

Dostępne online www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/pepo

Tłumaczenie/Translation
Praca pogładowa/Review

Standardy opieki Europejskiego Towarzystwa Mukowiscydozy: wytyczne i najlepsze praktyki



Alan R. Smyth^{1,*}, Scott C. Bell^{2,3}, Snezana Bojcin^{4,22}, Mandy Bryon⁵,
 Alistair Duff⁶, Patrick Flume⁷, Nataliya Kashirskaya⁸,
 Anne Munck^{9,10}, Felix Ratjen^{11,12}, Sarah Jane Schwarzenberg¹³,
 Isabelle Sermet-Gaudelus^{14,15,16}, Kevin W. Southern¹⁷,
 Giovanni Taccetti^{18,19}, Gerald Ullrich²⁰, Sue Wolfe²¹

¹ Division of Child Health, Obstetrics & Gynaecology (COG), School of Medicine, University of Nottingham, Wielka Brytania

² Department of Thoracic Medicine, The Prince Charles Hospital, Australia

³ Queensland Children's Medical Research Institute, Brisbane, Australia

⁴ Cystic Fibrosis Europe, Dania

⁵ Cystic Fibrosis Unit, Great Ormond Street Hospital for Children, Londyn, Wielka Brytania

⁶ Regional Paediatric CF Unit, The Leeds Children's Hospital, Belmont Grove, Leeds LS2 9NS, Wielka Brytania

⁷ Medical University of South Carolina, Charleston, SC, Stany Zjednoczone

⁸ Department of Cystic Fibrosis, Research Centre for Medical Genetics, RAMS, Moskwa, Rosja

⁹ Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Robert Debré, Paediatric Gastroenterology and Respiratory Department, CF Centre, Université Paris 7, 75019, Paryż, Francja

¹⁰ Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE), Francja

¹¹ Division of Respiratory Medicine, Department of Paediatrics, The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Kanada

¹² Physiology and Experimental Medicine, Research Institute, The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Kanada

¹³ Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, University of Minnesota, Amplatz Children's Hospital, Minneapolis, MN, Stany Zjednoczone

¹⁴ INSERM U1151, Francja

¹⁵ Université René Descartes, Paryż, Francja

¹⁶ Unité fonctionnelle de Mucoviscidose, Service de Pneumo-Pédiatrie, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 rue de Sèvres, 75743, Paryż, Francja

¹⁷ Department of Women's and Children's Health, University of Liverpool, Wielka Brytania

¹⁸ Institute of Child Health, Alder Hey Children's Hospital, Eaton Road, Liverpool L12 2AP, Wielka Brytania

¹⁹ Cystic Fibrosis Centre, Department of Paediatric Medicine, Anna Meyer Children's University Hospital, Florencja, Włochy

²⁰ Reutzstr. 1, 19055, Schwerin, Niemcy

DOI artykułu oryginalnego: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.010>

* Autor do korespondencji.

Adres email: Alan.Smyth@nottingham.ac.uk (A.R. Smyth).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.pepo.2016.08.014>

0031-3939/

²¹ Paediatric Cystic Fibrosis, Regional Paediatric CF Unit, The Leeds Children's Hospital, Belmont Grove, Leeds LS2 9NS, Wielka Brytania

²² Macedonian Cystic Fibrosis Association, Misko Mihajlowski 15, 1000 Skopje, Macedonia

Przedrukowano i przetłumaczono z Journal of Cystic Fibrosis 2014 (13) „European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines” s. S23-S42, Copyright 2016 za zgodą Elsevier B.V.

Reprinted and translated from Journal of Cystic Fibrosis 2014 (13) „European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines” pp S23-S42, Copyright 2016 with permission from Elsevier B.V.

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Dostępne online: 29.08.2016

Słowa kluczowe:

- mukowiscydoza
- standardy opieki
- postępowanie wielodyscyplinarne

Keywords:

- Cystic fibrosis
- Standards of care
- Multidisciplinary management

STRESZCZENIE

Specjalistyczna opieka nad chorymi na mukowiscydozę doprowadziła do znaczącej poprawy przeżycia: w ciągu ostatnich czterech dekad było ono istotnie wyższe niż wśród ogólnej populacji pacjentów w analogicznym wcześniejszym okresie. Wprowadzenie badań przesiewowych noworodków w wielu krajach Europy sprawiło, że w coraz większej liczbie ośrodków prowadzeni są pacjenci z minimalnymi zmianami płucnymi w momencie rozpoznania, którzy w efekcie mogą potencjalnie cieszyć się doskonałą jakością życia i wyższą średnią długością życia niż w przeszłości. W celu zapewnienia wysokiej jakości opieki medycznej w Europie, w 2005 roku opublikowano przełomową pracę ustanawiającą standardy opieki. Niniejszy artykuł opiera się na tamtym dokumencie, wyznaczając standardy dotyczące najlepszych praktyk dla kluczowych aspektów leczenia mukowiscydozy. Celem naszej pracy jest zapewnienie szerokiego przeglądu standardów dotyczących badań przesiewowych, diagnostyki, leczenia ograniczającego chorobę płuc, żywienia, leczenia powikłań, przeszczepienia, opieki u schyłku życia i wsparcia psychologicznego. W tabeli I umieszczono odniesienia do najnowszego konsensusu europejskiego, wytycznych i innych dokumentów zawierających kompleksowe informacje dotyczące opieki medycznej w mukowiscydozie. Mamy nadzieję, że niniejszy dokument opisujący najlepsze praktyki będzie użytecznym narzędziem dla zespołów klinicznych zarówno w krajach, w których opieka nad pacjentami z mukowiscydożą jest dopiero rozwijana, jak i tych, w których istnieją już specjalistyczne ośrodki.

Spis treści

1. Badania przesiewowe noworodków i wczesny dostęp do specjalistycznej opieki	S33
1.1. Jakie cechy populacji uzasadniają wykonywanie badań przesiewowych w kierunku mukowiscydozy u noworodków?	S34
1.2. Jakie są konieczne minimalne zasoby służby zdrowia i socjalne, aby badania przesiewowe noworodków były uzasadnionym przedsięwzięciem?	S34
1.3. Jaki jest dopuszczalny odsetek powtarzanych testów wymaganych w razie nieodpowiedniego wykonania suchej kropli krwi na każde 1000 badanych przesiewowo noworodków?	S35
1.4. Jaka jest dopuszczalna liczba fałszywie dodatnich wyników badań przesiewowych noworodków (dzieci kierowane w celu oceny klinicznej oraz wykonania próby potowej)?	S35
1.5. Jaka jest dopuszczalna liczba fałszywie ujemnych wyników badań przesiewowych noworodków (dzieci z negatywnym wynikiem badania przesiewowego, u których następnie rozpoznawana jest mukowiscydoza – opóźnione rozpoznanie)?	S35
1.6. Ile wynosi maksymalne dopuszczalne opóźnienie pomiędzy wykonaniem badania potu a wydaniem jego wyników rodzinie?	S35
1.7. Ile wynosi maksymalny dopuszczalny wiek dziecka w momencie pierwszego badania przez specjalistyczny zespół po zdiagnozowaniu mukowiscydozy na podstawie badania przesiewowego noworodka?	S35
1.8. Jakie jest dopuszczalne minimum informacji udzielanych rodzinom dziecka, u którego na podstawie badań przesiewowych stwierdzono nosicielstwo mutacji genu CFTR powodującej mukowiscydozę?	S35
1.9. Jakie są minimalne dopuszczalne standardy przekazywania rodzinie informacji o diagnozie mukowiscydozy po przeprowadzeniu badań przesiewowych?	S35
1.10. Jakie są minimalne dopuszczalne standardy rozpoznawania i opieki nad noworodkami z niejednoznacznym wynikiem badania przesiewowego?	S35

