



<https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/NL/intro>

Systemische lupus erythematoses

Versie 2016

2. DIAGNOSE EN THERAPIE

2.1 Hoe wordt het gediagnosticeerd?

De diagnose SLE wordt gesteld op basis van een combinatie van symptomen zoals huiduitslag, pijn, koorts en bloeuitslagen. Andere ziekten moeten worden uitgesloten. Om SLE te onderscheiden van andere ziekten hebben artsen van de American Rheumatism Association een lijst met criteria opgesteld die wijzen op SLE. Niet alle ziekteverschijnselen zijn altijd aanwezig en daarom is het moeilijk om snel de diagnose SLE te stellen. Om SLE te onderscheiden van andere ziekten hebben artsen een lijst met criteria opgesteld die wijzen op SLE. Deze criteria worden de ACR criteria genoemd en zijn enkele van de meest voorkomende kenmerken/afwijkingen bij SLE patiënten, u vindt ze hieronder in een tabel met uitleg erbij. Om de diagnose SLE te stellen moet de patiënt achtereenvolgens of tegelijkertijd aan tenminste 4 criteria voldoen. Ook kan de diagnose SLE gesteld worden als er sprake is van nierontsteking passend bij lupus (bewezen met een nierbiopsie) in aanwezigheid van ANA of anti-ds-DNA. In 2012 zijn nieuwe criteria voor de diagnose ontwikkeld, de SLICC criteria. Nu is nog niet duidelijk of deze de oudere ACR criteria kunnen vervangen, daarom worden ze hier nog niet vermeld.

De vlindervormige uitslag

Dit is een rode huiduitslag over de wangen en de brug van de neus.

Fotosensitiviteit

Fotosensitiviteit is een buitensporige reactie van de huid op zonlicht. De door kleding bedekte huid wordt hierbij vaak niet aangetast.

Discoïde lupus

Dit is een schilferende, verdikte, muntvormige uitslag op het gezicht, de hoofdhuid, oren, borst of armen. Als deze uitslag verdwijnt, blijft vaak een litteken over. De muntvormige uitslag komt vaker voor bij zwarte kinderen dan bij andere rassen.

Zweertjes op de slijmvliezen

Dit zijn kleine zweertjes, die in de mond of neus voorkomen. Gewoonlijk zijn ze pijnloos, maar neuszweertjes kunnen neusbloedingen veroorzaken.

Artritis

Artritis komt voor bij de meeste kinderen met SLE. Het veroorzaakt pijnlijke en gezwollen gewrichten van de handen, polsen, ellebogen, knieën en andere gewrichten in de armen en benen. De pijn kan zich verplaatsen, wat betekent dat het van het ene naar het andere gewricht gaat en het kan ook in hetzelfde gewricht aan beide kanten van het lichaam optreden. Artritis leidt bij SLE meestal niet tot blijvende veranderingen (deformaties).

Pleuritis

Pleuritis is de ontsteking van het borstvlies, de bekleding van de longen, terwijl pericarditis een ontsteking van het hartzakje (pericard), het vlies rond het hart is. Ontsteking van deze tere weefsels kan een ophoping van vocht rond het hart en de longen veroorzaken. Pleuritis veroorzaakt een bijzonder soort pijn op de borst, die erger wordt bij het ademen.

Aantasting van de nieren

Aantasting van de nieren komt voor bij bijna alle kinderen met SLE, in gradaties van heel mild tot heel ernstig. Meestal is het in het begin asymptomatisch en wordt het slechts opgemerkt door urine- en bloedonderzoek op nierfuncties. Bij kinderen met een aanzienlijke nierbeschadiging kan er eiwit en/of bloed in de urine aanwezig zijn en ze kunnen opgezwollen voeten en benen hebben.

Centraal zenuwstelsel

Aantasting van het centraal zenuwstelsel omvat hoofdpijn, toevallen en

neuropsychiatrische kenmerken zoals concentratie- en geheugenproblemen, stemmingswisselingen, depressie en psychose (een ernstige psychische aandoening waarbij het denken en het gedrag gestoord zijn).

