

NEFMI szakmai irányelve

a hematológiai betegségek korszerű kezeléséről - a csecsemő és gyermekkori hematológiai betegségek diagnosztikája és kezelése¹

- Gyakoribb congenitális anemiák
- A granulocyták congenitális betegségei
- Akut leukaemiák
- Malignus lymphomák
- Immuntrombocytopenia
- A neutropéniás gyermek fertőzéseinek ellátása

Készítette: a Magyar Transzfúziológiai és Hematológiai Szakmai Kollégium és a Tudományos Társaság

GYAKORIBB CONGENITÁLIS ANEMIÁK

A) CONGENITÁLIS APLASTIKUS ANÉMIA

I. Alapvető megfontolások

A ritka congenitális formák esetében legtöbbször a DNS-repair rendszer defektusáról van szó. Négy fő betegség tartozik a veleszületett csontvelő elégtelenség csoportba (1. tábl.). Tekintettel arra, hogy a kórállapotok háttérben komplex genetikai zavar áll, mindegyik betegségre jellemző a malignitásokra való fokozott hajlam.

A hosszú távú túlélésre csak sikeres csontvelő átültetés esetén van reális esély. Részletesebben csak a leginkább előforduló formát, a Fanconi anémiát ismertetjük.

A/1. Fanconi anémia

II. Diagnózis, klinikai jellemzők

Autoszomális recesszív öröklődésű betegség.

A betegségre multiplex fejlődési rendellenességek együttes előfordulása jellemző, a fokozatosan kialakuló súlyos csontvelő elégtelenség mellett. A megfigyelhető congenitális malformációk a következők (nem mindegyik észlelhető minden betegben): növekedési zavar, bőrpigmentáció, csontrendszeri eltérések (hiányzó radius, hiányos kézcsontok stb.), vese fejlődési rendellenességek, központi idegrendszeri eltérések (mentális retardatio, microcephalia, ptosis, nystagmus, hyperreflexia), sükettség, vitium, hypogonadizmus.

A pancytopenia fiúkban átlag 6-7, lányokban 8-9 éves korban manifesztálódik.

A diagnózis a klasszikus klinikai tünetek mellett cytogenetikai vizsgálattal lehetséges. Ezen betegek esetében fokozott spontán és indukált (mitomycin C, diepoxibutan) kromoszóma törékenység figyelhető meg. A betegségre jellemző gént (FACC) lokalizáltak a 9-es kromoszóma hosszú karján, míg egy másik jellemző gént a 20-as kromoszóma hosszú karján.

III. Kezelés

Végleges megoldást csak a csontvelő átültetés jelent. Még abban az esetben is indokolt a csontvelő átültetés (családi donor hiányában HLA-identikus idegen donor), ha a betegség konzervatív terápiával egyensúlyban tartható, mivel a malignus transzformáció valószínűsége igen nagy (8-10%) és a kor előre haladtával nő.

Allogén csontvelő átültetéssel 65-80%-os tartós túlélés érhető el. A transzplantációt megelőző kondicionáló kezelésnek redukált intenzitásúnak kell lennie (csökkentett adagú cyclophosphamid + teljes test besugárzás vagy ATG + procarbazin + csökkentett adagú teljes test besugárzás).

A konzervatív kezelés glucocorticoid (prednisolon vagy methylprednisolon 0,5-2 mg/kg/die) és/vagy androgén (fluoxymesteron 0,4-1 mg/kg/die per os, tesztoszteron 4 mg/kg/hét im., oxymetolon 2-6 mg/kg/die per os, nandrolon 25-50 mg im. 4 hetente) származékok adásából áll. Lehetőség szerint a kettő kombinációját érdemes alkalmazni a lehető legkisebb dózisban.

A mellékhatások így is rendkívül súlyosak lehetnek, mivel tartós, folyamatos adagolás szükséges. Meg lehet kísérelni nagy-dózisú (20 mg/kg) methylprednisolon kezelést is. Konzervatív kezeléssel a túlélés általában 2-5 év között változik.

1. táblázat. A congenitális aplasticus anémia típusai és főbb jellemzői

Típus	Főbb jellemzők
-------	----------------

¹ Megjelent: Egészségügyi Közlöny 2011/18.

Fanconi anaemia	Autosomalis, recesszív öröklésment. Súlyos pancytopenia és aplasia gyermekkorban. Csontrendszeri, bőr és vese abnormalitások. Mentális retardáció. Különböző kromoszómális abnormalitások. 15-20%-ban myelodysplasia és leukémiás transzformáció .
Dyskeratosis congenita	X-kromoszómához kötött öröklésment. 90%-ban aplastikus anémia. Köröm dystrophia, nyálkahártya leukoplakia. Mentális retardáció. Gyakori laphámcarcinóma.
Shwachman-Diamond sy.	Autosomalis, recesszív öröklésment. A betegség kezdetén neutropenia. 25%-ban aplasticus anémia. Metaphysealis chondrodysplasia. Exokrin pancreas elégtelenség.
Constitutionalis aplasztikus anémia	Késői megjelenésű csontvelő aplasia. Congenitális malformációk hiánya.

B) CONGENITÁLIS HYPOPLASTIKUS ANÉMIA

I. Alapvető megfontolások

A csontvelő-elégtelenség ritka típusa, ahol az aplasia kizárólag az erythropoezisre korlátozódik, a granulopoezis és a thrombopoezis megtartott. A red cell aplasiáknak négy formája a congenitális red cell aplasia (Diamond-Blackfan anaemia), a tranziens erythroblastopenias betegség, a parvovírus okozta erythroblastopenia és a pure red cell aplasia ismert (2. táblázat). A gyermekkorra legjellemzőbb forma a congenitális hypoplastikus anémia (Diamond-Blackfan syndroma.)

B/1. Blackfan-Diamond anémia

II. Diagnózis, klinikai jellemzők

A csontvelő erythroid progenitor sejtjeinek károsodása. Autoszomalis domináns és autoszomalis recesszív öröklésment is ismert. Az anémia már általában az első életévben manifesztálódik. A csontvelői károsodás csak a vörösvértest vonalat érinti, a thrombocyták és a fehérvérsejtek képzése normális.

Az esetek 25%-ában társult congenitális malformációk figyelhetők meg (csontrendszeri eltérések, retinopathia, kamrai szeptumdefektus, hypogammaglobulinemia).

Általában normochrom, macrocyter anémia jellemzi. A reticulocytaszám alacsony. A fetális hemoglobin emelkedett. Az esetek többségében emelkedett az adenosin deamináz és a szérum erythropoetin.

A csontvelőben alig található magvas vörösvértest előalak, a myeloid-erythroid arány 50:1. A krónikus transzfúziók következményeként szekunder hemosiderosis alakul ki, annak klinikai jeleivel (szívmegnagyobbodás, diabetes, bőrpigmentáció, fibrózis a májban, pancreasban, pajzsmirigyben, gonadokban).

Hasonlóan az egyéb csontvelő elégtelenséggel járó állapotokhoz malignitások kialakulásának esélye nagyobb.

III. Kezelés

Az első választandó szer a prednisolon (methylprednisolon). A szteroidra adott válasz aránya kb. 60-70%. A kezdő adag 2 mg/kg/nap, amit aztán a legkisebb fenntartó adagra kell csökkenteni a mellékhatások miatt (2-3 naponta adott 2-5 mg). Hatástalanság esetén methylprednisolon lökéskészítés kísérelhető meg (20-30 mg/kg/die, 3-4 naponta felezve az adagot). Androgének hatástalanok.

A szteroid kezelés eredménytelensége, ill. súlyos mellékhatások esetén transzfúziók adása szükséges. A kialakuló szekunder hemosiderosis miatt rendszeres desferrioxamin kezelés javasolt (40-50 mg/kg/nap sc. pumpás infúzióban vagy vénásan legalább 2-3 hétig). Terápiás próbálkozások lehetségesek különböző növekedési faktorokkal (erythropoetin, GM-CSF, IL-3), változó eredménnyel.

Spontán remisszió kb. az esetek 20%-ában várható (a pubertás korig).

Terápia rezisztens esetekben allogén csontvelő átültetés jön szóba.

2. táblázat. A vörösvértest aplasia típusai és klinikai jellemzői

Típus	Klinikai jellemzők
Congenitális red cell aplasia (Diamond-Blackfan anaemia)	Az anémia születéstől jelen van vagy az első életévben alakul ki. Az esetek többségében sporadikus, de recesszív és domináns öröklésment is ismert. Gyakori vázrendszeri és arcfajlódási rendellenességek. Egész életen át magas rizikó myeloid leukémia és myelodysplasiás syndroma kialakulására.

Tranziens gyermekkori erythroblastopeniás betegség	A betegek többsége 1 évnél idősebb. A betegek jelentős részében az anemiához neutropenia társul. Kialakulásában vírus etiológia a legvalószínűbb 1-2 hónap elteltével spontán gyógyulás.
Parvovírus okozta erythroblastopenia	Parvovírus B19 okozta betegség. Immundeficiens betegekben az anémia elhúzódik. Egyes esetekben agranulocytosis és thrombocytopenia is kifejlődik. A nem immundeficiens esetekben 1-2 héten belül spontán felépülés várható.
Pure red cell aplasia	Leggyakoribb serdülőkorban és felnőttkorban. Kialakulásában gyógyszerek, infekciók és daganatos megbetegedések játszanak szerepet. Gyakran társul thymomához és T-sejtes tumorokhoz. A pathomechanizmusban T-sejt mediálta citotoxicitás és anti-erythroid antitestek szerepelnek.

C) Congenitalis haemolitikus anémia

C/1. VÖRÖSVÉRTEST MEMBRÁN RENDELLENESÉGEK

I. Alapvető megfontolások

A veleszületett haemolyticus anaemiák csoportjába tartozó betegségek, melyekre a vörösvértestmembrán struktúrfehérjéinek defektusa valamint különböző mértékű haemolysis és anaemia jellemző. A fehérjék genetikai károsodása következtében a membrán elveszti stabilitását, nem ad megfelelő támaszt a kettős lipidrétegnek, így azokból folyamatosan különböző részek szakadnak le. A vörösvértestek élettartama csökken és a RES sejtekben idő előtt elpusztulnak. Leggyakoribb formája a spherocytosis, de egyéb ritkább formák (elliptocytosis, stomatocytosis, xerocytosis) is előfordulnak.

A *spherocytosis* általában autoszomális domináns öröklésmentet mutat, különböző penetranciával. Az esetek kb. 25%-ában új mutáció felelős a kórállapotért, a fennmaradó esetekben családi halmozódás mutatható ki. Általában a spektrin vagy az ankyrin molekula csökkent termelődése, vagy kóros kapcsolódása felelős a betegségért. Elliptocytosisban autoszomális domináns öröklésment áll fenn. A kórkép a membránban a spektrin kóros dimér-képződésével, vagy a 4.1 fehérje abnormalitásával vagy a glycophorin C defektusával jár. Stomatocytosisban a band 7 membránfehérje károsodását feltételezik. A xerocytosis genetikai háttere nem ismert, azonban a betegséget jellemzi a sejtek kálium tartalmának csökkenése, ami a sejtek dehidrációjához vezet.

II. Diagnózis, klinikai jellemzők

A klinikai kép változó, az enyhe hemolysistól a súlyos, transzfúziókat igénylő állapotokig tart. Az anémia sokszor már az első életnapokban jelentkezik, icterus kíséretében, de a betegségek bármely életkorban manifesztálódhatnak. Általában fluktuáló anémia és icterus jellemző. Splenomegalia szinte mindig megfigyelhető. A fokozott vörösvértest szétesés következtében epekővésség gyakori. Aplasztikus krízisek előfordulhatnak.

A beteg gyermekekre jellemző diszkrét anémia, esetleg lassú súly- és hosszfejlődés, fertőzésekre való fokozottabb hajlam.

Enyhe icterus általában megfigyelhető. Fizikai megterhelés, betegségek, nagy meleg, exsiccatio a tüneteket és a hemolízist fokozhatja.

Ritkábban (elsősorban felnőtt korban és súlyos spherocytosisban) lábszárfekély, orrvérzések, hemosiderosis (endokrinológiai és neurológiai elváltozásokkal) fordul elő.

A jellemző morfológiai eltérések a perifériás vérképben láthatók. Általában minden formára jellemző az anisocytosis és poikilocytosis. A vörösvértestek alakú eltérései általában szembetűnőek. Spherocytosis esetén kicsi, gömb alakú, sötétebbre festődő vörösvértestek láthatók. Elliptocytosis esetén a vörösvértestek több mint 15%-ának az alakja ovális. Stomatocytosisnál (hydrocytosis) a bikonkáv vörösvértestek középső világos foltja jellegzetes száj-alakot vesz fel. Xerocytosisban céltábla sejtek és echinocyták figyelhetők meg. Pyropoikilocytosisnál extrém anisocytosis, poikilocytosis, microspherocytosis. Minden formára jellemző a jelentősen megemelkedett (10-30%) reticulocytaszám, valamint a vörösvértestek eloszlási görbéjének kiszélesedése (nagy RDW érték).

A csontvelőben kompenzatorikus fokozott erythropoesis áll fenn. A csontvelőben még a normál bikonkáv vörösvértestek képződnek, és a perifériára történő kikerülésük során veszítik el a különböző membrán-alkotórészeket és vesznek fel a betegségre jellemző alakokat.

III. Kezelés

A lefolyás erősen változó, sok esetben csak diszkrét - kezelést nem igénylő - anémia áll fenn. Az elliptocytosis és a spherocytosis súlyosabb formáiban transzfúziók adása szükséges lehet, különösen lázas megbetegedések, infekciók kapcsán.

A splenectomia az esetek döntő többségében jó hatású, bár csak tüneti kezelés, az alakú rendellenességek természetesen megmaradnak, de a vörösvértestek élettartama megnő a lépkivétel után. Splenectomia csak 5-6 éves kor után végzendő (a fertőzésekre való fokozott hajlam miatt splenectomia után).

A kialakuló szekunder folsav hiány miatt, folyamatos folsav szedés ajánlott.

A gyakori transzfúziók miatt szekunder hemosiderosis alakulhat ki, ekkor tartósan (parenteralisan) alkalmazott vaskötő kelát (desferrioxamin) kezelés szükséges. Ma már elérhetőek orális vaskötő kelát készítmények is (pl. deferazirox).

C/2. VÖRÖSVÉRTEST ENZIMDEFEKTUSOK

I. Alapvető megfontolások

A veleszületett hemolitikus anemiák másik nagy csoportját a vörösvértestek különböző enzimdefektusai okozzák. A veleszületett kórállapotok érinthetik a vörösvértest anyagcseréjét és energia termelő folyamatait (pentóz-foszfát shunt), a sejtmembrán stabilitását (glutation, NADPH) és a hemoglobin szintézisét (instabil Hb).

A betegségek általában hullámzó lefolyású icterussal és hemolitikus anemiával járnak. A hemolitikus krízisek általában oxidálószerrek hatására következnek be. Több mint 60 különböző enzim károsodását írták már le. Magyarországon szinte kizárólag *glukóz-6-foszfátdehidrogenáz(G-6-PD)* hiány fordul elő.

A G-6-PD enzimnek központi szerepe van a sejtekre ható exogén és endogén oxidánsok semlegesítésében. A G-6-PD-t kódoló gén az X-kromoszómán helyezkedik el, és több mint 400 genetikai variánsa ismert. A genetikai variánsok közül a G-6-PD A” variáns jár hemolitikus anaemiával. Az ilyen genotípusú egyéneknél normális mennyiségű enzim szintetizálódik, azonban lebomlása sokkal gyorsabb a fiziológiásnál. A betegségnek addig nincs klinikai jele, amíg a vörösvérsejteket nem érik gyógyszerek, toxinok vagy infekció okozta oxidatív károsodás.

II. Diagnózis, klinikai jellemzők

A betegség klinikai megjelenése változatos, általában az oxidatív hatást követően, 2-3 napos latencia után lép fel a haemolysis. A férfiakban ez súlyosabb, mivel az összes vörösvérsejt érintett. A nőkben kevésbé kifejezett, hiszen az X-kromoszóma alternatív inaktivációja miatt a vörösvérsejteknek csak a fele érintett. A betegek jellemző még a fertőzések iránti fokozott fogékonyság és a thrombocytafunkciók zavara. A betegségre 4 fő klinikai megnyilvánulás jellemző:

1. Külső hatásokra, oxidálószerrekre, fertőzésekre bekövetkező hemolitikus krízisek
2. Favizmus (általában 1-5 éves kor között fava típusú babfajták fogyasztása után súlyos hemolízis)
3. Neonatalis sárgaság
4. Krónikus congenitalis hemolitikus anémia

Számos tényező kiválthat hemolitikus rohamot. Különböző fertőzések játsszák a vezető szerepet a hemolízis súlyosbodásában, mint pl. sepsis, bakteriális pneumonia, hepatitisek, mononucleosis, felső légúti vírusfertőzések, typhus, rickettsia fertőzések, tuberculosis.

Egyéb kórállapotok is okozhatnak hemolízist, mint az akut veseelégtelenség, diabetes, egyéb acidosisal járó állapotok.

A következő fő gyógyszerek és kémiai anyagok vezethetnek még ezen betegekben súlyos hemolízishez: antimalariás szerek (pamaquin, primaquin), sulfonamidok (sulfametoxazol, nitrofurantoin), antipiretikumok (acetanilid, acetaminophen, acetilszalicilsav), bizonyos antibiotikumok (chloramphenicol, streptomycin, nalidixsav), egyes citosztatikumok (adriamycin, BCNU), féreghajtók, K-vitamin antagonisták, probenecid.

Oxidatív hatások nélkül a vérkép általában normális, ill. az enyhe haemolysisre, icterusra jellemző kép látható. Oxidatív hatásra a vörösvértestek globulináncái denaturálódnak (Heinz-testek).

III. Kezelés

A kezelés a különböző hemolízist kiváltó tényezők kerüléséből áll. Bizonyos esetekben transzfúzió szükséges lehet (főleg lázas állapotok, fertőzések kapcsán).

Súlyos neonatalis icterusban kéfénykezelés és vércsere jön szóba (l. morbus hemolitikus neonatorum).

Súlyos, gyakori transzfúziókat igénylő krónikus állapotokban splenectomia indikált (5 éves kor felett).

Szekunder hemosiderosisban desferrioxamin (vagy egyéb vaskötő kelát) kezelés javasolt.

Cholelithiasisban kööldő kezelés (uro-desoxi-cholsav), lithotripszia vagy cholecystectomy szükséges.

C/3. MORBUS HAEMOLYTICUS NEONATORUM

I. Alapvető megfontolások

Az újszülöttkor jellegzetes allo-immun hemolitikus betegsége, melyet az anya és magzata közötti inkompatibilitás hoz létre.

A gravis icterustól, a súlyos anemián át egészen a hydropsig (oedemás, dekompenzált újszülött) terjedő súlyos klinikai képben nyilvánul meg. Azonnali beavatkozást igényel (vércsere, transzfúzió) az életveszélyes állapot megoldása, ill. a késői károsodások megelőzése („mag”-icterus) miatt.

Etiológiájában az anyai szervezet által a magzati vörösvértestek ellen beindított immunreakció játszik szerepet. Csak IgG típusú ellenanyagok képesek átjutni a placentán, így csak ezen ellenanyagok jelentenek klinikailag szignifikáns problémát.

A betegség klasszikus formája az Rh izoimmunizáció (Rh negatív anya-Rh pozitív magzat), mely manapság a hatékony védelem (anti-D savó adása minden Rh negatív szülő nőnek) következtében elenyésző mértékben fordul elő. Gyakoribb a másik fővércsoport inkompatibilitás, az ABO következtében fellépő hemolízis és icterus.

A kórkép kialakulásáért manapság leginkább a minor vércsoport antigén tulajdonságoka felelősek (C, e, E, Kell, Duffy, Kidd stb.).

II. Diagnózis, klinikai jellemzők

A legtöbb hemolitikus betegségben szenvedő újszülöttnél nincs kifejezett icterus a születés után, mivel a placenta jól képes kiszűrni a bilirubint. A sárgaság az első életnapokon fokozatosan és rohamosan mélyül, és a maximumát a 3.-5. életnapra éri el (kezelés nélkül). Hemolitikus betegségben a Coombs teszt mindig pozitív.

Amennyiben a szérumban indirekt bilirubin szintje átlépi a véragy-gát határértékét, akkor lerakódik a basális ganglionokban és ún. mag-icterust okoz. Az encephalopathia enyhe formájában lethargia, táplálási nehézség, hypotonia figyelhető meg. Súlyosabb esetekben éles hangú sírás, spasticitás, opistotonus, irreguláris légzés alakulhat ki. A késői károsodások közül a sükettség, dyslexia, beszédképzési zavarok, bénulások, mentális retardatio, ataxia emelendők ki.

Az anémia sem mindig kifejezett rögtön a születés után, kivéve a legsúlyosabb formát, ahol az anémia congestív szívelégtelenséghez, oedema, ascites és pleuralis effúzió kialakulásához vezet hypoproteinemia kíséretében (hydrops fetus).

A perifériás vérben súlyos anémia, reticulocytosis és a magvas vörösvértestek (normoblasztok) nagy száma figyelhető meg. Ezen túlmenően polikromázia és anizocytosis jellemző, esetenként spherocytákkal. A fehérvérsejtszám lehet emelkedett, kifejezett balra tolódással (fiatal alakok). A csontvelőben erythroid hyperplasia észlelhető, esetleg erythrophagocytosisal.

III. Kezelés

Enyhe esetekben a folyadékbevitel megemlése (napi 150-200 ml/kg) elegendő lehet. Elhúzódó, enyhe icterus esetén fenobarbitál kezelés is szóba jön (a májban a konjugáció fokozására, Sevenaletta 5-6 mg/kg/die).

Leginkább elterjedt a kékfény kezelés, mely a bilirubin direkt lebontása révén csökkenti a mag-icterus veszélyét.

Súlyos anemiában vörösvértest transzfúzió szükséges.

Igen kifejezett szérumban indirekt bilirubin szint emelkedés és a kékfény kezelés hatástalansága esetén vércserére van szükség.

A vércsere során (umbilicalis kanülön keresztül) választott, a materrel és a magzattal is kompatibilis vérrel, 10-20 ml-es frakciókban történik meg a szérumban bilirubin szint csökkentése. Az alkalmazandó vérmennyiség a magzat vérenek (80 ml/kg) 2-3-szorosa, érett újszülött esetén kb. 500-800 ml.

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

VI. Irodalomjegyzék

1. Delaunay J: Red cell membrane and erythropoiesis genetic defects. Hematology J. 2003;4: 225.
2. Dokal I: Inherited aplastic anemia. Hematology J 2003;4: 3
3. Kannan K, Dennison D, Nusrat N: Fanconi's anemia. Br J Haematol 2003;122:521.
4. Zanella A: Inherited disorders of red cell metabolism. Clin Haematol 2000;13:1.
5. Nathan and Oski's: Hematology of infancy and childhood. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2009

A GRANULOCYTÁK CONGENITÁLIS BETEGSÉGEI

A GRANULOCYTÁK VELESZÜLETETT MENNYISÉGI ZAVARAI

I. Alapvető megfontolások - II. Diagnózis - III. Kezelés

A veleszületett neutropeniák viszonylag ritka hematológiai rendellenességek, amelyek szerteágazó genetikai háttérrel és változó klinikai megjelenéssel járnak. A congenitális neutropeniák a háttér genetikai defektusok alapján a következő csoportokra oszthatók:

Mutáns gén	Megjegyzés
I. Súlyos congenitális neutropenia (SCN)	
ELANE/ELA-2 defektus	ELANE/ELA-2 A kitekeredett protein válasz (unfolded protein response - UPR) reakcióút aktivációja, fokozott myeloid sejt apoptózis, sporadikus vagy AD öröklésmenet; gyakoriság: ~ 50%
HAX-1 defektus	HAX-1 A mitokondrium membránpotenciál destabilizációja, fokozott myeloid sejt apoptózis, a betegek egy részében neurológiai érintettség; AR öröklésmenet; előfordulás nem ismert
GK11 defektus	GK11 A lymphocytaszám és működés defektusával társulhat; gátolt neutrophil differenciálódás, ritka
X-hez kötött SCN	WAS A WAS protein konstitutív aktivációja, kóros mitózis és sejtváándorlás, fokozott apoptózis, lymphoid immundefektus
G6PC3 defektus	G6PC3 UPR aktiváció, fokozott myeloid apoptózis, veleszületett szív és urogenitális rendellenességek, feltűnő felületes vénák
Glikogén tárolási betegség 1b	SLC37A4 Glikogén felhalmozódás, súlyos veleszületett neutropenia

G-CSF receptor defektus	CSF3R	Súlyos myeloid hypoplasia, sporadikus
2. Congenitális neutropenia hydr. lópigmentációval		
Chédiak Higashi szindróma	LYST/CHS1	Óriás lizoszómák, neurológiai tünetek, esetenként makrofág aktivációs szindróma, AR öröklésment
Griscelli szindróma, 2. típus	RAB27A	Kóros T sejt funkció, esetenként makrofág aktivációs szindróma
Hermansky-Pudlak szindr.	AP3B1	Kóros T sejt és endoszoma működés
P14/ROBLD3/MAPBPIP defektus	P14/ROBLD3/MAPBPIP	Kóros T sejt funkció, növekedési zavar
3. Congenitális neutropeniával társuló komplex rendellenességek		
AK2 defektus	AK2	Kóros lymphocita differenciálódással és halláskárosodással járó SCN (reticularis dysgenesis)
Shwachman Diamond szindr.	SBDS	Csontvelő és exocrin pancreas elégtelenség, csontrendellenességek, máj és szívbetegség
WHIM szindróma	CXCR4	Szemölcs (warts), hypogammaglobulinaemia, immun-defektus és myelokathexis; CXCR4 gén aktiváló mutációja
Porc-haj hypoplasia	RMRP	Immundefektus, rendellenes szőrzet, és porc dysplasia
Barth szindróma	G4.5/TAZ	A szív és a harántcsíkolt izmok myopathiája
Cohen szindróma	VPS13B/COH	Veleszületett, intermittáló neutropenia, pszichomotoros retardáció, csontrendellenességek
Pearson szindróma	Mitochondrium deléció	Veleszületett csontvelő és exocrin pancreas elégtelenség, neuromuscularis érintettség
4. Ciklikus neutropenia		
	ELA-2	AD vagy sporadikus megjelenés

A normális granulocita szám az életkor függvénye, 2 hetes-1 éves kor között az alsó határ 1 G/l, egy éves kor felett 1,5 G/l.