2.	Rozpoznanie	S36
2.1.	Jakie są minimalne wymagania umożliwiające diagnostykę mukowiscydozy? [5, 6]	S36
2.2.	Jakie są kryteria diagnostyczne mukowiscydozy? [5-7]	S36
2.3.	Jakie minimalne standardy muszą spełniać laboratoria wykonujące próbę potową? [8]	S36
2.4.	Jakie są diagnostyczne standardy próby potowej? [9]	S36
2.5.	Jakie minimalne standardy muszą spełniać laboratoria wykonujące analizę mutacji CFTR? [10]	S36
2.6.	Czym jest mutacja wywołująca mukowiscydozę? [10]	S37
2.7.	Jakie są minimalne dopuszczalne standardy przekazywania informacji o diagnozie mukowiscydozy objawowemu pacjentowi? [2]	S37
2.8.	Jakie są minimalne standardy opieki i kontroli dla nowo zdiagnozowanych pacjentów? [5]	S37
2.9.	Jakie są minimalne standardy opieki i kontroli dla pacjentów z objawami sugerującymi mukowiscydozę i pośrednimi wartościami chlorków w pocie? [5, 6]	S37
2.10.	Czy u pacjentów z niepewnym rozpoznaniem należy wykonać biologiczne próby CFTR? (pomiar różnicy potencjałów w nosie, badanie elektrofizjologiczne jelit)? [11]	S37
3.	Zapobieganie progresji choroby płuc poprzez zapewnienie wszystkim pacjentom dostępu do leczenia o udowodnionej skuteczności	S37
3.1.	Czy należy leczyć pierwotne lub pierwsze zakażenie bakteryjne <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ?	S38
3.2.	Jak należy leczyć przewlekłe zakażenie bakteryjne <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ?	S38
3.3.	Czy wskazana jest ciągła podtrzymująca antybiotykoterapia ukierunkowana na inne szczepy bakterii?	S38
3.4.	Czy wskazane jest stosowanie profilaktyki przeciwbakteryjnej?	S38
3.5.	Czy fizjoterapia jest kluczową składową przewlekłej terapii podtrzymującej i czy któraś z metod oczyszczania dróg oddechowych wykazuje wyższość wobec innych metod?	S38
3.6.	Jakie są istotne elementy leczenia pacjentów podczas epizodów klinicznego pogorszenia ich stanu?	S38
3.7.	Jakiego typu przewlekłe leczenie podtrzymujące jest zalecane w celu utrzymania zdrowia płuc?	S39
3.7.1.	Leki mukolityczne	S39
3.7.2.	Leki nawilżające	S39
3.7.3.	Antybiotykoterapia	S39
3.7.4.	Makrolidy	S39
3.8.	Czy zapalenie dróg oddechowych jest leczone w ramach przewlekłej terapii podtrzymującej i w jaki sposób powinno być leczone?	S40
3.9.	Modulatory CFTR — jakie są możliwości leczenia przyczyny mukowiscydozy?	S40
3.10.	Jak należy leczyć zakażenia grzybicze oraz ciężką/nawracającą alergiczną aspergilozę oskrzelowo-płucną (AAOP)?	S40
3.11.	W jaki sposób należy monitorować chorobę płuc?	S40
4.	Optymalne żywienie i leczenie metabolicznych powikłań mukowiscydozy	S41
4.1.	Jakie są cele stosowania diety u chorych na mukowiscydozę?	S41
4.2.	W jaki sposób należy monitorować stan odżywienia w ramach rutynowej opieki?	S41
4.3.	Jak zdiagnozować zewnątrzwydzielniczą niewydolność trzustki i właściwie dobrać substytucję enzymatyczną?	S41
4.4.	Jakie są główne strategie dotyczące profilaktycznego wspomaganie odżywiania?	S41
4.5.	Jakie czynniki powinny być oceniane u pacjentów z niedoborem wzrostu?	S41
4.6.	Jakie istnieją opcje interwencyjnego wspomaganie odżywiania?	S41
4.7.	Kiedy i w jaki sposób należy przeprowadzać badania przesiewowe w kierunku cukrzycy?	S42
4.8.	Jakie są standardy postępowania w cukrzycy związanej z mukowiscydożą?	S42
4.9.	Czy należy wykonywać badania przesiewowe w kierunku chorób kości związanych z mukowiscydożą, a jeżeli tak, to w jaki sposób, oraz jakie czynniki są istotne w zapobieganiu zmniejszonej gęstości mineralnej kości?	S42
4.10.	Jakie są standardy postępowania w przypadku zmniejszonej gęstości mineralnej kości?	S42
5.	Leczenie powikłań mukowiscydozy skutecznie i we właściwym czasie	S42
5.1.	Powikłania płucne	S42
5.1.1.	Jaki jest najlepszy sposób leczenia odmy opłucnowej u chorych na mukowiscydozę?	S42
5.1.2.	Jaki jest najlepszy sposób leczenia krwiopłucia u chorych na mukowiscydozę?	S43
5.1.3.	Jaki jest najlepszy sposób leczenia niewydolności oddechowej u chorych na mukowiscydozę?	S43
5.2.	Powikłania dotyczące wątroby i trzustki	S43
5.2.1.	Jaki jest najlepszy sposób leczenia chorób wątroby u chorych na mukowiscydozę?	S43
5.2.2.	Jaki jest najlepszy sposób leczenia kamicy dróg żółciowych u chorych na mukowiscydozę?	S43
5.2.3.	Jaki jest najlepszy sposób leczenia zapalenia trzustki u chorych na mukowiscydozę?	S43
5.3.	Powikłania żołądkowo-jelitowe	S43
5.3.1.	Jaki jest najlepszy sposób leczenia refluksu żołądkowo-przełykowego u chorych na mukowiscydozę?	S43
5.3.2.	Jaki jest najlepszy sposób leczenia zaparc u chorych na mukowiscydozę?	S43

5.3.3.	Jaki jest najlepszy sposób rozpoznania i leczenia zespołu dystalnej niedrożności jelit?	S44
5.3.4.	Jaki jest najlepszy sposób zapobiegania kolonopatii włókniejącej?	S44
5.3.5.	Jaki jest najlepszy sposób leczenia torbieli śluzowej wyrostka robaczkowego?	S44
5.3.6.	Jaki jest najlepszy sposób leczenia zespołu jelitowego przerostu bakteryjnego u chorych na mukowiscydozę?	S44
5.3.7.	Jaki jest najlepszy sposób leczenia niedrożności smólkowej u chorych na mukowiscydozę?	S44
5.4.	Inne powikłania	S44
5.4.1.	Jaki jest najlepszy sposób leczenia toksyczności lekowej?	S44
5.4.2.	Jaki jest najlepszy sposób leczenia kamicy nerkowej u chorych na mukowiscydozę?	S44
5.4.3.	Jaki jest najlepszy sposób leczenia artropatii u chorych na mukowiscydozę?	S44
5.4.4.	Jaki jest najlepszy sposób leczenia chorób zatok u chorych na mukowiscydozę?	S44
5.4.5.	Jaki jest najlepszy sposób leczenia chorób alergicznych u chorych na mukowiscydozę?	S45
5.4.6.	Jaki jest najlepszy sposób unikania powikłań wynikających z przewlekłego cewnikowania żył u chorych na mukowiscydozę?	S45
5.4.7.	W jaki sposób należy podchodzić do tematu ciąży u pacjentek z mukowiscydozą?	S45
5.4.8.	W jaki sposób należy podchodzić do tematu niepłodności u chorych na mukowiscydozę?	S45
6.	Przeszczerpienie i właściwa opieka u schyłku życia	S45
6.1.	Podsumowanie	S45
6.2.	Pytania	S45
6.2.1.	Jakie są istotne czynniki dotyczące odpowiedniego momentu wpisania chorego na mukowiscydozę na listę oczekujących na przeszczepienie płuc?	S45
6.2.2.	Jakie czynniki kliniczne zwiększają ryzyko śmierci w oczekiwaniu na przeszczepienie płuc?	S46
6.2.3.	Jakie istotne zmienne dotyczące pacjenta mogą uniemożliwić kwalifikację do przeszczepienia płuc w mukowiscydozie?	S46
6.2.4.	Jakie powikłania związane z mukowiscydozą należy przede wszystkim wziąć pod uwagę przed przeszczepieniem płuc?	S46
6.2.5.	W jakich warunkach należy rozważać inwazyjną wentylację u chorych na mukowiscydozę?	S46
6.2.6.	Jakie procedury medyczne są istotne w paliatywnej opiece nad pacjentami z mukowiscydozą?	S47
6.2.7.	Jakie czynniki są istotne przy podejmowaniu decyzji dotyczącej miejsca udzielania świadczeń medycznych osobie umierającej z powodu mukowiscydozy?	S47
6.2.8.	W jaki sposób leczyć powikłania charakterystyczne dla mukowiscydozy w okresie po przeszczepieniu płuc?	S47
7.	Wsparcie psychologiczne	S47
7.1.	Jakie są główne elementy wsparcia rodziców w pierwszym roku po diagnozie?	S47
7.2.	Międzynarodowe badanie dotyczące epidemiologii depresji i lęku (TIDES)	S48
7.3.	W jaki sposób wspierać odporność psychiczną w kluczowych momentach choroby i radzić sobie ze związaną z nimi potencjalną psychologiczną bezradnością?	S48
7.4.	Jakie są kluczowe składowe związane z zapewnieniem przestrzegania zaleceń – zwłaszcza w odniesieniu do aerzoloterapii?	S48
7.5.	Jakie są główne składowe wsparcia pacjentów, u których choroba rozpoznawana jest w okresie dojrzewania/dorosłości?	S48
7.6.	Wpływ zaburzeń odżywiania i postrzegania swojego ciała u pacjentów na leczenie i rokowanie. W jaki sposób należy postępować w takich przypadkach?	S49
7.7.	W jaki sposób należy podchodzić do kluczowych psychologicznych aspektów dorosłości i starzenia się z mukowiscydozą?	S49
7.8.	Jakie są główne aspekty szkolenia i wspierania zespołów wielodyscyplinarnych w odniesieniu do rozwijania umiejętności psychospołecznych?	S49
	Konflikt interesu/Conflict of interest	S49
	Piśmiennictwo/References	S50

1. Badania przesiewowe noworodków i wczesny dostęp do specjalistycznej opieki

Kevin W. Southern (UK), Anne Munck (F), Nataliya Kashirskaya (Rus), Grupa Robocza Badań Przesiewowych Noworodków ECFS (Komitet Główny)

Dostępne są oczywiste dowody wspierające zasadność prowadzenia badań przesiewowych w kierunku mukowiscydozy (cystic fibrosis; CF). Wczesna identyfikacja stanowi

podstawę dla późniejszego leczenia i zapobiega opóźnionej diagnozie, która dotknęła w przeszłości tak wiele rodzin [1]. W celu uniknięcia potencjalnych negatywnych skutków należy opracowywać protokoły w zależności od kręgu kulturowego i genetyki CFTR danej populacji. Należy zapoznać się z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Mukowiscydozy (ECFS) dotyczącymi badań przesiewowych noworodków oraz leczenia małych dzieci z mukowiscydozą rozpoznaną na podstawie testu przesiewowego [2, 3].

