



Univerzitetni klinični center Ljubljana | Pediatrična klinika
Služba za pljučne bolezni | Center za otroke in mladostnike s cistično fibrozo

Priročnik za obravnavo otrok in mladostnikov s cistično fibrozo

1. izdaja

Dostopno na: http://www.kclj.si/publikacije/prirocnik_cf.pdf

2017

Priročnik smo sestavili sodelavci multidisciplinarnega tima za cistično fibrozo Pediatrične klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana:

Malena Aldeco, Nevenka Bratanič, Jernej Breclj, Helena Kobe, Katja Korenin, Ana Kotnik Pirš, Uroš Krivec, Dušanka Lepej, Majda Oštir, Marina Praprotnik, Lidija Skočir, Valentina Stefanova in Aleksandra Zver.

Za vso podporo in vloženo delo se zahvaljujemo vsem drugim sodelavcem Pediatrične klinike UKC Ljubljana, medicinskim sestram in fizioterapevtom, Sari Bertok, Nataši Bratina, Maruši Debeljak, Nicu Derichsu, Alice Fox, Alenki Franko Hren, Slavki Grmek Ugovšek, Matevžu Harlanderju, Matjažu Homanu, Klemnu Jenku, Tadeji Matos, Edwardu McKonu, Tatjani Mrvič, Sarah Lužar, Katarini Trebušak Podkrajšek, Matjažu Turelu, Nataši Urankar, Špeli Urh, Jacqui Van Rens, Hanne Vebert Olesen, Marku Pokornu, Barbari Salobir, Sabini Škrgat, Katji Seme, Kevinu Southernu, Mirjani Zupančič in Manci Žolnir Dovč.

Priročnik posvečamo našim predhodnikom Milanu Štruklju, Vasiliji Maček, Silvestru Koprivi, Andreji Borinc Beden in vsem bolnikom ter njihovim družinam.

Priročniku na pot

Cistična fibroza je redka bolezen. Ker pa je kronična in povezana s pogostimi pregledi ter zdravljenji poslabšanj, se oboleli in zdravstveni delavci pogosto srečujemo.

Otroke in mladostnike s cistično fibrozo obravnavamo strokovnjaki z različnih področij: zdravniki pulmologi, gastroenterologi, diplomirane in srednje medicinske sestre, endokrinologi, respiratorni fizioterapevti, psihologi, dietetiki. Znanje s področja cistične fibroze se naglo širi, pogloblja, razvija, in če hočemo naše bolnike zdraviti sodobno, v skladu z mednarodno sprejetimi smernicami, moramo nenehno stopati v korak z dognanji.

V ta namen Evropsko združenje za cistično fibrozo priporoča, naj ima vsak center za cistično fibrozo tudi svoja lastna in aktualna priporočila za obravnavo in vodenje obolelih.

S pričujočim priročnikom izpolnjujemo obvezo do svojih mladih bolnikov. Sodelavci Centra za cistično fibrozo (»CF tim«) Pediatrične klinike v Ljubljani smo pripravili, poenotili in na enem mestu zbrali navodila za obravnavo, vodenje in zdravljenje poslabšanj s strani dihal in prebavnega trakta ter zapletov bolezni. Priročnik je plod znanja, ki smo ga z leti pridobili s poglobljenim učenjem, obiskovanjem mednarodnih strokovnih srečanj in tujih ustanov ter lastnih izkušenj in raziskovanj.

Zavedamo se, da imajo številni centri za cistično fibrozo obsežnejše in popolnejše priročnike. Vendar smo tokrat prvič združili moči vsi, ki obravnavamo naše otroke in mladostnike. S tem bodo ključne informacije dostopne vsem, tako zdravstvenemu osebju kot bolnikom, svojcem in drugim, ki se srečujejo s to zahtevno kronično boleznijo.

Ker se znanje neprestano pogloblja in dopolnjuje, je tudi naš priročnik le prvi v vrsti. Redno ga bo potrebno prenavljati – vse do odkritja terapije, ki bo narisala nasmeh na obraze otrok in mladostnikov s cistično fibrozo, njihovih staršev in nas, zdravstvenih delavcev.

Vaša mnenja in opažanja nas vse bogatijo. Prijazno vas prosimo, da vaše nasvete, vprašanja in morebitne napake v priročniku sporočite na elektronski naslov: marina.praprotnik@kclj.si

Marina Praprotnik

Uroš Krivec

VSEBINA

UVOD	6
DIHALA	7
ZDRAVLJENJE PLJUČNIH POSLABŠANJ	7
Simptomi in znaki pljučnega poslabšanja	8
Preiskave pri hospitaliziranih otrocih	8
Ocena učinkovitosti zdravljenja	10
RAVNANJE OB OKUŽBI S <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14
ZDRAVLJENJE Z INHALACIJSKIMI ZDRAVILI	14
VZDRŽEVALNO PLJUČNO ZDRAVLJENJE	17
PREBAVILA, JETRA	19
ZDRAVLJENJE BOLEZNI PREBAVIL PRI CF	20
ENDOKRINI SISTEM – ZAPLETI	24
REPRODUKTIVNI SISTEM	26
ŽLEZE ZNOJNICE	27
VLOGA OSTALIH ČLANOV	
MULTIDISCIPLINARNEGA TIMA	29
PREPREČEVANJE PRENOSA OKUŽB	34
OTROK S CISTIČNO FIBROZO IN CEPLJENJE	36
OTROK S CISTIČNO FIBROZO PRI PEDIATRU	
NA PRIMARNI RAVNI	37
ZDRAVLJENJE S TOBRAMICINOM ENKRAT DNEVNO	38

PRILOGE	40
Priloga 1. ANTIBIOTIKI PRI ZDRAVLJENJU PLJUČNIH POSLABŠANJ PRI CISTIČNI FIBROZI	41
Priloga 2. ERADIKACIJSKO ZDRAVLJENJE PRVE OKUŽBE S <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	45
Priloga 3. ALGORITEM ZDRAVLJENJA OKUŽBE S <i>Staphylococcus aureus</i>	46
Priloga 4. EMPIRIČNA ANTIBIOTIČNA TERAPIJA ZA ZDRAVLJENJE TEŽKIH PLJUČNIH OKUŽB	47
Priloga 5. HEMOPTIZA: VZROKI IN OBRAVNAVA	49
Priloga 6. PROTOKOL OBRAVNAVE OTROKA S CF PRI SUMU NA SINDROM DISTALNE INTESTINALNE OBSTRUKCIJE (DIOS)	53
Priloga 7. PREPREČEVANJE DEHIDRACIJE IN IZGUBE SOLI PRI OTROKU S CISTIČNO FIBROZO	55
Priloga 8. POGOVOR S STARŠI OB POSTAVITVI DIAGNOZE CISTIČNA FIBROZA PRI NJIHOVEM OTROKU	57
Priloga 9. NAVODILA ZA RAVNANJE OB ALERGIJSKI REAKCIJI PRI INTRAVENSKEM ZDRAVLJENJU Z ANTIBIOTIKI NA DOMU	59
Priloga 10. SEZNAM PREISKAV OB REDNEM LETNEM PREGLEDU	60
Priloga 11. TVEGANJE ZA OKUŽBO S <i>Pseudomonas aeruginosa</i> IZ OKOLJA	61
PRIPOROČENA LITERATURA	63

UVOD

Cistična fibroza (CF) je najpogostejša avtosomno recesivna genska bolezen, ki prizadene številne organe, predvsem dihala in prebavila.

Posledica mutacije gena za CF na kromosomu 7 (gen *CFTR*) je motnja v nastajanju beljakovine, ki deluje kot kloridni kanalček. Doslej je znanih več kot 2000 mutacij. Najpogostejša je mutacija, tradicionalno poimenovana delta F508 (po novi nomenklaturi p.Phe508del; c.1521_1523delCTT), ki jo ima v Sloveniji vsaj na enem alelu več kot 80 % vseh bolnikov.

Beljakovina CFTR se imenuje regulator transmembranske prevodnosti pri cistični fibrozi (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) in se nahaja na apikalni površini epitelijskih celic. Omogoča prehod kloridnih ionov iz celice v zunajcelični prostor. Pri CF je CFTR odsotna ali pa ne deluje pravilno, zaradi česar se kloridni ioni kopičijo znotraj celice. Ker celica teži k elektronegativnosti, vstopajo v notranjost celice ioni natrija. Ti prehajajo skozi kanalčke, imenovane eNaC. Za natrijem vstopa iz površine dihalnih poti v notranjost celice voda. Sluz na površini dihalnih poti in drugih prizadetih organih postane gosta, lepljiva in je gojišče za bakterije in glive.

Motnja v nastajanju in delovanju kanalčka CFTR povzroča številne klinične težave:

- bronhiektazije s kroničnimi bakterijskimi okužbami;
- kronične sinusitise in nosne polipe;
- okvaro trebušne slinavke z malabsorpcijo;
- jetrno bolezen povezano s CF;
- sindrom obstrukcije distalnega dela črevesa (DIOS);
- sladkorno bolezen, povezano s CF (CFSB);
- osteoporozo/osteopenijo;
- obstruktivno azospermijo pri moških.

Pričakovana življenjska doba ljudi s CF se je v zadnjih nekaj desetletjih močno podaljšala. Vzrok za to je napredek v zdravljenju bolezni, zlasti pa celovita multidisciplinarna obravnava bolnikov v centrih za CF.

DIHALA

Med vsemi organi so pri cistični fibrozi najpogostejše prizadeta pljuča. V dihalnih poteh se kopiči vlecljiva in lepljiva sluz, ki zaobjame migetalke, s čimer se zmanjša sposobnost izkašljevanja sluzi iz dihal (zmanjšano mukociliarno čiščenje). Nastanejo ugodne razmere za rast bakterij. Pogoste okužbe in kronično vnetje sčasoma povzročajo strukturne spremembe dihalnih poti – bronhiektazije. Prizadetost pljuč je najpogostejši vzrok za obolevnost ljudi s CF, kronična dihalna odpoved pri napredovali CF pa je najpogostejši vzrok smrti pri tej bolezni.

Pri mlajših otrocih sta glavna povzročitelja okužb *Staphylococcus aureus* (MSSA in MRSA) ter *Haemophilus influenzae*, pri večjih otrocih in mladostnikih pa *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* in *Burkholderia cepacia*. Okužba z glivo *Aspergillus fumigatus* lahko povzroči alergijsko bronhopulmonalno aspergilozo (ABPA) ali pa aspergilusni bronhitis. V zadnjih letih so vse bolj prepoznane okužbe z **netuberkuloznimi miko-bakterijami** (NTM), ki jih je zelo težko ozdraviti, saj so po naravi odporne na številne antibiotike.

Pogosto so prizadete tudi zgornje dihalne poti. Veliko otrok in mladostnikov ima kronični sinusitis in nosne polipe, povzročitelji teh težav pa se lahko razlikujejo od tistih, ki povzročajo okužbe spodnjih dihal.

1. ZDRAVLJENJE PLJUČNIH POSLABŠANJ

Pljučna poslabšanja se pogosto pojavijo postopno in prikrito, zato moramo starše usmerjeno vprašati o prisotnosti simptomov in znakov poslabšanja: ali otrok več kašlja, ali ima več izmečka, ali je barva izmečka spremenjena, ali ima slabši tek, ali ima izgubo telesne teže, ali je slabša pljučna funkcija in ali so na novo nastali piki pri avskultaciji pljuč (Tabela 1). Zgodnje odkrivanje in odločno zdravljenje poslabšanj je zelo pomembno, saj tako zmanjšamo oz. upočasnimo nastanek kroničnih sprememb v pljuči in zaustavimo upadanje pljučne funkcije.

Če si v dvomu, ali gre za poslabšanje ali ne, zdravi, po 3–4 dneh pa preveri učinkovitost!

Pred začetkom antibiotičnega zdravljenja je potrebno odvzeti izmeček ali inducirani izmeček. Kadar otrok nima izmečka ali ga ne zna izkašljati, odvzamemo globoki aspirat žrela. Sprva uvedemo antibiotik glede na antibiogram predhodnega izmečka ali aspirata; po prejemu novega antibiograma pa antibiotično zdravljenje po potrebi prilagodimo. Zdravljenje traja praviloma 14 dni, odmerki antibiotikov pa so višji od običajnih (glej Prilogo 1). Lažje poslabšanje začnemo zdraviti s

peroralnimi antibiotiki. Če se stanje po 3–4 dneh ne izboljša, je potreben sprejem v bolnišnico za intravensko antibiotično zdravljenje.

Za bolnike z napreduvalo pljučno prizadetostjo je včasih potrebno tudi neinvazivno predihavanje in trajno zdravljenje s kisikom na domu. Ko so izčrpani vsi načini zdravljenja, pride v upošteev presaditev pljuč.

Zanemarjanje zgodnjih simptomov in znakov poslabšanja lahko vodi v trajno poškodbo dihalnih poti in napredujoče slabšanje stanja.

Tabela 1: Simptomi in znaki pljučnega poslabšanja.

Simptomi:	Znaki:
povečana frekvenca in trajanje kašlja,	povečana frekvenca dihanja,
povečana količina in sprememba barve sputuma,	uporaba pomožnih dihalnih mišic,
občutek težkega dihanja in stiskanja v prsih,	poslabšanje avskultacijskega izvida,
zmanjšana telesna zmogljivost,	padec FEV1 >10 %,
zmanjšan tek.	vročina/levkocitoza/hujšanje,
	novi infiltrati na RTG pljuč.

Pristop k izbiri antibiotičnega zdravljenja

Pri težjem akutnem poslabšanju, ali kadar ni odgovora na peroralno zdravljenje blagih do zmernih zagonov okužbe, je potrebno intravensko zdravljenje s kombinacijo vsaj dveh antibiotikov za vsaj 14 dni. Občasno se zdravljenje podaljša na tri tedne, če ni ustreznega kliničnega odziva.

Preiskave pri otrocih, ki so hospitalizirani

Pristop k intravenskemu antibiotičnemu zdravljenju pri akutnem poslabšanju kronične okužbe s *P. aeruginosa*

Najprej preveri, ali je bolnik alergičen na katero od zdravil!

1. Najpogosteje uporabljamo kombinacijo ceftazidima in tobramicina, če je *P. aeruginosa* občutljiv in je bil predhodni učinek dober.
2. Zdravljenje začnemo s kombinacijo antibiotikov na osnovi občutljivosti zadnjega izmečka (če je le možno, kombiniramo beta-laktamski antibiotik in aminoglikozid), in zdravljenje po potrebi prilagodimo, potem ko dobimo antibiogram novega izmečka.
3. Če gre za MARPA (angl. *Multiple antibiotic resistant P. aeruginosa*), posvet z mikrobiologom, specialistom za CF. Preveri, ali je narejen test sinergije antibiotikov.

A. Krvne preiskave

1. V večini primerov lahko rutinske krvne preiskave izvedemo ob sprejemu, po potrebi jih ponovimo ob odpustu ter enkrat med zdravljenjem. Pogostejše kontrole so potrebne le, če bolnik prejema aminoglikozide, če je izhodiščni Hb <100 mg/L ali je ob sprejemu v krvni sliki prisotna nevtropenija.
2. Ob začetku zdravljenja: kompletna krvna slika, CRP, elektroliti, ledvični retenti, presejalni testi za jetrno prizadetost, v primeru bolečin v trebuhu ali drugih simptomov v prebavilih pa še amilaza in lipaza.
3. Če prejema bolnik aminoglikozidni antibiotik, preverjamo raven kreatinina 1-krat tedensko.
4. Plinsko analizo kapilarne krvi (PAKK) opravimo, če je otrok hudo respiracijsko prizadet ali se pritožuje zaradi jutranjih glavobolov.
5. Celokupni imunoglobulini E (IgE) so najboljši napovednik ABPA. Na ABPA pomislimo, kadar pri zdravljenju z antibiotiki ne pride do pričakovanega izboljšanja.

