
6–11	6,5	15,1	18,8	19,6
12–19	5,0	14,8	17,4	18,1
Összesen	**5,5**	**13,9**	**17,1**	**16,9**

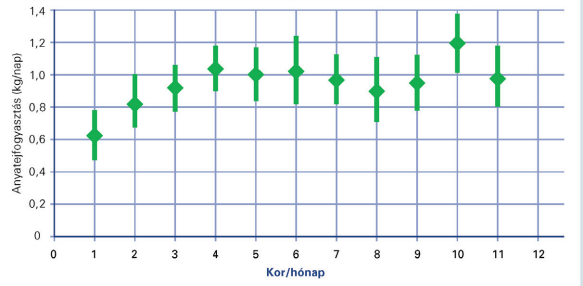
Ogden, 2010

(2) A növekedés üteme és a fehérjebevitel anyatejjel táplált gyermekeknél



Van't Hof, 2000

(3) Anyatejfogyasztás az első 12 hónapban



da Costa et al., 2010

A szakember tanácsa a magas rizikócsoportba tartozó gyermekek szüleinek a fogszuvasodás megelőzőséről

Tóth Tünde dr.
fogszakorvos, Colgate-Palmolive Magyarország Kft., Tudományos munkatárs
E-posta: tunde_toth@colpal.com

A fogszuvasodás a korai szakaszában vagy induló fázisban még megállítható vagy akár vissza is fordítható, ha a kiváltó ok csökken vagy teljesen megszűnik.

- A WHO által 32 európai országban szervezett felmérés szerint a fogszuvasodás elterjedtségét tekintve Magyarország a 24. helyen áll. A 6 éves gyermekek csak 41%-ának egészségesek a fogai, a 12 éves gyerekeknek 2-3 maradó foga már megbetegedett.

A kariogén baktériumok a táplálékból származó szénhidrátokat káros savakká alakítják át a lebontásuk során. A fluorid a demineralizáció csökkentésével és a remineralizáció támogatásával segít a fogszuvasodás elleni küzdelemben, de nem állítja meg a cukrok bontásából származó sav támadását. A fluoridtartalmú fogkrémek használata 24%-os, a cukorsav-semlegesítő + fluorid további 20%-os fogszuvasodás-csökkenést eredményez.

A ***forradalmian új Pro Argin Technológián*** alapuló ***Colgate Maximum Cavity Protection*** fogkrém 1450 ppm fluoridot, arginint (a nyálban is előforduló esszenciális aminosav) és oldhatatlan kalcium-karbonátot tartalmaz. A Junior fogkrém ugyanannyi fluoridot tartalmaz, mint a felnőtteknek készült fogkrém, hiszen a 6 éves gyermeknek már maradó fogai vannak. Csak a mentoltartalom kevesebb, mivel a gyerekek nem szeretik a túl mentolos fogkrémeket. Az argininből baktériumok segítségével ammónia képződik, amely semlegesíti a cukrok bontásából származó savakat, visszaállítva a semleges pH-t, ezen kívül a remineralizáció 4-szer gyorsabb lesz. A savas pH semlegesítése segítségével felvesszük a harcot a fogszuvasodással, mielőtt az kialakulna, ezt számos klinikai kísérlet igazolja.

A gyermekorvos a Pro Argin Technológián alapuló Colgate Maximum Cavity Protection rendszeres és hosszú távú használatán kívül az ***elmex gél*** kiegészítő használatát ajánlhatja a magas cariesfrekvenciájú pácienseinek. Az elmex gél aminfluorid hatóanyagú, recept nélkül kapható gyógyszer.

Befolyásolja pácienseit a főétkezések alkalmával történő étkezésre, minél kevesebb nassolással, így a szervezet vissza tudja állítani a neutrális pH-t.

Beszámoló a A Magyar Gyermekorvosok Társasága és a Házi Gyermekorvosok Egyesülete Közös Házi Gyermekorvosi Szekciójának megalakulásáról

(Budapest, 2015. október 1.)

