

# Crohn-beteg gyermekek infiximabkezelésének kezdeti tapasztalatai hazánkban

VERES GÁBOR DR.<sup>1\*</sup> ■ SZABÓ DOLÓRESZ OH.<sup>1\*</sup> ■ VÁRKONYI ÁGNES DR.<sup>2</sup>  
TARI BEÁTA DR.<sup>2</sup> ■ POLGÁR MARIANNE DR.<sup>3</sup> ■ B. KOVÁCS JUDIT DR.<sup>4</sup>  
HORVÁTH ÁGNES DR.<sup>5</sup> ■ TOMSITS ERIKA DR.<sup>6</sup> ■ TOKODI ISTVÁN DR.<sup>7</sup>  
BODÁNSZKY HEDVIG DR.<sup>1</sup> ■ DEZSŐFI ANTAL DR.<sup>1</sup> ■ SZAKOS ERZSÉBET DR.<sup>8</sup>  
VASS NOÉMI DR.<sup>2</sup> ■ RUSZINKÓ VIKTÓRIA DR.<sup>9</sup> ■ KOVÁCS MÁRTA DR.<sup>9</sup>  
MÜLLER KATALIN ESZTER DR.<sup>1</sup> ■ ARATÓ ANDRÁS DR.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,  
Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekkegészségügyi Központ, Szeged

<sup>3</sup>Heim Pál Gyermekkorház, Madarász utcai kirendeltsége, Budapest

<sup>4</sup>Heim Pál Gyermekkorház, Budapest

<sup>5</sup>Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház Nonprofit Zrt., Veszprém

<sup>6</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>7</sup>Fejér Megyei Szent György Kórház, Újszülött-, Csecsemő- és Gyermekosztály, Székesfehérvár

<sup>8</sup>Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház és Egyetemi Oktatókórház, Miskolc

<sup>9</sup>Petz Aladár Megyei Oktatókórház, Csecsemő- és Gyermekosztály, Győr

A terápiarezisztens, súlyos Crohn-beteg gyermekek kezelésére új lehetőséget nyújt az antitumor nekrozis-faktor- $\alpha$ -terápia (infiximab). Jelen vizsgálat célja az infiximabterápia hatékonyságának, mellékhatásainak felmérése hazánkban, a gyógyszer gyermekgyógyászati alkalmazásának engedélyezésétől a 2008. december 31-ig terjedő időszakban. A vizsgált periódusban országosan 23 gyermek részesült infiximabkezelésben. Az indukciós terápia során a betegek 5 mg/ttkg infiximabot kaptak a 0., a 2. és a 6. héten, ahol meghatároztuk a betegség aktivitását jelző mutatót (pediatric Crohn disease activity index). Az infiximabkezelés során kedvező terápiás választ 18 betegnél (81,8%) tapasztaltunk, teljes remisszióba 13 gyermek került (59,1%). A számításokat 22 beteg adatai alapján végeztük. A kezelés 6. hetére a fistulák 70%-a bezárult. A gyógyszerrel összefüggésbe hozható akut infúziós reakció 2 betegnél jelentkezett, egy másik esetben anaphylaxiás reakció alakult ki. Késői mellékhatás három gyermeknél jelentkezett. A vizsgálatunkban részt vett, hagyományos terápiára rezisztens, súlyos Crohn-betegek döntő többségénél az indukciós infiximabterápia hatásosnak bizonyult.

**Kulcsszavak:** infiximab, Crohn-betegség, gyermekkor, aktivitási index

## Analysis of infiximab treated pediatric patients with Crohn disease in Hungary

Infiximab, the chimeric antibody to tumor necrosis factor-alpha, is indicated for medically refractory pediatric Crohn disease. Aim of our study was to examine the efficacy and side effects of infiximab therapy in Hungarian pediatric patients with Crohn disease since the authorisation of medicine for children to 31.12.2008. 23 children with refractory Crohn disease received infiximab during this period. Induction therapy with 5 mg/kg infiximab at weeks 0, 2, and 6 was introduced. 18 patients (81.8%) achieved clinical response, and 13 patients (59.1%) were in remission at the 6<sup>th</sup> week of the observation period. The evaluation was based on data of 22 children. Fistula closure rate was 70% at the 6<sup>th</sup> week. Two patients had acute infusion reaction, one had severe anaphylactic reaction after infiximab infusion. Chronic side effects were also observed in three cases. In our study infiximab induction therapy was effective in most pediatric patients with therapy refractory Crohn disease.