A congenitális neutropeniák klinikai képére elsősorban a bakteriális fertőzésekkel szembeni fokozott érzékenység jellemző. Cellulitisek, felületes vagy mély bőrtályogok, furunculosis, pneumonia, sepszis, stomatitis, gingivitis, perirectális gyulladások, otitis média, mastoiditis alakulhat ki. A fertőzéseket leggyakrabban *S aureus*, streptococcusok, clostridiumok okozzák, de gyakori a gram negatívak és az anaerobok által okozott infekciók is. A betegek fogékonysága a vírus és parazita fertőzésekkel szemben általában nem növekszik. A gombafertőzések előfordulása rendszerint szintén nem emelkedik. Mindez talán a megtartott T sejt működéssel, és a monocyta-makrofág rendszer elemeinek relatív felszaporodásával, kompenzatorikus működésével magyarázható. A folyamatosan alacsony neutrophil szám ellenére a klinikai tünetek gyakorisága és súlyossága az életkor előrehaladásával csökken. A tünetek enyhülését az emelkedő immunglobulin szinttel együtt járó, javuló opsonizációs aktivitás, és a monocyták kompenzatorikus működésének erősödése magyarázza. Egyes esetekben az emelkedett számú eosinophilok, mint alternatív fagocita sejtek segítséget jelenthetnek a bakteriális fertőzések megakadályozásában.

Súlyos congenitális neutropenia

Az infantilis agranulocytosist először Kostmann írta le 1956-ban. A betegség rendszerint súlyos formában zajlik, az abszolút neutrophil szám 100/μl alatti. A granulocytopeniát monocytosis, eosinophilia, anaemia és thrombocytosis kíséri. A diagnózis csontvelőbiopsziával állítható fel. A szövettani vizsgálat a hypo-, vagy normocelluláris csontvelőben myeloid érésgátlást mutat a promyelocyták szintjén. A betegség incidenciája 1:200 000. A Kostmann által leírt kórkép öröklésmentes autoszomális recesszív, azonban ismert autoszomális domináns öröklődésű és sporadikus megjelenésű forma is. Utóbbiak hátterében a neutrophil elasztáz (ELA-2) gén mutációját feltételezik (lásd Táblázat).

Kezelés: G-CSF (1-5 μg/kg/nap), amely szükség esetén akár 50 μg/kg-ig emelhető. A cél az 1,0 G/l feletti abszolút neutrophil szám biztosítása. A dózist a szükséges terápiás hatás eléréséig kell emelni, az injekciókat naponta vagy másodnaponta subcutan kell alkalmazni.

Régóta ismert megfigyelés, hogy az esetek egy részében myelodysplasiás syndroma vagy akut myeloid leukémia alakul ki. A leukémiás transzformáció kockázata a kórképek ritkasága miatt nehezen becsülhető, azonban a Nemzetközi Súlyos Krónikus Neutropenia Regiszter adatai szerint az ELA-2 és a HAX1 mutációval társult súlyos congenitális neutropeniában és Wiskott-Aldrich szindrómában a kockázat elérheti a 20-30%-ot is. A malignus transzformáció számos esetben szerzett clonalis cytogenetikai rendellenességekkel társult. A G-CSF kezelés mellett évente a kezelték kevesebb, mint 2%-ában figyeltek meg malignus transzformációt, azaz nem igazolható ok-oki összefüggés a kolónia stimuláló faktor terápia és a leukémia kialakulása között. Feltételezhető, hogy a G-CSF terápia hatására javuló túlélés időt enged a betegségre jellemző a leukémiás prediszpozíció kifejeződésére. A tartós G-CSF terápia congenitális neutropeniában kiváltotta az őssejt-átültetést, amelyet manapság csak néhány, jól megválasztott esetben végeznek el. Őssejt-átültetés javasolt, ha a G-CSF nem hat, vagy csak igen nagy adag (>40-50 μg/kg) mellett jelentkezik terápiás hatás. G-CSF receptor mutáció, vagy kromoszóma elváltozás a malignus transzformáció veszélyét vetíti előre, ezért ilyen esetekben szintén transzplantáció javasolt.

Ciklikus neutropenia

Sporadikusan vagy autoszomális dominánsan öröklődő ritka kórkép (incidencia 1-2/1 000 000), amelyre a neutrophil szám ciklikus ingadozása jellemző. A jelenséget 1910-ben Leale írta le először. A ciklusok rendszerint (az esetek 71%-ában) 21 napos periodicitást mutatnak, de előfordulnak rövidebb-hosszabb (14-36 nap) periódusok is. Az oszcillációk amplitúdója változó, de gyermekekben általában nagyobb. Az érintett családokban nagyfokú fenotípus változatosság figyelhető meg, egyes családtagok súlyosabban, mások alig érintettek. A neutrophilek mellett a reticulocyta, thrombocyta és más fehérvérsejtek (monocyta, lymphocyta) is ciklikus ingadozást mutathatnak. A neutropeniás időszakban (3-6 nap) vett csontvelőbiopsziás mintában myelocytá szinten érési gátlás figyelhető meg. A diagnózis felállítása sem a gyermek, sem az orvos számára nem könnyű feladat, hiszen 6-8 hétig heti 2-3x vérképvizsgálatot kell végezni. A klinikai képre a háromhetente jelentkező láz, gyengeség, szájnyalvárhártya elváltozások, abscessusok megjelenése jellemző. Ritkábban cellulitis, komoly bőrfertőzések jelentkeznek. A kórkép egyik legsúlyosabb szövődménye a szepszis, amelyet gyakran clostridiumok okoznak. A ciklikus neutropenia háttérében szintén a neutrophil elasztáz (ELA-2) gén mutációja szerepel.

Kezelés: G-CSF, amely ciklikus neutropeniában nem szünteti meg a ciklicitást, azonban emeli a neutrophil számot, valamint rövidíti a ciklusok hosszát és súlyosságát. A ciklusok előtt néhány nappal megkezdett 3-5 µg/kg subcutan G-CSF megelőzi a jellegzetes szájnyalvárhártya fekélyek és gingivitis kialakulását.

Krónikus idiopathiás neutropenia

Gyermekkorban előfordulnak az előző kategóriák egyikébe sem sorolható krónikus (idiopathiás) neutropeniák is. A gyermekek egy részében korábban normális granulocytá számot mértek, sok esetben azonban nem áll rendelkezésre anamnesztikus adat. A neutropeniára leggyakrabban a kisdedkorban derül fény; az etiológia nem tisztázott. Valószínű, hogy többféle kórfolyamat, egyes esetekben immun-patomechanizmus okozza a neutrophil sejtek csökkenését. A neutropenia sok esetben igen súlyos, az abszolút neutrophil szám akár 100/µl alatti lehet. A vérképben jellegzetes monocytosis figyelhető meg, gyakran kisegítő jelleggel. A csontvelővizsgálat során myeloid érésgátlás látható. Az érésgátlás bármely stádiumban előfordulhat. A nagyfokú neutropenia ellenére a betegek sokszor meglepően jól vannak, a gyakori, súlyos fertőzések nem jellemzők. Néha láz, szájnyalvárhártya tünetek, felső légúti hurutok, bőrfertőzések jelentkeznek. A fertőzések azonban hosszabb ideig tartanak, mint egészségesekben. A fertőzések alatt az abszolút neutrophil szám gyakran spontán is megemelkedik, majd az infekció elmúlásával ismét lecsökken. A kórképre nagyfokú klinikai változékonyság jellemző, gyakori remissziókkal, relapsusokkal. Az esetek többségében azonban a kisdedkor végére, néhány éves kórlefordulás után a neutrophil szám normalizálódik.

Kezelés: A rendszeres G-CSF terápia szükségtelen, a fehérvérsejt szám kozmetikázása felesleges és értelmetlen. A betegek gondozásba vétele és nyomon követése nagyon fontos. Az egyértelmű bakteriális fertőzések, elhúzódó infekciók alkalmával adott subcutan G-CSF injekciók lerövidíthetik a fertőzéseket, és megakadályozhatják a súlyosabb szövődmények kialakulását is.

A GRANULOCYTÁK VELESZÜLETETT FUNKCIONÁLIS DEFEKTUSAI

Chronicus granulomatosis (CGD)

A phagocytá sejtek veleszületett defektusa, amelyre a kataláz pozitív baktériumokkal és gombákkal (pl. *S. aureus*, *B. cepacia*, *Serratia*, *Nocardia*, *Aspergillus*, *Candida*) szemben fokozott fogékonyság jellemző. A kórkép háttérében a 4 alegységből álló NADPH oxydase valamely alegységének génhibája áll. A mutációk következtében a phagocytá sejtekben nem képződik a kórokozók intracelluláris elpusztításához elegendő mennyiségű szuperoxid anion, azaz sérül a respirációs burst aktivitás.

Granuloma képződéssel járó fertőzések keletkeznek, elsősorban a tüdőben, csontokban, és a gastro-intestinalis rendszerben.

A kórkép krónikus lefolyású, az X-kromoszómához kötött öröklődő forma morbiditása és letalitása nagyobb. A fertőzések mintegy 20%-a gombainfekció. A prognózt nagymértékben befolyásolja az alapos gondozás és fertőzések intenzív terápiaja.

A diagnózis után 5 évvel a betegek mintegy 80%-a van életben.

Öröklésmentes: Az esetek kétharmada X-hez kötött, egyharmada autoszomális recesszív módon öröklődik. Az érintett gének az X és a 7. kromoszómán találhatók. Incidencia: 1:220 000-500 000

Diagnózis: NBT teszt, a szuperoxid anion termelés vizsgálata, mutációs analízis (gp91^{phox}, p22^{phox}, p47^{phox} illetve p67^{phox}).

Kezelés: primer és szekunder antimikrobás profilaxis (trimethoprim/sulfamethoxazole, posaconazole vagy voriconazole), tartós interferon gamma (a respirációs burst aktivitás részleges korrekciója), súlyos, életveszélyes infekciók vagy szteroid rezisztens enterális érintettség esetén allogén csontvelő-átültetés, esetleg génterápia.

Leukocytá adhéziós defektus (LAD)

Visszatérő bakteriális fertőzésekkel, csökkent gennyképződéssel és elégtelen sebgyógyulással jellemezhető klinikai tünetegyüttes. A klinikumra a köldökzsinórcsonk késői leválása, súlyos periodontitis, a nyálkahártyák és a bőr recidiváló fertőzései jellemzőek, amelyekből életveszélyes infekciók származhatnak. A leggyakoribb kórokozók a staphylococcusok, gram negatív baktériumok és egyes sarjadzó gombák (*Candida* speciemek). A kórkép háttérében a sejt-sejt, sejt-matrix kölcsönhatásokban részt vevő, béta integrinek családjába tartozó CD18 molekula teljes vagy részleges (< 5%) hiánya áll. A LAD három típusa különíthető el:

A leukocytáknak az endothelen keresztüli migrációja gátolt, ezért a granulocytá szám 20-100 G/l közötti. Más funkcionális defektusok is jellemzőek: csökkent C3bi kötés, phagocytosis, chemotaxis, NK aktivitás, T sejt-funkció figyelhető meg. A betegek rendszerint csecsemőkorban fertőzések következtében meghalnak.

Kezelés: a fertőzések agresszív antimikrobás kezelése, granulocita transfúziók, allogén csontvelő-átültetés, génterápia (?).

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

VI. Irodalomjegyzék

1. Rosenberg PS, Alter BP, Link DE és mtsai: Neutrophil elastase mutations and risk of leukemia in severe congenital neutropenia. *Br J Haematol* 2008;140:210-13.
2. Xia J, Link DE: Severe congenital neutropenia and the unfolded protein response. *Curr Opin Hematol* 2008;15:1-7.
3. Boztug K, Klein C: Novel genetic etiologies of severe congenital neutropenia. *Curr Opin Immunol* 2009;21:472-80.
4. Dale DC: Recent progress in understanding the congenital neutropenias. *Curr Opin Hematol* 2010;17:1 -2.

GYERMEKKORI AKUT LEUKÉMIÁK

I. Alapvető megfontolások

A gyermekkori leukémiák incidenciája 30-40/1 000 000 15 év alatti gyermek. Az esetek 80-85%-a ALL, 10-12% AML és 3-4% CML.

Az akut leukémiák leginkább a 2-5 éves korcsoportban fordulnak elő, a fiú-lány arány: 1,3:1.

A kromoszóma instabilitással járó szindrómák között a Fanconi anaemiában 15 000-szeres az akut myeloid leukaemia (AML), illetőleg a myelodysplasiás szindróma (MDS) előfordulása az átlagnépességhez viszonyítva. Bloom szindrómában a myeloid, ataxia-teleangiectasia szindrómában a lymphoid malignitások halmozódnak.

I-es típusú neurofibromatosisban (Recklinghausen-kór) gyakoribb a gyermekkori AML, továbbá a Myelodysplasia szindróma (MDS) és más myeloproliferatív szindrómák, különösen a juvenilis myelomonocytar leukaemia (JMML). A Li-Fraumeni szindróma egyik lehetséges malignitása a leukaemia.

II. Diagnózis

Az alapelvek megegyeznek a felnőttkori formánál leírtakkal.

A betegség beosztásában a klasszikus morfológia jelentősége csökkent, de a hagyományos citokémiai és hisztológiai eljárások ma is segíthetnek a diagnózis felállításában.

A korszerű immunológiai és genetikai eljárások elterjedésével a betegség különböző alcsoportjait jobban el tudjuk különíteni, és ennek a kezelés megválasztása, a prognózis szempontjából nagy jelentősége van. Ezen túlmenően a molekuláris genetikai vizsgálatok lehetőséget adnak a követésre és a relapsusok korai felismerésére (minimális reziduális betegség detektálása, immunglobulin gén, ill. T-sejt receptor génátrendeződés vizsgálata PCR-rel).

III. Kezelés

III/1. Az ALL kezelése

A következő rizikó csoportokat állítja fel a BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) német munkacsoport, melynek protokolljai Magyarországon használatosak (1. táblázat).

1. táblázat.

SR (kis rizikó): 1-6 éves életkor és a kezdeti fehérvérsejtszám < 20,0 G/l

nem T-sejtes immunológia

perifériás blaszt < 1,0 G/l a 8. napon és remisszió a 33. napon a csontvelőben

MR (közepes): 6 év feletti és 1 év alatti életkor kezdeti

fehérvérsejtszám > 20,0 G/l

T-sejtes immunológia

perifériás blaszt < 1,0 G/l a 8. napon és remisszió a 33. napon a csontvelőben

HR (nagy rizikó): kedvezőtlen cytogenetika (t(9;22) és t(4;11))

több mint 1,0 G/l perifériás blaszt a 8. napon

33. napi csontvelőkép nem remissziós

A legújabb 2010-ben induló új protokollban a 15. napi flow cytometriás eredmény az egyik fő besorolási kritérium. A hagyományos cytomorfológia mellett (8. és 33. napon) a 15. napon a csontvelőben 0,1% alatt kell lennie a blasztaránynak, ahhoz, hogy a beteg a kis-rizikójú csoportba kerüljön. Ugyanebben az időpontban, ha 10% felett van a blasztok aránya, akkor a beteg nagy-rizikójú. Minden más esetben közepes rizikóról beszélünk.

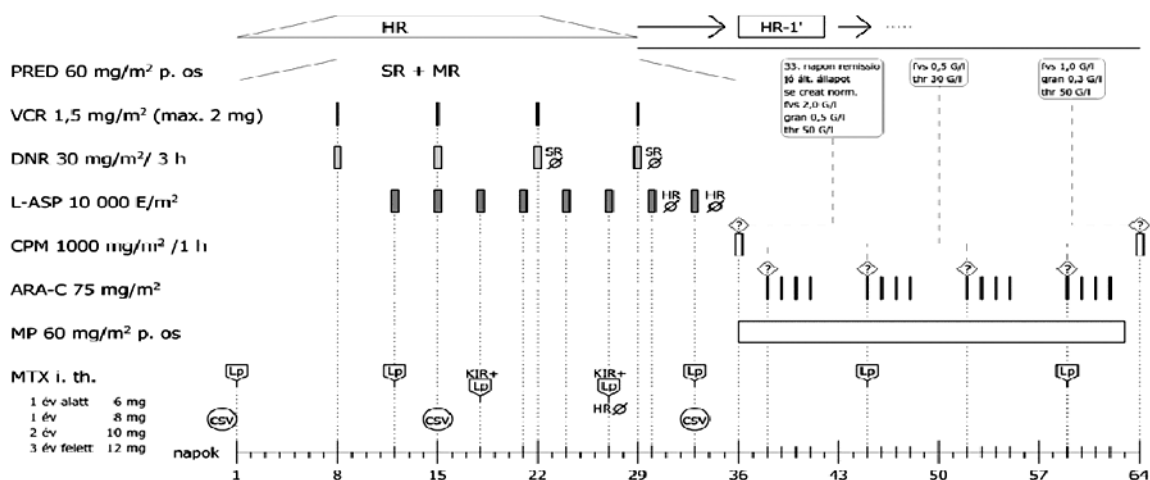
A standard kezelésnek Magyarországon az ALL-BFM-95-ös protokoll számít, ezért ezt ismertetjük részletesebben.

A közepes rizikójú (MR) betegek kezelése a következő fő periódusokból tevődik össze.

Indukció

4+4 hét, vincristin, prednisolon, daunorubicin, asparaginase, cytosin-arabinosid, cyclophosphamid (1. ábra).

ALL-BFM95/Protokoll 1



1. ábra: Az ALL indukciós kezelése a BFM munkacsoport ajánlása alapján

Rövidítésjegyzék: PRED=prednisolon, VCR=vincristin, DNR=daunorubicin, L-ASP=asparaginase, CPM=cyclophosphamid, ARA-C=cytosin arabinosid, MP=merkaptopurin, MTX=metotrexat, i.th=intrathecalis, Lp=lumbálpunkció, csv=csontvelő vizsgálat, KIR=központi idegrendszer

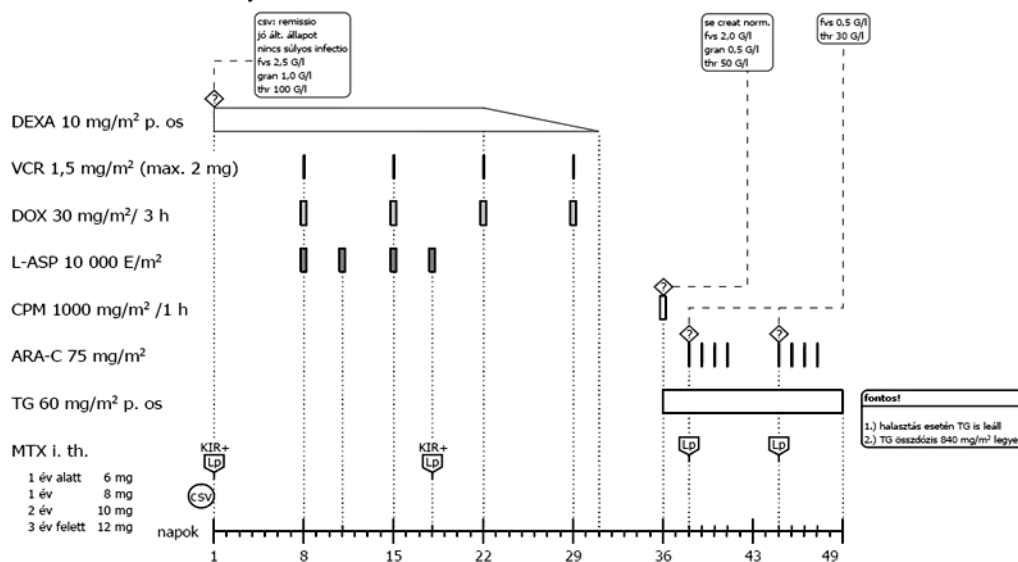
Meningeális profilaxis és konszolidáció

8 hét, nagy-dózisú methotrexát, 6-merkaptopurin, intrathecalis methotrexát. Ezen kezelési ciklusban a cél a rejtett blasztok eliminálása a központi idegrendszerből. Ez részben az intrathecalis gyógyszeradagolásból és a grammos nagyságrendű, nagy-dózisú (HD) MTX ($5 \text{ g/m}^2/24 \text{ óra}$) kezelésből tevődik össze (összesen 4 alkalommal, 2 hetente alkalmazva). A HD-MTX kezelés ($2-5 \text{ g/m}^2$) szükséges ahhoz, hogy a gyógyszerkoncentráció a liquortérben is terápiás szintet érjen el. Természetesen ilyen nagy adagú MTX kezelésnél a folsav antagonistáz hatás felfüggesztendő teljesen redukált folinsav (leucovorin) adásával a kezelés megkezdésétől számított 42, 48 és 54 óra múlva ($\text{Ca-folinát } 15 \text{ mg/m}^2$). Fontos még megemlíteni, hogy a HD-MTX kezelés csak olyan helyen végezhető, ahol a megfelelő szérumszint mérések elvégezhetők.

Reindukció

6 hét, ugyanazon gyógyszerekkel, mint az indukcióban. Ezen kezelési ciklusban a residualis leukémiás sejtek elpusztítására kerül sor (2. ábra). Az utóbbi évek klinikai kutatásai alapján a reindukciós kezelésnek alapvető jelentősége van a relapsusok megelőzésében. Az újabb terápiás protokollok már egy 2. vagy 3. késői (több hónappal a primer kezelés után) reindukciós blokkot is tartalmaznak a recidivák megelőzése céljából.

ALL-BFM95/Protokoll 2



2. ábra: Az ALL reindukciós kezelése a BFM munkacsoport ajánlása alapján

Fenntartó kezelés

A kemoterápiás kezelés megkezdésétől számított 2. év végéig, per os methotrexát és 6-merkaptopurin, esetenként vincristin és dexamethason reindukciókkal.

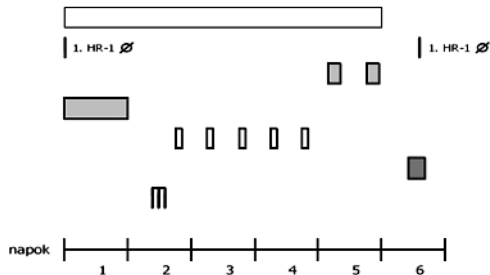
A *kis malignitású (LR)* betegek nagyon hasonló kezelési séma szerint kapják a terápiát, csak bizonyos dóziscsökkentés mellett. Összesen 60 mg/m^2 adaggal kevesebb antraciklint kapnaka reindukcióban.

A *nagy malignitású (HR)*, és ezáltal rosszabb prognózisú betegek az indukciós kezelés befejeztével egy nagyon intenzív terápiás ciklusban részesülnek. Űn. 5-6 napos blokk-kezelések formájában 4-5 citosztatikus gyógyszer kombinációját kapják összesen 6 alkalommal (szteroid, vinca alkaloidák, alkiláló, antraciklin, nagy adagú cytosin arabinosid, etoposid, aszparagináz). A kezelés intenzifikálásával a cél a rosszul reagáló daganatsejtek tökéletes elpusztítása nagy adagú gyógyszerek kombinációban történő alkalmazásával (3., 4., 5. ábra).

ALL-BFM95/HR-1

DEXA 20 mg/m² p. os
 VCR 1,5 mg/m² (max. 2 mg)
 HD-ARA-C 2 g/m² /3 h
 HD-MTX 5 g/m² /24 h
 CPM 200 mg/m² /1 h
 L-ASP 25 000 E/m² /6 h
 MTX + ARA-C + PRED i. th.

