

## Személyre szabott gyógyítás gyermekkorban – a genomika tükrében

**Szepesváry Eszter dr., Németh György dr.**

Magyar Személyre Szabott Medicina Társaság

LEVELEZÉSI CÍM:

Németh György dr.

1103 Budapest, Gyömrői u. 32.

E-posta: gy.nemeth@richter.hu

**ÖSSZEFOGLALÁS** A közleményben a századforduló genomikai ismereteinek tükrében közelítjük meg a személyre szabott gyógyítás iránti igényt, és annak elvét. Az egyén genetikai információjának a klinikai döntéshozatalba történő integrálása révén lehetőség nyílik hatékony és biztonságos terápia alkalmazására. Ezen szemléletmód a gyermekgyógyászatban is nagy jelentőségű, de a gyermekkorban használható eljárások klinikai vizsgálatokkal történő validálása nehéz, ugyanakkor a felnőttkori adatok gyermekekre történő adaptációja is csak speciális szempontok mérlegelése mellett lehetséges. A limitációk ellenére a személyre szabott gyógyításban rejlő lehetőség ebben az életkorban is nagy – a lehetséges alkalmazás főbb irányvonalait a gyermekkardiológia területéről vett példákkal szemléltetjük.

**KULCSSZAVAK** személyre szabott orvoslás, gyermekkor, genomika, fenotípusos változékonyság

### Bizonyítékokon alapuló orvoslás és egyéni variabilitás

Napjainkra az orvosi gondolkodásban elfogadottá vált a bizonyítékokon alapuló orvoslás eredményeinek integrálása a klinikai döntéshozatalba. Ez a szemlélet a terápia hatékonyságát, a mellékhatásokkal kapcsolatos megfigyeléseket nagy egyényszámú betegpopuláció, prospektív, randomizált és kontrollált klinikai vizsgálatai alapján statisztikailag elemzi, ezáltal mérsékelve az eseti megfigyelésekből adódó szubjektív értékelés esetleges torzító hatásait. A hatékonyság és biztonságosság tekintetében megnyilvánuló valódi terápiás igényt azonban ez a megközelítés sem elégíti ki teljességgel, hisz egy adott betegcsoportban az igazoltan hatásosnak mondott gyógykezelések nem mindenkinél egyformán hatékonyak, illetve ugyanazon terápia mellett is egyesekben előfordulnak nem kívánt mellékhatások, míg másokban nem. Az egyének közti variabilitás, azaz a populáción belüli fenotípusos változékonyság okainak megértésében jelentős előrelépések történtek a századforduló genetikai, genomikai kutatásai révén, melyek közvetten egy újfajta orvosi megközelítési mód kialakulásához is hozzájárultak.

### Genetikai kutatások a századfordulón

A humán genom projekt 2003-as teljesítése óta a genetikában végbement egy technológiai forradalom, melyre a miniaturizálás, automatizálás és a DNS nagy teljesítményű analízise volt jellemző. Nagy sűrűségű array-k/microchipek, illetve új ge-

nerációs szekvenálási technológiák alkalmazása révén a genotípus-meghatározás időigénye és költségei jelentősen csökkentek, és a metodikák szélesebb körben is elérhetővé váltak (1). Mindez lehetőséget teremtett arra, hogy az egész genom (és az ebből származtatható további rendszerek, mint epigenom, proteom, metabolom) működését hálózatszinten és előzetes hipotézis felállításától mentesen lehessen tanulmányozni. Az ily módon nyert információ alapján közelebb kerülhettünk a genom fiziológiájának megértéséhez, és egyben vizsgálhatóvá váltak az emberiséget legnagyobb mértékben érintő gyakori, poligénes, multifaktoriális megbetegedések genetikai alapjai is.