Tabela I – Komunikaty z konsensusu europejskiego, wytycznych i dokumentów przedstawiających stanowisko
Table I European consensus statements, guidelines or position papers

Główny autor i tematyka	Konsensus (C), wytyczne (G) lub stanowisko (P)	Adres strony internetowej
Badania przesiewowe		
Castellani C [118]	Punkty odniesienia dotyczące badań przesiewowych w kierunku nosicielstwa mukowiscydozy: konsensus europejski (C)	http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199310000275
Castellani C [2]	Badania przesiewowe noworodków w kierunku mukowiscydozy: europejskie wytyczne najlepszej praktyki (G)	https://www.ecfs.eu/files/webfm/webfiles/File/documents/Castellani_2009_Journal-of-Cystic-Fibrosis.pdf
Sermet-Gaudelus I [3]	Wytyczne wczesnego leczenia noworodków z rozpoznaniem mukowiscydozy postawioną na podstawie badania przesiewowego (G)	http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199310000652
Rozpoznanie		
Mayell SJ [4]	Europejski konsensus dotyczący oceny i leczenia noworodków z niepewnym rozpoznaniem mukowiscydozy na podstawie badania przesiewowego (C)	http://www.elsevier.com/_data/promis_misc/JCF8.pdf
Castellani C [10]	Konsensus dotyczący stosowania i interpretacji analizy mutacji wywołujących mukowiscydozę w praktyce klinicznej (C)	http://www.elsevier.com/_data/promis_misc/JCF7.pdf
Bombieri C [119]	Zalecenia dotyczące klasyfikacji chorób jako zaburzeń związanych z mutacją CFTR (G)	https://www.ecfs.eu/files/webfm/webfiles/File/documents/JCF%20Articles/JCF10_Sup2_S86_S102.pdf
Zapobieganie postępowi choroby płuc		
Döring G [120]	Wczesna interwencja i zapobieganie chorobom płuc w mukowiscydozie: europejski konsensus (C)	http://www.elsevier.com/_data/promis_misc/2004.pdf
Optymalne żywienie i leczenie powikłań metabolicznych		
Sinaasappel M [49]	Żywienie chorych na mukowiscydozę: europejski konsensus (C)	http://www.elsevier.com/_data/promis_misc/2002.pdf
Sermet-Gaudelus I [61]	Europejskie wytyczne dotyczące mineralizacji kości w mukowiscydozie (G)	https://www.ecfs.eu/files/webfm/webfiles/File/documents/JCF%20Articles/JCF10_Sup2_S16_S23.pdf
Leczenie powikłań		
Döring G [31]	Leczenie zakażeń płucnych u chorych na mukowiscydozę: obecne i przyszłe kierunki (P)	https://www.ecfs.eu/ecfs-standards-care/references
Colombo C [77]	Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia dystalnej niedrożności jelit u chorych na mukowiscydozę (G)	https://www.ecfs.eu/files/webfm/webfiles/File/documents/JCF%20Articles/JCF10_Sup2_S24_S28.pdf
Debray D [68]	Wytyczne najlepszej praktyki dotyczące diagnostyki i leczenia chorób wątroby związanych z mukowiscydożą (G)	https://www.ecfs.eu/files/webfm/webfiles/File/documents/JCF%20Articles/JCF10_Sup2_S29_S36.pdf
Heijerman HJ [121]	Leki wziewne i inhalatory do stosowania w chorobach płuc u chorych na mukowiscydozę: europejski konsensus (C)	https://www.ecfs.eu/files/webfm/webfiles/File/documents/JCF_article.pdf
Edenborough F [55]	Wytyczne dotyczące prowadzenia ciąży u kobiet chorych na mukowiscydozę (G)	https://www.ecfs.eu/files/webfm/webfiles/File/documents/Pregnancy.pdf
Przeszczepienie i schyłek życia		
Hirche T [86]	Praktyczne wytyczne: przeszczepienie płuc u chorych na mukowiscydozę (G)	http://dx.doi.org/10.1155/2014/621342
Sands D [87]	Opieka u schyłku życia chorych na mukowiscydozę (G)	https://www.ecfs.eu/files/webfm/webfiles/File/documents/JCF%20Articles/JCF10_Sup2_S37_S44.pdf
Wsparcie psychologiczne		
Nobili R [108]	Przewodnie zasady postępowania dotyczące istotnych aspektów psychologicznych w zespole specjalistycznym: podejście interdyscyplinarne (G)	https://www.ecfs.eu/files/webfm/webfiles/File/documents/JCF%20Articles/JCF10_Sup2_S45_S52.pdf

1.1. Jakie cechy populacji uzasadniają wykonywanie badań przesiewowych w kierunku mukowiscydozy u noworodków?

Organy odpowiedzialne za ochronę zdrowia powinny ocenić stosunek korzyści do ryzyka dla badań przesiewowych w kierunku mukowiscydozy u noworodków w danej populacji. Jeżeli częstość występowania mukowiscydozy jest niższa niż 1/7000 urodzeń, należy dokładnie rozważyć uzasadnienie dla stosowania badań przesiewowych u noworodków. Stoso-

wany protokół badań musi charakteryzować się możliwie najmniejszym negatywnym wpływem na populację.

1.2. Jakie są konieczne minimalne zasoby służby zdrowia i socjalne, aby badania przesiewowe noworodków były uzasadnionym przedsięwzięciem?

Noworodkom, u których mukowiscydoza zostanie rozpoznana na podstawie badania przesiewowego, zapewnić należy szybki dostęp do specjalistycznej opieki, spełniającej

standardy ECFS. Program badań przesiewowych może być mechanizmem pozwalającym na lepszą organizację opieki poprzez bezpośrednie kierowanie noworodków do specjalistycznych jednostek zajmujących się leczeniem mukowiscydozy. Kraje o ograniczonych zasobach powinny rozważyć przeprowadzenie badania pilotażowego w celu oceny zasadności stosowania badań przesiewowych oraz stosowności zasad kierowania nowo zdiagnozowanych pacjentów w danej populacji.

1.3. Jaki jest dopuszczalny odsetek powtarzanych testów wymaganych w razie nieodpowiedniego wykonania suchej kropli krwi na każde 1000 badanych przesiewowo noworodków?

Odsetek wniosków o powtórzenie testu suchej kropli krwi powinna być monitorowana i wynosić mniej niż 0,5%. Niedopuszczalne jest powtarzanie większej liczby testów niż 20 na 1000 noworodków (2%).

1.4. Jaka jest dopuszczalna liczba fałszywie dodatnich wyników badań przesiewowych noworodków (dzieci kierowane w celu oceny klinicznej oraz wykonania próby potowej)?

Programy badań powinny dążyć do dodatniej wartości predykcyjnej wynoszącej minimum 0,3 (wartość predykcyjna dodatnia – *positive predictive value*; PPV – to liczba noworodków z prawdziwie dodatnimi wynikami badań przesiewowych podzielona przez całkowitą ilość dodatnich wyników).

1.5. Jaka jest dopuszczalna liczba fałszywie ujemnych wyników badań przesiewowych noworodków (dzieci z negatywnym wynikiem badania przesiewowego, u których następnie rozpoznawana jest mukowiscydoza – opóźnione rozpoznanie)?

Programy badań powinny dążyć do czułości wynoszącej minimum 95%. Czułość to liczba prawdziwie dodatnich wyników badań przesiewowych, wyrażona jako odsetek w całkowitej populacji z mukowiscydozą (suma prawdziwie dodatnich i fałszywie ujemnych). Należy wdrożyć mechanizmy mające na celu zbieranie miarodajnych, długoterminowych danych dotyczących wyników fałszywie ujemnych.

1.6. Ile wynosi maksymalne dopuszczalne opóźnienie pomiędzy wykonaniem badania potu a wydaniem jego wyników rodzinie?

Próba potowa powinna zostać zinterpretowana niezwłocznie, a wyniki powinny zostać wydane rodzinie jeszcze tego samego dnia.

1.7. Ile wynosi maksymalny dopuszczalny wiek dziecka w momencie pierwszego badania przez specjalistyczny zespół po zdiagnozowaniu mukowiscydozy na podstawie badania przesiewowego noworodka?

Większość noworodków z potwierdzoną diagnozą po wykonaniu testu przesiewowego powinna być zbadana przez specjalistę w dziedzinie mukowiscydozy po 35 dniach i nie

później niż 58 dni po urodzeniu. Programy, w których stale dochodzi do przekroczenia tych ram, powinny zostać zweryfikowane – konieczne może być rozważenie zmiany strategii.

1.8. Jakie jest dopuszczalne minimum informacji udzielanych rodzinom dziecka, u którego na podstawie badań przesiewowych stwierdzono nosicielstwo mutacji genu CFTR powodującej mukowiscydozę?

a) Rodzina powinna otrzymać ustną informację na temat wyniku. Wynik należy wydać rodzinie również w formie pisemnej, by był dostępny w przyszłości. Informacja o wyniku powinna także zostać przesłana do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej.

b) Informacja przekazywana rodzinie musi zawierać jasne komunikaty:

Dziecko nie choruje na mukowiscydozę.

lub

Dziecko jest zdrowym nosicielem.

Kolejne ciąży tej pary nie są wolne od ryzyka wystąpienia mukowiscydozy, rodzice mogą rozważyć poradnictwo genetyczne.

Istnieją następstwa, które mogą wpłynąć na decyzje dotyczące planów rozrodczych dalszych członków rodziny oraz samego dziecka, gdy osiągnie wiek rozrodczy.

1.9. Jakie są minimalne dopuszczalne standardy przekazywania rodzinie informacji o diagnozie mukowiscydozy po przeprowadzeniu badań przesiewowych?

a) Specjalista w dziedzinie mukowiscydozy powinien osobiście omówić wynik z rodzicami dziecka.

b) Rodzina powinna otrzymać pisemną informację, z którą będzie można zapoznać się po konsultacji. Informacja o wyniku powinna także zostać przesłana do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej.

c) Rodzina musi mieć świadomość krótko- i długoterminowych planów, związanych z leczeniem dziecka.