**Keywords:** infiximab, Crohn disease, pediatric, activity index

(Beérkezett: 2009. december 3.; elfogadva: 2009. december 21.)

\*Mindketten egyforma szerepet vállaltak a közlemény megírásában, ezért mindkettőjüköt megilleti az első szerzői cím.

**Rövidítések**

CB = Crohn-beteg; IFX = infliximab; pc = percentilis tartomány 25–75; PCDAI = pediatric Crohn's disease activity index; REACH = Randomized, multicenter, open-label study to evaluate the safety and efficacy of anti-TNF-alpha chimeric monoclonal antibody in pediatric subjects with moderately-to-severely active Crohn disease; TNF- $\alpha$  = tumornekrózis-faktor- $\alpha$

Prospektív hazai adatok alapján a gyermekkori Crohn-betegség incidenciája  $3,8/10^5$ , amely megegyezik az európai és az észak-amerikai megbetegedések magas számával [1]. A terápiarezisztens, súlyos betegek kezelése nem megoldott. Új lehetőséget jelent az immunmoduláns, antitumornekrózis-faktor- $\alpha$  (anti-TNF- $\alpha$ ) terápia: az infliximab (IFX).

Az IFX egy kiméra IgG1 monoklonális antitest, amely 75%-ban humán, 25%-ban egérkomponensű. Specifikusan kötődik a humán szolúbilis TNF- $\alpha$ -hoz, emellett indukálja az aktivált T-sejtek apoptózisát, amely az egyik legfontosabb hatásának bizonyult [2, 3, 4, 5, 6].

Továbbá gátolja a lipopoliszacharidok által aktivált macrophagok interleukin-1-termelését. Hatásai közé tartozik az antitestdependens citotoxicitás [6] és egyes adhéziós molekulák gátlása is [7, 8].

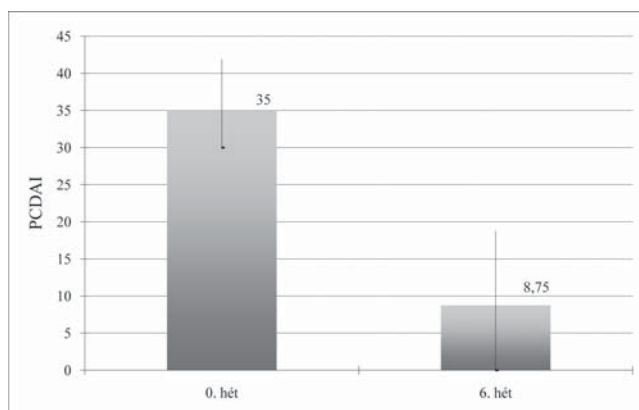
Az első IFX-kezelést 1993-ban végezték egy 13 éves Crohn-beteg (CB) leánynál. Ezt követően 1998-ban engedélyezték a gyógyszert az Amerikai Egyesült Államokban CB-felnőttek, majd 2006 májusában gyermekek számára. Az Európai Unió országaiban 2007 márciusa óta érhető el 6 évesnél idősebb CB-gyermekek kezelésére.

A gyermekkori Crohn-betegség aktivitásának jellemzésére használt mutató a pediatric Crohn's disease activity index (PCDAI), amely egy maximum 100-as értékű pontrendszer alapján méri fel a betegek állapotát (1. táblázat) [9].

