

# Azt írja az újság...

## Evidence Based Journal Club

...címmel állandó szakmai rovatot szeretnénk indítani a Hírvivőben, amelyben egy-egy rövid összefoglalót olvashatnak a kedves kollégák arról, hogy azokban az országokban, ahol a gyermekek egészsége még érték, mivel is foglalkoznak gyermekorvosok, amikor éppen nem gyógyítanak.

Például klinikai vizsgálatokat végeznek, amelyekből a gyermekek egészsége és a tudomány fejlődése szempontjából egyaránt fontos összefüggésekre következtetnek, és mindezért még fizetést is kapnak.

Az „Evidence Based Journal Club” egy, a fejlett országokban széles körben elterjedt továbbképzési forma, amely egy-egy klinikai tanulmány, tudományos vizsgálat bemutatása során nemcsak az adott tanulmány aktuális eredményeit, hanem magát a vizsgálati módszert is részletes kritikus elemzésnek veti alá. Így nemcsak magával egy számszerű eredménnyel, és az ebből közvetlenül levonható praktikus következtetésekkel, hanem egy kicsit a klinikai kutatások metodikájával, az egyes vizsgálatok értékével, a vizsgálatok során felmerülő bizonytalanságok kritikus megítélésével is megismerkedhetünk. Mindezzel az elérhető legjobb bizonyítékok megtalálásának technikáját gyakorolhatjuk.

Fizetséget ugyan nem tudunk felajánlani, de angol nyelvű közleményeket igen, azoknak az elkötelezett és erre időt szánó kollégáknak, akik részt vennének ennek a rovatnak a szerkesztésében.

Várjuk jelentkezésüket!

*Kovács Ákos, szakmai bizottság*

### AZ ISMÉTELT CSECSEMŐKORI ANTIBIOTIKUM-KEZELÉS NÖVELI A KÉSŐBBI ELHÍZÁS KOCKÁZATÁT

Egy összesen 64 580, ötévesnél fiatalabb gyermek adatait elemző kohorsz vizsgálat eredményei arra mutatnak, hogy a két-éves életkor előtt több alkalommal, ismételtelen kapott széles spektrumú antibiotikum-kezelés emeli a későbbi, de még a korai gyermekkorban kialakuló elhízás kockázatát. (1)

A vizsgálat célja az Egyesült Államokban is népbetegségnek számító obesitas (minden harmadik gyermek túlsúlyos vagy kö-

vér) korai, az élet első ezer napján már észlelhető rizikótényezőinek részletesebb megismerése volt.

A tanulmány szerzői egy, az USA keleti partján a Children's Hospital of Philadelphia területéhez tartozó elsődleges (ambuláns) gyermekellátó hálózat elektronikus adatbázisát felhasználva felmérték az összefüggést az élet első 24 hónapjában felírt gyógyszerek, és az ezeket a gyógyszerfelírásokat indokoló diagnózisok, valamint ugyanebben a betegcsoportban a következő három évben a BMI alapján számított elhízás előfordulásának gyakoriságát.

A számítógépes adatok tanúsága szerint a leggyakrabban alkalmazott gyógyszerek az antibiotikumok voltak, amelyeket elsősorban torokgyulladás, vagy középfülgyulladás kezelésére alkalmaztak (a gyermekek 69%-ánál). Az első két életévben minden gyermeknek átlagosan két olyan betegség zajlott le, amely során antibiotikum-kezelésben részesült. Ezek közül 41%-ban a gyerekek széles spektrumú antibiotikumot kaptak.

A széles spektrumú antibiotikumokat kapott gyermekek csoportjában egyértelműen (azaz statisztikailag szignifikánsan) mintegy 1,1-szeresére emelkedett az elhízás gyakorisága (Rate Ratio: 1,11). Az emelkedés még kifejezettebb volt azok között, akik 4 vagy több alkalommal kaptak ilyen kezelést (RR: 1,16). Ennél a hatalmas esetszámnál már az ilyen mértékű változás is szignifikáns. A szűk spektrumú antibiotikumok alkalmazása esetében (penicillin, amoxicillin) azonban még több ismételt dózis esetén sem találtak az elhízással szemmilyen összefüggést.

