



PRIROČNIK ZA OBRAVNAVO OTROK IN MLADOSTNIKOV S CISTIČNO FIBROZO

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Pediatrična klinika

Služba za pljučne bolezni

PRIROČNIK ZA OBRAVNAVO OTROK IN MLADOSTNIKOV S CISTIČNO FIBROZO

2. izdaja

Uredniki: Uroš Krivec, Marina Praprotnik, Jernej Brecelj

Avtorji: Malena Aldeco, Jernej Brecelj, Katja Korenin, Uroš Krivec, Dušanka Lepej, Anija Orel, Majda Oštir, Marina Praprotnik, Jasna Rodman Berlot, Lidija Skočir, Saša Šetina Šmid, Valentina Stefanova, Darja Schweiger Šmigoc, Aleksandra Zver.

Recenzenta: Uroš Krivec, Marina Praprotnik

Tehnični urednik: Uroš Krivec

Lektoriranje: Nina Kranjc

Oblikovanje: Ana Vedlin

Ljubljana, julij 2022

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



Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani
COBISS.SI-ID 116994819
ISBN 978-961-6972-19-2 (PDF)

2. izdajo Priročnika za obravnavo otrok in mladostnikov s cistično fibrozo smo pripravili sodelavci multidisciplinarnega tima za cistično fibrozo Pediatrične klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana:

Malena Aldeco, Jernej Breclj, Katja Korenin, Uroš Krivec, Dušanka Lepej, Anija Orel, Majda Oštir, Marina Praprotnik, Jasna Rodman Berlot, Lidija Skočir, Saša Šetina Šmid, Valentina Stefanova, Darja Schweiger Šmigoc, Aleksandra Zver.

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

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

Priročniku na pot, drugič

Pred štirimi leti smo se opogumili in skupaj s številnimi sodelavci pripravili 1. Priročnik za obravnavo otrok in mladostnikov s cistično fibrozo. Zakaj opogumili?

Vedeli smo, da je priprava priročnika zahtevno in odgovorno delo, saj je cistična fibroza redka, a zelo težka bolezen, pri kateri je potrebno sodelovanje zdravnikov in drugih strokovnjakov z različnih področij.

Ob izidu prvega priročnika smo med drugim napisali:

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

Če smo s prvim priročnikom izpolnili obvezo do svojih mladih bolnikov, njihovih staršev in ostalih zdravstvenih delavcev s tem, da smo pripravili, poenotili in na enem mestu zbrali navodila za obravnavo, vodenje in zdravljenje različnih organskih sistemov pri CF, z drugo izdajo priročnika to znanje nadgrajujemo.

Najpomembnejša novost pri zdravljenju so zdravila – CFTR modulatorji, zlasti trojna kombinacija, ki pomembno izboljšajo pljučno funkcijo, prehranjenost ter zmanjšajo število poslabšanj. Odkar obstajajo zapisi o CF, še nobeno zdravilo ni tako pomembno izboljšalo pljučne funkcije, kar pomeni tudi daljšo pričakovano življenjsko dobo. Po zaslugi trdega dela zdravnikov CF tima smo avgusta 2020 v Sloveniji med prvimi v Evropi in svetu lahko uvedli to zdravilo našim mladim bolnikom, na kar smo še posebej ponosni.

Z veseljem spremljamo izboljšanje kliničnega stanja pri tistih, ki smo jim zdravilo uvedli. Nekateri so povedali, da so prvič v življenju lahko šli na sprehod, ne da bi kašljali ali se morali ustavljati, in prvič v življenju so z veseljem pojedli ves obrok. Nekaterim se je pljučna funkcija izboljšala za več kot 20 %, izboljšala pa se je tudi njihova rentgenska slika. Majhni koraki za človeštvo, veliki za naše bolnike, njihove starše in za nas.

Ker se znanje na področju CF neprestano pogloblja in dopolnjuje, tudi druga izdaja priročnika ne bo zadnja.

Vsem sodelavcem pri pripravi tega priročnika se zahvaljujemo, da so našo prošnjo za dopolnjeno izdajo sprejeli kot dobrodošel izziv in dopolnili tudi ostala pomembna področja.

Upamo, da boste priročnik prebrali in tako poglobili svoje znanje. Veselimo se vašega mnenja in opažanj ter vas prijazno prosimo, da nam morebitne nasvete, vprašanja ali napake v priročniku sporočite na elektronski naslov: marina.praprotnik@kclj.si.

Marina Praprotnik

Uroš Krivec

VSEBINA

UVOD	7
1. DIHALA	8
1.1 Zdravljenje pljučnega poslabšanja	8
Simptomi in znaki pljučnega poslabšanja	9
Pristop k izbiri antibiotičnega zdravljenja	9
Preiskave pri hospitaliziranih otrocih	10
Ocena učinkovitosti zdravljenja	11
Ukrepi ob neučinkovitosti zdravljenja	12
1.2 Okužba s pseudomonas aeruginosa	12
1.3 Primerjava med intavenskim antibiotičnim zdravljenjem v bolnišnici in doma	13
1.4 Alergijska bronhopulmonalna aspergiloza	14
1.5 Vzdrževalno pljučno zdravljenje z inhalacijskimi (vdihovanimi) zdravili	15
1.6 CFTR modulatorji	17
1.7 Gensko zdravljenje	18
1.8 Azitromicin	18
1.9 Pljučni zapleti	19
1.9.1 Hemoptiza	19
1.9.2 Pnevmotoraks	21
2. INHALATORNA TERAPIJA	22
2.1 Učinkovitost inhalatorne terapije	22
2.2 Vrste inhalatorjev	22
2.3 Časovno zaporedje vdihovanih zdravil	23
2.4 Čiščenje in razkuževanje pripomočkov za inhalatorno terapijo	24
3. PREPREČEVANJE PRENOSA OKUŽB V CF CENTRU	25
3.1 Navodila za preprečevanje okužb pri pacientih s CF	25
3.2 Razkuževanje površin in aparatov v ambulanti in laboratoriju za respiratorno funkcionalno diagnostiko	26
3.3 Bronhoskopija	26
4. PREBAVILA IN PREHRAJENOST	27
4.1 Trebušna slinavka	27
4.2 Jetra	28
4.3 Bolezni prebavil	29
4.3.1 Gastroezofagealna refluksna bolezen	29
4.3.2 Sindrom distalne zapore črevesa	29
4.3.3 Bolečine v trebuhu	29

4.4	Nadomeščanje vitaminov in mineralov	30
4.5	Povzetek navodil za predpisovanje živil za posebne zdravstvene namene	31
5.	ENDOKRINI SISTEM	33
5.1	S cistično fibrozo povezana sladkorna bolezen	33
5.2	S cistično fibrozo povezana bolezen kosti	34
6.	REPRODUKTIVNI SISTEM	37
7.	ŽLEZE ZNOJNICE	37
8.	REDNI LETNI PREGLED	37
9.	VLOGA OSTALIH ČLANOV MULTIDISCIPLINARNEGA TIMA	38
9.1	CF medicinska sestra	38
9.2	Respiratorni fizioterapevt	39
9.3	Klinični dietetik	43
9.4	Klinični psiholog	45
9.5	Socialni delavec	48
9.6	Klinični farmacevt	48
10.	OTROK S CISTIČNO FIBROZO IN CEPLJENJE	49
11.	OTROK S CISTIČNO FIBROZO PRI PEDIATRU NA PRIMARNI RAVNI	50
12.	PRILOGE	51
1.	Antibiotiki za zdravljenje pljučnih poslabšanj pri CF	51
2.	Eradikacijsko zdravljenje prve okužbe s <i>Ps. aeruginosa</i>	54
3.	Algoritem zdravljenja okužbe s <i>Staphylococcus aureus</i>	55
4.	Empirična antibiotična terapija za zdravljenje težkih pljučnih okužb	56
5.	Preprečevanje nastanka dehidracije in izgube soli pri otroku s CF	57
6.	Protokol pogovora s starši ob postavitvi diagnoze CF	58
7.	Navodila za ravnanje ob alergijski reakciji pri intravenskem zdravljenju z antibiotiki na domu	59
8.	Seznam preiskav ob rednem letnem pregledu	61
9.	Tveganje za prenos okužbe s <i>Ps. aeruginosa</i> iz okolja	63
10.	Preverjanje ravni tobramicina v serumu	64
11.	Protokol zdravljenja DIOS	65
	PRIPOROČENA LITERATURA	67

UVOD

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

Posledica mutacije gena za CF na kromosomu 7 (gen CFTR) je motnja v nastajanju beljakovine, ki deluje kot kloridni kanalček. Doslej je znanih več kot 2000 mutacij. Najpogostejša je mutacija, tradicionalno poimenovana deltaF508 (po novi nomenklaturi p.Phe508del; c.1521_1523delCTT), ki jo ima vsaj na enem alelu kar 80 % vseh bolnikov.

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

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

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

Pričakovana življenjska doba ljudi s CF se je v zadnjih nekaj desetletjih močno podaljšala. Vzrok za to je napredek v zdravljenju bolezni, zlasti pa celovita multidisciplinarna obravnava bolnikov v centrih za CF. K dodatnemu izboljšanju pljučne funkcije in podaljšanju pričakovane življenjske dobe bodo nedvomno prispevala nova zdravila – CFTR modulatorji.

1. DIHALA

Med vsemi organi so pri cistični fibrozi (CF) najpogosteje prizadeta pljuča. V dihalnih poteh se kopiči gosta in lepljiva sluz, ki prekrije migetalke, s čimer se zmanjša sposobnost izkašljevanja sluzi iz dihal (zmanjšano mukociliarno čiščenje). Nastanejo ugodne razmere za rast bakterij.

Pljučna bolezen pri CF je posledica zastoja sluzi, kronične okužbe dihalnih poti ter vnetja. Pogoste okužbe in kronično vnetje sčasoma povzročajo strukturne spremembe dihalnih poti – bronhiektazije.

Prizadetost pljuč je najpogostejši vzrok za obolevnost ljudi s CF, kronična dihalna odpoved pri napredovali CF pa je najpogostejši vzrok smrti pri tej bolezni.

Pri mlajših otrocih sta glavna povzročitelja okužb ***Staphylococcus aureus*** (MSSA in MRSA) ter ***Haemophilus influenzae***, pri večjih otrocih in mladostnikih pa ***Pseudomonas aeruginosa***, ***Stenotrophomonas maltophilia***, ***Achromobacter xylosoxidans*** in ***Burkholderia cepacia***. Okužba z glivo ***Aspergillus fumigatus*** lahko povzroči alergijsko bronhopulmonalno aspergilozo (ABPA) ali aspergilusni bronhitis. V zadnjih letih predstavljajo velik izziv za zdravljenje okužbe z **netuberkuloznimi mikobakterijami** (NTM), ki jih je zelo težko ozdraviti, saj so po naravi (intrinzično) odporne na številne antibiotike. To velja predvsem za *Myc. abscessus*.

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

1.1 ZDRAVLJENJE PLJUČNEGA POSLABŠANJA

Pljučna poslabšanja se pogosto pojavijo postopoma in prikrito, zato moramo starše usmerjeno vprašati o prisotnosti simptomov in znakov poslabšanja: ali otrok več kašlja, ali ima več izmečka, ali je barva izmečka spremenjena, ali ima slabši tek in ali je izgubil telesno težo. Preveriti je treba pljučno funkcijo, če že zmore opraviti spirometrijo, in oceniti, ali so na novo nastali poki pri avskultaciji pljuč (Tabela 1). **Normalen avskultatorni izvid nad pljuči ne izključuje prisotnosti okužbe oziroma poslabšanja!** Zgodnje odkrivanje in odločno zdravljenje poslabšanj sta zelo pomembna, saj tako zmanjšamo oz. upočasnimo nastanek kroničnih sprememb v pljuči in zaustavimo upadanje pljučne funkcije.

Pred začetkom antibiotičnega zdravljenja je treba odvzeti izmeček ali inducirani izmeček. Kadar otrok nima izmečka ali ga ne zna izkašljati, odvezamo globoki aspirat žrela. Sprva uvedemo antibiotik glede na antibiogram predhodnega izmečka ali aspirata; po prejemu novega antibiograma pa antibiotično zdravljenje po potrebi prilagodimo. Zdravljenje traja praviloma 14 dni, odmerki antibiotikov pa so višji od običajnih (glej Prilogo). Lažje poslabšanje začnemo zdraviti s peroralnimi antibiotiki. Če se stanje po 3–4 dneh ne izboljša, je potreben sprejem v bolnišnico za intravensko antibiotično zdravljenje.

Za bolnike z napredovalo pljučno prizadetostjo sta včasih potrebna tudi neinvazivno predihavanje in trajno zdravljenje s kisikom na domu. Ko so izčrpani vsi načini zdravljenja, pride v poštev presaditev pljuč.

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

Če smo v dvomu, ali gre za poslabšanje ali ne, zdravimo in po 4–5 dneh preverimo učinkovitost!

SIMPTOMI IN ZNAKI PLJUČNEGA POSLABŠANJA

Tabela 1: Simptomi in znaki pljučnega poslabšanja.

SIMPTOMI:	ZNAKI:
povečana frekvenca in trajanje kašlja,	povečana frekvenca dihanja,
povečana količina in sprememba barve sputuma,	uporaba pomožnih dihalnih mišic,
občutek težkega dihanja in stiskanja v prsih,	poslabšanje avskultacijskega izvida,
zmanjšana telesna zmogljivost,	padec FEV1 >10 %,
zmanjšan apetit,	vročina (pri večini poslabšanj ni prisotna)/ levkocitoza/hujšanje,
hemoptiza (blaga).	novi infiltrati na RTG pljuč.

PRISTOP K IZBIRI ANTIBIOTIČNEGA ZDRAVLJENJA

Pri težjem akutnem poslabšanju ali kadar ni pričakovanega odgovora na peroralno zdravljenje, je potrebno otroka sprejeti v bolnišnico zaradi uvedbe intravenskega antibiotičnega zdravljenja za 10–14 dni. Občasno je treba zdravljenje podaljšati na tri tedne, če ni ustreznega kliničnega odgovora.

Predpisujemo odmerke za težke okužbe, da zagotovimo zadostno prodiranje v tkiva in sputum ter odmerke vedno zaokrožimo navzgor, saj želimo doseči zgornji terapevtski nivo. POMEMBNO: če pride do kliničnega izboljšanja, tudi če je otrok zdravljen z antibiotikom, na katerega je povzročitelj *in vitro* odporen, s tem antibiotikom nadaljujemo! Ni dokazov, da *in vitro* občutljivost korelira s kliničnim odgovorom.

Pristop k intravenskemu antibiotičnemu zdravljenju, če mikroorganizem ni znan

Izbira antibiotika je odvisna od predhodnih izolatov v izmečku.

1. Če *Ps. aeruginosa* nikoli ni bil osamljen ali ni bil osamljen >3 leta:

i. v. meropenem kot monoterapija

Pristop k intravenskemu antibiotičnemu zdravljenju pri akutnem poslabšanju kronične okužbe s *Ps. aeruginosa* (za zdravljenje prve okužbe glej Prilogo 2)

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

1. Najpogosteje uporabljamo kombinacijo ceftazidima in tobramicina, če je *Ps. aeruginosa* občutljiv in je bil predhodni učinek dober.

Zdravljenje začnemo s kombinacijo antibiotikov na osnovi občutljivosti zadnjega izmečka (če je le možno, kombiniramo beta-laktamski antibiotik in aminoglikozid) ter zdravljenje po potrebi prilagodimo, potem ko dobimo antibiogram novega izmečka. Ob zdravljenju z aminoglikozidi vedno dodamo tudi acetyl-cistein za preprečevanje ototoksičnosti.

2. Če gre za MARPA (angl. *Multiple Antibiotic Resistant Ps. Aeruginosa*), konzultacija z mikrobiologom, specialistom za CF. Preverimo, ali je narejen test sinergije antibiotikov.

PREISKAVE PRI HOSPITALIZIRANIH OTROCIH

A. Krvne preiskave

1. V večini primerov lahko rutinske krvne preiskave izvedemo ob sprejemu, po potrebi jih ponovimo ob odpustu ter enkrat med zdravljenjem. Pogostejše kontrole so potrebne le, če bolnik prejema aminoglikozide, če je izhodiščni Hb <100 mg/L ali če je ob sprejemu v krvni sliki prisotna nevtropenija.
2. Ob začetku zdravljenja: kompletna krvna slika, CRP, elektroliti, dušični retenti, presejalni testi za jetrno prizadetost, v primeru bolečin v trebuhu ali drugih simptomov v prebavilih pa še amilaza in lipaza.
3. Če prejema bolnik aminoglikozidni antibiotik, preverjamo raven tobramicina (Priloga 10).
4. Plinsko analizo kapilarne krvi (PAKK) opravimo, če je otrok hudo respiracijsko prizadet ali se pritožuje zaradi jutranjih glavobolov.
5. Celokupni imunoglobulini E (IgE) so najboljši napovednik za ABPA (alergijsko bronhopulmonalno aspergilozo). Na ABPA pomislimo, kadar pri zdravljenju z antibiotiki ne pride do pričakovanega izboljšanja in morebitna nova zgostitev v pljučih vztraja kljub zdravljenju z antibiotiki.

B. Mikrobiološke preiskave

1. Pregled izmečka na patogene bakterije in test občutljivosti bakterij (antibiogram) je treba opraviti ob sprejemu, razen če je bil izmeček odvzet pred nedavnim (pred 1–2 tednoma), ter po potrebi pred odpustom. Na napotnicah mora biti označeno, da gre za bolnika s CF. To omogoči posebne postopke za osamitev redkih, a za CF značilnih bakterij, kot je npr. *Burkholderia cepacia*.
2. Pregled izmečka na glive. *A. fumigatus* je pomembna gliva, ki lahko povzroča alergijsko bronhopulmonalno aspergilozo ali aspergilusni bronhitis, redkeje aspergilom. Tudi druge glive so lahko prisotne v izločkih dihal in prispevajo h klinični nestabilnosti.

3. Preiskave na mikobakterije je potrebno opraviti enkrat letno zaradi velikega porasta atipičnih mikobakterij v centrih za CF (tudi do 20 %). Oddati je treba izmeček ali inducirani izmeček. Če otrok ne more oddati izmečka, aspirata praviloma ne pošljemo na preiskavo za netuberkulozne mikobakterije.
4. Hemokulture običajno niso potrebne, razen v primeru klinične slike sepse, visoke vročine, septičnega sindroma ali suma na okužbo PORT-a ali PICC katetra.
5. Bris nazofarinksa in sinusov je potrebno opraviti ob kliničnih simptomih in znakih sinusitisa ali če je ta viden na CT obnosnih votlin, ker so med zgornjimi in spodnjimi dihalnimi potmi bolnikov s CF dokazali različne občutljivosti bakterij na antibiotike.

C. Slikovna diagnostika

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

Meritve med hospitalizacijo

1. Enkrat dnevno SpO₂.
2. Enkrat tedensko spirometrija, po potrebi pogosteje.
3. Dvakrat tedensko tehtanje (npr. torek, petek).
4. Enkrat dnevno krvni tlak in pregled urina, če prejema sistemske glukokortikoide.
5. Razmislimo o nočni poligrafiji, če je FEV₁ < 50 % ali SpO₂ v mirovanju < 92 %.

OCENA UČINKOVITOSTI ZDRAVLJENJA

Učinkovitost zdravljenja ocenjujemo po 4–5 dneh po začetku zdravljenja. Glavni cilji zdravljenja so izboljšati klinično sliko/simptome, izboljšati pljučno funkcijo in prehranski status. Otrokovo stanje (simptome in klinične znake) moramo oceniti vsak dan.

Antibiotično zdravljenje običajno traja 14 dni.

Novejše raziskave pa kažejo, da bi pri tistih, pri katerih se po uvedbi antibiotika simptomi in FEV₁ hitro izboljšajo, lahko vpeljali krajši režim (10 dni).

