



DRUŠTVO ZA CISTIČNO FIBROZO SLOVENIJE
CYSTIC FIBROSIS ASSOCIATION OF SLOVENIA

CISTIČNA FIBROZA

2019

zbornik predavanj



Ljubljana, november 2019



DRUŠTVO ZA CISTIČNO FIBROZO SLOVENIJE
CYSTIC FIBROSIS ASSOCIATION OF SLOVENIA

CISTIČNA FIBROZA

2019

zbornik predavanj

Ljubljana, 30. november 2019

Ljubljana, 2019

CISTIČNA FIBROZA 2019, zbornik predavanj

© 2019, Društvo za cistično fibrozo Slovenije

Urednica: Slavka Grmek Ugovšek

Avtorji predavanj: Rok Bavdek, Andrej Golle, Katja Korenin, David Lestan, Uroš Sajko, Barbara Salobir, Alja Klara Ugovšek, Aljaž Ugovšek.

Izdajatelj: Društvo za cistično fibrozo Slovenije

Tisk: Tiskarna Repovž d.o.o.

Naklada: 100 izvodov

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

616-002.17(082)

CISTIČNA fibroza 2019 : zbornik predavanj, Ljubljana, 30. november 2019 /
[avtorji predavanj Rok Bavdek ... [et al.] ; urednica Slavka Grmek Ugovšek]. -
Ljubljana : Društvo za cistično fibrozo Slovenije = Cystic Fibrosis Association of
Slovenia, 2019

ISBN 978-961-93386-9-8

1. Bavdek, Rok 2. Grmek Ugovšek, Slavka

COBISS.SI-ID 302805504

VSEBINA:

Slavka Grmek Ugovšek:

Uvod	1
-------------------	---

Ljubljana, 30. november 2019

Alja Klara Ugovšek, Aljaž Ugovšek:

Letno srečanje CFE (Cystic Fibrosis Europe), Liverpool, Velika Britanija	4
---	---

David Lestan:

Novosti s kongresa ECFS (European Cystic Fibrosis Society), Liverpool, Velika Britanija	8
--	---

Katja Korenin:

Novosti s kongresa ECFS – na področju zdravstvene nege, Liverpool, Velika Britanija	11
--	----

Andrej Golle:

Pseudomonas aeruginosa iz kliničnih vzorcev in okolja	13
--	----

Barbara Salobir:

Poročilo s prve mednarodne delavnice za odrasle s cistično fibrozo, Milano, Italija	26
--	----

Rok Bavdek:

Vpliv telesne vadbe na različne sposobnosti bolnikov s cistično fibrozo – pregled literature	30
---	----

Uroš Sajko:

MOJA POTOVANJA – Kako sem skoraj obkrožil svet, se zabaval in preživel	38
---	----

Slavka Grmek Ugovšek¹

UVODNIK

Društvo za cistično fibrozo Slovenije ima status humanitarne organizacije in deluje na celotnem območju države. Namen društva je organizirana pomoč vsem bolnikom, obolelim s cistično fibrozo in njihovim družinam za doseg višje kakovosti življenja, ki pripomore k boljšemu in daljšemu življenju bolnikov.

Društvo zastopa interese bolnikov in njihovih družin na vseh področjih življenja, zavzema se za izboljšanje statusa in pravic bolnikov ter opozarja pristojne državne organe in javne institucije na problematiko bolnikov z redkimi boleznimi, obolelimi s cistično fibrozo.

Tako so bolniki in njihovi starši s pravno pomočjo, ki so jo dobili v društvu, uveljavljali sodno varstvo pravic pri pristojnem delovnem in socialnem sodišču.

V izvedenem dokaznem sodnem postopku z neodvisnim izvedencem medicinske stroke oziroma mnenjem Komisije za fakultetna znanja pri Medicinski fakulteti so dokazali težko, hudo, neozdravljivo, redko bolezen, saj cistična fibroza zahteva vso podporo, posebno nego in varstvo otroka, ker bolezen napreduje, zapleti pa so s starostjo hujši in nepopravljivi. Sodišča so v šestih tožbah zaradi pravice do višjega dodatka za nego otroka in v dveh tožbah zaradi pravice do delnega plačila za izgubljeni dohodek odločila v korist bolnikov. Ena izmed teh sodb je dosegla sodni precedens – sodbo višjega sodišča, ki je splošno obvezna za poznejše primere. Sodišče je dejansko stanje razčiščevalo s postavitvijo sodnega izvedenca za področje pediatrije in ocenilo, da je podzakonski predpis v neskladju z zakonom. Ustava daje sodniku pooblastilo in mu hkrati nalaga dolžnost, da pri odločanju o pravicah in obveznostih sam izloči nezakonite ali protiustavne podzakonske predpise (Sodba Višjega delovnega in socialnega sodišča, št. [Psp 21/2018](#) z dne 14. 03. 2018). Na podlagi tega je bil januarja 2019 spremenjen [Seznam težkih, kroničnih bolezni in stanj](#), ki je priloga 1 [Pravilnika o kriterijih za uveljavljanje pravic za otroke, ki potrebujejo posebno nego in varstvo](#). S to spremembo imajo sedaj vsi starši oziroma skrbniki otrok s cistično fibrozo pravico do višjega dodatka za nego otroka za obdobje, ko se otroku zagotavlja posebna nega zaradi zdravstvenih razlogov, vendar najdlje do njegovega 18. leta starosti, po 18. letu starosti pa, če ima status učenca, dijaka, vajenca ali študenta, vendar najdlje do njegovega 26. leta starosti in pravico do delnega plačila za izgubljeni dohodek do 18. leta starosti v skladu z zakonom.

¹ Slavka Grmek Ugovšek, mag. prav., predsednica Društva za cistično fibrozo Slovenije

Precedenčno sodbo [Psp 179/2017](#) z dne 22. 06. 2017 smo dosegli tudi pri pravici do štipendije. Po tej sodbi je bil maja 2018 spremenjen [Zakon o štipendiranju](#), ki sedaj nedvomno določa, da štipendistu ni treba vrniti štipendije za letnik, ki ga ni uspešno zaključil zaradi opravičljivih zdravstvenih razlogov. Štipendistu, ki ponavlja letnik zaradi teh razlogov, se prejetje štipendije podaljša za dodatno eno šolsko ali študijsko leto.

Ker društvo že dalj časa opozarja na vzpostavitev in vodenje nacionalnega registra bolnikov z redkimi boleznimi, je bil maja 2018 v [Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva](#) dodan [Register redkih nemalighnih bolezni](#) (NIJZ 53.2), ki je namenjen obdelovanju podatkov o incidenci, prevalenci in preživetju bolnikov z redko boleznijo; spremljanju, načrtovanju in vrednotenju zdravstvenega varstva ter kot podlaga za epidemiološke in klinične raziskave. Zakon daje pravno podlago, da v register podatke elektronsko sprotno vnašajo javnozdravstveni zavodi ter druge pravne in fizične osebe, ki opravljajo zdravstveno dejavnost na sekundarni in terciarni ravni, podatki pa se hranijo trajno. Upravljevec te zbirke je UKC Ljubljana, Pediatrična klinika, ki analizira podatke, pripravlja in objavlja obdobjna poročila najmanj enkrat na leto ter jih objavlja na svoji spletni strani. Odbor za zdravstvo Državnega zbora RS je na svoji 17. nujni seji dne 15. 10. 2019 sprejel sklep, da poziva Vlado RS in Ministrstvo za zdravje, da v roku 18 mesecev vzpostavi nemoteno delovanje nacionalnega registra za redke bolezni.

Podatki, ki se zbirajo v evropskem registru za cistično fibrozo, na podlagi privolitve bolnika, omogočajo spremljanje zdravljenja bolnika s cistično fibrozo skozi celotno življenjsko obdobje. Ta register je namenjen zbiranju podatkov zaradi epidemioloških raziskav in primerjalnih vidikov cistične fibroze ter o njenem zdravljenju v sodelujočih državah. Podatki iz registra so uporabljeni za presojo, kateri načini zdravljenja so učinkovitejši, kako se izboljšuje oskrba, katere nove okužbe ali zapleti so v porastu, kakšni so načini oskrbe. S tem se vzpodbuja nove standarde za cistično fibrozo.

Iz [Poročila evropskega registra za cistično fibrozo za leto 2017](#) je razvidno, da je v Sloveniji 47 (43%) bolnikov s cistično fibrozo, starih 18 let ali več in 63 (57%) mlajših od 18 let. Povprečna starost slovenskih bolnikov je 17,6 let, kar je nižje od zahodno evropskih držav (Norveška 26,7 let; Švedska 25,2 let; Belgija 24,6 let; Nizozemska 24,0 let; Danska 23,8 let; Italija 23,3 let). Avtorji raziskave o dramatičnem porastu odraslih bolnikov s cistično fibrozo do leta 2025 so zaskrbljeni, ker ni dovolj specializiranih centrov za optimalno nego odraslih bolnikov. Menijo, da se bodo morali zdravstveni sistemi prilagoditi tem spremembam, zlasti v državah s slabšo oskrbo odraslih bolnikov s cistično fibrozo. Na omenjeno problematiko opozarjamo tudi v društvu. V skladu z evropskimi priporočili in standardi za oskrbo bolnikov s

cistično fibrozo, je treba tudi v Sloveniji vsem bolnikom (otrokom in odraslim) zagotoviti enak dostop do kakovostne zdravstvene obravnave v okviru centra za cistično fibrozo, saj multidisciplinarni pristop in sodelovanje med specializiranimi zdravniki za cistično fibrozo ter drugim osebjem, izboljšuje kakovost življenja bolnikov.

V društvu izvajamo programe ohranjanja telesne zmogljivosti bolnikov, svetovanja in podpore ter izobraževanja in informiranja. V ta namen imamo vzpostavljeno spletno stran društva <https://www.drustvocf.si/>, kjer objavljamo pomembne informacije o redki bolezni, cistični fibrozi, dogodke, elektronske publikacije, zakonodajne in evropske dokumente, medijske in druge objave. Društvo vsako leto aktivno sodeluje v evropskem tednu osveščenosti o cistični fibrozi, ki poteka v mesecu novembru. Lansko leto smo skupaj z Evropskim združenjem za cistično fibrozo organizirali dvodnevno jugovzhodno evropsko konferenco o cistični fibrozi, ki je potekala v Ljubljani. Na konferenci so sodelovali priznani tuji in naši strokovnjaki, ki so predstavili zanimive teme. Udeleženci konference so bili navdušeni nad strokovno vsebino in organizacijo.

Ob letošnjem 11. evropskem tednu osveščenosti o cistični fibrozi bodo strokovnjaki predstavili novosti s kongresa evropskega strokovnega društva za cistično fibrozo, letnega srečanja združenja za cistično fibrozo, poročilo s prve mednarodne delavnice za odrasle s cistično fibrozo, mikrobiološke značilnosti in odpornost bakterije *Pseudomonas aeruginosa* iz kliničnih vzorcev in okolja, vpliv telesne vadbe na različne sposobnosti bolnikov s cistično fibrozo – pregled literature. Na koncu nas bo član društva popeljal skozi potovanja, ko je skoraj obkrožil svet, se zabaval in preživel.

S skupnimi močmi uspešno izvajamo programe in druge aktivnosti društva, ki prispevajo k izboljšanju kakovosti življenja bolnikov s cistično fibrozo in njihovih družin na različnih področjih življenja. Zahvaljujemo se vsem, ki aktivno sodelujejo v naših prizadevanjih in vsem predavateljem, ki s svojim entuziazmom prispevajo k ozaveščanju o cistični fibrozi.

Predsednica društva

Alja Klara Ugovšek², Aljaž Ugovšek³
LETNO SREČANJE CFE (CYSTIC FIBROSIS EUROPE),
LIVERPOOL, VELIKA BRITANIJA

V letošnjem letu sva se člana društva udeležila Evropske konference o cistični fibrozi, junija v Liverpoolu v Veliki Britaniji. Predstavljeno je bilo letno poročilo CFE (*Cystic Fibrosis Europe*). Pohvalili so organizacijo dvodnevne 9. jugovzhodne evropske konference o cistični fibrozi v Sloveniji, katero je lani novembra soorganiziralo naše društvo.

Potekali sta dve delavnici, ena na temo zbiranja finančnih sredstev, druga na temo usposabljanja bolnikov. Bolnik je na prvem mestu, zato je pomembno, da se pri oblikovanju raziskovalnih študij upoštevajo bolnikove potrebe. Delavnica je bila osredotočena na tri vidike: ukrepanje na podlagi pobud bolnikov, zbiranje podatkov v evropskih registrih, želje bolnikov. Na koncu je bila razprava, kako bolniki razumejo postopek razvoja zdravil in lastno udeležbo ter priložnosti za razvoj strokovnega znanja na tem področju. Večja vključenost bolnikov v raziskave in razvoj bo povečala učinkovitost in varnost novih zdravljenj ter javno podporo medicinskim raziskavam. Na delavnici smo izpostavili pomen kakovosti življenja bolnikov, vključno s socialo in delom ter psihološko podporo. Na podlagi pobud bo Evropsko združenje za cistično fibrozo napisalo dokument. Delavnico je vodil predsednik belgijske nacionalne platforme EUPATI (*European Patients' Academy*), evropskega foruma za bolnike.

PROJEKTI

Na evropski ravni potekajo različni projekti znotraj projekta **Horizon 2020** (Obzorje 2020), ki je največji program EU za raziskave in inovacije. Predstavljene so bile tudi novosti na področju zdravljenja bolnikov s cistično fibrozo, še poseben preboj so naredila nova zdravila.

Projekt **MyCyFapp** je mobilna aplikacija za natančno doziranje encimov, prilagojena starosti (za otroke igre, algoritmi). Na podlagi vnosa podatkov o zaužiti hrani aplikacija izračuna doziranje encimov, ki jih je treba nadomestiti. Projekt je trajal od januarja 2015 do decembra 2018 in je bil predstavljen že na lanski jugovzhodni evropski konferenci o cistični fibrozi v Sloveniji. V projektu je sodelovalo 160 bolnikov iz 5 držav, Slovenija v projekt ni vključena.

² Alja Klara Ugovšek, Društvo za cistično fibrozo Slovenije

³ Aljaž Ugovšek, Društvo za cistično fibrozo Slovenije

Cilj projekta **HIT CF Europe** je oceniti učinkovitost in varnost zdravila pri bolnikih s cistično fibrozo z redkimi mutacijami, ki so zbrane na podlagi reakcije na organoidih. Le manjša skupina bolnikov bo dodeljena kliničnim preskušanjem za zdravilo. Črevesni organoidi, ki se gojijo iz rektalnih biopsij tkiva, se uporabijo za individualno prilagajanje terapije ali personaliziranega zdravila. To zdravilo je namenjeno za posamezne bolnike ali skupine bolnikov, ki imajo pozitiven odziv na terapijo v organoidnem testu. Projekt traja od januarja 2018 do junija 2020. Ko bodo končani laboratorijski testi, bodo sledila klinična preskušanja za zdravila. V projektu naj bi sodelovalo 500 bolnikov s cistično fibrozo, do septembra letos jih je bilo komaj 176. Od vseh sodelujočih bo 75 kandidatov sodelovalo v kliničnih preskušanjih za zdravila. V projektu lahko sodelujejo bolniki s cistično fibrozo, stari 16 let ali več, z redko mutacijo. Izključitveni kriteriji so dodatna bolezen (npr. huda bolezen jeter), presaditev pljuč, mutacije F508del, G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R, R117H, A455E, 3849 + 10kbC> T ali kombinacija po katerem koli dveh naslednjih mutacij: G542X, 1717-1G> A, 621 + 1G> t, 3120 + 1G> A 1898 + 1G-> A CFTRdele2,3 in 2183AA-> G. Najbližji centri, ki sodelujejo v tem projektu in še sprejemajo kandidate so v Italiji (Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata **Verona**, Bambino Gesù Hospital **Rome**, Sapienza University Hospital **Rome**, **Genoa** CF Center. Več informacij dobite na spletni strani www.hitcf.org.