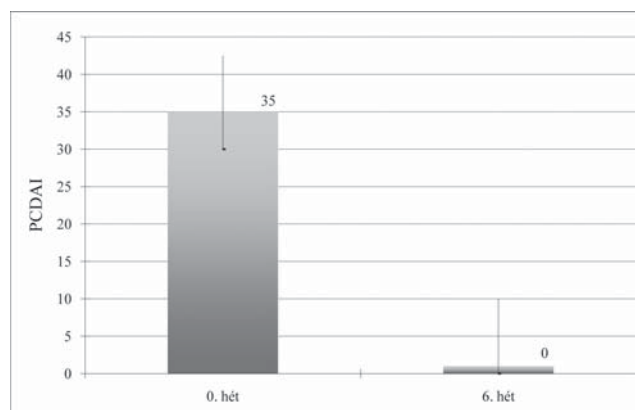
Jelen tanulmányunkban az infliximab hatásosságát és mellékhatásait elemeztük CB-gyermekekben, továbbá azt vizsgáltuk, hogy a PCDAI változása mennyire tükrözi a betegek állapotának tényleges változását.

1. táblázat | A PCDAI (pediatric Crohn's disease activity index) számítás menete

1. Anamnézis		3. Fizikális vizsgálat	
<i>Hasfájás:</i>		<i>Súlyfejlődés:</i>	
Nincs	0 pont	Megfelelő gyarapodás:	0 pont
Enyhe, aktivitást nem zavar	5 pont	Súlyállás, 1–9% Súlycsökkenés:	5 pont
Súlyosabb, aktivitást zavar	10 pont	Súlycsökkenés 10% vagy több:	10 pont
<i>Székletszám naponta:</i>		<i>Hossznövekedés elmaradása:</i>	
0–1-szer, nem véres:	0 pont	1 SD-nél kisebb:	0 pont
1–2-szer, kissé véres vagy 2–5-ször híg:	5 pont	1–2 SD között:	5 pont
Nagyobb mennyiségű vér vagy 6-nál több híg vagy éjjeli hasmenés:	10 pont	2 SD-nél nagyobb:	10 pont
<i>Gyermek általános állapota („well-being”):</i>		<i>Has tapintása:</i>	
Jól van, aktív:	0 pont	Nem érzékeny, terime nincs:	0 pont
Időnként rosszul van, aktivitás csökken:	5 pont	Érzékenység vagy terime, hasfájás nélkül:	5 pont
Gyengén van, kifejezett aktivitáscsökkenés:	10 pont	Érzékenység/hasfájás, tapintható terime:	10 pont
2. Laboratóriumi vizsgálatok		<i>Perirectalis elváltozás:</i>	
<i>Hematokrit:</i>		Nincs:	0 pont
34% fölött:	0 pont	1–2 alig váladékozó fistula:	5 pont
30–33% között:	2,5 pont	Aktív fistula, tályog:	10 pont
29% alatt:	5 pont	<i>Extraintestinalis manifesztáció:</i>	
<i>We (mm/h) vagy CRP (mg/l):</i>		(38,5 feletti láz minimum 3 napja, például arthritis, uveitis, erythema nodosum, pyoderma gangrenosum)	
20 alatt:	0 pont	Nincs:	0 pont
20–50 között:	2,5 pont	1 darab:	5 pont
50 fölött:	5 pont	Kettő vagy több:	10 pont
<i>Albumin (g/l):</i>		<i>Hyams és mtsai.</i> Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index, JPGN, 1991, 12, 439–447 alapján.	
35 fölött:	0 pont		
31–34 között:	5 pont		
30 alatt:	10 pont		



1. ábra | A PCDAI medián változása az infliximabterápia 0. hetétől a 6. hétre az összes kezelt betegben (gyulladásos és perianalis/colocutan formák) ( $p < 0,01$ ).