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

UKREPI OB NEUČINKOVITOSTI ZDRAVLJENJA

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

Ukrepi pri neuspehu začetnega antibiotičnega zdravljenja

1. Ponovno preverimo kužnine: sputum ali globoki aspirat žrela na patogene bakterije, da preverimo, če se občutljivost na antibiotike ni spremenila, in nato razmislimo o zamenjavi antibiotika.
2. Uvedba dodatnega mukolitika.
3. Pomislimo na druge možne vzroke za simptome oz. zaplete: ABPA^a, astma, sinusitis, GER^b, atelektaza, pnevmotoraks, traheobronhomalacija.
4. Pošljemo sputum za preiskavo za NTM^c.
5. Razmislimo o CT pljuč, če so spremembe na RTG prsnega koša sumljive za ABPA, okužbo z NTM ali atelektazo.
6. Razmislimo o uvedbi antibiotika, ki je učinkovit tudi proti anaerobnim bakterijam.
7. Razmislimo o BSK^d in BAL^e zaradi vzorcev in čiščenja dihal (odstranitev sluznih čepov +/- dajanje Pulmozyma).
8. Posvet z mikrobiologom.

Legenda:

^aABPA – alergijska bronhopulmonalna aspergiloza, ^bGER – gastroezofagealni refluks.

^cNTM – netuberkulozne bakterije, ^dBSK – bronhoskopija; ^eBAL – bronhoalveolarni izpirek.

1.2 OKUŽBA S *Ps. aeruginosa*

Prva okužba s *Ps. aeruginosa*: aktivno iskanje prve okužbe s *Ps. aeruginosa* je eden od temeljev obravnave otrok s CF. Otroci vsake tri mesece oddajo sputum oz. če to ni možno, globoki aspirat žrela na patogene bakterije ali inducirani sputum. Ko prvič osamimo *Ps. aeruginosa*, začnemo okužbo takoj zdraviti z dvotirno antibiotično terapijo po protokolu (»eradikacijsko zdravljenje«) – glej Priloga 2.

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

Kronična okužba s *Ps. aeruginosa* Kadar kljub odločnemu in pravočasnemu zdravljenju ne odstranimo *Ps. aeruginosa* iz dihalnih poti in nastane kronična okužba, je treba otroke, starejše od 6 let, in mladostnike po priporočilih Evropskega združenja za cistično fibrozo (ECFS) dolgotrajno zdraviti z inhalacijskimi antibiotiki, usmerjenimi proti *Ps. aeruginosa* (tobramicin, kolistin, aztreonam). Zdravljenje je bodisi izmenično vsak drugi mesec (angl. »month on/ moth off«) ali pa vsak mesec z drugim antibiotikom (najpogosteje en mesec tobramicin, naslednji mesec kolomicin, lahko pa predpišemo namesto slednjega tudi aztreonam). S tem načinom zdravljenja se izboljša pljučna funkcija in zmanjša število poslabšanj. Upočasni se tudi nastajanje kroničnih sprememb na pljučih.

1.3 PRIMERJAVA MED INTRAVENSKIM ANTIBIOTIČNIM ZDRAVLJENJEM V BOLNIŠNICI IN DOMA

Nekatere raziskave so pokazale, da so rezultati zdravljenja doma in v bolnišnici primerljivi, ostale pa so govorile v prid bolnišničnega zdravljenja. Boljša je bila pljučna funkcija (FEV1), bolniki so bili manj utrujeni. Zdravljenje na domu je bilo cenejše. Bolniki so bili bolj zadovoljni, ker so bili v domačem okolju. Lahko so nadaljevali s šolanjem, manjša je bila izguba zaslužka zaradi potnih stroškov, boljša kakovost življenja, okusnejša hrana, boljše spanje. Pomembna prednost je tudi zmanjšana možnost prenosa okužb med bolniki ter dejstvo, da zlasti otroci težko prenašajo hospitalizacijo.

Možno je, da je zdravljenje v bolnišnici učinkovitejše, ker so v obravnavo vključeni vsi strokovnjaki, ki tudi sicer sodelujejo pri obravnavi bolnikov s cistično fibrozo, kot so fizioterapevt, dietetik, psiholog.

Vsi bolniki niso primerni za zdravljenje na domu. Odločitev, kdo od bolnikov je primeren za tovrstno zdravljenje, temelji na individualni odločitvi zdravnika za CF in diplomirane medicinske sestre za CF po pogovoru z otrokom in starši.

Intravensko zdravljenje na domu

Merila za vključitev v i. v. zdravljenje na domu:

- blago do srednje hudo poslabšanje,
- sodelujoči bolnik,
- zanesljivo sodelovanje,
- varen i. v. dostop in osvojitve pravilne tehnike dajanja zdravil,
- ustrezna oprema doma,
- stalna možnost ustreznega nadzora.

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

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

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

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

Segregacijski ukrepi pri bolnišnični obravnavi bolnikov s CF

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

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

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

1.4 ALERGIJSKA BRONHOPULMONALNA ASPERGILOZA

Diagnostična merila za ABPA

KLINIČNI MERILA

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

PREISKAVE

Velika merila:

- na RTG pljuč vidni novi pljučni infiltrati (>1 cm) in segmentne atelektaze,
- celokupni IgE >500 kU/l,
- povišani specifični IgE (>5.7 kU/L je zelo sumljivo za ABPA (100 % senzitivnost, 94 % specifičnost),
- povišani specifični IgG na *A. fumigatus* (>90 mg/L je pozitivno pri CF),
- eozinofilija (> 0.4 x 10⁹/l),
- pozitivni kožni vbodni testi na aspergilusni antigen (3 mm > histamin),
- reverzibilna bronhokonstrikcija,
- centralne bronhiektazije.

Mala merila:

- *A. fumigatus* v sputumu (pri 30 % bolnikov ga ne dokažemo),
- rjavo-črni čepi v izmečku,
- pozna kožna reakcija.

ZDRAVLJENJE ABPA

Uporabljamo sistemske glukokortikoide in oralne antimikotike.

- 1. Sistemski glukokortikoidi (a)** oralni: začnemo z visokimi odmerki, ki jih postopoma nižamo, ali **(b)** intravenski pulzi metil-prednizolona v odmerku 10 mg/kg TT (max. 1 g) 1-krat mesečno 3 dni zapored 3 zaporedne mesece. Izjemoma lahko pulzno zdravljenje podaljšamo do 6 pulzov (tj. 6 mesecev). Pri dajanju pulzov je manj stranskih učinkov. Dodajamo tudi kalcijeve preparate in vitamin D.
- 2. Antimikotik:** posaconazol (Noxafil) je antimikotik izbora pri vseh starostih pri ABPA in ga uporabljamo sočasno s sistemskimi oralnimi ali intravenskimi glukokortikoidi. Zdravljenje s posaconazolom traja 6–12 tednov, glede na terapevtski odgovor, in ga prekinemo 2–4 tedne po prenehanju zdravljenja s sistemskimi glukokortikoidi.

Raven posaconazola določamo potem, ko ga je bolnik jemal vsaj 1 teden. Ciljna vrednost je 1–5 mg/l.

1.5 VZDRŽEVALNO PLJUČNO ZDRAVLJENJE Z INHALACIJSKIMI (vdihovanimi) ZDRAVILI

Inhalacijsko zdravljenje je pomemben del obravnave ljudi s CF. Večina jih vdihuje več vrst zdravil večkrat dnevno. Inhalirano zdravilo bo učinkovito le, če ga bo v pljuča prišlo dovolj in na pravo mesto.

Učinkovitost inhalatorne terapije

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

a) Hipertonična raztopina (HR)

Inhalacije 7-odstotnega natrijevega klorida (NaCl) delujejo osmotsko in povečajo vlažnost sluzi v dihalnih poteh. Metaanaliza 17 raziskav s skoraj 1000 preiskovanci je pokazala, da se pri starejših od 6 let pljučna funkcija ne izboljša, pomembno pa se

zmanjša število poslabšanj. Priporočamo jih 2-krat dnevno neposredno pred respiratorno fizioterapijo. Pri dojenčkih in predšolskih otrocih so raziskave pokazale izboljšanje pljučnega očistka (angl. *Lung Clearance Index - LCI*) za 0,6, ne pa tudi zmanjšanja števila poslabšanj. Pretehtati je potrebno, če to majhno, vendar signifikantno izboljšanje odtehta obremenitev, ki jo zlasti v obdobju dojenčka in predšolskega otroka predstavlja vsakodnevno dajanje inhalacij. To je v tem obdobju lahko zelo zahtevno zaradi upiranja otroka. V večini CF centrov pa prevladuje mnenje, da je smiselna uporaba tudi pri dojenčkih, predvsem pri tistih z več težavami in pogostejšo potrebo po antibiotikih.

Zaradi možnosti nastanka bronhokonstrikcije svetujemo poskusiti z vpili bronhodilatatorja (npr. Ventolin 2 vpaha) pred vsako inhalacijo hipertonične raztopine.

Zaradi možne bronhokonstrikcije in slanega okusa običajno začnemo z nižjo koncentracijo, najpogosteje s 3 % raztopino NaCl, nato koncentracijo povečujemo do 7 % NaCl.

b) Manitol

Za klinično uporabo je na trgu dostopen tudi manitol v obliki prašnih delcev (BronchitolR), ki prav tako deluje osmotsko in izboljša vlažnost sluzi v dihalnih poteh ter tako izboljša mukociliarno čiščenje. Daje se v odmerku 400 mg 2-krat dnevno (10 kapsul po 40 mg 2-krat dnevno). Pri nas ga predpisujemo izjemoma in kratkotrajno, denimo le pri starejših otrocih v času potovanja, ko so inhalacije hipertonične raztopine zaradi potrebe po inhalatorju težje izvedljive.

c) Amilorid

Raziskovali so tudi učinek amilorida, ki naj bi zmanjšal absorpcijo natrija in vode iz površine dihalnih poti v epitelne celice ter preprečil izsuševanje sluzi na površini dihalnih poti. Raziskave niso dokazale izboljšanja pljučne funkcije, zato ga pri ljudeh s CF ne priporočamo.

d) RhDNAza (Pulmozyme)

RhDNAza je sintetični encim, ki razgrajuje DNA, ki nastane pri razpadu nevtrofilcev v dihalnih poteh. Tako postane izmeček manj viskozen in ga je – vsaj teoretično – lažje izkašljati. ECFS ga priporoča vsem otrokom nad 6. letom starosti. Nedavno objavljena metaanaliza 19 raziskav je pokazala, da lahko v primerjavi s placebom RhDNAza izboljša FEV1 za 5–8 %, vendar je razpon zelo velik, od poslabšanja pljučne funkcije do izboljšanja za skoraj 20 %. Sprememba glasu in izpuščaj sta edina opisana stranska učinka. Ni pa dovolj dokazov, da je boljše zdravilo od ostalih hiperosmolarnih zdravil glede vpliva na pljučno funkcijo.

e) Inhalacijski antibiotiki

Že vrsto let je dolgotrajno zdravljenje z inhalacijskimi antibiotiki standardna oblika zdravljenja pri ljudeh s kronično kolonizacijo s *Ps. aeruginosa*, saj dokazano zmanjša količino te bakterije v izmečku in tveganje za ponovno pljučno poslabšanje ter izboljša respiratorne simptome, kakovost življenja in pljučno funkcijo.

Inhalacijski antibiotiki v primerjavi z oralnimi ali intravenskimi dosežejo višjo raven v dihalnih poteh ter tako izboljšajo farmakokinetične/farmakodinamične učinke in zmanjšajo sistemsko toksičnost.

Vendar pa obstaja le določen nabor antibiotikov, ki so primerni za uporabo v obliki inhalacij. Ker njihova učinkovitost s časom upada, je potreben razvoj novih antibiotikov.

Tobramicin je na razpolago v obliki inhalacij (Bramitob) ter prašnih delcev (Tobi podhaler), **kolomicin** pa v obliki inhalacij (Colomycin) ter v obliki prašnih delcev (Colobreathe turbo-spin). **Aztreonam** je na razpolago le v obliki inhalacij (Cayston).

EMA leta 2015 odobrila tudi **levofloksacin** ter **amikacin** v obliki inhalacij.

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

Občasno pri bolnikih uporabljamo tudi druge antibiotike v obliki inhalacij, kot so ceftazidim, meropenem in vankomicin. V poskusni fazi je tudi dajanje antibiotika v obliki inhalacij s pomočjo nanodelcev, saj bi tako antibiotik lažje prispel na mesto, kjer je največje vnetje.

1.6 VPLIV NA DELOVANJE IN NASTAJANJE KLORIDNEGA KANALČKA CFTR (CFTR modulatorji)

CFTR modulatorji predstavljajo eno najpomembnejših odkritij v zdravljenju cistične fibroze. Gre za tarčna zdravila, ki vplivajo na nastajanje, znotrajcelično procesiranje in/ali funkcijo okvarjenega CFTR proteina. Raziskave kažejo, da se bolnikom, ki prejemajo modulatorno zdravljenje, pomembno izboljšajo pljučna funkcija, prehranjenost, telesna zmogljivost in kakovost življenja. Ti rezultati so najbolj izraziti pri bolnikih, ki prejemajo trojno modulatorno zdravljenje.

Razlikujemo dve glavni skupini modulatorjev, korektorje in potenciatorje:

- **Korektorji** (lumakaftor, tezakaftor in eleksakaftor) vplivajo na beljakovino CFTR tako, da izboljšajo sintezo in transport kanalčka na površino celične membrane.
- **Potenciatorji** (ivakaftor) izboljšajo delovanje CFTR kanalčka, ki je že prispel na celično površino, tako, da izboljšajo odpiranje in s tem boljše prehajanje kloridnih ionov.

V Sloveniji so bolnikom na voljo ivakaftor, lumakaftor/ivakaftor in eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor. Zdravila so učinkovita za nosilce specifične CFTR mutacije, zato je pomembno, da sta pri vseh bolnikih opredeljeni obe mutaciji, značilni za CF. Ivakaftor je kot monoterapija učinkovit pri bolnikih z določenimi mutacijami IV. razreda, v kombinaciji z drugimi modulatorji pa je primeren za bolnike z mutacijo F508del na enem ali obeh alelih.

V Sloveniji razpoložljiva CFTR modulatorna zdravila

Učinkovina	Zdravilo	Indikacija
ivakaftor	Kalydeco®	Bolniki >4 mesece, z gating mutacijo (mutacija IV. razreda)
lumakaftor/ivakaftor	Orkambi®	Bolniki >2letni, F508del homozigoti
eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor	Kaftrio®	Bolniki >6 let, nosilci vsaj ene F508del mutacije

Monoterapija

Kalydeco® (ivakaftor): To zdravilo je kot monoterapija učinkovito pri bolnikih z gating mutacijami, tj. mutacijami IV. razreda. V splošni populaciji CF bolnikov je prevalenca teh mutacij 4–5 %, v nekaterih centrih na Irskem pa tudi več kot 20 %.

Kombinacije korektorjev in potenciatorjev

Orkambi® (kombinacija ivakaftorja in lumakaftorja) je primeren za otroke, ki imajo mutacijo F508del v homozigotni obliki in so starejši od dveh let. Raziskave so pokazale, da ima le majhen vpliv na izboljšanje pljučne funkcije, izboljša pa prehranjenost. Število poslabšanj zniža za tretjino. Zaradi prihoda novih, učinkovitejših zdravil se zanj običajno odločamo individualno.

Kaftrio/Kalydeco® (kombinacija ivakaftorja, tezakaftorja in eleksakaftorja). Zdravilo je učinkovito pri tistih bolnikih, ki imajo vsaj eno mutacijo F508del, ne glede na mutacijo na drugem alelu. V Evropi ima mutacijo F508del na vsaj enem alelu 90 % vseh ljudi s CF. Trojna modulatorna terapija pomembno izboljša pljučno funkcijo in prehranjenost bolnikov ter zmanjša število poslabšanj s potrebo po antibiotični terapiji. V Sloveniji smo to kombinacijo zdravil začeli uporabljati pri otrocih, starejših od 12 let, avgusta 2020, kot ena prvih držav v Evropi. Daje se v odmerku 2 tableti zjutraj (Kaftrio) in 1 tableta zvečer (Kalydeco). Trenutno (julij 2022) je odobrena indikacija za zdravljenje pri vseh bolnikih, ki imajo vsaj eno mutacijo F508del, ne glede na drugo mutacijo, in sicer od šestega leta starosti dalje.

Dosedanje raziskave so pokazale, da so CFTR modulatorji varna zdravila. Pogosti stranski učinki so izpuščaji in glavobol, ki so običajno prehodne narave in spontano izzvenijo brez dodatnih ukrepov. Redki so resni stranski učinki (npr. visok porast jetrnih encimov, težko pljučno poslabšanje), zaradi katerih je treba zdravljenje vsaj prehodno popolnoma prekiniti.

Zaradi možnega prehodnega pljučnega poslabšanja uvajamo CFTR modulatorje v bolnišnici. Bolniku pred uvedbo zdravila preverimo jetrne teste (AST, ALT, gama GT), bilirubin in UZ trebuha. Opraviti mora tudi pregled pri okulistu. Jetrne teste v prvem letu po uvedbi zdravila preverjamo na tri mesece, nato enkrat letno, če so izvidi primerni. Glede na opis katarakte pri živalskih modelih se svetuje pregled pri okulistu enkrat letno.

1.7 GENSKO ZDRAVLJENJE

Ko so leta 1989 odkrili gen za cistično fibrozo, so bili mnogi prepričani, da je samo še vprašanje časa, kdaj bo na voljo gensko zdravljenje. Žal se upi in pričakovanja zaenkrat niso izpolnili, saj se je pokazala velika ovira v iskanju ustreznega vektorja, s katerim bi zdrav gen vnašali v telo (dihalne poti).

Po večletnem zatišju in številnih težavah z iskanjem ustreznega virusnega in ne-virusnega vektorja se v zadnjih letih stvari spreminjajo na bolje z uporabo novih tehnologij.

Za zdravljenje nekaterih drugih genskih bolezni že uporabljajo novo metodo genskega inženirstva, tehniko urejanja genoma (angl. *gene editing*) in tudi prve raziskave pri CF kažejo možnost za popravo CFTR mutacij. Prav tako nova obetajoča možnost je tehnologija z mRNA.

1.8 AZITROMICIN

Zmanjšuje vnetje v dihalnih poteh, zavira pa tudi komunikacijo med bakterijami (angl. *Quorum sensing*). Raziskave so dokazale, da redna uporaba azitromicina zmanjša število poslabšanj in izboljša pljučno funkcijo, a ga zaradi pojava odpornosti bakterij uporabljamo le po temeljitem premisleku.

1.9 PLJUČNI ZAPLETI

1.9.1 Hemoptiza

Blaga hemoptiza (krvavkaste nitke v izmečku) nastane pri CF zaradi kroničnega vnetja, lahko pa pomeni poslabšanje, zato je treba odvzeti izmeček za mikrobiološke preiskave in uvesti antibiotik. Nevarnejše so zmerne in hude hemoptize, ki zahtevajo takojšnje ukrepanje.

Izvor zmernih in hudih hemoptiz so najpogosteje hipertrofirane razširjene bronhialne arterije, ki oskrbujejo področje kroničnega vnetja.

Osnovne preiskave

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

DELITEV:

1. **Blaga hemoptiza** (krvavkaste nitke v izmečku, do 5 ml/24 ur);
2. **zmerna (submasivna) hemoptiza** (> 5 ml /24 ur);
3. **huda (masivna) hemoptiza** (≥ 240 ml krvi/24 ur ali 2 dni več kot 100 ml/24 ur) – lahko občuti brbotanje v krvavečem delu pljuč.

Huda (masivna) hemoptiza je stanje, ki ogroža življenje!

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

ZDRAVLJENJE

1. **Blaga hemoptiza** (krvavkaste nitke v izmečku) – i. v. antibiotik, obvezno kritje *S. aureus*, sledenje.
2. **Zmerna (submasivna) hemoptiza: CIKLOKAPRON** (traneksamična kislina)
p. o. 15–25 mg/kg TT/dozo trikrat dnevno (maksimalno 1,5 g/odmerek – tbl po 500 mg);
 antibiotik i. v.;
 nadaljnj z nežno FTH;
 kisik pp, vitamin K glede na izvide koagulacije.
3. **Huda (masivna) hemoptiza:** vzdrževanje odprte dihalne poti, ustrezne oksigenacije in krvnega tlaka (i. v. tekočine).