A 3 billió (4 különböző bázis által alkotott) bázispárból felépülő humán genom kb. 1,5%-a kódol fehérjéket (2, 10). A genom fennmaradó, nem-fehérjét kódoló része az ez idáig ismeretlen funkciójú vagy evolúciós relikviáknak gondolt szekvenciák mellett átíródó pszeudogéneket és igen fontos szabályzó régiókat tartalmaz (3). A pszeudogének olyan eredendően fehérjét kódoló szekvenciák, melyek – beépülő mutációk vagy mRNS retrotranszpozíciója révén – elvesztették eredeti funkciójukat. A közel 24 000 fehérjét kódoló gén mellett kb. 14 000 pszeudogént feltételeznek, melyek közül, érdekes módon, kb. 900 átíródik (fehérjét nem-kódoló RNS-be (non-coding RNA). Az ncRNS-eknek számos fajtája vált ismertté (miRNA, piRNA, lincRNA, IncRNA), melyek a génextpresszió szabályozásában játszanak szerepet – pl. befolyásolják a mRNS transzlációját vagy a kromatinállomány transzkripcióhoz való hozzáférhetőségét. A gének expresszióját ezen kívül még számos, egyéb mechanizmus is szabályozza – pl. a

transzkripciót gátló DNS-metiláció, a nukleoszomális hisztonok poszttranszlációs modifikációja, illetve az átíródást módosító kromoszóma konformációváltozások.

A humán genom szerkezetének feltérképezése során nyert információ (pl. az emberi populációban a genom szekvenciája 99%-ban azonos, illetve a fehérjét kódoló gének száma viszonylag csekély) és a génátíródást szabályzó mechanizmusok összetettsége rávilágított arra, hogy a biológiai komplexitás és a fenotípusos változékonyság nemcsak a génkészlet nagyságában, hanem a génexpresszió környezeti és genetikai tényezők által is befolyásolt szabályzási mechanizmusainak sokrétűségében rejlik.

### Humán genetikai variáció és a betegségek asszociációs analízise

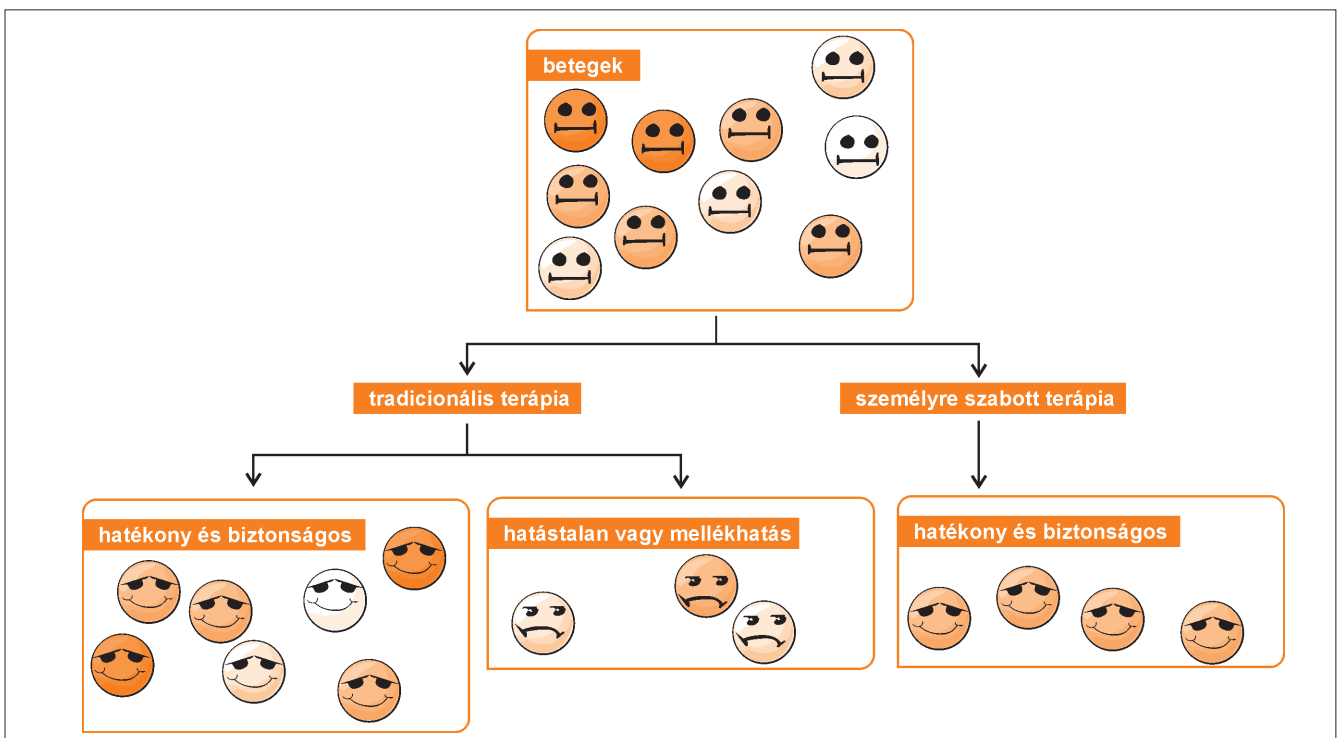
A humán genom szekvenciájában megfigyelt variációk egy vagy több bázispárra terjedhetnek ki. A ritka, és egy adott fehérje működését közvetlenül megváltoztató szekvenciaváltozásokat mutációknak, míg a populáció legalább 1%-át érintő, gyakoribb eltéréseket polimorfizmusoknak nevezzük. Egy bázispár felcserélődésével járó polimorfizmus az ún. egy pontos nukleotid polimorfizmus (SNP), míg egy rövidebb szakasz duplikációja vagy deléciója az ún. kópiaszám variáció (CNV). Az SNP-k leggyakrabban intronokban vagy intergenikus régiókban helyezkednek el, aminosav-