2. ábra | A PCDAI medián változása az infliximabkezelés 0. hetétől a 6. hétre a betegség gyulladásos formájában ( $p < 0,01$ )

## Betegek és módszer

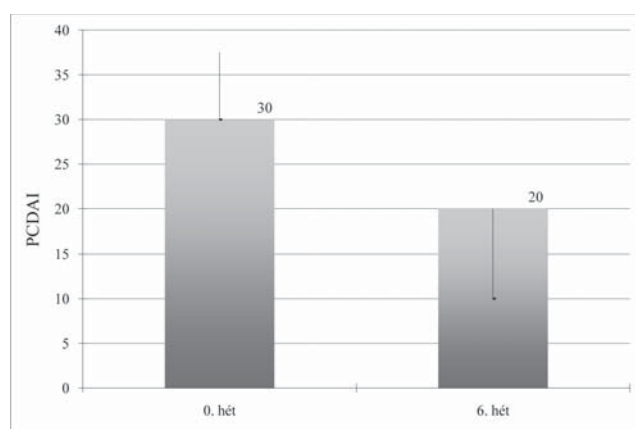
Hazánkban a gyermekkori Crohn-betegség IFX-kezelésének engedélyezésétől (2007. március) a 2008. december 31-ig terjedő időszakban országosan 23 súlyos, hagyományos terápiára rezisztens CB-gyermek részesült IFX-terápiában. A betegek az indukciós kezelés során protokoll szerint 5 mg/ttkg infliximabinfúziót kaptak a 0., a 2. és a 6. héten.

A terápia kezdetekor (0. hét) és a kezelés 6. hetében rögzítettük a betegek PCDAI-értékét. A nemzetközi megállapodás értelmében terápiás válasznak a PCDAI legalább 15 pontos csökkenését tekintettük a 0. hétről a 6. hétre [10]. A Crohn-betegség remissziójának a PCDAI 10, illetve ezen érték alá való csökkenését tartottuk. Felmértük továbbá, hogy milyen mértékben egyezett a kezelést követően a betegek állapota a PCDAI-értékkel. A kezelés hatékonyságán kívül rögzítettük a terápia kapcsán fellépő szövődeményeket is. Akutnak tekintettük a 24 órán belüli, későinek pedig az ezen túl jelentkező szövődeményt. A felmérésünkhöz szükséges országos adatokat részben prospektív, részben retrospektív módon gyűjtöttük össze.

Adataink nemparametrikus eloszlást mutattak, ezért a statisztikai számításokhoz a Wilcoxon-módszert használtuk. A szignifikanciaszintet  $p < 0,01$  értékben határoztuk meg.

## Eredmények

A vizsgálatban részt vett 23 CB-gyermek átlagéletkora 15 év (tartomány: 10,5–17,6 év), 12 leány, 11 fiúgyermek. Közülük 13-nál a betegség gyulladásos formáját, 10-nél pedig perianalis/colocutan típusú Crohn-betegséget észleltünk. A perianalis/colocutan csoportba tartozó betegek közül 5 beteg perianalis, 1 perivaginalis, retrovaginalis és perianalis, 1 ileocoecalis és periscrotalis, 1 colocutan fistulával (sipoly a colon ascendens és a hasfal között) rendelkezett. Egy gyermeknek perianalis fekélye, egy másiknak pedig perianalis fekélye és perianalis



3. ábra | A PCDAI medián változása az infliximabkezelés 0. hetétől a 6. hétre a betegség perianalis/colocutan formájában ( $p < 0,01$ )

fistulája is volt. A CB-gyermekek 0. héten meghatározott kiindulási PCDAI-mediánja 35 volt [percentilis tartomány 25–75 (pc) 30–41,9], amely a kezelés 6. hetére 8,75-ra csökkent (pc: 0–18,75) ( $p < 0,01$ ) (1. ábra). A terápia hatására jelentős javulás mutatkozott a medián értékében, amely jól megfelelt a betegek többségében észlelt állapotjavulásnak. Kedvező terápiás választ 18 betegnél (81,8%) tapasztaltunk (PCDAI-csökkenés  $\geq 15$ ). A 6. hétre 13 gyermek (59,1%) került remisszióba (PCDAI  $\leq 10$ ). A kezelés 4 esetben (18,2%) nem eredményezett kedvező terápiás választ (PCDAI-csökkenés  $< 15$ ). Egy betegnél nem állt rendelkezésre PCDAI-érték.