INTERVENTNI RADIOLOG:

Selektivna bronhialna angiografija in embolizacija – (BAE). Ni enotnega mnenja, ali je pred BAE treba opraviti bronhoskopijo ali CT; nekateri menijo, da s tem izgubimo preveč časa. Prav tako ni jasnega dogovora, ali je pri BAE smiselno embolizirati samo krvavečo žilo ali vse dilatirane in zvijugane žile.

Dosegljivost: DEKTA (dopoldne) 8876

MOBI (popoldne, ponoči) 051 391 018

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

1. I. V. VASOPRESSIN – pediatrični odmerek je 0,3 enote/kg TT (max. 20 enot) v 20 minutah, nato 0,3 enote/kg TT/ uro, max 1 enota/kg/uro, nadaljujemo še 12 ur po tem, ko se je krvavitev že ustavila, nato postopno ukinjamo v 2–3 dneh.

1. V. TERLIPRESSIN (GLYPRESSIN) – dobi se v lekarni PeK tudi v času dežurstva (1 amp=1mg/5ml) začetni odmerek **2 mg**, nato **1–2 mg i. v. vsake 4–6 ur**, dokler se krvavitev ne ustavi (maksimalno dajanje 72 ur). POZOR: možni neželeni učinki zdravila!

ALI

2. I. V. CIKLOKAPRON (traneksamična kislina): **10–15 mg/kg TT na odmerek/8 ur, max. 1 g/na odmerek** (maksimalno 5–7 dni).

ALI

3. I. V. NOVOSEVEN (rekombinantni aktivirani FVII) **90 mcg/kg TT**

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

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

4. Lobektomija pljučnega krila – kot zadnja možnost, le redko potrebna.

- Preverimo, ali je rdeče obarvan izmeček res KRI in ne npr. barvilo iz hrane.
- Anamneza GIT težav, bruhanja, jetrne bolezni. Anamneza glede tujka!
- Preverimo, ali krvavitev res prihaja iz spodnjih dihal in ne iz nosu, žrela ali GIT.
- Anamneza nedavnega tonzilitisa, epistakse ali poškodbe vratu → zgornja dihalna! ORL!
- Anamneza srčne bolezni (povišan tlak v levem preddvoru ali zapora pljučnih ven lahko povzročita hemoptizo).

POMISLIMO TUDI NA NEPLJUČNE VZROKE ZA HEMOPTIZO

- **Zgornja dihalna:** epistaksa, sinusitis, krvavitev iz žrelca ali tonzil, težek faringitis, koagulopatija s travmo v ustni votlini.
- **Prebavila:** ezofagitis z GER, ezofagealne varice, želodčni ulkus, Mallory-Weiss.

NAVIDEZNA KRVAVITEV

Barvila iz hrane, zdravil, obarvan tujek v nosu.

Pri bolnikih, ki so imeli masivno hemoptizo, kjer sta bili potrebni bronhialna angiografija in embolizacija, je pogostejša smrtnost zaradi dihalne odpovedi, zato je po takšnem dogodku potrebna napotitev k timu za presaditev pljuč.

1.9.2 Pnevmotoraks

Na pnevmotoraks moramo pomisliti pri nenadno nastali bolečini v prsnem košu, tahipneji in ob dodatnem poslabšanju težkega dihanja. Diagnozo potrdimo z RTG pljuč (najbolje AP + stranski posnetek). Včasih je za dokaz majhnega pnevmotoraksa treba napraviti CT. Incidenca narašča s starostjo (znaša povprečno 8 %) in je kazalec napredovale oblike bolezni ter slabe napovedi izhoda bolezni. Skoraj polovica bolnikov s CF umre v prvih dveh letih po prvem pnevmotoraksu, zato je potrebno bolnika že po prvem pnevmotoraksu predstaviti skupini za presaditve pljuč.

Delitev in obravnava pnevmotoraksa

- a) Majhen pnevmotoraks (< 3 cm): opazovanje, lahko v domačem okolju, če je pacient klinično stabilen.
- b) Velik pnevmotoraks (>3 cm): potrebna je hospitalizacija.

Pri velikih pnevmotoraksih in klinični nestabilnosti so potrebni:

- torakalna drenaža;
- merjenje SpO₂ in dodajanje kisika;
- lokalna in sistemska analgezija;
- i. v. antibiotiki (presoja specialista);
- nežna fizioterapija se mora nadaljevati, tehniko je treba prilagoditi (npr. PEP maske niso priporočljive). Spodbujamo globoko dihanje z zadrževanjem zraka v vdihu;
- BiPAP začasno odsvetujemo;
- dobra hidracija in preprečevanje obstipacije, če bolnik prejema opiate;
- izvajanje spirometrije, dvigovanje uteži in letalske lete odsvetujemo vsaj za 6 tednov, športno potapljanje za vedno.

Pri večini lahko dren odstranimo po nekaj dneh, pri nekaterih pa je zaradi vztrajajočega izhajanja zraka potrebna plevrodeza. Ker pa poveča tveganje za perioperativne zaplete pri kasnejši presaditvi pljuč (krvavitve zaradi adhezij), je potreben temeljit premislek.

Pnevmotoraksi se pogosto ponavljajo (50–90 %), običajno na kontralateralni strani.

2. INHALATORNA TERAPIJA IN PREPREČEVANJE PRENOSA OKUŽB

Inhalatorna terapija je pomemben del zdravljenja bolnikov s CF. Večina bolnikov vdihuje več vrst zdravil večkrat dnevno. Zdravila v obliki inhalacij bolniki vdihujejo tako za izboljšanje mukociliarnega čiščenja (npr. hipertonična raztopina NaCl, RhDNAza), kot tudi za zdravljenje akutnih poslabšanj bolezni (antibiotiki v obliki inhalacij).

2.1 Učinkovitost inhalatorne terapije

Inhalirano zdravilo bo učinkovito le, če ga bo v pljuča prišlo dovolj in na pravo mesto. Učinkovitost inhalatorne terapije je odvisna od več dejavnikov, kot so: tip inhalatorja, moč potisnega plina ter hitrost pretoka, rezervoarja za zdravilo – tip, velikost polnilnega volumna in rezidualnega volumna, čas razprševanja inhalacij, lastnosti zdravila (npr. viskoznost) in časovna razporeditev inhalacij. Pomembni so tudi tehnika vdihovanja zdravila, uporaba ustnika oz. maske ter način vzdrževanja, čiščenja in dezinfekcije pripomočkov.

2.2 Vrste inhalatorjev

Pršilnik (*pressurized Metered-dose Inhaler* ali **pMDI)** je prenosna naprava, ki vsebuje zdravilo v obliki raztopine ali suspenzije ter potisni plin. Zaradi težje koordinacije vpiha in vdihava ter posledično večje depozicije zdravila v orofarinksu se priporoča uporaba podaljškov, kot sta podaljšek z ustnikom in podaljšek z masko. Običajno je za pravilen vdih potreben manjši inspiratorni pretok, to je < 30 l/min. Za pravilno uporabo je potrebna dobra usklajenost med sprožitvijo in vdihom. S podaljškom se poveča depozicija zdravila v pljučih, manj je odlaganja v zgornjih dihalih. Zmanjšan je pojav lokalnih stranskih učinkov (kandidiaza, disfonija).

Vdihovalnik (*Dry-powder Inhaler* ali **DPI)**, je naprava, v kateri je zdravilo v obliki prahu, ki ga pacient običajno sproži z vdihom, za kar pa so potrebni zadostni inspiratorni pretoki, in sicer od 30–90 l/min., saj šele močan tok zraka, ki ga bolnik ustvari z vdihom, zdravilo razbije v majhne delce, ki potem potujejo v pljuča.

Pri zdravljenju bolnikov s CF z inhalacijskimi raztopinami sta v Sloveniji najpogosteje v uporabi standardni električni inhalator (**jet nebulizer**) **Pari** ter inhalator z mesh tehnologijo (**e-Flow**[®]). Pri slednjem je čas inhalacije do 50 % krajši, delovanje aparata pa je tišje, kar izboljša sodelovanje pri zdravljenju. Malo je dokazov, ki govorijo o izboljšani klinični učinkovitosti pri bolnikih, so pa nekatere raziskave potrdile boljšo depozicijo zdravila. Je pa nujno potreben ob inhalaciji antibiotika Cayston[®], kjer za uporabo **nebulizerja Althera**[®], ki je priložen zdravilu, potrebujemo inhalator eFlow[®]. Učinkoviti so inhalatorji, pri katerih se med izdihom zdravilo ne izgublja, oziroma aerosol aktivirajo z vdihom, kot je na primer **I-Neb**[®], vendar se uporablja samo, kadar bolnik prejema inhalacije promixina[®]. Ultrazvočni inhalatorji niso primerni za razprševanje RhDNA-ze (rekombinantna humana DNAza), ker uničijo strukturo molekule. Aparati imajo omejeno življenjsko dobo. Treba jih je redno servisirati, vsaj enkrat letno oz. po priporočilu proizvajalca.

Pari Sinus je pulzirajoči inhalator. Dodatna nihanja v inhalaciji zagotavljajo doseg aerosola v paranazalne votline. Priporoča se 1 minuta razprševanja v vsako nosnico. Za učinkovito depozicijo sta potrebna poseben način dihanja in položaj jezika, kar je lahko zahtevno za manjšega otroka pod 8 let starosti. Potrebna je ocena sposobnosti vdihovanja in odločitev o zdravljenju.

2.3 Časovno zaporedje vdihovanih raztopin

Časovno zaporedje inhaliranih raztopin je pomembno, saj je od tega odvisna stopnja depozicije in absorpcije aerosola. **Hipertonično raztopino 3 %, 4,5 % ali 7 % NaCl** je priporočljivo inhalirati neposredno pred ali med fizioterapijo, vendar 10–20 minut po bronhodilatatorju, če je ta potreben. Izloček postane bolj redek, kar omogoča lažje čiščenje dihalnih poti. Hipertonična raztopina naj bo pripravljena aseptično. **RhDNAzo** je priporočljivo inhalirati vsaj 30 minut pred fizioterapijo, vsekakor pa ne neposredno pred spanjem, saj bolnik več izkašljeje. Če bolnik prejema tudi **antibiotike v inhalacijah**, jih mora inhalirati po fizioterapiji, ko je dihanje že umirjeno, ter vsaj eno uro po RhDNAzi. Ob uporabi antibiotikov v inhalacijah ob izdihu kontaminiramo okoljski zrak, kar pa lahko povzroči razvoj multirezistentnih bakterij v okolici bolnika. Zato se inhalacijah z antibiotiki priporoča uporaba filtrov, ki jih nagemstimo na mestu izdih. Inhaliranje antibiotikov, RhDNAze in hipertonične raztopine NaCl lahko povzroči bronhokonstrikcijo, kar dokažemo z 10–15 % zmanjšanjem FEV₁ ali FEF₂₅₋₇₅ po vdihovanju zdravila. V tem primeru svetujemo bronhodilatator pred inhalacijo zdravila, ki je bronhokonstrikcijo povzročilo. Bronhokonstrikcija je lahko povzročena tudi z vdihavanjem premrzlega aerosola, zato zdravila, ki jih hranimo v hladilniku, pred uporabo ogrejemo na sobno temperaturo.

Uporaba maske in ustnika

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

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

- a) je pacient zmožen vdihovanja preko ustnika;
- b) vdihovanje preko ustnika pravilno izvaja.

V kolikor ena od postavk ni prisotna, je bolje, da pacient uporabi masko.

2.4 Čiščenje in razkuževanje pripomočkov za inhalatorno terapijo

Pomembno je preprečevanje prenosa mikroorganizmov preko inhalatorja ali rezervoarja za zdravila. Na prvem mestu je temeljita higiena rok z vročo, tekočo vodo in milom, ki jo izvedemo pred in po čiščenju ter vedno, ko se dotikamo delov inhalatorja. **V domačem okolju priporočamo** najprej čiščenje z detergentom ter splakovanje z vročo vodo **takoj** po inhalaciji, saj le tako odstranimo delce soli in ostankov zdravil. Nadaljujemo z dezinfekcijo s prekuhavanjem vsaj enkrat na 24 ur, najnovejše raziskave pa nakazujejo potrebo po dezinfekciji po vsaki inhalaciji. Čas prekuhavanja je vsaj 5 minut. Namesto prekuhavanja je možno tudi namakanje v isopropilalkoholu in 70–90 % etanolu, vendar ni popolnoma učinkovito. Raziskave kažejo, da je zelo učinkovita tudi uporaba parnega sterilizatorja na 95 stopinj Celzija. Priporoča se uporaba parnega sterilizatorja, ki omogoča sušenje po parni sterilizaciji, tako da deli rezervoarja za razprševanje ostanejo v samem sterilizatorju do naslednje uporabe. Na ta način preprečimo rekontaminacijo. Čiščenje in osuševanje rezervoarja za zdravila med posamezno uporabo zmanjša tveganje za porast patogenih organizmov. Če sušimo rezervoar na zunanji površini, se priporoča uporaba papirnatih brisač za enkratno uporabo, ki jih zavržemo po 24 urah. Neočiščen rezervoar za zdravila po daljši uporabi zmanjša učinkovitost razprševanja delcev, zato je treba vizualno ocenjevati funkcionalnost rezervoarja za zdravila z iskanjem mehaničnih poškodb rezervoarja, ocenjevanjem meglice aerosola in časa razprševanja aerosola. Znano je, da se ob dnevni uporabi rezervoarja za zdravila spremeni porazdelitev velikosti delcev in zmanjša izhodna hitrost aerosola, zato je potrebna menjava rezervoarja za zdravilo najmanj na 12 mesecev. Pri mesh inhalatorju (E-Flow) je treba posebno skrb nameniti mesh membrani, ki jo enkrat tedensko (ne več!) prečistimo s čistilcem, ki je priložen inhalatorju ter omogoča oceno delovanja membrane, saj nam to pove čas razprševanja ob čiščenju. Če membrana ni več ustrezna, jo moramo zamenjati.

V zdravstvenih ustanovah priporočamo menjavo razpršilne posodice vsaj na 24 ur. Čiščenje in dezinfekcijo izvajamo v temu namenjenih prostorih. Namakanje delov razpršilnega lončka izvajamo v posodah, ki omogočajo čiščenje in sterilizacijo, nikakor pa ne v lijakah, ki predstavljajo vir tveganja za okužbo. O'Malley in sodelavci so preverjali rast bakterij v rezervoarju za enkratno uporabo, brez vmesnega čiščenja in razkuževanja v 24 urah. Ugotovili so, da je nevarnost za rast bakterij znotraj rezervoarja do 24 ur zelo nizka, zato v zdravstvenih ustanovah upoštevamo priporočila za menjavo rezervoarja za zdravilo vsaj vsakih 24 ur.

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

3. PREPREČEVANJE PRENOSA OKUŽB V CF CENTRU

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

3.1 Navodila za preprečevanje okužb pri pacientih s CF

Bolniki s CF so ob sprejemu v bolnišnico nameščeni v svojo sobo s kopalnico. Upoštevamo ukrepe kapljično-kontaktne, po potrebi aerogene izolacije.

Ob izhodu iz bolniške sobe ali ambulante morajo imeti bolniki zaščitno obrazno masko.

Bolniki, ki so kolonizirani z različnimi bakterijami, morajo biti med seboj ločeni.

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

Bolniki, ki so okuženi z netuberkulozno mikobakterijo Mycobacterium abscessus, morajo biti pregledani ločeno na drugih oddelkih in ambulantnih prostorih. Spirometrijo opravimo s prenosnim spirometrom v bolniški sobi ali ambulanti. Upoštevamo ukrepe aerogene izolacije.

Površine bolniške sobe razkužujemo enkrat v turnusu ter generalno ob odpustu bolnika. Bolniško posteljo odpeljemo na dezinfekcijo v posteljno postajo.

V ambulanti površine razkužujemo po vsakem pregledu bolnika.

Razpršilne posodice za inhalacijsko terapijo menjavamo vsaj na 24 ur.

3.2 Razkuževanje površin in aparatur v ambulanti in laboratoriju za respiratorno funkcionalno diagnostiko

Ambulanta pomeni vsi prostore, ki so namenjeni ambulantni obravnavi.

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

Pulzni oksimeter, termometer, stetoskop in druge aparature prebrišemo z alkoholnimi robčki.

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

3.3 Bronhoskopija

Če pri bolniku s CF opravimo bronhoskopijo, je na vrsti zadnji ali pa mora med enim in drugim bolnikom miniti vsaj 1 ura, vmes pa moramo prebrisati površine in aparature z razkužilom. Endoskope pred preiskavo dezinficiramo in po preiskavi, po dezinfekciji, strojno očistimo skladno z navodili proizvajalca.

Pri znani okužbi z *B. cepacia* ali *Myc. abscessus* smo pri izvajanju bronhoskopije posebej pozorni na čas in prostor, kjer bomo poseg izvedli. Priporočamo uporabo bronhoskopa za enkratno uporabo. Upoštevamo ukrepe aerogene izolacije.

4. PREBAVILA IN PREHRANJENOST

Cilji zdravljenja boleznih prebavil pri CF v širšem smislu so zagotavljanje primerne prehranjenosti z zdravljenjem eksokrine insuficience trebušne slinavke, zdravljenje pridruženih boleznih prebavil, kot je npr. gastroezofagealna refluksna bolezen, ter preprečevanje in zdravljenje boleznih jeter. Skupni cilj obravnave boleznih prebavil pri CF je zagotavljanje mikro in makrohranil za zagotavljanje ustrezne rasti in razvoja ter primerne prehranjenosti in sestave telesa. Podhranjenost je neodvisni dejavnik tveganja za krajše preživetje, saj poveča obolevnost in umrljivost. Pomembno vpliva tudi na kakovost življenja.

Pri vsakem pregledu otroka s CF stehamo in izmerimo dolžino/višino. Pri starejših od 2 let spremljamo tudi indeks telesne mase (BMI), za katerega želimo, da je okoli 50. percentila za starost. Če pade percentil BMI pod 25. percentil, bolnika celostno obravnavamo. Z natančno (hetero)anamnezo in telesnim pregledom skušamo ugotoviti vzrok za padec BMI, s 3-dnevnim dnevnikom vnosa živil in pankreatičnih encimov skušamo ugotoviti morebitno neustrezno odmerjanje, z dodatnimi preiskavami prebavil iščemo pojav boleznih, ki vplivajo na prehranjenost in so lahko povezane s CF (npr. celikija, kronična vnetna črevesna bolezen), ter ocenimo morebitno poslabšanje pljučnega stanja, psihološke, socialne in druge vzroke. Po ustrezni diagnostiki in intervenciji takega bolnika pogosteje kontroliramo. Če je percentil BMI kljub vsem ukrepom vztrajno pod 10. percentilom, bolnik izpolnjuje merila za dodatno enteralno hranjenje po gastrostomi. O tem se pogovorimo z njim in starši/skrbniki ter ga predstavimo timu za enteralno hranjenje, ki deluje pod okriljem KO za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko.

Pogosto je potreben predpis bolj kaloričnih enteralnih napitkov, ki jih bolniku priporočita klinični dietetik in pediater gastroenterolog glede na otrokovo prehransko anamnezo ali prehranski dnevnik, otrokove preference (okus, tekstura), pridružene bolezni (npr. s CF povezana sladkorna bolezen) ipd. Bolnikovim staršem ali skrbnikom svetujeta tudi glede načina predpisa in morebitne povrnitve stroškov s strani zavarovalnice, kadar preparat ni na vmesni listi.

V nadaljevanju predstavljamo ključne bolezni trebušne slinavke, jeter in prebavil v sklopu CF in njihovo zdravljenje. V zadnjem delu tega podpoglavja pa opišemo dodajanje multivitaminskih preparatov, ki so posebej prilagojeni za bolnike s CF.

4.1 Trebušna slinavka

Pri 90 do 95 % bolnikov je prisotna eksokrina okvara trebušne slinavke. Pri večini se pojavi že kmalu po rojstvu. Pri nekaterih mutacijah gena *CFTR* (npr. R117H, A455E) se okvara trebušne slinavke ne pojavi in tudi pljučna bolezen poteka blažje.