B. Mikrobiološke preiskave

1. Pregled izmečka na patogene bakterije in test občutljivosti bakterij, ki so jih osamili, (antibiogram) je potrebno vedno opraviti ob sprejemu, razen če je bil izmeček odvzet pred nedavnim (pred 1–2 tednoma). Na napotnicah mora biti označeno, da gre za bolnika s CF. To omogoči posebne postopke za osamitev *S. aureusa* in *Burkholderie cepaciae*.
2. Pregled izmečka na glive. *A. fumigatus* je pomembna gliva, ki lahko povzroča alergijsko bronhopulmonalno aspergilozo in aspergilusni bronhitis. Tudi druge glive so lahko prisotne v izločkih in lahko prispevajo h klinični nestabilnosti in odločitvi za presaditev pljuč.
3. Preiskave na mikobakterije je potrebno opraviti enkrat letno zaradi velikega porasta atipičnih mikobakterij v centrih za CF (tudi do 20 %). Oddati je potrebno izmeček ali inducirani izmeček. Če otrok ne more oddati izmečka, aspirata ne pošiljamo na preiskavo za netuberkulozne mikobakterije.
4. Hemokulture običajno niso potrebne, razen v primeru klinične slike sepse, visoke vročine, septičnega sindroma ali suma na okužbo intravenskega katetra.
5. Bris nazofarinksa in sinusov je potrebno opraviti ob kliničnih simptomih in znakih sinusitisa ali če je ta viden na CT obnosnih votlin, ker so med zgornjimi in spodnjimi dihalnimi potmi bolnikov s CF dokazali različne občutljivosti bakterij na antibiotike.

C. Slikovna diagnostika

1. RTG pljuč in srca ni potrebno napraviti ob vsakem poslabšanju, ampak le, če posumimo, da gre za zaplete oz. ob težkem poslabšanju po klinični presoji. Občasno je potreben CT prsnega koša.
2. CT obnosnih votlin je priporočljiv pri bolnikih s simptomi zgornjih dihal in pri sumu na polipe ter pred presaditvijo pljuč.
3. RTG trebuha na prazno je potreben pri sumu na DIOS.
4. UZ trebuha opravimo po klinični presoji pri bolečinah v trebuhu in 1-krat letno ob rednem letnem pregledu.

OCENA UČINKOVITOSTI ZDRAVLJENJA

Učinkovitost zdravljenja ocenjujemo po tednu dni zdravljenja in ob zaključku zdravljenja. Glavni cilji zdravljenja so izboljšati klinično sliko/simptome, izboljšati pljučno funkcijo in prehranski status. Otrokovo stanje (simptome in klinične znake) moramo oceniti vsak dan.

Ocena odgovora na zdravljenje

- 1. dan: PF, TT, TV, krvne preiskave – glej zgoraj;
- 7. dan: PF, TT, po potrebi krvne preiskave;
- 14. dan: PF, TT pred odpustom, po potrebi krvne preiskave.

Legenda: PF – pljučna funkcija; TT – telesna teža; TV – telesna višina

Hospitalizirani bolniki z dobrim odgovorom na i.v. antibiotike lahko po enem tednu nadaljujejo z i.v. zdravljenjem doma, če so za to usposobljeni. Večina bolnikov z blagim do zmernim poslabšanjem in redkimi poslabšanji lahko pride po odpustu na redni o kontrolni pregled čez tri mesece, bolniki z napredujočo CF ali pogostimi poslabšanji pa že prej (po presoji čez mesec dni, lahko pa tudi že prej).

UKREPI OB NEUČINKOVITOSTI ZDRAVLJENJA

Običajno se simptomi in pljučna funkcija izboljšajo 5.–7. dan po začetku zdravljenja. Če ni ustreznega kliničnega izboljšanja, je potrebno pomisliti na druge možnosti oz. zaplete.

Ukrepi pri neuspehu začetnega antibiotičnega zdravljenja

1. Ponovno preveri kužnine: sputum ali globoki aspirat žrela na patogene bakterije, da se prepričaš, ali se občutljivost na antibiotike ni spremenila in nato razmisli o zamenjavi antibiotika.
2. Pomisli na druge možne vzroke za simptome oz. zaplete: ABPA, astma, sinusitis, GER, atelektaza, pnevmotoraks, traheobronhomalacija.
3. Pošlji sputum za preiskavo za netuberkulozne mikobakterije (NTM).
4. Razmisli o CT pljuč, če so spremembe na RTG prsnega koša sumljive za ABPA, okužbo z NTM ali pljučni kolaps.
5. Razmisli o uvedbi antibiotika, ki uničuje tudi anaerobne bakterije.
6. Razmisli o BSK in BAL zaradi vzorcev in čiščenja dihal (odstranitev sluznih čepov +/- dajanje DNaze).
7. Posvetuj se z mikrobiologom.

Legenda: BSK – bronhoskopija; BAL – bronhoalveolarni izpirek; ABPA – alergijska bronhopulmonalna aspergiloza

ALERGIJSKA BRONHOPULMONALNA ASPERGILOZA

Diagnostična merila za ABPA

KLINIČNA MERILA

- piskanje in stiskanje v prsnem košu, zlasti če ni ustreznega odgovora na antibiotično zdravljenje;
- povišana telesna temperatura;
- slabo počutje;
- gost, temno rjav izmeček.

PREISKAVE

Velika merila:

- pljučni infiltrati >1 cm in segmentne atelektaze;
- celokupni IgE >500 kU/l;
- povišani specifični IgE in specifični IgG na *A. fumigatus*, pozitivni kožni vbodni testi na aspergilusni antigen;
- reverzibilna bronhoobstrukcija;
- centralne bronhiektazije;

Mala merila:

- *A. fumigatus* v sputumu (prisoten je v 30 % vseh odvzetih izmečkov);
- rjavo-črni čepi v izmečku.

Zdravljenje ABPA

1. Sistemski glukokortikoidi
(a) začnemo z visokimi odmerki, ki jih postopno nižamo ali
(b) pulzi metil-prednizolona 1-krat mesečno 3 dni zapored 3–6 zaporednih mesecev, ker je manj stranskih učinkov.
2. Antimikotik: itrakonazol (potrebni so visoki odmerki), kot drugo protiglivično zdravljenje v zadnjem času uporabljamo pozakonazol, ker ga bolniki bolje prenašajo. Merjenje terapevtskega območja: po enem tednu jemanja vzamemo vzorec seruma pred naslednjim predvidenim odmerkom. Zaželeno območje 1–5 mg/l.

PRIMERJAVA HOSPITALNEGA IN INTRAVENSKEGA ANTIBIOTIČNEGA ZDRAVLJENJA NA DOMU

Pri napredovali pljučni bolezni se pogosteje pojavljajo poslabšanja, pri katerih je potrebno dolgotrajno zdravljenje z intravenskimi antibiotiki. Mnenja o prednostih in tveganjih intravenskega zdravljenja na domu so zaenkrat zaradi pomanjkanja dolgotrajnih izkušenj še deljena.

Bolniki in starši bolnikov s CF so kot prednost intravenskega zdravljenja na domu navedli boljšo kakovost življenja, večje udobje, manjšo finančno izgubo, okusnejšo hrano in boljše spanje. Lahko so nadaljevali s šolanjem in drugimi vsakodnevnimi aktivnostmi. Posebej za otroke je zdravljenje na domu z vidika udobja in občutka varnosti bistveno boljše kot zdravljenje v bolnišnici. Pri zdravljenju na domu se zmanjša tveganje za bolnišnične okužbe in za prenos okužb med bolniki.

Po drugi strani pa raziskave kažejo, da pri zdravljenju v bolnišnici pride do večjega izboljšanja pljučne funkcije, kar je najverjetneje posledica intenzivnejše obravnave celotnega CF tima, predvsem respiratornega fizioterapevta, ustrežnejša je prilagoditev prehrane po nasvetih kliničnega dietetika in psihološka podpora.

Odločitev, kdo od bolnikov je primeren za intravensko zdravljenje na domu, temelji na individualni odločitvi zdravnika za CF in diplomirane medicinske sestre za CF po pogovoru z otrokom in starši. Potrebno jo je skrbno pretehtati. Za tovrstno zdravljenje se vedno odločimo le takrat, kadar se s tem načinom zdravljenja bolnik oz. njegovi starši strinjajo in si ga sami želijo. Pred začetkom zdravljenja bolnika in starše o terapiji vedno podrobno poučimo. Zdravljenje se vedno začne v bolnišnici, ko pa so starši in bolnik pripravljeni in dovolj usposobljeni, s terapijo nadaljujejo doma.

Intravensko zdravljenje na domu

Merila za vključitev v i.v. zdravljenje na domu:
blago do srednje hudo poslabšanje,
sodelujoči bolnik,
zanesljivo sodelovanje,
varen i.v. dostop in osvojitve pravilne tehnike dajanja zdravil,
ustrezna oprema doma,
stalna možnost ustreznega nadzora.

Na začetku uvajanja i.v. zdravljenja se vstavi i.v. dostop za varno dajanje antibiotikov. Prve odmerke bolniki oziroma starši, če gre za otroka, dajo v bolnišnici pod nadzorom diplomirane medicinske sestre. Bolnik ostane v dnevni bolnišnici vsaj pol ure po dajanju antibiotika. Vsak bolnik, otrok ali odrasli, mora imeti doma set za samopomoč, vključno s samoinjektorjem adrenalina, in natančna navodila, kako poiskati zdravniško pomoč v primeru alergijske reakcije.

Po sedmih dneh zdravljenja na domu se bolnik vrne za preverjanje uspeha zdravljenja. Ponovimo meritev pljučne funkcije. Sputum za mikrobiološke preiskave odda le v primeru neuspeha antibiotičnega zdravljenja. Bolnika, pri katerem so se pojavili zapleti (npr. hemoptize, pnevmotoraks) ali pri katerem zdravljenje ni učinkovito, moramo takoj sprejeti v bolnišnico za nadaljevanje zdravljenja.

Po zaključenih 14 dneh i.v. zdravljenja na domu bolnik pride na tretji pregled v dnevno bolnišnico. Ponovimo merjenje pljučne funkcije, mikrobiološki pregled sputuma, bolnika pregledamo, stehtamo in izmerimo vitalne funkcije. Pregledati ga morajo tudi zdravnik za CF, fizioterapevt in dietetik, če je to potrebno. Nato ocenimo, ali je zdravljenje uspešno ali pa ga je treba podaljšati še za en teden.

Pomembno je poudariti, da je bolnišnično zdravljenje bolj enostavno. Bolnik je izoliran iz domačega okolja, ki je lahko neugodno (npr. izpostavitve cigaretnemu dimu), počiva, ima optimalno prehrano, fizioterapijo in ostale potrebne ukrepe. Bolnik verjetno tudi bolje sodeluje pri jemanju ostalih zdravil.

RAVNANJE OB OKUŽBI S *P. aeruginosa*

Prva okužba s *P. aeruginosa*: aktivno iskanje prve okužbe s *P. aeruginosa* je eden od temeljev obravnave otrok s CF. Otroci vsake tri mesece oddajo sputum oz., če to ni možno, globoki aspirat žrela na patogene bakterije. Ko prvič osamimo *P. aeruginosa*, pričnemo okužbo takoj zdraviti z dvotirno antibiotično terapijo po protokolu (»eradikacijsko zdravljenje«).

Zakaj vsake tri mesece aktivno iščemo in, če jo dokažemo, tudi odločno zdravimo prvo okužbo s *P. aeruginosa*? Kronična okužba je povezana s hitrejšim upadom pljučne funkcije in večjo smrtnostjo. Tri mesece je obdobje, ko nemukoidni *P. aeruginosa* preide v mukoidni oz. kronični *P. aeruginosa*, ki ga je zelo težko ali celo nemogoče odstraniti iz pljuč. Po podatkih iz velikih CF centrov je odločno zdravljenje prve okužbe s *P. aeruginosa* premaknilo nastanek kronične okužbe s to bakterijo za 3,5 let pri skoraj 80 % otrok.

Kronična okužba s *P. aeruginosa*. Kadar kljub odločnemu in pravočasnemu zdravljenju ne odstranimo *P. aeruginosa* iz dihalnih poti in nastane kronična okužba, je potrebno otroke, starejše od 6 let, in mladostnike po priporočilih Evropskega združenja za cistično fibrozo (ECFS) doživljenjsko zdraviti z inhalacijskimi antibiotiki, usmerjenimi proti *P. aeruginosa* (tobramicin, kolistin, aztreonam). Zdravljenje je izmenično vsak drugi mesec (angl. »month on/month off«). S tem se izboljša pljučna funkcija in zmanjša število poslabšanj. Upočasni se nastajanje kroničnih sprememb na pljuči ter napredujoči upad pljučne funkcije. V nekaterih centrih pa svetujejo nepretrgano zdravljenje z inhalacijskimi antibiotiki, izmenično s tobramicinom in kolomicinom ali aztreonamom. Če *P. aeruginosa* ni porasel več kot 2 leti, lahko dolgotrajno antibiotično zdravljenje prekinemo.

ZDRAVLJENJE Z INHALACIJSKIMI ZDRAVILI

INHALACIJSKI ANTIBIOTIKI

Tobramicin je na razpolago v obliki inhalacij (Bramitob) ter prašnih delcev (Tobi podhaler), **kolomicin** pa v obliki inhalacij (Colomycin) ter v obliki prašnih delcev (Colobreathe turbospin). **Aztreonam** je na razpolago v obliki inhalacij (Cayston). Za inhalacije v obliki prašnih delcev bosta kmalu na trgu tudi ciprofloksacin in levofloksacin ter liposomski amikacin.

V primerjavi z zdravili v obliki inhalacij, pri katerih je za razprševanje potreben inhalator, imajo zdravila v obliki prašnih delcev precej prednosti: pomembno skrajšajo čas, potreben za jemanje zdravila, pripomočki so prenosljivi, uporaba je enostavna, posebno čiščenje in dezinfekcija nista potrebna, prav tako ne vir električnega toka. Pri nekaterih bolnikih pa izzovejo dražeč kašelj in akutno prehodno zaporo dihalnih poti (bronhoobstrukcijo), tako da jih ne morejo uporabljati.

INHALACIJSKA TERAPIJA

Inhalacijska terapija je pomemben del zdravljenja pri bolnikih s CF. Večina bolnikov vdihuje več vrst zdravil večkrat dnevno. Inhalirano zdravilo bo učinkovito le, če ga bo v pljuča prišlo dovolj in na pravo mesto.

Učinkovitost inhalacijske terapije

Učinkovitost inhalacijske terapije je odvisna od več dejavnikov, kot so: vrsta inhalatorja, moč potisnega plina ter hitrost pretoka, rezervoarja za zdravilo – tip, velikost polnilnega volumna in rezidualnega volumna, časa razprševanja inhalacij, lastnosti zdravila (npr. viskoznost) in časovne razporeditve inhalacij. Pomembna je tudi tehnika vdihovanja zdravila, uporaba ustnika oz. maske ter način vzdrževanja, čiščenja in dezinfekcije pripomočkov.

Vrste inhalatorjev

Pri zdravljenju bolnikov s CF sta v Sloveniji najpogostejše v uporabi standardni električni inhalator (angl. *jet nebulizer*) Pari ter inhalator z mesh tehnologijo (e-Flow). Pri slednjem je čas inhalacije mnogo krajši, delovanje aparata pa je tišje, kar izboljša sodelovanje pri zdravljenju. Malo je dokazov, ki govorijo o izboljšani klinični učinkovitosti pri bolnikih, so pa nekatere raziskave potrdile boljšo depozicijo zdravila. Inhalator z mesh tehnologijo je nujno potreben ob inhalaciji antibiotika Cayston, kjer za uporabo nebulizerja Althera, ki je priložen zdravilu, potrebujemo inhalator eFlow. Učinkoviti so inhalatorji, pri katerih se med izdihom zdravilo ne izgublja, oziroma aerosol aktivirajo z vdihom, kot je na primer I-Neb, vendar se uporablja samo, kadar bolnik prejema inhalacije promixina. Ultrazvočni inhalatorji niso primerni za razprševanje RhDNA-ze (rekombinantna humana DNAza), ker uničijo strukturo molekule. Aparati imajo omejeno življenjsko dobo. Potrebno jih je redno servisirati, vsaj enkrat letno oz. po priporočilu proizvajalca.