Projekt **OligoG-pivotal-CF** je namenjen izdelavi zdravila OligoG, katerega cilj je upočasniti napredovanje bolezni. OligoG je alginatni oligosaharid, pridobljen iz morskih alg. Je v obliki suhega prahu za inhalacijo in raztopine, ki je namenjen bolnikom s cistično fibrozo, da iz pljuč očisti zastajajočo sluz, le-ta raztaplja bofilme in poveča učinkovitost antibiotikov. Projekt traja od januarja 2018 do decembra 2021, od marca 2019 pa so že klinična preskušanja. V projektu sodeluje 120 bolnikov iz 45 evropskih mest.

ZDRAVILA

Cistična fibroza nastane zaradi mutacij v genu CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Ta gen tvori beljakovino CFTR, ki sodeluje pri uravnavanju proizvodnje sluzi in prebavnih sokov. Mutacije zmanjšajo količino beljakovine CFTR na celični površini ali vplivajo na delovanje beljakovin.

Zadnje učinkovite metode so zdravila, ki delujejo na beljakovino CFTR. Na tržišču so zdravila Kalydeco, Orkambi, Symdeco/Symkevi, Trikafta. Ameriška agencija za hrano in zdravila (FDA) je izdala dovoljenje za promet zdravila Kalydeco januarja 2012, Orkambi julija 2015, Symdeco februarja 2018, Trikafta oktobra 2019. Evropska agencija za zdravila (EMA) pa je

izdala dovoljenje za promet zdravila Kalydeco julija 2012, Orkambi novembra 2015, Symkevi oktobra 2018, za Trikafto pa ga še ni izdala.

Od teh zdravil je v Sloveniji dostopno edino zdravilo Kalydeco, ki je razvrščeno na pozitivno listo pri ZZZS. Filmsko obložene tablete 150mg imajo od 24.04.2015 dovoljenje za promet tudi v Sloveniji, od 01.04.2016 so bile razvrščene na pozitivno listo ZZZS in 70% v breme obveznega zdravstvenega zavarovanja. Zrnca v vrečici 75mg in 50mg imajo od 06.06.2016 dovoljenje za promet tudi v Sloveniji, od 03.08.2017 so bile razvrščene na pozitivno listo ZZZS in 70% v breme obveznega zdravstvenega zavarovanja. Od 26.08.2019 pa so vsa zdravila Kalydeco (50mg, 75mg, 150mg) v celoti krita iz obveznega zdravstvenega zavarovanja. Zdravilo Kalydeco, ki vsebuje učinkovino ivacaftor (potenciator), se uporablja za zdravljenje cistične fibroze pri bolnikih starih eno leto ali več (50mg in 75mg) in starih šest let ali več (150mg), ki imajo eno od naslednjih mutacij: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R, le na osnovi mnenja Multidisciplinarnega tima za CF (vir: CBZ) ter starih osemnajst let ali več, ki imajo mutacijo R117H.

Zdravilo Orkambi je v slovenski centralni bazi zdravil in ima dovoljenje za promet, ni pa še razvrščeno na pozitivno listo zdravil ZZZS. Filmsko obložene tablete 200mg/125mg imajo od 08.04.2016 dovoljenje za promet tudi v Sloveniji, medtem ko filmsko obložene tablete 100mg/125mg, zrnca v vrečici 100mg/125mg in zrnca v vrečici 150mg/188mg imajo dovoljenje za promet šele od 22.10.2019.

Države, ki financirajo zdravilo Orkambi so: Avstralija, Avstrija, Češka, Danska, Francija, Irska, Italija, Izrael, Kanada, Luksemburg, Madžarska, Nemčija, Nizozemska, Portugalska, Romunija, Španija, Švedska, Švica, Velika Britanija in ZDA. Zdravilo Orkambi, ki vsebuje učinkovini lumacaftor (korektor) in ivacaftor (potenciator), se uporablja za zdravljenje cistične fibroze pri bolnikih starih dve leti ali več (zrnca – 100mg/125mg, 150mg/188mg) in starih šest let ali več (tablete – 100mg/125mg, 200mg/125mg), ki so homozigoti za mutacijo F508del (imajo dve kopiji mutacije F508del). V letu 2017 je bilo v Sloveniji takšnih bolnikov 52%.

Zdravilo Symkevi, ki vsebuje učinkovini tezacaftor (korektor) in ivacaftor (potenciator), se uporablja za zdravljenje cistične fibroze pri bolnikih starih dvanajst let ali več, ki so homozigoti za mutacijo F508del, ali imajo tudi eno od naslednjih mutacij: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G, 3849+10kbC→T. Države, ki financirajo zdravilo Symkevi so: Avstrija, Danska, Irska, Izrael, Kanada, Nemčija, Nizozemska, Španija, Velika Britanija in ZDA.

Odkritje zdravila Trikafta, ki vsebuje tri učinkovine (elexacaftor in tezacaftor sta korektorja, ki povečata količino beljakovine CFTR na celično površino, tretja ivacaftor pa je potenciator, ki odpira kloridni kanal na celični površini, kar poveča aktivnost okvarjene beljakovine) sluz in prebavne sokove naredi manj goste. S tem se zmanjša pljučna poslabšanja, poveča pljučna funkcija in indeks telesne mase. Zdravilo Trikafta se uporablja za zdravljenje cistične fibroze pri bolnikih starih dvanajst let ali več, ki imajo vsaj eno mutacijo F508del. Takšnih bolnikov je bilo leta 2017 v Sloveniji 88%.

David Lestan⁴

NOVOSTI S KONGRESA ECFS (EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS SOCIETY), LIVERPOOL, VELIKA BRITANIJA

Evropsko združenje za cistično fibrozo (ECFS, *European Cystic Fibrosis Society*) je mednarodno združenje znanstvenikov in kliničnih sodelavcev, ki s promoviranjem raziskav, izobraževanj in nege, skrbi za izboljšanje preživetja in kvalitete življenja bolnikov s cistično fibrozo (CF). Med drugim prireja tudi letne konference, letošnja, 42. po vrsti, se je odvijala od 5. do 8. junija v Liverpoolu v Veliki Britaniji. Letos je bil glavni poudarek na zdravljenju okužb, predvsem okužbi z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa*, poleg tega pa je bilo veliko govora o novih zdravilih – modulatorjih CFTR.

Okužbe pri bolnikih s CF predstavljajo velik problem, predvsem okužbe dihal, saj so bolniki zaradi strukturnih sprememb večinoma kolonizirani s potencialno patogenimi mikroorganizmi, poleg tega pa se zaradi ponavljajočega antibiotičnega zdravljenja razvijajo rezistence na antibiotike. V prvi vrsti je cilj antibiotičnega zdravljenja eradikacija patogenih mikroorganizmov, kasneje (v primeru pojava trajne kolonizacije in rezistence) pa preprečevanje akutnih poslabšanj/zagonov okužbe. Enega glavnih patogenov predstavlja *Pseudomonas aeruginosa*, za katerega je značilno, da hitro razvije rezistenco na antibiotik, celo že med zdravljenjem. V študiji TORPEDO-CF so raziskovali optimalni način eradikacije zgodnje okužbe z omenjeno bakterijo. Izkazalo se je, da je zdravljenje z 10-dnevno parenteralno kombinacijo ceftazidima in tobramicina enako učinkovito, kot 3-mesečno zdravljenje s peroralnim ciprofloksacinom. Poleg tega se je izkazalo, da pri ponovni okužbi pomembno vlogo igrajo isti sevi bakterij, ki so preživel zdravljenje, ne pa novi sevi (kot se je sprva predpostavljalo). Poleg omenjene študije so predstavili tudi nekaj novih načinov antibiotičnega zdravljenja: galijev nitrat, ki se vpleta v bakterijski metabolizem železa, je bil učinkovit pri zdravljenju z rezistentnimi sevi *P. aeruginosa*, murepavadin pa predstavlja novost pri antibiotičnem delovanju, saj deluje na drugačen način – veže se na bakterijske membranske proteine in zmoti (uniči) lipopolisaharidno strukturo. Predstavili so tudi znan antibiotik, levofloksacin, v inhalacijski obliki, ki je po novem registriran tudi pri nas.

Eden od načinov zmanjševanja z vnetjem povzročene škode je tudi z delovanjem na nivoju medcelične signalizacije. Kalprotektin regulira migracijo nevtrofilnih levkocitov v pljuča in je eden izmed tarč za zmanjševanje vnetja in posledično poškodbe pljuč pri CF. Poškodbo povzročajo tudi proteaze, ki se sproščajo pri vnetju. Proteazna inhibitorja ilomastat in

⁴ David Lestan, dr. med., spec., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

marimastat sta dokazala laboratorijsko učinkovitost pri zmanjševanju vnetja ob okužbi s *P. aeruginosa*. Kisla ceramidaza pa je encim, ki cepi ceramid. Ceramid je vrsta sfingolipida, ki je sicer gradnik celične membrane in sodeluje pri medcelični signaizaciji, se pa pri CF kopiči in po nekaterih mehanizmih promovira vnetni odgovor. Omenjene molekule so sicer še v fazi laboratorijskih raziskav, vendar predstavljajo možnost tarč pri zmanjševanju vnetja v prihodnosti.

Največji poudarek celotnega srečanja je bil na novih zdravilih – modulatorjih CFTR. Pri bolnikih s cistično fibrozo je gen za CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), oziroma t.i. kloridni kanalček (nahaja se v celični steni), okvarjen. Ioni, kot je kloridni ion, tako preko celične stene prehajajo v manjši meri, ali pa sploh ne. Posledično pride do okvare organov, kjer se ti proteini nahajajo. Poznamo 5 skupin mutacij, ki imajo za posledico različne okvare kloridnega kanalčka. V prvi skupini, kjer je motena sinteza proteina, v poštev prihaja genska terapija. Trenutno so v fazi prizkušanja adenovirusni vektorji, s katerimi bi lahko popravili okvarjeni gen. Pri ostalih skupinah že uporabljamo t.i. modulatorje. Modulatorji lahko delujejo kot korektorji ("popravijo" spremenjen protein), kot potenciatorji (ojačajo funkcijo proteina oziroma povečajo pretok ionov preko kanalčka), ali kot amplifikatorji (povečajo produkcijo proteinov). Trenutno so registrirani (pri nas ne vsi) štirje modulatorji: ivacaftor (potenciator), lumacaftor (korektor), tezacaftor (korektor) in elexacaftor (korektor). Pomembno je, kakšna mutacija je prisotna, saj modulatorji delujejo le na določeno spremenjene proteine. Ivacaftor (Kalydeco®) se lahko uporablja v monoterapiji, ali v kombinaciji z ostalimi korektorji: lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®), tazacaftor/ivacaftor (Symdeko®) ali elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Trikafta™). Zaenkrat je trojna kombinacija (najnovejša) pri bolnikih z vsaj eno mutacijo F508del najučinkovitejša in že registrirana s strani FDA (*Food and Drug Administration*). Ker zdravila sama po sebi niso optimalna, razvijajo nova, ki so že v fazah kliničnega prizkušanja. Trenutno so to zdravila z delovnimi imeni PTI-801 (korektor), PTI-808 (potenciator) in PTI-428 (amplifikator). Z zaenkrat opravljenimi študijami, kjer so jih preizkušali v monoterapiji in kombinacijah (tudi v kombinaciji z že registriranimi modulatorji), so dokazali dober varnostni profil in klinično učinkovitost. Poleg modulacije prizadetih kloridnih kanalčkov potekajo tudi raziskave alternativnih poti korekcije ionskega neravnovesja. TMEM16A je druge vrste kloridni kanalček, ki se nahaja v epitelijskih celicah dihalnih poti. Potenciator ETX001 (še v fazi laboratorijskih raziskav) poveča prehajanje kloridnih ionov (in posledično vode) preko TMEM16A in tako tudi redči mukus na celični površini. Na celični površini dihalnih poti se nahajajo tudi epitelijski natrijevi kanalčki (EnaC). Z blokiranjem teh kanalčkov se tudi poveča koncentracija natrija in posledično vode na celični površini, kar redči mukus. BI 443651 je močen inhibitor EnaC, ki se aplicira v obliki inhalacij in ima dober varnostni in tolerančni

profil. Trenutno potekajo klinčne raziskave. Pri testiranju novih zdravil se posebej pri redkih boleznih pojavljajo težave zadostnega števila preiskovancev, poleg tega pa se pri bolnikih z redkimi boleznimi pri testiranju pojavljajo tudi etična vprašanja. Za testiranje modulatorjev pri bolnikih s CF v zadnjem času uporabljajo t.i. organoide – umetno formirane “celice”, ki jih naredijo iz rektalne sluznice bolnikov (pridobljene z biopsijo). Poleg samega testiranja, ki je tako lahko individualizirano, nastaja tudi biobanka, kjer zbirajo tako pogoste, kot tudi redke mutacije CFTR.

V ne tako daljnji prihodnosti je torej poudarek na zmanjševanju vnetja in posledično poškodbi organov (predvsem pljuč) tako z novimi načini protibakterijskega delovanja, kot tudi modulacije vnetnega odgovora. Največ obljublajo modulatorji CFTR, ki ne samo da popravijo osnovni vzrok bolezni (popravo delovanja kloridnega kanalčka), ampak dajejo možnost tudi individualiziranega pristopa zdravljenja s pomočjo t.i. organoidov. Trenutno omenjena zdravila, razen Kalydeco (za katerega pri nas nima noben bolnik primerne mutacije), v Sloveniji še niso na voljo. Največ obeta zdravilo elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Trikafta™), vendar je potrebno počakati obravnavo s strani EMA (*European Medicines Agency*). Poleg tega, da je bil preizkušen le v dveh raziskavah in na majhnem številu preiskovancev, je glavni zadržek tudi cena, zato je potreben korak proti rešitvi tega problema, da bo zdravilo postalo dostopno večini oseb s CF v Evropi in tudi pri nas. Poleg omenjenega farmakološkega pristopa je pri obravnavi izredno pomemben multidisciplinaren pristop (vključno z nezdravstvenim kadrom), saj je ta edini, ki dokazano izboljša kvaliteto življenja in podaljša preživetje bolnikov s CF.

Katja Korenin⁵**NOVOSTI S KONGRESA ECFS – NA PODROČJU ZDRAVSTVENE
NEGE, LIVERPOOL, VELIKA BRITANIJA**

Od 5. do 8. junija 2019 je v Liverpoolu v Veliki Britaniji potekal 42. kongres evropskega združenja za CF (ECFS, *European Cystic Fibrosis Society*). Kongresa smo se udeležili tudi zdravniki in medicinske sestre iz centra za cistično fibrozo Pediatrične klinike v Ljubljani. Gospa Oštir je aktivno sodelovala kot članica upravnega odbora delovne skupine za cistično fibrozo (CF) v sestrskem delu, prav tako je imela aktivni prispevek o paliativni oskrbi.