1.10. Jakie są minimalne dopuszczalne standardy rozpoznawania i opieki nad noworodkami z niejednoznacznym¹ wynikiem badania przesiewowego?

a) Dziecko powinno zostać zbadane przez specjalistę z zakresu mukowiscydozy.

b) Może się to odbywać w specjalistycznej klinice zajmującej się leczeniem mukowiscydozy bądź w innym ośrodku – zależnie od lokalnych możliwości.

c) Należy przeprowadzić rozszerzone sekwencjonowanie genomowe w przypadkach, w których wykryto jedną mutację lub nie wykryto mutacji.

d) Próba potowa powinna zostać powtórzona w ośrodku o dużym doświadczeniu (> 150 prób potowych rocznie);

¹ Definicja: noworodek z kilkukrotnymi pośrednimi wynikami próby potowej lub noworodek z dwoma mutacjami genu CFTR (z których jedna ma niepewne przełożenie na fenotyp) i prawidłowym lub pośrednim wynikiem próby potowej. Pośredni wynik próby potowej to zawartość chlorków w pocie pomiędzy 30 a 59 mmol/L [4].

należy również wykonać pomiar chlorków w pocie przy użyciu standardowej metody.

- e) Rodzina powinna otrzymać jasno sformułowaną ustną i pisemną informację dotyczącą dziecka. Rodzina powinna mieć świadomość, czego należy się spodziewać w odniesieniu do progresji choroby i możliwych objawów. Informacje powinny także zostać przesłane do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej.

2. Rozpoznanie

Isabelle Sermet-Gaudelus (F), Kevin W. Southern (UK), Nataliya Kashirskaya (Rus)

Konieczne jest utrzymywanie wysokich standardów w diagnostyce mukowiscydozy. Potwierdzenie rozpoznania jest wymagane nie tylko u dzieci i dorosłych, u których stwierdza się kliniczne cechy tej choroby, ale również u noworodków z pozytywnym wynikiem badania przesiewowego lub z dodatnim wywiadem rodzinnym. Poniższe informacje odnoszą się do diagnostyki poza badaniem przesiewowym.

2.1. Jakie są minimalne wymagania umożliwiające diagnostykę mukowiscydozy? [5, 6]

- Możliwość przeprowadzenia badania potu odpowiadającego niżej wymienionym standardom.
- Możliwość przeprowadzenia badań genetycznych pod kątem najważniejszego panelu dla danej populacji. W razie potrzeby należy mieć zapewniony również dostęp do rozszerzonej analizy sekwencji eksonów.
- Dostęp do środków pozwalających na ocenę kliniczną, w tym ocenę układu oddechowego (posiewy z dróg oddechowych w kierunku patogenów związanych z mukowiscydozą, odpowiednie dla wieku badania czynnościowe i obrazowe układu oddechowego), nieinwazyjna diagnostyka zewnętrznydzielnicy trzustki oraz badanie nasienia u dorosłych pacjentów płci męskiej.

2.2. Jakie są kryteria diagnostyczne mukowiscydozy? [5-7]

Stężenie anionów chlorkowych w pocie powyżej 59 mmol/L i/lub

Wykrycie mutacji w obu allelach (trans) genu CFTR² i

W momencie urodzenia (lub kliniczne) cechy, takie jak (lecz nie wyłącznie): rozlane rozstrzenie oskrzeli; dodatni wynik posiewu płwociny w kierunku patogenów związanych z mukowiscydozą (zwłaszcza *P. aeruginosa*); zewnętrznydzielnicy niewydolność trzustki; zespół utraty soli; azoospermia obstrukcyjna (u pacjentów płci męskiej).

2.3. Jakie minimalne standardy muszą spełniać laboratoria wykonujące próbę potową? [8]

- Zbiórka potu przeprowadzana przez doświadczony personel (co najmniej 150 badań rocznie) zgodnie z krajowymi lub międzynarodowymi wytycznymi i podlegająca regularnej (co najmniej raz w roku) weryfikacji wzajemnej. Wewnętrzna ocena jakości (zwykle trzy próbki) analizy potu z wartościami chlorków w przedziale zgodności przed każdą próbką.
- Stosowanie komercyjnie dostępnego sprzętu zatwierdzonego do użytku diagnostycznego.
- Regularne zewnętrzne zapewnienie jakości analitów, zgodnie z krajowymi wytycznymi.

2.4. Jakie są diagnostyczne standardy próby potowej? [9]

- Ilość potu powinna wskazywać na odpowiednią jego produkcję (15 µL dla systemu MacroductTM).
- Stężenie chlorków w pocie powyżej 59 mmol/L spełnia kryteria rozpoznania mukowiscydozy. Stężenie chlorków w pocie poniżej 30 mmol/L w pierwszych sześciu miesiącach życia czyni diagnozę mukowiscydozy mało prawdopodobną. Nie istnieje międzynarodowy konsensus co do dolnej wartości granicznej po tym wieku, pojawiały się sugestie określające ją na poziomie 30 lub 40 mmol/L.
- U pacjentów, u których stwierdzono graniczne stężenie chlorków w pocie, należy wykonać powtórne badanie oraz skierować ich do dalszej diagnostyki w ramach specjalistycznego ośrodka, w tym pogłębionej oceny klinicznej oraz rozszerzonej analizy mutacji w genie CFTR [9, 10].

2.5. Jakie minimalne standardy muszą spełniać laboratoria wykonujące analizę mutacji CFTR? [10]

- Laboratorium powinno mieć możliwość przeprowadzenia badań DNA z użyciem suchej kropli krwi, pełnej krwi (EDTA) i wymazu z policzka.
- Próbki powinny być analizowane co najmniej raz w tygodniu w celu uniknięcia istotnych opóźnień w diagnostyce.
- Laboratorium powinno brać udział w szkoleniach z zakresu zewnętrznego zapewniania jakości z co najmniej corocznym certyfikowaniem.
- Główne laboratorium powinno mieć możliwość wykonania ograniczonego panelu mutacji CFTR jako punktu wyjścia dla dalszej diagnostyki, jeśli rozpoznaje co najmniej jeden zmutowany allel u ponad 90% chorych na mukowiscydozę w lokalnej populacji.
- W przypadku stwierdzenia tylko jednej mutacji, rozszerzona analiza sekwencji eksonów (sekwencjonowanie DNA) powinna być dostępna w ramach laboratorium głównego lub drugorzędowego.
- Efekty patogenne wariantów stwierdzonych za pomocą sekwencjonowania DNA powinny zostać potwierdzone w bazie danych CFTR2.org. Nowe mutacje lub warianty powinny być zgłaszane do baz danych specyficznych dla locus (takich jak CFTR1 <http://www.genet.sickkids.on.ca/app>) w celu ułatwienia przyszłej interpretacji wariantów o niejasnym znaczeniu klinicznym.

² Zgodnie z bazą danych CFTR-2, termin „mutacja” jest synonimem określenia „wariant patogeny” (<http://www.cftr2.org>).

2.6. Czym jest mutacja wywołująca mukowiscydozę? [10]

- Jako że mukowiscydoza jest chorobą autosomalną recesywną, diagnoza jest uzasadniona u pacjentów mających dwie mutacje wywołujące (sklasyfikowane w bazie danych CFTR-2) w pozycji trans (tj. jedną na każdym z dwóch chromosomów homologicznych). Jednakże nieobecność dwóch mutacji wywołujących mukowiscydozę po rozszerzonym badaniu DNA przy obecności innych typowych objawów klinicznych lub cech laboratoryjnych choroby lub przy nieprawidłowym wyniku prób biologicznych dla CFTR (patrz niżej) nie wyklucza rozpoznania mukowiscydozy.
- Pacjenci ze stwierdzonymi „mutacjami o różnych konsekwencjach” wymagają dalszej diagnostyki w specjalistycznym ośrodku leczenia mukowiscydozy.

2.7. Jakie są minimalne dopuszczalne standardy przekazywania informacji o diagnozie mukowiscydozy objawowemu pacjentowi? [2]

- Dodatni wynik testu diagnostycznego w kierunku mukowiscydozy powinien zostać niezwłocznie przekazany pacjentowi (najlepiej w ciągu 24 godzin).
- Pacjent lub rodzice/opiekunowie powinni otrzymać jasną ustną i pisemną informację dotyczącą choroby, powinni również otrzymać dostęp do serwisów elektronicznych o tematyce mukowiscydozy od przedstawicieli opieki medycznej/krajowej organizacji pacjentów. Należy także przekazać pacjentowi/rodzinie dane kontaktowe do odpowiedniego ośrodka specjalistycznego (zgodnie z zasadami postępowania dla nowo zdiagnozowanych chorych na mukowiscydozę w danym kraju).
- Należy zaproponować poradnictwo genetyczne oraz przekazać dane kontaktowe do jednostek świadczących usługi z zakresu genetyki klinicznej. Umożliwi to zapobieganie wystąpieniu kolejnych przypadków mukowiscydozy w narażonych rodzinach, a także u ich krewnych, u których ryzyko wystąpienia choroby może być podwyższone.
- Należy zaplanować wczesną wizytę kontrolną w celu oceny znajomości tematyki dotyczącej choroby (nie później niż po tygodniu) oraz przekazać dane kontaktowe do specjalistycznego ośrodka zajmującego się leczeniem mukowiscydozy.
- Pacjentom lub rodzicom/opiekunom należy polecić wiarygodne źródła informacji, ze szczególnym uwzględnieniem Internetu.
- Podczas pierwszego spotkania diagnostycznego pacjentom oraz rodzicom/opiekunom należy przedstawić plan dalszej opieki klinicznej i leczenia.

2.8. Jakie są minimalne standardy opieki i kontroli dla nowo zdiagnozowanych pacjentów? [5]

Pacjent, u którego zdiagnozowano mukowiscydozę, powinien niezwłocznie zostać objęty opieką specjalistycznego ośrodka, mającego możliwość zapewnienia wielodyscyplinarnej opieki zgodnie z wytycznymi i standardami ECFS.