Časovno zaporedje inhaliranih raztopin

Časovno zaporedje inhaliranih raztopin je pomembno, saj je od tega odvisna stopnja depozicije in absorpcije aerosola. **Raztopino 7 % NaCl** je priporočljivo inhalirati neposredno pred ali med fizioterapijo, vendar 10–20 minut po bronhodilatatorju, če je ta potreben. Izloček postane bolj redek, kar omogoča lažje čiščenje dihalnih poti. Raztopina NaCl naj bo pripravljena aseptično. **RhDNAzo** (Pulmozyme) je priporočljivo inhalirati vsaj 1 uro pred fizioterapijo, vsekakor pa ne neposredno pred spanjem. Če bolnik prejema tudi **antibiotike v inhalacijah**, jih mora inhalirati po fizioterapiji, ko je dihanje že umirjeno ter vsaj eno uro po RhDNAzi. Ob uporabi antibiotikov v inhalacijah ob izdihu kontaminiramo okoljski zrak, kar pa lahko povzroči razvoj multirezistentnih bakterij v okolici bolnika. Zato se ob inhalacijah z antibiotiki priporoča uporaba filtrov, ki jih namestimo na mestu izdih. Inhaliranje antibiotikov, RhDNAze in hipertonične raztopine NaCl lahko povzroči bronhokonstrikcijo, kar dokažemo z 10–15 % zmanjšanjem FEV1 ali FEF25-75 po vdihovanju zdravila. V tem primeru svetujemo bronhodilatator pred inhalacijo zdravila, ki je bronhokonstrikcijo povzročilo. Bronhokonstrikcija je lahko povzročena tudi z vdihavanjem premrzlega aerosola, zato zdravila, ki jih hranimo v hladilniku, pred uporabo ogrejemo na sobno temperaturo.

Uporaba maske in ustnika

Najbolj zahtevna skupina za zdravljenje z inhalacijsko terapijo so **dojenčki in malčki**, ki imajo manjše dihalne poti, hitrejšo frekvenco dihanja ter manjši inspiratorni volumen. Dojenčki pretežno dihajo skozi nos, kar lahko povzroči filtracijo aerosola ter s tem zmanjšano depozicijo zdravila v spodnjih dihalih. Depozicijo aerosola dodatno zmanjša obstrukcija in uporaba neprimerne obrazne maske. Pri inhalacijah preko maske je bistvenega pomena oblika in model maske, ki omogoča dobro tesnitev, saj se s tem poveča vnos zdravila, obenem pa zmanjša depozicija zdravila na obraz in oči, kar posledično pomeni tudi manj lokalnih stranskih učinkov.

Za **večje otroke** uporabimo ustnik, saj na ta način prejmejo več zdravila. Uporaba ustnika je priporočena čim bolj zgodaj, od 5. leta starosti dalje, saj je depozicija zdravila z vdihovanjem preko ustnika dvakrat večja. Preveriti moramo, če je bolnik:

- a) zmožen vdihovanja preko ustnika in
- b) če vdihovanje preko ustnika pravilno izvaja. V kolikor ena od postavk ni prisotna, je bolje, da pacient uporabi masko.

Čiščenje in razkuževanje pripomočkov za inhalacijsko terapijo

Pomembno je preprečevanje prenosa mikroorganizmov preko inhalatorja ali rezervoarja za zdravila. V **domačem okolju priporočamo** čiščenje z detergentom ter splakovanje z vročo vodo po vsaki inhalaciji, dezinfekcijo s prekuhavanjem, učinkovito pa je tudi namakanje v isopropilalkoholu in 70–90% etanolu. Namesto prekuhavanja se lahko uporabi tudi parni sterilizator. Čiščenje in osuševanje rezervoarja za zdravila med posamezno uporabo zmanjša tveganje za porast patogenih organizmov. Neočiščen rezervoar za zdravila po daljši uporabi zmanjša učinkovitost razprševanja delcev zato je potrebno vizualno ocenjevati funkcionalnost rezervoarja za zdravila z iskanjem mehaničnih poškodb rezervoarja, ocenjevanjem meglice aerosola in časa razprševanja aerosola. Znano je, da se ob dnevni uporabi rezervoarja za zdravila spremeni porazdelitev velikosti delcev in zmanjša izhodna hitrost aerosola, zato je potrebna menjava rezervoarja za zdravilo najmanj na 12 mesecev.

V **zdravstvenih ustanovah** priporočamo menjavo razpršilne posodice na 24 ur. O'Malley in sodelavci je preverjal rast bakterij v rezervoarju za enkratno uporabo, brez vmesnega čiščenja in razkuževanja v 24 urah. Ugotovil je, da je nevarnost za rast bakterij znotraj rezervoarja do 24 ur zelo nizka, zato v zdravstvenih ustanovah upoštevamo priporočila za menjavo rezervoarja za zdravilo vsakih 24 ur.

Inhalacijska terapija predstavlja vsakodnevno in doživljenjsko zdravljenje otrok s cistično fibrozo. Večinoma to terapijo izvajajo doma. Poučenost otrok in staršev o dejavnikih, ki vplivajo na učinkovitost terapije, je zato zelo pomembna. Poučevanje poteka individualno in kontinuirano. Zelo pomembna so tudi pisna navodila o čiščenju in dezinfekciji pripomočkov.

VZDRŽEVALNO PLJUČNO ZDRAVLJENJE

1. Izboljševanje vlažnosti sluzi v dihalnih poteh

Inhalacije 7 % NaCl delujejo osmotsko in povečajo vlažnost sluzi v dihalnih poteh. Povečanje pljučne funkcije je sicer le zmerno, pomembno pa se zmanjša število poslabšanj.

Za klinično uporabo je na trgu tudi manitol v obliki prašnih delcev (Bronchitol), ki prav tako deluje osmotsko in izboljša vlažnost sluzi v dihalnih poteh.

2. Respiracijska fizioterapija: GLEJ Poglavje Respiracijski fizioterapevt, str.30

3. Novosti pri zdravljenju cistične fibroze

Vpliv na delovanje in nastajanje kloridnega kanalčka CFTR

Zaradi pojava novih, za specifično gensko mutacijo učinkovitih zdravil je potrebno pri vseh bolnikih s CF opraviti molekularnogenetske preiskave za določitev vrste mutacije.

Eno najpomembnejših odkritij v zdravljenju cistične fibroze v zadnjih letih je opredelitev vpliva različnih mutacij na sintezo in delovanje kloridnega kanalčka CFTR. Razvijajo zdravila, ki se imenujejo korektorji in potenciatorji.

Korektorji, eden od njih je VX-809, vplivajo na beljakovino CFTR, ki pri mutacijah razreda 1 in 2 nepravilno nastaja (angl. *misfolding*) in ostane v endoplazmatskem retikulumu, tako da spodbujajo sestavljanje in pomikanje CFTR na površino celične membrane.

Potenciatorji odpirajo kloridni kanalček pri blažjih mutacijah, ko je ta že na površini membrane. V klinični uporabi je zdravilo VX-770, ivacaftor. Raziskave pri bolnikih, starejših od 12 let kažejo, da izboljša FEV1 za 10,6 %, bolniki pa so tudi pridobili na telesni teži 2,7 kg, pomembno več kot tisti, ki so bili zdravljeni s placebom. To zdravilo je učinkovito le pri ljudeh z mutacijo G551D (4–5 % vseh ljudi s CF). Nedavno je bila objavljena tudi raziskava o učinkovitosti ivacaftorja pri otrocih, mlajših od 12 let (6–11 let), ki imajo pri tej starosti praviloma manj izraženo pljučno bolezen. Tudi pri tej

skupini je ivacaftor pokazal pomemben porast FEV1 (12,5 %) in porast telesne teže za 2,8 kg glede na placebo. Orkambi ima bistveno manjši vpliv na pljučno funkcijo, število poslabšanj pa zniža za tretjino. Zaradi visoke cene in majhne učinkovitosti ga trenutno uporabljajo le v dveh evropskih državah.

Genska terapija. Ko so leta 1989 odkrili gen za cistično fibrozo, so bili mnogi mnenja, da je samo še vprašanje časa do uvedbe genskega zdravljenja. Žal se upi in pričakovanja zaenkrat niso izpolnili, saj se je pokazala velika ovira v ustreznem vektorju.

4. Azitromicin zmanjšuje vnetje v dihalnih poteh, zavira pa tudi komunikacijo med bakterijami (angl. *quorum sensing*). Raziskave so dokazale, da redna uporaba azitromicina zmanjša število poslabšanj in izboljša pljučno funkcijo.

PREBAVILA IN JETRA

Pri 95 % bolnikov je prisotna eksokrina okvara trebušne slinavke. Pri večini se pojavi že kmalu po rojstvu. Pri nekaterih mutacijah gena *CFTR* (npr. R117H, A455E in druge) se okvara trebušne slinavke ne pojavi in tudi pljučna bolezen poteka blažje.

Bolezen prebavil

Gastroezofagealna refluksna bolezen

Pri otrocih s CF nastane najverjetneje zaradi zmanjšane pritiska in pogostejših sprostitvev spodnje zapiralke požiralnika ter počasnejšega praznjenja želodca. Za zdravljenje patološkega kislega refluksa uporabljamo inhibitorje protonске črpalke.

Sindrom distalne zapore črevesa

Pri sindromu distalne zapore črevesja – DIOS (angl. *distal intestinal obstruction syndrome*), je zapore lahko delna ali popolna. DIOS je pogosta težava pri bolnikih s CF in je posledica slabo prebavljene hrane in viskoznega izločka v debelem črevesju, kar pripelje do kroničnega zaprtja in distenzije trebuha. DIOS je spektrum, ki sega od blagega intermitentnega zaprtja do kronične težke obstopacije, ki zahteva trajno zdravljenje.

Dejavniki, ki povečajo tveganje za nastanek DIOS-a:

- s težjo obliko bolezni povezane mutacije gena *CFTR*,
- nezadostno delovanje trebušne slinavke,
- nezadosten vnos soli,
- dehidracija,
- anamneza mekonijskega ileusa ali že predhodnega DIOS-a,
- stanje po presaditvi pljuč.

Začetek je akuten z nenadno nastalo bolečino v sredini trebuha, ali v desnem spodnjem delu trebuha, bruhanjem žolčno obarvane tekočine, kasneje lahko celo blata, tipne fekalne mase v desnem spodnjem delu trebuha.

Po izključitvi ostalih diferencialnodiagnostičnih možnosti (vnetje slepiča, invaginacija, funkcionalno zaprtje ipd.) bolnika parenteralno hidriramo. Zdravi se z velikimi odmerki laksativov. Zelo redko je potreben tudi kirurški poseg (glej PRILOGA).

Bolečine v trebuhu

Ponavljajoče se bolečine v trebuhu so pogost vzrok za obisk pri zdravniku, ne glede na osnovno bolezen. Večinoma so funkcionalne. Vtis je, da so pri bolnikih s CF tudi funkcionalne bolečine bolj pogoste. Vendar je nedavno objavljena raziskava otroškega centra za CF iz Pariza ugotovila nasprotno. Ponavljajoče se hude bolečine brez jasnega organskega vzroka, ki so vplivale na kakovost življenja, je imelo le 8 od 130 bolnikov, starih 8–17 let. Po razširjeni obravnavi so večino obvladali s prehranskimi ukrepi ali psihološko obravnavo z učenjem tehnik sproščanja.

Bolezen jeter

Leta 2011 so izšle smernice za obravnavo bolezni jeter pri CF, ki sicer ne prinašajo pomembnih novosti, priporočajo pa dejavnejši pristop, vključno z biopsijo jeter pri razvoju jetrne bolezni za izključitev pridružene jetrne bolezni druge etiologije in oceno napredovanja bolezni, ki ga pri nas uporabljamo že več let. Multilobularno jetrno cirozo razvije 5–10 % bolnikov s CF v prvem desetletju življenja. Zapleti ciroze, zlasti krvavitev iz varic požiralnika, se razvijejo najpogosteje v drugem desetletju. Jetrna odpoved je vzrok smrti pri 2,5 % bolnikov s CF. Blažja oblika jetrne bolezni je prisotna tudi pri ostalih bolnikih s CF, vendar se praviloma razvija počasi in ne vpliva na kakovost ali trajanje življenja.

ZDRAVLJENJE BOLEZNI PREBAVIL PRI CF

Cilji zdravljenja bolezni prebavil v širšem smislu v sklopu CF so zagotavljanje primerne prehranjenosti z zdravljenjem eksokrine insuficience trebušne slinavke, zdravljenje pridruženih bolezni prebavil, kot je npr. gastroezofagealna refluksna bolezen, ter preprečevanje in zdravljenje bolezni jeter. Skupni cilj obravnave bolezni prebavil pri CF v širšem smislu je primerna prehranjenost, saj je podhranjenost neodvisni dejavnik tveganja za krajše preživetje.

Pri bolnikih z eksokrino insuficienco pankreasa je potrebno nadomeščati pankreatične encime. Poleg tega je potrebna posebna visokokalorična in proteinska dieta in dodajanje predvsem v maščobi topnih vitaminov. Če je telesna teža kljub temu nizka, je posebej pri bolnikih z napredovalo pljučno boleznijo potrebna vstavev gastrostome, kar je z dokazi podprto učinkovito zdravljenje prenzike teže pri CF. Ena od možnosti je tudi spodbujane teka s pripravkom ciproheptadin (Periactin) ali megesterol (Megace).

Pankreatični encimi

Odmerjanje nadomestnih pankreatičnih encimov je odvisno od stopnje malabsorbcije in vnosa hranil. Odmerjanje je odvisno od simptomov, pridobivanja na telesni teži in od vnosa maščob. Najbolje jih je dati na začetku ali zgodaj po začetku hranjenja ali v deljenih odmerkih, če je obrok velik. Kapsule morajo pojesti cele in jih ne smejo žvečiti, saj bi jih sicer v želodcu razgradila želodčna kislina.

Kreon je v obliki kapsul a 40.000, 10.000 in 25.000 IE lipaze ter granulata z odmerno posodico po 5.000 IE lipaze.

Odmerki naj ne bi presegali 10.000 IE lipaze na kg TT/dan.

Jetрна bolezen

Zdravljenje z ursodeoksiholno kislino (zmanjšuje viskoznost žolča) uvedemo, kadar sta prisotni vsaj 2 merili za jetrno bolezen (spremenjena jetra pri telesnem pregledu, zvečani jetrni encimi (AST, ALT, γ -GT) ali ultrazvočne spremembe jeter). Zaplete jetrne ciroze zdravimo po enakih načelih kot pri cirozi druge etiologije. Presaditev jeter je zdravljenje izbire končne jetrne odpovedi tudi pri bolnikih s CF, je pa pri predstavitvi bolnika transplantacijskemu centru potrebno upoštevati tudi stopnjo prizadetosti pljuč.

Priporočen dnevni odmerek je 20 mg/kg TT na dan, razdeljenem v dva odmerka.

Nadomeščanje vitaminov in mineralov

Pri bolnikih s CF in insuficienco trebušne slinavke je pogosto pomanjkanje v maščobi topnih vitaminov (A, D, E, K). Zato je potrebno 1-krat letno preverjati raven maščobotopnih vitaminov, najbolje takrat, ko je bolnik brez akutnega poslabšanja. Na voljo so multivitaminski pripravki, ki jih odmerjamo glede na bolnikovo starost in raven v maščobi topnih vitaminov v krvi.

Priporočeni odmerki so povzeti v tabeli.

	MVW Complete kapljice	DEKAs Plus sirup	MVW Complete žvečljive tablete	MVW Complete D3000 Softgel kapsule	DEKAs Plus Softgel kapsule	DEKAs Essential kapsule
Enota	1 ml	1 ml	1 tbl.	1 kap.	1 kap.	1 kap.
Vitamin A (IU)	9.254	5.751	16.000	16.000	18.167	2.000
Vitamin D3 (IU)	1.500	750	1.500	3.000	3.000	2.000
Vitamin E (IU)	100	50	200	200	150	150
Vitamin K (µg)	1.000	500	1.000	800	1.000	1.000
Vitamin C (mg)	90	45	100	100	75	/
Tiamin (B1) (mg)	1	0,6	1,5	1,5	1,5	/
Riboflavin (B2) (mg)	1,2	0,6	1,7	1,7	1,7	/
Niacin (mg)	12	6	10	20	10	/
Piridoksin (B6) (mg)	1,2	0,6	1,9	1,9	1,9	/
Folna kislina (µg)	/	/	200	200	200	/
Vitamin B12 (µg)	8	/	6	6	12	/
Biotin (µg)	30	15	100	100	100	/
Pantotenska kislina (B5) (mg)	6	3	12	12	12	/
Cink (mg)	10	5	15	10	10	/
Selen (µg)	/	10	/	/	75	/
Koencim Q10 (mg)	/	2	/	/	10	/
Odmerek	0-12 mes.:	0-12 mes.:	4-8 let:	4-10 let:	4-10 let:	
	0,5 ml/dan	1 ml/dan	1 tbl./dan	1 kap./dan	1 kap./dan	
	1-3 let:	1-3 let:	>9 let:	>10 let:	>10 let:	
	1 ml/dan	2 ml/dan	2 x 1 tbl. /dan	2 x 1 kap. /dan	2 x 1 kap. /dan	
Pakiranje	30 ml	60 ml	60 tbl.	60 kap.	60 kap.	60 kap.