kódot csak a legritkább esetben (0,12–0,17%) változtatnak meg. A betegséghez asszociált SNP-k 80%-a a nem kódoló genomban található.

Egy beteg és egy egészséges szubpopuláció variációinak elemzése során (teljes genom asszociációs vizsgálat, GWAS) a betegséghez köthető jellegek (SNP, CNV) elméletileg azonosíthatók, ha azok szignifikánsan nagyobb számban fordulnak elő betegekben, mint egészségesekben. A betegséghez köthető genetikai variáns a kérdéses kórképet befolyásolhatja (pl. egy bizonyos gén expressziójának módosítása által), vagy a hozzá kapcsolt és a vele együtt öröklődő DNS szekvencia magának a betegségnek az oka is lehet (4).

### Személyre szabott gyógyítás

A kutatásban alkalmazott hipotézismentes és rendszerszintű megközelítés, valamint az ezt lehetővé tevő technológiai fejlődés nyújtotta eredmények révén a betegségekről alkotott képünk finomult: új molekuláris utak, új betegségspecifikus gyógyszer-támadáspontok, egyéni vulnerabilitást, illetve gyógyszer-metabolizmust magyarázó génpolimorfizmusok kerültek felismerésre. Az egy betegségnek gondolt tünetegyüttesek mögött húzódó variabilitás és heterogenitás megértése, valamint a biztonságosabb és hatékonyabb terápia iránti igény paradigma-váltáshoz vezetett, mely a személyre szabott gyógyítást helyezte előtérbe.