	MTX	ARA-C	PRED
1 év alatt	6 mg	16 mg	4 mg
1 év	8 mg	20 mg	6 mg
2 év	10 mg	26 mg	8 mg
3 év felett	12 mg	30 mg	10 mg

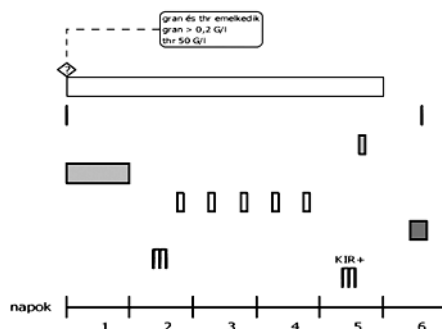


3. ábra: A nagy rizikójú ALL HR1-blokk kezelése

ALL-BFM95/HR-2

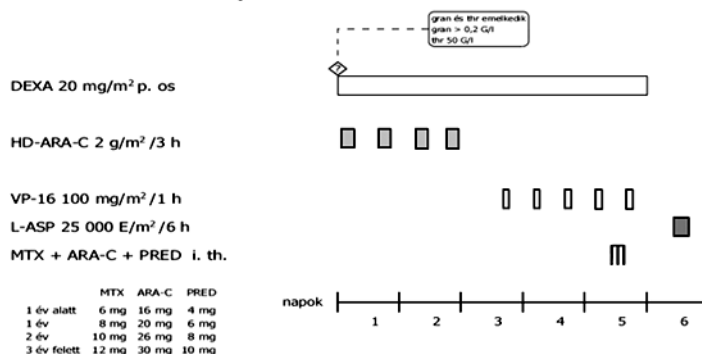
DEXA 20 mg/m² p. os
 VBL 3 mg/m² (max. 5 mg)
 DNR 30 mg/m² /3 h
 HD-MTX 5 g/m² /24 h
 IFO 800 mg/m² /1 h
 L-ASP 25 000 E/m² /6 h
 MTX + ARA-C + PRED i. th.

	MTX	ARA-C	PRED
1 év alatt	6 mg	16 mg	4 mg
1 év	8 mg	20 mg	6 mg
2 év	10 mg	26 mg	8 mg
3 év felett	12 mg	30 mg	10 mg



4. ábra: A nagy rizikójú ALL HR2-blokk kezelése

ALL-BFM95/HR-3



5. ábra: A nagy rizikójú ALL HR3-blokk kezelése

A nagy malignitású betegek, a kezdetben meningeális érintettségben szenvedők és a T-sejtes immunológiájú betegek koponya (gerincvelő) besugárzást is kapnak a későbbi meningeális recidiva kivédése céljából (12-18 Gy).

Recidiva esetén különös jelentősége van a recidiva idejének (korai v. késői) ill. helyének (csontvelő, egyéb szerv). A nagy rizikójú, korai csontvelő recidivák csak allogén TPL-val gyógyíthatók eredményesen (családi, vagy HLA-identikus idegen donor). Az igen rossz prognózist jelentő t(9,22) és t(4,11) esetén már az első komplett remisszióban indokolt a TPL, nem csak recidiva esetén.

Késői recidiva esetén ismételt kemoterápiás blokk-kezelések javasoltak. Szóba jön FLAG-IDA ill. clofarabine kombinációk adása (clofarabine, cyclophosphamid, etoposid). T-sejtes folyamatban nelarabine kezelés is adható.

Izolált meningeális relapsus esetén szisztémás kemoterápia, gyakori intrathecalis gyógyszeradagolás (methotrexat, cytosin-arabinosid, prednison, thiotepa) és teljes koponya és gerincvelő besugárzás (18 Gy) a választandó terápia.

Izolált here recidiva esetén szintén szisztémás kemoterápia és herebesugárzás javasolt (viszonylag jobb prognózis).

Külön említést kell tenni a csecsemőkori leukémiákról (1 év alatt). Ezen betegségek nehezebben kezelhetők, sok esetben kedvezőtlen genetikai eltérés (a 11-es kromoszóma rendellenességei) észlelhető, több a kemoterápiára rezisztens forma és több a myeloid vonás a blasztokon. Klinikai és in vitro gyógyszerrezisztenciák alapján megfigyelések alapján speciális protokollal kezeljük ezen betegeket. Ismert, hogy ebben a betegcsoportban más a különböző gyógyszerek hatékonysága. Asparaginase ellenében bizonyos rezisztencia észlelhető, ugyanakkor a sejtek érzékenyebbek cytarabinra. Ennek megfelelően több cytosin-arabinosidot tartalmaz a kezelés. TPL ezen betegcsoportban is elvégezhető és javíthatja a terápiás eredményeket.

Túlélés

Az összesített 4 éves túlélés, 2010-es, hazai adatok szerint, 83,1%.

A kis malignitású csoport túlélése 92%, a közepes malignitásúaké 86%, míg a nagy malignitású betegek túlélése 60%.

A recidiváló esetek túlélése típusától és a recidiva idejétől függően 10-60%-os. A rossz prognózisú betegek esetében allogén csontvelő átültetés kísérrelendő meg.

Csecsemő leukémiában a túlélés mindössze 40-50%.

III/2. Az AML kezelése

A hazai munkacsoport az AML-BFM-2002 protokollt alkalmazza. Eszerint a kemoterápia vonatkozásában nem teszünk különbséget a rizikócsoportok között, csupán a promyelocytás (APL) és a Down-syndromás (DS) gyermekek AML kezelését folytatjuk eltérően. Az AML-BFM standard rizikócsoportjába (SR) az APL - t(15;17) - mellett azok a kedvező prognózisú eltérésekkel jellemzett esetek - t(8;21), inv(16) - kerülnek, akik kedvezően reagálnak a protokoll első indukciós blokkjára. A többi eset magas rizikójúnak (HR) számít, akik a protokoll szerint, ha van HLA-identikus rokon donoruk, allogén hematopoetikus őssejtátültetésben részesülnek.

Az AML-BFM protokoll fő elemei a két indukciós kezelési blokk (AIE, HAM), a konszolidációs kezelés (két közepes adagú blokk cytosarral és antraciklinnel), a posztkonszolidációs intenzifikáció, koponya besugárzás és egy éves fenntartó kezelés.

Az indukciós kezelési blokkok bázisgyógyszerei, más munkacsoportokhoz hasonlóan, a cytosin-arabinosid, az anthracyclin származékok (idarubicin és mitoxantron) és az etoposid. A gyermekek központi idegrendszeri profilaxis során intrathecalis cytosin arabinosid kezelésben és cranialis irradiációban részesülnek (12-18 Gy). A konszolidációs kezelés közepes adagú cytosin és antarciklin kombinációjából áll (2 blokk). A reintenzifikáció nagy dózisú cytosin-arabinosid és etoposid kombinációjából áll. Így minden gyermek általában 5 intenzív kemoterápiás blokkot kap, 3-4 hetente.

A felnőtteknél alkalmazott protokollal ellentétben gyermekkori AML esetén egy éves fenntartó kezelést is alkalmazunk (6-thioguanin folyamatosan naponta per os, ill. havonta 1x4 napos ciklusokban kisdózisú (40 mg/m²) cytosin-arabinosid subcutan).

2. táblázat: Az AML-BFM 2002 AIE blokkja

Ara-C	100 mg/m ² /nap folyamatos infúzióban 48 órán át az első két napon
Ara-C	100 mg/m ² iv. 12 óránként, 3. nap reggeltől a 8. nap estig
VP-16	150 mg/m ² /nap iv., 1 órában, 6.-8. napon
Idarubicin	12 mg/m ² /nap iv. 3-4 órában, a 3., 5. és 7. napon
Ith. Ara-C	1. és 8. napon életkortól függően: <1 év: 20 mg, 1-2 év: 26 mg, >2-3 év: 34 mg, >3 év: 40 mg

3. táblázat: Az AML-BFM 2002 HAM blokkja

HD-Ara-C	Napi 2x3 g/m ² , 12 óránként, 3 órás infúzióban, 1-3. napig (össz. 6x)
Mitoxantron	10 mg/m ² /nap 30 perces infúzióban a 3. és a 4. napon
Ith. Ara-C	A 6. napon, az életkortól függő adagban (l. előbb)

4. táblázat: Az AML-BFM 2002 HD-AraC/VP-16 blokkja

HD-Ara-C	Napi 2x3 g/m ² , 12 óránként, 3 órás infúzióban, 1.-3. napig (össz. 6x)
VP-16	125 mg/m ² /nap 1 órában infúzióban, a 2.-5. napon
Ith. Ara-C	A 6. napon, az életkornak megfelelő adagban (l. előbb)

Az APL-es betegek indukciós és fenntartó kezelésében szerepet kap a csupa-transz retinsav. Néhány munkacsoport az arsen-trioxidot gyermekkori APL-ben már az első manifesztaáció idején alkalmazza, recidiva esetén mindenképpen szóba jön az alkalmazása.

A Down-szindrómás betegek kevésbé intenzív kezelésben részesülnek (kevesebb anthracyclin, ennek ellenére jobb prognózis). Recidiva esetén liposzómás anthracyclin készítményt tartalmazó protokollal, vagy fludarabinnal és idarubicinnal (FLAG-IDA) lehet próbálkozni, de az eredmények nem jók. Egy új antimetabolit, a clofarabine szintén sikeresen alkalmazható bizonyos esetekben (pl. cytarabinnal, vagy idarubicinnal kombinálva). Ezen kívül anti-CD33 monoklonális ellenanyag kezeléssel (Mylotarg) vannak kedvező tapasztalatok. Amennyiben lehetséges allogén (autológ?) csontvelő átültetéssel kell próbálkozni.

Túlélés

A legintenzívebb kezelésekkel, csontvelő átültetéssel is az 5 éves túlélés 40-60%.

APL és Down syndroma esetén a túlélés 70% feletti.

A primer kezelésre nem reagáló formák, ill. a recidiváló esetek prognózisa igen rossz (0-5%).

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

VI. Irodalomjegyzék

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 leukaemia. 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. Cario G, Stanulla M, Fine BM et al: Distinct gene expression profiles determine molecular treatment response in childhood acute lymphoblastic leukaemia. Blood 105:821-6, 2005
5. Müller J, Kovács G, Jakab Zs, Rényi I, Galántai I, Békési A, Kiss Cs, Nagy K, Kajtár P, Bartyik K, Masát P, Magyarossy E: Hazai eredmények az ALL-BFM 95 protokollal akut limfoblasztos leukémiás gyermekek kezelésében. Orvosi Hetilap 146: 27-32, 2005

6. Creutzig U, Reinhardt D, Zimmermann M, Klingebiel T, Gadner H: Intensive chemotherapy versus bone marrow transplantation in pediatric acute myeloid leukaemia: a matter of controversies. *Blood* 97: 3671-5, 2001
7. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, Dworzak M, Sary J, Lehrnbecher T: Early deaths and treatment-related mortality in children undergoing therapy for acute myeloid leukaemia: analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. *J Clin Oncol* 22:4388-93, 2004
8. 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 leukaemia. *Onkologie* 27: 269-72, 2004
9. Möricke A et al: Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukaemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood* 111: 4477-4489, 2008
10. Conter V et al: Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Blood* 115: 3206-14, 2010

MALIGNUS LYMPHOMÁK DIAGNÓZISA ÉS KEZELÉSE

I. Alapvető megfontolások

A gyermekkorban előforduló nem Hodgkin lymphomák (NHL-k) spektruma a felnőttkori formákétól eltérő: szinte kizárólag agresszív, nagy malignitású lymphomák fordulnak elő, leginkább 7-11 éves korban. A gyakori lymphoblasztos formák klinikai viselkedésüket tekintve az akut leukémiához állnak közel. Általában a leukemia/lymphoma közös elnevezést is szokás használni.

Epidemiológia

A nyirokcsomó daganatos betegségei a gyermekkori rosszindulatú daganatok 8-10%-át alkotják. Az érintett fiú több, mint a leány (fiú-lány arány= 3:1).

Körülbelül fele-fele arányban fordul elő Hodgkin betegség ill. non-Hodgkin lymphoma. Mindkét betegségcsoport incidenciája kb. 5-8/1 000 000 gyermek lakos (fiú-lány arány=1,8:1).

1. GYERMEKKORI HODGKIN LYMPHOMA

1/II. Diagnózis

A klinikai tünetek mindig az érintett nyirokcsomó régiótól függenek. Lokalizációt tekintve leggyakrabban a nyaki (40-50%) és a mellkasi (40%) nyirokcsomók érintettek. Izoláltan a hasban és egyéb területeken ritkán fordul elő. Jellemző a betegségre, hogy az extranodalis, extralymphaticus szerveket viszonylag ritkán érinti.

Az általános, ún. „B” tünetek a betegek kb. 1/3-ában figyelhetők meg, és a betegség előrehaladott állapotát jelzik: láz, fogyás, izzadás, viszketés, gyengeség.

A diagnózis minden esetben a nyirokcsomó szövettani vizsgálatán alapul.

Laboratóriumi tünetek: gyorsult vörsejt süllyedés, az emelkedett szérumszintű LDH- és húgysavszint, anémia, lymphocytosis, eosinophilia, hypergammaglobulinemia, az esetek egy részében magasabb szérumszintű réz szint.

Minden esetben CT vizsgálattal kell tisztázni a betegség kiterjedését (legalább mellkas + has). A betegség stádium-beosztását az Ann-Arbor-i klasszikus rendszerszerint végezzük.

A szövettani besorolás megegyezik a felnőttkori formákkal.

Prognosztikai faktorkok

Jó prognózis: izolált nyirokcsomó betegség, kedvező szövettan, jó terápiás válasz.

Rossz prognózis: disszeminált betegség, bulky mediastinális tumor, lymphocytopenia, magas LDH, magas szérumszintű ferritin, rossz terápiás válasz

1/III. Kezelés

Gyermekkorban a **primer** kezelésben döntő a kemoterápia. Még a lokalizált betegség esetében is ezt részesítjük előnyben a kevesebb késői mellékhatás miatt.

A kezelés stádiumtól függően 2-6 blokk-kezelésből áll.

Kezelési stratégia (1., 2. tábl.):

I. st., II. Ast.: 2xOEPA

II.B st, III.A st: 2xOEPA + 2xCOPP

III.B st, IV. st.: 2xOEPA + 4xCOPP

1. táblázat: OEPA kezelés protokollja

Gyógyszer (OEPA, fiúk)	Dózis	Beadás módja	Kezelés napja
Vincristin (VCR)	1,5 mg/m ² max: 2,0 mg!	iv. bólus	1., 8., 15.

Adriamycin (DOX)	40 mg/m ²	3 órás infúzió dexrazoxannal (10-20x dózis)	1., 15.
Prednisolon (PRED)	60 mg/m ² folyamatosan	Per os, napi 3-4 részre elosztva	1-15.
Etoposid (ETO)	125 mg/m ² folyamatosan	Per os, napi 2-3 részre elosztva	1-15.

2. táblázat: COPP kezelés protokollja

Gyógyszer (COPP)	Dózis	Beadás módja	Kezelés napja
Vincristin (VCR)	1,5 mg/m ² max: 2,0 mg!	iv. bólus	1., 8.
Cyclophosphamid (CP)	500 mg/m ²	30 perces infúzió + 3x200 mg/m ² uromitexan 0., 4., 8. órában +3000 ml/m ² /die félizotóniás NaCl+5% glukóz infúzió	1., 8.
Prednisolon (PRED)	60 mg/m ² folyamatosan	Per os, napi 3-4 részre elosztva	1-15.
Procarbazin (PROC)	100 mg/m ² folyamatosan	Per os, napi 2-3 részre elosztva	1-15.

Második vonalbeli kezelés

Sugárkezelésre csak residualis tumor esetében ill. recidiva esetén kerül sor.

Amennyiben a kemoterápiás kezelés után a képpalkotó eljárásokkal residualis tumorszövet sejtethető, akkor az érintett nyirokrégió besugárzása szükséges (20-25 Gy). Általában késői recidivák esetén a sugárkezelés már fontos része a terápiának (a kemoterápia mellett, 36-45 Gy). Sokszor még a többszörös recidivák is jól kezelhetők.

Korai relapsusban és masszív residualis betegség esetén megaterápia javasolt összejt védelemben (autolog csontvelő/perifériás összejt átültetés).

Késői relapsusban alkalmazott kemoterápiás protokollok:

IEP, ABVD (1. felnőttek kezelése), DEXA-BEAM, IFO+Vinorelbin 3., 4., 5. tábl.).

3. táblázat: IEP kezelés protokollja

Gyógyszer (IEP)	Dózis	Beadás módja	Kezelés napja
Ifosfamid (IFO)	2000 mg/m ² 5 napig	24 órás infúzió + 2000 mg/m ² uromitexan +3000 ml/m ² /die félizotóniás NaCl+5% glukóz infúzió	1-5.
Prednisolon (PRED)	60 mg/m ² folyamatosan	Per os, napi 3-4 részre elosztva	1-15.
Etoposid (ETO)	100 mg/m ² folyamatosan	Per os, napi 2-3 részre elosztva	1-15.

4. táblázat: DEXA-BEAM kezelés protokollja

Gyógyszer (DEXA-BEAM)	Dózis	Beadás módja	Kezelés napja
Dexamethason (DEXA)	12 mg/m ² /die folyamatosan	Per os 3 adagban	1-10.
Carmustin (BCNU)	60 mg/m ²	60 perces infúzió	2.
Melphalan (MEL)	20 mg/m ²	15 perces infúzióban	1-15.
Procarbazin (PROC)	100 mg/m ² folyamatosan	Per os, napi 2-3 részre elosztva	1-15.

5. táblázat: IFOSFAMID ÉS VINORELBIN kezelés protokollja

Gyógyszer	Dózis	Beadás módja	Kezelés napja
Vinorelbin (VIN)	25 mg/m ²	15 perces infúzióban, 100 ml sóoldatban	1.,5.
Ifosfamid (IFO)	3000 mg/m ² /die	96 órás infúzióban + 3000 mg/m ² /die uromitexan +3000 ml/m ² /die félizotóniás NaCl+5% glukóz infúzió	1-4.

2. GYEMEKKORI NON-HODGKIN LYMPHOMA (NHL)

2/II. Diagnózis

Minden esetben a nyirokcsomó szövettani vizsgálatán alapul. Nyirokcsomó eltávolítás vagy core-biopszia szükséges. Nagyon fontos az immunhisztokémiai és genetikai vizsgálatok elvégzése!

Az általános, ún. „B” tünetek csak a betegek kb. 10%-ában figyelhetők meg.

Lokalizációt tekintve ritkább a nyaki (15%) és a mellkasi (25-30%) érintettség. Gyakori a hasban (30-35%).

Jellemző a betegségre, hogy gyakori az extranodalis, extralymphatikus manifesztáció (15%).

A laboratóriumi tünetek közül megemlíthető a magas vérésejt süllyedés, az emelkedett LDH (fontos prognosztikai faktor!), anémia, növekedett szérum-húgysav, - bilirubin és CA-125 (tumormarker) szint.

Minden esetben *CT vizsgálattal* kell tisztázni a betegség kiterjedését, valamint kötelező a csontvelő biopszia és a lumbálpunkció.

A betegség **stádium-beosztását** itt is az Ann-Arbor-i klasszikus rendszer szerint végezzük, azzal a különbséggel, hogy a nagy kiterjedésű mellkasi v. hasi betegség (bulky) a III. stádiumba sorolandó.

A **szövettani beosztás** nem a WHO kritériumok alapján, hanem klinikai viselkedést tekintve, terápiás csoportoknak megfelelően történik. A különböző csoportok (I., II., III.) eltérően kezelendők (6. táblázat).

Prognosztikai faktorok

Jobb prognózis: izolált nyirokcsomó érintettség, nasopharyngeális lokalizáció, körülírt extralymphatikus manifesztáció, lokalizált hasi érintettség, B-sejtes karakter, alacsony szérum LDH, ALK pozitivitás

Rossz prognózis: disszeminált betegség, KIR érintettség, csontvelő érintettség, nagy tumortömeg, tüdő- v. bőr érintettség, T-sejtes karakter, rossz terápiás válasz

6. táblázat. A gyermekkori NHL terápiás csoportok szerinti beosztása

Terápiás csoport	I. non-B sejtes, leukémia-szerű	II. B-sejtes	III. Anaplastikus betegségek
Megoszlás	a betegek 25-30%-a	a betegek 50-60%-a	a betegek 10-15%-a
Diagnózisok	Lymphoblasztos lymphoma (TdT+) Perifériás T-sejtes lymphoma	B-ALL Burkitt lymphoma Burkitt-szerű lymphoma Perifériás B-sejtes lymphoma. (centroblastos-centrocytás) immunoblasztos ly. Diffúz nagy B-sejtes ly. Primer médiást, nagy B-sejtes lymphoma	Nagysejtes, anaplastikus (Ki1+) Lymphohistiocytas lymphoma
Immunológia	T-sejt, pre-B (FAB L1,2)	CD19+, Slg+ (FAB L3)	T-, B-, O-sejtes

2/III. Kezelés

Gyermekkorban a **primer** kezelésben NHL esetén is döntő a kemoterápia. Sugárkezelésre csak igen ritkán kerül sor. Központi idegrendszeri érintettség nélkül koponya besugárzás ajánlott (a rendszeres intrathecalis kezelések mellett, 12-18 Gy).

A lymphoblasztos csoportban a kezelés a a leukémia protokoll szerint történik (I. terápiás csoport), és így összesen két évig tart (I. korábban).

Rizikócsoportok szerint a kezelés a következőképpen alakul:

- St.I. és II. esetén: Prot. I. és HD-MTX + fenntartó

- St. III. és IV. esetén.: Prot. I., HD-MTX, Prot. II. + fenntartó

- Amennyiben a 33. napon >30% maradványtumor v. >5% blaszt a csontvelőben:

6x HR blokk, Prot.II. + fenntartó kezelés (Részleteket l. a gyermekkori heveny lymphoid leukémia kezelésénél!)

A **B-sejtes betegségekben** a kezelési algoritmus (II. csoport):

- Teljesen rezekált daganat: 1x”A” és 1x”B” blokk (17., 18. tábl.)

- StI., II. és LDH<500: Vorphase (V= 10 mg/m² dexamethason 5 napig és 200 mg/m² cyclophosphamid 2 napig) és 2x”A” + 2x”B” blokk

- St. III., IV. és LDH <1000: V és 2x”AA” + 2x”BB” +1x”CC” blokk (19. tábl.)

- StIII., IV. és LDH >1000: V és 2x”AA” + 2x”BB” +2x”CC” blokk

Az **anaplastikus lymphomában** kezelési algoritmus (III. csoport):

- Teljesen rezekált daganat: Vorphase (V) és 2x”A”+ 1x”B” blokk

- StI., II., III.: V és 3x”A” + 3x”B”

- St. IV. és bőr, tüdő v. csontérintettség: V és 2x”AA” + 2x”BB” +2x”CC” blokk

7. táblázat. Az ún. A blokk protokollja

Gyógyszer (A blokk)	Dózis	Beadás módja	Kezelés napja
Dexamethason (DEXA)	10 mg/m ² /die	per os, 3 részre osztva	1-5.
Vincristin (VCR)	1,5 mg/kg max. 2,0 mg!	iv. bolus	1.
Etoposid (ETO)	100 mg/m ² /die	2 órás infúzióban	4-5.
Cytosin arabinosid (ARA-C)	2x150 mg/m ² /die	60 perces infúzióban	4-5.
Ifosfamid (IFO)	800 mg/m ² /nap	30 perces infúzió + 3x300 mg/m ² uromitexan 0., 4., 8. órában +3 l/m ² /die félizotóniás NaCl+5% glukóz infúzió	1-5.
Methotrexat (MTX)	1 g/m ²	24 órás infúzióban +3 l/m ² /die félizotóniás NaCl+5% glukóz infúzió + 40 mmol NaHCO ₃ /1000ml	1.

8. táblázat: Az ún. B blokk protokollja

Gyógyszer (B blokk)	Dózis	Beadás módja	Kezelés napja
Dexamethason (DEXA)	10 mg/m ² /die	Per os, 3 részre osztva	1-5.
Vincristin (VCR)	1,5 mg/kg max. 2,0 mg!	iv. bolus	1.
Doxorubicin (DOX)	25 mg/m ² /die	3 órás infúzióban (+/- dexrazoxan)	4-5.
Cyclophosphamid (CP)	200 mg/m ² /nap	30 perces infúzió + 3x300 mg/m ² uromitexan 0., 4., 8. órában +3 l/m ² /die félizotóniás NaCl+5% glukóz infúzió	1-5.
Methotrexat (MTX)	1 g/m ²	24 órás infúzióban +3 l/m ² /die félizotóniás NaCl+5% glukóz infúzió 40 mmol NaHCO ₃ /1000 ml	1.

Az „AA” blokk teljesen megegyezik az „A” blokkal, csak a MTX dózisa 5 g/m²/24 óra. A „BB” blokk teljesen megegyezik a „B” blokkal, de a MTX dózisa 5 g/m²/24 óra.

9. táblázat: Az ún. CC blokk protokollja

Gyógyszer (CC blokk)	Dózis	Beadás módja	Kezelés napja
Dexamethason (DEXA)	20 mg/m ² /die	per os, 3 részre osztva	1-5.
Vindesin (VDS)	3 mg/kg max. 5,0 mg!	iv. bolus	1.
Etoposid (ETO)	5x100 mg/m ² 12 óránként	2 órás infúzióban	3-5.
Cytosin arabinosid (ARA-C)	2x3 g/m ² /die	60 perces infúzióban + szteroidos szemcsepp és napi 150 mg/m ² B6 vitamin	1-2.

Minden kezelési ciklusban intrathecalis (ITH) gyógyszeradagolás is szerepel (általában a 2. napon) a központi idegrendszerben megbújó daganatsejtek elpusztítása végett.