Nazogastrična sonda ali perkutana gastrostoma

Nekateri bolniki, zlasti tisti z napredovalo obliko pljučne bolezni, ne morejo doseči dovolj energetskega vnosa. Če bolnik ne doseže ustrezne teže v 6 mesecih, če je njihov BMI <19 ali stalno <85 % idealne TT, ali če izgubi veliko teže med poslabšanjem, je potrebno bolj odločno dodatno hranjenje.

Nazogastrična sonda (NGS) je lahko stalno vstavljena ali pa jo vstavijo le za obroke. Najpogosteje jo imajo bolniki za hranjenje ponoči, obstaja pa večja možnost hiperglikemije in potrebe po zdravljenju z inzulinom. Vsekakor je perkutana gastrostoma (PEG) boljša rešitev zaradi boljšega sodelovanja in zmanjšane možnosti aspiracije.

ENDOKRINI SISTEM – ZAPLETI

1. SLADKORNA BOLEZEN, POVEZANA S CF

Pri 30 % bolnikov s CF se ob napredovanju bolezni pojavi **sladkorna bolezen** (CFSB – angl. *CF related diabetes – CFRD*). Najpogosteje se pojavi pri mladostnikih in v odrasli dobi. Glavna značilnost CFSB je pomanjkanje insulina, ki je posledica fibroze in maščobne infiltracije eksokrinega dela trebušne slinavke, kar poruši zgradbo Langerhansovih otočkov in uniči večje število celic beta. Posledica tega dolgotrajnega dogajanja s postopnim propadanjem celic beta je tudi postopen nastanek bolezni, ki poteka od normoglikemije, preko intolerance za glukozo (faza prediabetesa) do sladkorne bolezni. Prevalenca bolezni s starostjo in trajanjem bolezni narašča. Pred 10. letom starosti ima CFSB manj kot 10 %, po 30. letu pa več kot 40 % bolnikov s CF.

Diagnozo CFSB lahko postavimo, kadar ugotovimo povečano koncentracijo KS na tešče ($>7,0$ mmol/l) pri dveh ali več meritvah ali kadar poleg povečane koncentracije KS na tešče ($>7,0$ mmol/l) ugotovimo še povečano koncentracijo KS ($>11,1$ mmol/l) pri naključni meritvi, povečano koncentracijo KS ($>11,1$ mmol/l) ob OGTT po 120 minutah.

Standardne metode, tj. merjenje glikoziliranega hemoglobina (HbA1c), naključne meritve sladkorjev in/ali OGTT (oralni glukozno tolerančni test), niso dovolj zanesljive za potrditev diagnoze. Normalen izvid OGTT ne izključuje možnosti pojavljanja porastov glukoze po obrokih. Najbolj natančna metoda za zgodnje odkrivanje CFSB je metoda kontinuiranega merjenja glukoze v medcelični tekočini (angl. – *continuous glucose measurement system – CGMS*), ki nam na podlagi meritev, ki se izvajajo vsakih 5 minut, omogoča natančen vpogled v gibanje ravni sladkorja.

Merila za CFSB:

- krvni sladkor na tešče $>7,0$ mmol/L,
- krvni sladkor naključno $>11,1$ mmol/L,
- krvni sladkor 2 uri po obroku $>11,1$ mmol/L (vsaj 2-krat) ali pozitiven OGTT test.

2. OSTEOPENIJA IN OSTEOPOROZA

Tudi **osteopenija in osteoporoza** sta pogosta endokrinološka zapleta CF. Pomembno je zgodnje odkrivanje, zato je potrebno obe bolezni ob rednem letnem pregledu aktivno iskati. Zmanjšana mineralna kostna gostota je posledica povečane razgradnje in zmanjšane tvorbe kosti. Pri njenem nastanku sodelujejo številni dejavniki: podhranjenost, malabsorpcija, pomanjkanje vitaminov D in K ter kalcija, zmanjšana telesna dejavnost, zdravljenje s kortikosteroidi, pozna puberteta, primarni hipogonadizem, CFSB in kronično vnetje. Bolnikom je potrebno zagotoviti primeren kalorični vnos s pravilnim razmerjem med maščobami (40 %), beljakovinami (20 %) in ogljikovimi hidrati (40 %), dodatek vitaminov D in K ter kalcija. Če je le mogoče, naj bo redna telesna dejavnost sestavni del vsakodnevnega življenjskega ritma. Pri bolnikih z zlomi kosti ali tistih, pri je katerih kostna gostota v predelu ledvenega dela hrbtenice ali levega kolka znižana za več kot dva standardna odklona od povprečja (z score <-2), je indicirano zdravljenje z bifosfonati.

Zdravljenje zmanjšane kostne gostote:

- a) Osteopenija: kalcijev karbonat, Plivit D3.
- b) Osteoporoza: bifosfonati.

REPRODUKTIVNI SISTEM

Ženske s CF so običajno plodne in jim moramo svetovati o načinu kontracepcije ter genetskem svetovanju pred načrtovano nosečnostjo. Moški s CF so večinoma neplodni zaradi zapore semenovoda. Zaradi novih tehnologij obstaja možnost, da imajo potomce, zato je potrebna napotitev k specialistu za reprodukcijo.

ŽLEZE ZNOJNICE

Pri bolnikih s težjo obliko CF na apikalni površini številnih organov, tudi na izvodilih žlez znojnic, ni kloridnega kanalčka CFTR, pri lažjih oblikah pa je njegovo delovanje zmanjšano. Preko CFTR se kloridni ion, za njim pa natrijev ion in voda, delno vsrkavajo nazaj v telo. Izguba znoja, ki ima tudi visoko koncentracijo soli (natrijevega klorida – NaCl), je zato večja. Zaradi tega bolniki s CF zlasti v vročih poletnih dneh z znojem izgubljajo veliko tekočine in soli iz telesa.

Pri dojenčkih in majhnih otrocih s CF, redkeje pri mladostnikih in odraslih, se zaradi tega lahko razvije hiponatremična hipokloremična dehidracija. Pri nekaterih otrocih je dehidracija z elektrolitskimi motnjami lahko tudi prvi znak bolezni.

Starši in zdravniki morajo biti pozorni na ta pogosto prezrti zaplet pri cistični fibrozi, ki ga lahko z ustreznim ravnanjem v večini primerov preprečimo. Če ga ne prepoznamo ali nepravilno ukrepamo, lahko pride tudi do krčev, motenj srčnega ritma, opisani pa so – na srečo zelo redki – smrtni primeri.

ZGODNJE ODKRIVANJE ZAPLETOV (LETNI PREGLED)

Bolniki morajo 1-krat letno opraviti redni letni pregled, ki poleg preiskav za opredelitev kliničnega stanja, vključuje presejalne preiskave za zgodnje odkrivanje zapletov CF (CFSB ter osteopenija/osteoporoza po 10. letu starosti, jetrna bolezen). Vsako leto naredimo rentgenogram prsnih organov in ultrazvočni pregled trebuha. Preverjamo tehniko izvajanja respiracijske in inhalacijske fizioterapije. Otroka pregledajo tudi ostali člani multidisciplinarnega tima (gastroenterolog, endokrinolog, dietetik, psiholog, respiracijski fizioterapevt, diplomirana medicinska sestra s posebnim poznavanjem CF – CF-sestra, otorinolaringolog, če je potrebno tudi klinični farmacevt in socialni delavec). Pri starejših od 15 let se pričnemo pogovarjati tudi o prehodu v CF center za odrasle, kar običajno poteka med 18. in 20. letom starosti.

Predvidene preiskave, ki jih opravimo pri letnem pregledu so v PRILOGI 10.

VLOGA OSTALIH ČLANOV MULTIDISCIPLINARNEGA TIMA

CF MEDICINSKA SESTRA

Diplomirana medicinska sestra specializirana za CF (CF MS) je odgovorna za pacienta na naslednjih področjih: zagovorništvo CF bolnikov, klinična obravnava, kakovostna in varna zdravstvena nega, podpora in svetovanje, izobraževanje pacientov in svojcev, raziskovanje, nadzor predvidenega načina obravnave CF pacientov.

CF MS je tako posebej usmerjena v vse glavne klinične probleme CF bolnikov. Njeno delo obsega celostno oskrbo vključno z ocenjevanjem pacientovega stanja, načrtovanjem zdravstvene nege, izvajanjem in evalviranjem izvedenih aktivnosti ter oceno oskrbe pacienta in njegove družine. CF MS tesno sodeluje s celotnim multidisciplinarnim timom in v skupnem dogovoru individualno prilagodi oziroma spremeni možnosti oskrbe v skladu z obstoječimi protokoli in priporočili.

Glavna vloga CF MS je predvsem v klinični obravnavi CF pacientov, ki pripadajo CF centru. To obsega: zdravstveno nego, oskrbo in obravnavo žilnih dostopov vključno z osrednjimi venskimi katetri, preverjanje prenašanja inhalacijske terapije vključno z inhalacijskimi antibiotiki, izvajanje ukrepov za preprečevanje prenosa okužb med bolniki (*B. cepacia*, MRSA, *P. aeruginosa*, *M. abscessus*...), edukacija pacientov in njihovih svojcev in priprava pacientov za intravensko antibiotično zdravljenje na domu.

Drug pomemben vidik CF MS je:

1. Koordinacija letnih pregledov, ko pacient opravi vse presejalne preiskave in je pregledan z vsemi specialisti MDT.
2. Zbiranje izvidov, koordinacija komunikacije z izbranim pediatrom.
3. Koordinacija s člani CF tima.
4. Obravnava izziva plodnosti pri pacientih s CF.
5. Obravnava področja nosečnosti pri CF bolnicah in svetovanje bolnicam in partnerjem, ki si želijo imeti otroka.
6. Oskrba pacientov s trajnim zdravljenjem s kisikom na domu in na neinvazivni ventilaciji ter priprava na življenje v domačem okolju z načrtovano edukacijo bolnikov in svojcev.

RESPIRACIJSKI FIZIOTERAPEVT

Cilj respiracijske fizioterapije (RFTH) je:

- zmanjšati zaporo v dihalnih poteh in zmanjšati težo okužbe s čiščenjem dihalnih poti;
- vzdrževanje optimalne pljučne funkcije in telesne aktivnosti;
- vzdrževati mišično moč in beležiti mišičnoskeletno zdravje.

Fizioterapevt je usposobljen za pregled otroka s CF, njegove respiracijske terapije, statusa pljuč in pljučnih funkcionalnih testov. Frekvenca in obseg terapije sta odvisna od otrokove starosti in njegovih sposobnosti oz. kliničnega stanja. Fizioterapevt sodeluje tudi pri rednih letnih pregledih.

Tehnike čiščenja dihalnih poti

Fizioterapevt pristop prilagodi starosti otroka. V obdobju dojenčka in malega otroka uvajamo pasivne tehnike za čiščenje dihalnih poti:

- **Posturalno dreniranje in masiranje prsnega koša.** Gre za polaganje otroka v položaje, ki omogočajo boljše čiščenje dihalnih poti. Otroka s kronično pljučno boleznijo praviloma ne dajemo v drenažne položaje z glavo navzdol, ker bi le to povečalo tveganje za GER in druge zaplete. Masiranje prsnega koša vključuje perkusijo in vibracijo. To je pasivna tehnika, ki jo kasneje vedno manj uporabljamo oz. jo uporabljamo v kombinaciji z drugimi tehnikami. Izvajamo jo ročno oz. s pomočjo masatorja.
- **PEP (pozitivni tlak na koncu izdih)** je sistem, ki s postopnim stopnjevanjem dihanja proti upor (1–20 cm H₂O) postopno izboljša splošno kondicijo dihalnih mišic. Je prva od aktivnih

tehnik respiracijske terapije. Uporabljamo ga pri zdravljenju nestabilnih, zamašenih dihalnih poti, ko s pomočjo kolateralnega predihavanja mobiliziramo čepke iz bolj perifernih predelov proti bolj centralnim delom pljuč. Izdih proti uporabi lahko tudi prepreči kolaps pljuč. Je kontraindiciran pri pnevmotoraksu.

- **ACDT**, aktivni cikel dihalnih vaj, vključuje dihanje pri dihalnem volumnu s poudarkom na izdihu, posamezne globoke vdihe in izdihe in forsirani ekspirij oz. še boljše *huffing*.
- **Flutter/akapela** je oscilacijski pripomoček, ki je zelo učinkovit pri čiščenju dihalnih poti. Vadbo izvajamo v ciklusih po 5 vdihov in izdihov, glede na posameznikove zmogljivosti in potrebe. Če se bolnik ob tem ne izkašlja, izvajamo t.i. *huff* iz različnih dihalnih volumnov.
- **Avtogeno dreniranje (AD)** je aktivna tehnika, ki vključuje vdih skozi nos, premor in izdih skozi usta. Bolnik v ciklusih diha pri različnih dihalnih volumnih. Z majhnimi dihalnimi volumni učinkuje na odlepljanje sluzi v najbolj perifernih dihalih, s srednjimi dihalnimi volumni na mobilizacijo sluzi in z velikimi dihalnimi volumni na odstranitev sluzi iz velikih dihalnih poti. Na splošno si želimo, da bi bolnik čim manj kašljal, ampak bi čim več sluzi iz dihal očistil z dihanjem. Če pa že kašlja, si želimo, da kašlja pri nizkih tlakih in kontrolirano (t.i. *huffing*).
- **Asistirano avtogeno dreniranje (AAD)** je tehnika, ki jo uporabljamo za učenje prej opisane tehnike, ko v fazi izdihla le-tega še malo poglobimo s polaganjem rok na prsni koš. Tehniko lahko kombiniramo z elastičnimi trakovi oz. kasneje, ko je naš bolnik že zelo izvežban, s fiksni-trakovi.

Mišično-skeletna ocena in terapija

Vključuje pregled in oceno gibljivosti prsnega koša, hrbtenice in velikih sklepov. Kontraktura velikih sklepov pogosto govorijo o slabšem splošnem stanju bolnikovih dihal.

Izvajamo aerobno vadbo, vadbo za krepitev spodnjih udov, krepitev mišic trupa in raztezne vaje mišic trupa idr. Vadbo prilagodimo posamezniku glede na njegove potrebe in sposobnosti.

NIV – (neinvazivna ventilacija) neinvazivno predihavanje

Fizioterapevti, ki delajo s kritično bolnimi in uporabljajo NIV, lahko to metodo izkoristijo, da jim olajšamo tehnike čiščenja dihalnih poti. Tako pri bolnikih zmanjšamo utrujenost in povečamo učinkovitost tehnik čiščenja dihalnih poti.

NIV uporabljamo tudi v okviru aerobne vadbe, da zmanjšamo utrujenost, povečamo oksigenacijo in ohranjamo toleranco za vadbo.

NIV se uporablja za ohranjanje optimalnega stanja bolnikov v ključni fazi, ob odločitvi za transplantacijo.

Druge ocene in pregledi

Svetovanje ob pojavu stresne inkontinenca se priporoča že od starosti 10 let naprej. Priporoča se anketiranje in preventivna oprema z navodili, ki jih bolnik vlaga v svojo mapo:

- spodbuja samostojnost otroka glede na starost,
- prilagodi respiratorno terapijo med nosečnostjo,
- skrbi za primerno opremo,
- izobražuje otroke, ko so ti dovolj stari, starše in skrbnike, učitelje in druge fizioterapevte.

Telesna dejavnost

Večina raziskav kaže, da telesna dejavnost ne nadomesti RFTH, ampak ji je komplementarna. Zelo priporočljivo je, da so otroci in odrasli s CF redno vsak dan telesno dejavni. Ugotovili so, da imajo ljudje s CF, ki se redno ukvarjajo s športom oz. so redno telesno dejavni, boljše pljučno funkcijo in boljše samopodobo. Najbolj koristne so aerogene vaje.