1. ábra: Nem minden beteg egyforma



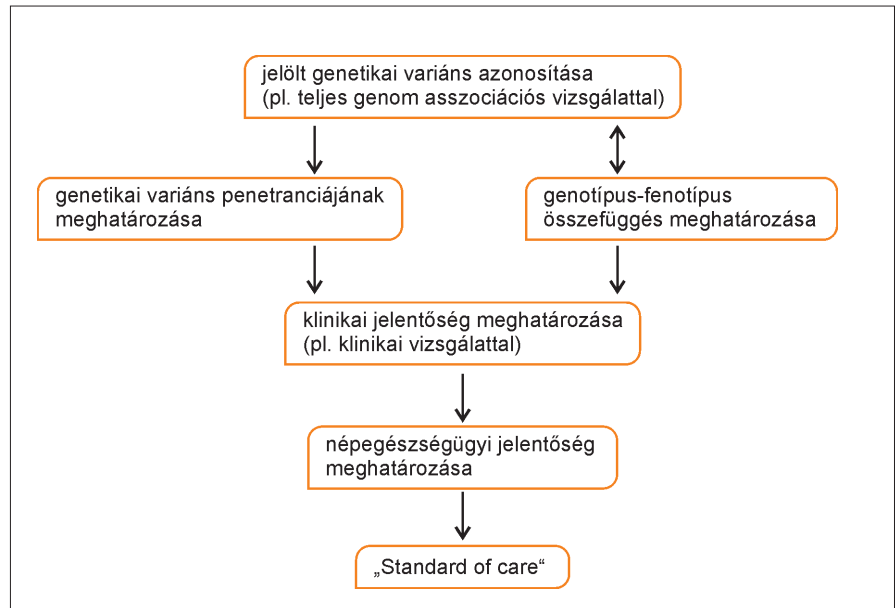
Tulajdonképpen az orvosok évszázadokon át gyakorolták intuitív és tapasztalati módon a „személyre szabott” gyógyítást, beépítve az individuális, pszichoszociális, családi és környezeti tényezőket is az orvosi döntéshozatalba, de modern értelemben a személyre szabott orvoslás a beteg genomikai információjának integrálását jelenti a mindennapi orvosi gyakorlatba. Ennek segítségével elméletileg egy adott betegségre való egyéni hajlam pontosabban megállapítható, és ezáltal a prevenció hatékonysága növelhető. Egy már kialakult betegség esetén pedig – a rizikóstratifikációba épített genetikai elem által – a diagnózis pontosítható vagy a terápiás válasz jobban előre jelezhető – így lehetőség nyílik célzott és optimális, azaz hatékony és biztonságos terápia megválasztására (1. ábra). Jelenleg az újfajta szemlélet előnye egyben a nehézsége is, hiszen az egészségügyi ellátás individuális és genomikai alapon történő javítása érdekében a rendelkezésre álló genetikai információt helyesen kell értelmezni és megfelelően kell alkalmazni, és ez napjaink kihívása (2. ábra).

### A személyre szabott gyógyítás gyermekgyógyászati vonatkozásai

A sokat emlegetett „a gyermek nem kicsi felnőtt” elve esetünkben sincs másként: a genotípus-vezérelt klinikai döntéshozatal területén nyert felnőtt tapasztalatok csak bizonyos szempontok mérlegelése és óvatos interpretálás mellett vonatkoztathatók gyermekekre.

Gyermekekben – az egyének közti genetikai variabilitáson túlmenően – a fejlődés során végbemennő genetikai változásokat is figyelembe kell venni. A fizikai növekedéssel és a kognitív fejlődéssel párhuzamosan a farmako-genetikai útvonalakat érintő enzim- és transzportrendszerek ontogenezise is lejátsszódik, mely életkortól függően változó aktivitásban nyilvánulhat meg (5, 6).

Egy optimális gyógyszeradag megállapításánál így nem feltétlenül elég a felnőttkori adatok alapján pl. egy gyenge metabolizmust okozó allél ismerete (pl. simvastatin esetén az OATP1B1 transzporter fehérjét kódoló SLCO1B1 gén allél-variációja: rs4149056), az adott genetikai variáns életkorral járó expressziós változását is érdemes figyelembe venni (7).



2. ábra: Farmakogenomikai kutatásokról a klinikai gyakorlatig

Egyes gyermekgyógyászati kórképeknek nincs felnőttkori megfelelőjük (pl. újszülöttkori perzisztáló pulmonalis hypertonia, bronchopulmonalis dysplasia), vagy a betegség prevalenciája gyermekkorban jelentősen nagyobb (pl. akut lymphoid leukaemia, neuroblastoma, Kawasaki-betegség esetén). Számos gyógyszer mellékhatás is gyakoribb vagy jellegzetesen csak gyermekeknél jelentkezik (pl. újszülöttekben a nyitott Botallo-vezeték zárása céljából adott nemszteroid gyulladáscsökkentők esetleges bélperforációt okozó hatása felnőtteknél extrém ritás). Ilyen esetekben a felnőttkori farmakogenomikai ismeretek extrapolálása helyett az adott gyermekpopulációban elvégzett specifikus klinikai vizsgálatok látszanak célravezetőbbnek (5-7).