Afwijkingen van de bloedcellen

Deze afwijkingen worden veroorzaakt door auto-antilichamen, die de bloedcellen aanvallen. Het afbraakproces van rode bloedcellen (die zuurstof van de longen naar andere delen van het lichaam brengen) wordt hemolyse genoemd en kan hemolytische anemie (bloedarmoede) veroorzaken. Deze afbraak kan zowel langzaam en mild verlopen als heel snel gaan en een noodsituatie veroorzaken.

Afname van het aantal witte bloedcellen wordt leukopenie genoemd en is bij SLE meestal niet gevaarlijk.

Afname van het aantal bloedplaatjes wordt trombocytopenie genoemd. Kinderen met een verminderd aantal bloedplaatjes kunnen last hebben van blauwe plekken op de huid en van bloedingen in verschillende delen van het lichaam, zoals in het spijsverteringskanaal, de urinewegen, de baarmoeder of de hersenen.

Immuunaandoeningen

Deze afwijkingen refereren aan de in het bloed aangetoonde auto-antilichamen die wijzen op SLE:

- a) aanwezigheid van anti-fosfolipide antilichamen (bijlage 1);
- b) anti-dubbelstrengs DNA antilichamen (auto-antilichamen die het eigen genetisch materiaal in de cellen aantasten). Deze worden vooral bij SLE gevonden. Deze test wordt vaak herhaald, omdat de hoeveelheid antistoffen tegen het dubbelstrengs DNA hoger schijnt te worden als de SLE actief is. Daarnaast kan de test de arts helpen om de mate van ziekte-activiteit vast te stellen.
- c) anti-Sm antilichamen zijn genoemd naar de eerste patiënt in wiens bloed ze zijn aangetoond (haar naam was Smith). Deze auto-antilichamen worden bijna uitsluitend bij SLE-patiënten gevonden en helpen vaak om de diagnose te bevestigen.

Anti-nucleaire antilichamen (ANA)

Deze auto-antilichamen zijn gericht tegen de celkernen. Zij worden in het bloed van bijna elke SLE patiënt gevonden. Een positieve ANA test is echter op zich geen bewijs voor het bestaan van SLE, aangezien de

test ook positief kan zijn bij andere ziekten en zelfs zwakpositief kan zijn bij circa 5 procent van de gezonde kinderen.

2.2 Hoe belangrijk zijn de tests?

Laboratoriumonderzoek is nodig om de diagnose SLE te stellen en te weten welke inwendige organen eventueel aangedaan zijn. Regelmatige bloed- en urineonderzoeken zijn belangrijk om de activiteit en de ernst van de ziekte in de gaten te houden en om vast te stellen hoe goed de medicijnen worden verdragen. Er zijn verschillende laboratoriumonderzoeken die kunnen helpen bij het stellen van de diagnose SLE, bij het bepalen van de voor te schrijven medicatie en om te bepalen welke al voorgeschreven medicaties goed werken om de SLE-ontsteking onder controle te houden.

algemeen bloed onderzoek wordt verricht om te kijken of er ontsteking in het bloed aanwezig is en of eventueel organen (nier, lever) zijn aangetast. De bezinkingsnelheid van bloedplaatjes (BSE) en C-reactieve proteïne (CRP) zijn beiden verhoogd bij een ontsteking. CRP is meestal normaal bij SLE, terwijl BSE verhoogd is. Een verhoogd CRP bij SLE kan wijzen op een infectie met een bacterie / Een volledig bloedbeeld kan zowel bloedarmoede als een laag aantal bloedplaatjes en witte bloedcellen aantonen. Albumine: lage Spiegel kan wijzen op aantasting van de nieren. Bij elke bloedcontrole worden testen verricht die aantasting van de nieren kunnen aantonen (verhoogde gehalten in het bloed van stikstofureum en creatinine, veranderingen in elektrolytconcentraties), afwijkingen van de leverwaarden en verhoogde gehalten spierenzymen, als de spieren zijn aangedaan. Leverwaarden en spierenzymonderzoeken: als de spieren en/of lever aangetast zijn zullen de gehalten van deze stoffen verhoogd zijn. Het regelmatig verrichten van urineonderzoek is erg belangrijk bij de diagnose van SLE en daarna, om te kunnen vaststellen of de nieren zijn aangedaan. Door urine-onderzoek kunnen verschillende tekenen van nierontsteking opgespoord worden, zoals rode bloedcellen of de aanwezigheid van een te hoog gehalte aan proteïnen. Soms wordt aan kinderen met SLE gevraagd de urine gedurende 24 uur te verzamelen. Op die manier kan vroegtijdig een aantasting van de nieren worden opgespoord. Complement spiegels - complement eiwitten maken deel uit van het aangeboren afweersysteem. Bepaalde complement eiwitten