Vizsgálatunkban külön-külön is értékeltük az egyes betegségformák PCDAI alakulását a kezelést követően. A gyulladásos típusban szenvedő Crohn-betegek kiindulási PCDAI mediánja 35-ről (pc: 30–42,5) 0-ra (pc 0–10) csökkent a kezelés 6. hetére ( $p < 0,01$ ) (2. ábra). A perianalis/colocutan betegek PCDAI-mediánja a 0. héten meghatározott 30-ról (pc: 30–37,5) 20-ra (pc: 10–20) csökkent (3. ábra). Ebben a csoportban a PCDAI csökkenése szintén szignifikáns ( $p < 0,01$ ). Megjegyzésre érdemes, hogy három betegnél a kezelés

2. táblázat | Laborparaméterek változása az infliximabkezelés előtt (0. hét) és a 6. kezelési héten (pc: percentilis)

Laborparaméterek	Medián (pc 25–75) 0. hét	Medián (pc 25–75) 6. hét
Hematokrit (L/L)	0,33 (0,315–0,365)	0,34 (0,33–0,36)
CRP (mg/L)	15,5 (10,5–27,25)	3,5 (0,75–4)
Albumin (g/L)	39,5 (34,25–41,75)	42 (40,25–44,5)

hatására a fistulák többségének mérete csökkent, váladékozása mérséklődött, ugyanakkor a PCDAI értéke érdeklődésben nem javult. Egy 17 éves lánynál a 6 cm átmérőjű perianalis fekély 2,5 cm-rel kisebbedett, jelentősen javítva a beteg életminőségét, de a PCDAI nem változott. A másik, perianalis fekélyvel rendelkező gyermek esetében is javulást tapasztaltunk, az ő esetében a PCDAI is jelentősen csökkent a 6. hétre. A perianalis/colocutan csoportba tartozó betegek fistuláinak számát összesítve azt tapasztaltuk, hogy a kiindulási, összesen 20 darab fistulából a kezelés 6. hetére, vagyis két IFX-kezelést követően (0. és 2. heti) 14 darab (70%) teljesen záródott.

Javulás mutatkozott a betegek fizikális állapotában, aktivitásában, laboratóriumi paramétereiben is (hematokrit, CRP, szérumalbumin). Legnagyobb mértékben a CRP értéke változott (2. táblázat).

A gyógyszer mellékhatásaként két gyermeknél akut infúziós reakció, egy másiknál anaphylaxiás reakció alakult ki. Késői szövődményről három esetben számoltak be, két betegnél légúti infekció, másiknál az alkaron jelentkező bőrkiütés formájában.

## Megbeszélés

Kezdeti eredményeink szerint hazánkban a gyermekkori Crohn-betegségben alkalmazott IFX-kezelés jó terápiás választ eredményezett a hagyományos terápiára rezisztens betegekben. Az IFX betegeink többségében (81,8%) kedvező választ eredményezett, jelentősen javítva a betegek életminőségét. Teljes remisszióba a betegek több mint fele került (59,1%), míg 4 gyermeknél (18,2%) nem tapasztaltunk megfelelő terápiás választ. A kezelés 6. hetére a fistulák 70%-a bezárult.

Az IFX széles körű alkalmazásának gyermekkori engedélyezésében mérőkövető tekinthető REACH vizsgálatban 112 gyermek részesült IFX-terápiában a 0., a 2. és a 6. héten, 5 mg/ttkg adagban. A 10. heti állapotfelmérésnél 112 betegből 99 (88%) betegnél észleltek kedvező terápiás választ, és 66 (59%) beteg került remisszióba. A kedvezően reagáló betegeket a továbbiakban két csoportra osztották, az egyik csoport 8 hetente, a másik csoport 12 hetente részesült fenntartó kezelésben 46 héten keresztül. Az 54. héten készült állapotfelmérés alapján a 8 hetente adott IFX bizonyult hatékonyabbnak a 12 hetes ciklusú kezeléssel szemben [10].