Ideális esetben prospektív, randomizált és kontrollált klinikai vizsgálatok alapján állapítható meg, hogy a genotípus ismerete által módosított terápia javítja-e a kimenetelt vagy nem. Széleskörű gyermekkorban alkalmazás csak megfelelően tervezett és kivitelezett klinikai vizsgálatban hatékonyak és biztonságosnak talált terápia esetén történhet. A személyre szabott orvoslásban is mérvadónak tartott randomizált kontrollált vizsgálatok azonban sokszor nehezen kivitelezhetőek gyermekpopulációkban – többek között a korlátozott esetszám, a mérhető és jelentőséggel bíró végpontok hiánya (mortalitás, szignifikáns gyógyszer mellékhatás), valamint a felnőtt vizsgálatokból nyerhető limitált gyermekkorban adatok, vagy a megfelelő kontrollcsoport kialakításának nehézsége miatt (7).

Mindezen extrapolálási, biostatistikai és etikai nehézségek ellenére a genomika eredményeit a személyre szabott orvoslás részeként érdemes és



szükséges gyermekkorban is alkalmazni. Jelenleg számos, gyermekek gyógyításával foglalkozó szakterületen már megfigyelhetők ilyen irányú tendenciák, elsősorban a hematoonkológia és az autoimmun megbetegedések területén, de a gyakori, multifaktoriális és poligénes betegségek körében (pl. asthma, elhízás) vagy a neonatológiában is. A gyermekgyógyászathoz speciálisan kötődő területeken pedig a személyre szabott gyógyításnak különösen nagy perspektívája lehet. Ilyen a praenatalis és újszülöttkori szűrés, a veleszületett fejlődési rendellenességek, és a ritka diagnosztizálatlan megbetegedések köre.

### Személyre szabott orvoslás a gyermek-kardiológiában – mit hozhat a jövő a veleszületett szívbetegségek területén?

Az elméleti megfontolásokat követően az irodalomból vett egy-egy példával szeretnénk illusztrálni a genomikai/farmakogenetikai információ klinikai alkalmazásainak lehetőségét a gyermek-kardiológia területén, ahol a szűréstől kezdve a terápia egyénre szabott kiválasztásáig jól szemléltethetők a személyre szabott gyógyítás főbb gyermekgyógyászati irányvonalai (3. ábra).

#### Veleszületett szívfejlődési rendellenességek genetikai rizikójának megállapítása

A leggyakoribb major veleszületett fejlődési rendellenességnek tartott szívfejlődési malformációk genetikai háttere kevesebb, mint 20%-ban ismert. A „szindrómás” esetek konvencionális citogenetikai vizsgálatokkal relatív jól megközelíthetők, de a gyakoribb „izolált” vitiumok hátterében számtalan, változó penetranciájú hajlamostító gén örökölt

vagy de-novo mutációja állhat. Az új generációs genom szekvenálási metodikák révén szívhibákhoz asszociálódó génpolimorfizmusok azonosíthatók [pl. Fallot-tetralógia esetén rs11066320 SNP a PTPN11 génen belül (8), ill. az 1q21.1 microduplicatio (9)]. Ha a jövőben a talált genotípus-fenotípus összefüggések megerősítést nyernek, nemcsak a szívfejlődési rendellenességek ismétlődési kockázatának becslése válhat lehetővé, hanem a vitiumok szubfenotípusainak embriogenetikus eredet alapján történő elkülönítése, és egy adott vitium típusának és súlyosságának predikciója is.