Ugotavljamo jo z merjenjem encima elastaze v blatu. Jemanje pankreatičnih encimov ne vpliva na rezultat meritve.

Zdravljenje je nadomeščanje pankreatičnih encimov (angl. PERT: *pancreatic enzymes replacement therapy*). Pri nas je dostopen preparat, ki vsebuje encime amilaza, lipaza in proteaza (Kreon®) v jakostih 10.000 enot in 25.000 enot lipaze. Žal je zaradi premajhnega tržišča v Sloveniji umaknjeno pakiranje granulata z odmerno posodico po 5.000 IE lipaze.

Odmerjanje pankreatičnih encimov je odvisno od vnosa maščob, stopnje malabsorbcije in hitrosti praznjenja želodca, zato se lahko med posameznimi bolniki in pri različnih živilih precej razlikuje. Ustreznost odmerjanja ugotavljamo s številom odvajanj in videzom blata (npr. pri premajhnem odmerjanju je mastno, izrazito smrdeče in plava na vodi), telesno maso in indeksom telesne mase ter izjemoma tudi z merjenjem deleža izločenih maščob v blatu (preiskava ni dovolj senzitivna in specifična in jo je težko ustrezno opraviti).

Odmerke pankreatičnih encimov prilagodimo količini zaužitih maščob. Običajni začetni odmerki je 500 enot lipaze na 1 g maščob. Odmerek postopno večamo, dokler ne dosežemo zmanjšanja izločanja mastnega blata, kar je običajno pri 2000 enotah lipaze na 1 g maščob. Nekateri bolniki potrebujejo tudi bistveno večje odmerke, tudi po 4000 enot lipaze na 1 gram zaužitih maščob. Okviren največji dnevni odmerek je 10.000 enot lipaze na kilogram telesne teže pacienta, vendar ta pri 15 do 20 % bolnikov ne zadostuje in ga zavestno presežemo. Če še to ne zadostuje, izboljšamo učinkovitost delovanja pankreatičnih encimov s hkratnim jemanjem zaviralca protonske črpalke, ki zmanjša inaktivacijo encimov zaradi želodčne kisline.

Svetujemo, da pacient zaužije pankreatične encime na začetku ali kmalu po začetku hranjenja, lahko tudi v deljenih odmerkih, če je obrok velik, ali če pacient poje več, kot je bilo predvideno. V kapsulah po 10.000 in 25.000 enot lipaze je granulati z ovojnico, ki encime ščiti pred želodčno kislino, zato granulati pred zaužitjem ne smemo drobiti, žvečiti ali raztapljati. Bolniki jih morajo zaužiti cele, saj bi jih sicer v želodcu razgradila želodčna kislina. Takoj, ko je otrok zmožen požiranja celih kapsul, je to priporočljiv način jemanja, saj ovojnica kapsule granulati dodatno zaščiti pred želodčno kislino. Pri dojenčkih in majhnih otrocih jemanje še bolj prilagodimo posamezniku in poskrbimo, da v ustih ne ostanejo granule, ki lahko, vendar redko, povzročijo razjede ustne sluznice.

4.2 Jetra

Multilobularno jetrno cirozo razvije 5–10 % bolnikov s CF v prvem desetletju življenja. Blažja oblika jetrne bolezni je pogosto prisotna tudi pri ostalih bolnikih s CF, vendar praviloma napreduje počasi in ne vpliva na kakovost ali trajanje življenja. Z daljšanjem življenjske dobe je drugi vrh pojavljanja napredovale bolezni jeter v sklopu CF okoli 40. leta. Zato je pomembno redno letno sledenje bolezni jeter pri specialistu gastroenterologu in hepatologu tudi v odrasli dobi. Zapleti ciroze, zlasti krvavitev iz varic požiralnika, se najpogosteje razvijejo v drugem desetletju.

Pri vseh bolnikih s CF in z znaki jetrne bolezni opravimo krvne in druge preiskave za izključitev morebitne dodatne bolezni jeter. Stopnjo fibroze izmerimo neinvazivno z ultrazvokom ali magnetno resonanco. Pri bolnikih s hitrejšim napredovanjem bolezni opravimo biopsijo jeter s histološkim pregledom.

Pri zdravljenju jetrne bolezni v sklopu CF uporabljamo ursodeoksiholno kislino (tablete ali kapsule Ursofalk®, sirup Ursodiol® ali kapsule Ursosan®), ki spremeni razmerje med vodotopnimi in lipidotopnimi žolčnimi kislinami in domnevno zmanjša okvaro žolčevodov. Zdravljenje z ursodeoksiholno kislino (zmanjšuje viskoznost žolča) uvedemo, kadar sta prisotni vsaj 2 merili za jetrno bolezen (spremenjena jetra pri telesnem pregledu, zvečani jetrni encimi (AST, ALT, γ -GT) ali ultrazvočne spremembe jeter). Priporočen dnevni odmerek je 20 mg/kg TT na dan, razdeljenem v dva odmerka. Zdravljenje žal ne upočasni vedno jetrne bolezni.

Zaplete jetrne ciroze spremljamo in zdravimo po enakih načelih kot pri cirozi jeter druge etiologije. Pri znakih portalne hipertenzije opravimo gastroskopijo za oceno varic in uvedemo ustrezno zdravljenje. Sledimo delovanju jeter s spremljanjem sintetske sposobnosti. Če bolezen jeter napreduje v dekompenzirano cirozo, je treba bolnika predstaviti transplantacijskemu centru za presaditev jeter.

Pomembno je zdraviti tudi druge vzroke bolezni jeter, kot je npr. zamaščenost jeter, ki se pojavi pri osebah z nizko telesno težo ali debelostjo, neustreznem odmerjanju pankreatičnih encimov, uživanju nezdrave prehrane (veliko sladkorjev in nasičenih maščob). Pri preprečevanju bolezni jeter, posebej pri odraslih, je zelo pomembno, da ne uživajo alkohola, ki jetra še dodatno okvarja.

4.3 Bolezni prebavil

4.3.1 Gastroezofagealna refluksna bolezen

Pri otrocih s CF nastane zaradi kombinacije kašlja, pogostejših sprostitvev spodnje zapiralke požiralnika in počasnejšega praznjenja želodca. Za zdravljenje patološkega kislega refluxa predpišemo inhibitorje protonske črpalke.

4.3.2 Sindrom distalne zapore črevesa

Sindrom distalne zapore črevesja – DIOS (angl. *distal intestinal obstruction syndrome*) se pojavlja pri pribl. 8 % oseb s CF in je najverjetneje posledica nabiranja viskoznih izločkov ter slabo prebavljene hrane v zadnjem delu tankega črevesa. Izkazuje se z bolečinami v trebuhu, bruhanjem in tipno zatrdlino v desnem spodnjem delu trebuha. Zapora je lahko delna ali popolna.

Dejavniki, ki povečajo tveganje za nastanek DIOS-a, so: s težjo obliko bolezni povezane mutacije gena *CFTR*, nezadostno delovanje trebušne slinavke, nezadosten vnos soli, dehidracija, nezadostno jemanje pankreatičnih encimov, anamneza mekonijskega ileusa ali že predhodnega DIOS-a, stanje po presaditvi pljuč.

Podobno kot DIOS se lahko kažejo hujša oblika zaprtja, invaginacija, črevesna okužba ali akutno vnetje slepiča.

Pomembno je, da je v obravnavo zgodaj vključen pediater s poglobljenim poznavanjem cistične fibroze (konziliarni pediater gastroenterolog ali pulmolog). Po izključitvi kirurških vzrokov je zdravljenje odvisno od stopnje zapore (popolna ali delna). Temelj zdravljenja je izpiranje črevesa z velikimi količinami raztopine polietilenglikola. Natančen protokol zdravljenja je predstavljen v poglavju Priloge.

4.3.3 Bolečine v trebuhu

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

4.4 Nadomeščanje vitaminov in mineralov

Bolniki s CF in insuficienco trebušne slinavke potrebujejo večji vnos v maščobi topnih vitaminov (A, D, E, K), zato vsem bolnikom s CF dodajamo te vitamine v visokih odmerkih glede na skupna priporočila, ki so jih objavila tri evropska združenja (ESPE, ESPGHAN in ECFS).

Enkrat letno preverimo koncentracijo maščobotopnih vitaminov, najbolje takrat, ko je bolnik brez akutnega poslabšanja. Odmerek multivitaminskega preparata prilagodimo tem meritvam. Preparati, ki so dosegljivi v Sloveniji, in sestava so povzeti v spodnji tabeli.

Tabela: Sestava multivitaminskih preparatov za cistično fibrozo, druge bolezni eksokrinega dela trebušne slinavke in holestatske bolezni jeter, ki so dosegljivi v Sloveniji.

	DEKAs Plus sirup*	DEKAs Plus žvečljive tablete#	DEKAs Plus softgel kapsule*
Enota	1 ml	1 tableta	1 kapsula
Vitamin A (g)	225	450	450
Vitamin D ₃ (g)	19	50	75
Vitamin E (mg)	34	67	101
Vitamin K (g)	500	1000	1000
Vitamin C (mg)	45	70	75
Tiamin (B ₁)(mg)	0,6	1,5	1,5
Riboflavin (B ₂)(mg)	0,6	1,7	1,7
Niacin (mg)	6	10	10
Piridoksin (B ₆)(mg)	0,6	1,9	1,9
Folna kislina (g)	-	200	200
Vitamin B ₁₂ (g)	-	12	12
Biotin (g)	15	100	100
Pantotenska kislina (B ₅)(mg)	3	12	12
Cink (mg)	5	10	10
Selen (g)	10	75	75
Koencim Q10 (mg)	2	10	10
Odmerek			
0–12 mesecev	1 ml 1x dnevno	-	-
1–3 leta	2 ml 1x dnevno	-	-
4–10 let	priporočilo zdravnika	1 tableta enkrat dnevno	1 kapsula 1x dnevno
10–19 let in odrasli	priporočilo zdravnika	1 tableta 2x dnevno	1 kapsula 2x dnevno
Pakiranje	60 ml	60 tablet	60 kapsul

Opombe: Vse navedene preparate je treba uživati ob obrokih in hkratnem jemanju pankreatičnih encimov. Napisani so začetni odmerki, ki jih prilagodimo laboratorijskim meritvam vitaminov in oligoelementov v krvi.

- Preparat predpišemo v Sloveniji na zeleni recept, staršem ali skrbnikom ga ni treba plačati.
- Preparat predpišemo na beli recept, starši ali skrbniki ga plačajo; za povrnitev izdatkov morajo zaprositi zavarovalnico.

4.5 POVZETEK NAVODIL ZA PREDPISOVANJE ŽIVIL ZA POSEBNE ZDRAVSTVENE NAMENE

NAVODILA:

1. Živila so razvrščena na vmesno in pozitivno listo. Živila z vmesne liste imajo določeno najvišjo priznano vrednost (NPV), ki je določena v razponu od 50 do 95 % cene živila. (Seznam razvrščenih živil z deleži NPV je dosegljiv na www.cbz.si). Doplačila do polne cene ZZZS ne vrača.
 - 1.1. Živila za otroke s presnovnimi motnjami (npr. fenilketonurija). Razvrščena so na pozitivno listo (brez doplačila, P100). Na podlagi mnenja kolegija Pediatrične klinike Ljubljana ali konzilija Kliničnega oddelka za pediatrijo bolnišnice Maribor jih lahko predpisuje tudi osebni pediater na zeleni recept.
 - 1.2. Za otroke z alergijo na kravje mleko so živila (ekstenzivni hidrolizati in aminokislinske formule) razvrščena na vmesno listo (doplačilo razlike od 10–50 %, odvisno od priprava, VC). Na osnovi mnenja kolegija Pediatrične klinike UKC Ljubljana, konzilija Kliničnega oddelka za pediatrijo UKC Maribor ali konzilija pediatričnega oddelka druge bolnišnice jih lahko predpisuje na zeleni recept tudi osebni otroški zdravnik. Na en recept se lahko predpiše količino za največ 3 mesece. Možno je izdati recept s še tremi ponovitvami (skupno za obdobje enega leta).
 - 1.3. Živila za prehransko podporo (t. i. kalorični napitki). Živila so razvrščena na vmesno listo (doplačilo razlike od 35–50 %, odvisno od priprava, VC). Predpišejo se na zeleni recept na podlagi izvida pediatra ustrezne specialnosti terciarne ali sekundarne bolnišnice, kadar ta na osnovi v medicinski dokumentaciji dokumentirane strokovne prehranske obravnave ugotovi, da bolnik potrebuje dodaten enteralni vnos hranil zaradi beljakovinsko energijske podhranjenosti, ker vnosa energije in posameznih hranil ni mogoče zagotoviti z normalno prehrano. Po treh mesecih od prve uvedbe prehranske podpore je treba opraviti ponovni pregled s prehransko obravnavo pri pediatru ustrezne specialnosti in če je prehranska podpora še potrebna, opredeliti v izvidu obdobje do naslednje prehranske obravnave. Torej, če je prehranska podpora potrebna dlje časa (npr. kronični bolniki), je treba v izvidu opredeliti, za koliko časa je potrebna prehranska podpora in opredeliti dnevni odmerek.

Izbrani pediater predpisuje priporočene dodatke na zelene recepte na podlagi izvida ambulantnega pregleda ali odpustnice iz sekundarne ali terciarne ustanove. Navedeno mora biti, kateri dodatek in za koliko časa naj ga pacient dobiva.

Ni treba izdajati posebnega recepta za vsak okus, le za vrsto pripravka. Pacient ali starši se v lekarni dogovorijo, katere okuse jim izdajo.

Na en recept se lahko predpiše količina za največ en mesec, s ponavljanjem do dvakrat (skupno za tri mesece).

- 2.** Živila za posebne zdravstvene namene, ki niso razvrščena na listo (npr. prašek Polycal®), kupijo starši sami. Pediater ustrezne specialnosti s Pediatrične klinike izda bel recept in dopis za zavarovalnico (ali napiše to na ambulantni zapisnik ali odpustnico) s prošnjo po povrnitvi stroškov nakupa. Starši vložijo prošnjo, bel recept in račun na zavarovalnico. ZZS vlogo obravnava in odloči, ali je zavarovana oseba upravičena do povračila stroškov za nakup določenega živila (npr. za olje MCT) in v kakšnem deležu.

Povezave do dodatnih informacij:

https://zavarovanec.zzs.si/wps/portal/portali/azos/zdravila_zivila/zdravila_in_zivila

<http://www.cbz.si/>

5. ENDOKRINI SISTEM

5.1 S cistično fibrozo povezana sladkorna bolezen

Prevalenca s cistično fibrozo povezane sladkorne bolezni (angl. cystic fibrosis-related diabetes) (CFRD) narašča s starostjo in prizadene 20 % adolescentov ter 40–50 % odraslih s cistično fibrozo (CF). Prevalenca je do 30. leta večja pri ženskah, nato pa se razlika med spoloma izenači. Prav tako je prevalenca večja pri težjih mutacijah gena CFTR. Za CFRD, ki je posebna oblika sladkorne bolezni, je značilno pomanjkanje, ne pa popolna odsotnost inzulina. Kronično vnetje in obdobja akutnih poslabšanj so povezana z nihanjem inzulinske rezistence. Dodaten dejavnik pri razvoju CFRD je potreba po visokem kaloričnem vnosu na račun večje energetske porabe. Bolezen je posledica obsežne fibroze pankreasa in maščobne infiltracije, deloma pa se pojavijo motnje na nivoju funkcije beta celic.

Kriteriji za postavitev diagnoze CFRD so zaenkrat enaki kot za druge oblike sladkorne bolezni. Med njih spadajo naključna meritev krvnega sladkorja, meritev krvnega sladkorja na tešče, vrednost krvnega sladkorja izmerjena ob oralnem glukoznem tolerančnem testu (OGTT) in meritev glikiranega hemoglobina (HbA1c).

Kriterij za diagnozo sladkorne bolezni:

- Krvni sladkor kadar koli ≥ 11.1 mmol/l.
- Krvni sladkor ob OGTT po 120 minutah $\geq 11,1$ mmol/l.
- Krvni sladkor na tešče ≥ 7.0 mmol/l.
- HbA1c $\geq 6,5$ %.

Ob klasičnih simptomih sladkorne bolezni, kot sta poliurija in polidipsija, je diagnoza postavljena ob izmerjeni vrednosti krvnega sladkorja $\geq 11,1$ mmol/l. V odsotnosti simptomov sladkorne bolezni je potrebno rezultat potrditi z meritvijo, ki ne sme biti opravljena na isti dan. V primeru enteralnega hranjenja je diagnoza sladkorne bolezni postavljena ob dvakrat izmerjeni vrednosti krvnega sladkorja $\geq 11,1$ mmol/l med ali po enteralnem hranjenju, meritvi pa morata biti opravljena ob različnih dnevih. Prav tako lahko diagnozo sladkorne bolezni postavimo, v kolikor hiperglikemija ob prebolevanju akutne okužbe vztraja več kot 48 ur od začetka zdravljenja.

Prisotnost CFRD je povezana s slabšanjem pljučne funkcije, prehranjenosti in povečano umrljivostjo, zato je njeno zgodnje odkrivanje ključnega pomena. Ker je CFRD ob nastanku večinoma asimptomatska, jo aktivno iščemo s presejalnim testiranjem. Standardni 2-urni OGTT je zaenkrat metoda izbora za presejanje CFRD, ki se začne po 10. letu starosti. Motena glukozna toleranca (krvni sladkor $\geq 7,8$ mmol/l pri 120 minutah OGTT) in nedoločena glikemija (vrednost krvnega sladkorja $\geq 11,1$ mmol/l ob času 30, 60 ali 90 minut med OGTT) predstavljata dejavnik tveganja za razvoj CFRD. Meritev krvnega sladkorja na tešče ali HbA1c sta presejalna testa z manjšo občutljivostjo v primerjavi z OGTT.

Tabela 1. Kategorije glukozne tolerance ob OGTT

Kategorija	Glukoza na tešče (mmol/L)	Glukoza ob času 30, 60 in 90 min. (mmol/L)	Glukoza po 120 minutah (mmol/L)
Normalna glukozna toleranca	<5,6	<11,1	<7,8
Hiperglikemija na tešče	≥5,6 in <7,0	<11,1	<7,8
Motena tolerance za glukozo	<7,0	<11,1	≥7,8 in <11,1
Nedoločena hiperglikemija	<7,0	≥11,1	<7,8
S cistično fibrozo povezana sladkorna bolezen (CFRD)	≥7,0	/	≥11,1

OGTT, oralni glukozni tolerančni test.

Kontinuirano merjenje glukoze v medceličnini angl. »continuous glucose monitoring« (CGM) predstavlja alternativno metodo za presejanje CFRD. Po nekaterih priporočilih se presejanje CFRD s CGM rutinsko izvede pri vseh otrocih s CF v starosti 10 in 14 let. Sicer pa je preiskava indicirana pri tistih z odstopanjem v izvidu OGTT, povišanem HbA1c ali naključno izmerjeni povišani vrednosti krvnega sladkorja, ob nepojasnjeni izgubi telesne teže ali nenapredovanju in slabšanju pljučne funkcije. Preiskava se izvede ambulantno. Za oceno gibanja sladkorja se senzor nosi običajno do 6 dni. Prednost CGM je, da omogoča zgodnejše ugotavljanje disglukemije in poda informacijo o gibanju sladkorja v realnem življenju. Slabost preiskave je možnost vplivanja na rezultate preiskave z obroki in telesno dejavnostjo. Zaenkrat še ni konsenza glede uporabe kriterijev na osnovi izvida CGM za postavitev diagnoze CFRD.

Po postavljeni diagnozi je zdravljenje z inzulinom priporočeni način zdravljenja CFRD. V večini primerov zadošča v prvih letih po postavljeni diagnozi zdravljenje s kratko delujočim inzulinom pred obroki. Ob pojavu hiperglikemije na tešče je potreben dodatek dolgo delujočega inzulina, možen pa je tudi prehod na zdravljenje z inzulinso črpalko. Tudi po postavljeni diagnozi CFRD je treba še naprej zagotavljati visok kalorični vnos.