(C3 en C4) kunnen verbruikt worden bij afweerreacties en lage spiegels van deze eiwitten signaleren de aanwezigheid van actieve ziekte, vooral van nier betrokkenheid. Vele andere tests zijn nu beschikbaar om de kijken naar de effecten van SLE in de verschillende orgaansystemen van het lichaam. Een nierbiopsie (biopsie = het verwijderen van een klein stukje weefsel) wordt vaak uitgevoerd, als de nier aangedaan is. Een nierbiopsie levert waardevolle informatie over het type, de ernst en de duur van de ontsteking door SLE op en belangrijk voor het bepalen van de juiste behandeling. Een huidbiopsie kan nuttig zijn om de diagnose SLE te stellen als de patient huiduitslag heeft en nog niet duidelijk is waardoor.. Andere onderzoeken zijn röntgenfoto's van het hart en de longen, ECG (hartfilmpje) en een echocardiogram van het hart, longfunctie, electroencefalografie (hersenactiviteit registratie, EEG), magnetische resonantie (MR) of andere hersenscans en mogelijk biopsieën van andere organen dan huid of nieren. .

2.3 Kan het behandeld/genezen worden?

Op dit moment kan SLE niet worden genezen, maar het grootste deel van de kinderen met SLE kan wel goed behandeld worden. De behandeling van SLE helpt om de symptomen onder controle te houden en om complicaties van de ziekte, zoals permanente schade aan organen en weefsels, te voorkomen. Als SLE net gediagnosticeerd wordt, is de ziekte vaak erg actief. In deze fase kunnen hoge doseringen medicijnen nodig zijn om de ziekte onder controle te houden en orgaanbeschadigingen te voorkomen. Bij veel kinderen vlamt de SLE door de behandeling niet meer op en kan de ziekte tot rust komen, waarbij de behandeling ook weer afgebouwd kan worden.

2.4 Wat zijn de belangrijkste behandelingen?

Net als bij veel andere ziektes op de kinderleeftijd, zijn er geen officieel goedgekeurde medicijnen voor de behandeling van SLE bij kinderen. De meeste klachten van SLE worden veroorzaakt door ontstekingen en daarom is de behandeling gericht op het verminderen van de ontsteking. Vijf groepen medicijnen worden bijna overal gebruikt om kinderen met SLE te behandelen:

Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's)

NSAID's zoals ibuprofen of naproxen worden gebruikt om de pijn in de gewrichten tegen te gaan. Zij worden gewoonlijk slechts voor een korte tijd voorgeschreven, met daarbij de instructie de dosis af te bouwen naarmate de gewrichtspijn minder wordt. Er zijn binnen deze familie geneesmiddelen veel verschillende soorten middelen, waaronder aspirine. Aspirine wordt nu nauwelijks meer gebruikt als ontstekingsremmer; het wordt echter wel veel gebruikt bij kinderen met een verhoogd gehalte aan anti-fosfolipide antistoffen om bloedklontering te voorkomen.

Antimalaria medicijnen

Antimalaria medicijnen zoals hydroxychloroquine zijn heel nuttig bij de behandeling van zonlichtgevoelige huiduitslag, zoals de schijfvormige of de subacute vormen van SLE huiduitslag. Ook hebben deze middelen een gunstig effect op spiergewrichtspijnen en vermoeidheid. Het kan wel enige maanden duren voordat je het effect merkt. Ze verminderen ook de kans dat de ziekte opvlamt, verbeteren de klachten van de nierziekte van de nierziektebeteren ze de controle van de nieraandoening en beschermen ze de cardiovasculaire en andere orgaansystemen tegen schade. Er is geen verband tussen SLE en malaria. Door de vele gunstige effecten van dit medicijn, vinden de artsen dat alle SLE patienten dit medicijn dagelijks moeten gebruiken (tenzij er bijwerkingen zijn of specifieke redenen om het niet te geven).