Kovács Ákos dr.
HGYE Szakmai Bizottság
E-posta: akos.kovacs@gmail.com

A hazai gyermek-alapellátás krízishelyzet felé sodródik. A házi gyermekorvosok átlagéletkora 60 év, közel negyven százalékuk nyugdíjas korú, a 40 év alattiak aránya mindössze néhány százalék, és a praxisok gyakorlatilag eladhatatlanok. A fiatal gyermekgyógyászok számára nem elég vonzó a házi gyermekorvosi pálya és egzisztencia. Ugyanakkor az elfogadhatónál egyenlőtlenebb a gyermekek hozzáférése a gyermekorvosi ellátáshoz. A csecsemő- és gyermekgyógyász szakképesítéssel rendelkezők közel fele élete során valamikor alapellátó gyermekorvos volt/lesz, vagy éppen az. Ehhez képest azt tapasztaljuk, hogy a házi gyermekorvoslás, mint önálló akadémiai és tudományos diszciplína, nem mindig kapja meg a klinikai gyermekgyógyászat egyéb területei mellett az őt megillető szakmai elismerést és elfogadást.

A Házi Gyermekorvosok Egyesülete (HGYE) az elmúlt 20 évben elévülhetetlen, jelentős szakmai, szakmapolitikai és érdekvédelmi tevékenységet fejtett ki, amely azonban a naprakész szakmai-tudományos megalapozottság további fejlesztése, magasabb szintre emelése nélkül a jövőben nem lehet kellően eredményes. Annak érdekében, hogy a gyermek-alapellátás ne csak megőrizhesse jelenlegi színvonalát, de tovább is tudjon fejlődni, határozott, magas szintű szakmai koncepciót, tudományosan megalapozott és kidolgozott hosszú távú szakmai stratégiát kell felállítani és azt költséghatékonyság szempontjából is kedvező módon megvalósítani.

A Magyar Gyermekorvosok Társasága (MGYT) az egységes magyar csecsemő- és gyermekorvoslást, Schöpf-Mérei, Bókay, Heim, Kerpel-Fronius örökségét képviselő, nemzetközileg elismert tudományos orvosi társaság. A házi gyermekorvoslás magyarországi hagyományai, és a jelenleg észlelhető európai alapellátási trendek egyaránt megkövetelik, hogy az alapellátó gyermekorvosoknak ebben a tudományos közegben meglegyen az őket megillető szakmai képviselete.

Ezt felismerve a HGYE és az MGYT vezetőinek egy csoportja egy közös Házi Gyermekorvosi Szekció megalakítását határozta el. A Szekció alapítói, *Altorjai Péter, Gárdos László, Kovács Ákos,* Prof. *Molnár Dénes, Muzsay Géza, Póta György,* Prof. *Szabó Attila,* Prof. *Szabó László, Szentannay Judit, Velkey György,* úgy gondolják, hogy jövőbe mutató és a gyermekgyógyászat egységét jelzi, ha a klinikum és az alapellátó gyermekorvosok közösen dolgoznak az alapellátás szakmai tudományos szintjének emelése érdekében. Ezt jelentősen elősegítené egy, az MGYT és a HGYE által közösen létrehozott és irányított munkacsoport kialakítása, amely egyúttal az MGYT-HGYE közös házi gyermekorvosi szekciójaként is funkcionálna.

Az alapítók ennek érdekében egy alapító nyilatkozat formájában javaslatot fogalmaztak meg, melyet a HGYE és az MGYT elnöksége egyaránt jóváhagyott. A Közös Házi Gyermekorvosi Szekció megalakulásának tényét az MGYT 2015. szeptember 25-i küldöttgyűlésén *Molnár Dénes* elnök úr bejelentette, ezzel a Szekció hivatalosan megkezdhette munkáját.

A Szekció szeptember 26-án, Siófokon lezajlott alakulóülésén az alapítók egy ideiglenes ügyvivői csoport megalakítását határozták el. Ez a csoport felelős az első taggyűlés előkészítő munkáiért, egy, a szekció működését szabályozó alapdokumentum, illetve missziós nyilatkozat előkészítéséért, valamint a demokratikus vezetőség választáshoz szükséges jelölő lista összeállításáért. Az ideiglenes testület a Szekció első taggyűléséig funkcionál, amikor automatikusan átadja helyét az ott megválasztott vezetőségnek. Az ideiglenes ügyvivői csoport az alapítók által felkért tagjai: *Altorjai Péter, Bogdányi Katalin, Gárdos László, Kálmán Mihály, Kovács Ákos, prof. Szabó Attila, Szentannay Judit.*

Az alapítók szándéka szerint a Szekció, mint az MGYT és a HGYE közös szakmai-tudományos munkacsoportja funkcionálna, munkájával mindkét egyesület tevékenységét és elismertségét egyaránt erősítve. Az alapító nyilatkozatban az alapítók többek között az alábbiakat rögzítik:

A szekció kiemelt feladata az „elsődleges gyermekorvoslás", mint a klinikai gyermekgyógyászat és az alapellátás egyes, meghatározott jellemző tartalmait egyaránt magába foglaló, azokat egyesítő tudományos diszciplína széles körű elfogadtatása, szakmai helyének meghatározása, a szakma önidentitásának erősítése. A szekció a mindennapos betegellátás színvonalának folyamatos emelése

mellett az alapellátásban megszervezhető és végrehajtható klinikai tárgyú tudományos vizsgálatok, kutatási projektek összehangolását és kivitelezését fontos céljának tekinti.
A szekció egy szakmai-tudományos műhely, amely alapvetően szakmai-tudományos projektek szervezése és megvalósítása mentén kíván működni. A stratégiailag legfontosabb, az alapellátás jellegét meghatározó hosszabb projektek kidolgozását és lebonyolítását megkönnyítendő, a szekció állandó munkacsoportokat hozhat létre (pl. vakcinológiai, szociálpediátriai, táplálkozás-tudományi, obezitológiai, prevenciós, stb. munkacsoportok) amelyek az egyes kisebb, rövidebb távú alprojektek összehangolását végzik.
A szekció tagja lehet bárki, aki az MGYT vagy HGYE tagja, és a szekció céljaival egyetért, ezek megvalósulása érdekében hajlandó tevékenykedni. A szekció hatékony működésének biztosításához hét tagú vezetőséget választ. A vezetőség legalább kétharmadának házi gyermekorvosnak kell lennie. A szekció tagjai két évente új vezetőséget választanak.
A szekció tevékenységét az Alapító Testület felügyeli. Az Alapító Testületbe az MGYT és a HGYE 2-2 tagot delegál. Az Alapító Testületnek a szekció vezetősége rendszeresen beszámol. Amennyiben az Alapító Testület azt észleli, hogy a szekció tevékenysége eltér az alapító okiratban meghatározott céltól, ezt jelzi az MGYT és a HGYE vezetőségének, melyek közül bármelyik felfüggesztheti a szekció tevékenységét. Az Alapító Testület tagjai az MGYT részéről Prof. *Molnár Dénes* és Prof. *Szabó László*, a HGYE részéről *Muzsay Géza* és *Póta György*.
Az alapítók meggyőződése, hogy a Szekció munkájával egy közös szakmai együttgondolkodás megvalósítása révén megteremtett tudásbázis kialakításával érdemben hozzájárulhat egy európai színvonalú, modern, bizonyítékokra alapozott, ugyanakkor szociálisan érzékeny, a közösségi orvoslás és a szociálpediátria szempontjait figyelembe vevő „elsődleges" gyermekgyógyászat és prevenciós gyermekellátás színvonalának megőrzéséhez és folyamatos fejlődéséhez.
Ehhez a munkához várnak szeretettel minden, a Szekció céljaival egyetértő, hasonlóan gondolkodó, a szakmai minőség iránt elkötelezett csecsemő- és gyermekgyógyász kollégát a szekció alapítói.
A szekció első taggyűlésére a HGYE hagyományos Őszi Szakmapolitikai Konferenciáját megelőző, ún. „pre-congress activity" formájában ***2015. november 20-án, pénteken 11.00–13.00 óra között kerül sor Budapesten a Termál Hotel Héliában. Addig is már lehet jelentkezni a Szekció tagjai sorába a hgyoszekcio@gmail.com e-mail címen.***

TALLÓZÓ

Ha nem öltözünk fel rendesen, megfázunk?

Temperature-dependent innate defense against the common cold virus limits viral replication at warm temperature in mouse airway cells

Foxman EF, Storer JA, Fitzgerald ME, Wasik BR, Hou L, Zhao H, Turner PE, Pyle AM, Iwasaki A. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Jan 20; 112(3):827-32.

Cseh Áron dr.
Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika (Igazgató: Szabó Attila dr.)