5.2 S cistično fibrozo povezana bolezen kosti

Kostno zdravje je prizadeto pri približno 20–35 % odraslih s cistično fibrozo (CF) in je povezano s povečanim tveganjem za zlome v primerjavi s splošno populacijo. Mineralna kostna masa (MKM) oziroma mineralna kostna gostota (MKG) se od rojstva dalje poveča kar za 40-krat. Približno 40–60 % maksimalne MKG pridobimo v času adolescence. Do 18. leta je dosežene že 90 % maksimalne MKG. Maksimalna MKG je večinoma dosežena ob koncu druge dekade življenja in se v manjši meri povečuje še skozi tretjo dekada do približno tridesetega leta starosti. Pridobljena MKG v otroštvu, zlasti v obdobju adolescence, pomembno vpliva na doseženo maksimalno kostno gostoto in s tem zdravje kosti v odrasli dobi, saj manjša dosežena maksimalna kostna gostota pomeni večje tveganje za pojav zlomov kasneje v življenju.

Dejavniki tveganja za s CF povezano bolezen kosti (angl. *CF-related bone disease* – CFBD) so:

- okvara kloridnega kanalčka (CFTR), ki je prisoten tudi v kosteh;
- pomanjkanje vitamina D, K in kalcija;
- podhranjenost;

- zakasneli pubertetni razvoj in hipogonadizem;
- manjša telesna aktivnost;
- okužbe dihal in kronično sistemsko vnetje;
- zdravljenje z glukokortikoidi;
- s cistično fibrozo povezana sladkorna bolezen.

Merjenje mineralne kostne gostote nam pomaga identificirati tiste otroke s CF, ki imajo povečano tveganje za zlome. Dvoenergijska rentgenska absorpciometrija (DXA) je še vedno najbolj uveljavljena metoda merjenja MKG pri otrocih. Njene prednosti so nizka doza sevanja, kratek čas slikanja in dosegljivost. Priporočeni mesti za merjenje MKG pri otrocih sta ledvena hrbtenica in celo telo, v meritev le-tega pa naj ne bi bila všteta glava. Merjenje MKG v predelu kolka se začne običajno izvajati od 20. leta.

Diagnozo osteoporoze pri otroku postavimo v primeru kompresijskega zloma enega ali več vretenc ob odsotnosti visoko energijske poškodbe ali lokalne bolezni. Kriterij velja neodvisno od izmerjene MKG, saj so kompresijski zlomi možni tudi ob normalni MKG. V odsotnosti kompresijskega zloma vretenca diagnozo osteoporoze postavimo v primeru klinično pomembnega zloma dolgih kosti in ob tem izmerjeni nizki MKG. Nizka MKG je definirana z Z-vrednostjo, enako ali manjšo od -2. Klinično pomemben zlom dolgih kosti je definiran z dvema ali več zlomi dolgih kosti do 10. leta ali tremi ali več zlomi v kateri koli starosti do 19. leta ob nizko do zmerno energijskih poškodbah.

Oceno kostnega zdravja se priporoča izdelati pri vseh otrocih s CF med 8. in 10. letom. Merjenje kostne gostote se lahko opravi tudi predhodno pri otrocih z izrazitimi dejavniki tveganja za razvoj CFBD. Merjenje kostne gostote se ponovi na pet let, če je Z-vrednost > -1, na 2 leti, če je Z-vrednost med -1 in -2, ter vsako leto, če je Z-vrednost < -2.

Med laboratorijske preiskave za oceno kostnega zdravja spadajo določitev serumskega kalcija, fosfata, magnezija, alkalne fosfataze, 25-OH-vitamina D (25(OH)D) in parathormona (PTH). Kazalcev kostne premene pri otrocih rutinsko ne določamo zaradi pomanjkanja referenčnih vrednosti. Za izključitev sekundarnih vzrokov osteoporoze pa je včasih potrebna tudi določitev za ščitnico stimulirajočega hormona (TSH), transaminaz, dušičnih retentov, hemograma, celiakalnih protiteles, kalcija v urinu in ob sumu na hipogonadizem določitev spolnih hormonov.

Na optimalni razvoj in čvrstost kosti lahko vplivamo z nefarmakološkimi ukrepi, kot so telesna dejavnost, zagotavljanje ustreznega vnosa kalcija, prehranjenosti, preskrbljenost z vitaminom D in K, pravočasno zdravljenje zakasnelega pubertetnega razvoja, vzdrževanje primerne prehranjenosti in pljučne funkcije.

Pri otrocih in mladostnikih s CF je priporočljivo zagotoviti nivo serumskega 25(OH)D nad 75 nmol/l. Vrednost pod 50 nmol/l je opredeljena kot pomanjkanje vitamina D in zahteva nadomestno zdravljenje. Zadosten vnos kalcija glede na starost zagotovimo z vsakodnevno prehrano, v kolikor to ni mogoče, ga nadomeščamo v obliki kalcijevega karbonata ali kalcijevega citrata.

Opredelitev ravni 25(OH)D:

- Optimalna raven: > 75 nmol/l.
- Zadostna raven: 50–75 nmol/l.
- Pomanjkanje: 30–50 nmol/l.
- Hudo pomanjkanje: < 30 nmol/l.

Potrebo po farmakološkem zdravljenju ocenimo na podlagi podatka o zlomih, izmerjene MKG, pristnosti kliničnih dejavnikov tveganja in starosti.

Pri otrocih in adolescentih je farmakološko zdravljenje indicirano ob:

- Kompresijski frakturi vretenca ALI
- MKG Z-vrednost ≤ -2 SD IN
 - klinično pomembnem zlomu dolgih kosti;
 - pred ali po transplantaciji pljuč;
 - sistemskem zdravljeni z glukokortikoidi več kot 3 mesece v suprafizioloških odmerkih.

Pri mladih odraslih je farmakološko zdravljenje indicirano ob:

- nizkoenergijskem zlomu ALI
- MKG Z-vrednost $\leq 1,5$ IN
 - pred ali po transplantaciji pljuč;
 - sistemskem zdravljenju z glukokortikoidi več kot 3 mesece v suprafizioloških odmerkih;
- MKG Z-vrednost ≤ 2 IN
 - izgubi MKG za več kot 4 % na leto.

Farmakološko zdravljenje večinoma temelji na cikličnih aplikacijah parenteralnih bisfosfonatov, v odsotnosti kompresijskih fraktur vretenc pa se čedalje bolj uveljavlja tudi zdravljenje z oralnimi bisfosfonati. Pamidronat in zoledronska kislina sta najpogosteje uporabljena bisfosfonata pri otrocih. Učinek na zdravljenje z zoledronske kisline naj bi bil primerljiv s pamidronatom, vendar je infuzijski protokol veliko bolj ugoden. Odmerjanje se prilagaja glede na klinični odgovor in izvid meritev kostne gostote. Običajni odmerek zoledronske kisline je 0,1 mg/kg telesne teže na leto, razdeljen na 2 odmerka. Ob prvi aplikaciji se običajno uporabi manjši odmerek (0,0125 mg/kg telesne teže). Ob izboljšanju kostne gostote (Z-vrednost nad -2 SD) se nadaljuje enak režim s polovičnim odmerkom, ob Z-vrednosti nad 0,0 pa je možen prehod na infuzijo enkrat letno. Najpogostejši neželen učinek pri parenteralnem dovojanju bisfosfonatov je prehodna reakcija akutne faze, ki se kaže s povišano telesno temperaturo in gripi podobnimi simptomi ob prvi aplikaciji in se večinoma ne ponovi ob nadaljnjih aplikacijah. Pogosta je tudi blaga asimptomatska hipokalcemija, zato je pred infuzijo potrebno zagotoviti zadostno raven 25-OH-D3. Vitamin D in kalcij tudi sicer dopolnjujeta zdravljenje z bisfosfonati. Ostali neželeni stranski učinki so še hipofosfatemija, lokalna reakcija na mestu infuzije, glavobol, bolečine v trebuhu, bolečine v kosteh in mišicah ter limfopenija. Pri otrocih zaenkrat ni poročil o z bisfosfonati povezani osteonekrozi čeljusti, priporoča pa se preventivni pregled pri zobozdravniku pred uvedbo zdravljenja, v kolikor ta dlje časa ni bil opravljen.

Denosumab, monoklonsko protitelo, usmerjeno proti ligandu RANK, predstavlja zdravilo drugega izbora v primeru slabega prenašanja bisfosfonatov in če so ti kontraindicirani ali neučinkoviti, saj zaenkrat še ni zadostnih podatkov o njihovi uporabi pri CF. Zaradi domnevne onkogenosti teriparatida in šibkega osteoanabolnega učinka hormonskega zdravljenja so možnosti osteoanabolnega zdravljenja pri otrocih zaenkrat omejene.

6. REPRODUKTIVNI SISTEM

Ženske s CF so običajno plodne in jim moramo svetovati o načinu kontracepcije ter genetskem svetovanju pred načrtovano nosečnostjo. Moški s CF so neplodni zaradi zapore semenovoda, vendar poznamo tudi primere spontane možnosti zanositve, tako da svetujemo uporabo kondomov tudi z vidika preprečevanja prenosa spolno prenosljivih okužb. Zaradi novih tehnologij obstaja možnost, da imajo potomce, zato je potrebna napotitev k specialistu za reprodukcijo (intracitoplazemsko injiciranje sperme).

Dekleta so lahko manj plodna, nikakor pa niso neplodna, zato je pred neželjeno nosečnostjo potrebna kontracepcija. V primeru nosečnosti mora bolnico s CF voditi ginekolog s poznavanjem te bolezni in v sodelovanju s pulmologom, ki jo zdravi.

7. ŽLEZE ZNOJNICE

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

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

8. REDNI LETNI PREGLED

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

9. VLOGA OSTALIH ČLANOV MULTIDISCIPLINARNEGA TIMA

9.1 CF MEDICINSKA SESTRA

Diplomirana medicinska sestra s posebnim poznavanjem CF (CF-MS) je odgovorna za bolnika na naslednjih področjih: zagovorništvo bolnikov s CF, klinična in ambulantna obravnava, podpora in svetovanje, izobraževanje, sodelovanje pri raziskavah in pregled upoštevanja predvidenega načina obravnave.

CF-MS se posebej usmerja v vse glavne klinične probleme bolnikov s CF. Njeno delo obsega celostno oskrbo, vključno z ocenjevanjem bolnikovega stanja, načrtovanjem aktivnosti zdravstvene nege ter oceno oskrbe bolnika in njegove družine. Tesno sodeluje s celotnim multidisciplinarnim timom in v skupnem dogovoru individualno prilagodi/spremeni klinične možnosti oskrbe v skladu z obstoječimi protokoli in priporočili.

Glavna vloga CF-MS je predvsem v klinični in ambulantni obravnavi bolnikov v centru. To obsega: oskrbo in obravnavo žilnih dostopov, vključno z osrednjimi venskimi katetri (npr. porti), izvajanje paranteralnih pripravkov za zdravljenje po predpisu zdravnika, preverjanje tolerance in izvajanja inhalacijskega zdravljenja, vključno z inhalacijskimi antibiotiki, izvajanjem enteralne prehrane, izvajanje ukrepov za preprečevanje okužb bolnikov vključno izolacijo in segregacijo (*P. aeruginosa*, *B. cepacia*, NTM, MRSA), edukacija in priprava bolnikov in/ali njihovih svojcev za življenje z boleznijo v domačem okolju. Pomembne teme poučevanja so inhalatorna terapija, pomen respiratorne fizioterapije, pravilna aplikacija zdravil, higiena kašlja, rok in bivalnega okolja, higiena pripomočkov za inhalatorno in respiratorno terapijo, preprečevanje okužb s *Pseudomonas Aeruginosa*, pridobivanje medicinsko-tehničnih pripomočkov ter poučevanje o uporabi le teh in druge.

Druge pomembne vloge CF-MS so:

1. Koordinacija letnih pregledov, ko bolnik opravi vse presejalne preiskave in je pregledan s strani vseh specialistov MDT.
2. Koordiniranje zbiranja izvidov, ukrepov in predpisov ali navodil zdravnika ter sporočanje le-teh bolnikom in/ali njihovim svojcem.
3. Koordinacija članov CF tima.
4. Komunikacija in svetovanje pacientom in njihovim svojcem v primeru poslabšanja ali stisk v domačem okolju. Večino le-teh opravi preko telefona in/ali elektronske pošte.
5. Obravnava izziva plodnosti tako za moške bolnike in njihove partnerke. Obravnava področja nosečnosti pri CF bolnicah in svetovanje bolnicam in partnerjem, ki si želijo imeti otroka.
6. Sodelovanje z bolnišnično in otrokovo šolo ter timskih sestankih in izobraževanje učiteljev.
7. Oskrba bolnikov na neinvazivnem predihavanju, zdravljenjem s kisikom na domu, enteralnim hranjenjem ter izobraževanje bolnikov in njihovih svojcev za življenje v domačem okolju.

9.2 RESPIRATORNI FIZIOTERAPEVT

Izvajanje respiratorne fizioterapije (RFTH) ima terapevtski in preventivni pomen. Ob dihalnih tehnikah krepimo dihalne mišice, očistimo dihalne poti in upočasnjujemo nastanek kroničnih sprememb – bronhiektazij.

Posameznemu otroku poskusimo prilagoditi fizioterapevtske tehnike in pripomočke. Tako lahko uporabi tisti pristop, ki ga ima rad, in na način, ki mu ustreza; s tem bomo dosegli najboljše sodelovanje.

Cilj respiratorne fizioterapije je:

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

Tehnike čiščenja dihalnih poti

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

- **Posturalno dreniranje in masiranje prsnega koša.** Gre za polaganje otroka v položaje, ki omogočajo boljše čiščenje dihalnih poti. Otroka s kronično pljučno boleznijo praviloma ne dajemo v drenažne položaje z glavo navzdol, ker bi to povečalo tveganje za GER in druge zaplete. Masiranje prsnega koša vključuje perkusijo in vibracijo. To je pasivna tehnika, ki jo kasneje vedno manj uporabljamo oz. jo uporabljamo v kombinaciji z drugimi tehnikami. Izvajamo jo ročno oz. s pomočjo masatorja.
- **PEP** (pozitivni tlak na koncu izdih) je sistem, ki s postopnim stopnjevanjem dihanja proti uporu (1–20 cm H₂O) postopno izboljša splošno kondicijo dihalnih mišic. Je prva od aktivnih tehnik respiracijske terapije. Uporabljamo ga pri zdravljenju nestabilnih, zamašenih dihalnih poti, ko s pomočjo kolateralnega predihavanja mobiliziramo čepke iz bolj perifernih predelov proti bolj centralnim delom pljuč. Izdih proti uporu lahko tudi prepreči kolaps pljuč. Je kontraindiciran pri pnevmotoraksu.
- **ACDT**, aktivni cikel dihalnih vaj, vključuje dihanje pri dihalnem volumnu s poudarkom na izdihu, posamezne globoke vdihe in izdihe in forsirani ekspirij oz. še boljše *huffing*.
- **Flutter/akapela** je oscilacijski pripomoček, ki je zelo učinkovit pri čiščenju dihalnih poti. Vadbo izvajamo v ciklikih po 5 vdihov in izdihov, glede na posameznikove zmogljivosti in potrebe. Če se bolnik ob tem ne izkašlja, izvajamo t. i. *huff* iz različnih dihalnih volumnov.
- **Avtogeno dreniranje (AD)** je aktivna tehnika, ki vključuje vdih skozi nos, premor in izdih skozi usta. Bolnik v ciklikih diha pri različnih dihalnih volumnih. Z majhnimi dihalnimi volumni učinkuje na odlepljanje sluzi v najbolj perifernih dihalih, s srednjimi dihalnimi volumni na mobilizacijo sluzi in z velikimi dihalnimi volumni na odstranitev sluzi iz velikih dihalnih poti. Na splošno si želimo, da bi bolnik čim manj kašljal, ampak bi čim več sluzi iz dihal očistil z dihanjem. Če pa že kašlja, si želimo, da kašlja pri nizkih tlakih in kontrolirano (t. i. *huffing*).
- **Asistirano avtogeno dreniranje (AAD)** je tehnika, ki jo uporabljamo za učenje prej opisane tehnike, ko v fazi izdih le-tega še malo poglobimo s polaganjem rok na prsni koš. Tehniko lahko kombiniramo z elastičnimi trakovi oz. kasneje, ko je naš bolnik že zelo izurjen, s fiksnimi trakovi.

Mišično-skeletna ocena in terapija

Vključuje pregled in oceno gibljivosti prsnega koša, hrbtenice in velikih sklepov. Kontrakture velikih sklepov pogosto govorijo o slabšem splošnem stanju bolnikovih dihal. Izvajamo aerobno vadbo, vadbo za krepitev spodnjih udov, krepitev mišic trupa in raztezne vaje mišic trupa idr. Vadbo prilagodimo posamezniku glede na njegove potrebe in sposobnosti.

NIV – (neinvazivna ventilacija) neinvazivno predihavanje

Fizioterapevti, ki delajo s kritično bolnimi in uporabljajo NIV, lahko to metodo izkoristijo, da jim olajšamo tehnike čiščenja dihalnih poti. Tako pri bolnikih zmanjšamo utrujenost in povečamo učinkovitost tehnik čiščenja dihalnih poti. NIV uporabljamo tudi v okviru aerobne vadbe, da zmanjšamo utrujenost, povečamo oksigenacijo in ohranjamo toleranco za vadbo. NIV se uporablja za ohranjanje optimalnega stanja bolnikov v ključni fazi, ob odločitvi za transplantacijo.

Druge ocene in pregledi

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

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

Telesna dejavnost

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

Primeri aerobnih vaj:

- aerobna vadba: na sobnem kolesu po HIIT principu, 6 min test hoje, tek, kolesarjenje, 1-min test sedanja in vstajanja, 3- min step test;
- krepitev mišic trupa in skrb za telesno držo;
- krepitev perifernih mišic;
- vadba v dihanju in gibanju po različnih principih;
- individualna vadba po lastnem izboru.

O vseh aerobnih vajah se lahko otroci in starši posvetujejo s fizioterapevtom med ambulantnimi pregledi ali ob rednem letnem pregledu. Fizioterapevt otrokom in staršem razloži, kako naj izvede vajo in kakšen učinek pričakujemo. Zdi se, da je to najpomembnejši vidik za vzdrževanje osebne motivacije in podpore k dosledni vadbi.

Ko se srečamo s pacienti ob ambulantnih pregledih oz. rednem letnem pregledu, se z njimi pogovorimo, preverimo izvedbo njihovih tehnik čiščenja pljuč, ocenimo telesno držo, preverimo uporabo respiratornih pripomočkov in se pogovorimo o spirometriji.

Ker so respiratorni znaki pri otrocih, ki prejemajo Kaftrio/Kalydeco (CF-modulatorno terapijo), manj izraziti, manj kašljajo in izkašljejejo, pogosto upade motivacija za izvajanje RF. Ker

pa lahko zaradi tega pride do poslabšanja, svetujemo, da RF izvajajo redno, poleg inhalacij hipertonične raztopine naj uporabljajo tudi PEP valvulo oz. flutter.

Spodbujamo aktiven življenjski slog. Ugotovili so, da že krajše prenehanje izvajanja respiratorne terapije povzroči poslabšanje pljučne funkcije.

FT OBRAVNAVA PRI HEMOPTIZI

Le-te so pri otrocih redke: običajno so manjše, tako da je opazna sled krvi v sputumu. Izvedemo običajne tehnike čiščenja pljuč.

Ob večji krvavitvi začasno ukinemo terapevtske postopke; tedaj je večji poudarek na vlaženju dihal s fiziološko raztopino in počitku v bočnem položaju.

- Ko se stanje umiri, postopno uvedemo nežno respiratorno terapijo: dihalne vaje.
- Pljuča čistimo le na nežen dobro kontroliran način ob huffu.
- Zdravnik se odloči o ev. kontraindikaciji za NIV, če jo pacient uporablja.