KLINIČNI DIETETIK

Prehrana pri CF

Nizka rast in malnutricija sta povezana s slabšim preživetjem in slabšo kakovostjo življenja. Zaradi tega je obravnava prehranjenosti (angl. *nutritional management*) izredno pomemben del obravnave bolnikov s CF.

Vzroki slabše prehranjenosti pri ljudeh s CF so:

- a) Insuficienca trebušne slinavke, ki vodi v malabsorbcijo hranil, zlasti maščob in beljakovin.
- b) Povečane energetske zahteve zaradi kronične okužbe in vnetja.
- c) Zmanjšan energetski vnos zaradi kronične okužbe in bolezni.
- d) Potrebno je odločno spodbujanje hranjenja, tako da dosežemo idealno težo (ITM ženske 22–23 kg/m²). Če ima bolnik prenizko TT ali slab tek, je potrebno dodajati prehranske dodatke. Odločitev, katere, je odvisna od bolnika in dietetika. Lahko se dajejo s prigrizki med obroki ali kot pijača po obroku.

PSIHOLOG

Bolniki s CF in njihovi svojci imajo lahko številne psihosocialne težave. Ob diagnozi so občutja nekaterih staršev podobna kot pri hudi izgubi (smrti), sledi šok, zanikanje, jeza, nato nastopi faza prilagoditve in sprejetja. Sprejemanje diagnoze in težave, ki spremljajo vsakodnevno soočanje z boleznijo in zdravljenjem, so zelo različne pri različnih družinah.

Obdobje odraščanja prinese nova zavedanja odgovornosti za lastno zdravje, kar vodi v strah in zaskrbljenost. Negotovost in pomanjkanje nadzora nad lastnim zdravjem in življenjem lahko pripelje do strahu, negotovosti in depresije. Tudi starši so pred zelo težko nalogo: otroka s kronično boleznijo morajo pripraviti za čimbolj normalno življenje.

Odrasli s CF se spopadajo s težavami, kot so partnerstvo in zaposlitev. V vseh centrih za odrasle s CF mora obstajati tudi skupina strokovnjakov ("psihosocialni tim"), ki jim lahko pomaga na socialnem in čustvenem področju.

Psiholog je zelo pomemben tudi pri obravnavi nesodelovanja pri zdravljenju. Raziskave kažejo, da je dobra čustvena in socialna podpora zelo pomembna pri preprečevanju nesodelovanja.

SOCIALNI DELAVEC

Socialni delavec bolniku in svojcem daje informacije o socialnih pravicah ter mu nudi čustveno in praktično podporo pri uveljavljanju le-teh. Pri mnogih bolnikih lahko stres zaradi socialno-ekonomske situacije vpliva na zdravje in sodelovanje pri zdravljenju. Mnogi bolniki s CF ne morejo dokončati šolanja zaradi pogostih hospitalizacij. Socialni delavec jim lahko pomaga pri pridobivanju izobrazbe po drugi poti.

Bolniki in njihovi starši se lahko dogovorijo za sestanek s socialnim delavcem sami osebno ali po telefonu ali s pomočjo zdravstvenih delavcev.

FARMACEVT

Bolniki s CF imajo pri zdravljenju pogosto kompleksne terapevtske sheme. Prejemajo neobičajna zdravila ali običajna zdravila v neobičajnih odmerkih. CF-farmacevt pomaga izboljšati bolnikovo zdravljenje, izobražuje bolnika o zdravilih, izobražuje tim za CF o zdravilih, pripravlja smernice za zdravljenje CF z zdravili in zagotavlja nadaljevanje zdravljenja po odpustu iz bolnišnice.

PREPREČEVANJE PRENOSA OKUŽB

Center za CF mora imeti natančen protokol za preprečevanje prenosa mikroorganizmov med bolniki. Protokol vključuje izvajanje ukrepov za preprečevanje okužb v bolnišnici ter nadzor in prepoznavanje tveganja za okužbo. Poleg standardnih ukrepov za preprečevanje prenosa okužb po potrebi izvajamo tudi ukrepe kontaktne in kapljične izolacije. Izločki dihal bolnikov s CF so lahko nevarni ter klinično in epidemiološko pomembni, tudi če mikroorganizmi v izmečku še niso bili izolirani. Upoštevati moramo tudi možnost prenosa mikroorganizmov preko zraka. Bolniki s CF med kašljem izločajo aerosole manjše od 5 mikronov, ki jih lahko ponovno vdihnemo. Dokazano je, da v bolniških sobah, ambulantah, hodnikih in prostorih, v katerih se izvajajo meritve pljučne funkcije ali respiratorna in inhalacijska terapija, kužni aerosoli lebdi v zraku še nekaj minut ali celo ur. Naloga centra je, da poskrbi, da se poti bolnikov s CF ne križajo. Večino aktivnosti naj opravijo v enem prostoru, vse preglede otrok s CF pa je potrebno skrbno načrtovati. Zdravstveno osebje mora dosledno izvajati vse ukrepe, predvsem pri higieni rok. Potreben je reden nadzor in preverjanje učinkovitosti pri izvajanju le-teh. Poučevanje otrok in staršev o pomenu higienskih ukrepov je pomemben del obravnave, s poudarkom na higieni kašlja, rok in bivalnega okolja. Natančno morajo poznati potokol Centra za cistično fibrozo, ki med drugim tudi zahteva uporabo obraznih mask pri bolnikih, katerih sputum vsebuje *P. aeruginosa*, *B. cepacia* in druge gram negativne bakterije. Pri vseh drugih otrocih s CF pa maske priporočamo. Prav tako si je potrebno ob prihodu v ambulantno ter odhodu iz nje pravilno razkužiti roke, kar velja tako za otroke in mladostnike s CF ter njihove starše kot tudi za zdravstvene delavce.

Segregacijski ukrepi pri bolnišnični obravnavi bolnikov s CF

Bolniki s CF morajo biti med hospitalizacijo med seboj ločeni, v ločenih sobah z lastnimi sanitarijami.

Bolniki, ki so kolonizirani z MRSA, *B. cepacia* ali s *P. aeruginosa*, ki je odporen na številne antibiotike (MARPA), morajo biti pregledani na ločene dneve oz. ločeno od drugih, zunaj ambulate za CF.

Tisti, ki imajo okužbo z netuberkuloznimi mikobakterijami (*Mycobacterium abscessus*), ne smejo biti hospitalizirani na istem oddelku kot ostali bolniki s CF.

Bolniki, ki so kolonizirani z MRSA, *B. cepacia* ali s *P. aeruginosa*, ki je odporen na številne antibiotike (MARPA), morajo biti pregledani na ločene dneve oz. ločeno od drugih, izven ambulantne za CF.

Bolniki, ki so okuženi z *M. abscessus* morajo biti pregledani ločeno na drugih oddelkih in ambulantnih prostorih. Spirometrijo opravimo s prenosnim spirometrom v bolniški sobi ali ambulantni. Upoštevamo ukrepe aerogene in kontaktne izolacije.

Površine bolniške sobe razkužujemo enkrat v izmeni ter generalno ob odpustu pacienta. V ambulantni površine razkužujemo po vsakem pregledu bolnika.

RAZKUŽEVANJE POVRŠIN IN APARATUR V AMBULANTI IN LABORATORIJU ZA RESPIRATORNO FUNKCIONALNO DIAGNOSTIKO

Ambulanta (vsi prostori, ki so namenjeni ambulantni obravnavi)

Površine ambulantnih prostorov prebrišemo z razkužilom po odhodu bolnika, vendar ne prej kot po 45 minutah, ko se na površine posedajo aerosolni delci, ki so nastali ob kašlju. V tem času bolnikov v ambulantno ne sprejemamo.

Pulzni oksimeter, termometer in druge aparature prebrišemo z alkoholnimi robci.

Laboratorij za funkcionalno respiratorno diagnostiko

Površine v laboratoriju za funkcionalno respiratorno diagnostiko prebrišemo z razkužilom po odhodu bolnika ter po 45 minutah, ko se na površine posedajo aerosolni delci, ki so nastali ob kašlju. Zamenjamo tudi blendospiroceptor na spirometru ter prebrišemo spirometer. Bolnikom s CF v tem času merimo pljučne funkcije v drugem prostoru.

Prostori za endoskopije

Če pri bolniku s CF opravimo bronhoskopijo, je na vrsti zadnji ali pa mora med enim in drugim bolnikom miniti vsaj 1 uro, vmes pa moramo prebrisati površine in aparature z razkužilom. Pri znani okužbi z *B. cepacio* ali *M. abscessus* smo pri izvajanju bronhoskopije posebej pozorni na čas in prostor, kjer bomo poseg izvedli. Upoštevamo ukrepe aerogene izolacije. Bolniki so za preiskavo vedno na vrsti zadnji.

OTROK S CISTIČNO FIBROZO IN CEPLJENJE

1. REDNO CEPLJENJE PO CEPILNEM PROGRAMU

Otroci s CF morajo biti cepljeni po cepilnem programu, razen če ni drugih kontraindikacij.

2. NORICE

Dodatno svetujemo tudi cepljenje proti noricam v starosti 6 let, če jih do takrat otrok še ni prebolel.

Virus varicella-zoster (VZV), povzročitelj noric, lahko pri starejših otrocih, ki imajo bolj napredovalo obliko pljučne bolezni, povzroči poslabšanje vnetja v pljuči.

PRIPOROČILA:

A. Otroci, ki NE PREJEMAJO sistemskih glukokortikoidov:

- če je diagnoza norice potrjena in smo o tem obveščeni zgodaj v poteku bolezni, svetujemo ACIKLOVIR 1 teden, zlasti pri tistih otrocih, ki imajo napredovalo obliko pljučne bolezni ali pa je potek noric težek.
- če pa smo obveščeni pozno v poteku noric ali če potekajo blago in če otrok nima težke pljučne bolezni, potem zdravljenje z aciklovirom ni potrebno.

B. Otroci, ki PREJEMAJO sistemske glukokortikoide ali pa so jih prejeli nedavno:

- **Otroci, ki so bili v stiku z noricami ("kontakti") naj prejmejo Varicella-Zoster Immunoglobulin (VZIG)** le v primeru, če še niso preboleli noric

IN

trenutno prejemajo sistemske glukokortikoide

ALI

če so v zadnjih 3 mesecih prejeli sistemske glukokortikoide v odmerku 2 mg/kg/dan prednizolona (ali >40 mg/dan) 1 teden.

ALI

če je v zadnjih 3 mesecih prejel 1 mg/kg/dan prednizolona 4 tedne.

Pri starejših otrocih je večja nevarnost pojava ABPA, ki jo zdravimo s sistemskimi glukokortikoidi. Če bi se norice pojavile v času zdravljenja s sistemskimi glukokortikoidi, bi lahko to ogrozilo otrokovo življenje. Prav tako lahko VZV smrtno ogrozi ljudi s presajenimi pljuči.

3. HEPATITIS A in B

Cepljenje proti hepatitisu B je v rednem cepilnem programu, svetujemo tudi cepljenje proti hepatitisu A.

4. PNEVMOKOK

glede cepljenja proti pnevmokoku so mnenja deljena, vendar cepljenje pri nas svetujemo.

5. GRIPA

Vsako leto je potrebno tudi cepljenje proti gripi. Starše in otroke je potrebno na to spomniti.

OTROK S CISTIČNO FIBROZO PRI PEDIATRU NA PRIMARNI RAVNI

Pediater na primarni ravni igra zelo pomembno vlogo pri vodenju otroka s CF, saj se starši ob poslabšanju prav nanj najprej obrnejo. Izvajati mora tudi redne preventivne preglede in cepljenje otroka s to kronično pljučno boleznijo (glej zgoraj) ter pisati recepte za zdravila, ki jih otrok stalno potrebuje.

Pediater mora prepoznati poslabšanje pljučne bolezni čim bolj zgodaj. Tako bo uspeh zdravljenja večji. Večja bo tudi verjetnost, da bo zadostovalo zdravljenje s peroralnimi antibiotiki. Povišana telesna temperatura je pogosto odsotna, ali pa je temperatura le malo povišana, prav tako vnetni kazalci. Pozoren mora biti na simptome in znake poslabšanja, zlasti na pogostejši kašelj, pojav izmečka ali pa, če je ta že stalno prisoten, na spremembo barve in količine izmečka – glej poglavje Dihala, tabela 1.

Tudi na primarni ravni je potrebno pred uvedbo antibiotika odvzeti kužnine – izmeček ali globoki aspirat žrela, če otrok izmečka ne more izkašljati. Izjemoma ga ni potrebno odvzeti, če je bil odvzet pred manj kot 14 dnevi. Po odvzemu kužnin je potrebno uvesti antibiotik glede na predhodni antibiogram, po prejemu novega antibiograma pa antibiotično zdravljenje po potrebi prilagoditi. Zdravljenje traja praviloma 14 dni, odmerki antibiotikov so višji od običajnih (glej PRILOGO 1). Na kontrolni pregled je potrebno otroka naročiti čez 3–4 dni. Če se stanje ne izboljša, je potrebna napotitev v bolnišnico zaradi uvedbe intravenskega antibiotičnega zdravljenja. **Otrokovega pediatra v bolnišnici je potrebno predhodno obvestiti o otrokovem stanju in napotitvi v bolnišnico zaradi uskladitve sprejema z drugimi CF bolniki.**

ZDRAVLJENJE S TOBRAMICINOM ENKRAT DNEVNO

Odmerki:

1. Bolniki z normalno ledvično funkcijo in brez podatka o toksičnosti tobramicina dobijo odmerek 10 mg/kg TT 1 x dnevno. Maksimalni dnevni odmerek je 660 mg.
2. Bolniki z normalno ledvično funkcijo in s podatkom o toksičnosti tobramicina dobijo odmerek 8 mg/kg TT. Maksimalni dnevni odmerek je 660 mg.
3. Bolniki z okvarjeno ledvično funkcijo – potreben je posvet s farmacevtom in mikrobiologom.
4. Pri vseh otrocih, ki prejemajo parenteralni tobramicin ali druge aminoglikozide, je v času zdravljenja potrebno dodati Fluimukan šumeče tablete (N-acetilcistein), saj so raziskave pokazale pomembno zaščito pred ototoksičnostjo. Lahko jih tudi raztopijo v vodi.
Odmerki: otroci >12 let: 1 tbl a 600 mg 2x dnevno; otroci <12 let: ½ tbl a 600 mg (=300 mg) 2x dnevno

Začetek zdravljenja:

Če je možno, je najbolje začeti zdravljenje s tobramicinom ob **10:00 dopoldne**. Če je bolnik sprejet zvečer in ni hudo prizadet, svetujemo počakati s prvim odmerkom do naslednjega dopoldneva, če pa je zelo prizadet, naj dobi tobramicin takoj.

Toksičnost tobramicina: z aminoglikozidi povzročena ledvična okvara ima lahko hude posledice za bolnika predvsem zaradi omejitve izbire antibiotikov ob nadaljnjih poslabšanjih, kar bo morda vplivalo na odločanje pred presaditvijo pljuč.

Pozorni moramo biti na:

- Porast kreatinina za 10 % nad osnovno vrednostjo je lahko prvi opozorilni znak toksičnosti tobramicina.
- Izogibati se je potrebno NSAR pri bolnikih, ki prejemajo aminoglikozide, saj ta kombinacija poveča tveganje za nastanek ledvične okvare.
- Tinitus ali vrtoglavica sta lahko znaka ototoksičnosti in ju moramo resno obravnavati.

Sledenje ravni tobramicina. Najpomembnejša je raven tobramicina pred naslednjim dajanjem (t.i. „*through level*“). Če je namreč ta visoka, je bolnik v nevarnosti za nastanek ledvične okvare. Kri za določitev ravni tobramicina odvezamo 1 uro pred naslednjim odmerkom.

ZDRAVLJENJE S TOBRAMICINOM ENKRAT DNEVNO

Interpretacija ravni tobramicina pred naslednjim dajanjem:

Raven	Ukrepi
<1 mg/ml	Nadaljuj z enakim odmerkom, preverjaj 2-krat tedensko. Če se raven poviša med zdravljenjem in se približa 1 mg/ml, zmanjšaj odmerek,
1–1,2 mg/ml	če ledvična funkcija ostaja enaka, znižaj naslednji odmerek za 2 mg/ml in preverjaj 2-krat tedensko. Če se je pojavila ledvična okvara, glej spodaj!
>1,2 mg/ml	Prenehaj s tobramicinom. Ponovi odvzem naslednji dan. Načrtuj ponovno uvedbo tobramicina v nižjem odmerku po posvetu z mikrobiologom in CF-farmacevtom.