#### Neminvazív, új generációs szekvenáláson alapuló praenatalis diagnosztika

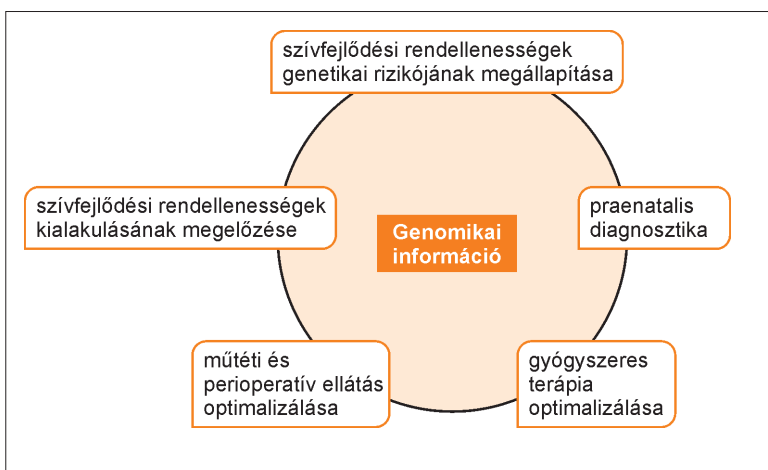
Jelenleg praenatalis szűrésre a 2. trimeszterben végzett, tercier centrumokban elérhető magzati echocardiographia használatos sz.e. chorionboly-biopsiával vagy amniocentesissel kiegészítve. A keringő foetalis DNS anyai plazmából való izolálásának lehetősége új generációs szekvenálási technikákkal ötvözve új irányt adhat a praenatalis szűrésnek. Megfelelő genetikai információ esetén (pl. familiáris esetekben, amikor a betegséget okozó gén vagy génmintázat már ismert) neminvazív anyai szűrés során korábbi, és adott esetben pontosabb praenatalis diagnózis felállítására kerülhet sor (10).

#### Gén-környezet interakció vizsgálata veleszületett szívfejlődési rendellenességekben

A szívfejlődési rendellenességek előfordulási gyakoriságát környezeti hatások (gyógyszer-expozíció, vírusfertőzés), illetve genetikai hajlam (előrehaladottabb szülői életkor, elhízás, diabetes) összefüggésében vizsgálva olyan információhoz lehet jutni, mely meghatározó lehet a vitiumok kialakulásának megelőzésére szemponjtájból (10).

#### Szívsebészeti beavatkozások genetikai predikciója

Egy szívfejlődési rendellenesség esetén a szívsebészeti beavatkozás optimális időpontjának megválasztása nagyon fontos a hosszú távú kimenetel minősége szempontjából. Univentricularis szív esetén az egyetlen kifejlődött kamra a megszületés pillanatától szisztémás terhelésnek van kitéve, melynek következtében dilatatio és/vagy hypertrophia alakulhat ki, és ez – a volumen-tehermentesítő palliatív seb-



3. ábra: A személyre szabott orvoslás elméleti irányvonalai a gyermek-kardiológia területén



szí stratégia ellenére is – fennmaradhat. Egy ilyen betegcsoportot érintő klinikai vizsgálatban az enalapril és a 6 hónapos kor körül elvégzett Glenn-műtét (superior cavopulmonalis connexio) kamrai remodellingre gyakorolt hatását elemezték, kiegészítve a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) genetikai variációinak vizsgálatával (11). Az eredmények azt mutatták, hogy az enalapril – genotípustól függetlenül – nem javította a kamrai remodellinget, míg a műtėti beavatkozás után a kamra-dilatatio/hypertrophia javult, de csak az alacsony rizikójú RAAS genotípussal rendelkező betegekben. A vizsgálat alapján feltételezik, hogy a magas rizikójú RAAS genotípussal rendelkező egykamrás betegek korai műtėti palliációval esetlegesen elkerülhetik a kamrai remodelling irreverzibilissé válását.

A genomikai információ nemcsak egy szívűtét időzítésében, hanem a műtėti terhelés csökkentésében is szerepet játszhat. ALDH2\*2 hordozó Fallot-tetralógiás betegekben szívűtét után alacsonyabb posztoperatív troponin I szinteket, csökkent inotrop igényt és rövidebb posztoperatív intenzív osztályon való tartózkodást lehetett kimutatni (12). Az ACE del/del genotípus ugyanakkor a korai posztoperatív időszakban jelentkező junkcionális ectopiás tachycardia gyakoribb előfordulásával volt összefüggésbe hozható (13).