Na dnevu medicinskih sester smo poslušali prispevke iz Portugalske, Nizozemske in Belgije. Predstavile so CF centre v katerem delujejo. Glavni temi vseh prispevkov sta bili **preprečevanje prenosa okužb** med bolniki s cistično fibrozo. Preprečevanje in nadzor nad okužbami s patogenimi bakterijami ostaja temelj dobrega respiratornega stanja oseb s CF. Poleg bakterij *Pseudomonas aeruginosa* in *Burkholderia cepacia complex*, ki so do sedaj veljale kot najbolj patogene, je vse več novih podatkov o vplivu okužb z netuberkuloznimi mikobakterijami, ki so postale trenutno največji izziv zdravljenja in preprečevanja prenosa. Seznanili smo se tudi z informacijami, kako in kdaj aktivno vključevati otroke oziroma mladostnike, da bi čimprej **postali samostojni** in imeli čimmanj težav v času tranzicije. Pristopi se malce razlikujejo, v smislu kdaj začnejo bolnike s cistično fibrozo pripravljati na tranzicijo. Vsi si želijo doseči maksimalno dobro počutje in zdravje oseb s cistično fibrozo in njihovih svojcev.

Obravnavali smo fertilnost tako žensk kot moških, ki je pri osebah s CF motena, saj osnovna bolezen vpliva tudi na prehodnost jajcevodov in še bolj semenovodov. Sama nosečnost mora biti pri ženski s CF dobro načrtovana in vodena pri specialistu ginekologu. Vedno je pred tem treba opraviti genetsko svetovanje. Ker se je življenjska doba pri ljudeh s CF podaljšala, ljudje živijo bolj zdravo, bolj ozaveščeno kot pred desetletjem, je pogovor o reprodukciji in ustvarjanju družine velikega pomena. Večina žensk si želi materinstva, vendar je treba upoštevati nekatere dejavnike, ki vplivajo na potek nosečnosti. Potrebno je skrbno načrtovanje nosečnosti, redno spremljane nosečnic, načrtovanje nosečnosti po transplantaciji pljuč ter skrb za dobro prehranjenost nosečnic. Spregovorili so tudi o drugih metodah, kako si ustvariti družino, kot na primer oploditev s pomočjo IVF, posvojitve in nosečnost s pomočjo nadomestne mame.

⁵ Katja Korenin, dipl. m. s., Služba za pljučne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Na kongresu so bile predstavljene novosti s področja diagnostike, vodenja in zdravljenja oseb s CF. V zadnjih letih je veliko aktivnosti in raziskav usmerjenih v iskanje in preizkušanje novih zdravil za zdravljenje CF. Žal se kombinacija ivacaftorja in lumacaftorja ni izkazala tako učinkovita, kot je bilo pričakovano, zato so v teku klinične raziskave kombinacije treh (ivacaftor/lumacaftor/tezacaftor) in celo štirih za CFTR modulatornih učinkovin. Zdravniki in medicinske sestre so poročale o izkušnjah z novimi zdravili. Tako so nekateri poročali o pozitivnih učinkih, kot je na primer izboljšana pljučna funkcija za nekaj odstotkov in boljše počutje, druge o negativnih učinkih s hudimi poslabšanji ter potrebi po prenehanju terapije. Pojavil pa se je nov problem, ker so osebe s CF zaradi upanja v novo zdravilo opustile dosedanje terapijo in aktivnosti, saj so zaradi prehodnega dobrega učinka menile, da to ni več potrebno. Vzpodbuja se vzdrževanje dobre telesne kondicije, spodbujanje zdravega, aktivnega življenjskega sloga ter dobre prehranjenosti.

Ena izmed tem, predstavljena na kongresu, je bila tudi paliativna oskrba. Najpogostejše stiske s katerimi se soočajo bolniki s CF so žalost, skrb, občutek nervoze, pomanjkanje energije, kratka sapa... Najbolj pomembno je pravočasno prepoznanje, da se življenje bliža koncu, kjer je potreben pogovor in predstavitev stanja bolnika njihovim svojcem. Pri tem je treba upoštevati njihove želje in jim nuditi podporo do konca življenja.

Dobro sodelovanje med pacienti in zdravstvenimi delavci omogoča dobro vodenje bolezni, omogoča boljšo kakovost življenja in bistveno pripomore k podaljšanju življenjske dobe.

Andrej Golle⁶**PSEUDOMONAS AERUGINOSA IZ KLINIČNIH VZORCEV IN OKOLJA**

Pseudomonas aeruginosa je vseprisotna bakterija, ki lahko povzroča hujše okužbe pri dovzetnih osebah. Zdravljenje okužb, ki jih povzroča *Pseudomonas aeruginosa* je težavno, saj je bakterija že prirojeno odporna proti številnim protimikrobnim zdravilom, odpornost pa lahko tudi pridobi, neredko tekom zdravljenja. V preglednem delu prispevka prikazujemo biologijo in ekologijo tega mikroorganizma, njegovo razširjenost v naravnih in v od človeka ustvarjenih habitatih. V delu prikažemo tudi nekatere rezultate naše raziskovalne naloge iz leta 2014, kjer smo dokazali, da med sevi *Pseudomonas aeruginosa*, ki smo jih osamili iz kliničnih kužnin in pri vzorcih iz čistilnih naprav ni pomembnega prekrivanja. Le redki so bili sevi, ki smo jih dokazali v obeh okoljih. Zavedati pa se moramo, da je možnost širjenja sevov oz. determinant odpornosti iz bolnišnic v naravno okolje in iz naravnega okolja v zdravstvene inštitucije, kljub temu prisotna.

MIKROBIOLOŠKE ZNAČILNOSTI BAKTERIJE PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Pseudomonas aeruginosa je po Gramu negativna bakterija paličaste oblike, ki je pogosto prisotna v naravi in našem okolju. Glede rastnih pogojev je to nezahtevna bakterija, ki lahko uspeva na različnih substratih v širokem temperaturnem območju od 4 do 42°C, pri pH od 4 do 8 (1, 2). *P. aeruginosa* lahko kolonizira oz. okuži različne gostitelje, bodisi enoceličarje, rastline, živali in tudi človeka (3). Ker je bakterija *P. aeruginosa* vseprisotna, z njo pogosto pridemo v stik, vendar zdravega gostitelja le redko kolonizira. Pogostejše pride do gastrointestinalne kolonizacije pri hospitaliziranih bolnikih, kjer ta znaša od 2–24%. Bakterija večkrat kolonizira tudi dihala pri kronično bolnih osebah, zlasti pri kroničnih obolenjih dihal, kot so kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) in cistična fibroza (4).

OKUŽBE, KI JIH PRI ČLOVEKU POVZROČA PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Pri sicer zdravih ljudeh *P. aeruginosa* redko povzroča okužbe, hujše okužbe pa lahko povzroči kadar je obrambna sposobnost človeka lokalno ali v celoti okrnjena. Zlasti se te pogosto pojavljajo v povezavi z zdravstvom in potekajo kot akutne in kronične okužbe dihal, sečil in sistemske okužbe (5, 6, 7, 8, 9). Bolniki, ki jih najpogostejše prizadenejo okužbe s *P. aeruginosa* so: bolniki z zmanjšanim številom nevtrofilnih levkocitov, bolniki s hujšimi

⁶ dr. Andrej Golle, dr. med., spec., Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Maribor, Center za medicinsko mikrobiologijo, Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano

opeklinami, bolniki s cistično fibrozo, bolniki na enotah intenzivnega zdravljenja, novorojenci in ostareli (5, 10). Najpogostejše okužbe in njihove povezave z dejavniki tveganja prikazuje tabela 1.

Tabela 1: Najpogostejše okužbe, ki jih povzroča bakterija *P. aeruginosa* in njihova povezanost z dejavniki tveganja (povzeto po 11).

Mesto okužbe	Klinična slika	Pogostnost	Najpomembnejši dejavniki tveganja
Dihala	akutna pljučnica	zelo pogosto	hospitalizacija; intenzivne enote; umetno predihavanje; nevtropenični bolniki; imunosupresivno zdravljenje
	kronične okužbe spodnjih dihal	zelo pogosto	cistična fibroza KOPB; bronhiektazije
Kri	bakteriemija; sepsa	zelo pogosto	dolgotrajna bolnišnična oskrba; katetri; širokospektralni antibiotiki; nevtropenični bolniki; AIDS; sladkorna bolezen; opeklina
Sečila	akutne in kronične okužbe	relativno pogosto	prisotnost tujkov; katetri; operativni posegi
Uho	vnetje zunanjega sluhovoda;	zelo pogosto	plavanje
	maligno vnetje zunanjega sluhovoda; kronično gnojno vnetje srednjega ušesa		sladkorna bolezen
Koža in mehka tkiva	dermatitis	relativno pogosto	kopališča
	okužbe ran		poškodba
	okužbe opeklinskih ran		opeklinske rane
	pyoderma, folliculitis		
	Echtyma gangrenosa		nevtropenični bolniki
Oko	keratitis	pogosto	zaplet po poškodbi; kontaktne leče
	oftalmija pri novorojenčkih	redko	starost
Osrednje živčevje	meningitis, možganski absces	redko	poškodbe glave, nevrokirurški posegi
Okužbe kosti in sklepov	osteomielitis	redko	travma

Srčno žilni sistem	endokarditis	redko	i.v. narkomani
Prebavila	nekrotizirajoči enterokolitis perirektalne okužbe	redko	protimikrobno zdravljenje

ODPORNOST *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* PROTI PROTIMIKROBNIM ZDRAVILOM

Zdravljenje okužb, ki jih povzroča *P. aeruginosa* je težavno, ker je ta bakterija že naravno odporna proti številnim protimikrobnim zdravilom in razkužilom in nanjo deluje le omejen izbor protimikrobnih zdravil, kot so: protipsevdomonasni penicilini (ureidopenicilini in alfakarboksipenicilini), protipsevdomonasni penicilini z inhibitorji betalaktamaz (piperacilin s tazobaktamom), protipsevdomonasni cefalosporini III. (ceftazidim, cefoperazon) in cefalosporini IV. generacije (cefepim), protipsevdomonasni cefalosporini z inhibitorji betalaktamaz (ceftolozan s tazobaktamom, ceftazidim z avibaktamom), karbapenemi (imipenem, meropenem, doripenem), fluorokinoloni (ciprofloksacin, levofloksacin), aminoglikozidi v kombiniranem zdravljenju, ter polimiksini (polimiksin B, kolistin) (11, 12, 13). Prirojena odpornost je posledica slabe prepustnosti zunanje celične membrane (14) in prizadene protimikrobna zdravila iz različnih antibiotičnih razredov (številne betalaktamske antibiotike, kloramfenikol, kombinacijo trimetroprima s sulfometaksazolom, tetracikline, makrolide in večino kinolonov) (14, 15).

Poleg tega sodi *P. aeruginosa* med tiste bakterije, ki zelo uspešno razvijajo pridobljeno odpornost, zato se lahko ta pojavi tudi med samim potekom zdravljenja (6, 14, 16). Pridobljeni in adaptivni dejavniki odpornosti so: povečano črpanje protimikrobnega zdravila iz bakterijske celice in encimatska razgradnja ali sprememba zdravila, ki jo posredujejo npr. različne betalaktamaze ter encimi, ki inaktivirajo aminoglikozide (11, 14, 17).

Odpornost proti zdravilom in razkužilom omogoča *P. aeruginosa*, da je eden najpogostejših povzročiteljev okužb povezanih z zdravstvom (18). Mehanizmi odpornosti so prikazani v tabeli 2.

Tabela 2: Mehanizmi odpornosti na protimikrobna zdravila pri bakteriji *P. aeruginosa*

Vrsta odpornosti	Mehanizem	Primeri
Intrinzična odpornost	izlivne črpalke	MexAB-OprM; MexCD-OprJ; MexEF-OprN; MexXY-OprM (izločajo cefalosporine, karbapeneme, aminoglikozide, kinolone, ureidopeniciline)

	prepustnost zunanje membrane	OprF, OprD, OprB (zmanjšana prepustnost za karbapeneme, aminoglikozide, kinolone)
	inducibilne kromosomalne betalaktamaze	AmpC – (penicilini, nekateri cefalosporini); izločanje inducibilno
Adaptivna odpornost	spremembe v membrani	Spremembe lipida A (aminoglikozidi, polimiksini)
	povečano izločanje intrinzičnih betalaktamaz	Povečana sinteza AmpC in stalno izločanje
Pridobljena odpornost	mutacija na nivoju tarče ali regulatornih proteinov intrinzične odpornosti	DNA-giraza, Dna-topoizomeraza (kinoloni) MexZ (kinoloni, aminoglikozidi)
	sprememba antibiotika – beta laktamaze	ESBL; MBL; (penicilini, cefalosporini, karbapenemi)

(prirejeno po Breidenstein, de la Fuente-Nunez in Hancock, 2011; Gellatly in Hancock, 2013); ESBL = betalaktamaze z razširjenim spektrom delovanja (angl.: extended spectrum beta-lactamase – ESBL), MBL= metalo-betalaktamaze (angl.: metallo beta-lactamase – MBL).

Delež odpornih izolatov med sevi *P. aeruginosa* se na splošno viša (19). Kljub temu v Sloveniji sicer opazujemo, da se je odpornost *P. aeruginosa* proti karbapenemom od leta 2014 do 2016 celo nekoliko znižala. Leta 2014 je znašal delež sevov *P. aeruginosa*, ki so bili neobčutljivi za imipenem ali meropenem 12 oz. 17% (20), leta 2016 se je delež neobčutljivih sevov znižal za imipenem na 11,5% oz. za meropenem na 11,3% (21).

VIRULENČNI DEJAVNIKI *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

P. aeruginosa je oportunistični patogen, kar pomeni, da povzroča okužbe le pri ljudeh, pri katerih je oslabljena lokalna ali sistemska odpornost. Dejavnike, ki omogočajo kolonizacijo in okužbo dovzetnega gostitelja, lahko poenostavljeno razdelimo na dejavnike, ki so pomembni za poselitev gostitelja (= kolonizacijo) in dejavnike, ki škodljivo delujejo na tkiva gostitelja in omogočajo bakteriji, da se širi. Pogosto se učinki dejavnikov iz obeh skupin prepletajo in ojačujejo.

Za pritrjanje in poselitev gostitelja pomembne dejavnike s tujko imenujemo adhezini, med njimi so zlasti pomembni biček in beljakovinske strukture imenovane pili. Preko njih se bakterija veže na receptorje gostiteljskih celic. Biček in pili sodijo med strukturne dejavnike pomembne za patogenezo, so del strukture bakterijske celice. Sem lahko prištevamo še snovi, ki so sestavni del celične stene (lipopolisaharid) in pa alginat – eksopolisaharid, ki ga bakterija izloča na površino in ščiti bakterijo pred neugodnimi dejavniki, ter igra pomembno vlogo pri nastajanju biofilma. Alginat se izloča predvsem pri kronično potekajočih okužbah (mukoidni sevi), ki so povezane s cistično fibrozo ali KOPB (5). Strukturni dejavniki virulence

vzpodbujajo izločanje snovi, ki so odgovorne za nastanek vnetja. Ko se bakterijska celica s pomočjo adhezinov veže na celico gostitelja, pride do aktivacije sistema, ki lahko neposredno v gostiteljske celice vbrizga toksine. Ta sistem imenujemo izločalni sistem tipa tri in si ga poenostavljeno najlažje predstavljamo tako, da ga primerjamo z injekcijsko brizgo in iglo. Preko različnih izločalnih (sekrecijskih) sistemov *Pseudomonas* izloča v svojo okolico ali pa neposredno v bakterijsko celico veliko različnih toksinov in encimov, ki vplivajo na metabolizem gostiteljskih celic ali prispevajo k razgradnji in poškodbam tkiva (5).