Preverjanje ravni tobramicina po dajanju (t.i. "peak level"): Ne opravljamo je rutinsko.

PRILOGE

- **Priloga 1. ANTIBIOTIKI PRI ZDRAVLJENJU PLJUČNIH POSLABŠANJ PRI CISTIČNI FIBROZI**
- **Priloga 2. ERADIKACIJSKO ZDRAVLJENJE PRVE OKUŽBE S *Pseudomonas aeruginosa***
- **Priloga 3. ALGORITEM ZDRAVLJENJA OKUŽBE S *Staphylococcus aureus***
- **Priloga 4. EMPIRIČNA ANTIBIOTIČNA TERAPIJA ZA ZDRAVLJENJE TEŽKIH PLJUČNIH OKUŽB**
- **Priloga 5. HEMOPTIZA: VZROKI IN OBRAVNAVA**
- **Priloga 6. PROTOKOL OBRAVNAVE OTROKA S CF PRI SUMU NA SINDROM DISTALNE INTESTINALNE OBSTRUKCIJE (DIOS)**
- **Priloga 7. PREPREČEVANJE DEHIDRACIJE IN IZGUBE SOLI PRI OTROKU S CISTIČNO FIBROZO**
- **Priloga 8. POGOVOR S STARŠI OB POSTAVITVI DIAGNOZE CISTIČNA FIBROZA PRI NJIHOVEM OTROKU**
- **Priloga 9. NAVODILA ZA RAVNANJE OB ALERGIJSKI REAKCIJI PRI INTRAVENSKEM ZDRAVLJENJU Z ANTIBIOTIKI NA DOMU**
- **Priloga 10. SEZNAM PREISKAV OB REDNEM LETNEM PREGLEDU**
- **Priloga 11. TVEGANJE ZA OKUŽBO S *Pseudomonas aeruginosa* IZ OKOLJA**

Priloga 1. ANTIBIOTIKI PRI ZDRAVLJENJU PLJUČNIH POSLABŠANJ PRI CISTIČNI FIBROZI

Tabela 1: INHALACIJSKI antibiotiki za zdravljenje okužb dihal pri otrocih s CF.

Antibiotik	Odmerek	Št. odmerkov /dan	Opombe
Amikacin	6–12 let: 250 mg > 12 let: 500 mg	2 2	iz i.v. raztopine
Aztreonam Lysine (Cayston)	75 mg	3	
Colistin (Colomycin®)*	< 2 leti: 500.000 enot 2–8 let: 1.000.000 enot > 8 let: 2.000.000 enot 1.000.000 enot = 1 megaenota	2 2 2	Colistimethate sodium (Colomycin®) je pripravljen za intravensko dajanje in inhalacije
Colobreathe turbospin	125 mg = 1.662.500 enot (1 kapsula)	2	Kolistin v obliki prašnih delcev
Meropenem	6–12 let: 125 mg > 12 let: 250 mg	2 2	iz i.v. raztopine
Tobramicin (Bramitob® ali Tobī®)	> 6 let: 300 mg Registriran nad 6. letom	2	
Tobi podhaler	112 mg (4 x 28 mg kapsule)	2	Tobramicin v obliki prašnih delcev

Colomycin viala po 1000.000, pakiranje po 10 v 1 škatli, za >8 let 2x2 ampuli oz. viali dnevno, tj. 12 škatel na mesec (120 vial, porabi 4 dnevno).

Tabela 2: PERORALNI antibiotiki za zdravljenje okužb dihal pri otrocih s CF.

Antibiotik	mg/kg/dan	Št. odmerkov /dan	Najvišji dnevni odmerek (g)
Amoksisilin	50–100	3–4	2–3
Amoksisilin/ klavulanska kislina	50–100/12,5–25	2	1,5
Azitromicin	10	1	0,5
Cefaclor	40	3	2–3
Cefuroksim aksetil	30	2	
Ciprofloksacin	30–40	2	1,5
Klindamicin (Klimicin cps a 150 in 300 mg)	20–40	2–4	2,7
Linezolid* (Zyvoxid tbl a 600 mg)	< 12 let: 10 (max 600 mg na odmerek)	3	1,8
	> 12 let: 600 mg na odmerek	2	1,2
Minociklin** (Minostat tbl a 50 mg)	>12 let: 100 mg na odmerek	2	0,2
Oksacilin (Anaclosil)	100	3	12
Rifampicin***	15	2	0,6
Trimetoprim/ sulfometoksazol	10–20/50–100	2 (3 pri visokih odmerkih)	0,480/2,4

* linezolid – Zyvoxid tbl a 600 mg.

** minociklin (Minostat®) uporabljamo le pri starejših od 12 let (obarvanje zob) za *S. Maltophilia*.

*** rifampicin dajemo le v kombinaciji z drugimi antibiotiki zaradi tveganja za nastanek odpornosti.
Pozor: interakcije z drugimi zdravili (itakonazol, vorikonazol, kloramfenikol). Rdeče obarva solze, urin in slino.
Kapsule Eremfat a 300 in 450 mg.

Probenecid v odmerku 15 mg/kg peroralno priporočamo za zmanjševanje izločanja-laktamskih antibiotikov preko ledvic.

Tabela 3: PARENTERALNI antibiotiki za zdravljenje okužb dihal pri otrocih s CF.

Antibiotik	mg/kg/dan	Št. odmerkov	Najvišji dnevni odmerek (g)
Amikacin*	30	1	1,5
Amoksiklav	120	4	4,8
Aztreonam	200–300	3–4	8–12
Cefepim	150–200	3–4	6–8
Cefuroksim **	50–60 mg/kg TT na odmerek!	3–4	1,5 g/odmerek
Ceftazidim***	200–400	3–4	8–12
Ciprofloksacin****	20–30	2–3	1,5
Colistin***** (Colomycin®)	<40 kg: 25.000 enot/kg na odmerek (daje se 3-krat dnevno)	3	2 mega enoti
	>40 kg: 2 megaenoti na odmerek (daje se 3-krat dnevno)	3	6 mega enot
	1.000.000 enot=1 mega enota		
Flucloxacillin	1 mesec–18 let: 50	4	12
	Odrasli: 2–3 g	4	12
Imipenem	100	4	4
Linezolid	<12 let: 10 (maksimalno 600 mg na odmerek)	3	1,8
	>12 let: 600 mg na odmerek	2	1,2
Meropenem	75–120 (maksimalno 2 g 3-krat dnevno)	3	6
Netilmicin	10	1	-
Tobramicin/Garamycin	10	1	0,6
Tazocin®	>2 mes: 90 mg/kg/ odmerek (maksimalno. 4,5 g/ odmerek)	3–4	18

- * amikacin: odmerek je odvisen od serumske koncentracije.
- ** cefuroksim – smernice NICE
- *** ceftazidim se lahko daje tudi na 12 ur, zlasti pri zdravljenju v domačem okolju.
- **** ciprofloksacin: peroralno dajanje je bolj priporočljivo zaradi dobre absorpcije in nižje cene.
- ***** kolistin: oblika zdravila Colistimethate sodium (Colomycin®) je pripravljena za intravensko dajanje in inhalacije.

Meropen je dobra alternativa ceftazidimu (v kombinaciji z aminoglikozidi) pri zdravljenju pljučnih poslabšanj.

Imipenem redko uporabljamo zaradi številnih stranskih učinkov; ima podoben antibakterijski spekter kot meropenem. Hitro se razvije odpornost na PA.

Tazocin (piperacilin/tazobaktam) redko uporabljamo zaradi pogostih alergijskih pojavov.

Priloga 2. ERADIKACIJSKO ZDRAVLJENJE PRVE OKUŽBE S *P. aeruginosa*

1. stopnja: Ciprofloksacin p.o. (20-40 mg/kg TT:2) 3 tedne

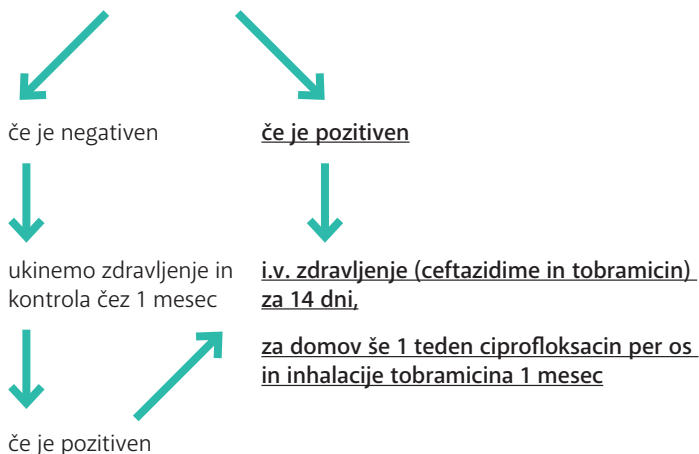
ter

Bramitob (tobramicin) inhalacije: 1/2 amp á 300 mg/12 ur za <6 let in 1 amp po 300 mg/12 ur za >6 let

ali Tobi podhaler za starejše od 6 let: 4 amp á 28 mg/12 ur) **1 mesec.**

Zadnji (četrti) teden zdravljenja z Bramitobom odvajamo

kontrolni izmeček / globoki aspirat žrela na patogene bakterije.



Opomba: Bramitob je registriran za otroke, starejše od 6 let.

Če je *P. aeruginosa* odporen na tobramicin, predpišemo inhalacije s Colomycinom (1 amp po 1.000.000 U)

<2 leti: 500.000 U na 12 ur

2–8 let: 1.000.000 U na 12 ur

> 8 let: 2.000.000 U na 12 ur

ali Colobreathe (kolomicin prašni delci) pri starosti >6 let: 2-krat 1 vpih dnevno.

Pri otrocih <2 leti že ob prvi osamitvi *P. aeruginosa* uvedemo i.v. zdravljenje.

Priloga 3. ALGORITEM ZDRAVLJENJA OKUŽBE S *S. aureus*

1) če ima blažje poslabšanje: oralni flukloksacilin 2 tedna.

Če se stanje ne izboljša, uvedemo 2-tirno antistafilokokno per os terapijo za 14 dni ali sprejmemo otroka v bolnišnico zaradi parenteralnega zdravljenja (glej pod 2).

Primeri izbora antibiotikov:

Rifampicin v kombinaciji s

flukloksacilinom ali
makrolidi ali
linezolidom ali
amoksicilin+klavulansko kislino ali
klindamicinom ali
cefuroksimom

Klindamicin v kombinaciji s

flukloksacilinom ali
amoksicilin+klavulansko kislino

2) če ima težko poslabšanje: potrebno ga je sprejeti v bolnišnico zaradi parenteralnega zdravljenja.

2a) otrok s težkim poslabšanjem, a dobro osnovno pljučno funkcijo:

- amoksicilin s klavulansko kislino 14 dni i.v. **ALI**
- meropenem + tobramycin 14 dni i.v. ter flukloksacilin per os 14 dni (odločitev specialista)

2b) otrok s težkim poslabšanjem in slabo osnovno pljučno funkcijo (napredovalo pljučno boleznijo)

- meropenem + tobramycin + teicoplanin 14 dni i.v. (odločitev specialista)

Priloga 4. EMPIRIČNA ANTIBIOTIČNA TERAPIJA ZA ZDRAVLJENJE TEŽKIH PLJUČNIH OKUŽB

Organizem	Antibiotik	Odmerek za otroke	Stranski učinki
Po Gramu pozitivni mikroorganizmi Meticillin rezistentni St. Aureus	Vankomicin	15 mg/kg i.v./6h	Oto/nefrotoksičen, Red man syndrome.
	ALI Linezolid	Če je <11 L 10 mg/kg i.v.ali per os na 8h Če je >11 L 10 mg/ kg TT i.v.ali per os na 12h	Optična, periferna nevropatija, zavora kostnega mozga.
Po Gramu negativni mikroorganizmi <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Tobramicin	10 mg/kg i.v./24h	Oto/nefrotoksičen.
	ALI Amikacin	30 mg/kg i.v./24h	
	ALI Colistin (colistimethate sodium)	8 mg/kg/dan razdeljeno na vsakih 8h	Nefrotoksičen, nevrotoksičen. Slabost, bruhanje, izpuščaj, hepatitis, nevtropenija.
	PLUS (izberi 1) Ticarcillin/clavulanate	100 mg/kg ticarcilina/6h	Slabost, bruhanje, izpuščaj.
	Ceftazidime	50 mg/kg i.v./6h	Slabost, bruhanje, hepatitis, nevtropenija.
	Meropenem	40 mg/i.v./8 h	
<i>Burkholderia cepacia complex</i>	Ciprofloxacin	15 mg/i.v.ali 20 mg/kg per os /12 h	GI, tendinopatija, redko paroksizem.
	Meropenem PLUS (izberi 1)	40 mg/ kg i.v./8h	Slabost, bruhanje, hepatitis, nevtropenija.
	Ceftazidime	50 mg/kg i.v./6h	
	Chloramphenicol	15–20 mg/kg /6h	Zavora kostnega mozga.
	Trimetoprim/ sulfamethoxazole	4–5 mg/kg (maksimalno 240 mg trimetoprima i.v.ali per os 12/h	Slabost, bruhanje, hipersenzitivna. nevtropenija, serumska bolezen
	Aztreonam	50 mg/kg i.v./6h	Slabost, bruhanje, izpuščaj

Organizem	Antibiotik	Odmerek za otroke	Stranski učinki
<i>Achromobacter species</i>	Meropenem ALI	40 mg/kg i.v./8h	Slabost, bruhanje, hepatitis
	Imipenem PLUS (izberi 1)	15–25 mg/kg i.v./6h	Slabost, bruhanje, redko krči
	Trimetoprim/sulfamethoxazole	4–5 mg/kg trimetoprima (maksimalno 240 mg i.v.ali per os 12/h	Slabost, bruhanje, hipersenzitivna nevtropenija
	Ciprofloxacin	15/ mg i.v.ali 20 mg/kg per is 12h	Tendinopatija, redko paroksizem
	Minocycline	2 mg/kg i.v.ali per os /12 h	Slabost, bruhanje, fotosenzibilnost

Priloga 5. HEMOPTIZA: VZROKI IN OBRAVNAVA

DELITEV:

1. blaga hemoptiza (krvavkaste nitke v sputumu)
2. zmerna (submasivna) hemoptiza (<240 ml krvi/24 h)
3. huda (masivna) hemoptiza (≥240ml krvi/24 ur) – lahko občuti brbotanje v krvavečem delu pljuč.

PRI BOLNIKI H S CF POMISLI TUDI NA MOŽNOST PLJUČNE EMBOLIJE (PORT)!

ZDRAVLJENJE

- blaga (krvavkaste nitke v sputumu)** – sledenje.
- zmerna (submasivna) hemoptiza:** CIKLOKAPRON (traneksamična kislina) **p.o.**
15–25 mg/kg TT/dozo trikrat dnevno (maksimalno. 1.5 g /odmerek – tbl po' 500 mg
 antibiotik i.v.
 nadaljuj z nežno FTH (pri CF)
 kisik pp, vitamin K glede na izvide koagulacije
- huda (masivna) hemoptiza** ali če manjše krvavitve vztrajajo krajše obdobje (7 dni več kot 100 ml na 3/7 dni): vzdrževanje odprte dihalne poti, ustrezne oksigenacije in krvnega tlaka (i.v. tekočine)

INTERVENTNI RADIOLOG:

selektivna bronhialna angiografija in embolizacija.

Dosegljivost:

DEKTA (dopoldne) 8876

MOBI (popoldne, ponoči) 051 391 018

Medtem ko otrok čaka na poseg pri interventnem radiologu, lahko prejme:

1. **CIKLOKAPRON** (traneksaminska kislina) **i.v.:** 10--15 mg/kg TT na odmerek/8 ur (maksimalno 5–7 dni)
ali peroralno: 15–25 mg/kg na odmerek / 8 ur; maksimalno 1.5 g na odmerek ALI
2. **TERLIPRESSIN** (GLYPRESSIN) **i.v.-** dobi se v lekarni PeK tudi v času dežurstva (1 amp =1 mg / 5 ml) začetni odmerek **2 mg**, nato **1–2 mg i.v. vsake 4–6 ur**, dokler se krvavitev ne ustavi (maksimalno dajanje 72 ur). POZOR: možni neželeni učinki zdravila!