### EBM-KOMMENTÁR:

A fenti klinikai tanulmány egy jellegzetes ún. kohorsz vizsgálat. A kohorsz vizsgálatok ugyan nem szolgáltatnak magas szintű evidenciákat, hiszen a vizsgált és a kontrollcsoportba kerülő gyermekek nem véletlenszerűen (random módon) lettek kiválasztva, és a vizsgálat kivitelezése nem prospektív módon (tehát a vizsgálat kezdetétől a jövőben majd jelentkező betegek adatait rögzíti), hanem retrospektív, tehát már a múltban dokumentált esetek elemzésére vállalkozik. Ezek a vizsgálatok a metodikai torzítások nagyobb esélye miatt eleve kisebb bizonyossággal szolgáltak, mint a

prospektív, randomizált vizsgálatok, mégis rendkívül értékesek, ugyanis lehetőséget adnak viszonylag nagyobb esetszám feldolgozására. Ebben a kohorszban pl. közel 65 ezer (!) gyermek adatai kerültek feldolgozásra. Ugyanez az adattömeg egy prospektív, randomizált vizsgálat keretei között több év alatt volna csak összegyűjthető, míg a számítógépből egy erre tervezett speciális szoftver segítségével, a megfelelő tudományos hipotézis (kérdés) birtokában viszonylag hamar kinyerhető.

A kohorsz vizsgálatok a leggyakrabban bizonyos gyógyszerek, kezelések veszélyeinek, mellékhatásainak kimutatására használatosak, ezek ugyanis a ritka előfordulásuk miatt nagy esetszámot igényelnek. A kohorsz tanulmányok eredményei alapján aztán könnyebb célzott, prospektív vizsgálatokkal magasabb szintű evidenciákat igazolni. A kohorsz tanulmányok tehát trendeket képesek igazolni, irányítéként szolgálnak, ráirányítják a figyelmet azokra a területekre, amelyekkel a jövőben érdemes behatóbban foglalkozni.

A tanulmányban használt számítógépes multivariáns elemzés egy rendkívül hatékony statisztikai elemző módszer, amely képes számos, akár több száz, egymástól látszólag független adat (pl. nemi hovatartozás, gesztációs idő, bőrszín, lezajlott betegségek stb.) közül kiválasztani azokat, amelyek gyakrabban fordulnak elő együtt, anélkül, hogy közöttük direkt ok-okozati összefüggést bizonyíthatnánk.

Ilyen szemszögből érdemes a fenti tanulmány eredményeit is értékelni. Bár a statisztikai összefüggés az ismételt széles spektrumú antibiotikum szedése és a későbbi elhízás gyakorisága között egyértelmű, a két dolog közötti direkt ok-okozati összefüggés természetesen nem bizonyítható. Elképzelhető – sőt valószínű –, hogy egy harmadik független tényező (pl. alacsony gazdasági-szociális-educációs státusz, vagy valamilyen immunológiai vagy genetikai faktor) következtében azok a gyermekek, akik később elhízhatnak (pl. mert nincs pénz a családnak minőségi ételeket vásárolni, a kisdedekkel sok cukros folyadékot itatnak), azok gyakrabban betegszenek meg légúti infekcióban is, gyakrabban viszik őket orvoshoz, tehát a két vizsgált tényező gyakrabban jelentkezik ugyanabban a betegcsoportban, de nincsenek egy-

mással ok-okozati kapcsolatban. A tanulmány adatai is mutatják, hogy hasonlóan erős statisztikai összefüggés mutatható ki az antibiotikus kezelések számán kívül számos olyan egyéb tényezővel, mint a férfi nem, a hispán népcsoporthoz tartozás, az állami (tehát alapszintű, nem magán-) biztosítás, a diagnosztizált asztma, valamint bármilyen okú szteroidkezelés az anamnézisben.

Rendkívül fontos, hogy egy kohorsz tanulmány esetén a vizsgált és a kontrollcsoport összehasonlítható legyen, azaz, az adott kérdés szempontjából ne különböznek jelentősen egymástól. Jelen vizsgálati eredmény pl. csak abban az esetben értelmezhető, ha azok, akik gyakrabban kaptak széles spektrumú antibiotikumot és azok, akik nem, az antibiotikum-kezelés előtti BMI-értéküket tekintve nem különböztek szignifikánsan egymástól. Amennyiben ugyanis azok, akik gyakrabban kaptak antibiotikumot, már eleve túlsúlyosak voltak, a később is magasabb BMI-értékük nyilván nem meglepő és nincs összefüggésben az antibiotikum-kezeléssel. Erről a szerzők említést tesznek a tanulmányban, de konkrét számadatot nem közölnek.