OKOLJA, KJER NAJDEMO BAKTERIJO *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Bakterija *P. aeruginosa* je v naravi razširjena v različnih, zlasti vlažnih okoljih, kjer lahko živi prosto – planktonsko, ali pa povezano z nekaterimi vrstami ameb (22). Pogosto *P. aeruginosa* najdemo tudi v zemlji in na zelenjavi. Osamili so jo iz sladke, morske in bazenske vode, iz vodovodnih sistemov in odpadnih vod, iz odplak, prsti, iz gnijočih materialov in iz drugih okoljskih vzorcev (3, 23).

V bolnišničnem okolju *P. aeruginosa* lahko dobro uspeva, ker je zelo odporen proti razkužilom, antiseptikom in protimikrobnim zdravilom. Iz okolja se prenaša na bolnike, ki jih kolonizira in pri dovzetnih bolnikih lahko povzroči okužbo. Tudi v bolnišnici *P. aeruginosa* najpogosteje osamimo iz vodnih virov, zlasti odtokov in drugih delov vodovodne napeljave, našli pa so ga tudi v razkužilih, opremi za umetno predihavanje, blazinah, endoskopih, instrumentih za aspiracijo. Sposobnost tvorbe biofilma je verjetno pomemben dejavnik za trdovratno navzočnost bakterije v vodovodnem omrežju (24). Opisanih je veliko primerov okužb, ki jih povzroči *P. aeruginosa* v povezavi z zunanjimi viri v bolnišničnem okolju. Širijo se lahko posredno ali neposredno s kontaminirano vodo. Znane so okužbe povezane s kontaminiranimi vodnimi pipami, pitno vodo, vodovodnimi odtoki, ustekleničeno vodo, stekleničkami za hranjenje, vodnimi kopelmi, raztopinami antiseptikov, z vlažilci zraka ob umetnem predihavanju, medicinskim priborom in kontaminiranimi predmeti, ter tudi preko rok medicinskega osebja (10, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31).

V Sloveniji smo v strokovni literaturi opisali dva izbruha, ki jih je povzročil proti karbapenemom odporen *P. aeruginosa*, in sicer v letih 2011 do 2013 v UKC Ljubljana (32) in v letih 2012 do 2013 v UKC Maribor. V drugem primeru smo dokazali povezavo med okuženimi bolniki in kontaminiranimi vodnimi odtoki (33).

Kot vidimo je vir okužb s *P. aeruginosa* v bolnišničnem okolju pogosto povezan z vodovodnimi odtoki (34, 35, 36, 37), od koder pa bi lahko bakterija prehajala v komunalni sistem odpadnih vod in v vode čistilnih naprav (30, 38). Tako so seve *P. aeruginosa* opisali v povezavi z različnimi vodnimi viri, kot so: odpadne vode, vode čistilnih naprav, reke, kopališča in termalne vode (38, 39, 40, 41). Ta mesta tako predstavljajo trajen vir za kontaminacijo okolja in kolonizacijo ter razvoj okužbe pri posameznikih z dejavniki tveganja (9, 42). So tudi potencialni viri za širjenje rezistenčnih genov, ki se nahajajo na mobilnih genetskih elementih (43, 44).

Leta 2014 smo izvedli enoletno raziskavo, s katero smo poskušali med drugim ugotoviti, ali proti karbapenemom odporne seve *P. aeruginosa*, ki jih osamimo iz kužnin bolnikov, najdemo tudi v okolju in kako pogosti so ti sevi. Pri obeh skupinah sevov smo raziskali tudi kakšna je njihova odpornost in kako so si medsebojno sorodni.

Seve iz kliničnih vzorcev smo iskali v kužninah dihal in vzorcih urina, ki so jih na preiskavo poslali iz večje učne bolnišnice, manjše regionalne bolnišnice in nekaterih ambulant. Seve iz okolja smo iskali v dveh mehanično-bioloških čistilnih napravah.

Kužnine bolnikov smo preiskali po standardnih navodilih, kot jih uporabljamo v laboratoriju pri vsakodnevnem delu, medtem ko smo seve iz okolja osamili iz vzorcev vode, ki smo jih enkrat mesečno odvzeli iz iztoka mehanično-bioloških čistilnih naprav. Testiranje občutljivosti za protimikrobna zdravila smo izvajali s standardno laboratorijsko metodo, kot jo predpisuje navodilo EUCAST-a (*The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, 2014).

Da bi ugotovili, ali so sevi iz bolnišnic in čistilnih naprav povezani, smo seve opredelili z molekularnimi tipizacijskimi metodami – postopki, s katerimi ugotavljamo sorodnost med izolati na osnovi razlik oz. podobnosti v njihovih genomih. Na tak način lahko z njo pojasnujemo tudi izvor izolatov. Naše izolate smo tipizirali z dvema metodama. Najprej smo z gelsko elektroforezo v izmenjujočem se električnem polju (PFGE, *pulse-field gel electrophoresis*) določili pulzotipe. Nato pa smo iz vsakega pulzotipa izbrali enega ali več predstavnikov, pri katerih smo izvedli sekvenciranje celotnega genoma – opredelili smo celotno zaporedje nukleotidnih baz v genomu. To nam je služilo za izvedbo tipizacije na osnovi multilokusnih zaporedij (MLST, *multilocus sequence typing*), s katero smo izolate razporedili v MLST oz. sekvenčne tipe (ST, *sequence type*). Poznavanje celotnega genskega zaporedja nam je omogočilo tudi, da smo lahko določili genske zapise, ki posredujejo odpornost proti zdravilom, in genske zapise, ki so odgovorni za dejavnike virulence.

Skupaj smo iz kliničnih in okoljskih sevov osamili 213 proti karbapenemu odpornih sevov *P. aeruginosa*, ki smo jih razvrstili v 65 pulzotipov. Pri 109 bolnikih smo osamili 130 proti karbapenemu odpornih sevov *P. aeruginosa*. Med 130 kliničnimi sevi nam je uspelo s PFGE tipizirati 127 sevov, ki smo jih uvrstili v 38 pulzotipov. Razen enega so bili vsi prisotni v večji učni bolnišnici, medtem ko smo v ostalih zdravstvenih institucijah osamili 5 sevov, ki smo jih razvrstili v 3 pulzotipe. Med kliničnimi sevi je prevladoval en pulzotip, ki smo ga označili s Pt1, osamili smo ga v 57 primerih (45,6% izolatov) in je bil značilno prisoten samo v večji učni bolnišnici. Devet sevov tega pulzotipa smo tipizirali s tipizacijo MLST in vsi so bili uvrščeni v sev, ki je v mednarodni literaturi poznan pod imenom ST298. Ta ST nekateri avtorji povezujejo z večkratno odpornimi sevi (45, 46, 47). Ostali pulzotipi, ki smo jih osamili pri bolnikih so zajemali od enega do osem izolatov. Le dva pulzotipa iz kliničnih kužnin sta se pojavljala tako v večji učni bolnišnici, kot tudi v manjših zdravstvenih ustanovah, to sta bila Pt17 in Pt63. S tipizacijo MLST smo ugotovili, da sevi Pt17 pripadajo istemu ST (ST111), medtem ko so se sevi Pt63 uvrščali med različne ST. Prevladujoča klinična pulzotipa Pt1 in Pt17 sta se pojavljala enakomerno čez celotno obdobje glede na čas osamitve, kar skupaj z dejstvom, da se popolnoma ujemata tudi glede MLST tipizacije (Pt1=ST298, Pt17=ST111), nakazuje možnost medbolnišničnih prenosov oz. v primeru Pt17, ki smo ga osamili tudi iz obeh čistilnih naprav, možnost prenosa med bolnišničnim in izvenbolnišničnim okoljem.

Iz čistilnih naprav smo osamili 83 proti karbapenemu odpornih sevov. 81 sevov smo uspeli tipizirati s PFGE in smo jih uvrstili v 31 pulzotipov. Iz večje čistilne naprave smo osamili 61 sevov (59 tipiziranih v 26 pulzotipov). Iz manjše čistilne naprave smo osamili 22 sevov (11 pulzotipov). Podobno kot v primeru bolnišničnega okolja tudi tukaj ugotavljamo prevlado posamičnega pulzotipa – Pt10 (18 izolatov – 21,7%). Med preostale pulzotipe se je razporedilo od enega do devet izolatov. Podobno kot pri bolnišničnih izolatih tudi pri okoljskih sevih le v primeru dveh prevladujočih Pt (Pt10, Pt16) opazamo kontinuirano pojavljanje. Prav tako pri njiju opazamo popolno ujemanje med pulzotipi in tipi MLST (Pt10 = ST235, Pt16 = ST313). Glede na oboje sklepamo, da sta seva stalno prisotna v čistilnih napravah, oz. širšem okolju, ki ga čistilni napravi zajemata.

Ugotovili smo, da je prekrivanje sevov med okoljem in bolnišnicami nizko, kar je skladno tudi z ugotovitvami drugih raziskovalcev. Dveh najpogostejših pulzotipov prisotnih v okolju med kliničnimi sevi ne najdemo. Od 65 ugotovljenih pulzotipov se jih samo 9 pojavlja na dveh ali več mestih in le 4 najdemo tako med bolnišničnimi, kot tudi okoljskimi sevi. Samo eden od njih (Pt17) se uvršča med tri prevladujoče pulzotipe (Pt1, Pt10, Pt17), to je tudi edini pulzotip, ki smo ga našli na 4 različnih lokacijah (velika in manjše bolnišnice in obe čistilni napravi).

Nizko stopnjo prekrivanja smo potrdili tudi z MLST tipizacijo, ki smo jo naredili pri izbranih 112 sevih (61 sevov iz kužnin, 51 sevov iz čistilnih naprav). Pri 98 sevih smo potrdili že znane sekvenčne tipe (ST), pri 14 sevih pa smo določili 12 MLST tipov, ki še niso imeli dodeljenega ST. Tem so na »PubMLST database« dodelili nove ST. Samo 10 ST najdemo tako hkrati med kliničnimi in okoljskimi vzorci. Med pulzotipi in ST opazamo ujemanje, ki pa ni absolutno. Skladnost med pulzotipom in MLST, ki smo jo ugotovili med pulzotipi iz bolnišnic in čistilnih naprav, ki se prekrivajo, nakazuje na možnost prehajanja teh tipov med bolnišničnim in izvenbolnišničnim okoljem. MLST tipizacija je bila narejena prvič za seve iz Slovenije, kar nam je omogočilo, da smo le-te primerjali s sevi, ki jih osamijo drugod. Našli smo take, ki so v strokovni literaturi znani kot uspešni večkratno odporni sevi razširjeni po svetu (ST111, ST235) in so jih pred nami že opisali tudi v državah, ki mejijo na Slovenijo (48, 49, 50, 51, 52, 53). Prav tako smo našli znane proti karbapenemom odporne seve, ki so bili že predhodno opisani in so geografsko omejeni (49, 54, 55, 56), ter nekaj sevov z novimi ST.

Pri 130 sevih smo testirali tudi občutljivost proti karbapenemom odpornih *P. aeruginosa* za protimikrobna zdravila. Ugotovili smo, da se delež rezistentnih sevov med bolnišničnimi in okoljskimi izolati ne razlikuje bistveno, razlika med njimi se kaže predvsem v tem, da so vzorci odpornosti bolj raznoliki med kliničnimi kot pa okoljskimi sevi. Za to bi lahko bili odgovorni dejavniki adaptivne odpornosti. Sklepali smo, da je vpliv selekcijskih dejavnikov v bolnišničnem okolju bolj pester in spremenljiv kot v izvenbolnišničnem okolju, kar lahko privede do povečanega izražanja določenih prirojeno prisotnih genskih zapisov in sprememb v delovanju izlivnih črpalk ter sestave zunanje membrane. Pri sevih istega pulzotipa iz okolja in klinike lahko najdemo različno ali tudi isto odpornost, zadnje kaže na možnost prehajanja teh sevov med izvenbolnišničnim in bolnišničnim okoljem. Pri vseh 112 sevih, pri katerih smo določili sekvenco celotnega genoma, smo s spletnimi aplikacijami iskali genske zapise za glavne mehanizme odpornosti. Pričakovano smo pri vseh sevih potrdili gene povezane z prirojeno – intrinzično odpornostjo, pri le nekaterih sevih pa gene, ki se prenašajo z mobilnimi genskimi elementi – MGE (*mobile genetic elements*), med njimi gene za karbapenemaze (16% sevov) ter gene, ki kodirajo nekatere encime, ki inaktivirajo aminoglikozidne antibiotike – AME (*aminoglycoside modifying enzymes*). Potrdili smo gene za dva podtipa karbapenemaz VIM (*Verona integron-encoded metallo- β -lactamase*): VIM-1 (dva seva) in VIM-2 (16 sevov). VIM-2 je najbolj razširjena metalobetalaktamaza pri *P. aeruginosa*, in je prevladovala tudi med našimi sevi. ST pri katerih smo potrdili MBL (*metallo-beta-lactamase*) se v literaturi pogosto povezujejo z večkratno odpornimi sevi, pri nas smo jih našli tako med kliničnimi, še pogosteje pa med okoljskimi sevi.

Ugotovili smo, da sama prisotnost genskega zapisa za določen mehanizem odpornosti ni nujno povezana s fenotipsko izraženo odpornostjo. Zlasti to velja za gene, ki so povezani z intrinzično odpornostjo. Bolj nedvoumna je povezava med prisotnostjo genov in odpornostjo pri tistih genih, ki se prenašajo z MGE, kjer smo dobro ujemanje ugotovili zlasti v primeru prisotnosti genov za karbapenemaze tipa VIM. Prisotnost teh genov je vedno povezana s fenotipično odpornostjo proti karbapenemom in drugim betalaktamom. Vsi sevi pri katerih smo dokazali gene za VIM so bili odporni proti predstavnikom vseh testiranih razredov protimikrobnih zdravil. Sklepamo lahko, da gre v teh primerih za determinante odpornosti, ki se prenašajo skupaj v genskih mobilnih elementih imenovanih integroni (57, 58). Značilno je pojavljanje teh pri ST111 in ST235, ki sodita med visoko rizične globalno razširjene seve *P. aeruginosa* (59).

Ugotavljali smo tudi gene za virulenčne dejavnike pri sevih iz bolnišnic in okolja. Večina genskih zapisov za izbrane virulenčne dejavnike je bila prisotna pri vseh sevih *P. aeruginosa*, kot to opisujejo tudi drugi avtorji. Stopnja in način izražanja teh genov se razlikuje glede na vplive okolja (7). Enakomerna prevalenca genov, ki smo jih potrdili pri vseh analiziranih sevih, je skladna z ugotovitvijo, da je večina genov za virulenco pri *P. aeruginosa* umeščena v osrednji genom bakterije in jih zato najdemo pri vseh sevih, ne glede na njihov izvor (61). Bolj neenakomerno zastopani so bili geni za sekrecijske sisteme tipa III povezani z izločanjem eksotoksinov Y, U, T in S, kjer smo ugotavljali nekoliko večjo pojavnost genov za eksotoksine S in U med kliničnimi sevi. To je mogoče povezano z vlogo teh dveh eksotoksinov pri patogenezi.