Az orvosi és laikus köztudatban élő tévhitek és hagyományok közül az egyik legerősebb: a hidegtől az ember beteg lesz. A magyar nyelvben, hasonlóan a legtöbb nyelvhez használjuk a „megfázás" szót, de sajátosan ismert a „felfázás" fogalom is. A felfázás ugyanakkor könnyen elfogadható, hogy nem más, mint egy aszcendáló húgyúti fertőzés népi körülírása. Ugyanakkor a megfázás kapcsán tartja magát az elképzelés, hogy hidegben az ember könnyen beteg lesz, sőt akár önmagától a hidegtől is megbetegedhet. Ennek a régmúltba nyúló elképzelésnek egy tudományos megközelítését tartalmazza az említett cikk.
A szerzők a rhinovírust, a leggyakrabban megfázásszerű tüneteket okozó vírust vizsgálták. Ismert, hogy a vírus a normál testhőmérsékletnél (37 °C) alacsonyabb hőmérsékleten (33–35 °C) jobban replikálódik, ami az orrüregben szokványos körülmény. Rhinovírussal fertőzött egér légúti sejteket vizsgáltak 33, illetve 37 °C-on a kutatók, hogy megtudják ennek a magyarázatát. Azt találták, hogy normál testhőmérsékleten, tehát 37 °C-on az antivirális védekezést biztosító gének expressziója fokozódott, szemben az alacsonyabb, 33 °C-kal. A vírusellenes védekezést jelentő, emelkedett interferonszint volt jellemző a magasabb hőmérsékletre, és emellett a 37 °C-on tartott sejtek jobban reagáltak az interferonhatásra is. Ezek alapján azt a következtetést vonták le, hogy alacsonyabb hőmérsékleten az antivirális védekezés elégtelen volta miatt a rhinovírus replikációja fokozottabb lehet.
Az eredmények alátámasztják azt a feltételezést, amire a népi és orvosi tudatban is élő hagyomány utalt, hogy az ember alacsony hőmérsékleten megbetegedhet. Ennek hátterében azonban nem más áll, mint egy vírusfertőzés, és az erre való fogékonyság a hideg hatására. Mivel teljesen steril körülmények között nem élhetünk, ezért ezzel alátámasztották azt az örökérvényű intést, hogy *„öltözzön fel rendesen, aki nem akar megfázni!"*

Csontváry géniusza – A magányos cédrus

Csontváry Kosztka Tivadar kiállítása – Dísz tér, Honvéd Főparancsnokság. A tárlat megtekinthető 2015. december 31-ig.

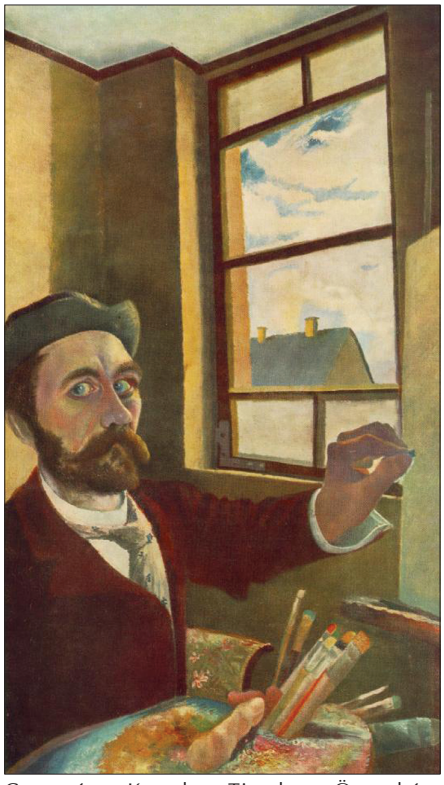
Hársfalvi Magdolna
művészettörténész, a Virág Judit Galéria munkatársa

Az elképzelés, hogy Csontváry Kosztka Tivadarnak (1853–1919) élemtű-kiállítása legyen Budapesten, nem előzmények nélküli gondolat, hanem magától Csontvárytól származik. Ő javasolta annak idején egy beadványban, a maga ünnepélyesen egzaltált stílusában, hogy műveinek hol legyen múzeuma. Így fogalmazott: „Azt akarom, hogy (munkám) Budapest Székesfővárosban, különálló kiállítási helyiségben állandóan látható és mindenki által megközelíthető legyen."[1]

Természetesen, egy művész vágya a hivatalos elismerésre, valamint a széles körű népszerűségre több, mint száz évvel ezelőtt sem volt meglepő és ma sem az. A *Csontváry géniusza* című kiállításon majdnem minden ott van, ami a festőtől Magyarországon és Szlovákiában köz- vagy magángyűjteményekben fellelhető. Kivételt képez néhány nagyméretű és sérülékeny ceruza- vagy szénrajza. Viszont ez év végéig egy helyen van minden beszerezhető festménye, olyanok is, amelyek ebben a formában soha nem kerültek még egymás mellé. Ez pedig fantaszikus dolog, amelynek megvalósításához nem elegendő a szándék. A kiállítást rendezők és abban közreműködők teljesítménye tehát figyelemreméltó.