A közlemény egy, az elkövetkező években bizonyosan jelentőssé váló kutatási

trendre világít rá. A humán mikrobiom összetételének megváltozásának jelentősége, ennek kapcsolata nemcsak az elhízással látszik egyértelműen igazolódni, de az érintett kórképek és elváltozások spektruma a gyulladásozós bélbetegségektől kezdve egyes malignus daganatokon, allergiás és autoimmun kórképeken át a mentális betegségekig terjed. A bélflóra mint az immunrendszer aktív alkotórésze részt vesz a korai adaptációs és epigenetikai mechanizmusok egy egész sorának irányításában.

A környezeti tényezők alakulása (mint pl. az alkalmazott diéta, az anyatejes táplálás, az intestinalis mikroflórát befolyásoló gyógyszerek) a felszívódásban és az egyes tápanyagok transzportjában szereplő mechanizmusokért felelős gének expressziójának megváltozása révén jelentős epigenetikai faktorként szerepel. Ezért az élet első ezer napján bekövetkező, a bélflórát érintő változások (mint például az ismételt széles spektrumú antibiotikum-terápia) alapvetően befolyásolják az immunrendszer későbbi (epi)genetikai programozását, fejlődését, amelynek akár egész életünkre kihatása lehet.

A témával kapcsolatban egy részletes összefoglaló közlemény jelent meg 2014

decemberében a Nature hasábjain, amely a mindezzel mélyebben foglalkozni kívánók számára rendkívül izgalmas olvasmány lehet. (2)

Jelen tanulmány rávilágít arra, hogy ebben az életkorban a körültekintően megválasztott indikáción alapuló antibiotikus kezelés, a megfelelő, lehetőleg szűk spektrumú antibiotikum választása milyen komoly hatással lehet a gyermek egészségének, későbbi egész életének alakulására, a későbbi cardiovascularis rizikótól kezdve egészen az obesitashoz társuló depresszióig. Nem árt tehát, ha néha eszünkbe jut Howard Brody, a Michigani Egyetem orvosi- és filozófiaprofesszorának gyakran idézett állítása: „Minden egyes orvosi döntésünk valahol etikai döntés is, vagy legalábbis a probléma tudományos és klinikai vonatkozásai mellett mindig tartalmaz etikai komponenseket is!” (3)

#### Irodalom:

- (1) Bailey LC, et al.: Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity. JAMA Pediatr. 2014;168:1063-1069
- (2) Cox LM, Blaser MJ: Antibiotics in early life and obesity. NATURE Reviews Endocrinology. doi:10.1038/nrendo.2014.210 Published online 09 December 2014
- (3) Body H: Ethical Decisions in Medicine. Boston Little Brown 1982 (2nd. ed.)

## Magyar Gyermekneurológiai Társaság III. Kongresszusa

Kaposvár, 2015. április 23–25.

### A konferencia fő témái:

A gerinc és gerincvelő betegségei (fejlődési rendellenességek, gyulladásozók, immunmediált kórképek, traumák, daganatok, genetikai kórképek, ortopédiai rendellenességek stb.)

Ritka epilepszia-szindrómák  
„Megszenvedett diagnózisaink” – esetismertetések

Bővebb információ:

a Magyar Gyermekneurológiai Társaság honlapján

A HGYE Tiszteletbeli Tagja kitüntető címet 2014-ben

### DR. KÖRÖSI LÁSZLÓ

az OEP főosztályvezető-helyettese kapta, elismerésül azért a tevékenységért, amelyet a gyermekorvosi alapellátás finanszírozási kérdéseinek rendezése érdekében hosszú évek óta végez.



## Tagdíj

Ha még nem fizette be, kérjük, utalja át 10.000 forintos éves tagsági díját a Házi Gyermekorvosok Egyesületének OTP banknál vezetett alábbi számlájára:

**11713005-20419448**

Kérjük, hogy a közlemény rovatban tüntesse fel nevét! Az összeg beérkezését követően a nyilvántartásunkban szereplő névre és címre juttatjuk el a számlát.

Tájékoztatjuk, hogy a praxisukat ténylegesen feladó kollégákat – kérésük esetén – fizetési kötelezettség nélkül is megilletik a HGYE-tagoknak járó kedvezmények.