A hazánkban végzett IFX-kezeléseknél a REACH felméréshez hasonlóan kedvező eredményeket láttunk.

A részletesebb elemzéskor azt láttuk, hogy a betegség gyulladáshoz vezető formájában a PCDAI-érték változása jobban követte a betegek állapotának változását, mint a perianalis/colocutan esetekben. Ez az eredményünk megerősíti a *Hyams és munkatársai* által közölt eredményt [11].

Egy *Cezard és munkatársai* által végzett vizsgálat szerint 16 perianalis típusú CB-gyermek összes fistulája záródott az első IFX-kezelést követő 90. napra [12]. Ezt a kiváló eredményt más felmérés nem tudta igazolni. Egy holland vizsgálatban 30 CB-s terápiás választ elemezték. Összesen 212 infúziós kezelést végeztek, az átlagos nyomon követés 25,3 hónap volt. Vizsgálatuk szerint a 13 refrakter, fistulával nem rendelkező gyermek közül 6 betegnél, a refrakter, fistulával rendelkező 16 gyermek közül 9 betegnél volt hosszú távú javulás a kezelés hatására. Egy gyermek metasztatikus Crohn-betegsége szintén javult az IFX-kezelést követően [13].

Adataink szerint a fistulák/colocutan formában a PCDAI nem követi hűen a betegek állapotjavulását, amennyiben a fistulához nem társul intestinalis gyulladás is. Ezekben az esetekben a fistulák számának csökkenése, záródási hajlama fontosabb állapotváltozási paraméter, mint a PCDAI változása. Ennek az a magyarázata, hogy a PCDAI 100 pontos rendszerében csupán 10 pontot számítunk aktív fistula-fistulák jelenlétére. Vagyis akinek 5 fistulájából 4 teljesen záródott, annak ugyanúgy 10 pontot számolunk, mint a kezelés előtti 5 aktív fistulák állapotára. Nyilvánvaló, hogy jelentős életminőségi javulást él meg egy gyermek, akinél a fistulák többsége záródott. Sajnos a felnőtt Crohn-betegek esetében használatos perianalis aktivitási index gyermekkorban nem alkalmas az adott állapot jellemzésére.

Mellékhatások vonatkozásában a hazai adatokat összesítve a 23 esetből két gyermeknél jelentkezett akut infúziós reakció, egy másik betegnél pedig anaphylaxiás reakció alakult ki. Késői szövődmény három betegnél lépett fel.

A REACH vizsgálatban nem számoltak be autoimmun betegségek kialakulásáról, daganatos elváltozásról, tuberculosisról. Fertőzőes megbetegedés gyakrabban fordult elő a 8 hetes kezelési ciklus esetén, mint a 12 hetesnél (74%, illetve 38%). Anaphylaxiás reakció két betegnél jelentkezett, infúziós reakció pedig 18 gyermeknél fordult elő [10].

A *Stephens és munkatársai* által készített retrospektív vizsgálatban 82 betegen 432 IFX-kezelést végeztek, ebből 23 esetben jelentkezett infúziós reakció (5,3%). Három betegnél alakult ki herpes zoster fertőzés, egy betegnél pedig *Listeria monocytogenes* meningitis. Késői hiperszenzitív reakciót és malignus megbetegedést nem tapasztaltak [14]. Betegeinknél ilyen kórképek nem jelentkeztek, de a hosszú távú nyomon követés elengedhetetlen, hiszen irodalmi adatok szerint az IFX-terápia és az azathioprin együttes adása a hepatosplenikus T-sejtes lymphoma kialakulásának kockázati tényezője [15, 16].