2.9. Jakie są minimalne standardy opieki i kontroli dla pacjentów z objawami sugerującymi mukowiscydozę i pośrednimi wartościami chlorków w pocie? [5, 6]

- Pacjent, u którego istnieje podejrzenie mukowiscydozy oraz u którego stwierdzono pośrednie wartości stężenia chlorków w pocie i zidentyfikowano tylko jedną lub brak mutacji CFTR, powinien zostać objęty opieką specjalistycznego ośrodka leczącego mukowiscydozę w celu właściwej ewaluacji. Istotne jest zapewnienie takim pacjentom długoterminowej opieki. Wizyty kontrolne mogą odbywać się w innym ośrodku, jednak pod warunkiem stałej współpracy z ośrodkiem specjalistycznym.
- Badania dodatkowe mogą być pomocne w potwierdzeniu diagnozy mukowiscydozy poprzez stwierdzenie choroby kolejnego narządu, na przykład niewydolności trzustki (elastaza trzustkowa w kale), wrodzonego braku nasieniowodów u pacjentów płci męskiej, zająęcia płuc lub zatok lub stwierdzenie defektu kanałów jonowych (patrz sekcja 2.10).
- Pacjentów takich należy dokładnie monitorować pod kątem rozwoju powikłań oraz w celu włączenia odpowiedniego leczenia.

2.10. Czy u pacjentów z niepewnym rozpoznaniem należy wykonać biologiczne próby CFTR? (pomiar różnicy potencjałów w nosie, badanie elektrofizjologiczne jelit)? [11]

W przypadkach wątpliwych stan pacjentów powinien zostać oceniony przez specjalistę z zakresu mukowiscydozy. W przypadkach, w których stwierdzono pośrednie stężenie anionów chlorkowych w pocie, należy w razie dostępności wykonać dodatkowe badania elektrofizjologiczne (pomiar przeznablonkowej różnicy potencjałów w przewodach nosa lub pomiar przepływu jonów chlorkowych przez monowarstwę komórek nabłonkowych końcowego odcinka jelita grubego [intersinal current measurement; ICM]). (Badanie niewykonywane w Polsce – przyp. tłum.)

3. Zapobieganie progresji choroby płuc poprzez zapewnienie wszystkim pacjentom dostępu do leczenia o udowodnionej skuteczności

Felix Ratjen (Can), Patrick Flume (USA), Alan Smyth (UK)

Średnia długość życia chorych na mukowiscydozę uległa znaczącemu wydłużeniu w ostatnich czterech dekadach [12]. Nadal jednak większość pacjentów umiera z powodu niewydolności oddechowej [13], a zatem spowolnienie progresji choroby płuc jest głównym celem leczenia w mukowiscydozie. Mutacja leżąca u podstawy tej choroby prowadzi do upośledzenia klirensu śluzowo-rzęskowego, co w efekcie powoduje zatykanie przewodów wyprowadzających przez gęsty śluz i wtórne infekcje patogenami, takimi jak *Staphylococcus aureus* i *Pseudomonas aeruginosa*. Przewlekłe infekcje (i stan zapalny z masywnym napływem neutrofilii) są punktowo nasilane przez zaostżenia, po których wskaźniki

czynności płuc mogą nie powrócić do wyjściowych wartości [14]. Skrupulatne, codzienne prowadzenie choroby płuc wraz z szybkim, agresywnym leczeniem zaostrzeń są zatem kluczowe dla zachowania czynności płuc. W niniejszej sekcji opisano najlepsze praktyki w odniesieniu do tej kwestii.

3.1. Czy należy leczyć pierwotne lub pierwsze zakażenie bakteryjne *Pseudomonas aeruginosa*?

Nieleczone, pierwsze zakażenie *P. aeruginosa* przeradza się w zakażenie przewlekłe, związane z pogorszeniem czynności płuc, gorszym stanem odżywienia, większą liczbą zaostrzeń płucnych i wyższą śmiertelnością. [15]. Nie ma jednoznacznych dowodów na optymalny czas rozpoczęcia leczenia eradykacyjnego, ale terapię należy rozpocząć możliwie szybko (nie później niż 4 tygodnie po uzyskaniu dodatniego wyniku posiewu). Wiele danych dowodzi, że eradykacja *P. aeruginosa* jest skuteczna, ale dotychczas nie wykazano wyższości jednego ze stosowanych schematów [16]. Dostępne opcje to trwająca 28 dni terapia tobramycyną w roztworze do inhalacji (*tobramycin inhalation solution*; TIS) oraz trwające do 3 miesięcy leczenie skojarzone kolistyną w nebulizacji oraz doustną ciprofloksacyną [17]. Kluczowym elementem kontroli po leczeniu jest wykonanie posiewów w celu udokumentowania skuteczności eradykacji.

3.2. Jak należy leczyć przewlekłe zakażenie bakteryjne *Pseudomonas aeruginosa*?

Gdy leczenie eradykacyjne nie powiodło się, rozpoznaje się przewlekłe zakażenie i wskazane jest rozpoczęcie długoterminowej wziewnej antybiotykoterapii [18]. Wytyczne amerykańskie zalecają stosowanie wziewnych preparatów tobramycyny co drugi miesiąc u pacjentów powyżej 6. roku życia z przewlekłym zakażeniem *P. aeruginosa* – niezależnie od stopnia zaawansowania choroby płuc; leczenie należy kontynuować do końca życia [19]. Brak jest badań obejmujących dzieci poniżej 6. roku życia, jednak również w tej grupie wiekowej wskazane jest leczenie w równoważnych dawkach. W zarejestrowanym schemacie stosuje się 300 mg dwa razy dziennie przez 28 dni naprzemiennie z 28 dniami bez leczenia. Wykazano, że tobramycyna w proszku do inhalacji (TOBI Podhaler™) cechuje się podobną skutecznością. [20]. Wziewne podawanie preparatów zawierających aztreonamalizynę [21] jest zalecane jako alternatywne leczenie zarówno przez europejskie, jak i amerykańskie wytyczne. Kolistyna (2 mln. j.m. dwa razy dziennie) jest szeroko stosowana w Europie, obecnie jest dostępna również w formie suchego proszku [22]. Specjalista fizjoterapeuta powinien doradzać pacjentom w kwestii czasu i właściwej techniki przyjmowania leków wziewnych.

3.3. Czy wskazana jest ciągła podtrzymująca antybiotykoterapia ukierunkowana na inne szczepy bakterii?

Mimo że poszczególni pacjenci mogą odnieść korzyść z przedłużonej antybiotykoterapii, obecnie nie są dostępne dane wspierające ideę ciągłego leczenia podtrzymującego wobec bakterii innych niż *P. aeruginosa*.

3.4. Czy wskazane jest stosowanie profilaktyki przeciwbakteryjnej?

Wytyczne w niektórych krajach wyrażają aprobatę dla profilaktycznego stosowania flukloksacyliny (lek niedostępny w Polsce – przyp. tłum.) w pierwszych latach życia w celu zapobieżenia infekcji *Staphylococcus aureus*, w innych zaś nie zaleca się takiego postępowania; zastosowanie tego leku pozostaje kontrowersyjne [17]. Brak jest danych wspierających profilaktyczne stosowanie leczenia przeciwko innym bakteriom.

3.5. Czy fizjoterapia jest kluczową składową przewlekłej terapii podtrzymującej i czy któraś z metod oczyszczania dróg oddechowych wykazuje wyższość wobec innych metod?

Fizjoterapia klatki piersiowej prowadzona w celu oczyszczenia dróg oddechowych jest zalecana w Wielkiej Brytanii [23] oraz w Stanach Zjednoczonych [24] i powinna być dostępna dla wszystkich chorych na mukowiscydozę. Przeprowadzone ostatnio bezpośrednie badanie porównawcze [25] wykazało, że konwencjonalna technika dodatkowego ciśnienia wydechowego (*positive expiratory pressure*; PEP) ma przewagę nad techniką wysokiej częstotliwości drgań klatki piersiowej (*high frequency chest wall oscillation*; HFCWO), opierającej się na stosowaniu drogiego sprzętu. Jednak w większości przypadków nie ma danych potwierdzających wyższość jednej metody nad drugą. Technika oczyszczania dróg oddechowych powinna zatem zostać dobrana indywidualnie dla danego pacjenta [26]. Wybór powinien przede wszystkim być elastyczny i uwzględniać preferencje chorego [27]. Specjalista fizjoterapii prowadzący chorych na mukowiscydozę powinien dysponować wszechstronną wiedzą dotyczącą wszystkich dostępnych technik, patofizjologii mukowiscydozy, uzasadnienia dla alternatywnych sposobów postępowania oraz przeciwwskazań do stosowania konkretnych technik [26]. Ćwiczenia oraz aktywność fizyczna powinny być nieodzowną częścią postępowania fizjoterapeutycznego u chorych na mukowiscydozę, niezależnie od wieku i stopnia ciężkości choroby. Zmniejszenie zdolności wysiłkowej wiąże się z pogorszeniem czynności oddechowej i przeżycia [28].

3.6. Jakie są istotne elementy leczenia pacjentów podczas epizodów klinicznego pogorszenia ich stanu?

a) Wczesne rozpoznanie i leczenie.

Progresja choroby płuc w mukowiscydozie charakteryzuje się naprzemiennym występowaniem okresów stabilnych oraz epizodów klinicznego pogorszenia, czyli zaostrzenia zmian płucnych (*pulmonary exacerbations*; PEX). Nie istnieje jednoznaczna definicja PEX, niemniej jednak kluczowe jest szybkie rozpoznanie i leczenie tych epizodów. Pacjenci, u których wystąpiła zmiana objawów mogąca odpowiadać PEX, muszą niezwłocznie mieć zapewniony dostęp do opieki w specjalistycznym ośrodku. Niezbędne narzędzia diagnostyczne pozwalające na ocenę PEX obejmują pomiary czynnościowe płuc, badania mikrobiologiczne oraz radiologiczne. Leczenie epizodu PEX zwykle wymaga wdrożenia antybiotykoterapii doustnej,

wziewnej lub dożylniej. Hospitalizacja pacjentów wymagających dożylniej antybiotykoterapii nie powinna być opóźniona – to bardzo istotne.

b) Opieka wielodyscyplinarna.