ALI

3. **NOVOSEVEN** (rekombinantni aktivirani FVII) 90 mcg / kg TT i.v.
Pri hudi krvavitvi iz pljuč (difuzna alveolarna krvavitev) opisujejo tudi dajanje Novoseven neposredno v bronhije pri bronhoskopiji v odmerku 50 mcg/kg TT (raztopljeno v 50 ml 0,9% NaCl) enako razdeljeno v oba glavna bronha pri difuzni alveolni krvavitvi oz. selektivno pri krvavitvi iz posameznega bronha (glej A. Colin, Pediatric Pulmonology april 2010)

GLEDE NA IZVIDE: transfuzija koncentriranih eritrocitov in korekcija morebitnih koagulacijskih motenj: i.v. vitamin K / krioprecipitat

Preveri, ali je rdeče obarvani sputum res KRI in ne npr. barvilo iz hrane.

Anamneza GIT težav, bruhanja, jetrne bolezni. Anamneza glede tujka!

Preveri, ali krvavitev res prihaja iz spodnjih dihal in ne iz nosu, žrela ali GIT.

Anamneza nedavnega tonzilitisa, epistakse ali poškodbe vratu → zgornja dihal! ORL!

Anamneza srčne bolezni (povišan tlak v levem preddvoru ali zapora pljučnih ven lahko povzročita hemoptizo).

Krvavkaste nitke so pri bronhitisu ali pljučnici razmeroma pogoste, prave hemoptize pri prej zdravem so zelo redke.

PLJUČNI VZROKI ZA HEMOPTIZO

OKUŽBA:

- Akutni traheobronhitis,
- pljučnica,
- bronhiektazije,
- erozija okužene bezgavke – TBC,
- glive,
- pljučni absces,
- glivične okužbe,
- paraziti.

1. ASPIRACIJA TUJKA

2. BRONHIALNI TUMOR

3. AVTOIMUNE PLJUČNE BOLEZNI, VASKULITISI

- Idiopatska pljučna hemosideroza,
- Goodpasturjev sindrom,
- Heinerjev sindrom,
- Wegenerjeva granulomatoza,
- Henoch-Schonlein,
- Churg-Strauss,
- APBA.

4. PLJUČNA ŽILNA STANJA

- Pljučna embolija – CTA!,
- Clexan,
- D-dimer,
- PAH, zapora pljučnih ven,
- A-V malformacije.
- Povišan tlak v levem atriju (kongestivna srčna odpoved ali pljučni edem),
- stenoza AO/mitralne zaklopke.

5. TRAVMA / PRIROJENE PLJUČNE MALFORMACIJE (pljučni sekvester)

NEPLJUČNI VZROKI ZA HEMOPTIZO

1. Zgornja dihala:

- epistaksa,
- sinusitis,
- krvavitev iz žrelnice ali tonzil,
- težek faringitis,
- koagulopatija s travmo v ustni votlini.

2. GIT:

- ezofagitis z GER,
- ezofagealne varice,
- želodčni ulkus,
- Mallory-Weiss.

NAVIDEZNA KRVAVITEV

- Barvila iz hrane, zdravil,
- obarvan tujek v nosu.

OSNOVNE PREISKAVE (v dežurni službi)

Hemogram s trombociti, koagulacijski testi, krvna skupina, sputum na patogene bakterije, RTG prsnega koša Morda EKG, ostale preiskave glede na klinično sliko (CTA pri sumu na pljučno embolijo, bronhoskopija ...).

Priloga 6. PROTOKOL OBRAVNAVE OTROKA S CF PRI SUMU NA SINDROM DISTALNE INTESTINALNE OBSTRUKCIJE (DIOS)*

Definicija:

DIOS je akutna zapora distalnega dela ileuma pri bolnikih s cistično fibrozo. Lahko vodi v invaginacijo črevesa. Pri večini je uspešno konzervativno zdravljenje (96 % v multicentrični raziskavi 51 epizod pri 39 otrocih). Kirurško zdravljenje DIOS v večini primerov ni potrebno, je pa pogosto, če pride tak bolnik najprej h kirurgu. Protokol je posodobljen v skladu z novimi smernicami.

Preiskave:

- elektroliti, sečnina, kreatinin, amilaza, lipaza, jetrni testi, hemogram, CRP, DKS, UZ abdomna; v primeru nejasnosti po posvetu z radiologom lahko tudi RTG trebuha nativno (izključiti je potrebno druge vzroke s podobno klinično sliko: intususcepcijo, volvulus, vnetje ali absces slepiča, kronično zaprtje, pankreatitis);
- dnevno kontroliramo elektrolite;
- slikovne preiskave ponavljamo glede na klinični potek.

Zdravljenje:

Delna zapora

zdravila:

- **Polietilen-glikol z elektroliti** (GoLyteLy® – dosegljivo tudi zunaj rednega delovnika lekarne UKC – farmacevt v pripravljenosti tel. 031 690 423) 20–40 ml/kg/h do maksimalno 1 l/h za 8 ur ali npr. Movicol® 2 g/kg/dan do max. 80–100 g/dan) p.o. ali p.s.;
- **Gastrografin®** 50 ml v 200 ml vode ali soka (<6 let) ali 100 ml v 400 ml (>6 let) p.o. ali p.s. prvi dan; naslednje dni polovični odmerki, če je še potrebno.
- dobra hidracija;
- od peroralnega zdravljenja nadaljujemo predvsem s Kreonom; ostalo po presoji;
- z inhalcijsko terapijo nadaljujemo.

Popolna zapora

nazogastrična (ali bolje **nazoduodenalna** – endoskopska vstavitve) sonda;

- **Polietilen-glikol z elektroliti** (GoLyteLy® – dosegljivo tudi zunaj rednega delovnika lekarne UKC – farmacevt v pripravljenosti tel. 031 690 423) 20–40 ml/kg/h do maksimalno. 1 l/h za 8 ur ali npr. Movicol® 2 g/kg/dan do maksimalno. 80–100 g/dan) p.o. ali p.s.;
- če bolnik še ne bruha, lahko dobi **Gastrografin®**, kot je opisano zgoraj;
- pri nevarnosti aspiracije je varnejša klizma z **Gastrografin®**-om 100 ml, redčeno s 4 deli vode, ki jo pod rentgenskim nadzorom daje radiolog;
- kot alternativo lahko po premisleku še vedno uporabimo **N-acetilcystein** (intravenski preparat Fluimucil® 200 mg/1ml (zdravilo, ki se uporablja tudi pri zastrupitvi s paracetamolom); ne Fluimucan®) 400–1500 mg po NGS/ dan
- ostalo peroralno zdravljenje ukinemo do vzpostavitve prehajanja črevesa; takrat zdravljenje (predvsem Kreon®) vrnemo;
- z inhalcijsko terapijo nadaljujemo glede na stanje bolnika.

Po uspešni vzpostavitvi prehajanja pčrevesa preverimo odmerjanje Kreona in uvedemo redno zdravljenje s polietilen-glikolom (npr. MacroBalance®, Movicol®, Forlax®, Laxofalk®).

KO za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika. Pripravil: asist. mag. Jernej Breclj, dr. med.

Pripravljeno na podlagi literature, ustnih informacij dr. Marca Cippolia (Cystic Fibrosis Center, Ospedale Civile, Verona, Italy) in lastnih izkušenj.

Priloga 7. PREPREČEVANJE DEHIDRACIJE IN IZGUBE SOLI PRI OTROKU S CISTIČNO FIBROZO

Nastanek dehidracije in izgube soli je najbolje preprečiti. Vsem otrokom s cistično fibrozo, zlasti mlajšim od 4 let, moramo v poletnem času ali ob povišani telesni temperaturi nadomeščati sol (NaCl). Starši morajo biti seznanjeni s tem, da otroke čim manj izpostavljajo visokim temperaturnim obremenitvam, zlasti dolgotrajni vožnji v vročem vremenu brez ustreznega ohlajevanja avtomobila ter večjim telesnim naporom v vročem vremenu. Če se temu ne morejo izogniti (npr. aerobni treningi pri starejših otrocih, nujna pot), je zelo pomembno, da ustrezno nadomeščamo sol in tekočino. Škodljivo je lahko tudi pretirano oblačenje dojenčkov, saj lahko povzroči močno znojenje.

Ker imajo otroci s cistično fibrozo zaradi povečane izgube soli z znojem nizke vrednosti teh elektrolitov v krvi, nimajo občutka žeje, zato ne pijejo dovolj in pojavi se dehidracija.

Za preprečevanje dehidracije je potrebno, da otrok pije, tudi če ne občuti žeje, zlasti v vročem vremenu in ob telesni dejavnosti. K zadostnemu pitju je potrebno zaradi tega otroke spodbujati.

Posebno pozornost je potrebno posvetiti otrokom s cistično fibrozo, ki so telesno zelo dejavni v vročem vremenu in se zelo znojijo. Hiponatremična dehidracija se lahko pojavi tudi v ostalih letnih časih, zlasti če otrok preboleva akutno poslabšanje pljučne bolezni ali če ima prebavne težave (drisko). Starši in tudi zdravniki morajo biti dobro obveščeni o možnosti nastanka ter zgodnjega prepoznavanja te motnje, saj le tako lahko otroku pravočasno in pravilno pomagajo in preprečijo nastanek zapletov.

Pozorni morajo biti na simptome in znake pomanjkanja soli in tekočine v telesu: slabši tek, slabost, bruhanje, mišični krči, utrujenost, slabša koncentracija, razdražljivost, glavobol, slabo napredovanje na telesni teži.

Otroka s temi simptomi in znaki je potrebno čimprej sprejeti v bolnišnico in določiti stopnjo dehidracije in raven serumskih elektrolitov ter nato ukrepati po ustaljenih priporočilih.

Glede dodajanja soli ni enotnih priporočil; ta so odvisna od

- prehrane,
- vremenskih razmer in podnebja,
- ter telesne dejavnosti.

DODAJANJE SOLI PRI OTROCIH S CF

Priporočamo uživanje bolj slane hrane kot pri otrocih brez CF. V obdobjih vročega vremena ali na potovanjih v kraje z vročim in suhim podnebjem ali pa ob večji telesni dejavnosti pa svetujejo dodatek soli (kuhinjska sol):

- 0–1 leta+: 1-krat 300–600 mg
- 1–5 let: 1-krat 600 mg
- 6–11 let: 2-krat 600 mg
- >11 let: 3-krat 600 mg

Priloga 8. POGOVOR S STARŠI OB POSTAVITVI DIAGNOZE CISTIČNA FIBROZA PRI NJIHOVEM OTROKU

1. Pri pogovoru sodelujeta dva, največ trije zdravniki in diplomirana medicinska sestra (CF-sestra), ki imajo izkušnje z zdravljenjem CF.
2. Za pogovor se je potrebno vnaprej dogovoriti s starši.
3. Najbolje je, da sta pri pogovoru prisotna oba od staršev. Prisotnost samo enega naj bo le izjema.
4. Majhen otrok naj ne bi bil prisoten pri pogovoru, ker se starši tako ne morejo povsem posvetiti pogovoru. Prosimo za pomoč vzgojiteljice, ki v času pogovora skrbi za otroka v igralnici ali v sobi, če poteka pogovor v konziliarni sobi ali na terasi.
5. Pogovor mora potekati v mirnem okolju (lahko v bolniški sobi, konziliarna soba, terasa).
6. Zdravstveni delavci se morajo staršem predstaviti z imenom in priimkom ter jim dati roko.
7. Vsi udeleženci naj med pogovorom sedijo. Pomen nebesednega sporočanja!
8. Pogovor mora potekati v razumljivem jeziku. Starši morajo vedeti, da imamo čas zanje.

Pogovor začne zdravnik, ki ga starši že poznajo, tj. tisti, ki je postavil diagnozo pri otroku.

VSEBINA:

kratek opis bolezni, zakaj nastane, katere organe lahko prizadene. Največjo pozornost posvetimo pogovoru o zdravljenju. Povemo, da zaenkrat bolezni še ne znamo ozdraviti, s sedanjim načinom zdravljenja pa lahko večini otrok s CF omogočimo življenje, ki je zelo podobno življenju sovrstnikom. Potrebni pa so redni pregledi in zdravljenja z antibiotikom, kadar se pojavi poslabšanje. Pri otroku ob postavitvi diagnoze opravimo preiskave po protokolu za CF.

- Medicinska sestra predstavi delo CF-sestre, koordinacijo, vzpostavitev komunikacijskih poti.
- Poudarimo, da smo staršem in otrokom na razpolago za vprašanja preko telefona (CF-sestra) in službene elektronske pošte (sestra in zdravnik).
- Izročimo jim zloženke o CF (1–2) in povemo, da je psihologinja del skupine za CF in da se lahko pogovorijo tudi z njo.
- Predstavimo CF-skupino in načrt dela do naslednjega kontrolnega pregleda.

- Pri otrocih, mlajših od 1 leta, ob prvem pregledu še ne uvajamo inhalacij hipertonične NaCl, svetujemo pa izvajanje respiracijske fizioterapije. Naročimo jih k respiracijskemu fizioterapevtu. Napišemo naročilnico za PEP-valvulo in masator.
- Starše seznanimo s socialnimi pravicami zaradi kronične bolezni otroka in jim omogočimo pogovor s socialno delavko PeK, kadar bodo to želeli.
- Spodbujamo starše, da postavijo vprašanja.
- Na prvi naslednji kontrolni pregled jih naročimo čez en mesec, po presoji tudi prej.

Priloga 9. NAVODILA ZA RAVNANJE OB ALERGIJSKI REAKCIJI PRI INTRAVENSKEM ZDRAVLJENJU Z ANTIBIOTIKI NA DOMU

Pisna navodila za ravnanje ob morebitni **alergijski reakciji**:

- Takojšnja prekinitev i.v. zdravljenja.
- Antihistaminik (npr. Flonidan 1 tbl) peroralno ter posvet z medicinsko sestro in zdravnikom na Pediatrični kliniki na tel 01 522 92 92 (v času dežurne službe bo sestra poklicala dežurnega zdravnika).
- Ob hujši sistemski alergijski reakciji (rdečica kože, izpuščaj, slabost, stiskanje ali cmok v grlu, težko dihanje, bolečine v trebuhu) injekcija EpiPen v mišico in čimprejšnji kontrolni pregled na Pediatrični kliniki.

Priloga 10. SEZNAM PREISKAV OB REDNEM LETNEM PREGLEDU

OSNOVNE PREISKAVE

Hemogram, diferencialna krvna slika, ionogram, testi ledvične funkcije (sečnina, kreatinin), testi jetrne funkcije (AST, ALT, γ GT, bilirubin, alkalna fosfataza, žolčne kisline), proteini, albumini.

SPECIFIČNE PREISKAVE

Vitamini (A, 25(OH)D3, E), cink, selen, železo, testi koagulacije (PČ, PTČ, INR), IgE, specifični IgE in IgG na alergen *Aspergillus fumigatus*, protitelesa za VZV (>10 let), osteocalcin >8 let, pokazatelji kostne premene (crosslaps) >8 let, iPTH >8 let, HbA1C (glikoliziran Hb), oralni glukoza tolerančni test (OGTT) >10 let, α -fetoprotein pri bolnikih, ki imajo cirozo jeter, elastaza v blatu (pri bolnikih brez nezadostnosti trebušne slinavke).

SLIKOVNE IN DRUGE PREISKAVE

Rentgenogram prsnih organov (RTG pc), ultrazvok trebuha, pri cirozi jeter dopplerski UZ portalnega sistema (ne na isti dan kot OGTT – za preiskavo mora biti preiskovanec tešč). Densitometrija – merjenje kostne gostote (DXA) >8 let; pri visoko rizičnih otrocih (FEV1 >50 %, diabetes, osteoporoza v družini) pred 8. letom.

FUNKCIONALNE PREISKAVE

Spirometrija, 6-minutni test hoje, EKG in UZ srca (FEV1 <60 %), 24urna pH-metrija pri sumu na GERB ali slabšem pridobivanju na telesni teži.

MIKROBIOLOŠKE PREISKAVE

Izmeček ali aspirat žrela na patogene bakterije in glive, izmeček na netuberkulozne mikobakterije (po presoji specialista).

OCENA PREHRANJENOSTI

Spirometrija, 6-minutni test hoje, EKG in UZ srca (FEV1 <60 %), 24urna pH-metrija pri sumu na GERB ali slabšem pridobivanju na telesni teži.