V naši raziskavi smo dokazali stopnjo prekrivanja med kliničnimi in okoljskimi sevi *P. aeruginosa*, ki so odporni proti karbapenemom. To kaže, da gre za dva medsebojno neodvisna rezervoarja. Ugotovili smo tudi, da imajo sevi *P. aeruginosa*, ki so odporni proti karbapenemom iz bolnišničnega okolja nekoliko drugačen set virulenčnih determinant in bolj raznolike vzorce odpornosti.

LITERATURA

1. Baron EJ. Rapid identification of bacteria and yeast: summary of a National Committee for Clinical Laboratory Standards proposed guideline. Clin Infect Dis 2001; 33: 220-5.
2. Moore E., Tindall, B., Santos et al. Nonmedical Pseudomonas, In The Prokaryotes. (pp. 646-703). New York: Springer, 2006
3. Aujoulat F, Roger F, Bourdier A, Lotthe A, Lamy B, Marchandin H, et al. From environment to man: genome evolution and adaptation of human opportunistic bacterial pathogens. Genes 2012; 3: 191-232.

4. Cuttelod M, Senn L, Terletskiy V, Nahimana I, Petignat C, Eggimann P, et al. Molecular epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units over a 10-year period (1998-2007). *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 57-62.
5. Gellatly SL, Hancock RE. *Pseudomonas aeruginosa*: new insights into pathogenesis and host defenses. *Pathog Dis* 2013; 67: 159-73.
6. Bassetti M, Vena A, Croxatto A, Righi E, Guery B. How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs Context* 2018;7:212527. Dostopno [citirano 2019 Feb 11] na <https://www.drugsincontext.com/how-to-manage-pseudomonas-aeruginosa-infections/>
7. Klockgether J, Tummler B. Recent advances in understanding *Pseudomonas aeruginosa* as a pathogen. *F1000Res* 2017; 6: 1261. Dostopno [citirano 2019 Feb 11] na <https://f1000research.com/articles/6-1261/v1>
8. Moradali MF, Ghods S, Rehm BH. *Pseudomonas aeruginosa* Lifestyle: A Paradigm for Adaptation, Survival, and Persistence. *Front Cell Infect Microbiol* 2017; 7: 39. Dostopno [citirano 2019 Feb 11] na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5310132/>
9. Streeter K, Katouli M. *Pseudomonas aeruginosa*: A review of their Pathogenesis and Prevalence in Clinical Settings and the Environment. *Infection, Epidemiology and Medicine* 2016; 2: 25-32.
10. Jefferies JM, Cooper T, Yam T, Clarke SC. *Pseudomonas aeruginosa* outbreaks in the neonatal intensive care unit--a systematic review of risk factors and environmental sources. *J Med Microbiol* 2012; 61: 1052-61.
11. Mesaros N, Nordmann P, Plesiat P, Roussel-Delvallez M, Van Eldere J, Glupczynski Y, et al. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance and therapeutic options at the turn of the new millennium. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 560-78.
12. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, et al. Risk factors for antimicrobial resistance and influence of resistance on mortality in patients with bloodstream infection caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Microb Drug Resist* 2005; 11: 68-74.
13. Kollef MH. Broad-spectrum antimicrobials and the treatment of serious bacterial infections: getting it right up front. *Clin Infect Dis* 2008; 47 Suppl 1: S3-13.
14. Breidenstein EB, de la Fuente-Nunez C, Hancock RE. *Pseudomonas aeruginosa*: all roads lead to resistance. *Trends Microbiol* 2011; 19: 419-26.
15. Driscoll JA, Brody SL, Kollef MH. The epidemiology, pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs* 2007; 67: 351-68.
16. Mensa J, Barberan J, Soriano A, Llinares P, Marco F, Canton R, et al. Antibiotic selection in the treatment of acute invasive infections by *Pseudomonas aeruginosa*: Guidelines by the Spanish Society of Chemotherapy. *Rev Esp Quimioter* 2018; 31:78-100.
17. Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin Infect Dis* 2002; 34: 634-40.
18. Morales E, Cots F, Sala M, Comas M, Belvis F, Riu M, et al. Hospital costs of nosocomial multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *BMC Health Serv Res* 2012; 12: 122. Dostopno [citirano 2019 Feb 11] na <https://doi.org/10.1186/1472-6963-12-122>
19. Moore NM, Flaws ML. Antimicrobial resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Lab Sci* 2011; 24: 47-51.
20. Štrumbelj I, Berce I, Čretnik - Žohar T, et al. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike - Slovenija 2014. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila

- (SKUOPZ); 2015. 1. izdaja. Dostopno [citirano 2019 Feb 11] na <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz>
21. Štrumbelj I, Pirš M, Berce I, et al. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike – Slovenija, 2016. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ); 2018. 1. izdaja. Dostopno [citirano 2019 Feb 11] na <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz>
 22. Greub G, Raoult D. Microorganisms resistant to free-living amoebae. Clin Microbiol Rev 2004; 17: 413-33.
 23. Ruiz L, Dominguez MA, Ruiz N, Vinas M. Relationship between clinical and environmental isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in a hospital setting. Arch Med Res 2004; 35: 251-7.
 24. de Abreu PM, Farias PG, Paiva GS, Almeida AM, Morais PV. Persistence of microbial communities including *Pseudomonas aeruginosa* in a hospital environment: a potential health hazard. BMC Microbiol 2014; 14: 118.
 25. Kelsey M. *Pseudomonas* in augmented care: should we worry? J Antimicrob Chemother 2013; 68: 2697-700.
 26. Walker J, Moore G. *Pseudomonas aeruginosa* in hospital water systems: biofilms, guidelines, and practicalities. J Hosp Infect 2015; 89: 324-7.
 27. Quick J, Cumley N, Wearn CM, Niebel M, Constantinidou C, Thomas CM, et al. Seeking the source of *Pseudomonas aeruginosa* infections in a recently opened hospital: an observational study using whole-genome sequencing. BMJ Open 2014; 4: e006278. Dostopno [citirano 2019 Feb 11] na <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006278>
 28. Trautmann M, Lepper PM, Haller M. Ecology of *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit and the evolving role of water outlets as a reservoir of the organism. Am J Infect Control 2005; 33(5 Suppl 1):S41-9.
 29. Naze F, Jouen E, Randriamahazo RT, Simac C, Laurent P, Bleriot A, et al. *Pseudomonas aeruginosa* outbreak linked to mineral water bottles in a neonatal intensive care unit: fast typing by use of high-resolution melting analysis of a variable-number tandem-repeat locus. J Clin Microbiol 2010; 48: 3146-52.
 30. Schwartz T, Armant O, Bretschneider N, Hahn A, Kirchen S, Seifert M, et al. Whole genome and transcriptome analyses of environmental antibiotic sensitive and multi-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates exposed to waste water and tap water. Microb Biotechnol 2015; 8: 116-30..
 31. Mena KD, Gerba CP. Risk assessment of *Pseudomonas aeruginosa* in water. Rev Environ Contam Toxicol 2009; 201: 71-115.
 32. Pirš M, Cerar T, Logar M, et al. Karbapenemaze pri *Acinetobacter baumannii* - izbruh v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana in prenosi v druge bolnišnice. Med Razgl. 2013; 52 Suppl 6: 149–59.
 33. Golle A, Janežič S, Rupnik M, et al. Pojav in vrste karbapenemaz pri bakteriji *Pseudomonas aeruginosa* v Mariborski regiji. Med Razgl. 2013; 52 Suppl 6: 129–38.
 34. Hota S, Hirji Z, Stockton K, Lemieux C, et al. Outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* colonization and infection secondary to imperfect intensive care unit room design. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009; 30: 25-33.
 35. Reuter S, Sigge A, Wiedeck H, et al. Analysis of transmission pathways of *Pseudomonas aeruginosa* between patients and tap water outlets. Crit Care Med. 2002; 30: 2222-8.
 36. Muscarella LF. Contribution of tap water and environmental surfaces to nosocomial transmission of

- antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004; 25: 342-5.
37. Jovcic B, Vasiljevic Z, Djukic S, et al. Emergence of VIM-2 metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolates in a paediatric hospital in Serbia. *J Med Microbiol*. 2011; 60: 868-9.
 38. Schwartz T, Volkmann H, Kirchen S, Kohnen W, Schon-Holz K, Jansen B, et al. Real-time PCR detection of *Pseudomonas aeruginosa* in clinical and municipal wastewater and genotyping of the ciprofloxacin-resistant isolates. *FEMS Microbiol Ecol* 2006; 57: 158-67.
 39. Lutz JK, Lee J. Prevalence of antimicrobial-resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in swimming pools and hot tubs. *Int J Environ Res Public Health*. 2011; 8: 554-64.
 40. Moore JE, Heaney N, Millar BC, Crowe M, Elborn JS. Incidence of *Pseudomonas aeruginosa* in recreational and hydrotherapy pools. *Commun Dis Public Health* 2002; 5: 23-6.
 41. Pirnay JP, Matthijs S, Colak H, Chablain P, Bilocq F, Van Eldere J, et al. Global *Pseudomonas aeruginosa* biodiversity as reflected in a Belgian river. *Environ Microbiol* 2005; 7: 969-80.
 42. Schiavano GF, Carloni E, Andreoni F, Magi S, Chironna M, Brandi G, et al. Prevalence and antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in water samples in central Italy and molecular characterization of *oprD* in imipenem resistant isolates. *PLoS One* 2017; 12: e0189172. Dostopno [citirano 2019 Feb 11] na <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0189172>
 43. Szczepanowski R, Linke B, Krahn I, Gartemann KH, Gutzkow T, Eichler W, et al. Detection of 140 clinically relevant antibiotic-resistance genes in the plasmid metagenome of wastewater treatment plant bacteria showing reduced susceptibility to selected antibiotics. *Microbiology* 2009; 155: 2306-19.
 44. Lood R, Erturk G, Mattiasson B. Revisiting Antibiotic Resistance Spreading in Wastewater Treatment Plants - Bacteriophages as a Much Neglected Potential Transmission Vehicle. *Front Microbiol* 2017; 8: 2298. Dostopno [citirano 2019 Feb 11] na <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02298>
 45. Domitrovic TN, Hujer AM, Perez F, Marshall SH, Hujer KM, Woc-Colburn LE, et al. Multidrug Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Causing Prosthetic Valve Endocarditis: A Genetic-Based Chronicle of Evolving Antibiotic Resistance. *Open Forum Infect Dis* 2016; 3. Dostopno [citirano 2019 Feb 11] na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5091635/pdf/ofw188.pdf>
 46. Lee JY, Peck KR, Ko KS. Selective advantages of two major clones of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates (CC235 and CC641) from Korea: antimicrobial resistance, virulence and biofilm-forming activity. *J Med Microbiol* 2013; 62:1015-24.
 47. Feng W, Sun F, Wang Q, Xiong W, Qiu X, Dai X, et al. Epidemiology and resistance characteristics of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from the respiratory department of a hospital in China. *J Glob Antimicrob Resist* 2017; 8: 142-47.
 48. Cabot G, Ocampo-Sosa AA, Dominguez MA, Gago JF, Juan C, Tubau F, et al. Genetic markers of widespread extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* high-risk clones. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 6349-57.
 49. Garcia-Castillo M, Del Campo R, Morosini MI, Riera E, Cabot G, Willems R, et al. Wide dispersion of ST175 clone despite high genetic diversity of carbapenem-nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* clinical strains in 16 Spanish hospitals. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 2905-10.
 50. Edelstein MV, Skleenova EN, Shevchenko OV, D'Souza J W, Tapalski DV, Azizov IS, et al. Spread of extensively resistant VIM-2-positive ST235 *Pseudomonas aeruginosa* in Belarus, Kazakhstan,

- and Russia: a longitudinal epidemiological and clinical study. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 867-76.
51. Guzvinec M, Izdebski R, Butic I, Jelic M, Abram M, Koscak I, et al. Sequence types 235, 111, and 132 predominate among multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates in Croatia. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 6277-83.
 52. Maatallah M, Cheriaa J, Backhrouf A, Iversen A, Grundmann H, Do T, et al. Population structure of *Pseudomonas aeruginosa* from five Mediterranean countries: evidence for frequent recombination and epidemic occurrence of CC235. *PLoS One* 2011; 6: e25617. Dostopno [citirano 2019 Feb 11] na <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0025617>
 53. Oliver A. Clinical relevance of *Pseudomonas aeruginosa* hypermutation in cystic fibrosis chronic respiratory infection. *J Cyst Fibros* 2015; 14: e1-2.
 55. Cholley P, Thouverez M, Hocquet D, van der Mee-Marquet N, Talon D, Bertrand X. Most multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates from hospitals in eastern France belong to a few clonal types. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 2578-83.
 56. Nemec A, Krizova L, Maixnerova M, Musilek M. Multidrug-resistant epidemic clones among bloodstream isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in the Czech Republic. *Res Microbiol* 2010; 161: 234-42.
 57. Henrichfreise B, Wiegand I, Pfister W, Wiedemann B. Resistance mechanisms of multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* strains from Germany and correlation with hypermutation. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 4062-70.
 58. Perez F, Hujer AM, Marshall SH, Ray AJ, Rather PN, Suwantarat N, et al. Extensively drug-resistant *pseudomonas aeruginosa* isolates containing blaVIM-2 and elements of Salmonella genomic island 2: a new genetic resistance determinant in Northeast Ohio. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 5929-35.
 59. Mulet X, Cabot G, Ocampo-Sosa AA, Dominguez MA, Zamorano L, Juan C, et al. Biological markers of *Pseudomonas aeruginosa* epidemic high-risk clones. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 5527-35.
 61. Morales-Espinosa R, Soberon-Chavez G, Delgado-Sapien G, Sandner-Miranda L, Mendez JL, Gonzalez-Valencia G, et al. Genetic and phenotypic characterization of a *Pseudomonas aeruginosa* population with high frequency of genomic islands. *PLoS One* 2012; 7: e37459. Dostopno [citirano 2019 Feb 11] na <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0037459>.

Barbara Salobir⁷

POROČILO S PRVE MEDNARODNE DELAVNICE ZA ODRASLE S CISTIČNO FIBROZO, MILANO, ITALIJA

Cistična fibroza (CF), najpogostejša redka bolezen, je bila do nedavnega domena otrok in mladostnikov. Z napredkom celovite obravnave ljudi s CF pa vedno bolj postaja bolezen, s katero se soočamo tudi v odrasli dobi (1).

V raziskavi iz leta 2015 so na podlagi podatkov Evropskega registra za CF izračunali, da se bo delež odraslih do leta 2025 v Evropi podvojil (1). Nove statistike potrjujejo, da izračuni držijo (2). S hitrim poraščanjem deleža odraslih s CF pa se pojavlja vedno več tako strokovnih kot organizacijskih vprašanj, saj sistem za obravnavo odraslih s CF še zdaleč ni tako razvit kot sistem za obravnavo otrok in mladostnikov, ki je v domeni kolegov pediatrov.

Zato so strokovnjaki iz delovne skupine za izboljševanje obravnave odraslih Evropskega združenja za CF letos prvič v Milanu, mestu renesanse, od 5. do 6. septembra organizirali prvo mednarodno delavnico za obravnavo odraslih s cistično fibrozo (*1st Adult Cystic Fibrosis International Workshop*). Namen delavnice je bil zbrati mednarodne strokovnjake – raziskovalce in zdravnike – specializirane za CF, da bi skupaj razpravljali o pomembnih vprašanjih in posebnostih obravnave odraslih s CF.