Az intrathecalis kezelés a következő gyógyszerekből áll (az adagok az életkortól függenek):

Methotrexat 6-12 mg

Cytosin-arabinosid 16-30 mg

Prednisolon (Di-Adreson) 4-10 mg

Második vonalbeli kezelés

Recidívák esetén a felnőttkorban használt klasszikus protokollok is szerepet kapnak (CHOP, BACOP, DHAP, Dexamethason-BEAM) (1. korábban). elapsusban megaterápia összejt védelemben (*autolog csontvelő/perifériás összejt 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 recidíváló 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.

Monoklonális ellenanyag kezelést is alkalmazhatunk (anti-CD20 monoklonális antitest). CD20+ B-sejtes malignitások esetén residuális betegség ill. relapsus alkalmával.

A legelfogadottabb kezelési séma: rituximab (R) 375 mg/m² 2 órás infúzióban, hetente adva, összesen 4 alkalommal.
Az ellenanyag terápiát általában kemoterápiával kombináljuk (pl. R-CHOP, R-DHAP).

2/IV. Rehabilitáció

2/V. Gondozás

Túlélés

A legújabb hazai adatok alapján az összesített 4 éves általános túlélés 83%. A lymphoblasztos lymphoma csoportban az EFS 72%, a B-sejtesben 8%, míg az ALCL-ben 68%. A kezelésre nem szoruló, illetve a kezelésre remisszióba (PR, CR) kerülő betegek rendszeres hematológiai ellenőrzése, megfigyelése, gondozása szükséges.

Célszerűen a betegek gondozása a kezelést végző hematológiai centrumokban vagy decentrumokban történjen. A kezeléséért, gondozásáért a szakrendelést végző hematológus, vagy klinikai onkológus szakorvos felelős.

VI. Irodalomjegyzék

1. Pizzo PA, Poplack DG: Principles and Practice of Pediatric Oncology. Lippincott Williams and Wilkins, 2002, Philadelphia: 637-706
2. Kovács G, Müller J, Borgulya G, Koós Rozália: A gyermekkori Hodgkin lymphoma kezelési eredményei Magyarországon. Magyar Onkológia 2001;45:397-401.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Pinkerton R: Continuing challenges in childhood non-Hodgkin lymphoma. Br J Haematol 2005;130:480-8
7. Seidemann K et al: Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma. Blood 2001;97: 3699-3706.
8. Pilon 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.
9. van Beisen K et al: Unrelated donor hematopoietic cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 2009;15:554-63.

GYERMEKKORI IMMUN THROMBOCYTOPENIA

I. Alapvető megfontolások

Definíció

BNO: D6930

Az *idiopathiás, más néven (auto)immun thrombocytopeniás purpura (ITP) izolált, immun-mediált thrombocyta (THRC) destruktio következtében kialakuló, vérzékenységgel járó, szerzett betegség. Gyermek- és felnőttkorban egyaránt előfordul. Előbbi korcsoportban az akut, utóbbiban a 6 hónapnál hosszabb kórlefolyású krónikus forma a gyakoribb. Az akut ITP 3-6 hónap alatt nem javuló, kezelést igénylő folyamáját refrakter/perzisztáló ITP-nek nevezzük.*

A neonatális autoimmun, illetőleg alloimmun thrombocytopenia lehetősége miatt ITP-ről csupán 3 hónaposnál idősebb csecsemőkben beszélünk. Az ITP felléphet *primer*, vagy egyéb betegségekhez, állapotokhoz (egyéb autoimmun betegségek, neoplasztikus betegségek, fertőzések, egyes gyógyszerek szedése) társuló, *szekunder* formában. Az ITP-hez társuló autoimmun haemolyticus anaemia az *Evans szindróma*.

Epidemiológia

Gyermekkori ITP-ben kevés a megbízható epidemiológiai adat. Nagyobb populációt vizsgáló tanulmányok szerint az incidencia 20-125/1 000 000. A betegek mintegy 5-8%-a csecsemő, 70-75%-a 1-10 év közötti, 17-20%-a 10-16 éves. Csecsemőkorban a fiú:lány arány $\approx 1,7:1,0$, 1 éves kor fölött a fiúk aránya alig haladja meg a leányokét. Az ITP-s gyermekek nagyobb fele a vérzéses tünetek jelentkezése előtt 2-6 héttel fertőző betegségen esett át. Valószínűleg emiatt a gyermekkori ITP őszi-téli halmozódást mutat. A gyermekkori ITP az esetek többségében ($\approx 70\%$) 6 hónapon belül gyógyul. Az idült esetek aránya csecsemőkorban mintegy 20%, az 1-10 évesek között 30%, a 10-16 évesek között 50%. Teljes gyógyulás a krónikus esetek között is lehetséges: a gyermekkori ITP mintegy 80-90%-ban 1 éven belül gyógyul. A kórlefolyás többnyire enyhe, ritkán fordul elő súlyos, maradandó károsodást előidéző szövödmény. A lethális a mintegy 0,2-0,9%-ban előforduló, központi idegrendszeri vérzéssel társuló eseteket terheli. Az antibiotikum profilaxis és a védőoltások rendszeres alkalmazása mellett ritka a halálos kimenetelű postsplenectomiás sepsis.

Patogenezis

A kórfolyamat effektor fázisa során autoantitestek reagálnak a vérlemezkék glycoprotein receptoraival. Az opsonizált thrombocytákat macrophagok kebelezik be. A phagocytosist az immunglobulin molekulák Fc porciója, vagy az esetek egy részét jellemző komplement aktivációt követő sejtfelszíni C3b-fixálás triggereli. A döntően extravasculárisan zajló destrukció leggyakrabban és legkifejezettebb mértékben a lépben történik. A vérlemezkék pusztulása, aktivációjukkal vagy anélkül, ritkán intravasculárisan is bekövetkezik. Az antitest-indukált THRC aktiváció klinikai következményei súlyosak. Proinflammatorikus mediátorok szabadulnak fel, amelyek szisztémás lobos jelenségeket idézhetnek elő. A tartósan aktivált THRC-k kevésbé hatékonyak a vasculáris integritás megőrzésében. A CD40 ligand- és CD69-pozitív, aktivált vérlemezkék közvetlenül serkentik az autoagresszív B-lymphocyta klónokat. Az intravasculáris THRC aktiváció negyedik következménye intravasculáris (pulmonális, arteriális vagy intracardiális) thrombosis lehet. A humorális immunrendszer részvételén túl krónikus ITP-s gyermekekben THRC-reaktív T-sejt klónok mutathatók ki. A perifériás THRC destrukcióval párhuzamosan, de annak ütemétől és mértékétől elmaradva, az esetek többségében fokozódik a megakaryocytapoezis. Kísérletes adatok szerint, elsősorban krónikus ITP-ben, a betegek mintegy 40%-ában, a fokozott perifériás vérlemezke pusztulás mellett a csontvelői képzés is csökken. A THRC-ellenes autoantitestek termelődését kiváltó tényezőket kevésbé ismerjük. Az immunreguláció zavarához hozzájárulhat a „molekuláris mimikri” és az „epitop spreading” jelensége, valamint - elsősorban krónikus ITP-ben - a centrális és perifériás immuntolerancia mechanizmusok károsodása.

Neonatólis ITP-ben az autoantitestek az anya szervezetében termelődnek (akár splenectomián átesett, tünetmentes, normál THRC számmal élő asszony esetében is) és a placentán átjutva a magzatban okoznak THRC pusztulást. Neonatólis alloimmun thrombocytopeniában a magzati THRC-k szenzitizálják az anya szervezetét, amely alloantitesteket termel a számára idegen, magzati THRC antigénnel (többnyire a HPA-1 antigénnel) szemben. A magzati, illetőleg újszülöttkori THRC destrukciót ebben az esetben a placentán átjutó anyai THRC-ellenes alloantitestek idézik elő.

II. Diagnózis

Az ITP kizárásos kórisme. Alapvető a nyilvánvaló thrombocytopenia (THRC <100 G/L) megállapítása és egyéb thrombocytopeniához vezető kórállapotok kizárása. A kórismézés alkalmával megállapított thrombocytaszám többnyire (a gyermekbetegek mintegy $\frac{3}{4}$ -e) 10-20 G/L között van. A kórismézés a jellegzetes kórtörténeten, fizikális és laboratóriumi eltéréseken alapul.

Kórtörténet

A vérzéses tünetek hirtelen, váratlanul lépnek fel az egyébként egészséges gyermekben. A kórelőzményben gyakori (csecsemőkorban $\approx 50\%$, 1-10 éves korban $\approx 60\%$, 10-16 éves korban $\approx 40\%$) a vérzéses tünetek jelentkezését néhány héttel megelőző vírusfertőzés. VZV infekcióban a vérzés az erupciókkal egyidejűleg jelentkezhet.

Fizikális vizsgálat

Meg kell állapítanunk a vérzések jellegét és ki kell zárunk az egyéb szervi elváltozásokat. Jellegzetesen thrombocytopeniás típusú vérzésekkel: mechanikus sérüléseket követő elhúzódó vérezgetéssel, sérülékenységgel (a traumás behatás mértékével arányban nem álló felszínes suffusiókkal), a bőrön és nyálkahártyákon látható purpurákkal, petechiákkal találkozunk. Gyakori az epistaxis, a menorrhagia. Előfordulhat gingiva és gastrointestinális vérzés. Ritka a súlyos kivérzéshez vezető, akár az életet veszélyeztető belső szervi vérzés, retinavérzés, központi idegrendszeri vérzés. Egyéb szervi eltérést nem találunk. A lép és a máj a betegek kis részében ($\approx 10\%$) tapintható. Evans szindrómában a beteg sápadt, icterusos lehet.

Laboratóriumi alapvizsgálatok

Teljes vérkép, reticulocytá szám (Re), MPV, perifériás kenet vizsgálata: kötelező eltérés a thrombocytopenia, a THRC-k mérete normális vagy annál mérsékelten nagyobb (fiatal THRC-k), de nem látunk óriás THRC-t. A vörösvérsejt és fehérvérsejt morfológia normális, enyhe eosinophilia előfordulhat, a kenetben néha aktivált, nagy lymphocytákat látunk. Anaemia lehet a vérzések, Evans szindrómában a társuló haemolysis miatt. Tartós vérezgetéssel járó, elhúzódó ITP-ben az anaemia hypochrom, microcytaer; vashiány igazolható. Az Evans szindrómához autoimmun neutropenia társulhat.

Vércsoport meghatározás

Csontvelő vizsgálat. Elvégzésétől típusos, akut gyermekkori ITP-ben a legtöbb ajánlás eltekint. El kell végezni a vizsgálatot atípusos, tartósan fennálló, illetőleg intravénás immunglobulin (IVIG) kezelésre nem reagáló ITP-ben, valamint azokban az esetekben, amelyekben tartós kortikoszteroid kezelést tervezünk. A csontvelői kenet ITP-ben normál cellularitású, teljes, megtartott, proporcionált myeloid sorral, közepesen élénk (Evans szindrómában markánsabb), normoblastos erythropoézissel. A megakaryociták előfordulási gyakorisága az esetek többségében jellegzetesen fokozott, ritkábban normális, de az annál alacsonyabb megakaryocita arány sem zárja ki az ITP kórisméjét. Éretlen (poliklonális) lymphoblastoka szokásosnál mérsékelten fokozottabb gyakorisággal (5-10%) fordulhatnak elő.

Kiegészítő, nem kötelező laboratóriumi vizsgálatok (terhelő anamnesztikus adatok és leletek esetén, differenciáldiagnosztikai célból)

Infectív ágensek keresése. HIV, HCV, Parvovírus B19, VZV, EBV, TORCH kimutató. *H. pylori* fertőzés gyermekkori ITP-ben is előfordul. A kórokozó eradikációja nem változtatja meg a betegség kórlefolását, szűrővizsgálat-szerű kimutatása nem indokolt.

Immunglobulin (Ig) meghatározás, direkt antiglobulin (Coomb's) teszt (DAT). Az alacsony Ig szintek immundeficienciára utalnak, a DAT pozitívitás haemolysis jelez.

THRC elleni antitestek (AT) vizsgálata. Nem áll rendelkezésre megbízható standard, rutindiagnosztikai módszer, ezért kimutatásuk csak differenciáldiagnosztikai kétség esetén vagy klinikai tanulmány keretében jön szóba. A THRC-asszociált IgG (Palg) és direkt immunfluoreszcencia teszt (PIFT) érzékeny, de nem specifikus vizsgálatok. A GPIIb/IIIa AT-ek és a monoklonális antitestekkel (MoAb) immobilizált egyéb THRC antigének (Ag) elleni AT-ek kimutatása ELISA esszével (MAIPA) specifikus módszerek, de érzékenységük alacsony.

Egyéb autoantitestek vizsgálata. Antiphospholipid antitestek (APLA): anticardiolipin és lupus anticoagulans nem befolyásolják a kórlefolást. Egyéb autoantitestek (antinuclearis antitestek, pajzsmirigy ellenes antitestek stb.) kimutatása egyidejű szisztémás autoimmun folyamat társulására utalhat.

Thrombopoetin (TPO) és glycolalicin koncentráció meghatározása vérben, csontvelőben: experimentális vizsgálatok, rutin diagnosztikai elvégzésük nem szükséges.

Egyéb vizsgálatok. Képkalkotó vizsgálatok, kromoszóma vizsgálat, molekuláris genetikai vizsgálat, THRC aggregáció és „release” vizsgálatok végzése differenciáldiagnosztikai okokból válhat szükségessé.

Differenciáldiagnózis

- **Hyporegeneratív thrombocytopeniák:** constitutionális és aquirált aplasticus anaemiák (congenitalis megakaryocytás thrombocytopenia, X-hez kötött thrombocytopenia, thrombocytopenia a radiusok hiányával /TAR/, Fanconi anaemia, Alport szindróma, Wiskott-Aldrich szindróma); sugárátalom vagy myelosuppressív gyógyszeres kezelés következtében kialakuló thrombocytopenia; csontvelő infiltrációt okozó betegségek (akut leukaemia, myelodysplasiás szindrómák, csontvelőt infiltráló solid tumorok, raktározási betegségek); súlyos senyvesztő betegségek; súlyos malnutritio; újszülött/csecsemőkori folsav, illetve B12 vitamin hiány.

- **Nem-immun THRC destruktio:** microangiopathiás kórképek (HUS, TTP, DIC); macroangiopathiás destruktív thrombocytopenia (Kasabach-Merritt szindróma, vitium); hypersplenia; sequestratio. Előrehaladott sepsisben a képzés zavara és a fokozott pusztulás egyaránt fennállhat.

- **Egyéb immunpathomechanizmusú thrombocytopeniák:** alloimmun thrombocytopeniák (neonatalis alloimmun thrombocytopenia, posttransfúziós, posttransplantációs purpura); autoimmun kórképekhez társuló, drog-, terhesség-, HIV fertőzés-indukált immun thrombocytopeniák.

- **Thrombocytopeniával járó THRC funkció zavarok:** Bernard-Soulier szindróma, szürke THRC szindróma.

- **Myosin nehéz lánc 9 (MYH9) mutációk és társuló betegségek (Epstein-s, Fechtner-s, Sebastian-s, May-Hegglin anomália)**

- **Újszülöttekben,** komplex etiológiával thrombocytopeniát okozhat a neonatalis ITP, a neonatalis alloimmun thrombocytopenia, intrauterin infekciók (TORCH szindróma, connatalis lues), súlyos perinatalis fertőzések, sepsis szindróma, DIC, NEC, vércsere transzfúzió, phototerápia.

- **Pseudothrombocytopenia** (EDTA agglutinatio).

III. Kezelés

A kezelés célja a súlyos, potenciálisan fatális vérzések megelőzése és a korlátozásmentes életmód biztosítása jelentős terápiás mellékhatások és szövődmények elkerülésével. Számos jól tervezett, randomizált, prospektív tanulmány hasonlította össze kezelési eljárásokat (vagy a kezelés elmaradásának - „várakozni és megfigyelni”) hatékonyságát indirekt módon, többnyire a THRC-szám emelkedésének mértéke, illetőleg üteme alapján. Hiányzanak azonban a morbiditás és lethalitás közvetlen mutatóit (klinikailag jelentős vérzések csillapodása, életveszélyes, illetőleg fatális vérzések aránya, életminőség) valamint a súlyos mellékhatásokat, szövődményeket és a kezelési költségeket elemző hasonló tanulmányok, amelyek nélkül nem határozható meg bizonyossággal, hogy melyik ITP-s beteg szorul, és ha szorul, milyen kezelésre. A megfelelő evidenciaszint hiányában szakértői panelek (olasz, brit, amerikai, nemzetközi) tettek javaslatot a gyermekkori ITP kivizsgálásának és kezelésének elveire. Ezek figyelembevételével alakítottuk ki javaslatunkat a hazai betegellátás számára, amely szerint tekintettel kell lennünk a beteg vérzéses tüneteire, THRC számára, életkorára, esetleges komorbid állapotaira és a hazánkban hozzáférhető gyógyszerek és gyógyító eljárások alkalmazásának szabályaira. Mindezek alapján individuálisan kell döntenünk az adott beteg kezeléséről.

- THRC számtól függetlenül szükségesnek tartjuk az ITP kezelését súlyos, életveszélyes vérzés (intracraniális vérzés, retinavérzés, kivérzéssel járó belsérvi vérzés) fellépése esetén.

- Szükségesnek tartjuk a mérsékelt thrombocytopeniával (50 G/L > THRC > 30 G/L), de kiterjedt nyálkahártya vérzésekkel jelentkező beteg kezelését.

- A fenti két betegcsoportban akkor is szükségesnek tartjuk a kezelést, ha a vérzéses tünetek kevésbé súlyosak, de a beteg életmódja veszélyeztető (járnai tanuló kisdied, aktívan sportoló gyermek/serdülő) vagy súlyos társuló, vérzésre hajlamosító betegsége van (pl.: A-V malformatio, súlyos hypertonia, ulcus pepticum, /akár minor/ kopnyatrauma, THRC-gátló gyógyszer alkalmazása, egyéb haemorrhagiás diathesis társulása).

- A vérzéses tünetek milyenségétől függetlenül szükségesnek tartjuk a súlyos thrombocytopeniás (THRC<10 G/L) beteg kezelését.
- Indokolatlannak tartjuk a kezelést és a „várakozni-és-megfigyelni” eljárást javasoljuk, ha THRC>50 G/L és a betegnek nincsenek spontán vérzései, társuló betegsége(i) és biztonságos az életvitele. Megengedhetőnek tartjuk a „várakozni-és-megfigyelni” eljárást (a beteg és a szülők/gondviselők beleegyezésének birtokában), ha THRC>20 G/L és a betegnek nincsenek nyálkahártya vérzései, kiterjedt bőrvérzései, társuló betegségei, nem folytat veszélyeztető életmódot és együttműködik a gondozását folytató egészségügyi személyzettel.

- Az 50 G/L-es THRC szám a sebészi beavatkozások többségéhez is elégséges haemostipticus hatást biztosít. Invázív fogászati kezelésekhöz, lumbalpunkció elvégzéséhez elégséges 30 G/L THRC-szám. A csontvelőpunkció elvégzését az alacsony THRC szám nem korlátozza. Major sebészeti (orthopaediai műtétek, parenchymás zsigerek műtétei) beavatkozások biztonságos elvégzésének THRC célértéke >80 G/L, idegsebészeti, szemészeti műtéteké >100 G/L.

Kezelési javaslat gyermekkori akut és perzisztáló ITP-ben

- Parenterális, nagy dózisú glucocorticoid (6-methylprednisolon 100 mg/m²/nap-10-30 g/ttkg/nap, 3 napig), amelyet csökkenő dózisban 2-4 hétig orális glucocorticoid kezelés követ. Alternatív lehetőség a prednisolon orális alkalmazása 4 mg/ttkg dózisban 4 napon át, majd további 2-3 héten át, csökkenő dózisban, illetőleg a „hagymányos” (1-2 mg/ttkg) prednisolon per os alkalmazása 4-6 héten át. A mellékhatások megelőzése/mérséklése érdekében kálium-pótlás, H₂-recetor antagonist, vagy protonpumpa gátló gyógyszer alkalmazása, rendszeres vérnyomás-ellenőrzés, a krisztalloid cukrok, a túlzó szénhidrát bevitel kerülése, ritkán antiidiabetikus kezelés bevezetése szükséges. Egy éves életkor alatt nem javasoljuk a glucocorticoidok alkalmazását.

- Intravénás immunglobulin (IvIg) (0,8-1,0 g/ttkg, amely 72 ó múltán 1 alkalommal ismétlődő, ha THRC<30 G/L). Csecsemő- és kisdiedkorban az IvIg kezelés az első választandó módszer. Életveszélyes vérzéssel járó ITP-ben adható 6-methylprednisolon alkalmazását követően.

- Akut életveszélyben, fenyegető intracranialis vérzés esetén THRC szuportáció szóbajön 6-methylprednisolonnal és IvIg-gel (evidencia: III-IV). Akut splenectomia. IvIg adásával kombinálva gyermekkorban igen ritkán szükséges. Transzfúzió adása csak súlyos anaemia társulása esetén indokolt.

- ITP kezelésére alkalmazható intravénás anti-D immunglobulin készítmény Európában nincs törzskönyvezve és nincs kereskedelmi forgalomban.

- Súlyos nyálkahártyavérzés (kivéve húgyúti vérzés!) csökkentésére antifibrinolitikum (tranexámsav, i.v.: 2-3x10 mg/ttkg/nap die, p.o.: 2-3x20-25 mg/ttkg/nap vagy epsilon-aminocaprinsav, 4-6 óránként 0,05-0,07 g/ttkg, max. 0,43 g/ttkg/nap) alkalmazása javasolható. A menstruációs vérzés hormonális kezeléssel történő felfüggesztése javasolt.

- Második vonalbeli kezelés az első vonalbeli kezelésre nem reagáló, súlyos vérzéssel társuló, alacsony THRC számmal jellemzett, perzisztáló ITP-ben válhat szükségessé. A számításba jövő készítmények többsége - önmagukban vagy glucocorticoid kezeléssel együtt - ebben az életkorban és indikációban nincsenek törzskönyvezve: vincristine 0,02 mg/ttkg i.v., hetente IX, 4-6 alkalommal; cydosporin-A 2,5-3,0 mg/ttkg/nap per os (szérumszint ellenőrzés szükséges!), rituximab 375 mg/m², hetente IX, 2-4 alkalommal. Törzskönyvezett, jól használható, második vonalbeli gyógyszer az azathioprin (1-3 mg/ttkg/nap).

Kezelési javaslat gyermekkori krónikus ITP-ben

Gyermekkorban a 6 hónapnál tovább perzisztáló ITP is meggyógyulhat, a tényt a korai krónikus (6-12 hónapja fennálló) folyamat kezelési tervének kialakítása során mérlegelni kell. Krónikus, szimptomás gyermekkori ITP-ben nem rendelkezünk egységesen hatékony gyógyszerrel, illetőleg terápiás eljárással. Az akut és perzisztáló ITP-ben alkalmazott gyógyszerek krónikus ITP-ben is hatékonyak lehetnek.

- Kedvező IvIg terápiás effektus esetén a készítmény ismételt adása válhat szükségessé 3-4 hetenként.

- A glucocorticoidokat a mellékhatások csökkentése érdekében az effektív hemostiptikus hatást biztosító legkisebb dózisban, lehetőleg alternáló gyógyszerbevitel formájában alkalmazzuk. Újabb ajánlások szerint kedvezőbb terápiás effektus és mellékhatás-profil várható nagy dózisú 6-methylprednisolon 3 napos, vagy nagy dózisú dexamethason (28-40 mg/m² - nem törzskönyvezett indikáció) egyszeri adásától. A hatás gyakran átmeneti, ismétlés válhat szükségessé.

- Glucocorticoid igényt csökkentő hatásuk miatt szóba jön a perzisztáló gyermekkori ITP másodikvonalbeli kezelésére ajánlott gyógyszerek alkalmazása, amely kibővíthető az explicit módon nem ellenjavallt cyclophosphammiddal (2,5-3 mg/ttkg/nap).

- Splenectomia csak életveszélyes vérzéssel járó, vagy elhúzódó, súlyos vérzéses epizódokkal, súlyos gyógyszer mellékhatással terhelt, a beteg gyermek életminőségét egyértelműen rontó, életmódját korlátozó krónikus ITP-ben, lehetőleg 5 éves kor elérése után javasolt. A műtét napjainkban preferált formája a laparoscopos splenectomia. A beavatkozás előtt, lehetőleg nem immunszupprimált állapotban, tokképző kórokozók elleni vaccináció szükséges (Haemophilus, Pneumococcus, Meningococcus ellen). Amennyiben a beteg a védőoltásokat a műtét előtt nem kapta meg, azokat a műtét után 14 nappal követően szükséges pótolni. A védőoltások ismétlése 5 évvel az eredeti vaccináció után (szükség esetén infektológiai konzílium figyelembe vételével) mérlegelendő. A splenectomia után antibiotikum (penicillin származékok, túlérzékenység esetén makrolid készítmények) profilaktikus adása szükséges: sérült immunitású betegekben élethosszig, 5 éves kor alatt splenectomizált betegekben legalább 3-5 éven, 5 éves kor fölött splenectomizált betegekben legalább 2-3 éven át.