Eredményeink alapján elmondható, hogy a terápiarezisztens, súlyos CB-gyermekekben az IFX-terápia számos esetben sikeresen alkalmazható. A betegség aktivitási indexének változása a gyulladásos formában jól tükrözte a kezelés hatékonyságát, míg a perianalis/colocutan formában jóval kevésbé. Az indukciós kezeléssel kapcsolatos mellékhatások száma nem volt magas, de a betegek hosszú távú nyomon követése nagy jelentőséggel bír.

## Irodalom

- [1] Veres G., Arato A., B. Kovács J. és mtsai: A magyarországi gyermekkori gyulladásos bélbetegségek (IBD) regiszterének első éves (2007) elemzése. *Gyermekgyógyászat*, 2008, 59, 282–287.
- [2] Ardizzone, S., Bianchi Porro, G.: Inflammatory bowel disease: new insights into pathogenesis and treatment. *J. Intern. Med.*, 2002, 252, 475–496.
- [3] Veres, G., Baldassano, R. N., Mamula, P.: Infliximab therapy in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Drugs*, 2007, 67, 1703–23.
- [4] Begue, B., Wajant, H., Bambou, J. C. és mtsai: Implication of TNF-related apoptosis-inducing ligand in inflammatory intestinal epithelial lesions. *Gastroenterology*, 2006, 130, 1962–1974.
- [5] Veres G., Miheller P.: Infliximab alkalmazása gyermekkori és felnőttkori Crohn-betegségben. *Eur. J. Gastroent. Hepat.* (magyar kiadás), 2008, 12, 1–9.
- [6] DI Sabatino, A., Ciccocioppo, R., Cinque, B. és mtsai: Defective mucosal T cell death is sustainably reverted by infliximab in a caspase dependent pathway in Crohn's disease. *Gut*, 2004, 53, 70–77.
- [7] Danese, S., Sans, M., Fiocchi, C.: Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmun Rev.*, 2004, 3, 394–400.
- [8] Danese, S., Sans, M., Scaldaferrri, F. és mtsai: TNF-alpha blockade down-regulates the cd40/cd40l pathway in the mucosal microcirculation: a novel anti-inflammatory mechanism of infliximab in Crohn's disease. *J. Immunol.*, 2006, 176, 2617–2624.
- [9] Hyams, J. S., Ferry, G. D., Mandel, F. S. és mtsai: Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1991, 12, 439–474.
- [10] Hyams, J., Crandall, W., Kugathasan, S. és mtsai: Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*, 2007, 132, 863–873.
- [11] Hyams, J., Markowitz, J., Otley, A. és mtsai: Evaluation of the pediatric Crohn disease activity index: a prospective multicenter experience. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2005, 41, 416–421.
- [12] Cezard, J. P., Nouaili, N., Talbotec, C. és mtsai: A prospective study of the efficacy and tolerance of a chimeric antibody to tumor necrosis factors (remicade) in severe pediatric Crohn disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2003, 36, 632–636.
- [13] DE Ridder, L., Escher, J. C., Bouquet, J. és mtsai: Infliximab therapy in 30 patients with refractory pediatric crohn disease with and without fistulas in the Netherlands. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2004, 39, 12–4.
- [14] Stephens, M. C., Shepanski, M. A., Mamula, P. és mtsai: Safety and steroid-sparing experience using infliximab for Crohn's disease at a pediatric inflammatory bowel disease center. *Am. J. Gastroenterol.*, 2003, 98, 104–111.
- [15] Mackey, A. C., Green, L., Liang, L. C. és mtsai: Hepatosplenic T-cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2007, 44, 265–267.
- [16] Thayu, M., Markowitz, J. E., Mamula, P. és mtsai: Hepatosplenic T-cell lymphoma in an adolescent patient after immunomodulator and biologic therapy for Crohn disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2005, 40, 220–222.

(Veres Gábor dr.,  
Budapest, Bókay J. u. 53., 1083  
e-mail: vergab@gyerl.sote.hu)

Budapesti gyermekorvosi praxis eladó. – Telefon: +36-20-518-4355