Glede na to, da se v Sloveniji delež odraslih s CF povečuje in se tako kot drugod tudi pri nas soočamo s številnimi izzivi pri njihovi obravnavi, sem se z lahkoto odločila, da se udeležim delavnice, kljub temu, da ni bila planirana in sem si tako kotizacijo kot pot do in bivanje v Milanu plačala sama, saj je bil proceduralni čas, na voljo potencialnim sponzorjem prekratek, da bi mi to lahko odobrili. In ni mi bilo žal.

Delavnica je bila več kot uspešna, odlično organizirana v prostorih stare Università degli studi di Milano, kjer smo preživeli od jutra do večera dva intenzivna dneva. Obravnavali smo teme od epidemiologije in novih spoznanj etipootogeneze in zdravljenja tako napredovanja prizadetosti v sklopu CF kot zapletov CF v odrasli dobi. V razpravah smo izmenjevali mnenja in izkušnje, dobili številne koristne nasvete iz centrov z najodličnejšimi rezultati. Navezali smo strokovne stike, ki nam bodo v prihodnosti omogočali hitrejše izboljševanje kliničnega dela.

⁷ dr. Barbara Salobir, dr. med., spec., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Ob nedvornem pomenu novih načinov zdravljenja vključno z novimi zdravili, modulatorji CFTR proteina, je bil na delavnici že takoj na začetku poudarjen pomen celovite obravnave CF, kjer lahko prav slaba organizacija obravnave odraslih s CF (predvsem značilna za jugovzhodne države Evrope, kamor delno spadamo tudi mi) in način življenja s slabo psihosocialno podporo celo najpomembneje vplivata na upad pljučne funkcije. O tem je pričevala tudi bolnica iz Francije, ki je v zgodnji odrasli dobi izgubila skoraj polovico pljučne funkcije prav zaradi slabe zdravstvene oskrbe in preobremenjujoče službe po tem, ko je srečo iskala v Angliji. Po vrnitvi v Francijo in ureditvi teh razmer, ko je spet imela vso standardno medicinsko oskrbo in ni bila preobremenjena niti s službo niti ni imela več finančnih problemov, ki so ji prej onemogočali ureditev vsega potrebnega za življenje (od ustrezne prehrane do možnosti rednega izvajanja vseh terapij in skrbi za vzdrževanje telesne kondicije in nenazadnje higiene) se je zdravstveno stanje spet stabiliziralo in pljučna funkcija ustalila. V razpravi so poudarili, kako je prehod v odraslo dobo najbolj kritično obdobje za izgubo pljučne funkcije zaradi osamosvajanja mladih, ko vstopajo samostojno v življenje, ko bolj ali manj uspešno prevzemajo odgovornost za svoje zdravje, ko vstopajo v delovne procese, ko ustvarjajo družine in se odpre vprašanje uresničevanja želje po lastnih otrocih. Vse to je trenutno tudi največji izziv vodenja odraslih s CF pri nas.

Pomemben del časa delavnice je bil namenjen predavanjem in razpravam o trenutno perečih vprašanjih optimalnega načina zdravljenja bakterijskih okužb, predvsem s *Pseudomonas aeruginosa*. Odprla se je živahna razprava o različnih režimih zdravljenja z inhalacijskimi antibiotiki, kjer se že uveljavlja nov inhalacijski antibiotik za obvladovanje okužbe s *Pseudomonas aeruginosa* levofloksacin (že registriran tudi pri nas), o kombinacijah inhalacijskih antibiotikov, ne samo o on-off režimu, kjer 28 dnevnemu obdobju inhalacij enega sledi 28 dni pavze, temveč tudi o on-on režimu, ko med dvema vrstama inhalacijskega antibiotika predpisanega za 28 dni niti ni več presledka in o sočasnem zdravljenju prekomernega vnetnega odziva s protiventnimi zdravili, kjer je zaenkrat odprtih več vprašanj kot odgovorov. Tudi o odkrivanju in zdravljenju okužb z atipičnimi mikobakterijami smo imeli odlično predavanje, tako glede pomena zgodnjega odkrivanja s pogostejšimi analizami sputuma kot o načinih zdravljenja s kombinacijami antibiotikov, ki je vedno dolgotrajno. O obravnavi glivičnih okužb, ki so bile omenjene le med predstavitvijo ERS/ECFS in NICE smernic za obravnavo odraslih s CF, pa bo več govora na delavnici naslednje leto.

Spregovorilo se je tudi o kasnejšem obdobju življenja, o poznih zapletih CF, pa tudi o boleznih, ki se tako kot pri vseh ljudeh tudi pri ljudeh s CF začno pojavljati s starostjo in jih v zgodnji odrasli dobi praktično ni. Govorilo se je tako o kardiovaskularnih boleznih h katerim

so tudi odrasli s CF bolj nagnjeni zaradi sladkorne bolezni, ki se pojavi praktično pri vseh, kakor tudi o rakastih boleznih, med katerimi se pri ljudeh s CF specifično pogostejše pojavlja rak debelega črevesa. Poudarek pri tem je bil predvsem na pomenu zgodnjega odkrivanja bolezni.

Na koncu in nenazadnje pa je bilo govora tudi o tem, kako voditi nosečnost, s čimer zaenkrat še ni veliko izkušenj in seveda o presaditvi pljuč. Predstavljene so bile indikacije in kontraindikacije za presaditve pljuč z omembo, da naj ne bi, razen izjemoma, tudi kolonizacije z več-odpornimi bakterijami predstavljale bistveno povečanega tveganja za uspeh samega operativnega posega, za odgovor na to, kako to vpliva na po-operativni potek pa zaenkrat še ni dovolj podatkov. Zato tudi ni odgovora na vprašanje, ali je smiselno ohraniti vsaj eno kombinacijo še učinkovitih antibiotikov za obdobje po presaditvi pljuč, kar je iz klinične prakse logičen ukrep, ki ga pri nas že izvajamo. Govora je bilo tudi o podpornem zdravljenju v terminalni fazi bolezni, kjer je bil spet poudarjen celovit pristop in ne samo zdravljenje z zdravili za lajšanje simptomov.

Posterska predstavitev izkušenj s presaditvami pljuč pri bolnikih s CF kolegov iz Milana je prejela prvo nagrado (3). Med posterskimi predstavitvami pa nas je presenetil poster, v katerem so na podlagi registra ECFS predstavili epidemiologijo odraslih s CF v Evropi, kjer se je izkazalo, da je Slovenija država z največjim deležem odraslih s CF v Evropi, ki imajo presajena pljuča (2). Zato je bilo s strani organizatorjev delavnice veliko zanimanje tudi za postersko predstavitev naših rezultatov o sicer že znani povezavi med nizkim indeksom telesne teže (BMI), nizkim FEV1 in slabšim potekom bolezni, ki so bili skladni s tem. V analizo smo vključili vse odrasle s CF, ki smo jih obravnavali od ustanovitve našega oddelka v UKC Ljubljana (4). Ugotovili smo, da je od vseh odraslih iz našega centra z napredovalo obliko bolezni tekom obravnave umrla samo ena bolnica, ki je bila odvisna od drog in je tudi umrla zaradi zapletov povezanih s tem. Vsi ostali so bili uspešno pripravljeni in transplantirani na AKH Dunaj, zadnja dva bolnika pa že v Sloveniji. To je uspeh, ki je odmeven tudi v Evropi.

LITERATURA

1. Burgel PR, Bellis G, Olesen HV, Viviani L, Zolin A, Blasi F, Elborn JS, on behalf of the ERS/ECFS Task Force on The Provision of Care for Adults with Cystic Fibrosis in Europe. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. *European Respiratory Journal* 2015 46: 133-141.
2. Zolin A, Naerlich L, Fox A, Krasynk M, Orenti A, van Rens J. Epidemiology of European adults with Cystic fibrosis. 1st Adult Cystic Fibrosis International Workshop, Milan, Italy; 5. – 6. September 2019, poster presentation: 18.

3. Contarini M, Morlacchi LC, Rosseti V, Rosso L, Nosotti M, Pappalettera M, Tarsia P. Lung transplantation for Cystic fibrosis: the Milan experience. 1st Adult Cystic Fibrosis International Workshop, Milan, Italy; 5. – 6. September 2019, poster presentation: 19.
4. Badovinac M, Lestan D, Harlander M, Turel M, Kos I, Salobir B. Association of low BMI and fast decline in FEV1 with worse outcome: a surveillance from a single adult centre in Slovenia. 1st Adult Cystic Fibrosis International Workshop, Milan, Italy; 5. – 6. September 2019, poster presentation: 17.

Rok Bavdek⁸

VPLIV TELESNE VADBE NA RAZLIČNE SPOSOBNOSTI BOLNIKOV S CISTIČNO FIBROZO – PREGLED LITERATURE

UVOD

V preteklih prispevkih na strokovnih posvetih Društva za cistično fibrozo Slovenije so bili z vidika telesne vadbe bolnikov s cistično fibrozo (CF) predstavljeni predlogi vadb bolnikov s cistično fibrozo (Bavdek, 2014, 2017) ter rezultati vpliva telesne vadbe na bolnike s CF (Bavdek, 2017, 2018). Natančneje, v prispevkih je bilo natančno predstavljeno, kakšna je intenzivnost in količina telesne vadbe pri bolnikih, ki izvajajo telesno vadbo pri Društvu za cistično fibrozo Slovenije. Ta je prilagojena glede na različno stanje pljučne funkcije (na parameter FEV1) ter na različno starost in pljučno funkcijo pri bolnikih s CF. V tem prispevku bodo predstavljeni rezultati nekaterih tujih raziskav (kriterij trajanja vadbe daljši od šest tednov), ki v tujih znanstvenih revijah predstavljajo vpliv vadbe na različne sposobnosti in parametre bolnikov s CF.

VPLIV VADBE NA RAZLIČNE SPOSOBNOSTI BOLNIKOV S CF – pregled raziskav

Eno izmed prvih raziskav z vidika vpliva vadbe na sposobnosti bolnikov s CF so opravili Orenstein in sod. (1981). V raziskavi je sodelovalo 31 bolnikov s CF (21 v eksperimentalni in 10 v kontrolni skupini, heterogen status pljučne funkcije). Eksperimentalna skupina je pod nadzorom vaditelja tri mesece po trikrat tedensko izvajala vadbo. Ta je bila sestavljena iz ogrevanja, hoje, ohlajanja in igre na koncu vadbe. Glavni del vadbe je predstavljala hoja, ki je na prvi vadbi trajala 10 minut, kasneje se je vsak teden podaljševala za 1 do 2 minuti. Tako je trajanje hoje ob koncu trimesečnega obdobja vadbe predstavljalo 30 minut. Intenzivnost hoje je bila med 70 in 85% največjega srčnega utripa (SU max). Po končanem obdobju vadbe so vadeči v eksperimentalni skupini izboljšali t. i. toleranco na vadbo (*exercise tolerance*), porabo kisika in manjši srčni utrip pri sub-maksimalnih obremenitvah v primerjavi z merjenci v kontrolni skupini. Avtorji so opazili statistično značilno manjšo vrednost parametra FEV1 v kontrolni skupini po meritvah ter večjo respiratorno mišično vzdržljivost pri merjenjih v eksperimentalni skupini (ne pa tudi v kontrolni skupini).

Salh, Bilton, Dodd in Webb (1989) so ugotavljali, ali vzdržljivostna vadba na sobnem kolesu vpliva na izločanje sputuma. Raziskava je bila razdeljena na dva dela. V prvem delu

⁸ Rok Bavdek, prof. špor. vzgoje, Društvo za cistično fibrozo Slovenije

raziskave je sodelovalo 19 bolnikov s CF (starost 16 – 29 let, vsi so imeli bakterijo *Pseudomonas aeruginosa*). Vadba na sobnem kolesu je potekala dva meseca in sicer petkrat tedensko po 10 minut v domačem okolju. Intenzivnost vadbe je bila 50% največje obremenitve, dosežene pri obremenitvenem testu na sobnem kolesu ob začetni meritvi. Merjenci so intenzivnost povečevali tako, da so na sobnem kolesu dodajali po 5 W vsak teden. Drugi del raziskave je predstavljalo 10 bolnikov s CF (starost 16 – 33 let), ki so vadbo zaradi slabšega zdravstvenega stanja izvajali v bolnišnici. Ti merjenci so izvajali tudi različne fizioterapevtske vaje (drenaža, dihalne vaje, ipd.) ali pa 15 minutno vožnjo na sobnem kolesu (50% največje obremenitve). Rezultati raziskave so pokazali, da merjenci, ki so vadbo na sobnem kolesu izvajali doma, niso statistično značilno izločali sputuma. Merjenci, ki so poleg vzdržljivostne vadbe na kolesu, izvajali tudi fizioterapevtske vsebine pa so statistično značilno izločali več sputuma ob izkašljevanju.

De Jong, Grevink, Roorda, Kaptein in Van der Schans (1994) so, podobno kot predhodno omenjena raziskava spremljali, kako vzdržljivostna vadba na sobnem kolesu vpliva na 10 bolnikov s CF (7 moških, 3 ženske). Raziskava je trajala dvanajst tednov. Avtorji so ugotovili, da so merjenci po končanem obdobju vadbe izboljšali rezultate največje obremenitve na sobnem kolesu (W_{max}), maksimalno porabo kisika ($VO_2 max$), t. i. »kisikov srčni utrip« (*oxygen pulse*) in aktivnost v vsakdanjem življenju (ADL, *Activities of daily living*). Raziskava ugotavlja, da vzdržljivostna vadba v domačem okolju učinkovito izboljša fizično stanje bolnikov s CF in zmanjšuje omejitve pri vsakdanjih opravilih bolnikov s CF.

Najdaljši potek raziskave, ki je spremljala vpliv (vzdržljivostne) vadbe na sposobnosti bolnikov s CF, so izvedli Schneiderman-Walker in sod. (2000). V raziskavi so 72 merjencev s CF razdelili v eksperimentalno in kontrolno skupino (obe skupini po 36 merjencev). Merjenci v eksperimentalni skupini so tri leta izvajali različne oblike aerobnih vaj kot so tek, nogomet, kolesarjenje in plavanje. Vadba je potekala trikrat tedensko, po vsaj 20 minut, pri pulzu 150 ud./min. Merjenci v kontrolni skupini niso spreminjali njihovih dnevnih navad in telesnih aktivnosti. Ključne ugotovitve raziskave so, da so imeli merjenci v kontrolni skupini večji upad vitalne pljučne kapacitete kot merjenci v eksperimentalni skupini. Merjenci v eksperimentalni skupini so v anketnem vprašalniku poročali o boljšemu splošnem počutju kot merjenci v kontrolni skupini.