Corticosteroiden

Corticosteroiden, zoals prednison en prednisolon, worden gebruikt om ontstekingen te remmen en de activiteit van het afweersysteem te onderdrukken. Zij vormen de belangrijkste (start) therapie bij SLE. Bij kinderen met een lichte vorm kan het zijn dat de behandeling alleen uit corticosteroiden gecombineerd met anti-malaria medicijnen bestaat. Als de ziekte ernstiger is en ook de nieren of andere organen aangetast zijn, dan worden ze gebruikt in combinatie met andere afweeronderdrukkende geneesmiddelen (zie hieronder). Om de ziekte in het begin onder controle te krijgen is het noodzakelijk dagelijks corticosteroiden toe te dienen gedurende een periode van verscheidene weken tot maanden. De begindosis van de corticosteroiden en de frequentie van de toediening hangen af van de ernst van de ziekte en van de aangedane organen. Hoge doses corticosteroiden (via tabletten of infuus) worden meestal gebruikt bij de behandeling van ernstige

bloedarmoede waarbij door de ziekte de eigen bloedcellen afgebroken worden, bij betrokkenheid van de hersenen en bij aantasting van de nieren. Kinderen merken binnen enkele dagen na het begin van de behandeling een duidelijk gevoel van welzijn en hebben meer energie. Als de eerste klachten van de ziekte onder controle zijn, worden de corticosteroiden afgebouwd. Vermindering van de dosis corticosteroiden moet geleidelijk gebeuren om er zeker van te zijn dat de klinische symptomen en de laboratoriumwaarden van de ziekte-activiteit onderdrukt blijven.

Soms hebben jongeren de neiging hun corticosteroiden niet meer in te nemen of verlagen of verhogen ze zelf hun dosis; misschien zijn ze de bijwerkingen zat of voelen ze zich beter of slechter. Het is belangrijk dat de kinderen en hun ouders begrijpen hoe corticosteroiden werken en waarom het stoppen of wijzigen zonder medische begeleiding gevaarlijk is. Sommige corticosteroiden (cortison) worden normaliter door het lichaam geproduceerd. Als de behandeling is begonnen, stopt het lichaam zijn eigen cortisonproductie en worden de bijnieren die de cortison produceren traag en lui.

Als corticosteroiden gedurende een langere periode zijn gebruikt en het gebruik plotseling gestopt wordt, is het lichaam niet altijd in staat meteen voldoende cortison te produceren. Het resultaat kan dan een levensbedreigend gebrek aan cortison zijn (bijnierinsufficiëntie).

Bovendien kan door een te snelle vermindering van de dosis corticosteroiden de ziekte weer opvlammen.

Niet-biologische ziekteveranderende geneesmiddelen (DMARD's)

Deze medicatie omvat middelen zoals azathioprine, methotrexaat, mycofenolaat mofetil en cyclofosfamide. Ze werken op een andere manier dan corticosteroïde geneesmiddelen en onderdrukken de ontsteking. Deze medicijnen worden gebruikt als met corticosteroiden de SLE niet onder controle kan worden gehouden en zorgen ervoor dat artsen de dagelijkse doses corticosteroiden kunnen verlagen om de bijwerkingen te verminderen, terwijl de symptomen van SLE onder controle gehouden blijven.

Mycofenolaat mofetil en azathiopine worden in tabletvorm gegeven, terwijl cyclofosfamide in tabletvorm of intraveneus gegeven kan worden. De behandeling met cyclofosfamide wordt ingezet bij kinderen met ernstige aantasting van het centraal zenuwstelsel. Methotrexaat

wordt toegediend in tabletvorm of als onderhuidse injectie.

Biologische DMARD's

Biologische DMARD's (vaak gewoon biologische medicijnen genoemd) zijn middelen die de productie van antilichamen of de werking van een bepaald ontstekingsstofje blokkeren. Een van deze geneesmiddelen is rituximab, dat vooral gebruikt wordt wanneer de ziekte met de standaard behandeling niet onder controle gehouden kan worden. Belimumab is een biologisch geneesmiddel dat gericht is tegen antilstof producerende B-cellen werkt en is goedgekeurd voor de behandeling van volwassen patiënten met SLE. In het algemeen worden biologische middelen bij kinderen en jongeren met SLE niet routine matig ingezet. Er wordt intensief onderzoek gedaan op het gebied van autoimmuunziekten en in het bijzonder naar SLE. het doel is om te bepalen welke specifieke mechanismen de ontsteking bij SLE veroorzaken, zodat de therapieën gericht kunnen werken en niet het gehele afweersysteem onderdrukken. Op dit moment worden er veel klinische studies verricht waarbij SLE betrokken is. Hierbij worden nieuwe therapieën getest en wordt onderzoek gedaan om de verschillende aspecten van SLE bij kinderen beter te kunnen begrijpen. Door deze onderzoeken zal de toekomst voor kinderen met SLE er beter uitzien.