- A splenectomiára nem bocsátható vagy arra kedvezőtlenül reagáló krónikus ITP-s gyermekbetegek kísérleti terápiára szorulnak. A krónikus ITP kezelésében használt első- és másodvonalbeli gyógyszerek eredménytelensége esetén ígéretes terápiás lehetőségnek tartjuk a felnőtt korú betegek számára már törzskönyvezett thrombopoetin receptor serkentők alkalmazását. Az elthrombopag megbízható gyermekkori dózisa nem ismert, viszont egyedi engedély alapján (OGYI), a romiplostim „off-label” alkalmazása szóba jön. A kezdeti dózis 1 mcg/ttkg/hét, kéthetente 2 mcg/ttkg/hét dózissal emelve, legfeljebb 10 mcg/ttkg/hét dózis eléréséig. A kezdeti eredmények nagyon biztatóak, rezisztens esetekben is jó hatást érhetünk el, ill. a szteroid adag lényegesen csökkenthető. Bizonyos esetekben a splenectomia is elkerülhető lehet. További terápiás alternatívát jelentenek a mycophenolat mofetil, a nem virilizáló androgén készítmények, az autológ vagy az allogén hematopoetikus őssejt átültetés.

Kezelési javaslat neonatális ITP-ben

Az újszülött klinikailag manifestált vérzés vagy igen alacsony THRC szám esetén (THRC<20 G/L) Mg kezelést igényel 1 g/ttkg dózisban. Az IvIg kezelés megfontolható 20<THRC<50 G/L THRC szám esetén. Életveszélyes vérzés, intracranialis vérzés esetén THRC szupplementáció, anaemizálódás esetén vvs koncentrátum adása szükséges. Kerülni kell az excesszív vérvételeket, különösen a kapilláris mintavételeket.

Kezelési javaslat neonatális alloimmun thrombocytopeniában

Ivlg a neonatális ITP-hez hasonló módon alkalmazható. Súlyos, életveszélyes vérzés, vagy annak veszélye esetén az újszülött a céltantigént nem tartalmazó THRC koncentrátum adására szorul (amely például az anyától nyerhető ferezissel).

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

ITP kezelésért felelős személyek és alkalmazandó eljárások

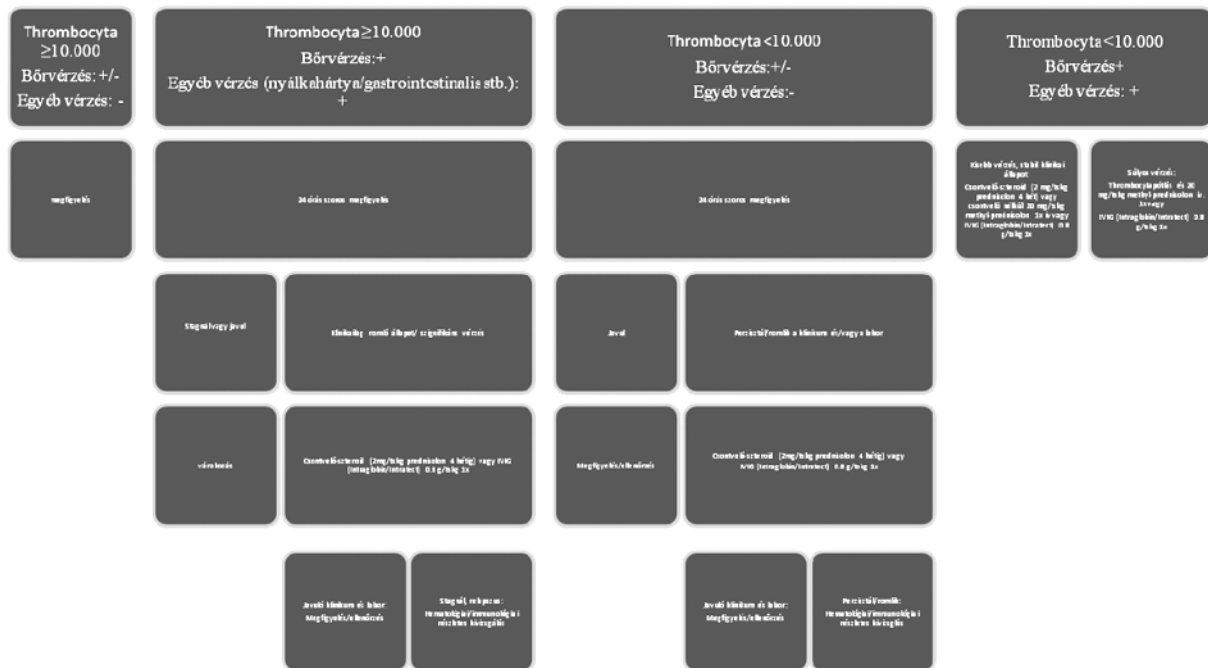
- Enyhe és közepes súlyos esetek ellátása, gondozása: hematólogiai gyermekbeteg ellátásban járatos gyermekgyógyász szakorvos által, sürgősségi fekvőbetegellátó háttérrel rendelkező gyermekhematólogiai szakambulanciákon.
- Súlyos, perzisztáló és súlyos krónikus ITP ellátása. Ivlg kezelés kivitelezése, hemoszubsztitúció, sürgős, ill. nagyobb kockázatú műtét szükségessége esetén: gyermekhematólogiai centrumokban.
- Egyes másod- és harmadvonalban, illetőleg experimentális terápiás eljárásként alkalmazható gyógyszerek hozzáférhetősége nem biztosított, nincsenek törzskönyvezve: OGYI engedély beszerzése, többletfinanszírozás (egyedi méltányosság) eszközzése szükséges.

VI. Irodalomjegyzék

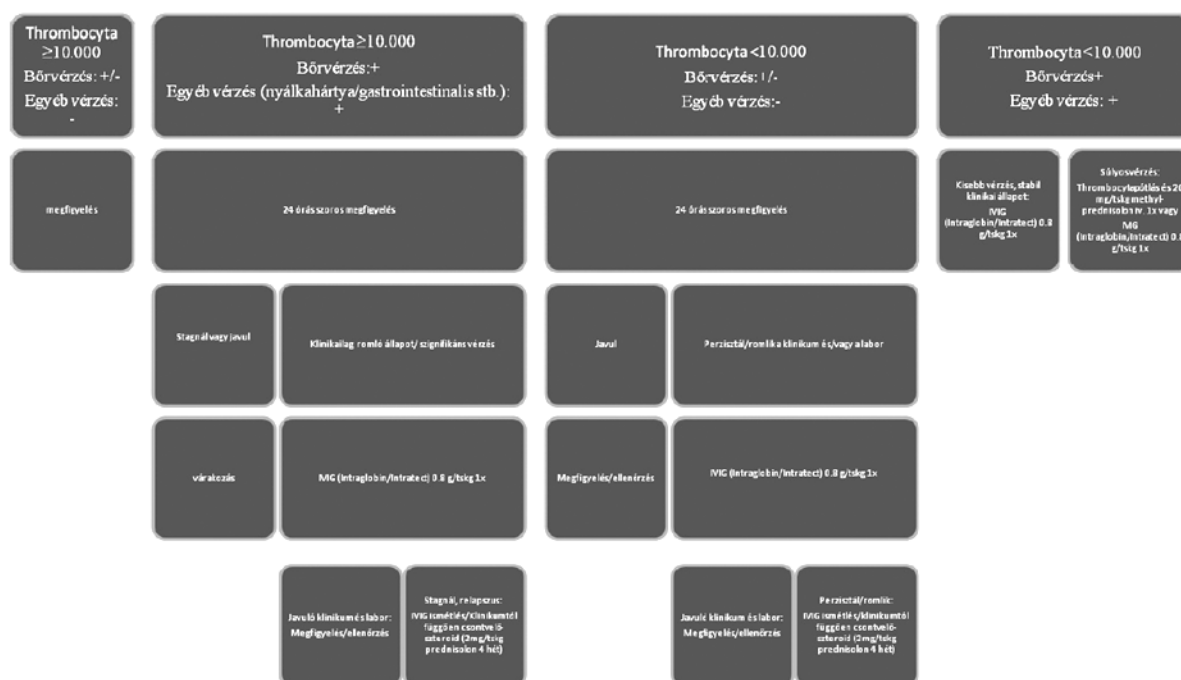
1. De Mattia D, Del Principe D, Del Vecchio GC, et al.: Acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines for diagnosis and treatment. Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica. Haematologica 2000; 85: 420-424.
2. Kiss C: Immunthrombocytopeniák a gyermekkorban. In: Boda Z (szerk.): Thrombosis és vérzékenység. Medicina, Budapest, 2006; 208-218.
3. Tarantino MD, Bolton-Maggs PHB: Update on the management of immune thrombocytopenic purpura in children. Curr Opin Hematol 2007; 14:526-534.
4. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al: International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010;115:168-186.
5. Del Vecchio GC et al and the AIEOP ITP Study Group: Management of acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura according to AIEOP consensus guidelines. Acta Hematol 2008; 119:1-7
6. Blanchette V, Bolton-Maggs P: Childhood immune thrombocytopenic purpura: diagnosis and management. Pediatr Clin N Am 2008; 55: 393-420
7. Bennett CM, Tarantino M: Chronic immune thrombocytopenia in children: epidemiology and clinical presentation. Hematol Oncol Clin N Am 2009; 23:1223-38

VII. Melléklet

ITP kezelése 6 év felett



ITP kezelése 6 év alatt



A NEUTROPÉNIÁS GYERMEK FERTŐZÉSEINEK ELLÁTÁSA

I. Alapvető megfontolások

A Magyar Gyermekonkológusok és Gyermekhematológusok Társasága, az Infektológiai Szakmai Kollégium és a Transzfúziológiai és Hematológiai Szakmai Kollégium közös szakmai irányelve

Előzmények és módszer

Neutropéniás betegek fertőzésének ellátásával foglalkozó hazai szakmai protokoll utoljára 2009-ben jelent meg (1), ez azonban a korábbi kiadásokhoz hasonlóan nem tartalmaz speciálisan gyermekbetegekre vonatkozó ajánlásokat, javaslatok nem alkalmazhatók változatlan formában gyermekekre. A korszoporra jellemző alapterbtségeek, és az alkalmazott gyógymódok eltérő spektruma, a különleges kolonizációs viszonyok, fertőzések kapcsán a felnőttektől eltérő formában jelentkező válaszreakciók, valamint a szintén különböző hemodinamikai és élettani paraméterek miatt szükségesnek látszik a gyermekbetegekre vonatkozó, nemzetközi evidenciákra alapuló, hazai viszonyokra adaptált protokoll kidolgozása (2).

Jelen dokumentumban megfogalmazott megállapítások elsősorban a súlyosan neutropéniás, jellemzően malignus alapterbtség miatt kemoterápiás kezelésben részesült, gyermekek fertőzéseire vonatkoznak. Részbén azonban érintik az egyéb ok (pl. kongenitális neutropéniák, aplasztikus anaemia) miatt neutropéniás, valamint a vérképző őssejt-átültetésben részesült betegek fertőzést is. A szerzők felhívják a figyelmet arra, hogy a megfogalmazott ajánlások általános jellegűek, ezért konkrét klinikai helyzetben történő alkalmazásuk során körültekintően kell eljárni.

A lázas neutropénia jelentősége

Malignus betegségben szenvedő gyermekek körében az egyik legfontosabb morbiditási és mortalitási tényező a fertőzés. A láz a neutropeniás beteg fertőzésének első, gyakran egyetlen klinikai tünete. Adott esetben súlyos, akár életveszélyes fertőzések is játszódhatnak tünetszegény formában, ilyenkor a klinikus számára az egyetlen támpontot a neutropeniás időszakban jelentkező láz jelentheti. A hypothermia igen ritka, előfordulása rossz prognózist jelez. A kemoterápiával indukált neutropeniák körülbelül egyharmadában jelentkezik láz. Az 1970-es években bizonyították, hogy lázas neutropenia esetén empirikusan alkalmazott széles spektrumú antibiotikumok jelentősen csökkentik ennek a kórképnek a halálozását. A széles körben alkalmazott antibiotikum kezelés ugyanakkor jelentős szervi toxicitással járhat és elősegíti rezisztens kórokozók elterjedését. Újabb epidemiológiai adatok birtokában lehetőség nyílik a neutropeniás populáció kockázati csoportokra való bontására és rizikóadaptált kezelés alkalmazására (3).

Evidenciaszintek

Az alább megfogalmazott irányelvek a bizonyítékon alapuló orvoslásban meghatározott kritériumokra támaszkodnak. Az evidenciaszintek értékeléséhez használatos rendszer az 1. táblázatban látható.

1. táblázat. Bizonyítékok értékelése

A BIZONYÍTÉK

FORRÁSA

I	Egy vagy több randomizált, kontrollált vizsgálat
II	Egy vagy több, megfelelően tervezett, nem randomizált vizsgálat
III	Szakértők, bizottságok véleménye, klinikai tapasztalat

AZ AJÁNLÁS

MEGALAPOZOTTSÁGA

A	A rendelkezésre álló adatok a módszer alkalmazását egyértelműen alátámasztják
B	A rendelkezésre álló adatok a módszer alkalmazását nagyrészt alátámasztják
C	A rendelkezésre álló adatok a módszer alkalmazását csak csekély mértékben támasztják alá
D	A rendelkezésre álló adatok nagyrészt a módszer alkalmazása ellen szólnak
E	A rendelkezésre álló adatok egyértelműen a módszer alkalmazása ellen szólnak

Definíciók

Neutropénia. Az infekciók jelentkezésének valószínűsége és azok súlyossága függ a neutropénia mélységétől és időtartamától. Jelen irányelv a NCI 4-es fokozatú, 0,5 G/l alatti neutropeniák kezeléséről szól (4). A 0,1 G/l alatti neutrofil-szám különösen hajlamosít infekciókra. Hozzáadódó kockázatot jelent az egyidejűleg jelenlévő barrier-sérülés (pl. mucositis), celluláris vagy humorális immunhiány. A gyermekonkológiai betegek fertőzései rendszerint a neutropeniás időszakban jelentkeznek, azonban jó neutrofil-szám mellett sem zárható ki életveszélyes infekciók fellelése. A gyermekek több mint 90%-a tartósan centrális vénás kanült visel, ami infekciók kialakulása szempontjából további állandó kockázatot jelent. A lázas onko-hematológiai gyermekbeteg a neutrofil-számtól függetlenül gondos elbírálást igényel.

Láz. A gyermek lázas, ha hőmérséklete *a*) egy alkalommal eléri vagy meghaladja a 38,0 Celsius-fokot, *b*) egy órán át folyamatosan 37,7 fokos, vagy *c*) 12 órán belül kétszer eléri a 37,7 fokot. Ha a testhőmérsékletet szájon vagy fülben határozzák meg, 0,3 Celsius fokkal magasabb értékek az irányadók. A mucosa sérülése és következményes bakterémia veszélye miatt rektális lázmérés nem javasolt.

II. Diagnosztika

Fizikális vizsgálat. Az általános gyermekgyógyászati vizsgálat során keresni kell az infekció jeleit, különösen a neutropeniás betegek jellemző predilekciós helyeken. Szükséges a bőr hajlatainak áttekintése, a centrális kanül bemenetének és bőralatti alagútjának tüzetes vizsgálata, a punkciók helyének megítélése. Fontos a szájnyalvok és a torokképletek megtekintése. Nem mellőzhető a gáttájék (pl. perianális gyulladás és fissura) illetve a körömágyak alapos vizsgálata sem. A fizikális vizsgálatot a szegényes tünetek miatt létfontosságú rendszeresen megismételni!

Javasolt vizsgálatok. A lázas neutropeniás beteg ellátása során a 2. táblázatban feltüntetett vizsgálatok elvégzése javasolt. Hemokultúra vétele az első láz észlelésekor, antibiotikum adása előtt, lehetőleg a láz felszálló ágában történjen. Az egyszerre levett vérmennyiséget két hemokultúra palackba kell elosztani. Minden palackba pontosan az előírt mennyiségű vér jusson. Szükséges a vérvétel valamennyi centrális vénás eszköz valamennyi lumenéből, valamint egy perifériás vénából is. Húsz perc elteltével javasolt újabb hemokultúra pár levétele. A hemokultúrákon kívül ajánlotta neutropeniás lázas kislányok vizeletleoltása, mert náluk ebben az állapotban húgyúti infekció tünetmentesen és pyuria nélkül is fellép (5). A mintavétel közepsugarú vizeletből történjen, mivel a katéterezés neutropeniában kerülendő. Infekciós fókusz (tüdőinfiltrátum, bőrléziók stb.) esetén törekedni kell a megfelelő mintavételre. A kockázat mérlegelése után ehhez akár invazív eljárásokat (aspiráció, biopszia) is igénybe kell venni (2).

A gyulladáshoz vezető paraméterek meghatározása hasznos diagnosztikus információkat szolgáltat a klinikus részére. A fehérvérsejtszám értelemszerűen nem megfelelő marker ebben a betegcsoportban, a vörösvértest süllyedést lassú változása és aszpecifikus volta szintén alkalmatlanná teszi. A C-reaktív protein (CRP), a prokalcitonin (PCT) és az interleukin-6 (IL-6) használata számos centrum általános gyakorlatának részét képezi. Ugyanakkor felhívjuk a figyelmet, hogy a neutropéniás lázas gyermekpopuláción végzett vizsgálatok tanúsága szerint ezen markerek szenzitivitása szepszisre vonatkoztatva nem haladja meg a 70 százalékot, csúcskoncentrációjuk eléréséhez órákra vagy napokra van szükség (6, 7, 8). Értéküket egyes sejt- és szövetszétésessel, citokin felszabadulással járó egyéb gyulladáshoz vezető reakciók is megváltoztathatják, így antithymocytoglobulin- és monoklonális antitestkezelés után nem használhatók. A kezdeti antibiotikum-kezelés indításához az akut fázis vizsgálatok eredményének megvárása felesleges és káros, a klinikai kritériumoknak megfelelő lázas neutropéniás gyermek kezelését haladéktalanul (1 órán belül) meg kell kezdeni (64.). A neutropéniás lázas gyermekek ellátásába infektológus szakorvos bevonása rendszeres konzultációk formájában elengedhetetlen.

2. táblázat. Neutropéniás láz esetén elvégzendő vizsgálatok (IIB)

VIZSGÁLAT	FELTÉTEL
Fizikális vizsgálat	Minden esetben
Mennyiségi és minőségi vérkép	Minden esetben
Szérum elektrolitok, kreatinin, karbamid nitrogén, transzaminázok	Minden esetben
Akut fázis fehérjék vizsgálata (CRP, prokalcitonin)	Lehetőség szerint
Hemokultúra (kétszer, perifériás vénából +/- centrális vénás kanül valamennyi lumenéből)	Minden esetben
Kanülkörnyék leoltása + Gram festés	Kanülinfekció gyanúja esetén
Vizelettenyésztés	Klinikai tünetek esetén (lányoknál mindig)
Székletenyésztés (enterális patogén baktériumok)	Területen szerzett hasmenés, kórházi járvány gyanúja esetén
Széklelet <i>Clostridium difficile</i> toxin kimutatás	Klinikai gyanú esetén
Széklelet protozoon	Egy hétnél hosszabb hasmenés esetén
Liquor vizsgálat	Klinikai tünetek esetén
Bőrléziók aspirációja/biopsziája	Klinikai tünetek esetén
Mellkas PA felvétel	Klinikai tünetek esetén (i)
Mikrobiológiai mintavétel, biopszia egyéb anatómiai régiókból	A területet érintő infekcióra utaló klinikai tünetek esetén
Nagy felbontóképességű mellkasi és arckoponya CT	> 5 napig tartó lázas neutropéniában ill. pulmonális mycosis gyanújakor

Surveillance mikrobiológiai vizsgálatok (orrváladék, garatváladék, vizelet, Infekció kontroll céljából megfontolandó (MRSA, VRE, széklet, kanülkörnyék) a centrum helyi gyakorlatának megfelelően (pl. hetente) rezisztens Gram-negatív törzs okozta kolonizáció)

III. Kezelés

ANTIBAKTERIÁLIS KEZELÉS

Empirikus antibakteriális kezelés

Mivel a neutropéniás betegek infekciói gyorsan progrediálhatnak, megfelelő ellátás nélkül halálozási arányuk magas, klinikai tünetek esetén pedig a fertőzés kizárására biztonságos módszer nem áll rendelkezésre, a neutropéniás láz felléptekor valamennyi beteget azonnal empirikus antibakteriális kezelésben kell részesíteni. Mivel szepszis esetén minden óra késlekedés szignifikánsan csökkenti a túlélési esélyeket (65), javasolt a kezelést egy órán belül elkezdeni. Otthon ápolt gyermekek szüleit fel kell világosítani, hogy láz esetén haladéktalanul jelentkezzenek a gondozó intézetben.

Az empirikus kezelés a leggyakrabban előforduló, ezen belül a legnagyobb letalitást előidéző bakteriális kórokozók (*P. aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *E. coli*, *viridans streptococcusok*, *S. aureus*) ellen irányul. A nemzetközileg elfogadott irányelvek öt, Pseudomonas-ellenes aktivitással is rendelkező antibiotikumot sorolnak fel, melyek lázas neutropénia esetén monoterápiában alkalmazhatók (IA, 10, 11). A gyógyszerek dózisaik és jellemzői a 3. táblázatban találhatóak. Bár az ajánlásoknak megfelelően a felsorolt szerek bármelyike választható, ceftazidim használata esetében figyelemmel kell lenni annak csekély Gram pozitívvelenes hatékonyságra, imipenem alkalmazásakor pedig a szer központi idegrendszeri görcskésztséget fokozó aktivitásra. Ha egyéb iránymutató vagy korlátozó tényező nem merül fel, a lázas neutropéniás gyermek empirikus antibakteriális kezelésére elsősorban piperacillin/tazobaktám, meropenem vagy cefepim ajánlható.

3. táblázat. Neutropéniás lázban monoterápiában, empirikusan használt antibiotikumok

ANTIBIOTIKUM	DÓZIS	MEGJEGYZÉSEK
--------------	-------	--------------

Cefepim	50 mg/kg (max 2 g) 8 óránként.	Egyes Gram pozitív törzsekre is hat. Nem aktív MRSA, anaerobok és Enterococcus ellen
Ceftazidim	50 mg/kg (max 2 g) 8 óránként.	Csekély Gram pozitív-ellenes aktivitás Nem aktív MRSA, anaerobok és Enterococcus ellen Alacsonyabb evidencia-szintű ajánlás (IIB)
Imipenem/cilastatin	25 mg/kg (max 1 g) 6 óránként.	Számos Gram negatív és Gram pozitív kórokozó ellen hatásos. Anaerob törzsekre is hat, nem hat MRSA-ra és VRE-re Enterococcus speciosekkel szemben aktivitása marginális Fokozza a központi idegrendszeri görcskészséget
Meropenem	20 mg/kg (max 2 g) 8 óránként.	Számos Gram negatív és Gram pozitív kórokozó ellen hatásos. Anaerob törzsekre is hat, nem hat MRSA-ra és VRE-re Enterococcus speciosekkel szemben aktivitása marginális
Piperacillin/tazobactam	100 mg/kg (max 4,5 g) 8 óránként.	Számos Gram negatív és Gram pozitív kórokozó ellen. Anaerob törzsekre is hat Nem hat MRSA-ra és VRE-re Álpozitív galactomannan eredményt okozhat

A korábban arany standardként alkalmazott béta-laktám és aminoglikozid kombináció előnyeit az e tárgykörben végzett tanulmányok meta-analízise nem bizonyította, ugyanakkor a nephrotoxicitás reális veszélynek bizonyult. Másrészt az utóbbi évek során hazánkban is növekszik egyes nozokomiális baktériumok körében a béta-laktámokra kevésbé érzékeny fajok aránya, ezért súlyos szepszisben, széptikus sokkban, illetve rezisztens baktérium okozta infekció gyanúja esetén, primer kombináció részeként aminoglikozidot is lehet alkalmazni (IIIC,12). Hasi panaszok, véres széklet vagy hasi fájdalom jelentkezése esetén metronidazol adása megfontolandó a kezelés kiegészítéseként (13).

Glikopeptidek

A lázas neutropeniás betegek dokumentált infekcióinak többségét Gram-pozitív baktériumok okozzák, ráadásul az izolátumok többsége béta-laktám szerekre rezisztens koaguláz-negatív Staphylococcus. Mindezek miatt logikus lépésnek tűnne a Gram-pozitív spektrum bővítése a kezdeti empirikus kezelés során. A témakörben végzett vizsgálatok azonban nem igazolták a kezdeti vancomycin kezelés előnyét (14,15,16). Ennek oka az lehet, hogy a leggyakoribb Gram pozitív baktériumok virulenciája általában alacsony. Meg kell azonban jegyezni, hogy a szintén Gram-pozitív zöldítő *Streptococcusok*, a *S. aureus* illetve esetenként az *Enterococcusok* súlyos infekciókat okozhatnak. A glikopeptid antibiotikumok széles körű használata rezisztens törzsek (így pl. vancomycin-rezisztens enterococcusok, VRE) elterjedését eredményezheti. A vancomycin rezisztencia egyes külföldi centrumokban a 30%-ot is eléri, évi 8%-os infekció-incidenciát okozva (17). Mindezeket figyelembe véve vancomycin vagy teicoplanin adása a kezdeti empirikus kezelés részeként csak a 4. táblázatban látható feltételek teljesülése esetén ajánlott az 5. táblázat leírt módon (18).