FT OBRAVNAVA PRI PNEVMOTORAKSU

- Pri respiratorni terapiji ne uporabimo tlačnih tehnik: PEP, IPPB.
- Spodbudimo nežne dihalne tehnike. Večkrat ocenimo bolečino in napor pri respiratorni terapiji.
- Po pnevmotoraksu odsvetujemo spirometrijo 4–6 tednov.

NIV PRI NAPREDOVANI CF BOLEZNI:

- olajša dihanje in pomaga pacientu ohranjati telesne moči, izboljša plinsko analizo krvi in zmanjša hipoventilacijo;
- omogoči bolj učinkovito resp. terapijo: inhalacije in terapijo čiščenja pljuč;
- otroci se zjutraj zbudijo bolj spočiti, bolje se rehabilitirajo;
- uporabimo ga tudi pri telesni in aerobni vadbi.

INDUCIRAN SPUTUM

Indikacije:

- slabšanje pljučne funkcije;
- kontrola po eradikaciji PA oz. po zaključku antibiotične terapije.

Kontraindikacije: piskanje v pljučih, nestabilen pacient, utrujenost pacienta, kritično bolan pacient, pljučna hipertenzija, pacienti z zgodovino pneumotoraksa oz. hemoptize, pacienti ki se stresno odzivajo.

Skupaj z zdravnikom načrtujemo postopek pri pacientu, ki je sposoben sodelovanja: Izmerimo PEF, PP premedikacija pacienta, meritev PEF, inhalacija s hipertonično NaCl. Inhalacijo prekinjamo na 5 minut. Ob premoru izmerimo PEF, pacienta spodbujamo h kašlju, huffingu, AFE.

Če se PEF zniža za 20 %, test prekinemo, prav tako tudi ob znakih obstrukcije v pljučih ali slabem počutju pacienta.

ČIŠČENJE PRIPOMOČKOV

Najpomembnejše je, da pripomočke očistimo takoj po uporabi. Treba jih je redno sterilizirati in posušiti. Tako pomembno ustavimo razrast bakterij.

ambu PEP, žoga, fluter, PEP/PIP, PARI PEP, ambu PEP, PARI PEP z manometrom

PRIPOMOČEK	ČIŠČENJE	STERILIZACIJA	ČAS TRAJANJA PRIPOMOČKA
AMBU PEP 10 CM AMBU PEP 20 CM	Po uporabi z dezinfekcijskim robčkom obrišemo masko in ev kondenz v notranjosti naprave.	Prekuhamo v vreli vodi za 10 min. Nato pripomoček stresamo, da odtečejo večje kaplje tekočine in sušimo na suhi prelikani krpi.	5 let
INFANT PARI PEP PARI PEP			
FLUTER-PARI-O-PEP	1. Flutter razstavimo in obrišemo z dezinfekcijskim robčkom. 2. Razstavimo in umijemo z detergentom, splaknemo, sušimo.	Prekuhamo v vreli vodi 5 min, nato sušimo na suhi prelikani krpi.	5 let
PEP/ PIP	Pripomoček razstavimo, umijemo z detergentom, splakujemo, dobro stresamo, sušimo.	Kuhamo v vreli vodi 10 min. Nato stresamo vodo iz naprave in sušimo. Ponovno uporabimo, ko je pripomoček popolnoma suh.	Življenjska doba je 1–3 leta.
TERAPEVTSKA ŽOGA	Obrišemo jo z detergentom/ in dezinfekcijskim sredstvom. Pozorni smo na predel, kjer otrok leži in ki je v stiku z obrazom – podložimo ga s čisto prelikano krpo/gazo.	Ne steriliziramo.	5 let
PARI PEP Z MANOMETROM	Razstavimo delce in jih umijemo v vodi z detergentom. Nato splakujemo pod tekočo vodo, stresamo, da odteče voda. Sušimo na čisti, suhi, prelikani krpi.	Kuhamo v vreli vodi 5 minut. Odljemo odvečno vodo, pustimo, da se suši.	Proizvajalec zagotavlja trajanje pripomočka vsaj 1 leto.

Pred sestavljanjem/uporabo pripomočka si obvezno umijemo in razkužimo roke.

9.3 KLINIČNI DIETETIK

Prehrana pri CF

Otroci, mladostniki in odrasli s CF so pogosto podhranjeni. Iz predhodnih raziskav in opažanj vemo, da sta nizka telesna rast in podhranjenost povezani s slabšim preživetjem in slabšo kakovostjo življenja. Zaradi tega sta prehransko spremljanje in obravnava kliničnega dietetika izredno pomemben del obravnave bolnikov s CF.

Obstaja več vzrokov za slabo prehransko stanje bolnikov s CF. Med pomembnejšimi so:

1. Eksokrina insuficienca trebušne slinavke, ki vodi v malabsorpcijo hranil, zlasti maščob in proteinov, če le-ta ni ustrezno zdravljena z nadomeščanjem manjkajočih encimov.
2. Povečane energijske in hranilne potrebe zaradi kroničnih okužb in vnetja.
3. Povečana energijska poraba zaradi poslabšane pljučne funkcije.
4. Zmanjšan energetski vnos zaradi slabšega apetita, ki je posledica kroničnih okužb in vnetja.
5. Povečana poraba energije ob telesni dejavnosti.
6. Izgube, ki so posledica prizadetosti različnih organov.

V povprečju imajo bolniki s CF 20–60 % večjo porabo energije kot njihovi zdravi vrstniki. Pri nekaterih bolnikih je lahko (predvsem akutno ob poslabšanju) poraba višja tudi za več kot 100 %. Za dopolnjevanje povečanih potreb je treba povečati število obrokov in količino zaužite hrane, dodatno pa lahko energijski vnos dopolnjujemo tudi z obogatitvijo z maščobnimi živili (npr. rastlinskimi olji, maslom ali smetano), kar je presnovno ugodnejše od povečanega vnosa živil na osnovi enostavnih ogljikovih hidratov (sladkarije, sladke pijače). Tudi poraba beljakovin je pri bolnikih s CF zaradi spremenjenega zdravstvenega stanja višja; odvisna je od številnih dejavnikov. Treba je zagotoviti zadosten vnos beljakovin iz kakovostnih virov (npr. mesa, rib, jajc in mlečnih izdelkov). Na višjo porabo energije in beljakovin vplivajo poslabšana pljučna funkcija, okužbe in vnetje, slabo prehransko stanje, povečana poraba ob telesni dejavnosti in drugi dejavniki. Dietetik v sodelovanju z ostalim timom na podlagi anamneze bolezni in simptomov ter prehranskega stanja lahko poda okvirno oceno porabe energije in beljakovin.

Pri bolnikih, ki ne dosegajo primerne telesne mase in/ali rasti, je potrebno redno spodbujanje in prilagajanje hranjenja. Prizadevamo si, da bi pri starejših otrocih s CF, indeks telesne mase dosegal ali presegal 50. percentilov, saj naj bi bili kakovost življenja in preživetje ter pogostost pojava in uspešnost zdravljenja zapletov pri taki prehranjenosti najbolj optimalni. Če ima bolnik prenizko telesno maso ali slab apetit, je potrebno uvesti različne prehranske prilagoditve in dodati prilagojene prehranske dodatke za dopolnjevanje vnosa energije in hranil (predvsem beljakovin). Izbira prilagoditev in dodatkov je individualna, klinični dietetik in bolnik (oz. ko gre za manjše otroke njegovi starši) poskušajo poiskati optimalne oralne prehranske dodatke, najpogosteje energijsko-beljakovinske napitke z ali brez dodatka prehranskih vlaknin.

Kadar pri otroku s CF kljub dodatkom in prilagoditvam ne moremo doseči ustreznega prehranskega vnosa s hranjenjem preko ust in bolnik hujša oz. ne napreduje ustrezno na telesni masi in v rasti, je potrebno razmisliti o uvedbi sondnega hranjenja, ki je lahko začasna (npr. v primeru akutnih zapletov) ali pa dolgoročna. Sondno hranjenje lahko delno ali v celoti nadomešča vnos hranil. Po smernicah se za sondno hranjenje pri večini bolnikov priporoča uporabo prilagojenih enteralnih formul, pri bolnikih s CF zaradi povečanih potreb najpogosteje hiperkaloričnih polimernih enteralnih formul. Dietetik v sodelovanju s starši in otrokom

ter zdravstvenim timom pripravi ustrezen načrt hranjenja in spremlja njegovo učinkovitost ter ga po potrebi dodatno prilagodi bolnikovim potrebam. V primeru, da hranjenje preko ust in/ali po sondi zaradi specifičnih zapletov ni varno ali zadostno, je indicirana dopolnilna ali izključna parenteralna podpora.

Bolniki s CF imajo zaradi okvare proteina CFTR povečano izgubo vode in nekaterih elektrolitov, zato je pomembno, da ustrezno nadomeščajo izgube s soljenjem in pitjem tekočin. Izgube so najbolj izrazite v času poletja, ko ima bolnik okužbo s povišano telesno temperature in/ali drisko ter v času športne dejavnosti. V primeru intenzivnejše športne dejavnosti je poleg dodatnega soljenja hrane smiselna tudi uporaba izotoničnih pijač z dodatkom elektrolitov.

Zaradi eksokrine insuficience trebušne slinavke je pri večini bolnikov s CF treba nadomeščati encime, predvsem lipaze, ki razgrajujejo maščobe. Potrebe po dodatku encimov oceni s pomočjo testov in anamneze (lahko v sodelovanju z dietetikom) gastroenterolog, ki odredi ustrezni odmerek. Bolnik mora encime uživati tik pred ali v prvi tretjini oz. polovici obroka. Encime se odmerja glede na delež maščob v hrani. Dietetik bolnika oz. njegove starše nauči pravilnega izračuna oz. ocene količine maščob v obroku in razloži, kako oceniti potrebno količino za dodajanje glede na predpisani odmerek. Grob pokazatelj ustreznosti odmerka so tudi barva, vonj in konsistenca blata, pogostost odvajanja ter bolnikovo prehransko stanje (v primeru, da je ocenjen ustrezen energijski vnos). Zaradi slabše absorpcije maščob je potrebno pri bolnikih z eksokrino insuficienco trebušne slinavke nadomeščati tudi v maščobi topne vitamine (A, D, E in K).

Zaradi številnih rizičnih faktorjev (med drugim slabše absorpcije vitamina D ter slabe prehranjenosti) imajo bolniki s CF pogosto znižano mineralno kostno gostoto. Poleg zagotavljanja ustrezne prehranjenosti, redne telesne aktivnosti, nadomeščanja encimov trebušne slinavke in dodajanja vitamina D je treba poskrbeti tudi za zadosten vnos kalcija. Bolnik slednjega lahko zagotovi s pomočjo ustrezne prehrane (predvsem z uživanjem zadostnih količin mleka in mlečnih izdelkov) ali pa slednjega dodajamo v obliki dodatka oz. zdravila. Dietetik lahko s pomočjo analize vnosa s hrano oceni potrebo po preventivnem dodajanju.

Pri bolnikih s hujšo prizadetostjo trebušne slinavke lahko pride tudi do endokrine insuficience trebušne slinavke in s tem sladkorne bolezni. Običajno morajo bolniki delno ali v celoti nadomeščati inzulin. Pri teh bolnikih je pomemben ustaljen prehranski režim s 5–6 sestavljenih obrokov. Obroki morajo imeti ustrezno razmerje hranil, svetovano je tudi, da bolnik pri obroku uživa zelenjavo oz. drug vir vlaknin. Izogibati se mora uživanju enostavnih ogljikovih hidratov. To predstavlja dodaten izziv pri zagotovitvi ustreznega energijskega vnosa.

Ne glede na trenutno prehransko stanje bolnika je pomembno, da slednjega redno spremljamo. Zaradi različnih zapletov se lahko stanje hitro spreminja in je potrebno dodatno ukrepanje. Tudi v primeru, da otrok oziroma mladostnik s CF nima težav, je smiselno oceno prehranskega stanja in vnosa narediti vsaj 1x letno. Kadar je bolnik podhranjen in/ali navaja več gastrointestinalnih in/ali drugih težav in/ali je prisotna izrazita inapetenca, je stanje potrebno spremljati pogosteje.

9.4 KLINIČNI PSIHOLOG

Ključne naloge kliničnega psihologa so ocena emocionalnih, kognitivnih in vedenjskih težav ter ustrezne intervence, ki temeljijo na dokazano učinkovitih terapevtskih pristopih oz. po potrebi preusmeritev k drugemu strokovnjaku. Obravnava poleg psihološke ocene zajema tudi podporne in psihoedukativne intervence in psihološko svetovanje. Poteka tako v času hospitalizacije kot ambulantno. Psiholog primarno dela z otroki in mladostniki s CF, pomembno pa je vključevanje tudi njihovih staršev oz. skrbnikov in sorojencev.

9.4.1 Glavna področja obravnave

Podpora pacientu in staršem v prvem letu po diagnozi

V procesu nujenja psihoedukacije, svetovanja in čustvene podpore je potrebna ocena:

- a) razumevanja novih informacij,
- b) odzivov na diagnozo,
- c) kapacitet za spoprijemanje s težavami in potreb po podpori.

Temu ustrezno so prilagojene psihološke intervence. Staršem želimo predstaviti pomen vzpostavljanja ravnovesja med zdravljenjem bolezni in omogočanjem čim bolj kakovostnega življenja otroka z opravljanjem aktivnosti in doseganjem ciljev primerljivih z zdravimi vrstniki.

Glavne teme so:

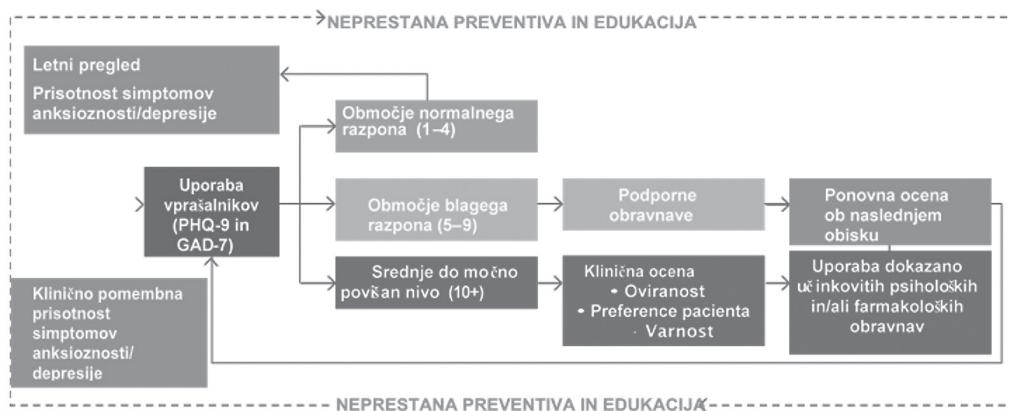
- vzpostavljanje dnevne rutine v skrbi za otroka,
- pomoč pri sprejemanju in izvajanju zdravljenja,
- seznanitev družine in prijateljev z otrokovim zdravstvenim stanjem,
- nudenje nadaljnje psihološke obravnave, po potrebi tudi partnerskega svetovanja.

Ocena in obravnava depresije in anksioznosti

Rezultati številnih raziskav kažejo, da sta depresija in še posebej anksioznost pri pacientih s CF in njihovih skrbnikih prisotni v večji meri kot pri splošni populaciji. Simptomi anksioznosti in depresije lahko pomembno vplivajo na sodelovanje pri zdravljenju, izide zdravljenja in z zdravjem povezano kakovost življenja (HRQOL). Glede na prevalenco je smiselno presejalno ugotavljanje težav z depresijo in anksioznostjo tako pri otrocih kot starših, in sicer ob rednih letnih pregledih.

V skladu s smernicami Delovne skupine za mentalno zdravje pri Evropskem združenju za CF (ECFS) smo v letu 2018 začeli izvajati presejanje za čustvene težave ob vsakoletnem rednem pregledu. Namen je odkrivati morebitne težave na področju vedenja in čustvovanja ter nuditi ustrezno psihološko pomoč oziroma napotitev na nadaljnjo obravnavo. Vsi posamezniki s CF, stari vsaj 12 let, letno opravijo osnovni presejalni pregled za depresijo (vprašalnik PHQ-9) in anksioznost (vprašalnik GAD-7). Vsaj enemu od skrbnikov otroka s CF (starost od 0-17 let), se letno ponudi pregled za depresijo in anksioznost s PHQ-9 in GAD-7.

Posameznik, pri katerem je presejalni pregled pozitiven, potrebuje klinično-psihološko oceno, preden se ga napoti na nadaljnjo obravnavo. Pozitivna ocena vključuje prepoznavo in določitev simptomov, čas trajanja in njihovo izraženost, predhodno zgodovino in dejavnike tveganja za depresijo in/ali anksioznost. Ob zaznanih povišanih rezultatih pri skrbniku je potrebna napotitev h kliničnemu psihologu za odrasle za nadaljnjo podrobnejšo oceno težav in obravnavo.



Slika: Protokol spremljanja in obravnave depresije in anksioznosti

V skladu s ciljem izboljšati celostno oskrbo oseb s cistično fibrozo smo priredili in izdali informacijske zloženke z obrazložitvijo smernic za obravnavo na področju mentalnega zdravja. Zloženki s smernicami za strokovnjake in osebe s cistično fibrozo ter njihove starše sta na voljo na spletni strani ECFS oz. na povezavi:

https://www.ecfs.eu/mental_health-tools/guidelines

Psihosocialna podpora ob pomembnih mejnikih in dogodkih oz. težavah

Ob pomembnih spremembah v otrokovem razvoju, ki lahko zajemajo več področij njegovega funkcioniranja, so zelo pomembni psihosocialna podpora in vnaprejšnje priprave oz. naslavljanje čustvene ranljivosti v smislu povečevanja psihosocialne odpornosti.

Med pomembne mejnike pri otrocih spadajo:

- vključitev v vrtec, šolo;
- prvo zavedanje o lastni drugačnosti;
- težave s hranjenjem;
- težave s spanjem;
- vedenjske težave (npr. nesodelovanje pri zdravljenju; težave, ki niso nujno povezane s CF);
- z boleznijo povezani dogodki (npr. prva okužba s psevdomonasom, vstavev gastrostome, diagnoza diabetes, uvedba dodatnega kisika, ...).

Med pomembne mejnike pri mladostnikih spadajo:

- začetek srednje šole;
- biti najstnik s CF – identiteta;
- prvi partnerski odnosi;
- prve spolne izkušnje;
- smrt prijatelja s CF;
- vedenjske težave (npr. nesodelovanje pri zdravljenju; težave, ki niso nujno povezane s CF);
- z boleznijo povezani dogodki (npr. neplodnost, zavedanje progresivne narave bolezni, tranzicija k odraslim, prehod v paliativno fazo, transplantacija).

Obravnava celotne družine

Življenje družine otroka s cistično fibrozo je, še posebej v določenih obdobjih, zahtevnejše kot v ostalih družinah. Obremenitve imajo lahko neugoden vpliv na duševno zdravje in dobrobit posameznih članov družine. Starše oz. skrbnike podpremo pri grajenju lastne odpornosti. Svetujemo jim, kako poskrbeti za svoje zdravje, lastne telesne, čustvene in duhovne potrebe. Učinkovita skrb zase preprečuje negativne učinke trajnega stresa in lahko ščiti pred nastankom resnejših čustvenih motenj. S skrbjo zase starši tudi postavijo dober zgled svojim otrokom in jih tako učijo ceniti sebe, svoje zdravje in počutje.

Tudi sorojenci potrebujejo čas in podporo, da se prilagodijo na zdravstvene potrebe brata ali sestre ter najdejo svoje mesto in svojo vlogo v spremenjenem družinskem delovanju. Zanje je ta proces lahko naporen, lahko so prestrašeni, zaskrbljeni ali zmedeni. Usmerjamo v prepoznavanje čustev in vedenjskih sprememb pri bratcih in/ali sestricah otroka s CF ter ponujamo nasvete za pomoč sorojencem pri spoprijemanju.

Sodelovanje s šolo in drugimi strokovnjaki

Proces formalnega izobraževanja je pomemben in velik del življenja otroka oz. mladostnika, pri kronično bolnem otroku pa skrb za redno in čim bolj uspešno izvajanje šolanja zahteva še dodatno pozornost. Šolsko okolje je lahko za otroka varovalni dejavnik, v kolikor je prilagojeno njegovim potrebam in spodbuja proces socializacije, razvoj močnih področij in pozitivne samopodobe.