Mindezen vizsgálatok alapján felmerülhet, hogy a jövőben, a szívsebészeti döntéshozatalban egyes genetikai markerek is mérlegelésre kerülhetnek.

### **Szívtranszplantáció kimenetelének genetikai predikciója**

A betegek genotípusának ismerete a szívűtétet követő rejekció rizikójának becslésében, így a poszttranszplantációs immunosuppresszív terápia vezetésében is szerepet játszhat. Ebben a témakörben a vizsgált genetikai variációk részben az immunrendszer működéséhez (IL6, VEGF, IL10, HLA-G) (14), részben a jelenleg használatos immunosuppresszív gyógyszerek metabolizmusában szerepet játszó enzimrendszerekhez (CYP3A5) köthetők (15). A korai poszttranszplantációs időszakban a standard adagolási séma követése ellenére is a tacrolimus-szintek gyakran jelentős ingadozást mutatnak. A szubterápiás szintek a kilökődés veszélyével járnak, míg a magasabb gyógyszer-szintek toxicitást okozhatnak. A kilengésekért egy torontói munkacsoport a fiatalabb életkort és a CYP3A5 expresszor genotípust találta felelősnek (16). Ennek megfelelően a tacrolimus adagokat az életkor és a CYP3A5 genotípus szerint beállítva a szívűtétet követően hamarabb tudtak elérni stabil gyógyszer-szinteket.

## **Summary**

### **Personalized medicine in paediatrics in the perspectives of genomics**

E. Szepesváry, Gy. Németh; Hungarian Society of Personalized Medicine

*The current publication offers a view on personalized medicine with special emphases on recent advances in genomics. Judicious and appropriate integration of individual genetic information into clinical practice carries an enormous potential from disease prevention to efficient and safe treatment in adults, as well as in children. However, extrapolation of adult experience with personalized medicine to paediatrics has limitations; and conducting clinical trials in younger age groups has its difficulties, too. The main future directions in paediatric personalized medicine are illustrated by examples from the field of paediatric cardiology.*

**KEYWORDS** personalised medicine, children, genomics, phenotypic variability

## **Irodalom**

- Schwartz AL. The Future of Children's Health in the Genomic Era. *RMMJ* 2011; 2: e0053
- Feero WG, Guttmacher AE. Genomics, Personalized Medicine, and Pediatrics. *Academic Pediatrics* 2014; 14:14-22.
- Carini C, Menon S, Chang M. Clinical and statistical considerations in personalized medicine. 1st ed. Boca Raton (FL): CRC Press Taylor & Francis Group; 2014.
- Szalai Cs. Teljes genom asszociációs vizsgálat. *OTSz* 2011; 18(9).
- Goldman J, Becker ML, Jones B, et al. Development of biomarkers to optimize pediatric patient management: what makes children different? *Biomark Med* 2011; 5:781-794.
- Van Driest SL, McGregor TL. Pharmacogenetics in clinical pediatrics: challenges and strategies. *Personalized Medicine* 2013; 10:661-71.
- Leeder JS, Lantos J, Spielberg SP. Pediatric pharmacogenomics and personalized medicine. *Pharmacogenomics* 2010; 11:1691-1702.
- Goodship JA, Hall D, Topf A, et al. Common variant in the PTTN11 gene contributes to the risk of tetralogy of Fallot. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5:287-292.
- Soemedi R, Topf A, Wilson IJ, et al. Phenotype-specific effect of chromosome 1q21.1 rearrangements and GJA5 duplications in 2336 congenital heart disease patients and 6760 controls. *Hum Mol Genet* 2012; 21:1513-1520.
- Manickaraj AK, Mital S. Personalized medicine in pediatric cardiology: do little changes make a big difference? *Curr Opin Pediatr* 2012; 24:584-591.
- Mital S, Chung WK, Colan SD, et al. Renin-angiotensin-aldosterone genotype influences ventricular remodeling in infants with single ventricle /clinical perspective. *Circulation* 2011; 123:2353-2362.
- Zhang H, Gong D-X, Zhang YJ, et al. Effect of mitochondrial aldehyde dehydrogenase-2 genotype on cardioprotection in patients with