4. táblázat. Empirikus glikopeptid-kezelés indikációi

Intravascularis kanülinfekció
Ismert kolonizáció meticillin-rezisztens Staphylococcus aureusszal
Ismert kolonizáció penicillin és cephalosporin-rezisztens Streptococcus pneumoniaevel
Hemokultúrából tenyésztő Gram pozitív kórokozó
Keringésmegingás, súlyos szepszis, széptikus shock (lásd később)
Súlyos mucositis, bőr- vagy lágyrészinfekció

5. táblázat. Glikopeptid antibiotikumok alkalmazása

GYÓGYSZER	DÓZIS	MEGJEGYZÉS
Vancomycin	Stabil beteg: 4x15 mg/kg 1 óra alatt, mélyszint 10-15 mg/ml között Kritikus állapotú beteg: telítő dózis 25-30mg/kg 2 óra alatt, majd 4x20 mg 1 óra alatt, mélyszint 15-20 mg/ml között (19)	A terápiás mélyszint nem lehet kevesebb, mint 10 mg/ml
Teicoplanin	Első nap: 2x10 mg/kg Második naptól: 1x10 mg/kg	Kevesebb nephrotoxicitás, nem kell szintet mérni

Orális kezelés

Felnőttekben számos vizsgálat bizonyította, hogy a lázas neutropeniás betegek között egyértelműen elkülöníthető egy olyan csoport, melyben a súlyos, illetve fatális kimenetelű infekció kockázata kisebb. Az ide sorolható betegek kizárólag per os adott gyógyszerekkel, akár ambulánsán is kezelhetők (IA). A gyermekbetegek már említett, eltérő sajátosságai folytán, a felnőttekben validált kockázatelemzési módszereket nem lehet a 18 év alatti korcsoportra alkalmazni (20). Az alacsony rizikójú csoport elkülönítésére gyermekek körében is történtek vizsgálatok (21,22,23,24,25,26). Fel kell hívni a figyelmet azonban arra, hogy egyik tanulmány sem vizsgálta a kezdeti orális kezelés biztonságosságát, és szinte mindegyik más beválasztási kritériumot alkalmazott. A legfontosabb kockázati tényezőket a 6. táblázatban foglaltuk össze. Kis kockázatú gyermekek körében több vizsgálat is elemezte, hogy akik a kezdeti parenterális antibiotikum-kezelés után lázталanná válnak, szekvenciális orális kezelés mellett hazabocsáthatók-e. A tanulmányok szerint a módszer biztonságos alternatívának bizonyult (27,28,29,30,31,32). A hazaengedés feltételeit a 7. táblázat foglalja össze. Erre legkorábban 48 óra, egyes tanulmányok szerint 72 óra parenterális kezelés után kerülhet sor. Az orális szekvenciális terápiában rendszerint cefiximet, ritkábban ciprofloxacint alkalmaztak. Meg kell jegyezni, hogy a felsorolt orális antibiotikumok, főleg a cefixim hatásspektruma a jelenlegi haza rezisztencia trendek tükrében kívánivalót hagy maga után. Mindezek folytán a gyógyintézeteken kívüli kezelés olyan lehetőség, mellyel csak minden szempont mérlegelése után, a biztonságosság valamennyi feltételének megléte esetén, a szülő/gondviselő felvilágosítása és bevonása után lehet, de semmiképp sem kötelező élni.

6. táblázat. Rizikóelemzés gyermekkori lázas neutropeniában

JELLEMZŐ MAGAS KOCKÁZATÚ FELTÉTELEK

(akár egy tényező jelenléte is magas rizikó, ha egy sincs jelen, akkor alacsony kockázat)

Gyenge általános állapot

Magas láz (39 fok felett)

Hemodinamikai instabilitás

Súlyos szövődmény jelenléte (**pneumonia**, mucositis, cellulitis, phlegmone, kanülinfekció, dehidráció)

Indukciós kezelés

Mély neutropénia (ANC<0,1 G/l), várhatóan elhúzódó neutropénia

7. táblázat: A hazabocsátás feltételei

Láztalan állapot legalább 24 órán át

Emelkedő thrombocyta vagy abszolút fagocita-szám (neutrofil+monocyta)

Két évnél idősebb életkor

Megbízható gondviselő

Limitált távolság a kórháztól (érkezés 1 órán belül)

Nincs jelentős laboreltérés (akut fázis fehérvérjék, máj- és vesefunkció, elektrolitok)

Hemokultúrák sterilek

Nem volt korábban fluorokinolon profilaxis (rezisztens kórokozó)

Orális ciprofloxacinnal vagy cefixim nem ellenjavallt és adható

Az antibakteriális kezelés folytatása

Az elmúlt évtizedek jellemző gyakorlata volt az empirikus széles spektrumú antibiotikum kezelést a neutropénia oldódásáig folytatni. Az adatok retrospektív elemzéséből azonban levonható következtetés, hogy a betegek jelentős részében nem előnyös a hosszú antimikrobiális kezelés, és a szerek toxicitása és a terjedő rezisztencia sem elhanyagolható szempont. Bizonyos feltételek teljesülése esetén, az orális kezelésben leírtak figyelembe vételével a parenterális kezelés neutropénia alatt is abbahagyható. Magas rizikójú betegben a megkezdett kezelést lázталan állapotban is folytatni kell, kórokozó identifikálása esetén természetesen a rezisztencia-viszonyokhoz igazítva. Gram-negatív-, illetve Pseudomonas-ellenes aktivitással rendelkező szer adása akkor is szükséges, ha a releváns mikrobiológiai lelet csak Gram-pozitív kórokozó jelenlétét igazolja (két vagy több hemokultúrából is azonos baktérium tenyészik). Az empirikus antibiotikum-kezelés első hetében a következő klinikai válaszokat észlelhetjük.

A gyermek lázталan a 3-5. napon, a) A kórokozó ismert: Ha a kórokozó ismert, a célzott terápiát addig kell folytatni, amíg az infekció tünetei megszűnnek, a hemokultúrák sterillé válnak és az abszolút neutrofil-szám meghaladja a 0,5 G/l-t. Ha az utóbbi feltétel nem teljesül, az antibiotikum csak a beteg szoros megfigyelése mellett hagyható el. A kezelés időtartama ne legyen 7 napnál rövidebb.

b) A kórokozó nem ismert: Amennyiben a láz hátterében kórokozót identifikálni nem lehetett, szervi érintettségre utaló jelek (pl. pneumonia) hiányában a kis kockázati csoportba tartozó, legalább két napja lázталan beteg esetében mérlegelni lehet szekvenciális, orális kezelés alkalmazását. Amennyiben az abszolút neutrofil-szám két egymást követő napon meghaladja a 0,5 G/l értéket, a gyermek 48 órája lázталan és infekciónak látható jele nincs, az antibiotikum-kezelés elhagyható.

Amennyiben a lázталan beteg még a hetedik napon is neutropeniás, a kis kockázatú beteg kezelését folytassuk öt-hét lázталan napon át, majd a gyógyszer gondos megfigyelés mellett elhagyható. Nagy rizikó esetén a kezelés folytatása javasolta neutropeniás időszak végéig.

A gyermek a kezelés 3-5. napján még lázas. Ha a beteg állapota nem változott (stabil), folytathatjuk a korábban megkezdett antibakteriális terápiát. Ha glikopeptid adásának indikációja nem áll fenn, és a beteg empirikus glikopeptid terápiában részesült, a szert el kell hagyni. Stabil lázas neutropeniás beteg kezelése két hétig folytatandó.

Ha az infekció progrediál, szükségessé válik a kezdeti kezelés módosítása vagy kiegészítése. A változtatás során szem előtt kell tartani az empirikusan adott szerek antibakteriális spektrumának hiányosságait, és a feltételezett kórokozó várható érzékenységét. Ha a beteg empirikusan nem kapott vancomycint vagy teicoplanint, és a glikopeptid adásának indikációja fennáll, kiegészítésként e szerek valamelyikét választhatjuk (IIIC). A perzisztáló láz miatt, ha azt egyéb új tünet vagy a beteg állapota azt nem indokolja, glikopeptid vagy aminoglikozid empirikus adása nem javasolt (ID, IIIC).

Instabil beteg, súlyos szepszis vagy septicus shock esetén az iniciális béta-laktám szer kicserélése (lásd 3. táblázat), illetve az antibakteriális spektrum aminoglikoziddal és glikopeptiddal történő kiszélesítése javasolt. Az ötödik napon perzisztáló láz esetén gombaellenes szer adása megfontolandó (lásd antifungális kezelés). Tartós láz, de csontvelői regeneráció jelei esetén az antibiotikum adása öt egymást követő napon át javasolt, amikor az abszolút neutrofil-szám meghaladja a 0,5 G/l értéket.

Az empirikus antibiotikum-kezelés gyakorlatát a 8. táblázat foglalja össze.

8. táblázat. Antibiotikum-kezelés lázas neutropeniás gyermekekben (10)

KEZDETI EMPIRIKUS KEZELÉS	
Monokezelés	piperacillin/tazobaktám VAGY meropenem VAGY cefepim
Aminoglikozid	Súlyos szepszis, septicus shock, gyanú rezisztens baktériumra (surveillance lelet alapján)
Glikopeptid	Ha teljesülnek a feltételek (4. táblázat)
A GYERMEK LÁZTALAN A HARMADIK NAPON	
Nincs dokumentált infekció	Alacsony rizikó ÉS hazaadható beteg: orális ciprofloxacín vagy cefixim Magas rizikó ÉS/VAGY kórházi beteg: a megkezdett kezelés folytatása
Dokumentált infekció	Célzott kezelés (antipseudomonas spektrum fenntartása)
Kezelés elhagyható, ha	ANC>0,5G/l két egymást követő napon, ÉS a beteg 48 órája láztalan, ÉS infekciónak nincs klinikai jele
Tartós neutropénia a hetedik napon	Alacsony rizikó: kezelés folytatása öt-hét láztalan napig Magas rizikó: kezelés folytatása a neutropénia végéig
PERZISZTÁLÓ LÁZ A HARMADIK-ÖTÖDİK NAPJÁN KEZELÉS	
Újraértékelés a negyedik-ötödik napon	Neutrofil-szám, állapot, szepszis jelei, glikopeptid-indikáció, akut fázis fehérvérjék, hemokultúrák
Ha nincs állapotromlás	Antibiotikumok folytatása Glikopeptid elhagyása, ha hemokultúrák negatívak
Instabil beteg, súlyos szepszis, septicus shock	Antibiotikum-váltás, + aminoglikozid, + glikopeptid
Perzisztáló láz az ötödik napon	Antifungális kezelés megfontolása
Abszolút neutrofil-szám > 0,5 G/l	Kezelés elhagyása négy-öt nap múlva megfontolandó
Abszolút neutrofil-szám < 0,5 G/l	Két hét kezelés után újraértékelés

Multirezisztens kórokozók, infekciókontroll

A gyermek onkohematológiai osztályok betegeiben az őket érintő számos hajlamosító tényező hatására multirezisztens baktériumok okozta kolonizáció illetve infekció léphet fel. E kórokozók közé sorolhatók a széles spektrumú béta-laktamáz (ESBL) termelő Gram-negatív speciestek, a meticillin-rezisztens *S.aureus* (MRSA), a multirezisztens Gram-negatív baktériumok (elsősorban *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. maltophilia*) a vancomycin-rezisztens enterococcusok (VRE) valamint a csökkent glikopeptid érzékenységű *S.aureus* (GISA). Az általuk okozott infekciók gyakoribbá válása, illetve a fertőzések helyi halmozódása szükségessé teheti az antimikrobás kezelés stratégiájának megváltoztatását.

A multirezisztens baktériumok okozta infekciók terjedésének megelőzésében szerepe van a betegek körében végzett mikrobiológiai szűrővizsgálatoknak (surveillance leoltások). A lázas neutropénia felléptét megelőzően ismertté váló kolonizáció támpontot ad az empirikus antibiotikum kezelés helyes megválasztásához. Ugyanakkor hangsúlyozzuk, hogy az ismert kolonizációjú gyermek láza nem jelent feltétlenül bizonyított infekciót (33). A nozokomiális terjedés megakadályozása érdekében, a vonatkozó közegészségügyi előírásoknak megfelelően, kezdeményezni kell a kolonizált gyermek elkülönítését (kontakt izoláció).

Tekintettel a multirezisztens speciestek aggasztó mértékű terjedésére és az onkohematológiai gyermekbetegek elkerülhetetlen és jelentős antibiotikum expozíciójára, elengedhetetlen, hogy a centrumok hatékony infekció kontroll rendszerrel működtessenek. A multirezisztens kórokozók ellen alkalmazható antibiotikumokat a 9. táblázat tartalmazza.

9. táblázat. Multirezisztens kórokozók estén használatos antibiotikumok

KÓROKOZÓ	LEÍRÁS	GYÓGYSZER	DÓZIS
----------	--------	-----------	-------

ESBL	Széles spektrumú béta-laktamáz termelő Gram-negatív baktérium	Carbapenemek	Lásd 3. táblázat
MRGNB	Multirezisztens Gram-negatív baktérium	Colistin	50 000 E/kg/nap, max 75 000 E/kg/nap, 3 részre osztva
VRE	Vancomycin-rezisztens Enterococcusok	Linezolid	10mg/kg 8 óránként
MRSA/MRSE	Meticillin-rezisztens Staphylococcusok	Glikopeptidek	Lásd 5. táblázat

Nekrotizáló enterocolitis (neutropéniás typhlitis)

A citosztatikus gyógyszerek toxikus hatásának következtében a neutropénia mélyén nekrotizáló enterocolitis alakulhat ki, melynek predilekciós helye a coecum (typhlon). Oka a bélfal különböző rétegeinek bakteriális invázió és védekezési képtelenség következtében létrejött elhalása. Első leírása gyermekekből származik (34), incidenciája ismeretlen (súlyos klinikai tüneteket okozó előfordulása 3,5%, diagnosztizálásán előfordulását akár 46%-ra is becsülik). Kemokezelés után 10-14 nappal, mély neutropéniában hasi fájdalom, véres széklet esetén gondolni kell rá. A kórkép fennállása képpalkotó vizsgálattal bizonyítható. Erre a célra nagyfelbontású CT vizsgálat alkalmas, ennek szenzitivitása ugyanis meghaladja az ultrahangét, vagy a natív hasi röntgenfelvételt.

A korábban javasolt vizsgálatokon kívül szükséges a széklet tenyésztése és *C. difficile* toxin vizsgálata. Kezelése többnyire konzervatív, sebészi beavatkozásra csak perforáció vagy kontrollálatlan vérzés esetén kerül sor. A bél nyugalomba helyezése, gyomorszonda lehelyezése, adekvát folyadék- és parenterális tápláláskezelés javasolt. A neutropéniás láz empirikus kezelését typhlitis esetén metronidazollal kell kiegészíteni.

ANTIFUNGÁLIS KEZELÉS

Empirikus gombaellenes kezelés tartósan fennálló lázas neutropeniában

Az onkohematológiai gyermekbetegek kezelése során jelentkező neutropénia és a tartós immunszuppresszív (különösen szteroid) kezelés sarjadzó- és fonalasgombák okozta fertőzésekre hajlamosít (35). Mivel az invazív mycosisok jelentős letalitással járnak, időben történő felismerésük pedig nem könnyű, az 1980-as évektől különféle stratégiákat dolgoztak ki kezelésükre. A szóba jövő megközelítések egyike az empirikus antifungális kezelés. Lázas neutropéniás betegekben, ha adekvát antibiotikumkezelés ellenére a láz 72-96 órája perzisztált, amphotericin-B deoxycholát terápiát kezdtek, mely csökkentette az invazív mycosisok letalitását. Az azóta eltelt évtizedek során gyűjtött adatokból azonban fény derült arra, hogy a betegek jelentős hányada indokolatlanul kapott empirikus amphotericin-B kezelést. Így a vegyület mellékhatás-profilja kedvezőtlenül befolyásolta az életminőséget, a kimenetelt és a költségeket.

Empirikus kezelésre mindezek ellenére szükség lehet az alábbi nagy kockázatú helyzetekben: allogén őssejt-átültetés, akut leukémia indukciós kezelése, magas fokú GvHD, rezisztens malignus betegség, építkezés a centrum közelében és olyan centrumokban, ahol invazív gombainfekció rendszeresen nagy gyakorisággal fordul elő.

Az empirikus antifungális kezelés optimális módját több tanulmány is vizsgálta, ezek összegzése irányelv formájában is megjelent (36). Az elmúlt évtizedekben számos, az amphotericin-B deoxycholátnál szignifikánsan kevésbé toxikus szer hatékonysága igazolódott (37). Ezekben a vizsgálatokban főként a liposzómális amphotericin-B (38), valamint a caspofungin alkalmazhatósága nyert bizonyítást, ezért a jelen ajánlás is ezek használatát helyezi előtérbe. A liposzómás amphotericin-B gyermekekre is törzskönyvezték. Az empirikus antifungális terápiában használható szerek listáját a megfelelő evidenciaszintekkel a 10. táblázat sorolja fel. Az egyes gyógyszerek alkalmazhatóságát toxicitások és interakciók is befolyásolják. Az amphotericin B nephrotoxikus, ennek kockázata a liposzómás formuláció adásakor a legkisebb. Azol kezelés esetén, a szereknek a máj citokrom P-450 izoenzim rendszerére gyakorolt hatása miatt gyakran jelentkeznek gyógyszerinterakciók (kemoterápiás- és immunszuppresszív szerek, antibiotikumok, szteroid). Az echinocandinok máj- és vesetoxicitása alatta marad az azolok és a poliének hasonló hatásának. Az empirikus gombaellenes kezelés alternatívája vagy kiegészítője lehet a fertőzés korai markerei (antigén, CT eltérés) által vezérelt preemptív stratégia, vagy a kockázati csoportba tartozók körében általános alkalmazott profilaxis. Ezek részleteit az ajánlás későbbi szakaszaiban ismertetjük. Javasoljuk, hogy a centrumok a helyi epidemiológiai adottságok tükrében maguk döntsenek a megfelelő gombaellenes stratégia kidolgozásáról és alkalmazásáról.

10. táblázat. Empirikus antifungális kezelés gyógyszerei neutropéniás láz esetén

GYÓGYSZER	DÓZIS	EVIDENCIA	MEGJEGYZÉS
AmB liposzómás	3 mg/kg	IA	Ritkábban infúzióhoz társult toxicitás (láz, hidegrázás)
Caspofungin	70 mg/m ² telítő az első napon, majd 50 mg/m ² <3 hónapos kor: 25 mg/m ²	IA	Zygomycetes ellen nem hatásos
AmB lipid complex	5 mg/kg	IB	Infúzióhoz társult toxicitás (láz, hidegrázás)
Voriconazol	> 2 éves kor: 2x7 mg/kg iv, vagy 2x200 mg per os (46)	IB	Zygomycetes ellen nem hatásos; Egy klinikai vizsgálatban nem teljesítette a non-inferioritás kritériumait liposzómás AmB-vel szemben; Candida elleni hatása korlátozott azol profilaxis esetén

AmB diszperzió	kolloid 4 mg/kg	IB	Infúzióhoz társult toxicitás (láz, hidegrázás, hypoxia)
AmB deoxycholát	0,5-1 mg/kg	IB/ID	Veselézióra hajlamosító eltérések esetén ellenjavallt (pl. nefrotoxikus gyógyszerek egyúttadása, anamnézisben veselézió) Infúzióhoz társult toxicitás (láz, hidegrázás, hypoxia)

Céltzott gombaellenes kezelés

Mikrobiológiailag dokumentált gombafertőzések esetén eltérő megközelítésre van szükség. Az igazolt gombafertőzések részletes tárgyalása meghaladja a jelen ajánlás kereteit, azok gyermekkori kezelése megegyezik a felnőttek részére írt irányelvben foglaltakkal (1).

Oropharyngealis candidosis, oesophagitis. Bár a leggyakrabban a neutropénia idején jelentkeznek, az immunszuppresszív kezelés vagy kemoterápiás során bármikor kialakulhatnak. A szájüregi mucosa elváltozásaira lokálisan amphotericin-B szuszpenziót (IIB), vagy szisztémásan ható ázól származékot (fluconazol, IA) adhatunk. Oesophagitis esetén nem elegendő lokális szert adni (IIB), per os vagy vénás fluconazol javasolt (IA), refrakter esetben vénás amphotericin-B formuláció (IIB) vagy micafungin (IIB).

Candidémia, heveny disszeminált candidosis. Klinikai megjelenése a bakterémia képétől nem megkülönböztethető. A hemokultúra vételének kulcsszerepe van, a vérből a sarjadzó gomba az esetek 50-90%-ában kitenyészhető. Fluconazol csak stabil és ázól profilaxisban nem részesült beteg esetében választható (IA), egyéb esetben az első választandó szer a caspofungin, micafungin (IA) vagy amphotericin-B. A centrális vénás kanülöket el kell távolítani (IIB), különösen *C. parapsilosis* esetén (NA). A beteget a neutropénia, a klinikai tünetek megszűnté és az utolsó pozitív hemokultúra után még két hétig javasolt kezelni (INA). A neutropénia oldódásakor endophtalmitis kizárására szemészeti vizsgálat szükséges.

Krónikus disszeminált (hepato-splenicus) candidosis. A neutropeniában rendszerint okkultan fellépő candidémia következménye, de a neutropénia oldódásakor okoz tüneteket. Kezelésében amphotericin-B vagy fluconazol az első választandó szer. A kórokozó sok esetben nem izolálható, ilyenkor a terápiás döntést a megelőző profilaxis, a kolonizáció és a helyi epidemiológiai adatok ismeretében kell meghozni. Bár a betegek állapota stabil, tartós kezelésre van szükség, mely nem ritkán hosszú hónapokig tart (39).

Invazív fonalasgomba-fertőzések. Az invazív fonalasgomba infekciók elsősorban a jelentősen immunszupprimált betegcsoportokat érintik (transzplantáció, súlyos aplasztikus anaemia, kombinált vagy celluláris immunhiányok, GvHD, CGD stb). A fertőzések többségét az Aspergillus nemzetségbe tartozó fajok okozzák, de nem elhanyagolható ma már az úgynevezett „emerging” gombáknak nevezett kórokozók szerepe sem (*Zygomycetes*, *Fusarium*, *Scedosporium* stb. fajok). A megbetegedés bizonyítása csak steril helyről, invazív módszerrel nyert mintával lehetséges, azonban e vizsgálatok elvégzését számos tényező hátráltatja (beteg állapota, vérlemezke-szám stb.). A normálisan steril szövetből (tü)biopsziával nyert minta hisztológiai, citológiai vagy direkt mikroszkópos vizsgálata során a jellegzetes morfológiájú gombaelemek kimutatása, a következményes szöveti károsodás jeleivel együtt bizonyító erejű. Szöveti anyagban morfológiai alapon az aspergillozis néha nem különíthető el más fonalasgomba infekcióktól. Ilyenkor célszerű a bizonyított invazív gombabetegség meghatározást használni (mely egyben valószínű invazív aspergillozis). Ha a fenti, normálisan steril anyagból fonalas gomba tenyészik, az igazolja a gombainfekciót. Nem bizonyító erejű, ha a gomba bronchusosos folyadékából (BAL), orrmellékürege punctatumból vagy vizeletből nő ki.

A magas rizikójú, és ezért agresszív terápiát igénylő betegek azonosítására meg kellett határozni a lehetséges, illetve a valószínű invazív gombabetegség (aspergillozis) fogalmát. A definíciókat 2008-ban frissítették (40), de megtalálhatók a 2009-es felnőtt neutropeniás irányelvben is (1). Az említett rendszert eredetileg tudományos célból, a klinikai vizsgálatok egységesítése érdekében alkották meg, elvei azonban napjainkban áthatják a klinikai gondolkodást és döntésmechanismusokat is.

A valószínű invazív aspergillozis kórisméjének felállításához szükség van egy hajlamosító tényezőre (pl. tartós mély neutropénia, allogén őssejt-transzplantáció. T-sejt ellenes antitest-kezelés, tartós szteroid kezelés), egy klinikai tünetre (pl. új körülírt eltérés mellkasi CT-n) és egy mikrobiológiai kritériumra (pl. szérumban galactomannan pozitivitás). Lehetséges a gombafertőzés a hajlamosító tényező és a klinikai kép fennállása esetén, de mikrobiológiai lelet hiányában. Az invazív fonalasgomba infekciók klinikai kritériumrendszerét a 11. táblázat foglalja össze.