FUNKCIONALNE PREISKAVE

Obseg nadlakti tricepsova guba (oz. po dogovoru z dietetikom), 3-dnevni prehranski dnevnik za oceno ustreznosti nadomeščanja pankreatičnih encimov, oz. 72-urno merjenje vnosa in izločanja maščob v blatu.

PREGLEDI SPECIALISTOV

Pediatrični pulmolog, gastroenterolog, endokrinolog, dietetik, psiholog, otorinolaringolog.

ZDRAVSTVENO IZOBRAŽEVALNO DELO

Poučevanje staršev in otrok, šola respiracijske fizioterapije, šola inhalacijske terapije, šola higiene rok in bivalnega okolja.

Priloga 11. TVEGANJE ZA OKUŽBO S *P. aeruginosa* IZ OKOLJA

Mnogi starši se bojijo, da bi se njihov otrok okužil s *P. aeruginosa* iz okolja.

Stiku s *P. aeruginosa* se ni možno povsem izogniti, saj je ta bakterija prisotna v notranjem in zunanjem okolju. Voda je njeno naravno okolje. Največje tveganje za okužbo je, če je voda v obliki aerosola. V tem primeru jo namreč otrok lahko vdihne neposredno v pljuča. Manjša verjetnost za okužbo je, če ima otrok *P. aeruginosa* na rokah, nato pa se s prsti dotika ust in nosu.

V nekaterih primerih obstajajo trdni znanstveni dokazi, kje se bakterija nahaja in kako se lahko otrok okuži, v nekaterih primerih pa podatki niso tako enotni. Pogosto se morajo zato starši sami odločiti, kaj bodo dovolili svojemu otroku, kje in s kakšnimi igračami se bo igral in s kakšnimi športi se bo ukvarjal.

Starše moramo opozoriti na mesta, kjer je tveganje za okužbo s *P. aeruginosa* veliko. Teh mest se morajo, kolikor je le možno, izogibati.

Ne smemo pa pozabiti, da so pomembem vir okužbe tudi ljudje, ki so že okuženi s to bakterijo.

Glede na to, kakšno je tveganje za okužbo s *P. aeruginosa*, delimo kraje in aktivnosti na tiste z visokim, srednjim in nizkim tveganjem.

1. **visoko tveganje (čemu se je potrebno obvezno izogniti):** termalna kopališča, jakuzzi, bazeni za hidroterapijo, kopanje v stoječih vodah. Obstajajo nedvomni dokazi, da je v toplih bazenih z veliko aerosola nevarnost za okužbo zelo velika. Podobno tveganje velja za igranje s plastičnimi igračami v kopalni kadi/bazenu, saj se v njih stalno zadržuje vsaj manjša količina vode, ki je gojišče za *P. aeruginosa*. Odsvetujemo tudi akvarije. Tudi v kompostu je običajno prisoten *P. aeruginosa*, pogosto pa tudi *A. fumigatus*.
2. **srednje tveganje (dejavnosti, ki jih otrok lahko izvaja, vendar je potrebna previdnost):** vrtnarjenje, igranje v parku, zunanje športne aktivnosti. *P. aeruginosa* se nahaja v zemlji in pesku, vendar postane možen vir okužbe le, če si otrok namaže zemljo ali pesek po obrazu, posebej okrog nosu in ust. Otroku dovolimo igro na vrtu in v peskovniku s pogojem, da si mora po igri skrbno očistiti roke, najbolje z razkužilom, ki ga kupimo v trgovini. Lahko pa pri vrtnarjenju nosi rokavice. Največje tveganje predstavljajo peskovniki, kjer je prisotna stoječa voda (npr. deževnica). Priporočljivo je tudi pogosto menjavanje peska v domačih peskovnikih.

Kljub temu, da je *P. aeruginosa* lahko prisoten v vsaki vodi, je tveganje za okužbo majhno, zato kopanja v morju, jezerih in rekah ne odsvetujemo. Če so bazeni (zunani in notranji) ustrezno dezinficirani oziroma klorirani, se lahko otroci kopajo v njih. Večjo težavo predstavljajo manjši ali domači bazeni, če kloriranje ni ustrezno. Kopanje v manjših plastičnih bazenih je dovoljeno, če vodo iz njih po kopanju odstranimo, bazen posušimo in ga ob naslednjem kopanju ponovno napolnimo s svežo vodo.

Pri prhah, ki ustvarjajo aerosol, je potrebno pustiti teči vodo vsaj 1-2 minuti, preden oprhamo otroka. Tudi pri izplakovanju stranišča se ustvarja aerosol, v katerem je lahko prisoten *P. aeruginosa*, zato svetujemo, da takrat školjko pokrijejo z desko. Tudi v sifonih vodovodnih pip npr. v kuhinjah, se zadržujejo bakterije. Če je pipa pogosto v uporabi, je tveganje manjše.

3. **majhno tveganje (stvari, ki jih je potrebno opraviti):** redni obiski pri zobozdravniku. Zobna gniloba je ugodno okolje za rast *P. aeruginosa*. V nekaterih centrih svetujejo pred in po obisku zdravnika enkratno inhalacijo tobramicina, a to navodilo ni splošno sprejeto.

Čeprav je bil *P. aeruginosa* izoliran tudi iz pitne vode iz vodovodnih napeljav in iz ustekleničene vode, ni dokazov, da bi pitje vode z nizkimi koncentracijami bakterije povzročilo okužbo pljuč. Pitne vode se ni potrebno izogibati niti je zaradi tega ni potrebno prekuhavati.

PRIPOROČENA LITERATURA

1. Aitken ML, Bellon G, De Boeck K, Flume PA, Fox HG, Geller DE, Haarman EG, Hebestreit HU, Lapey A, Schou IM, Zuckerman JB, Charlton B; CF302 Investigators. Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an international randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 645-652.
2. Armstrong DK, Cunningham S, Davies JC, Alton EW. Gene therapy in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2014; 99: 465-468.
3. Batra PS, Holinger LD. Etiology and Management of Pediatric Hemoptysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127: 377-382.
4. Bell SC, De Boeck K, Amaral MD. New pharmacological approaches for cystic fibrosis: Promises, progress, pitfalls. *Pharmacol Ther* 2015; 145C: 19-34.
5. Borinc BA, Breclj J, Bratanič N, Homan M, Homšak M, Jenko K, et al. Smernice za obravnavo otrok s cistično fibrozo. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 679-692.
6. Burkholderia cepacia complex, suggestions for prevention and infection control. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Infection Control Group. September 2004. Dosegljivo na: http://www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/consensusdoc/C_Burkholderia_cepacia_Sep_2004.pdf; 12.10.2012.
7. Burrows EF, Southern KW, Noone PG. Sodium channel blockers for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Mar 14; 3: CD005087.
8. Castellani C, Southern KW, Brownlee K, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 153-173.
9. Cholon DM, Esther CR Jr, Gentzsch M. Efficacy of lumacaftor-ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis patients homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Expert Rev Precis Med Drug Dev* 2016; 1: 235-243.
10. Clinical Guidelines: Care of children with cystic fibrosis. 6th edition. Royal Brompton Hospital 2014. Dosegljivo na: www.rbht.nhs.uk/childrencf.

11. Clinical Guidelines: Care of children with cystic fibrosis. 7th edition. Royal Brompton Hospital 2017. Dosegljivo na: www.rbht.nhs.uk/childrencf.
12. Colin A. Bronchoscopic instillation of activated rFVII to treat diffuse alveolar hemorrhage in a child. *Pediatric Pulmonology* 2010; 45: 411, doi: 10.1002/ppul.21178.
13. Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M; ECFS. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2011; 10 Suppl 2: S24-28.
14. Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, Drevinek P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. *J Cyst Fibros* 2014; 13 Suppl 1: S3-22.
15. Cuthbert AW. New horizons in the treatment of cystic fibrosis. *Br J Pharmacol* 2010; 163: 173-183.
16. Dalbøge CS, Hansen CR, Pressler T, Høiby N, Johansen HK. Chronic pulmonary infection with *Stenotrophomonas maltophilia* and lung function in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011; 10: 318-325.
17. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 1219-1225.
18. Dijk FN, McKay K, Barzi F, Gaskin KJ, Fitzgerald DA. Improved survival in cystic fibrosis patients diagnosed by newborn screening compared to a historical cohort from the same centre. *Arch Dis Child* 2011; 96: 1118-1123.
19. Dmello D, Nayak RP, Matuschak GM. Stratified assessment of the role of inhaled hypertonic saline in reducing cystic fibrosis pulmonary exacerbations: a retrospective analysis. *BMJ Open* 2011; 1: e000019, 4 str.
20. Döring G, et al. For the Consensus Committee. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J* 2000; 16: 749-767.
21. Elborn JS, Davies J, Mall MA, Flume PA, Plant B. Current strategies for the long-term assessment, monitoring, and management of cystic fibrosis patients treated with CFTR modulator therapy. *J Cyst Fibros* 2016: S1569-1993.
22. Erzinger S, Schuepp KG, Brooks-Wildhaber J, Devadason SG, Wildhaber JH. Facemask and aerosol delivery in vivo. *J Aerosol Med* 2007; 20: S78-83.
23. Fajac I, De Boeck K. New horizons for cystic fibrosis treatment. *Pharmacol Ther* 2017; 170: 205-211.
24. Goralski JL, Davis SD. Improving complex medical care while awaiting next-generation CFTR potentiators and correctors: The current pipeline of therapeutics. *Pediatr Pulmonol* 2015; 50 Suppl 40: S66-73.

25. Hansen CR, Pressler T, Nielsen KG, Jensen PØ, Bjarsholt T, Høiby N. Inflammation in *Achromobacter xylosoxidans* infected cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2010; 9: 51-58.
26. Heslet L. Successful pulmonary administration of aVII in diffuse alveolar hemorrhage. *Crit Care* 2006; 10: R177, doi: 10.1186/cc5132, 6 str.
27. Heijerman H, Westerman E, Conway S, Touw D, Döring G: consensus working group. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 295-315.
28. Høiby N, Frederiksen B, Pressler T. Eradication of early *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Cyst Fibros* 2005; 4: 49-54.
29. Houwen R, van der Doef H, Wilschanski M, et al. Defining distal intestinal obstruction syndrome (DIOS) and constipation in cystic fibrosis: a multicenter study on the incidence, characteristics and treatment of DIOS. Abstract. *Gastroenterol* 2008; 134: Suppl 1: A-229.
30. Jain K, Wainwright C, Smyth AR. Bronchoscopy-guided antimicrobial therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 1: CD009530. Doi:10.1002/14651858.CD009530.pub3.
31. Kerem E, Konstan MW, De Boeck K, et al. For the Cystic Fibrosis Ataluren Study Group. Ataluren for the treatment of nonsense-mutation cystic fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2014: S2213-2600, doi: 10.1016/S2213-2600(14)70100-6.
32. Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, et al. Clinical Practice Guidelines From the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers With Cystic Fibrosis. *Pediatrics* 2016; 137: e2015178, doi: 10.1542/peds.2015-1784
33. Langton Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; CD004197. doi: 10.1002/14651858.CD004197.pub4.
34. Lund-Palau H, Turnbull AR, Bush A, et al. *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis: pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches. *Expert Rev Respir Med* 2016; 10: 685-697.
35. Murphy S. Respiratory medication. *Respir Nursing* 2001; 5: 81-103.
36. O'Malley CA, VanddenBranden SL, Zheng XT, Polito AM, McColley SA. A day in life of a nebulizer: Surveillance for bacterial growth in nebulizer equipment of children with cystic fibrosis in the hospital setting. *Respiratory Care* 2007; 52: 258-262.
37. Oerman CM, Retsch-Bogart GZ, Quittner AL et al. An 18-months study of the safety and efficacy of repeated courses of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 1121-1134.
38. Ong T, Ramsey BW. New Therapeutic Approaches to Modulate and Correct Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator. *Pediatr Clin North Am* 2016; 63: 751-764.

39. Proesmans M. Best practices in the treatment of early cystic fibrosis lung disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2016, doi: 10.1177/ 1753465816680573, 8 str.
40. *Pseudomonas aeruginosa* infection in people with cystic fibrosis, suggestions for prevention and infection control. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Infection Control Group. November 2004; dosegljivo na: http://www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/consensusdoc/C_Pseudomonas_aeruginosa_Nov_04.pdf; 12.10.2012.
41. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevíněk P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011; 365: 1663-1672.
42. Respiratory exacerbations. Dosegljivo na: www.cysticfibrosismedicine.com
43. Saiman L. Infection prevention and control in cystic fibrosis. *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24: 390-395.
44. Sawicki GS, Signorovitch JE, Zhang J, et al. Reduced mortality in cystic fibrosis patients treated with tobramycin inhalation solution. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47: 44-52.
45. Smaldone GC, Sangwan S, Shah A. Facemask design, facial deposition, and delivered dose of nebulized aerosols. *J Aerosol Med* 2007; 20: S66-77.
46. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, Kashirskaya N, Munck A, Ratjen F, Schwarzenberg SJ, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Taccetti G, Ullrich G, Wolfe S; European Cystic Fibrosis Society. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros* 2014;13 Suppl 1: S23-42.
47. Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, Patel L. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;12: CD002203.
48. Southern KW, Mérelle MM, Dankert-Roelse JE et al. Newborn screening for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD001402.
49. Standards of care and good clinical practice for the physiotherapy management of cystic fibrosis. Association of Chartered Physiotherapists in Cystic Fibrosis (ACPCF), June 2011. Dosegljivo na: http://www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/consensusdoc/Physio_standards_of_care.pdf, dos.
50. Taccetti G, Bianchini E, Cariani L, Buzzetti R, Costantini D, Trevisan F, Zavataro L, Campana S; Italian Group for *P. aeruginosa* eradication in cystic fibrosis. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomised multicentre study comparing two different protocols. *Thorax* 2012; 67: 853-859.
51. Tiddens H. Inhalation therapy in CF. ERS School course on cystic fibrosis 2006; 221-228.
52. Trapnell BC, Mc Colley SA, Kissner DG et al. Fosfomycin/tobramycin for inhalation in patients with cystic fibrosis with *pseudomonas* airway infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 171-178.

LITERATURA

53. Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, et al; Early Pseudomonas Infection Control (EPIC) Investigators. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early Pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis. Arch Pediatr Adolesc Med 2011; 165: 847-856.
54. Zobel JT, Young DC, Waters CD, Stockermann C, Ampofo K, Sherwin CMT, Spigarelli MG. Optimisation of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: I. Aztreonam and carbapenems. Pediatr Pulmonol 2012; 47: 1147-1158.
55. Zobel JT, Waters CD, Young DC, Stockermann C, Ampofo K, Sherwin CMT, Spigarelli MG. Optimisation of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: II. Cephalosporins and penicilins. Pediatr Pulmonol 2013; 48: 107-122.

Univerzitetni klinični center Ljubljana
Pediatrična klinika
Služba za pljučne bolezni

PRIROČNIK ZA OBRAVNAVO OTROK IN MLADOSTNIKOV S CISTIČNO FIBROZO

1. izdaja

Uredniki: Marina Praprotnik,
Ana Kotnik Pirš,
Uroš Krivec,
Jernej Brecelj

Avtorji: Marina Praprotnik,
Ana Kotnik Pirš,
Jernej Brecelj,
Nevenka Bratanič,
Darja Šmigoc Schweiger,
Valentina Stefanova,
Majda Oštir,
Katja Korenin,
Lidija Skočir,
Helena Kobe
Uroš Krivec

Recenzenta Uroš Krivec
Ana Kotnik Pirš

Tehnična urednica: Ana Kotnik Pirš

Lektor: prof. Jože Faganel

Oblikovanje: Andreja Pucelj, www.andreja.pucelj.si

Ljubljana, februar 2017

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616-002.17-053.2(035)(0.034.2)

PRIROČNIK za obravnavo otrok in mladostnikov s cistično fibrozo [Elektronski vir] / [avtorji Marina Praprotnik ... [et al.] ; uredniki Marina Praprotnik ... et al.]. - 1. izd. - El. knjiga. - Ljubljana : Univerzitetni klinični center : Pediatrična klinika, Služba za pljučne bolezni, 2017

Način dostopa (URL): http://www.kclj.si/publikacije/prirocnik_cf.pdf

ISBN 978-961-6972-05-5 (Pediatrična klinika, pdf)
1. Praprotnik, Marina
288497408