Običajno se sodelovanje s šolo prične že ob všolanju, ko izvedemo timski multidisciplinarni sestanek, na katerem psiholog kot član zdravstvenega tima prispeva informacije o psihosocialnih značilnostih in potrebah otroka s kronično boleznijo ter naveže kontakt s šolsko svetovalno službo. Kasneje psiholog sodeluje s šolskimi strokovnimi delavci po potrebi, v primeru hospitalizacije med šolskim letom pa je pomembno tudi sodelovanje z učitelji bolnišnične šole, ki izvajajo pouk v dogovoru z matično šolo.

Staršem svetujemo glede postopka usmerjanja za dolgotrajno bolne otroke, ki se izvaja na Zavodu RS za šolstvo in otroku z odločbo omogoča prilagojeno izvajanje programa in dodatno strokovno pomoč. V kolikor je otrok vključen v druge oblike pomoči in obravnave, npr. specialni pedagog, logoped, psiholog v domačem kraju itd., vzpostavimo sodelovanje v sklopu multidisciplinarne obravnave.

Obravnava ne/sodelovanja pri zdravljenju

Dobra aderenza je ključnega pomena pri zaviranju napredovanja bolezni. Spodbujanje sodelovanja pri zdravljenju je delo celotnega tima, psiholog pa lahko s svojimi znanji pomembno doprinese z uporabo dokazano učinkovitih pristopov. Kot učinkovite so se izkazale tehnične kognitivno-vedenjske terapije in motivacijski intervju.

Preventivno delovanje

V preventivnem smislu je velikega pomena srečanje s psihologom po protokolu ob vsakem rednem letnem pregledu, saj se s tem ohranja socialni kontakt, ki lahko olajša vstop v psihološko obravnavo, če in ko je le-ta potrebna. Psiholog spremlja otrokov psihosocialni razvoj, kakovost življenja (uporaba ocenjevalnega vprašalnika o z zdravjem povezani kakovosti življenja) ter pravočasno odkriva in naslavlja morebitne težave (mdr. presejanje za depresijo in anksioznost).

9.5 SOCIALNI DELAVEC

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

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

9.6 FARMACEVT

Bolniki s CF imajo pri zdravljenju pogosto kompleksne terapevtske sheme. Prejemajo redkeje predpisana zdravila ali običajna zdravila v neobičajnih odmerkih. CF-farmacevt pomaga izboljšati bolnikovo zdravljenje, izobražuje bolnika o zdravilih, izobražuje tim za CF o zdravilih, pripravlja smernice za zdravljenje CF z zdravili in zagotavlja nadaljevanje zdravljenja po odpustu iz bolnišnice. Pripravi tudi shemo jemanja velikega števila zdravil zaradi preprečevanja neželenih medsebojnih učinkov.

10. OTROK S CISTIČNO FIBROZO IN CEPLJENJE

- a. REDNO CEPLJENJE PO CEPILNEM PROGRAMU:** Otroci s CF morajo biti cepljeni po cepilnem programu, razen če ni drugih kontraindikacij.
- b. NORICE:** dodatno **svetujemo tudi cepljenje proti noricam v starosti 6 let**, če jih do takrat otrok še ni prebolel.

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

Priporočila:

A. Otroci, ki NE PREJEMAJO sistemskih glukokortikoidov:

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

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

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

IN

trenutno prejemajo sistemske glukokortikoide

ALI

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

ALI

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

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

- **HEPATITIS A in B.** Cepljenje proti hepatitisu B je v rednem cepilnem programu, svetujemo tudi cepljenje proti hepatitisu A.
- **PNEVMOKOK.** Glede cepljenja proti pnevmokoku so mnenja deljena, vendar cepljenje pri nas svetujemo.
- **GRIPA.** Vsako leto je potrebno tudi cepljenje **proti gripi. Starše in otroke je treba na to spomniti.**
- **SARS-CoV-2.** Zaradi možnosti težjega poteka pri ljudeh s CF, ki se okužijo z virusom SARS-CoV-2, svetujemo cepljenje vsem, ki so starejši od 12 let, in njihovim družinskim članom.

11. OTROK S CISTIČNO FIBROZO PRI PEDIATRU NA PRIMARNI RAVNI

Pediatri na primarni ravni so zelo pomembni pri vodenju otroka s CF, saj se starši ob poslabšanju najprej obrnejo nanje. Izvajati morajo tudi redne preventivne preglede in cepljenje otroka s to kronično pljučno boleznijo (glej zgoraj) ter pisati recepte za zdravila, ki jih otrok stalno potrebuje.

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

Tudi na primarni ravni je treba pred uvedbo antibiotika odvzeti kužnine – izmeček ali globoki aspirat žrela, če otrok nima izmečka. Izjemoma ga ni treba odvzeti, če je bil odvzet pred manj kot 14 dnevi denimo ob ambulantnem pregledu na kliniki. Po odvzemu kužnin je treba uvesti antibiotik glede na predhodni antibiogram, po prejemu novega antibiograma pa antibiotično zdravljenje po potrebi prilagoditi. Zdravljenje traja praviloma 14 dni, odmerki antibiotikov so višji od običajnih. Na kontrolni pregled je treba otroka naročiti čez 3–4 dni. Če se stanje ne izboljša, je potrebna napotitev v bolnišnico zaradi uvedbe intravenskega antibiotičnega zdravljenja. **CF sestro v bolnišnici je potrebno predhodno obvestiti o otrokovem stanju in napotitvi v bolnišnico zaradi uskladitve sprejema z drugimi CF bolniki na tel. 01 522 8797.**

12. PRILOGE:

1. Antibiotiki za zdravljenje pljučnih poslabšanj pri CF
2. Eradikacijsko zdravljenje prve okužbe s *Ps. aeruginosa*
3. Zdravljenje okužbe s *Staphylococcus aureus*
4. Empirična antibiotična terapija za zdravljenje težkih pljučnih okužb
5. Preprečevanje nastanka dehidracije in izgube soli pri otroku s CF
6. Protokol pogovora s starši ob postavitvi diagnoze CF
7. Ukrepi ob alergijski reakciji pri i. v. zdravljenju na domu
8. Seznam preiskav ob rednem letnem pregledu
9. Tveganje za prenos okužbe s *Ps. aeruginosa* iz okolja
10. Preverjanje ravni tobramicina v serumu
11. Protokol zdravljenja DIOS

Priloga 1. ANTIBIOTIKI PRI ZDRAVLJENJU PLJUČNIH POSLABŠANJ PRI CISTIČNI FIBROZI

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

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

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

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

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

*linezolid - Zyvoxid tbl a 600 mg.

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

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

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

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

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

*amikacin: odmerek je odvisen od serumske koncentracije.

**cefuroksim - smernice NICE: 50-60 mg/kg na odmerek vsakih 6-8 ur pri CF (max 1,5 g/odmerek).

***ceftazidim se lahko daje tudi na 12 ur, zlasti pri zdravljenju v domačem okolju.

****ciprofloksacin: peroralno dajanje je bolj priporočljivo zaradi dobre absorpcije in nižje cene.

*****kolistin: oblika zdravila Colistimethate sodium (Colomycin®) je pripravljena za intravensko dajanje in inhalacije.

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

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

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

Priloga 2. Eradikacijsko zdravljenje prve okužbe s *Ps. aeruginosa***1. PSEUDOMONAS AERUGINOSA -PRVA OSAMITEV****1a. ERADIKACIJSKO ZDRAVLJENJE**

- **Ciprofloksacin per os** (20-40 mg/kg TT:2) **3 tedne ter**
- **Bramitob (tobramicin) inhalacije 2x dnevno 1 mesec.**

1-2 tedna po zaključku zdravljenja z Bramitobom odvezamo kontrolni sputum na patogene bakterije.

Pri 20 - 30 % otrok kljub tej terapiji eradikacija ni uspešna. Prav je, da to staršem povemo vnaprej, da se izognemo kasnejšemu razočaranju.

Če simptomi vztrajajo, je kljub negativnemu izvidu sputuma potrebno **opraviti BAL**.

BAL opravimo tudi, če ne more oddati sputuma, ampak le globoki aspirat žrela.

POZOR! Če ob prvi osamitvi poraste sluzni (mukoidni) tip *P. aeruginosa*, uvedemo Ciprofloksacin per os od 3 tedne ter 3 mesece inhalacijski antibiotik (tobramicin-kolistin-tobramicin).

Pri otrocih starih < 2 leti uvedemo 2-tedensko intravensko zdravljenje s ceftazidimom in tobramicinom že ob prvi izolaciji *Ps. aeruginosa* ne glede na tip (mukoidni/nemukoidni).

1b. NEUSPELA ERADIKACIJA

Odločitev o nadaljnjem zdravljenju potem ko prvo (eradikacijsko) zdravljenje ni bilo uspešno, je odvisna od kliničnega stanja, starosti otroka itd.

Če je otrok klinično stabilen, damo ponovno:

- **Ciprofloksacin 3 tedne ter**
- **inhalacijski antibiotik 2x dnevno 3 mesece (izmenično tobramicin-kolistin-tobramicin).**

Če otrokovo klinično stanje ni dobro, se lahko že na tej stopnji odločimo za 2 tedensko intravensko dvotirno antibiotično zdravljenje (odločitev specialista).

Prav tako se za takšno zdravljenje odločimo.

- **če eradikacija ponovno ni uspešna.** Uvedemo 2 tedensko intravensko **dvotirno antibiotično terapijo s ceftazidimom in tobramicinom**. Razmislimo tudi o dodatni uvedbi aztreonama v obliki inhalacij.

2. PSEUDOMONAS AERUGINOSA - PONOVNA RAST

2a. Če osamimo *Ps. aeruginosa* po več kot 6 mesecih kultur brez te bakterije, to smatramo kot nov izolat in VEDNO zdravimo **s ciprofloksacinom per os 3 tedne in 1 mesec z inhalacijskim tobramicinom (Bramitob inhalacijami).**

2b. Pri klinično nestabilnemu otroku uvedemo parenteralno dvotirno antibiotično terapijo (običajno s ceftazidimom in tobramicinom oz. glede na antibiogram).

INHALACIJSKI ANTIBIOTIKI:**1. TOBRAMICIN (BRAMITOB)**

- 1 amp po 300 mg
- <6 let: 1/2 amp á 300 mg/12 ur
- >6 let : 1 amp á 300 mg/12 ur
- **ali** Tobi podhaler za starejše od 6 let: 4 amp á 28 mg/12 ur.

2. COLOMYCIN

- 1 amp po 1.000.000 U
- <2 leti: 500.000 U na 12 ur
- 2–8 let: 1.000.000 U na 12 ur
- > 8 let: 2.000.000 U na 12 ur
- **ali** Colobreathe turbospin (kolomicin prašni delci) pri starosti >6 let: 2-krat 1 cps dnevno.

3. AZTREONAM (CAYSTON)

- 1 amp po 75 mg; potreben e-Flow inhalator (Altera ustnik)
- 75 g 3 x dnevno > 6 let za INTERMITENTNO uporabo (tj. vsak drugi mesec!)

4. MEROPENEM (pripravimo iz i. v. raztopine)

- 6–12 let: 125 mg 2x dnevno
- >12 let: 250 mg 2x dnevno

Priloga 3. ALGORITEM ZDRAVLJENJA OKUŽBE s *Staphylococcus aureus*

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

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

Primeri izbora antibiotikov:

Rifampicin v kombinaciji s
flukloksacilinom ali
makrolidi ali
linezolidom ali
amoksicilin+klavulansko kislino ali
klindamicinom ali
cefuroksimom

Klindamicin v kombinaciji s
flukloksacilinom ali
amoksicilin+klavulansko kislino

2. če ima težje poslabšanje: treba ga je sprejeti v bolnišnico zaradi parenteralnega zdravljenja.

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

amoksicilin s klavulansko kislino 14 dni i. v. **ALI**

meropenem + tobramycin 14 dni i. v. ter flukloksacilin per os 14 dni (odločitev specialista);

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

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

Priloga 4. EMPIRIČNA ANTIBIOTIČNA TERAPIJA ZA ZDRAVLJENJE TEŽKIH PLJUČNIH OKUŽB

Bakterija	Antibiotik	Odmerek za otroke	Stranski učinki
Po Gramu pozitivni mikroorganizmi Meticillin rezistentni St. Aureus	Vankomicin ALI Linezolid	15 mg/kg i. v./6h Če je <11 L 10 mg/kg i. v.ali per os na 8h Če je >11 L 10 mg/kg TT i. v. ali per os na 12 h	Oto/nefrotoksičen, Red man syndrome. Optična, periferna nevropatija, zavora kostnega mozga.
Po Gramu negativni mikroorganizmi Pseudomonas aeruginosa	Tobramicin ALI Amikacin ALI Colistin (colistimethate sodium) PLUS (izberi 1) Ticarcillin/ clavulanate Ceftazidime Meropenem Ciprofloxacin	10 mg/kg i. v./24 h 30 mg/kg i. v./24 h 8 mg/kg/dan razdeljeno na vsakih 8h 100 mg/kg ticarcilina/6h 50 mg/kg i. v./6 h 40 mg/i. v./8 h 15 mg/i. v. ali 20 mg/ kg per os /12 h	Oto/nefrotoksičen. Nefrotoksičen, nevrotoksičen. Slabost, bruhanje, izpuščaj hepatitis, nevtropenija. Slabost, bruhanje, izpuščaj. Slabost, bruhanje, hepatitis, nevtropenija. GI, tendinopatija, redko paroksizem.
Burkholderia cepacia complex	Meropenem PLUS (izberi 1) Ceftazidime Chloramphenicol Trimetoprim/ sulfamethoxazole Aztreonam	40 mg/ kg i. v./8 h 50 mg/kg i. v./6 h 15–20 mg/kg /6 h 4–5 mg/kg (maksimalno 240 mg trimetoprima i. v. ali per os 12/h 50 mg/kg i. v./6h	Slabost, bruhanje, hepatitis, nevtropenija. Zavora kostnega mozga. Slabost, bruhanje, hipersenzitivna. nevtropenija, serumska bolezen Slabost, bruhanje, izpuščaj
Achromobacter species	Meropenem ALI Imipenem PLUS (izberi 1) Trimetoprim/ sulfamethoxazole Ciprofloxacin Minocycline	40 mg/kg i. v./8h 15–25 mg/kg i. v./6h 4–5 mg/kg trimetoprima (maksimalno 240 mg i. v.ali per os 12/h 15/ mg i. v.ali 20 mg/kg per is 12h 2 mg/kg i. v.ali per os /12 h	Slabost, bruhanje, hepatitis Slabost, bruhanje, redko krči Slabost, bruhanje, hipersenzitivna nevtropenija Tendinopatija, redko paroksizem Slabost, bruhanje, fotosenzibilnost

Priloga 5. PREPREČEVANJE DEHIDRACIJE IN IZGUBE SOLI PRI OTROKU S CISTIČNO FIBROZO

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

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

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

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

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

Otroka s temi simptomi in znaki je potrebno čim prej sprejeti v bolnišnico in določiti stopnjo dehidracije, raven serumskih elektrolitov ter nato ukrepati skladno z ustaljenimi priporočili.

Glede dodajanja soli ni enotnih priporočil; ta so odvisna od:

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

DODAJANJE SOLI PRI OTROCIH S CF

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

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

Priloga 6. POGOVOR S STARŠI OB POSTAVITVI DIAGNOZE CISTIČNA FIBROZA PRI NJIHOVEM OTROKU

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

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

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

- Medicinska sestra predstavi delo CF-sestre, koordinacijo, vzpostavitev komunikacijskih poti.
- Poudarimo, da smo staršem in otrokom na razpolago za vprašanja preko telefona (CF-sestra) in službene elektronske pošte (sestra in zdravnik).
- Izročimo jim zloženke o CF (1–2) in povemo, da je psihologinja del skupine za CF in da se lahko pogovorijo tudi z njo.
- Predstavimo CF-skupino in načrt dela do naslednjega kontrolnega pregleda.
- Pri otrocih, mlajših od 1 leta, ob prvem pregledu še ne uvajamo inhalacij hipertonične NaCl, svetujemo pa izvajanje respiracijske fizioterapije. Naročimo jih k respiracijskemu fizioterapevtu. Napišemo naročilnico za PEP-valvulo in masator.
- Starše seznanimo s socialnimi pravicami zaradi kronične bolezni otroka in jim omogočimo pogovor s socialno delavko PeK, kadar bodo to želeli.
- Spodbujamo starše, da postavijo vprašanja.
- Na prvi naslednji kontrolni pregled jih naročimo čez en mesec, po presoji tudi prej.

Priloga 7. NAVODILA ZA RAVNANJE OB ALERGIJSKI REAKCIJI PRI INTRAVENSKEM ZDRAVLJENJU Z ANTIBIOTIKI NA DOMU

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

- Takojšnja prekinitev i. v. zdravljenja.
- Antihistaminik (npr. Flonidan 1 tbl) peroralno ter posvet z medicinsko sestro in zdravnikom na Pediatrični kliniki na tel. številki 01 522 92 92 (v času dežurne službe bo sestra poklicala dežurnega zdravnika oz. pulmologa v pripravljenosti).
- Ob hujši sistemski alergijski reakciji (rdečica kože, izpuščaj, slabost, stiskanje ali cmok v grlu, težko dihanje, bolečine v trebuhu) injekcija Epipena v mišico in čimprejšnji kontrolni pregled na Pediatrični kliniki. **Uporabe Epipena se morajo starši naučiti, preden začnejo z antibiotičnim zdravljenjem v domačem okolju.**
- V primeru življenjske ogroženosti takoj aplicirati Epipen in poklicati nujno zdravniško pomoč (112).

Priloga 8. SEZNAM PREISKAV OB REDNEM LETNEM PREGLEDU

PREISKAVE	X	Opr.	Opombe
ODVZEMI KRVI			
Hemogram, DKS (KIKKB)			
Krvni sladkor (KIKKB)			
Ionogram (KIKKB)			
Testi ledvične funkcije			
Sečnina, Kreatinin (KIKKB)			
Testi jetrne funkcije			
AST, ALT, GGT, Bilirubin, AF, Žolčne kisline (KIKKB)			
Proteini, Albumini (KIKKB)			
Vitamini in minerali			
A, E, 25(OH)D3 (KIKKB)			
Cink, Selen (KIKKB)			
Testi koagulacije			
PČ, PTČ, INR (PEK)			
OSTALO			
Serumski feritin (KIKKB)			
Cel Ig E (PEK)			
Specifični IgE in IgG na alergen Asp. fumigatus (MIKRO)			
Protitelesa za VZV (pri 6.letu)(MIKRO)			
Kri za RNA (hramba)(PEK) privolitev, spremni list / led. kopel			
HbA1C (glikiran Hb)(KIKKB)			
PULMOLOŠKE PREISKAVE			
RTG prsnega koša			
Spirometrija (>5 let)			
LCI >5 let, če FEV1 > 80% predv. vrednosti)			
3 minutni test stopanja (>10 let)			
Sputum/induciran sputum/ aspirat žrela na p.b. in glive (MIKRO)			
Sputum (ne aspirat) na netuberkulozne mikobakterije (GOLNIK)			
GASTROENTEROLOŠKE PREISKAVE			
UZ trebuha od 5. leta dalje vsaki 2 leti , razen če gastroenterolog odredi drugače.	X	Opr.	Opombe
ENDOKRINOLOŠKE PREISKAVE			
CGMS (kontinuirano merjenje glukoze) pri 10. in 14. letu ; prej ali pogosteje glede na klinično sliko (hiperglikemija, nenapredovanje na TT).			
OGTT od 11. leta dalje (oz. od 10. leta, če takrat zavrnejo CGMS) 1 x letno; _____ g glukoze (SPK, RIL)			

Priloga 8. SEZNAM PREISKAV OB REDNEM LETNEM PREGLEDU

PREISKAVE	X	Opr.	Opombe
Denzitometrija (DXA) pri 10. in 15. letu , če je Z-score >-1; Če je Z-score med -1 in -2, vsaki 2 leti ; Če je Z-score <-2 ali če je imel zlom, vsako leto . Pred 10. letom DXA le, če so prisotni dejavniki tveganja za osteoporozo.			
OSTALO			
3-dnevni prehranski dnevnik za oceno ustreznosti nadomeščanja pankreatičnih encimov			
KONZILIARNI PREGLEDI			
-gastroenterolog			
-endokrinolog (od 10. leta)			
- dietetik			
-psiholog			
-respiratorni fizioterapevt			
DMS Poučevanje staršev in otrok			
-šola inhalacijske terapije			
-šola higijene rok, higijene kašlja in bivalnega okolja			
-pogovor o tranziciji in spolni vzgoji pri mladostnikih			
VITALNE FUNKCIJE (SaO ₂ , FP; pri >3 let še RR)			
OSTALO			

Datum:

Podpis zdravnika:

Podpis medicinske sestre:

Priloga 9. TVEGANJE ZA OKUŽBO S *P. aeruginosa* IZ OKOLJA

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

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

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

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

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

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

(1) Visoko tveganje (čemu se je treba obvezno izogniti): termalna kopališča, jakuziji, bazeni za hidroterapijo, kopanje v stoječih vodah. Obstajajo nedvomni dokazi, da je v toplih bazenih z veliko aerosola nevarnost za okužbo zelo velika. Podobno tveganje velja za igranje s plastičnimi igračami v kopalni kadi/bazenu, saj se v njih stalno zadržuje vsaj manjša količina vode, ki je gojišče za ***P. aeruginosa***. Odsvetujemo tudi akvarije. Tudi v kompostu je običajno prisoten ***P. aeruginosa***, pogosto pa tudi *Aspergillus fumigatus*.