11. táblázat. Valószínű invazív fonalasgomba fertőzés feltételei

HAJLAMOSÍTÓ TÉNYEZŐ	Neutropénia	<0,5G/l, >10 napig, egyidőben a betegséggel
	Tartós szteroid-kezelés	Legalább 0,3 mg/kg prednizzonnal ekvivalens min. 3 hétig
	T-lymphocytákra ható immunszuppresszív kezelés	Ciklosporin, TNF-antagonista, monoclonalis antitestek, nukleozid analógok 90 napon belül
	Veszületett immunhiány	CGD, SCID
	Allogén őssejt-átültetés	
KLINIKAI TÉNYEZŐK	Alsó légúti betegségben	A következő CT jelek közül legalább egy
		1. Denz, jól körülírt elváltozás, dicsény (halo) jellel vagy anélkül
		2. Légsarló jel

3. Üregképződés

Tracheobronchitisben		Bronchoscopiával exulceratio, nodulusok, alhártya, plakk vagy pörk a tracheában és a bronchusokban.
Az orrmelléküregek érintettsége esetén		Sinusitist igazoló képalkotó lelet (MR vagy CT) és az alábbiak közül legalább egy 1. Lokalizált (szembe sugárzó) akut fájdalom 2. Orrnyálkahártyán fekete pörk 3. A csontos határokat áttörő folyamat
Központi idegrendszeri infekcióban		Az alábbiak közül legalább egy 1. Képalkotókkal igazolt fokális elváltozások 2. MR, CT: meningeális kontrasztalmozás
MIKOLÓGIÁI TÉNYEZŐK	Direkt vizsgálat (cytológia, direkt mikroszkópia vagy tenyésztés)	Fonalgombba jelenléte a bronchusmosó folyadékban, bronchuskefével vett mintában, sinus aspirátumban melyet az alábbi leletek legalább egyike bizonyít 1. Gombaelemek kimutatása 2. Aspergillus spp. kitenyésztése
Indirekt vizsgálatok (sejtfal alkotóelemek kimutatása)		Aspergillus: galactomannan kimutatása plazmából, szérumból, BAL-ból, liquorból Aspergillosis, vagy más invazív gombabetegség (kivéve cryptococcosis ill. zygomycosis): béta-D-glukan kimutatása szérumból.

A galactomannan az Aspergillus nemzetségbe tartozó fajok sejtfalának alkotóeleme, amely a gomba növekedése során kerül a vérbe. Értékelése csak komplex módon, a klinikai kép elemzésével együtt lehetséges. Rendszeres (hetente kétszer történő vizsgálata) lehetővé teszi preemptív gombaellenes stratégia alkalmazását, ennek hiányában inkább empirikus antifungális kezelést javasolunk. A szérum galactomannan antigén vizsgálata egyidejű szemiszintetikus penicillin (piperacillin, de akár amoxicillin is) alkalmazása esetén álpozitív eredményt adhat.

Gyermekkori invazív fonalgombba fertőzés gyanúja esetén további életkor-specifikus diagnosztikus nehézségek jelentkezhetnek. A kisgyermek gyakran képtelen panaszainak pontos megfogalmazására, így például a szemüreg fájdalma rejtve marad a klinikus számára. A klinikai kritériumként szereplő képalkotó vizsgálatok specificitása gyermekekben nem éri el a felnőttekre jellemző prediktív értéket. Nagyfelbontású mellkasi CT-n gyakran csak aspecifikus eltéréseket lehet látni, a felnőttkorban jellemző és patognomikus halo (dicsfény)-jel gyermekkorban ritka (41, 42). A gombainfekcióra jellemzőnek gondolt radiológiai kép mögött sok esetben más fertőzés (Toxoplasma, Nocardia, Mycobacterium stb. okozta folyamat) áll. Az invazív diagnosztikai vizsgálatok elvégzése a kisebb testméretek, az altatás szükségessége, a gyermek-specifikus eszközök vagy megfelelő tapasztalat hiánya miatt gyermekkorban még több akadályba ütközik. Invazív vizsgálatok elvégzésére azonban gyermekkorban is égető szükség van (pl. bőrtünetek esetén bőrbioopszia). A betegek jelentős hányadában megfelelő mérlegelés és előkészítés után azok biztonságosan elvégezhetők és más módon meg nem szerezhető klinikai információt nyújtanak (2, 43).

Az invazív aspergillosis kezelése

A terápiában alkalmazott szereket a 12. táblázat foglalja össze. Toxicitás miatt nem javasolt az amphotericin B-deoxikolat, illetve az amphotericin B kolloid diszperzió (ID). A kezelés hatékonyságát általában 10-14 nap után kell megítélni. Amennyiben a neutrofil granulocyták megjelenésével párhuzamosan a tüdőinfiltrátumok radiológiai progressziója igazolódik, ez nem jelenti feltétlenül a kezelés ineffektivitását (44).

A súlyos, a kezdeti terápiára nem megfelelően reagáló infekciókban az alkalmazott szer kicserélése vagy kiegészítése kínálhat megoldást. Az előbbi esetben elméletileg célszerűnek látszik olyan hatástani csoportra való áttérés, melyet a primer kezelés nem tartalmazott. A gombaellenes szerek kombinációjával kapcsolatosan jó minőségű, randomizált vizsgálatokból származó evidenciák nem állnak rendelkezésre. Ugyanakkor klinikai megfigyelésekből gyűjtött adatok szólnak a módszer alkalmazhatósága mellett. Primer terápiában több antifungális szer együttes adása általában nem javasolt. Mentő kezelésként echinocandin + polién (pl. caspofungin + lipid formulációjú amphotericin B), illetve echinocandin + triazol (pl. caspofungin + voriconazol) jön számításba.

A betegek jelentős része a kórházból való távozás után még fenntartó orális terápiát igényel. Stabil állapotú betegben, szekvenciális, fenntartó kezelés céljából per os voriconazol adható. Ahol erre lehetőség van, csökkenteni kell az immunszuppresszív hatású szerek, különösen a kortikoszteroidok alkalmazását (INA).

Elsősorban invazív aspergillosis korai kezelésében alkalmazható a korábban már említett pre-emptív antifungális stratégia. A szérum galactomannan antigenaemia rendszeres (hetente kétszer történő) meghatározása, perzisztáló neutropéniás láz esetén nagy felbontású mellkasi CT vizsgálat végzése révén felfedezhetőek az infekció korai jelei (45). Ha azonban a markerek vizsgálat eltérést nem igazol, az antifungális kezelés halasztható.

12. táblázat. Az invazív aspergillosis kezelése

KÓRKÉP	KEZELÉS	ALTERNATÍVA
Invazív pulmonális aspergillosis (bizonyított illetve valószínű)	voriconazol 2x7 mg/kg iv, vagy 2x200mg testsúlytól függetlenül p.o. (IA), telítődózis nélkül (46)	liposzómális amphotericin-B 3-5 mg/kg/nap (IA)

Invazív pulmonális aspergillosis, ha a caspofungin 1. nap 70 mg/m² majd 50 antifungális kombináció (IIB)
primer kezelés hatástalan illetve azt a mg/m² (IIB)
beteg nem tolerálja VAGY
amphotericin B lipid formuláció 3-5 mg/kg
(IIB)

Heveny orrmelléküreg aspergillosis	Mint fent + műtét	Mint fent + műtét
Központi idegrendszeri aspergillosis	Mint fent + műtét	Mint fent + műtét

EGYÉB EMPIRIKUS KEZELÉSEK

A neutropénia önmagában, ép T-sejtes immunválasz esetén, nem jelent fokozott hajlamot vírusok és paraziták okozta fertőzések kialakulására. Lázás neutropéniában e kórokozó csoportokra ható kezelés alkalmazása ezért csak megfelelő bizonyítékok birtokában indokolt.

ANTIMIKRÓBAS PROFILAXIS

Protektív környezet

A gyermek onkohematológiai ellátás során protektív környezet kialakítására kell törekedni. A részleg elhelyezése során kerülni kell a közvetlen kapcsolatot a gyermekcentrum egyéb betegeivel, különös tekintettel arra, hogy az általános gyermekosztályokon elsősorban infektológiai jellegű betegségeket kezelnek. A gyermekonkológiai osztály lehetőleg egy-kétágyas, saját fürdőszobával felszerelt kórtermekből álljon. A részlegben törekedni kell a kiemelt kockázatú betegek (akut leukémia indukciós kezelése, allogén őssejt-transzplantáció várományosa stb.) izolált, egyágyas, zsilipes kórteremben való elhelyezésére. A nagy hatékonyságú részecskeszűrővel ellátott kórterem (HEPA-filter) bizonyítottan csökkenti az invazív aspergillosis incidenciáját.

Antimikróbás profilaxis

Antibakteriális profilaxis. A neutropénia idején alkalmazott antibakteriális profilaxis ellentmondásos: alkalmazásával csökkenthető a Gram-negatív és részben a Gram-pozitív baktériumok okozta véráram infekciók gyakorisága, a lázas epizódok aránya, az empirikusan adott antibiotikumok felhasználása és a halálozás (IA). Ugyanakkora rezisztens törzsek szelektálódásának veszélye is bizonyított, ami nehezíti vagy lehetetlenné teszi a későbbi infekciók eredményes kezelését és veszélyt jelent a többi betegre. Gyermekkorban is ajánlatos meghatározni azt az infekcióra fokozottan hajlamos, magas rizikójú betegcsoportot, akik profitálhatnak az antimikróbás profilaxisból (lásd 13. táblázat, 11). A választható szerek közül elsősorban a ciprofloxacint javasoljuk 20-30 mg/kg/nap dózisban, két részre osztva, orálisan vagy intravénásán (47). Ötéves kor felett szóba jöhet még a levofloxacin napi egyszer, 10 mg/kg adagban, bár ezzel a szerrel még kevés a gyermekgyógyászati tapasztalat. A fluorokinolonok gyermekkori alkalmazása kezdetben aggályos volt, mivel fiatal állatokban végzett kísérletek során károsította a növekedési porcot. Az elmúlt évtizedekben összegyűlt nemzetközi tapasztalat megmutatta, hogy ha súlyos infekciók miatt (pl. cisztikus fibrózis, anthrax, pyelonephritis, neutropéniás láz) gyermekben fluorokinolon profilaxist vagy kezelést alkalmaztak, annak előnyei messze meghaladták a várható kockázatot (48). Alacsony rizikójú beteg rutin antimikróbás profilaxisát nem javasoljuk (IIB). Különösen ellenjavallt az elsősorban Gram-pozitív baktériumokra ható antibiotikumok, főleg a vancomycin profilaktikus adása.

13. táblázat. Súlyos bakteriális infekcióra fokozottan hajlamos gyermekek [profilaxis javasolt (IA), illetve megfontolandó]

Allogén őssejt-transzplantáció (javasolt)
Akut leukémia indukció (megfontolandó)
GvHD nagy dózist szteroid-kezeléssel (javasolt)
Súlyos aplasztikus anémia (javasolt)
Várhatóan 10 napnál hosszabb neutropénia (megfontolandó)

Antifungális profilaxis. Akut leukémia indukciós kezelése és őssejt-transzplantáció során alkalmazott napi 3 mg/kg fluconazol bizonyítottan csökkentette a felszínes és invazív Candida-fertőzések incidenciáját. Felnőttekben randomizált tanulmányban igazolták, hogy profilaktikusan adott posaconazol szignifikánsan csökkenti az invazív aspergillosis előfordulási gyakoriságát is. Ezért fokozott kockázatú betegeknél (lásd 13. táblázat) javasoljuk a fluconazol-profilaxis bevezetését. Őssejt transzplantációban illetve tartós neutropeniában invazív candidiasis megelőzésére micafungin adható. Ha a centrumban magas az invazív aspergillosis előfordulási gyakorisága (-10%), ha környezeti faktorok növelik az infekció kialakulásának veszélyét (épitkezés), illetve ha a betegnél allogén őssejt-átültetés tervezett, mérlegelni kell fonalgombával szemben is hatékony profilaxis alkalmazásának lehetőségét. In vitro hatásspektruma és a már említett, felnőtt betegek köréből származó vizsgálati eredmények alapján a posaconazol előnyös választás lehet (13 éves kor alatt adagolása nincs megállapítva, felette 3x200 mg per os, 49). Ha a beteg anamnézisében invazív gombainfekció, különösen aspergillosis szerepel, a tervezett újabb neutropéniát okozó kezelés, illetve immunszuppresszív kezelés során másodlagos profilaxis alkalmazása ajánlatos. Az optimális gombaellenes szer kiválasztásához evidenciák nem állnak rendelkezésre. A hatásspektrum és a tolerálhatóság figyelembe vételével elsősorban voriconazol, posaconazol, alternatívaként caspofungin vagy amphotericin B liposzómás vagy lipid komplex formuláció jöhet számításba.

KIEGÉSZÍTŐ KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK

Granulocyta kolónia-stimuláló faktor

Egy meta-analízis szerint G-CSF profilaktikus adása a felnőtt vizsgálatokhoz hasonlóan gyermekekben is csökkentette a lázas neutropénia előfordulását (kb. 20%-al) és a kórházi tartózkodás idejét, de nem befolyásolta az infekció okozta halálozást (ii). A G-CSF profilaktikus adásának felnőttkori indikációja (20% feletti esély lázas neutropéniára) gyermekkorban nem alkalmazható, mivel a két korcsoportban alkalmazott myeloszuppresszív protokollok nem hasonlíthatók össze. Nem szabad figyelmen kívül hagyni azt a tényt sem, hogy myeloid malignitások esetén a G-CSF a kóros sejteket is stimulálhatja. Ezért gyermekkorban a G-CSF profilaktikus célból gondos egyéni mérlegelést követően, individuálisan adható, 5 mikrogramm/kg/nap adagban (51,52). Alkalmazható természetesen elfogadott kemoterápiás protokoll előírt részeként. Neutropéniás infekciók intervenció kezelésére szövődménymentes esetekben nem javasolt. A granulocyta visszatérésének gyorsítása céljából mérlegelni lehet alkalmazását, amennyiben a beteg súlyos pneumoniában, szepszisben, szepikus shockban, invazív mycosisban vagy egyéb progresszív infekcióban szenved (53).

Granulocyta transfúzió profilaktikus és terápiás adása - megfelelő evidencia híján - továbbra is experimentális kezelésnek tekinthető, ezért alkalmazásának módját és körét tekintve ajánlás nem fogalmazható meg. Intravénás immunglobulin rutinszerű adása neutropéniás infekciókban nem javasolt. Használata javasolt jelentősen hypogammaglobulinaemiás betegek súlyos infekcióiban.

NEM KEMOKEZELÉS EREDETŰ NEUTROPÉNIA

A gyermekkori súlyos aplasztikus anaemia, a súlyos kongenitális neutropénia (Kostmann-szindróma) és a ciklikus neutropénia súlyos formái hasonló kockázatot jelentenek fertőzés szempontjából, mint a kemokezelés indukálta neutropéniák. Ezért az ilyen betegségeben szenvedő gyermekek neutropéniás lázának ellátása is a fent vázolt alapelvek szerint javasolt.

A gyermekkori neutropéniáknak van azonban egy kevésbé súlyos csoportja is. Ezekben a betegségekből a kritikus, életveszélyes fertőzések incidenciája alacsony, jelentősen különbözik a kemokezelés-indukálta neutropéniák infekcióitól. Egyes benignus, neutropéniával járó betegségek (átmeneti kisdedkori neutropénia, krónikus benignus neutropénia, ciklikus neutropénia enyhe formái) gyakorlatilag nem jelentenek nagyobb kockázatot, mint az egészséges populáció fertőzései. Mindezek következtében szükségesnek látszik ezeknek a kórképeknek a megkülönböztetése és külön protokoll szerint történő ellátása, melyet a 14. táblázat foglal össze.

14. táblázat. Alacsony kockázatú neutropéniás gyermekek kezelése az alapbetegség függvényében

BETEGSÉG	LÁZ JELLEMZŐ OKA	ELLÁTÁS
Átmeneti, izolált neutropénia egyébként egészséges gyermekben	Vírusfertőzés	Az életkornak és a fertőzés lokalizációjának megfelelő adekvát kezelés, gondos követés
Krónikus benignus neutropénia	Gyakori: felső légúti infekciók, otitis média, bőrfertőzések, gingivitis, fekélyek a szájban, szeméremajak-cellulitis	Szükség esetén orális antibiotikum a klinikai képnek megfelelően, sz.e. G-CSF alkalmazása; gondos követés jó csontvelői tartalékkal rendelkező betegnél
	Ritka: pneumonia, periorbitális cellulitis, meningitis, szepszis	Kórházi felvétel és adekvát parenterális antibiotikum, G-CSF.
Ciklikus neutropénia	Gyakori: fekélyek a szájban, gingivitis, periodontitis, pharyngitis, adenopathia	G-CSF profilaxis a ciklus előtt 2-3 nappal elkezdve. Általában nem igényel antibiotikumot a nadírban jelentkező láz és mucocutan léziókra
	Kevésbé gyakori: bakterémia, cellulitis, otitis média, sinusitis, pneumonia, appendicitis	Klinikai indikációnak megfelelő antibiotikum adása (otitis, pneumonia, sinusitis)
	Ritka: Clostridium-asszociált nekrotizáló enterocolitis	Kórházi felvétel és Clostridium-ellen is ható antibiotikum adása.

A kemokezelés indukálta neutropéniáktól eltérő módon, a granulocyta kolónia-stimuláló faktor jótékony hatása egyértelműen igazolódott bizonyos krónikus betegségekből (54,55,56). Használata csökkenti a súlyos infekciók incidenciáját, az antibiotikumhasználatot, a kórházi tartózkodást és a mortalitást. Adása súlyos infekciókkal járó krónikus idiopátiás neutropénia és ciklikus neutropénia eseteiben javasolt. Súlyos kongenitális neutropéniában (pl. Kostman-szindróma) a rendszeres G-CSF szubsztitúció alapjaiban változtatta meg a betegség gondozását, megfelelő életminőséget biztosítva a betegeknek (57).

KRITIKUS ÁLLAPOTÚ SZEPTIKUS GYERMEK ELLÁTÁSA

A neutropéniás epizódok harmadában alakul ki láz. A neutropéniás lázak nem több mint 40%-ában sikerül infekciót dokumentálni. Szepszis, súlyos szepszis és szepikus shock megjelenése különösen a magas rizikójú betegcsoportban jellemző (pl. leukémia indukció, transzplantáció, súlyos aplasztikus anaemia), de minden gyermek onko-hematológiai betegnél fel kell készülni az adekvát, agresszív és azonnali szupportív terápiára is.

Első észlelés

Anamnézis. A beteggel való első találkozás, mint minden esetben, anamnézis-felvétellel kezdődik. Ez még súlyos állapotú gyermek esetén is kulcsfontosságú, mert már az első egy óra beavatkozásait is alapjaiban befolyásolhatja. A legutóbbi citosztatikus kezelés időpontja alapján, illetve az utolsó ismert vérkép adatainak birtokában már esetleg sejthető a neutropéniás állapot. A láz mértéke bizonyos tanulmányok szerint összefüggésben áll az infekció súlyosságával és magas kockázati tényezőnek számít (lásd 6. táblázat, 58). A láz kezdetének időpontja sürgősséget jelezhet (több órája lázas gyermek).

Fizikális vizsgálat. A betegvizsgálat általános szabályaira nem térünk ki, a neutropéniás gyermekek vizsgálatát alaposan és minden részletre kiterjedően végezzük el. Az immunrendszer állapota miatt nem alakulnak ki a fertőzésekre egyébként jellemző szöveti infiltrátumok, ezért az infekciók klasszikus tüneteit gyakran hiába keressük. A bőr és a légúterek bakteriális fertőzéseiben hiányozhat az induratio, az erythaema és a suppuratio, pneumoniában a jellegzetes infiltrátum, meningitisben a liquor sejtszaporulata. Mindezek ellenére keresni kell az infekció bármily diszkrét jelét, különösen a leggyakrabban érintett testtájakon. Ezek a szájüreg és a garat, a tüdő, a gáttájék, a bőr (különösen a punkciók helyén), az intravasculáris műanyag eszközök bemenete és a körömágy. A szegényes tünetek gyakran atípusos módon és helyen jelentkeznek, gyakran egyáltalán nem találjuk meg az infekció forrását. Fontos megjegyezni, hogy amíg a negatív fizikális status normál immunitású gyermeknél nagy valószínűséggel kizárja a súlyos betegséget, neutropéniás gyermekekben az eltérések hiánya nem altathatja el az ellátó orvos éberségét.

Kritikus állapot megítélése. Az első fizikális vizsgálat során el kell döntenie, hogy a gyermek állapota stabil vagy kritikus. A kritikus állapotú gyermek ellátását ugyanis késlekedés nélkül meg kell kezdeni, hiszen a progresszív infekció keringési és légzési elégtelenséghez vezethet. A gyermekek szerveik működészavarát tartósan képesek kompenzálni. Ez szolgál magyarázatul arra a jelenségre, hogy a korábban látszólag jó általános állapotú gyermek a kompenzáció mechanizmusok kimerültevével hirtelen omlik össze. A reszuszitáció ilyen esetekben sajnos rossz eredménnyel jár. Az újjáélesztett gyermekek túlélése alig haladja meg a 20%-ot, míg az időben és adekvátan ellátott septicus shock túlélése 90% felett is lehet! Az összeomlást megelőző időszakban kompenzált keringési vagy légzési elégtelenségről beszélünk, melynek felismerése kulcsfontosságú, hiszen az időben indított adekvát oki és szupportív kezelés az esetek túlnyomó részében megfordítja a folyamatot. A septicus shock halálozása gyermekkorban az 1960-as években regisztrált 97%-ról napjainkban a korán indított és hatékony oki és szupportív terápiának köszönhetően 9%-ra csökkent. (59)

Tudatállapot vizsgálata. Az első és legfontosabb, kézenfekvő és egyszerűen elvégezhető vizsgálat a tudatállapot megítélése. Egyszerű kérdésekkel megítélhető, hogy a gyermek éber és tudatánál van, térben-időben orientált-e. Csecsemőnél és kisdnednél is ismertek az adekvát viselkedés formái, illetve az ezektől való eltérés (szemkontaktus, adekvát sírás, mozgásluxus stb.). A tudatállapot zavarának jele, ha a gyermek csak hangra, csak fájdalomra vagy arra sem reagál. A tudatállapot romlása súlyos jel, az agyi perfúzió zavarára utal, így mindig kritikus állapotot igazol. (15. táblázat)

15. táblázat: Vezérfonal a kritikus állapot fizikális megítéléséhez (55)

TUDAT	Éber Hangra reagál Fájdalomra reagál Eszméletlen, nem reagál
LÉGÚT	Biztonságos, átjárható Veszélyben Elzáródott
LÉGZÉS	Légzésszám Légzési térfogat (mellkasi kitérés) Légzési munka (dyspnoe, grunting) Oxygenizáció (szaturáció)
KERINGÉS	Pulzusszám Pulzusamplitúdó (perifériás és centrális pulzus különbsége) Perifériás újratelődés (kapilláris telődés, 2 másodperc) Preload (máj, szörtyözrejek, juguláris vénák teltsége) Vérnyomás

Légzés vizsgálata. A kritikus állapot megítélésében ugyanúgy ABC szerint kell haladni, mint újjáélesztés esetében. A légutak átjárhatóságáról meg kell bizonyosodni, azok veszélyeztetettsége vagy elzáródása sürgős intézkedést igényel (leszívni, helyzetből függően intenzív osztályra helyezni stb.). Átjárható légutak esetén vizsgálhatjuk a légzést. A légzésszám (emelkedése kompenzációs jel), a légzési térfogat (mellkasi kitérések szimmetrikusak-e, felületesek-e), a légzési munka (nyögés, stridor, zihálás) fizikális vizsgálat során mind megítélhető paraméterek. A légzés értékelésének fontos eleme az oxygenizáció mérése, amely pusztán megtekintéssel csak igen súlyos esetben ítéhető meg egyértelműen (cyanosis). Finomabb eltérések regisztrálására alkalmas eszköz a pulzoxyméter, melynek használata minden gyermek onkohematológiai centrum részére nyomatékosan ajánlott. Ha a fenti négy paraméter az életkori normálértéktől jelentősen eltér (akár kóros hallgatósági lelet vagy képalkotón látható abnormalitás nélkül is!) ez olyan patológias tüdőfolyamatot jelöl, mely kompenzált légzési elégtelenségnek felel meg, és azonnali kezelést igényel (pl. oxigén, hörgőtágító, szteroid). (60) (16. táblázat)

16. táblázat: Légzésszám életkori normálértékei (60)

ÉLETKOR (ÉV)	LÉGZÉSSZÁM (/PERC)
<1	30-40
2-5	24-30
5-12	20-24
>12	12-20

Keringés megítélése. Ha a gyermek légzése fiziológiás, vagy megfelelő beavatkozással sikerül normalizálni, akkor (és csak akkor!) következhet a keringés vizsgálata. A pulzusszámolás a legegyszerűbb, de sokszor elhanyagolt feladat, pedig diagnosztikus értéke felbecsülhetetlen (17. táblázat)

17. táblázat: Pulzusszám életkori normálértékei (60)

ÉLETKOR	TARTOMÁNY
Újszülött	120-180
<1 év	120-180
<2 év	120-160
<7 év	100-140
<15 év	90-140

Gyermekkorban a tachycardia a legkorábbi kompenzációs jel, mely a fenyegető légzési és keringési elégtelenséget egyaránt jelzi. Megítélésénél figyelembe kell venni, a tünet aspecifikus voltát, hiszen a gyermek számos noxára és külső ingerre tachycardiával válaszol (fájdalom, félelem, sírás, láz stb.). Egyszerű és bátorítandó vizsgálat a perifériás keringés vizsgálatára a kapilláris telődési idő (capillary refill time, CRT). A körömágyra gyakorolt 5 másodperces nyomás után kell mérni azt az időt, ami után az elfehéredett terület ismét vértelt (rózsaszín) lesz. A perifériás újratelődés két másodperc alatt normális. Ennél hosszabb érték esetén azonban más perifériás keringésű szervek esetében is kóros perfúzióra számíthatunk. Ilyenkor beavatkozás nélkül nemsokára a centrális keringészavar is bekövetkezik. A pulzusamplitúdóról tájékoztat pl. a radiális és axilláris pulzus különbsége: a perifériásabb pulzus elmaradása is keringési zavart jelez. A preload megítélése az agresszív folyadékkezelés monitorozása szempontjából fontos: nagyobb máj, tüdőödéma hallgatózási jelei vagy telt juguláris vénák esetén óvatosan kell folyadékot pótolni. A gyermek szervezete az utolsó pillanatig kompenzál, tachycardiával és tachypnoéval, egészséges és rugalmas ereinek autoregulációja még jelentős intravasalis hypovolaemia esetén is képes a normális vérnyomás fenntartására. Így a vérnyomás esése, a felnőttkorban tapasztaltaktól eltérő módon, gyermekekben az utolsóként kialakuló jel, mely arra utal, hogy a keringés teljes összeomlása percekben belül bekövetkezik! (18. táblázat)

18. táblázat: Normális és határérték szisztolés vérnyomásértékek életkor szerint (60)

ÉLETKOR	NORMÁLIS	ALSÓ HATÁR
0-1 hónap	>60	50-60
1-12 hónap	80	70
1-10 év	90+ 2x életkor (év)	70 + 2 x életkor (év)
>10 év	120	90

A szepszis definíciója

Szisztémás gyulladásos reakcióról (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) beszélünk, ha láz vagy hypothermia mellett tachycardiát vagy tachypnoét találunk (19. táblázat). Szepsziszről akkor beszélhetünk, ha a SIRS háttérben dokumentált vagy feltételezett infekció áll (ezt lázas neutropéniás gyermek esetén mindig gyanítanunk kell). Súlyos a szepszis, ha szervperfúziós zavart észlelünk (tudatromlás, megnyúlt kapilláris telődési idő, a diurézis kevesebb, mint 1 ml/kg/óra, magas szérumszint). Ezt gyermekkorban kompenzált szeptikus shocknak tekinthetjük, ha ugyanis a szervek oxigénellátását kompenzáló mechanizmusok kimerülnek, nincs messze a teljes keringés-összeomlás sem. A szeptikus shock definíciójához gyermekkorban ezért nem tartozik hozzá a hypotensio, bár jelenléte alátámasztja azt. Az alacsony vérnyomással járó szepszist dekompenzált szeptikus shocknak nevezzük.