Leczenie zaostrzeń mukowiscydozy nie opiera się na samej antybiotykoterapii i wymaga wielodyscyplinarnego podejścia. Pacjenci powinni pozostawać pod regularną kontrolą specjalisty fizjoterapii, dobierającego metody oczyszczania dróg oddechowych i optymalizującego leczenie wziewne w razie potrzeby. Podczas epizodów zaostrzeń pacjenci często mają zmniejszony apetyt i wymagają zwiększonej podaży kalorii ze względu na wyższe zapotrzebowanie metaboliczne, a zatem bardzo istotne jest zapewnienie chorym dostępu do diety. Antybiotyki dożylnie należy dobierać w porozumieniu z farmaceutą i specjalistą leczenia chorób zakaźnych/mikrobiologiem.

c) Antybiotykoterapia.

Właściwości farmakokinetyczne antybiotyków są różne u osób zdrowych i u chorych na mukowiscydozę – co oznacza, że dawkowanie należy dostosowywać zgodnie z wytycznymi dotyczącymi choroby (w niektórych przypadkach wymagana jest wyższa dawka) [29]. W przypadku *P. aeruginosa* zalecane jest leczenie skojarzone z wykorzystaniem dwóch lub więcej antybiotyków; pomimo niewielkiej ilości danych dostępnych na ten temat, rutynowo stosuje się leczenie dożylnie przez 14 dni [30]. Niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść z dłuższego leczenia, natomiast decyzję należy opierać na potrzebach klinicznych, a nie na dostępności środków i generowanych kosztach. W indywidualnych przypadkach możliwe jest stosowanie dożylniej antybiotykoterapii w domu pacjenta, jednak w przypadku opieki domowej należy upewnić się, że postępowanie terapeutyczne uwzględnia wszystkie wyżej wymienione aspekty leczenia. Opieka szpitalna pozostaje optymalnym standardem opieki dla większości pacjentów wymagających dożylnego podawania antybiotyków.

d) Ocena odpowiedzi na leczenie.

Istotne jest monitorowanie czynności płuc zarówno na początku, jak i pod koniec leczenia epizodu PEX. Pomimo intensywnej terapii, u około 25% pacjentów z PEX wymagających dożylnego podawania antybiotyków dojdzie do trwałego pogorszenia czynności płuc [14], co podkreśla rolę leczenia podtrzymującego mającego na celu zapobieganie zaostrzeniom.

3.7. Jakiego typu przewlekłe leczenie podtrzymujące jest zalecane w celu utrzymania zdrowia płuc?

Kompleksowe omówienie tego tematu wykracza poza ramy niniejszej pracy i jest dostępne w innych źródłach [19, 31]. Techniki oczyszczania dróg oddechowych, aktywność fizyczna i opieka żywieniowa są istotnymi składowymi utrzymania zdrowia płuc; w tej pracy omówiono jedynie leczenie farmakologiczne.

3.7.1. Leki mukolityczne

Jedynym preparatem mukolitycznym o udowodnionej skuteczności w mukowiscydozie jest dornaza alfa. Badania wykazały poprawę czynności płuc i zmniejszenie ilości zaostrzeń płucnych u pacjentów – niezależnie od stopnia ciężkości choroby [32]. Nowe dowody oparte na analizie dużych baz danych sugerują, że dornaza alfa spowalnia progresję choroby płuc [33]. Korzyści wynikające z leczenia zanikają po odstawieniu, zatem wymagane jest długoterminowe stosowanie terapii podtrzymującej. Nie wykazano skuteczności innych leków mukolitycznych, np. N-acetylocysteiny, u chorych na mukowiscydozę [34].

3.7.2. Leki nawilżające

Drogi oddechowe w mukowiscydozie są odwodnione, a zwiększenie ilości płynu na ich powierzchni może być osiągnięte za pomocą nawilżających leków osmotycznych. Działają one w innym mechanizmie niż dornaza alfa, a zatem obie te metody uzupełniają się. W Europie dostępne są hipertoniczne roztwory soli oraz mannitol w formie wziewnej. W przeglądzie systematycznym wykazano, że stosowanie hipertonicznego roztworu NaCl (7%) zmniejsza częstość zaostrzeń płucnych i nieznacznie poprawia czynność płuc [35]. Obecnie hipertoniczny roztwór soli jest często stosowany u pacjentów z chorobą płuc o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, co wspierają wytyczne [19]. Mannitol, który został wprowadzony do leczenia niedawno, poprawia czynność płuc [36, 37]. Lek jest dostępny w formie proszku do inhalacji, co skraca czas leczenia. Oba wspomniane leki działają drażniąco i wymagają premedykacji z zastosowaniem leku rozszerzającego oskrzela oraz wstępnej oceny tolerancji.

3.7.3. Antybiotykoterapia

Zakażenia dróg oddechowych w mukowiscydozie można podzielić na wczesne, okresowe i przewlekłe. Schemat ten stosuje się w ocenie zakażenia *P. aeruginosa* (patrz wyżej: punkt 1 niniejszego działu) i może być używany w odniesieniu do innych bakterii. Gdy leczenie eradykacyjne okazało się nieskuteczne i rozpoznano przewlekłe zakażenie *P. aeruginosa*, wykazano skuteczność wziewnej antybiotykoterapii w zmniejszaniu częstości występowania zaostrzeń płucnych, poprawie czynności płuc i objawów ze strony układu oddechowego [18] – w efekcie jest to obecnie standard opieki [17, 19]. Wziewna antybiotykoterapia powinna być podawana jako długotrwałe leczenie podtrzymujące jednym lekiem lub różnymi antybiotykami podawanymi naprzemiennie. Korzyści wynikające z leczenia przewyższają ryzyko związane z rozwojem oporności na leki przeciwbakteryjne, która często jest przewyższana przez wysokie miejscowe stężenie antybiotyku.

3.7.4. Makrolidy

Stosowanie makrolidów jest korzystne u chorych na mukowiscydozę, co wynika prawdopodobnie z pozaantybiotykowych właściwości tej grupy leków, m.in. działania przeciwzapalnego i antyadhezyjnego. Mimo że leki te nie wykazują silnej aktywności przeciwko *P. aeruginosa*, istnieją dowody

skuteczności przeciwbakteryjnej wobec mikroorganizmów tworzących biofilm, tak jak ma to miejsce w przypadku przewlekłego zakażenia *P. aeruginosa*. Wykazano, że leczenie podtrzymujące azytromycyną poprawia czynność płuc i zmniejsza częstość występowania PEX u pacjentów z przewlekłą infekcją [38], przez co jest częścią zalecanego postępowania [19]. Również u młodszych pacjentów bez infekcji *P. aeruginosa* stwierdzono zmniejszenie częstości zaostrzeń płucnych [39]. Istnieją jedynie obawy co do trwałości skuteczności makrolidów oraz ich wpływu na rozwijanie oporności na inne szczepy bakterii.

3.8. Czy zapalenie dróg oddechowych jest leczone w ramach przewlekłej terapii podtrzymującej i w jaki sposób powinno być leczone?

Zapalenie to istotna część choroby płuc w mukowiscydozie. Zapaleniu dróg oddechowych w tej chorobie towarzyszy masywny napływ neutrofilów, a powszechnie stosowane leki przeciwzapalne, takie jak kortykosteroidy, zarówno podawane systemowo, jak i wziewnie, nie wykazują skuteczności u chorych na mukowiscydozę, poza ew. leczeniem współistniejącej astmy. Wykazano, że wysokie dawki ibuprofenu spowalniają postęp choroby płuc [40]. Leczenie wymaga monitorowania stężenia leku i pomimo obiecujących wyników dotychczas nie uzyskało szerokiej akceptacji. Obecnie badaniom poddawanych jest wiele terapii przeciwzapalnych, jednak żadna z nich nie jest poparta wystarczającą ilością dowodów i nie są one jak na razie dostępne w praktyce klinicznej.

3.9. Modulatory CFTR — jakie są możliwości leczenia przyczyny mukowiscydozy?

Obecnie stosowane leczenie w dużej mierze skupia się na objawach powodowanych przez nieprawidłowy gen, podczas gdy farmakoterapia ukierunkowana na CFTR ma na celu zwiększenie ekspresji białek na powierzchni komórek lub ich czynności. Taka strategia lecznicza mogłaby w istotnym stopniu zmienić lub nawet zatrzymać proces chorobowy. Obecnie badanych jest wiele leków ukierunkowanych na poszczególne klasy defektów CFTR; dotychczas tylko jeden z nich wykazał wyraźną skuteczność kliniczną. Ivacaftor, wzmacniacz CFTR, badany u chorych z mutacją bramkującą G551D, nie tylko zwiększył transport jonów, czego odzwierciedleniem było zmniejszenie stężenia anionów chlorkowych w pocie, ale również poprawiał wskaźniki kliniczne, takie jak czynność płuc i częstość występowania zaostrzeń [41]. Skuteczność w poprawie czynności płuc była większa niż obserwowana dotychczas dla jakiegokolwiek innego leku dostępnego dla chorych na mukowiscydozę. Mimo że ten typ mutacji jest stwierdzany u mniej niż 5% pacjentów na całym świecie, ivacaftor jest dowodem na siłę potencjalnego wpływu farmakoterapii ukierunkowanej na CFTR. U pacjentów z mutacją G551D ivacaftor powinien być zaliczany do standardu opieki.