(2) Srednje tveganje (dejavnosti, ki jih otrok lahko izvaja, vendar je potrebna previdnost): vrtnarjenje, igranje v parku, zunanje športne aktivnosti. ***P. aeruginosa*** se nahaja v zemlji in pesku, vendar postane možen vir okužbe le, če si otrok namaže zemljo ali pesek po obrazu, posebej okrog nosu in ust. Otroku dovolimo igro na vrtu in v peskovniku pod pogojem, da si mora po igri skrbno očistiti roke, najbolje z razkužilom, ki ga kupimo v trgovini. Lahko pa pri vrtnarjenju nosi rokavice. Največje tveganje predstavljajo peskovniki, kjer je prisotna stoječa voda (npr. deževnica). Priporočljivo je tudi pogosto menjavanje peska v domačih peskovnikih.

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

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

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

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

Priloga 10. DOLOČANJE RAVNI TOBRAMICINA V SERUMU

Odmerki

1. Bolniki z normalno ledvično funkcijo in brez podatka o toksičnosti tobramicina dobijo odmerek 10 mg/kg TT **1x dnevno**. Maksimalni dnevni odmerek je 660 mg.
2. Bolniki z normalno ledvično funkcijo in s podatkom o toksičnosti tobramicina dobijo odmerek 8 mg/kg TT. Maksimalni dnevni odmerek je 660 mg.
3. Bolniki z okvarjeno ledvično funkcijo – potreben je posvet s farmacevtom in mikrobiologom.

Začetek zdravljenja:

Če je možno, je najbolje začeti zdravljenje s tobramicinom DOPOLDNE ali ZGODAJ POPOLDNE zaradi cirkadianega nihanja toksičnosti za ledvica. Če je bolnik sprejet zvečer in ni hudo prizadet, svetujemo počakati s prvim odmerkom do naslednjega dopoldneva. Če pa je zelo prizadet, naj dobi tobramicin takoj.

Zaradi nevarnosti za nastanek ledvične okvare je potrebno sledenje ravni tobramicina.

Najpomembnejša je raven tobramicina pred naslednjim dajanjem (t.i. *through level*).

RAVEN TOBRAMICINA DOLOČAMO 23 H PO APLIKACIJI PRVEGA ODMERKA tj. 1h pred 2. odmerkom (*through level*).

Nato redno preverjamo raven 1x tedensko. Prav tako preverjamo raven 23 h po vsaki spremembi odmerka (1h pred naslednjim odmerkom). Krvi za določitev ravni **NIKOLI ne odvajamo iz istega intravenskega dostopa preko katerega prejema zdravilo.**

Pozorni moramo biti na:

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

Interpretacija ravni tobramicina pred naslednjim dajanjem:

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

Ker je ototoksičnost dokazan stranski učinek zdravljenja z aminoglikozidi, posebej še amikacina, morajo biti starši s tem tveganjem seznanjeni. Tveganje se z uporabo acetylcisteina močno zmanjša. V nekaterih centrih starše prosijo, da podpišejo obrazec za vestne privolitve k zdravljenju.

Priloga 11. PROTOKOL OBRAVNAVE OTROKA S CF PRI SUMU NA SINDROM DISTALNE INTESTINALNE OBSTRUKCIJE (DIOS)*

Definicija: DIOS je akutna zapora distalnega dela ileuma pri bolnikih s cistično fibrozo. Pri večini je uspešno konservativno zdravljenje (96 % v multicentrični raziskavi 51 epizod pri 39 otrocih). Kirurško zdravljenje DIOS v večini primerov ni potrebno, je pa pogosto, če pride tak bolnik najprej h kirurgu, zato je pri vsakem otroku z znaki zapore črevesa nujno v obravnavo vključiti konziliarnega pediatra gastroenterologa ali pulmologa. Nujno je odlično sodelovanje z otroškim ali abdominalnim kirurgom, saj se podobno kot DIOS kažejo tudi nujna kirurška stanja, kot so invaginacija črevesa, akutno vnetje slepiča, volvulus, mehanski ileus zaradi drugega vzroka (npr. zožitev anastomoze po operaciji mekonijiškega ileusa, atrezije ali perforacije), pa tudi akutna obstipacija.

Preiskave:

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

Zdravljenje:

Delna zapora

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

Popolna zapora

- nazogastrična (ali bolje nazoduodenalna – endoskopska vstavitvev) sonda;
- zdravila:
 - **Polietilen-glikol z elektroliti** (GoLytely® – dosegljivo tudi zunaj rednega delovnika

lekarne UKC – farmacevt v pripravljenosti tel. 031 690 423) 20–40 ml/kg/h do maksimalno. 1 l/h za 8 ur ali npr. Macrolalans® 2 g/kg/dan do maksimalno. 80–100 g/dan) p.o. ali p.s.;

- če bolnik še ne bruha, lahko dobi **Gastrografin**®, kot je opisano zgoraj;
 - pri nevarnosti aspiracije je varnejša klizma z **Gastrografin**-om 100 ml, razredčeno s 4 deli vode, ki jo pod rentgenskim nadzorom daje radiolog;
 - kot alternativo lahko po premisleku še vedno uporabimo N-acetilcystein (intravenski preparat Fluimucil® 200 mg/1ml, ki pa ga dajemo enteralno (zdravilo, ki se uporablja tudi pri zastrupitvi s paracetamolom); ne Fluimucan®) 400–1500 mg po NGS/ dan
- ostalo peroralno zdravljenje ukinemo do vzpostavitve prehajanja črevesa; takrat zdravljenje (predvsem Kreon®) vrnemo;
 - z inhalacijsko terapijo nadaljujemo glede na stanje bolnika.

Po uspešni vzpostavitvi prehodnosti črevesa preverimo odmerjanje Kreona® in uvedemo redno zdravljenje s polietilen-glikolom (npr. Macrolalans®, Movicol®).

PRIPOROČENA LITERATURA

1. Ng C, Nadig T, Smyth AR, and Flume P. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2020; 26:679–84.
3. Heltshe SL, West NE, VanDevanter DR, et al., STOP Study Group. Study design considerations for the Standardized Treatment of Pulmonary Exacerbations 2 (STOP2): a trial to compare intravenous antibiotic treatment durations in CF. *Contemp Clin Trials* 2018; 64:35–40.
4. Bentley S, Castellani C, Peckham D, Shaw N. Optimizing Pharmaceutical Care in Cystic Fibrosis. European Cystic Fibrosis Society 2020.
5. Borinc BA, Brecej J, Bratanič N, Homan M, Homšak M, Jenko K, et al. Smernice za obravnavo otrok s cistično fibrozo. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 679–692.
6. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;9:CD001506. doi: 10.1002/14651858.CD001506.pub4.
7. Ratjen F, Davis SD, Stanojevic S, Kronmal RA, et al. for the SHIP Study Group. Inhaled hypertonic saline in preschool children with cystic fibrosis (SHIP): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2019;7: 802–9.
8. Stahl M, Wielpu MO, Ricklefs I et al. Preventive Inhalation of Hypertonic Saline in Infants with Cystic Fibrosis (PRESIS): A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199: 1238–48.
9. Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;3:CD001127. doi: 10.1002/14651858.CD001127.
10. Aitken ML, Bellon G, De Boeck K, Flume PA, et al; CF302 Investigators. Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an international randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 645–652.
11. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 1219–1225.
12. Elborn JS, Davies J, Mall MA, Flume PA, Plant B. Current strategies for the long-term assessment, monitoring, and management of cystic fibrosis patients treated with CFTR modulator therapy. *J Cyst Fibros* 2016: S1569–1993.
13. Griese M, Costa S, Linnemann RW, et al. Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for 24 Weeks or Longer in People with Cystic Fibrosis and One or More F508del Alleles: Interim Results of an Open-Label Phase 3 Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203: 381–5.
14. Cholon DM, Esther CR Jr, Gentzsch M. Efficacy of lumacaftor-ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis patients homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Expert Rev Precis Med Drug Dev* 2016; 1: 235–243.
15. Fajac I, De Boeck K. New horizons for cystic fibrosis treatment. *Pharmacol Ther* 2017; 170: 205–211.
16. Goralski JL, Davis SD. Improving complex medical care while awaiting next-generation CFTR potentiators and correctors: The current pipeline of therapeutics. *Pediatr Pulmonol* 2015; 50 Suppl 40: S66–73.
17. Hansen CR, Pressler T, Nielsen KG, Jensen PØ, Bjarnsholt T, Høiby N. Inflammation in *Achromobacter xylosoxidans* infected cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2010; 9: 51–58.
18. Taccetti G, Francalanci M, Pizzamiglio G et al. Cystic Fibrosis: Recent Insights into Inhaled Antibiotic Treatment and Future Perspectives. *Antibiotics* 2021, 10, 338.
19. Egan ME. Emerging Technologies for Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Restoration in all People with CF. *Pediatr Pulmonol* 2021; 56: S32–S39.

20. Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, et al. Clinical Practice Guidelines From the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers With Cystic Fibrosis. *Pediatrics* 2016; 137: e2015178, doi: 10.1542/peds.2015-1784
21. Langton Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; CD004197. doi: 10.1002/14651858.CD004197.pub4.
22. Lund-Palau H, Turnbull AR, Bush A, et al. *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis: pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches. *Expert Rev Respir Med* 2016; 10: 685-697.
23. Castellani C, Duff AJA, Bell SC et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros* 2018; 19:153-78.
24. Clinical Guidelines: Care of children with cystic fibrosis. 8th edition. Royal Brompton Hospital 2020. Dosegljivo na: www.rbht.nhs.uk/childrencf.
25. Colin A. Bronchoscopic instillation of activated rFVII to treat diffuse alveolar hemorrhage in a child. *Pediatric Pulmonology* 2010; 45: 411, doi: 10.1002/ppul.21178.
26. Garcia B, Flume PA. Pulmonary Complications of Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2019; 40:804-809.
27. Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M; ECFS. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2011; 10 Suppl 2: S24-28.
28. Erzinger S, Schuepp KG, Brooks-Wildhaber J, Devadason SG, Wildhaber JH. Facemask and aerosol delivery in vivo. *J Aerosol Med* 2007; 20: S78-83.
29. Heslet L. Successful pulmonary administration of aVII in diffuse alveolar hemorrhage. *Crit Care* 2006; 10: R177, doi: 10.1186/cc5132, 6 str.
30. Heijerman H, Westerman E, Conway S, Touw D, Döring G: consensus working group. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 295-315.
31. Houwen R, van der Doef H, Wilschanski M, et al. Defining distal intestinal obstruction syndrome (DIOS) and constipation in cystic fibrosis: a multicenter study on the incidence, characteristics and treatment of DIOS. Abstract. *Gastroenterol* 2008; 134: Suppl 1: A-229.
32. Jain K, Wainwright C, Smyth AR. Bronchoscopy-guided antimicrobial therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 1: CD009530. Doi.10.1002/14651858.CD009530.pub3.
33. Bell J, Alexander L, Carson J, et al. Nebuliser hygiene in cystic fibrosis: evidence-based recommendations. *Breathe* 2020; 16: 190328, dosegljivo na: Nebuliser hygiene in cystic fibrosis: evidence-based recommendations | European Respiratory Society (ersjournals.com), , 5.11.2021
34. Clinical Guidelines: Care of children with cystic fibrosis. 7th edition. Royal Brompton Hospital 2020. Dosegljivo na: <https://www.rbht.nhs.uk/childrencf>, 5,11,2021
35. A Guide to Aerosol Delivery Devices for Respiratory Therapists, 4th Edition American Association for Respiratory Care, 2017, dosegljivo na: <https://www.aarc.org/wp-content/uploads/2018/03/aerosol-guides-for-rtts.pdf>, 5.11.2021
36. Infection Prevention and Control Guideline for Cystic Fibrosis: 2013 Update. Saiman L, Siegel JD, Li-Puma JJ, Brown RF, et al. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, Vol. 35, No. S1, Cystic Fibrosis Foundation Guideline (August 2014), pp. S1-S67.
37. Floto RA, Olivier KN, Saiman L, Daley CL, Herrmann JL, Nick JA, Noone PG, Bilton D, Corris P, Gibson RL, Hempstead SE, Koetz K, Sabadosa KA, Sermet-Gaudelus I, Smyth AR, van Ingen J, Wallace RJ, Winthrop KL, Marshall BC, Haworth CS, U.S. Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society. U.S. Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recom-

- mendations for the management of nontuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. *Thorax*. 2016;71:i1-i22,
38. Murphy S. Respiratory medication. *Respir Nursing* 2001; 5: 81-103.
 39. O'Malley CA, VanddenBranden SL, Zheng XT, Polito AM, McColley SA. A day in life of a nebulizer: Surveillance for bacterial growth in nebulizer equipment of children with cystic fibrosis in the hospital setting. *Respiratory Care* 2007; 52: 258-262.
 40. Oerman CM, Retsch-Bogart GZ, Quittner AL et al. An 18-months study of the safety and efficacy of repeated courses of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 1121-1134.
 41. Ong T, Ramsey BW. New Therapeutic Approaches to Modulate and Correct Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator. *Pediatr Clin North Am* 2016; 63: 751-764.
 42. Proesmans M. Best practices in the treatment of early cystic fibrosis lung disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2016, doi: 10.1177/1753465816680573, 8 str.
 43. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevinek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011; 365: 1663-1672.
 44. Respiratory exacerbations. Dosegljivo na: www.cysticfibrosismedicine.com
 45. Saiman L. Infection prevention and control in cystic fibrosis. *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24: 390-395.
 46. Sawicki GS, Signorovitch JE, Zhang J, et al. Reduced mortality in cystic fibrosis patients treated with tobramycin inhalation solution. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47: 44-52.
 47. Smaldone GC, Sangwan S, Shah A. Facemask design, facial deposition, and delivered dose of nebulized aerosols. *J Aerosol Med* 2007; 20: S66-77.
 48. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, Kashirskaya N, Munck A, Ratjen F, Schwarzenberg SJ, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Taccetti G, Ullrich G, Wolfe S; European Cystic Fibrosis Society. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros* 2014;13 Suppl 1: S23-42.
 49. Standards of care and good clinical practice for the physiotherapy management of cystic fibrosis. Association of Chartered Physiotherapists in Cystic Fibrosis (ACPCF), June 2011. Dosegljivo na: http://www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/consensusdoc/Physio_standards_of_care.pdf, dos.
 50. Taccetti G, Bianchini E, Cariani L, Buzzetti R, Costantini D, Trevisan F, Zavataro L, Campana S; Italian Group for *P. aeruginosa* eradication in cystic fibrosis. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomised multicentre study comparing two different protocols. *Thorax* 2012; 67: 853-859.
 51. Tiddens H. Inhalation therapy in CF. ERS School course on cystic fibrosis 2006; 221-228.
 52. Trapnell BC, Mc Colley SA, Kissner DG et al. Fosfomycin/tobramycin for inhalation in patients with cystic fibrosis with *Pseudomonas* airway infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 171-178.
 53. Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, et al; Early *Pseudomonas* Infection Control (EPIC) Investigators. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 165: 847-856.
 54. Zobel JT, Young DC, Waters CD, Stockermann C, Ampofo K, Sherwin CMT, Spigarelli MG. Optimisation of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: I. Aztreonam and carbapenems. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47: 1147-1158.
 55. Zobel JT, Waters CD, Young DC, Stockermann C, Ampofo K, Sherwin CMT, Spigarelli MG. Optimisation of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: II. Cephalosporins and penicilins. *Pediatr Pulmonol* 2013; 48: 107-122.
 56. Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M; ECFS. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2011; 10 Suppl 2: S24-28.

57. Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros* 2011;10 Suppl 2:S29-36.
58. Debray D, Narkewicz MR, Bodewes FAJA, Colombo C, Housset C, de Jonge HR, Jonker JW, Kelly DA, Ling SC, Poynard T, Sogni P, Trauner M, Witters P, Baumann U, Wilschanski M, Verkade HJ. Cystic fibrosis-related liver disease: research challenges and future perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;65(4):443-448.
59. Lam S, Nettel-Aguirre A, Van Biervliet S, Roeb E, Sadler MD, Friedrich-Rust M, Karlas T, Kitson MT, deBruyn JCC. Transient elastography in the evaluation of cystic fibrosis-associated liver disease: systematic review and meta-analysis. *J Can Assoc Gastroenterol* 2019;2(2):71-80.
60. Schwarzenberg SJ, Hempstead SE, McDonald CM, Powers SW, Wooldridge J, Blair S, Freedman S, Harrington E, Murphy PJ, Palmer L, Schrader AE, Shiel K, Sullivan J, Wallentine M, Marshall BC, Leonard AR. Enteral tube feeding for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation evidence-informed guidelines. *J Cyst Fibros* 2016;15(6):724-735.
61. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, Robberecht E, Stern M, Strandvik B, Wolfe S, Schneider SM, Wilschanski M. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr* 2016;35(3):557-77.
62. Woestenenk JW, Castelijns SJ, van der Ent CK, Houwen RH. Nutritional intervention in patients with Cystic Fibrosis: a systematic review. *J Cyst Fibros* 2013;12(2):102-15.
63. Granados A, Chan C, Ode K, Moheet A, Moran A, Holl R. Cystic fibrosis related diabetes: Pathophysiology, screening and diagnosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2019;18:S3-S9.
64. Ode K, Chan C, Granados A, Moheet A, Moran A, Brennan A. Cystic fibrosis related diabetes: Medical management. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2019;18:S10-S18.
65. Chan C, Ode K, Granados A, Moheet A, Moran A, Hameed S. Continuous glucose monitoring in cystic fibrosis – A practical guide. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2019;18:S25-S31.
66. Moran A, Pillay K, Becker D, Granados A, Hameed S, Acerini C. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2018;19:64-74.
67. Sermet-Gaudelus I, Bianchi M, Garabédian M, Aris R, Morton A, Hardin D et al. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2011;10:S16-S23.
68. Putman M, Anabtawi A, Le T, Tangpricha V, Sermet-Gaudelus I. Cystic fibrosis bone disease treatment: Current knowledge and future directions. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2019;18:S56-S65.
69. Šmigoc Schweiger D. Obravnava otrok s pogostimi zlomi. In: Čokolič M, Komadina R, Zavrtnik A., Šeruga T. Konferenčni zbornik: Monografija VII. osteoloških dnevov z mednarodno udeležbo; 2019 Oct 11-12; Maribor, Slovenija. Osteološki dnevi (7 ; 2019 ; Maribor)