19. táblázat: Gyermekkori szepszis kritériumai (59, 60, 64)

INFEKCIÓ, és	Bizonyított, vagy Gyanított
SZISZTÉMÁS	Hyperthermia vagy hypothermia, és
GYULLADÁSOS REAKCIÓ	Tachycardia (lásd 17. táblázat: Pulzusszám életkor normál értékei (60): vagy Tachypnoe (lásd 16. táblázat)
CSÖKKENT SZERVPERFÚZIÓ	Tudatállapot-változás (irritábilis, szülővel nem kommunikál, ébreszthetetlen), vagy
(súlyos szepszis jelei, akár egy is elég)	Hypoxia, vagy Emelkedett szérumszint-laktát, vagy Megnyúlt kapilláris telődési idő, vagy Peckelő pulzus (pulzusamplitúdó csökkent), vagy

Csökkenett diurézis (<1 ml/kg/óra), vagy
Hypotensio (nem kritérium, de alátámasztja)

A kritikus állapot kezelése

Vénás kapcsolat. A súlyos állapotú gyermek kezeléséhez azonnali vénabiztosítás szükséges. Centrális vénás eszköz hiányában perifériás vénát kell kanülálni. Ha többszöri próbálkozás sem jár eredménnyel, megfelelő érzéstelenítés után intraosseális kanülálás javasolt. Az így nyert vénás kapcsolat teljes értékű, mintavételre és folyadékok, gyógyszerek beadására egyaránt alkalmas.

Laktat. Kritikus állapot esetén az első mintavétel terjedjen ki a szérumszint meghatározására is. Ez ugyanis szoros összefüggésben van a keringési elégtelenség kapcsán hypoperfundált szövetek anyagcseréjével, így alkalmas a szöveti hypoxia detektálására és a kezelés monitorizálására is. Nemzetközi irányelvek szerint a 4 mmol/l-nél magasabb szérumszint önmagában is a szervek perfúziójának súlyos zavarára utal, és azonnali agresszív terápiát igényel (NA). A laktátmérés lehetőségét minden onko-hematológiai centrumban biztosítani kell. Az eredménynek percekkel belül rendelkezésre kell állnia, hiszen csak így biztosítható a kezelés megfelelő monitorozása (59,64).

Folyadékbólus. Több tanulmány egybehangzó eredményeire alapozott, elfogadott tény, hogy az agresszív folyadék reszuszcitáció alapvető fontosságú a gyermekkori septicus shock túlélésében (NA, 3, 4). A folyadékpótlás izotóniás kristalloid oldattal vagy kolloid oldattal történhet. A kolloid-kristalloid vita évtizedek óta zajlik, vizsgálatok nem találtak szignifikáns különbséget, így mindkét módszer alkalmazható (63). A folyadékbólust 5-10 perc alatt kell beadni. A beadás után újra fel kell mérni a gyermek állapotát, és fennálló kóros leletek esetén a folyadékbólus ismételt. Általában 2-3 bólusra van szükség a septicus shock kezdeti ellátásában. Nem ritka, hogy a súlyos beteg órákon belül akár 200 ml/kg folyadékot is igényel. A folyadékbólusok között a gyermek állapotfelmérésénél különös figyelmet kell fordítani a preload változására (juguláris vénák, májnagyobbodás, szörtyözések). Ha nem találunk szívterhelésre utaló aggasztó jelet, az agresszív folyadékkezelés bátran folytatható. Az ismételt bóluskezelés egyetlen kontraindikációja, ha a károsodott szív nem képes továbbítani az azonnali hiánypótlás céljából bevitt jelentős mennyiségű folyadékot, ilyenkor ugyanis keringéstámogatásra is szükség van. Ha három folyadékbólus beadása után sincs érdemi javulás, folyadékrezisztens shockról beszélünk. A következő lépés a vazopresszor szerek adása, ez azonban már legtöbbször az intenzív osztályon történik (64).

Antibiotikum. Az antibiotikum-választás szempontjait jelen irányelv korábbi fejezetei taglalják. Ismétlésként itt mindössze azt kell hangsúlyozni, hogy kritikus állapotú gyermek esetében az empirikus kezelés részeként javasolt glikopeptid és megfontolandó aminoglikozid adása is. Az antibiotikum-kezelés elkezdésével nem szabad megvárni az akut fázis paraméterek meghatározását, mert ezek emelkedése órák alatt történik meg. Szepszisben szenvedő gyermekek esetén bizonyított tény, hogy minden óra késlekedés túlélési esélyben mérhető különbséggel jár (65), ezért az antibiotikumot az észlelés első órájában kell elkezdeni (NA).

Gyermekintenzív osztály. A kritikus állapotú gyermek ellátásának korai fázisában ajánlott gyermekintenzív terápiában járatos konziliárius bevonása. Bár a betegek egy része adekvát ellátás, antibiotikum és folyadékbólus után stabilizálódó állapotának köszönhetően a gondozó osztályon marad, jelentős hányaduk (10-30%) ezt követően intenzív osztályos ellátást is igényel. Az intenzív osztállyal időben megkezdett párbeszéd, és állapotromlás esetén az áthelyezés életmentő lehet. A korán igénybe vett intenzív terápiás eljárások sikeresebbek, ha viszont összeomlott gyermeknél kerülnek csak alkalmazásra, már rossz esélyekkel kecsegtetnek.

Megfigyelés kórházi osztályon

Alap obszerváció. A lázas neutropeniás gyermekek osztályos ellátásában kétféle megfigyelési rendszert alkalmazása javasolt. A napi egyszeri orvosi fizikális vizsgálaton kívül a stabil, láztalan, jó állapotú betegeknek is szükséges a gondos ápolói megfigyelés, a vitális paraméterek rögzítése. A betegeknek 12 óránként történik a folyadékegyenleg meghatározása és a súlymérés, 6 óránként pedig a láz, pulzus, vérnyomás ellenőrzése. Az alap obszerváció célja a kritikus állapotot időben történő felismerése. A vitális paraméterek romlása, új láz vagy légúti tünet jelentkezése, állapotromlás esetén szoros obszervációs protokollra kell váltani. (20. táblázat)

Szoros obszerváció. Kritikus állapotú gyermeknél javasolt a kibővített vitális paramétereket (láz, pulzus, vérnyomás, légzésszám, szaturáció) 2 óránként ellenőrizni, valamint 6 óránként folyadékegyenleget vonni. Állapottól függően 6-12 óránként érdemes súlyt mérni, meghatározni a centrális vénás nyomást (CVP), valamint az osztályon lévő kislabor-automatával vérgáz-, ion-, vércukor-, és laktátszinteket mérni. (20. táblázat) Ebben az állapotban napjában többszöri orvosi fizikális vizsgálat is szükséges, ennek gyakorisága körkép súlyosságától függ. Előfordulhat, hogy egy órában akár többször is tájékozódni kell a csak fizikálisan megítélhető vitális paraméterekről (légzési munka, tudat, preload, kapilláris telődési idő stb.)

A szoros obszerváció célja a kritikus állapot nyomon követése, információszolgáltatás a döntéshozó klinikus részére. Segítségével megakadályozható az összeomlás, illetve az esetleges fenyegető állapotromlás időben megíjósolható. A szigorú megfigyelés lehetővé teszi a kompenzációs szakaszban indított agresszív szupportív kezelés monitorizálását. Ide tartozik a folyadékbólusok vagy éppen a vizelethajtás hatékonyságának felmérése, az elektrolit és sav-bázis státusz befolyásolása, valamint az alkalmazható légzéstámogatás értékelése (pl. oxigén adása). A megfigyelés jelzi a katasztrófa közeledtét, lehetővé teszi gyermekintenzív osztályos konzílium korai kezdeményezését és szükség esetén az időben történő áthelyezést.

20. táblázat: Obszervációs rutinok összehasonlítása (észlelés gyakorisága, óra)

VITÁLIS ÉRTÉK	ALAP	SZOROS
Láz	6	2
Pulzus	6	2
Vérnyomás	6	2

Légzésszám	-	2
Szaturáció	-	2
Folyadékgyenleg	12	6
Testsúly	12	6-12
Centrális vénás nyomás	-	6-12
Kislabor (vérgáz, laktat)	-	6-12

A szoros obszerváció kitűnő eszköze a többparaméteres betegőrző monitor, ami a vitális paraméterek folyamatos mérése és rögzítése révén sok terhet vesz le az osztályos ápoló válláról. Használata elengedhetetlen a kritikus gyermekeket ápoló onkohematológiai osztályokon.

ÁLLÁSFOGLALÁS AZ „OFF-LABEL” GYÓGYSZERHASZNÁLATRÓL

Valamennyi gyógyszer esetében az alkalmazási előirat rendelkezik annak indikációról az adott célcsoportban (felnőtt, gyermek), az alkalmazás módjáról (véna, szájon át stb.) és az adagolásról. Bármelyik előírástól való eltérés off-label gyógyszerhasználatnak minősül. A gyermekhematológiában jelenleg alkalmazott gyógyszerek 93%-a nem rendelkezik a korcsoportra vonatkozó hivatalos előírással, így azokat a szakemberek folyamatosan és minden esetben off-label formában használják. Nincs ez másképp az antiinfektív és a szupportív szerek esetében sem. Ennek fő oka, hogy az egyszer már felnőtteken törzskönyvezett szerek esetében a piac, a szakmai szervezetek, a gyógyszerhatóság vagy a finanszírozó sem kényszeríti ki a gyerekeken történő klinikai vizsgálatot követő előirat-módosítást. Mind az Amerikai Egyesült Államok, mind az Európai Unió (Paediatric Regulation, iii) törvényben rendelkezett arról, hogy új gyógyszerek fejlesztése során kötelező elindítani a megfelelő gyermekgyógyászati vizsgálatot is, valamint bátorítja a meglévő gyógyszerek indikációjának bővítését.

Mivel az orvostudomány felfedezései óhatatlanul a szabályozás előtt járnak, néhány gyógyszer off-label rendelése korszerű kezelésnek tekinthető. Bizonyos esetekben, megfelelő evidenciaszint esetén egy-egy gyógyszer alkalmazása akár az elvárható gondosságot is jelentheti. A helyes orvosi gyakorlat és a beteg érdeke megkívánja, hogy az orvosok a törvényesen elérhető szereket a legjobb tudásuk szerint használják. Nem elfogadható az az álláspont, ami az évek, évtizedek óta változatlan előíratok betartására hivatkozva, megfosztja a gyermekeket a bizonyítottan hatékony, biztonságos és elérhető innovatív gyógyszerektől. A neutropeniás gyermekpopuláció olyan súlyos alapbetegségben szenvedő betegcsoport, ahol az egyes off-label alkalmazott gyógyszerektől várható terápiás haszon számos indikációs körben meghaladja az esetleg felmerülő kockázatot. Jelen irányelvben szereplő, az Európai Unióban érvényes indikációval gyermekekre törzskönyvezett gyógyszerek használata nem vet fel kérdéseket. Gyermekekre érvényes indikációval nem rendelkező, de gyermekeken végzett klinikai tanulmányban vizsgált, biztonságosnak és hatékonyan bizonyult gyógyszer használata az orvos legjobb tudása és mérlegelése szerint javasolt. Azon gyógyszerek esetében, ahol klinikai vizsgálatot csak felnőtteken végeztek, egyedileg kell elbírálni az indikációt. Össze kell hasonlítani az indikációs körbe tartozó betegség kockázatát, a kezelés elmaradásának veszélyeit az indikáción túl alkalmazott gyógyszer toxicitásával. Az irányelvben található javaslatok ezen elveknek megfelelően kerültek megfogalmazásra.

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

VI. Irodalomjegyzék

1. Sinkó J, Ludwig E, Nikolova R, Masszi T, Prinz Gy, Rókus L, Sréter L, Tímár L: A neutropeniás beteg fertőzéseinek megelőzése és kezelése. Az Infektológiai Szakmai Kollégium és a Transzfúziológiai és Hematológiai Szakmai Kollégium közös szakmai protokollja 2009.
2. Trethorn A.: A neutropeniás lázas gyermek antiinfektív kezeléséről. Gyermekorvos Továbbképzés, VIII. évf. 3. szám, 141-145.
3. Castagnola, E, Fontana, V, Caviglia, I, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis 2007; 45:1296.
4. National Cancer Institute: Common Toxicity Criteria version 2.0,1999.
5. Auletta JJ, O’Riordan MA, Nieder ML: Infections in children with cancer: a continued need for the comprehensive physical examination. J Pediatr Hematol Oncol. 1999 Nov-Dec;21(6):501-8.
6. Fleischhack G, Kambeck I, Cipic D, Hasán C, Bode U.: Procalcitonin in paediatric cancer patients: its diagnostic relevance is superior to that of C-reactive protein, interleukin 6, interleukin 8, soluble interleukin 2 receptor and soluble tumour necrosis factor receptor II. Br J Haematol. 2000 Dec;111 (4):1093-102.
7. Kitanovski L, Jazbec J, Hojker S, Gubina M, Derganc M.: Diagnostic accuracy of procalcitonin and interleukin-6 values for predicting bacteremia and clinical sepsis in febrile neutropenic children with cancer. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2006 Jun;25(6):413-5.
8. Fleischhack G, Cipic D, Juettner J, Hasán C, Bode U.: Procalcitonin-a sensitive inflammation marker of febrile episodes in neutropenic children with cancer. Intensive Care Med. 2000 Mar;26 Suppl 2:S202-11.
9. Renoult, E, Buteau, C, Turgeon, N, et al. Is routine chest radiography necessary for the initial evaluation of fever in neutropenic children with cancer? Pediatr Blood Cancer 2004; 43:224.

10. Hughes, WT, Armstrong, D, Bodey, GP, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34:730.
11. Prevention and treatment of cancer-related infections. In: National Comprehensive Cancer Network® NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology TM. (Co-chairs: Segal BH, Baden LR.) 2008.V.1, www.nccn.org.
12. Drgona L, Paul M, Bucaneve G et al.: The need for aminoglycosides in combination with betalactams for high-risk, febrile neutropaenic patients with leukaemia. *Eur J Cancer* 2007;Suppl.5:13-22.
13. Walsh, TJ, Roidides, E, Groll, AH, et al. Infectious complications in pediatric cancer patients. In: Principles and Practice in Pediatric Oncology, 5th ed, Pizzo, PA, Poplack, DG (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2006. p.1269.
14. Ramphal, R, Bolger, M, Obion, DJ, et al. Vancomycin is not an essential component of the initial empiric treatment regimen for febrile neutropenic patients receiving ceftazidime: A randomized prospective study. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:1062.
15. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. *J Infect Dis* 1991; 163:951.
16. Feld, R. Vancomycin as part of initial empirical antibiotic therapy for febrile neutropenia in patients with cancer: Pros and cons. *Clin Infect Dis* 1999; 29:503.
17. Singh-Naz, N, Sleemi, A, Pikis, A, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* colonization in children. *J Clin Microbiol* 1999; 37:413.
18. Mermel, LA, Allon, M, Bouza, E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1.
19. Michael Rybak, Ben Lomaestro, John C. Rotschafer, Robert Moellering Jr., William Craig, Marianne Billeter, Joseph R. Dalovisio, Donald P. Levine: Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patient: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Disease Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm*. 2009; 66:82-98.
20. Klastersky J; Paesmans M; Rubenstein EB; Boyer M; Elting L; Feld R; Gallagher J; Herrstedt J; Rapoport B; Rolston K; Talcott J: The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000 Aug;18(16):3038-51.
21. Klaassen, RJ, Goodman, TR, Pham, B, Doyle, JJ. „Low-risk” prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 2000; 18:1012.
22. Lucas, KG, Brown, AE, Armstrong, D, et al. The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. *Cancer* 1996; 77:791.
23. Rackoff, WR, Gonin, R, Robinson, C, et al. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 1996; 14:919.
24. Alexander, SW, Wade, KC, Hibberd, PL, Parsons, SK. Evaluation of risk prediction criteria for episodes of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24:38.
25. Mustafa, MM, Aquino, VM, Pappo, A, et al. A pilot study of outpatient management of febrile neutropenic children with cancer at low risk of bacteremia. *J Pediatr* 1996; 128:847.
26. Mullen, CA, Petropoulos, D, Roberts, WM, et al. Outpatient treatment of fever and neutropenia for low risk pediatric cancer patients. *Cancer* 1999; 86:126.
27. Aquino, VM, Buchanan, GR, Tkaczewski, I, Mustafa, MM. Safety of early hospital discharge of selected febrile children and adolescents with cancer with prolonged neutropenia. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28:191.
28. Bash, RO, Katz, JA, Cash, JV, Buchanan, GR. Safety and cost effectiveness of early hospital discharge of lower risk children with cancer admitted for fever and neutropenia. *Cancer* 1994; 74:189.
29. Lehrnbecher, T, Stanescu, A, Kuhl, J. Short courses of intravenous empirical antibiotic treatment in selected febrile neutropenic children with cancer. *Infection* 2002; 30:17.
30. Shenep, JL, Flynn, PM, Baker, DK, et al. Oral cefixime is similar to continued intravenous antibiotics in the empirical treatment of febrile neutropenic children with cancer. *Clin Infect Dis* 2001; 32:36.
31. Paganini, H, Gomez, S, Ruvinsky, S, et al. Outpatient, sequential, parenteral-oral antibiotic therapy for lower risk febrile neutropenia in children with malignant disease: a single-center, randomized, controlled trial in Argentina. *Cancer* 2003; 97:1775.
32. Ammann, RA, Simon, A, de Bont, ES. Low risk episodes of fever and neutropenia in pediatric oncology: Is outpatient oral antibiotic therapy the new gold standard of care?. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45:244.
33. Kassa Cs, Sinkó J, Kállay K, Kertész A, Konkoly Thege M, Kriván G: Prevalence of multiresistant pathogens in surveillance and clinical isolates from patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation in Hungary: a single-center experience. EBMT 2009 Annual Meeting, Göteborg
34. Wagner, ML, Rosenberg, HS, Fernbach, DJ, Singleton, EB. Typhlitis: a complication of leukemia in childhood. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1970; 109:341.
35. Pizzo, PA, Walsh, TJ. Fungal infections in the pediatric cancer patient. *Semin Oncol* 1990; 17:6.
36. Marchetti O, Cordonnier C, Calandra T: Empirical antifungal therapy in neutropaenic cancer patients with persistent fever. *Eur J Cancer* 2007;Suppl.5:32-42.
37. Walsh, TJ, Pappas, P, Winston, DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002; 346:225.
38. Walsh, TJ, Finberg, RW, Arndt, C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340:764.

39. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D et al: Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-35.
40. De Pauw BE, Walsh TJ, Donnelly JP et al.: Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813-21.
41. Thomas KE, Owens CM, Veys PA, Novelli V, Costoli V.: The radiological spectrum of invasive aspergillosis in children: a 10-year review. *Pediatr Radiol*. 2003 Jul;33(7):453-60. Epub 2003 May 9.
42. Nurzyńska-Flak J, Zawitkowska-Klaczynska J, Kowalczyk JR.: The radiologic diagnosis of invasive fungal infections in neutropenic children. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med*. 2004;59(2):184-8.
43. Kassa Csaba, Kállay Krisztián, Sinkó János, Járny Balázs, Benyó Gábor, Tóth Ágnes, Goda Vera, Újhelyi Enikő, Faggyas Attila, Kriván Gergely: Invazív diagnosztikai eljárások szerepe őssejt-transzplantált betegek súlyos infekcióinak felismerésében és helyes kezelésében. A Magyar Infektológiai és Klinikai Mikrobiológiai Társaság 2009. évi Kongresszusa.
44. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW et al: Treatment of Aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327-60.
45. Cordonnier C, Pautas C, Maury S et al.: Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2009;48:1042-51.
46. Karlsson MO, Lutsar I, Milligan PA: Population Pharmacokinetic Analysis of Voriconazole Plasma Concentration Data from Pediatric Studies. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Mar, 2009, p. 935-944.
47. Bucaneve G, Castagnole E, Viscoli C et al.: Quinolone prophylaxis for bacterial infections in afebrile high-risk neutropenic patients. *Eur J Cancer* 2007;Suppl.5:7-12.
48. Schaad UB, abdu Salam M, Aujard Y, et al: Use of Fluoroquinolones in Pediatrics: Consensus Report of an International Society of Chemotherapy Commission. *Pediatr Infect Dis J*, 1995,14(1):1-9.
49. Gubbins PO, Krishna G, Sansone-Parsons A: Pharmacokinetics and Safety of Oral Posaconazole in Neutropenic Stem Cell Transplant Recipients. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006,50(6):1993-9.
50. Sung, L, Nathan, PC, Lange, B, et al. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor decrease febrile neutropenia after chemotherapy in children with cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2004; 22:3350.
51. Schaison, G, Eden, OB, Henze, G, et al. Recommendations on the use of colony-stimulating factors in children: Conclusions of a European panel. *Eur J Pediatr* 1998; 157:955.
52. Lehrnbecher, T, Welte, K. Haematopoietic growth factors in children with neutropenia. *Br J Haematol* 2002; 116:28.
53. Ozkaynak, MF, Krailo, M, Chen, Z, Feusner, J. Randomized comparison of antibiotics with and without granulocyte colony-stimulating factor in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45:274.
54. Heussner, P, Haase, D, Kanz, L, et al. G-CSF in the long-term treatment of cyclic neutropenia and chronic idiopathic neutropenia in adult patients. *Int J Hematol* 1995; 62:225.
55. Jayabose, S, Tugal, O, Sandoval, C, et al. Recombinant human granulocyte colony stimulating factor in cyclic neutropenia: Use of a new 3-day-a-week regimen. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994; 16:338.
56. Hammond, WP 4th, Price, TH, Souza, LM, Dalé, DC. Treatment of cyclic neutropenia with granulocyte colony-stimulating factor. *N Engl J Med* 1989; 320:1306.
57. Bonilla, MA, Dalé, D, Zeidler, C, et al. Long-term safety of treatment with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (r-metHuG-CSF) in patients with severe congenital neutropenias. *Br J Haematol* 1994; 88:723.
58. Vincze Diána, Kriván Gergely, Kállay Krisztián: Neutropéniás gyermekek lázas epizódjainak prognosztikai tényezői. TDK Konferencia, SE, Budapest, 2010.
59. Carcillo JA, Fields I: Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med*, 30, 1365-1378, 2002
60. European Resuscitation Council: European Pediatric Life Support Course Manual, 3rd Edition, 2006
61. Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A: Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA*; 266:1242-1245,1991
62. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, et al: Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics*; 112:793-799,2003
63. Dung NM, Day NP, Tam DT, et al: Fluid replacement in dengue shock syndrome: A randomized, double-blind comparison of four intravenous-fluid regimens. *Clin Infect Dis*; 29:787-794,1999
64. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008; *Crit Care Med*. 36(1):296-327,2008
65. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al: Duration of hypotension prior to initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 34:1589-1596,2006
66. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004

A szakmai irányelv érvényessége: 2014. június 30.