Drugačne rezultate so v svoji raziskavi ugotovili Selvadurai in sod. (2002). Avtorji raziskave so organizirali eno mesečno vadbo otrok s CF, starih 8 – 16 let, ter jih razdelili v tri skupine. Prva skupina je izvajala vadbo moči (vadba s sub-maksimalnimi bremenami – 70% 1 RM), druga skupina vadbo vzdržljivosti. Pri slednji obliki vadbe so merjenci izvajali vadbo petkrat

tedensko na sobnem kolesu ali na tekalni stezi. Obremenitev so določili pri 70% največjega srčnega utripa, vadba je trajala 30 minut. Tretjo skupino je predstavljala kontrolna skupina, ki je izvajala le respiratorno fizioterapijo, ne pa tudi telesne vadbe. Avtorji raziskave so ugotovili, da so merjenci, ki so izvajali vadbo moči, imeli ustrežnejšo telesno težo in večjo moč nog kot merjenci v drugi skupini, ki je izvajala le vzdržljivostno vadbo. Merjenci v drugi skupini so imeli statistično značilno večjo pljučno kapaciteto in višjo kvaliteto življenja (glede na anketni vprašalnik). Raziskava nakazuje, da bi lahko bila kombinacija vzdržljivostne vadbe in vadbe moči najboljši režim za vadbo otrok in tudi drugih bolnikov s CF.

Učinek kombinirane dvanajst mesečne vadbe moči in vzdržljivosti so spremljali Moorcroft, Dodd, Morris in Webb (2004). Odrasle bolnike s CF so razdelili v eksperimentalno (30 merjencev) in kontrolno skupino (18 merjencev) ter izvedli obsežno testno baterijo začetnega stanja vseh merjencev. Eksperimentalna skupina je kot vzdržljivostno vadbo izvajala hojo, kolesarjenje, plavanje ter različne športe z žogo. Vadbo moči so isti merjenci izvajali doma ali v bližnjem fitnes centru. Vadba je trajala vsaj 20 minut, merjenci pa so najmanj trikrat tedensko izvajali vzdržljivostno vadbo in vadbo moči. Omenjena tipa vadbe so lahko merjenci kombinirali tudi v eni samostojni vadbeni enoti. Avtorji te raziskave so ugotovili, da so merjenci v eksperimentalni skupini zmanjšali vsebnost laktata v krvi ter znižali srčni utrip na testu kolesne ergometrije po končanem obdobju vadbe. Izboljšali so tudi vitalno pljučno kapaciteto v primerjavi s kontrolno skupino. Raziskava tako ugotavlja, da natančno organizirana individualna vadba v domačem okolju lahko pozitivno vpliva na omenjene parametre bolnikov s CF.

Švedska raziskovalka Margareta Sahlberg je kot prva avtorica v treh različnih raziskavah, spremljala učinek telesne vadbe na moč bolnikov s CF (Sahlberg, Svantesson, Thomas in Strandvik, 2005; Sahlberg in sod., 2008; Sahlberg, Eriksson, Sixt in Strandvik, 2008). V prvi raziskavi (Sahlberg in sod., 2005) so avtorji spremljali učinek vadbe pri 55 merjencih. Prvo skupino je predstavljalo 35 bolnikov s CF, drugo skupino 20 zdravih merjencev. Obe skupini sta izvajali isti režim vadbe. Ta je trajala mesec dni, izvedena je bila dvakrat do trikrat tedensko. Vadba je obsegala različne dejavnosti kot so aerobika, ples, tenis, hokej, nogomet, tek, kolesarstvo, ipd. Rang težavnosti posamezne aktivnosti so merjenci določili sami na skali 1 – 10. Avtorji so ugotovili, da so imeli bolniki s CF slabše rezultate v moči kot zdravi merjenci. V drugi raziskavi (Sahlberg in sod., 2008a) je omenjena avtorica s sodelavci skušala ugotoviti vpliv srčno-žilnih sposobnosti bolnikov s CF po šest mesečni telesni vadbi. 20 bolnikov s CF (12 moških, 8 žensk) je trikrat tedensko izvajalo kombinirano vadbo moči in vzdržljivosti. Vadba je trajala 30 – 45 minut. Intenzivnost vzdržljivostne vadbe je bila visoka (od 70 do 75% največjega srčnega utripa), srčni utrip so avtorji nadzirali z merilniki srčnega

utripa. Pri vadbi moči (mišice rok, nog, hrbta in trupa) so merjenci izvedli 15 ponovitev po tri serije. Pri tovrstni vadbi so uporabili tudi uteži. Rezultati raziskave so pokazali, da je bila največja povprečna vrednost VO₂ max statistično značilno povezana z vrednostmi spremenljivke FEV₁. Ugotovili so tudi večji napredek v največji obremenitvi tistih bolnikov, ki so v večji meri izvajali vadbo vzdržljivosti. V tretji raziskavi so Margareta Sahlberg s sodelavci (Sahlberg in sod., 2008b) pri istih merjencih in protokolu vadbe kot v predhodno opisani raziskavi (Sahlberg in sod., 2008a), ocenjevali učinek vadbe na moč bolnikov s CF po šest mesečni vadbi, kombinirano vadbo moči in vzdržljivosti. Avtorji so v raziskavi ugotovili, da kombinirana vadba moči in vzdržljivosti ni vplivala na spremembo v moči merjencev (stisk dinamometra z dlanjo, izometrična moč mišic iztegovalk kolena).

Elbasan, Tunali, Duzgun in Ozcelik (2012) so ugotavljali učinek respiratorne fizioterapije in vzdržljivostne (aerobne) vadbe na srčno-žilne sposobnosti otrok s CF. V tej raziskavi je sodelovalo 16 merjencev, starih 5 – 13 let. Vadba (tek po tekalni stezi) je potekala šest tednov po trikrat tedensko. Intenzivnost vadbe je bila določena 75 – 80% največjega srčnega utripa, tek je trajal 30 minut. Intenzivnost vadbe so avtorji raziskave spremljali s merilnikom srčnega utripa in EKG-jem. Poleg teka po tekalni stezi so merjenci izvajali tudi različne dihalne vaje in korektivne vaje za pravilno telesno držo. Avtorji raziskave so ugotovili, da so merjenci izboljšali mobilnost prsnega dela hrbtenice in mišično vzdržljivost, moči in hitrosti. Avtorji ocenjujejo, da s kombinacijo respiratorne fizioterapije in aerobne vadbe lahko izboljšamo živčno-mišične in srčno-žilne sposobnosti otrok s CF.

Smernice in napotke glede oblikovanja vadbe za bolnike s CF iz zgoraj naštetih raziskav, so pri izdelavi programa vadbe uporabili Hommerding in sod. (2015). V raziskavi je sodelovalo 34 merjencev (otroci in adolescenti), ki so bili naključno razdeljeni v dve skupini. V prvi skupini so merjenci dobili natančna navodila glede poteka telesne vadbe, ki se je tri mesece izvajala doma. Vadba je vključevala različne oblike vsebine aerobnega tipa vadbe kot npr. hoja, tek, ples, kolesarjenje, plavanje, ekipni športi z žogo. Podana so bila tudi navodila glede izvajanja različnih razteznih vaj. Vadeči v prvi skupini so vadili najmanj dvakrat tedensko po 20 minut. Intenzivnost in količino vadbe so morali natančno spremljati, zapisovati, poročila o vadbi so javljali preko telefona. Merjenci v drugi skupini so dobili samo splošna navodila glede vadbe, katero so izvajali povsem poljubno. Avtorji so kot testne baterije izvedli spirometrijo, antropometrijo, ergospirometrijo in vprašalnik o kvaliteti življenja. Avtorji raziskave so ugotovili, da so natančna in dosledna navodila, ki so jih prejeli merjenci v prvi skupini, imela večji vpliv na frekvenco opravljenih vadb, kot merjenci v drugi skupini. Avtorji niso ugotovili statistično značilnih razlik pljučni funkciji, največji vadbeni kapaciteti ali pri vprašalniku o kvaliteti življenja.

Bavdek (2017) je spremljal vpliv osem mesečne vadbe moči in vzdržljivosti na srčno–žilne in živčno–mišične sposobnosti bolnikov s CF. Vzorec 13 merjencev je bil razdeljen na 8 starejših merjencev od 18 let in 5 mlajših merjencev od 18 let. Avtor je spremljal parametre FEV1 in FEV6 (pljučna funkcija), stisk rok z ročnim dinamometrom (moč) ter vpliv vadbe na kvaliteto življenja (vprašalnik SF–36). Rezultati raziskave so pokazali, da je pri 4 merjencih (treh starejših od 18 let, enem mlajšem od 18 let) po obdobju vadbe prišlo do statistično značilnega izboljšanja vrednosti FEV1. Pri spremljanju parametra FEV6 je prišlo do statistično značilnega napredka po obdobju vadbe pri 3 merjencih (dveh starejših od 18 let, enem mlajšem od 18 let). Rezultati so prav tako pokazali napredek v prirastku v moči ter pri nekaterih vprašanjih (socialna funkcija, zdravje na splošno) pri anketnem vprašalniku SF–36 po končanem obdobju vadbe.

ZAKLJUČEK

Pregled rezultatov zgoraj opisanih raziskav nam pove, da telesna vadba brez dvoma pozitivno vpliva na različne sposobnosti bolnikov s CF. Avtorji so v svojih raziskavah spremljali tako srčno–žilne kot tudi živčno–mišične sposobnosti bolnikov s CF. Ugotavljali so vpliv vadbe na številne različne parametre omenjenih dveh sposobnosti, ki pomembno vplivajo in vrednotijo telesno stanje bolnikov s CF (FEV1, FEV6, VO2 max, toleranca na vadbo, srčni utrip v mirovanju in med naporom, mišična vzdržljivost, količina izločenega sputuma, laktat v krvi, izboljšana mobilnost prsnega dela trupa, različni anketni vprašalniki, stisk dinamometra z dlanjo, ipd.). Pregledani rezultati omenjenih raziskav (*Orenstein in sod., 1981; De Jong in sod., 1994; Hommerding in sod., 2015; Moorcroft in sod., 2004; Salh in sod., 1989*) nam jasno povedo, da je vadbo mogoče učinkovito in varno izvajati tudi doma. Pri tem je potrebno upoštevati, da intenzivnost vadbe ni priporočljivo določiti sam, temveč le v skladu z navodili in priporočili vaditelja (*Hommerding in sod., 2015*). Vseeno je treba biti pri interpretaciji rezultatov raziskav precej previden. Vadba vzdržljivosti je pri nekaterih raziskavah (*Elbasan in sod., 2012; Sahlberg in sod., 2005; Selvadurai in sod., 2002*) potekala na zelo visoki intenzivnosti (od 70 do kar 80% največjega srčnega utripa), kar za večino bolnikov s CF ni priporočljivo oziroma je celo nevarno.

Učinkovito soočanje s CF seveda ni omenjeno le na telesno vadbo. Izboljšanje oz. upadanje sposobnosti bolnikov s CF je mogoče doseči le s kombinacijo pravilnega zdravljenja in sistematične analize stanja bolezni, pravilno količino in intenzivnostjo telesne vadbe (moč, vzdržljivost, raztezanje), respiratorne fizioterapije (dihalne vaje), počitka, prehrane in zdravega načina življenja nasploh.

LITERATURA

1. Bavdek, R. (2014). Telesna vadba bolnikov s cistično fibrozo. In S. Grmek Ugovšek (Ed.), *CISTIČNA FIBROZA 2014: zbornik predavanj* (pp. 29–35). Maribor: Društvo za cistično fibrozo Slovenije.
2. Bavdek, R. (2017). Vpliv telesne vadbe na bolnike s cistično fibrozo, predstavitev rezultatov. In S. Grmek Ugovšek (Ed.), *CISTIČNA FIBROZA 2017, zbornik predavanj* (pp. 3–10). Ljubljana: Društvo za cistično fibrozo Slovenije.
3. Bavdek, R. (2018). Physical Exercise of Slovene Cystic fibrosis patients: Presentation of the association's pilot study. In S. Grmek Ugovšek (Ed.), *South Eastern European Cystic Fibrosis Conference 2018* (pp. 52–61). Ljubljana: Društvo za cistično fibrozo Slovenije.
4. De Jong, W., Grevink, R. G., Roorda, R. J., Kaptein, A. A. in Van der Schans, C. P. (1994). Effect of a home exercise training program in patients with cystic fibrosis. *Chest*, 105(2), 463–468.
5. Elbasan, B., Tunali, N., Duzgun, I. in Ozcelik, U. (2012). Effects of chest physiotherapy and aerobic exercise training on physical fitness in young children with cystic fibrosis. *Italian Journal of Pediatrics*, 38(1).
6. Hommerding, P. X., Baptista, R. R., Makarewicz, G. T., Schindel, C. S., Donadio, M. V. F., Pinto, L. A. in Marostica, P. J. C. (2015). Effects of an educational intervention of physical activity for children and adolescents with cystic fibrosis: A randomized controlled trial. *Respiratory Care*, 60(1), 81–87.
7. Moorcroft, A. J., Dodd, M. E., Morris, J. in Webb, A. K. (2004). Individualised unsupervised exercise training in adults with cystic fibrosis: A 1 year randomised controlled trial. *Thorax*, 59(12), 1074–1080.
8. Orenstein, D. M., Franklin, B. A., Doershuk, C. F., Hellerstein, H. K., Germann, K. J., Horowitz, J. G. in Stern, R. C. (1981). Exercise conditioning and cardiopulmonary fitness in cystic fibrosis. The effects of a three-month supervised running program. *Chest*, 80(4), 392–398.
9. Sahlberg, M. E., Svantesson, U., Thomas, E. M. L. M. in Strandvik, B. (2005). Muscular strength and function in patients with cystic fibrosis. *Chest*, 127(5), 1587–1592.
10. Sahlberg, M., Svantesson, U., Magnusson Thomas, E., Andersson, B. A., Saltin, B. in Strandvik, B. (2008). Muscular strength after different types of training in physically active patients with cystic fibrosis. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 18(6), 756–764.
11. Sahlberg, Margareta, Eriksson, B. O., Sixt, R. in Strandvik, B. (2008). Cardiopulmonary data in response to 6 months of training in physically active adult patients with classic cystic fibrosis. *Respiration*, 76(4), 413–420.
12. Salh, W., Bilton, D., Dodd, M. in Webb, A. K. (1989). Effect of exercise and physiotherapy in aiding sputum expectoration in adults with cystic fibrosis. *Thorax*, 44(12), 1006–1008.
13. Schneiderman-Walker, J., Pollock, S. L., Corey, M., Wilkes, D. D., Canny, G. J., Pedder, L. in Reisman, J. J. (2000). A randomized controlled trial of a 3-year home exercise program in cystic fibrosis. *The Journal of Pediatrics*, 136(3), 304–310.
14. Selvadurai, H. C., Blimkie, C. J., Meyers, N., Mellis, C. M., Cooper, P. J. in Van Asperen, P. P. (2002). Randomized controlled study of in-hospital exercise training programs in children with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, 33(3), 194–200.