- congenital heart disease. Eur Heart J 2012; 33:1606-1614.
13. Borgman KY, Smith AH, Owen JP, et al. A genetic contribution to risk for postoperative junctional ectopic tachycardia in children undergoing surgery for congenital heart disease. Heart Rhythm 2011; 8:1900-1904.
14. Gírnita DM, Brooks MM, Webber SA, et al. Genetic polymorphisms impact the risk of acute rejection in pediatric heart transplantation: a multi-institutional study. Transplantation 2008; 85:1632-1639.
15. Korbel L., George M., Kitzmiller J. Clinically relevant pharmacogenomic testing in pediatric practice. Clinical Pediatrics, 2014; 53:831-838.
16. Gijzen V, Mital S, van Schaik RH, et al. Age and CYP3A5 genotype affect tacrolimus dosing requirements after transplant in pediatric heart recipients. J Heart Lung Transplant 2011; 30:1352-1359.

### Útravaló–tudnivaló

- A genomikai ismeretek bővülése és a századfordulón lezajló technológiai fejlődés lehetővé tette a gyakori multifaktoriális és poligénes megbetegedések genetikai alapjainak vizsgálatát.
- Az egyéni genetikai variációk és a környezeti hatások okozta epigenetikai módosulások megismerése és betegségek patomechanizmusában játszott szerepük leírása hozzájárult a személyre szabott orvoslás elvének kialakulásához.
- Az egyén genomikai információjának ismerete és az orvosi gyakorlatba való megfelelő integrálása révén lehetőség nyílik:
  - betegségekre való egyéni hajlam felismerésére, így személyre szabott prevencióra,
  - kialakult betegség esetén rizikó-stratifikációra, pontosabb prognózis felállítására,
  - egy adott terápia hatékonyságának becslésére,
  - személyre szabott, célzott és jó effektusú terápia megválasztására,
 így összességében az egyén életminőségének javítására.
- A személyre szabott gyógyítás elve a gyermekgyógyászatban is nagy jelentőségű, de a gyermekkorban használható eljárások klinikai vizsgálatokkal történő validálása nehéz, és a felnőttkori adatok gyermekkorra történő adaptációja csak speciális szempontok mérlegelése, illetve figyelembe vétele mellett körültekintéssel ajánlott.

### Tesztkérdések

#### 1. Mi jellemző a személyre szabott orvoslásra?

- kizárólag egy betegnél lehet alkalmazni
- az egyéni információk figyelembe vételével kiválasztott terápia várhatóan hatékonyabb és biztonságosabb lesz
- csak multifaktoriális betegségekben alkalmazható

#### 2. Az alábbiak közül melyik szempontrendszerbe tartozó információkat érdemes mérlegelni felnőttkori farmakogenomikai vizsgálatok eredményeinek gyermekkori adaptációjánál?

- ontogenezis
- evolúció
- prognózis

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: [www.gyermekorvostarsasag.hu](http://www.gyermekorvostarsasag.hu).  
A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a tesztek jól megoldóknak!



### A Semmelweis Kiadó könyvajánlata:

Sönke Müller:

#### MEMORIX – Sürgős esetek ellátása

Folyamatos javítás és korszerűsítés, a sürgősségi irányelvek figyelembe vételével az aktuális német és európai sürgősségi orvostani standardok feldolgozása: ezeknek köszönhetően vált a Memorix azzá, amire mindig is törekedett: könyv a sürgősségi orvoslás és a mentőgyakorlat mindennapjaira. Az aktualizált és kiegészített 4. kiadás tartalmazza a legfontosabb és elengedhetetlen ismereteket a helyszíni ellátó számára.

E-könyvként is rendelhető:  
[www.semmelweiskiado.hu/e\\_konyvek/](http://www.semmelweiskiado.hu/e_konyvek/)



Semmelweis Kiadó

1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.  
[www.semmelweiskiado.hu](http://www.semmelweiskiado.hu)

Megvásárolható a Legendus és EOK könyvesboltokban vagy megrendelhető honlapunkról.