2.5 Wat zijn de belangrijkste bijwerkingen van de behandeling met geneesmiddelen?

De medicijnen die gebruikt worden bij de behandeling van SLE zijn vrij effectief voor de behandeling van de klachten. Net als alle geneesmiddelen kunnen ze ook verschillende bijwerkingen hebben (zie voor een gedetailleerde beschrijving de sectie over de geneesmiddelen).

NSAID's kunnen bijwerkingen veroorzaken zoals maagklachten (de medicijnen moeten na de maaltijd worden ingenomen), blauwe plekken en, zeldzaam, veranderingen in de nier- en leverfuncties. Antimalaria medicijnen kunnen in zeer zeldzame gevallen veranderingen in het netvlies van het oog veroorzaken, daarom moeten patiënten jaarlijks gecontroleerd worden door een oogarts.

Corticosteroiden kunnen zowel op korte als op lange termijn veel verschillende bijwerkingen veroorzaken. De risico's van deze bijwerkingen nemen toe als hoge doses corticosteroiden nodig zijn en als ze gedurende langere tijd worden gebruikt. De belangrijkste bijwerkingen zijn: Veranderingen in het uiterlijk (bijv. gewichtstoename, bolle wangen, uitzonderlijke haargroei, striae, acne en blauwe plekken). Gewichtstoename kan beperkt worden door een dieet met weinig calorieën en lichaamsbeweging. Een verhoogd risico op infecties, vooral tuberculose en waterpokken. Een kind dat hoge dosis corticosteroiden gebruikt en in contact is geweest met waterpokken terwijl het het zelf nog niet gehad heeft, moet zo snel mogelijk door een arts gezien worden. Door toediening van antilichamen kan onmiddellijk bescherming tegen waterpokken worden geboden (passieve immunisering). Maagproblemen zoals dyspepsie (slechte spijsvertering) of brandend maagzuur. Hiervoor kan medicatie tegen maagzweren gegeven worden. Vertraagde groei Minder vaak voorkomende bijwerkingen zijn: Hoge bloeddruk Spierzwakte (kinderen kunnen problemen hebben met traplopen of opstaan uit een stoel). Suikerziekte -achtige klachten, , in het bijzonder als diabetes in de familie voorkomt. Stemningsveranderingen, waaronder depressie en stemningswisselingen. Oogproblemen zoals vertroebeling van de ooglens (cataract) en glaucoom. Botontkalking (osteoporose). Deze bijwerking kan worden verminderd door voldoende lichaamsbeweging, calciumrijke voeding en extra hoeveelheden calcium en vitamine D. Met deze preventieve maatregelen dient gelijk met de toediening van de hoge dosis corticosteroiden begonnen te worden. Het is belangrijk te weten dat de veel bijwerkingen van corticosteroiden tijdelijk zijn en verdwijnen als de dosis wordt verminderd of als het gebruik wordt gestaakt.

DMARD's (biologisch of niet-biologisch) hebben ook bijwerkingen, die ernstig kunnen zijn, daarom wordt bij het gebruik van deze medicatie regelmatig bloedonderzoek verricht.

2.6 Hoe lang zou de therapie moeten duren?

De behandeling moet net zo lang duren als de ziekte aanhoudt. De behandeling duurt meestal jaren. Als de ziekte geruime tijd rustig is, zal geprobeerd worden de medicijnen af te bouwen. Er is dan wel een kans dat de ziekte weer opvlamt. Veel kinderen met SLE gebruiken

gedurende de eerste jaren na de diagnose regelmatig prednison.