PRILOGA

Tabela 1: Pregled raziskav glede vpliva vadbe moči in vzdržljivosti na različne sposobnosti bolnikov s CF

Avtor (po letu objave)	Podatki o merjencih (bolniki s CF)	Način obremenitve / program telesne vadbe	Trajanje vadbe	Ugotovitve in rezultati raziskave
Orenstein in sod. (1981)	31 merjencev (21 eksperimentalna skupina, 10 kontrolna skupina; 17 moških, 14 žensk; starost 10 – 30 let).	Vadba vzdržljivosti	12 tednov	EKSPERIMENTALNA SKUPINA: Izboljšanje t.i. toleranco na vadbo (ang. exercise tolerance), porabe kisika, manjši srčni utrip v primerjavi z merjenci v kontrolni skupini. Večja respiratorna mišična vzdržljivost pri merjencih v eksperimentalni skupini. KONTROLNA SKUPINA: Statistično značilno manjši FEV1 v kontrolni skupini po drugih meritvah ter nespremenjena respiratorna mišična vzdržljivost med prvo in drugo meritvijo.
Salh in sod. (1989)	V prvem delu raziskave (prva skupina) sodelovalo 19 bolnikov s CF (starost 16 – 29 let), vadbo izvajali doma. Drugi del (druga skupina) raziskave je predstavljalo 10 bolnikov s CF (starost 16 – 33 let), vadbo izvajali v bolnišnici.	PRVA SKUPINA: Vadba vzdržljivosti (sobno kolo – doma). DRUGA SKUPINA: Vadba vzdržljivosti (sobno kolo – doma) + fizioterapija.	8 tednov	PRVA SKUPINA: Brez sprememb v količini izločanja sputuma. DRUGA SKUPINA: Več izločanja sputuma ob izkašljevanju.
De Jong in sod. (1994)	10 merjencev (7 moških in 3 ženske; povprečna starost 24,6 let).	PRVA SKUPINA: Vadba vzdržljivosti (sobno kolo – doma).	12 tednov	Izboljšani rezultati največje obremenitve na sobnem kolesu (Wmax), maksimalne porabe kisika (VO2 max), t. i. »kisikovega srčnega utripa« (ang. oxygen pulse) in aktivnosti v vsakdanjem življenju (ang. Activities of daily living – ADL).
Schneiderman-Walker in sod. (2000)	72 merjencev v eksperimentalni in kontrolni skupini (obe skupini po 36 merjencev).	Vadba vzdržljivosti (aerobna)	36 mesecev	Merjenci v kontrolni skupini so imeli večji upad vitalne pljučne kapacitete kot merjenci v eksperimentalni skupini. Merjenci v eksperimentalni skupini so poročali o boljšemu splošnem počutju kot merjenci v kontrolni skupini.
Selvadurai in sod. (2002)	60 merjencev; 40 merjencev v eksperimentalni skupini (21	Vadba moči in vzdržljivosti	1 mesec	Merjenci v prvi skupini, ki so izvajali vadbo moči, so imeli ustrežnejšo telesno težo in večjo moč nog kot merjenci, ki so izvajali

	vzdržljivostna vadba – prva skupina, 19 vadba za moč – druga skupina), 20 merjencev v kontrolni skupini.			vzdržljivostno vadbo. Merjenci v drugi skupini so imeli večjo pljučno kapaciteto in višjo kvaliteto življenja (vprašalnik).
Moorcroft in sod. (2004)	48 merjencev; eksperimentalna skupina (30 merjencev) in kontrolna skupina (18 merjencev).	Vadba vzdržljivosti	12 mesecev	Merjenci v eksperimentalni skupini so zmanjšali vsebnost laktata v krvi in znižali srčni utrip na testu kolesne ergometrije. Merjenci v eksperimentalni skupini so izboljšali vitalno pljučno kapaciteto v primerjavi s kontrolno skupino.
Sahlberg in sod. (2005)	55 merjencev (35 bolnikov s CF in 20 zdravih merjencev).	Vadba vzdržljivosti	1 mesec	Bolniki s CF so imeli slabše rezultate v moči kot zdravi merjenci.
Sahlberg in sod. (2008a)	20 merjencev	Vadba moči in vzdržljivosti	6 mesecev	Največja povprečna vrednost VO ₂ max je bila statistično značilno povezana z vrednostmi spremenljivke FEV ₁ . Večji napredek v največji obremenitvi tistih bolnikov, ki so v večji meri izvajali vzdržljivostno vadbo.
Sahlberg in sod. (2008b)	20 merjencev	Vadba moči in vzdržljivosti	6 mesecev	Kombinirana vadba moči in vzdržljivosti ni vplivala na spremembo v moči merjencev (stisk dinamometra z dlanjo, izometrična moč mišic iztegovalk kolena).
Elbasan in sod., (2012)	16 merjencev (otroci, starost 5 – 13 let)	Kombinacija vadbe vzdržljivosti (aerobna) in respiratorne fizioterapije.	6 tednov	Merjenci so napredovali v mobilnosti prsnega koša in v mišični vzdržljivosti, moči in hitrosti.
Hommerding in sod. (2015)	34 merjencev (otroci in adolescenti, 7–20 let); prva skupina: merjenci dobili natančna navodila glede poteka in intenzivnosti vadbe (potekala doma).	Vadba vzdržljivosti	3 mesece	Merjenci v prvi skupini so imeli večjo frekvenco vadbe kot merjenci v drugi skupini. Ni bilo statistično značilnih razlik v pljučni funkciji, največji vadbeni kapaciteti ali pri vprašalniku o kvaliteti življenja.
Bavdek (2017)	13 merjencev (8 starejših od 18 let in 5 mlajših od 18 let).	Vadba moči in vzdržljivosti	8 mesecev	4 merjenci izboljšali vrednosti FEV ₁ , 3 merjenci izboljšali FEV ₆ . Rezultati so pokazali napredek v prirastku v moči ter pri nekaterih vprašanjih (socialna funkcija, zdravje na splošno) anketnega vprašalnika SF-36.

Uroš Sajko⁹

MOJA POTOVANJA – KAKO SEM SKORAJ OBKROŽIL SVET, SE ZABAVAL IN PREŽIVEL



MOJA POTOVANJA

Kako sem skoraj obkrožil svet, se zabaval in preživel

Uroš Sajko

AVSTRALIJA

Začetek potovanja: 5. marec 2010
Število dni: 16 od tega:

- Melbourne: 10 dni
- Canberra: 3 dni
- Sydney: 3 dni

Namen: Dopust (lastna organizacija)

Prevozi med mesti: letalo in avtobus
Raziskovanje mesta peš

Primerjava držav

	 Slovenija	 Avstralija
Lokacija	Centralna Evropa	Vzhodno od Indijskega oceana
Glavno mesto	Ljubljana	Canberra
Uradni jezik	slovenščina (uradni), italijanščina (manjšina), madžarščina (manjšina)	ni določen
Upravljanje	parlamentarna republika	parlamentarna demokracija
Površina	20.273 km ² (153.)	7.617.930 km ² (6.)
Prebivalstvo	2.062.874	26.589.456
Najvišji vrh	Triglav 2.864 m	Puncak Jaya 4.884 m
BDP na prebivalca	34.063 USD	38.910 USD
Valuta	evro	avstralski dolar
Časovni pas	GMT+1	GMT+8



Skrb za zdravje

- Sklenil zdravstveno zavarovanje
- Zdravila za redno terapijo (Kreon, DEKAs)
- Antibiotike
- Zdravila proti bolečinam in povišani telesni temperaturi
- Zdravila proti alergijam

Inhalator sem pustil doma zaradi pomanjkanja prostora



PORTORIKO

Začetek potovanja: 18. april 2012

Število dni: 18

Namen: Dopust (lastna organizacija)

Bivanje v San Juan-u.

Raziskovanje mesta z mestnim avtobusom

Dnevni izleti po otoku z najetim avtomobilom

Dnevni izlet na otok Culebra z letalom.

Primerjava držav

	 Slovenija	 Portoriko
Lokacija	Centralna Evropa	Karibsko morje
Glavno mesto	Ljubljana	San Juan
Uradni jezik	slovenščina (uradni), italijanščina (manjšina), madžarščina (manjšina)	angleščina (uradni), španščina (uradni)
Upravljanje	parlamentarna republika	ozemlje ZDA s samoupravo
Površina	20.273 km ² (153.)	9.104 km ²
Prebivalstvo	2.062.874	3.195.153
Najvišji vrh	Triglav 2.864 m	Cerro de Punta 1.338 m
BDP na prebivalca	34.063 USD	104.557 USD
Valuta	evro	ameriški dolar
Časovni pas	GMT+1	GMT-4



Skrb za zdravje

- Sklenil zdravstveno zavarovanje
- Zdravila za redno terapijo (Kreon, DEKAs)
- Inhalator (Pulmozyme in NaCl)
- Opravič cepljenje proti gripi
- Antibiotike
- Zdravila proti bolečinam in povišani telesni temperaturi
- Zdravila proti alergijam



FILIPINI

1. obisk (9. julij 2016)

Število dni: 36 (od tega 29 dni Manila, 2 dni Talipanan, 4 dni Boracay)

2. obisk (5. november 2016)

Število dni: 14 (12 dni Manila, 2 dni Talipanan)

3. obisk (25. marec 2017)

Število dni: 22 (od tega 15 dni Manila, 7 dni Boracay)

Namen: Službena pot + dopust

Bivanje v Manili s krajšimi izleti na eksotične lokacije z javnim prevozom

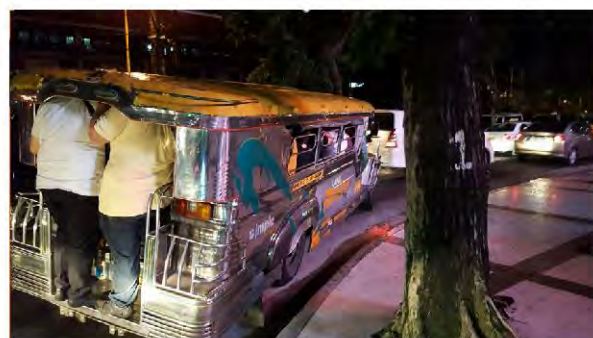
Primerjava držav		
		
Lokacija	Centralna Evropa	Zahodni Tihni ocean
Glavno mesto	Ljubljana	Manila
Uradni jezik	slovenščina (uradni), italijanščina (manjšina), madžarščina (manjšina)	tagalog (uradni), angleščina (uradni)
Upravljanje	parlamentarna republika	unitarna prededn. republika
Površina	20.273 km ² (153.)	300.000 km ² (72.)
Prebivalstvo	2.062.874	100.981.437
Najvišji vrh	Triglav 2.864 m	Apo 2.954 m
BDP na prebivalca	34.063 USD	4.923 USD
Valuta	euro	filipinski peso
Časovni pas	GMT+1	GMT+8



Skrb za zdravje

- Sklenil zdravstveno zavarovanje Vzajemna Svet A
- Zdravila za redno terapijo (Kreon, DEKAs)
- Inhalator (Pulmozyme in NaCl)
- Antibiotike
- Zdravila proti bolečinam in povišani telesni temperaturi
- Zdravila proti alergijam
- Rehidracijski prašek

Opomba: Ozračje v Manili je zelo onesnaženo, visoka vlažnost, povsod klimatske naprave na največji moči

TANZANIJA		
Začetek potovanja: 21. avgust 2018		
Število dni: 12		
Namen: Dopust (potovalna agencija)		
	1. del: Celina	2. del: Otok Zanzibar
Število dni	8 dni	4 dni
Nadmorska višina	1.000 - 2.000 m	0 - 15 m
Temperatura	13 - 23°C	27 - 32°C
Vlažnost	65 %	75 %
Aktivnosti	vožnja po nacionalnih parkih	ležanje na plaži in kopanje
Trajanje aktivnosti	7:00 - 18:00	po želji
Prehrana	3 obroki	lastna organizacija

Primerjava držav		
		
Lokacija	Centralna Evropa	Vzhodna Afrika
Glavno mesto	Ljubljana	Dodoma
Uradni jezik	slovenščina (uradni), italijanščina (manjšina), madžarščina (manjšina)	angleščina (uradni), svahili (narodni)
Upravljanje	parlamentarna republika	parlamentarna republika
Površina	20.273 km ² (153.)	945.087 km ² (31.)
Prebivalstvo	2.062.874	44.928.923
Najvišji vrh	Triglav 2.864 m	Kilimandžaro 5.895 m
BDP na prebivalca	34.063 USD	3.574 USD
Valuta	euro	tanzanijski šiling
Časovni pas	GMT+1	GMT+3



Skrb za zdravje

- Sklenil zdravstveno zavarovanje Vzajemna Svet M
- Opravi neobvezni cepljenji (Tifus, Hepatitis A)
- Kupil tablete proti malariji (Malerone)
- Zdravila za redno terapijo (Kreon, DEKAs)
- Inhalator (Pulmozyme in NaCl)
- Antibiotike
- Rehidracijski prašek
- Zdravila proti bolečinam in povišani telesni temperaturi
- Zdravila proti alergijam



Skupina

- 11 udeležencev potovanja + vodič
- 2 jeepa stara vsak po 30 let



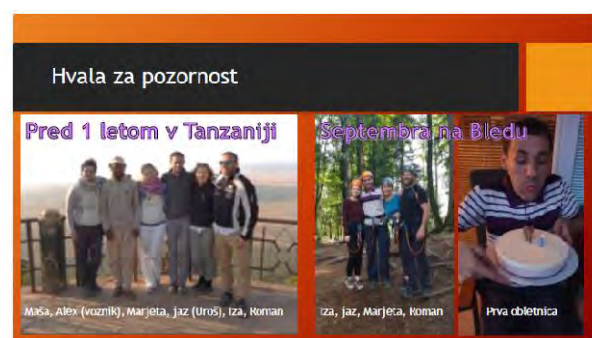
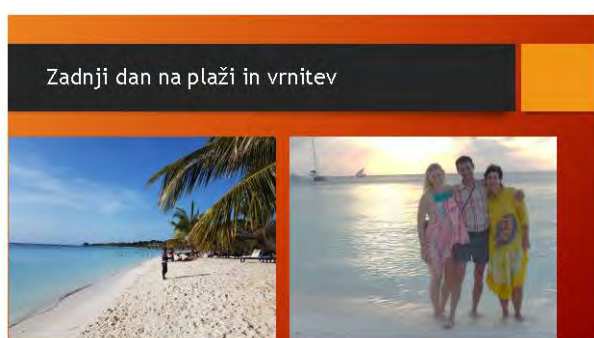
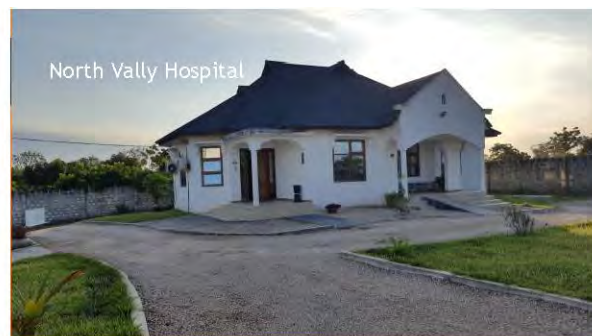
Zaplet med plavanjem

- 9. dan potovanja prispemo v Nungwi na Zanzibaru
- S skupino odložimo prtljago in gremo takoj kopat v morje
- 10 metrov od obale se mi usta nenadoma napolnijo s krvjo
- Takoj obmem proti obali in jasno mi je, da je sam ne bom dosegel
- Skupina me kliče in prepričuje naj pripravam do njih
- Moči neverjetno hitro pojenjajo, saj kri zaliva pluća
- Roman iz skupine priplava do mene v trenutku, ko izgubim zavest

Reanimacija na obali

- Naključni turisti na obali takoj organizirajo umetno dihanje in masažo srca
- Oživiljanje prevzame ameriška lastnica potapljaškega kluba Tammy, ki se ravno odpravljala na potop
- Pridruži se ji še nizozemska zdravnica Marion in njena hčerka Pomme, ter avstralska nevrokirurginja
- Oživiljanje je uspešno v manj kot minuti
- Prepeljejo me v privatno bolnišnico North Vally Hospital, ki je od hotela oddaljena 8 minut hoje







Za pomoč pri izvedbi strokovnega posveta se zahvaljujemo vsem predavateljem in podjetjem, ki so omogočili njegovo izvedbo.