Egy zseni „születése"

Csontváry ma az egyik legelismertebb magyar művész, egyike az y-os végű mester-triumvirátusnak – Csontváry, Mednyánszky, Munkácsy. A magyar aukciós rekordot az ő műve érte el[2], és azóta sem taszították le trónjáról, ami művészi életútját ismerve nem várt forulat és egy igazi tragédia, hogy mai sikeréből vajmi keveset tapasztalhatott életében. Csontváry teljes mellőzöttségben, 1919 júniusában hunyt el a budai János kórházban. A festő által megrendezett kiállítások nem hozták meg számára az áhított sikert és megbecsülést. Talán ez a tény is hozzájárult ahhoz, hogy az 1908-as kiállítása után egy évvel felhagyott a festészettel. Bár tovább küzdött a *Magyarok bejöveteléne*k grandiózus kompozíciójával, festményeivel többé nem lépett a közönség elé. A megkésett elismerés csak 1930-ban érte utol művészetét. Az Ernst Múzeum egy hetven darabból álló kollekciót mutatott be a festő életművéből. A korábban „lesajnáló" Lázár Béla és Ernst Lajos a tárlatot a nagy sikerre való tekintettel átrendezve meg is hosszabbította. Vaszary János megírja magyarázkodó – „Nem ismertem, nem láttam, nem beszéltem vele soha..." kezdetű, kései köszöntőjét, míg 1936-ban a Fränkel Szalonban Lehel Ferenc rendezett kiállítást a festő újonnan felbukkant alkotásaiból. Ez a két tárlat szinte a teljes életművet felvonultatta a hazai közönség előtt, feltárva festészetének jelentőségét és megalapozva Csontváry hírnevét. E két kiállítás kapcsán indulhatott el az életmű rekonstruálása, értékelése és integrálása a magyar, illetve a nemzetközi festészet történetébe, melynek eredményeként néhány évtizeddel később Csontváry brüsszeli ki-



Csontváry Kosztka Tivadar: Önarckép, 1900 körül, Csontváry Múzeum, Pécs

[1] Csontváry-emlékkönyv. Válogatás Csontváry Kosztka Tivadar írásaiból és a Csontváry-irodalomból. Szerk. Németh Lajos. Budapest, Corvina, 1976, 111.

[2] Csontváry Kosztka Tivadar: Traui tájkép naplemente idején, 1899. 2012-ben leütési ára elérte a 240 millió Ft-ot a Virág Judit Galéria aukcióján.

állításával végre elfoglalhatta az őt megillető helyet az európai művészet panteonjában. A későn felismert zsenialitás azonban komoly sebet ütött az életművön, mely félő, soha nem gyógyul be.
Az oeuvre szétszóródása, annak részleges megsemmisülése, dokumentálatlansága olyan problémákat generált az életmű utóéletében, melyek a megválaszolhatatlan kérdések és a Csontváry-legendák végtelen burjánzásának kedvezett. A jelenlegi kiállítás ugyanakkor sikeres kísérletnek tekinthető az életmű egy helyen történő, alapos bemutatására.

A budai tárlat

Csontváry nagyméretű képeit – melyek szállítását ő maga is különös nehézségűnek nevezte – az épület főlépcsőházának halljában mutatják be. Legnagyobb vászna, a *Baalbek* a lépcsővel szemben helyezkedik el, a legjobb rálátást és sok ülőhelyet biztosítva a szemlélőknek. Jó ötlet a művek tematikus, motivikus és nem időrendi csoportosítása, vagy a termeket elválasztó filmetűdök. Az interaktív terem, a kiállítás két szakasza között átvezető fényinstallációs folyosó és Csontváry kortárs művészeti újraértelmezései mind gazdagítják a kiállításon szerzett élményt.

Csontváry Kosztka Tivadar: Baalbek, 1906, Janus Pannonius Múzem, Pécs

Csontváry Kosztka Tivdar: Traui tájkép naplemente idején, 1899, magántulajdon