2.7 Hoe zit het met onconventionele/complementaire therapieën?

Er zijn vele complementaire en alternatieve therapieën beschikbaar en dit kan verwarrend zijn voor de patiënten en hun families. Denk goed na over de voordelen en risico's die vastzitten aan het uitproberen van deze therapieën, aangezien er weinig voordeel is aangetoond en ze kostbaar kunnen zijn in termen van tijd, belasting van het kind en geld. Mocht u complementaire en alternatieve therapieën willen uitproberen, overleg deze mogelijkheden dan met de kinderreumatoloog. Sommige therapieën kunnen een wisselwerking hebben met de gebruikelijke medicatie. De meeste artsen zullen er niets op tegen hebben, zolang u ook het medisch advies op blijft volgen. Het is van groot belang dat er niet gestopt wordt met het nemen van de voorgeschreven medicatie. Als medicatie nodig is om de ziekte onder controle te houden, dan kan het zeer gevaarlijk zijn om hiermee te stoppen als de ziekte nog actief is. Overleg in het geval u zich zorgen maakt over de medicatie altijd met de arts van uw kind.

2.8 Wat voor soort periodieke controles zijn nodig?

Het is belangrijk om regelmatig op controle te komen, want veel symptomen die bij SLE kunnen optreden kunnen voorkomen of beter behandeld worden als ze vroeg opgespoord worden. Over het algemeen moeten kinderen met SLE minimaal iedere drie maanden naar de reumatoloog. Mocht het nodig zijn dan worden ook andere specialisten betrokken: kinderdermatologen (huidverzorging), kinderhematologen (bloedafwijkingen) of kindernefrologen (nieraandoeningen).

Maatschappelijk werkers, psychologen, en andere zorgprofessionals zijn ook betrokken bij de zorg van kinderen met SLE.

Bij kinderen met SLE moet regelmatig de bloeddruk gemeten worden en moeten er urine-onderzoeken gedaan worden. Verder moet het volledig bloedbeeld bepaald worden, moeten er stollingstests gedaan worden en de gehalten complement en eventueel anti-dubbelstrengs DNA antilichamen gecontroleerd worden. Ook zijn periodieke bloedonderzoeken verplicht tijdens de behandeling met afweeronderdrukkende stoffen om er zeker van te zijn dat de gehalten

bloedcellen, die door het beenmerg geproduceerd worden, niet te laag worden en de lever- en nierwaarden normaal blijven.

2.9 Hoe lang duurt de ziekte?

Zoals hierboven al gezegd werd, kan SLE niet genezen worden. De symptomen van SLE kunnen minimaal of afwezig zijn als de medicijnen volgens de voorschriften van de kinderreumatoloog ingenomen worden. Een aantal factoren zoals het niet regelmatig nemen van de medicatie, infecties, stress en zonlicht kunnen de SLE verergeren; deze verergering wordt een opvlamming van de SLE genoemd. Het is vaak erg moeilijk om te voorspellen hoe de ziekte zal verlopen.

2.10 Hoe is het verloop op lange termijn (prognose) van de ziekte?

De lange termijn gevolgen van de SLE verbeteren enorm als de ziekte snel en lang onder controle gehouden kan worden met behulp van hydroxychloroquine, corticosteroïden en DMARD's. Met veel patiënten waarbij de ziekte begonnen is in de kinderjaren gaat het op de lange termijn goed. De ziekte kan desondanks ernstig en levensbedreigend verlopen en kan ook tijdens de tienerjaren en als ze volwassen zijn nog aanwezig zijn.

De prognose van SLE tijdens de kinderjaren hangt vooral af van hoe ernstig de organen aangedaan zijn. Kinderen met ernstige aandoeningen van de nieren of de hersenen hebben een zwaardere behandeling nodig. Milde huid uitslag en gewrichtspijnen kunnen vaak eenvoudig onder controle worden gehouden. De prognose is echter per kind vrij onvoorspelbaar.

2.11 Is het mogelijk om volledig te genezen?

Indien vroeg vastgesteld en juist behandeld in een vroege fase, komt de ziekte in de meeste gevallen tot rust (in remissie = afwezigheid van alle symptomen van SLE). Zoals al genoemd is SLE echter een zeer onvoorspelbare chronische ziekte en kinderen met de diagnose SLE blijven onder medische controle en blijven medicatie gebruiken. Bij het bereiken van de volwassen leeftijd gaan zij over naar een volwassen SLE specialist die de controles overneemt.