3.10. Jak należy leczyć zakażenia grzybicze oraz ciężką/nawracającą alergiczną aspergilozę oskrzelowo-płucną (AAOP)?

Aspergillus fumigatus oraz inne rodzaje grzybów są często stwierdzane w płwocinie chorych na mukowiscydozę. Mimo że kliniczne znaczenie tego zjawiska nie jest do końca znane, nowe badania wskazują, że *A. fumigatus* może wykazywać działanie patogenne u co najmniej niektórych chorych na mukowiscydozę [42]. Wykonywane posiewy płwociny powinny zatem obejmować ocenę wzrostu grzybów. Alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna jest dobrze poznanym powikłaniem mukowiscydozy i powinna być rozważana u każdego pacjenta z klinicznym pogorszeniem stanu zdrowia, nieodpowiadającego na leczenie antybiotykami [17]. Badania diagnostyczne obejmują skórne testy alergiczne oraz oznaczenie w surowicy poziomu IgE, IgE swoistego dla *Aspergillus* i precypityn przeciwko antygenom *Aspergillus*. Badania te powinny być dostępne w każdej placówce prowadzącej chorych na mukowiscydozę. Leczenie obejmuje doustne stosowanie prednizolonu w monoterapii lub razem z lekami przeciwgrzybiczymi [17].

3.11. W jaki sposób należy monitorować chorobę płuc?

- W celu oceny i omówienia wszystkich aspektów opieki nad chorym na mukowiscydozę niezbędna jest współpraca zespołu wielodyscyplinarnego.
- Regularne monitorowanie obejmuje ocenę techniki oczyszczania dróg oddechowych i wykonywania inhalacji oraz przestrzegania przez pacjenta zaleceń terapeutycznych.
- Ocena kliniczna powinna być przeprowadzana co najmniej co 3 miesiące oraz w razie objawowego pogorszenia stanu zdrowia [43].
- Ponieważ zakażenia dróg oddechowych są istotnym czynnikiem pogorszenia czynności płuc u chorych na mukowiscydozę, należy wykonywać posiewy z dróg oddechowych przy każdej wizycie pacjenta [17]. Ocena mikrobiologiczna powinna obejmować pożywki właściwe dla patogenów charakterystycznych dla mukowiscydozy, aby uniknąć pominięcia istotnych drobnoustrojów.
- Leczenie należy dostosowywać do wyników badań czynnościowych płuc, które powinny być wykonywane przy każdej wizycie pacjentów w wieku umożliwiającym współpracę (zwykle od 5. roku życia) [43]. Obecnie opracowywane są badania czynnościowe możliwe do wykonania u młodszych dzieci. Rutynowe badania czynnościowe powinny obejmować spirometrię wykonywaną zgodnie ze standardami ATS/ERS [44], dostępne powinno być również badanie przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela.

W większości ośrodków prowadzących chorych na mukowiscydozę badanie RTG klatki piersiowej jest rutynowo wykonywane raz do roku oraz w razie objawowego pogorszenia stanu zdrowia pacjenta. Dostępne powinny być także inne badania obrazowe, takie jak tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości, która w niektórych ośrodkach specjalistycznych wykonywana jest rutynowo.

4. Optymalne żywienie i leczenie metabolicznych powikłań mukowiscydozy

Anne Munck (F), Sarah Jane Schwarzenberg (US), Sue Wolfe (UK)

Stan odżywienia ma silny dodatni związek z czynnością płuc i przeżyciem w mukowiscydozie. Osiągnięcie prawidłowego wzrostu u dzieci i właściwe żywienie w życiu dorosłym to ważne cele dla zespołu terapeutycznego.

4.1. Jakie są cele stosowania diety u chorych na mukowiscydozę?

Niemowlęta i dzieci powinny rosnąć prawidłowo. W wieku 2 lat małe dzieci powinny osiągać właściwy dla wieku centyl masy ciała i wzrostu – zbliżony do populacji zdrowej. Starsze dzieci i młodzież powinny osiągać 50 centyl dla wskaźnika masy ciała (BMI). U dorosłych należy dążyć do utrzymania wskaźnika BMI powyżej 20 kg/m², najlepiej 22 kg/m² (kobiety) i 23 kg/m² (mężczyźni). Wszyscy pacjenci powinni mieć prawidłowy status mikroelementów i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. W przypadku dostępności odpowiednich testów monitorowane powinno być stężenie niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych. Opublikowano liczne wytyczne dotyczące oceny stanu odżywienia oraz prawidłowego żywienia [3, 5, 45–51].

4.2. W jaki sposób należy monitorować stan odżywienia w ramach rutynowej opieki?

Do momentu ustania wzrastania dokładnych pomiarów masy ciała (kg), długości lub wzrostu (m) oraz obwodu głowy (cm) (do 2. roku życia) należy dokonywać podczas każdej wizyty w szpitalu. U dorosłych wzrost należy mierzyć raz w roku. Pomiaru należy przeliczać na BMI (> 2. roku życia) i porównywać do krajowych tabel wartości centylowych. Szczególną uwagę należy poświęcić małym dzieciom i młodzieży ze względu na szybkie tempo wzrastania [3, 43, 45–53].

4.3. Jak zdiagnozować zewnątrzwydzielniczą niewydolność trzustki i właściwie dobrać substytucję enzymatyczną?

Niezbędne jest potwierdzenie zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki (*exocrine pancreatic insufficiency*; EPI). Współczynnik wchłaniania tłuszczu (*coefficient of fat absorption*; CFA) jest złotym standardem, ale jego oznaczanie jest kłopotliwe. Oznaczanie stężenia elastazy-1 w kale (*faecal pancreatic elastase-1*; FE1) jest badaniem szybkim i miarodajnym u pacjentów powyżej dwóch tygodni życia w przypadku nieobecności płynnych stolców.

U pacjentów z wydolną trzustką należy raz w roku oznaczać FE1 w dzieciństwie oraz w okresach niedostatecznego przyrostu masy ciała, utraty masy ciała lub biegunek.

Konieczność włączenia terapii zastępczej enzymami trzustkowymi (*pancreatic enzyme replacement therapy*; PERT) ocenia się klinicznie, monitorując stan odżywienia, objawy zaburzeń wchłaniania oraz nadmierny apetyt z niewielkim

przyrostem masy ciała. Niewłaściwie dobrane dawki PERT mogą skutkować bólami brzucha i zaparciami.

Dostępne są wytyczne dotyczące badań w kierunku zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki oraz dawkowania enzymów trzustkowych [3, 46–51, 54].

4.4. Jakie są główne strategie dotyczące profilaktycznego wspomaganie odżywiania?

Personel ośrodków specjalistycznych powinien być zaznajomiony z zaleceniami dotyczącymi odpowiedniego do wieku poradnictwa dietetycznego, opracowanego przez dietetyków specjalizujących się w mukowiscydozie [3, 5, 43, 45–51, 54–56]. Należą tu:

- Ocena pod kątem EPI i stosowania PERT.
- Dobór odpowiedniej diety, z uwzględnieniem wysokiego spożycia tłuszczów.
- Terapia behawioralna w celu osiągnięcia pozytywnego wzmocnienia dla spożywania posiłków.
- W razie potrzeby suplementacja sodu, z zachowaniem czujności wobec niemowląt badanych przesiewowo.
- Suplementacja witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, zgodnie z wynikami badań laboratoryjnych.

Kobiety chore na mukowiscydozę planujące ciążę powinny być objęte opieką przedkonceptyjną w celu poprawy stanu odżywienia [55].

4.5. Jakie czynniki powinny być oceniane u pacjentów z niedoborem wzrostu?

Ocenę należy wdrożyć w sytuacjach utraty masy ciała, spadku centyla masy ciała lub długości ciała/wzrostu (< 2. roku życia), spadku percentyla BMI dla wieku i płci (> 2. roku życia), upośledzenia wzrostu linearnego (< 18 lat) lub spadku BMI (> 18 lat). Wczesna interwencja jest kluczowa dla uniknięcia istotnego niedoboru masy ciała lub wzrastania.

Poszukiwanie przyczyny niedożywienia opiera się na dokładnej ocenie i wielodyscyplinarnym podejściu. Potencjalnymi powodami mogą być m.in. niedostateczna podaż pokarmów, nadmierna utrata składników odżywczych z kałem (spowodowana niewłaściwym dawkowaniem PERT lub niestosowaniem się pacjenta do zaleceń), zakażenie *Giardia lamblia*, celiakia, hiperkatabolizm wynikający z choroby płuc, wymioty lub gastropareza, glikozuria oraz psychologiczne aspekty mukowiscydozy.

4.6. Jakie istnieją opcje interwencyjnego wspomaganie odżywiania?

Interwencje powinny być stosowane stopniowo przez ograniczony czas lub do chwili optymalizacji stanu odżywienia, w zależności od stopnia ciężkości niedożywienia oraz wieku pacjenta.

- Postawa wyczekująca. Wzmocnienie stosowania się do zaleceń dietetycznych, dotyczących suplementacji sodu i enzymów, z użyciem modyfikacji behawioralnych lub dialogu motywującego.
- Umiarkowane niedożywienie. Należy stosować doustne suplementy jako dodatkowe źródło kalorii przez określony

czas lub tymczasowo jako zamiennik posiłków u pacjentów w złej formie. Pomocne może być czasowe zastosowanie zgłębnika nosowo-żołądkowego lub nosowo-jelitowego.

- Ciężkie niedożywienie. Żywnienie dojelitowe przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub gastrostomię zwykle pozwala na poprawę i utrzymanie właściwego żywienia u chorych na mukowiscydozę.

Inne metody leczenia:

Stosowanie cyproheptadyny i hormonu wzrostu nie jest częścią rutynowego postępowania. Żywnienie pozajelitowe jest wskazane jedynie w przypadkach, gdy żywnienie dojelitowe nie może być prowadzone bądź jest nieskuteczne. Rehabilitacja żywieniowa może być niezbędna przez 3–6 miesięcy, zatem jeśli jest stosowana przedoperacyjnie (np. przed przeszczepieniem narządów), powinna być zapoczątkowana z dużym wyprzedzeniem [45–49, 56].

4.7. Kiedy i w jaki sposób należy przeprowadzać badania przesiewowe w kierunku cukrzycy?

Wszyscy chorzy na mukowiscydozę, u których nie rozpoznano cukrzycy – cukrzycy związanej z mukowiscydozą (CFRD), łącznie z pacjentami, którzy mogli mieć cukrzycę ciążową, powinni być poddawani badaniom przesiewowym w okresie klinicznej stabilizacji z zastosowaniem standardowego protokołu wg WHO raz w roku, począwszy od 10. roku życia. Pojedynczy nieprawidłowy wynik OGTT wymaga potwierdzenia ponownym badaniem. Szczegółowe informacje znajdują się w opublikowanych wytycznych.

Opublikowane wytyczne [57–59] sugerują częstsze wykonywanie badań przesiewowych z zastosowaniem oznaczenia glukozy na czczo oraz poposiłkowej i/lub OGTT w następujących sytuacjach: zaostrzenia płucne, rozpoczęcie terapii glikokortykosteroidami, dojelitowe karmienie przez zgłębnik, planowanie ciąży, okres ciąży, planowanie przeszczepienia narządów oraz w razie występowania objawów cukrzycy.

4.8. Jakie są standardy postępowania w cukrzycy związanej z mukowiscydozą?

Opieka nad pacjentami z cukrzycą związaną z mukowiscydozą (*cystic fibrosis-related diabetes*; CFRD) powinna być spójna ze standardami opieki nad wszystkimi pacjentami z cukrzycą; poniżej wymieniono określone różnice wymagane w opiece nad pacjentami z mukowiscydozą [57–59].

Pacjenci z CFRD wymagają opieki wielodyscyplinarnego zespołu z doświadczeniem w prowadzeniu chorych na cukrzycę związaną z mukowiscydozą, w porozumieniu i konsultacji ze specjalistycznym zespołem leczącym. Zaleca się, by w leczeniu CFRD stosowana była insulina, nie doustne leki hipoglikemizujące. Właściwa kontrola glikemii może być problematyczna w trakcie zaostrzeń płucnych, ponieważ wymaga częstszego monitorowania i zwiększonych dawek insuliny. Zalecenia żywieniowe dotyczące mukowiscydozy odnoszą się również do pacjentów z CFRD. Nie jest właściwa modyfikacja spożycia kalorii, tłuszczów, białka lub soli w konsekwencji diagnozy cukrzycy. Monitorowanie pacjenta pod kątem powikłań CFRD jest podobne do postępowania w innych formach cukrzycy. Chorzy na

mukowiscydozę, u których stwierdza się upośledzoną tolerancję glukozy (*impaired glucose tolerance*; IGT), muszą być ściśle monitorowani, zwłaszcza w sytuacjach pogorszenia stanu zdrowia, ponieważ mogą wówczas okresowo wymagać podawania insuliny.

4.9. Czy należy wykonywać badania przesiewowe w kierunku chorób kości związanych z mukowiscydozą, a jeżeli tak, to w jaki sposób, oraz jakie czynniki są istotne w zapobieganiu zmniejszonej gęstości mineralnej kości?

Niska gęstość mineralna kości (*bone mineral density*; BMD) jest częstym powikłaniem u nastoletnich i dorosłych chorych na mukowiscydozę, może również pojawić się u dzieci w miarę pogarszania się stanu klinicznego. Zaleca się wykonywanie rutynowego przesiewu w kierunku zmniejszonej gęstości mineralnej kości badaniem densytometrycznym (*dual energy X-ray absorptiometry*; DXA) od 8. do 10. roku życia – zgodnie z wyszczególnieniem w wytycznych [60–62].

Należy zdawać sobie sprawę z czynników ryzyka wystąpienia zmniejszonej BMD w mukowiscydozie oraz sposobów ich eliminacji. Najczęściej występujące czynniki ryzyka to m.in.: infekcje płucne, zły stan odżywienia, brak ćwiczeń z obciążeniem, opóźnione pokwitanie, leczenie glikokortykosteroidami, hipogonadyzm oraz niedobory witaminy D, wapnia i witaminy K [60–62].

4.10. Jakie są standardy postępowania w przypadku zmniejszonej gęstości mineralnej kości?

Należy dążyć do minimalizacji znanych czynników ryzyka i optymalizacji spożycia wapnia i witaminy D w celu wzmocnienia kości. W indywidualnych przypadkach należy rozważyć zastosowanie bisfosfonianów, biorąc pod uwagę gęstość mineralną kości, niewielką ilość złamań kości w przeszłości oraz status dot. przeszczepienia [60–62].

5. Leczenie powikłań mukowiscydozy skutecznie i we właściwym czasie

Patrick Flume (USA), Giovanni Taccetti (It), Alan Smyth (UK)

5.1. Powikłania płucne

Wiele powikłań stwierdzanych u chorych na mukowiscydozę występuje relatywnie rzadko, jednak na tyle często, by istniała konieczność właściwego przygotowania ośrodka specjalistycznego do prowadzenia takich przypadków. Poniżej przedstawiono standardy postępowania diagnostycznego i leczniczego oraz źródła dodatkowych informacji dla wybranych jednostek chorobowych.

5.1.1. Jaki jest najlepszy sposób leczenia odmy opłucnowej u chorych na mukowiscydozę?

Odma opłucnowa to powikłanie występujące częściej u pacjentów z zaawansowaną chorobą obturacyjną dróg oddechowych [63]. Należy podejrzewać to powikłanie u pacjentów z ostrym bólem w klatce piersiowej i dusznością i mieć możliwość potwierdzenia rozpoznania

za pomocą badań radiologicznych (tj. RTG lub CT klatki piersiowej). Dostępne są wytyczne dotyczące postępowania [64]; ośrodek powinien zapewnić pacjentowi dostęp do podstawowego leczenia (tj. drenaż, leczenie przeciwbólowe). W przypadku pacjentów wymagających bardziej zaawansowanych procedur (np. wideotorakoskopia), ośrodek specjalistyczny powinien mieć uzgodniony proces przekazywania pacjentów do ośrodka torakochirurgicznego.

5.1.2. Jaki jest najlepszy sposób leczenia krwiopłucia u chorych na mukowiscydozę?

Krwiopłucie jest częstym powikłaniem, a jego nasilenie może wahać się od niewielkiego do masywnego, definiowanego jako > 240 ml/dzień lub > 100 ml/dzień przez kilka dni [65]. Dostępne są wytyczne dotyczące postępowania [64]. Personel ośrodka leczącego powinien w jasny sposób poinformować pacjenta oraz rodzinę, w jakich sytuacjach konieczny jest kontakt w razie wystąpienia krwiopłucia, oraz mieć możliwość zapewnienia zalecanych opcji terapeutycznych. W przypadku ciężkiego krwawienia ośrodek powinien mieć dostęp do radiologii interwencyjnej (np. embolizacja tętnicy oskrzelowej) i/lub torakochirurgii.

5.1.3. Jaki jest najlepszy sposób leczenia niewydolności oddechowej u chorych na mukowiscydozę?

Naturalny przebieg choroby płuc w mukowiscydozie prowadzi do ciężkiej obturacji oskrzeli i ostatecznie do niewydolności oddechowej. Personel ośrodka leczącego powinien umieć rozpoznać progresję choroby do tego stadium i przedyskutować kwestię przeszczepienia płuc oraz zaawansowanych czynności terapeutycznych (patrz Sekcja 6). U pacjentów z ciężką chorobą płuc ($FEV_1 < 40\%$ wartości należnej) należy ocenić potrzebę prowadzenia tlenoterapii zarówno w spoczynku, jak i podczas wysiłku [56]. Wspomaganie oddychania (np. wentylacja nieinwazyjna) powinno być zapewniane zgodnie z preferencjami pacjentów w paliatywnym leczeniu duszności [43]. Personel ośrodka leczącego powinien umieć ocenić zapotrzebowanie na opioidy w celu zmniejszenia duszności i bólu związanego z zaawansowanym stadium choroby [66, 67].

5.2. Powikłania dotyczące wątroby i trzustki

5.2.1. Jaki jest najlepszy sposób leczenia chorób wątroby u chorych na mukowiscydozę?

U wielu pacjentów z CF i niewydolnością trzustki (*pancreatic insufficiency*; PI) stwierdza się objawy choroby wątroby o różnym nasileniu, od łagodnego włóknienia dróg żółciowych po schyłkową marskość. Choroba wątroby związana z mukowiscydozą (*cystic fibrosis related liver disease*; CFLD) to marskość żółciowa, zwykle objawiająca się przed 20. rokiem życia, która może prowadzić do nadciśnienia wrotnego i niewydolności wątroby [68, 69]. W ośrodku specjalistycznym należy monitorować pacjentów za pomocą rutynowego badania przedmiotowego oraz okresowego oznaczania aktywności enzymów wątrobowych. Dostępne są wytyczne dotyczące zastosowania ultrasonografii, kwasu ursodeoksycholowego oraz wykonywania biopsji wątroby [68–70].

Pacjentów z nadciśnieniem wrotnym należy kierować do gastroenterologa/hepatologa w celu wykonania przesiewowej

endoskopii i leczenia powikłań nadciśnienia płucnego. Rutynowe postępowanie u chorych na mukowiscydozę i marskość wątroby powinno obejmować szczepienia przeciwko WZW A i WZW B, unikanie NLPZ i czynników hepatotoksycznych (np. alkoholu) oraz monitorowanie czynności wątroby (tj. krzepnięcie, albuminy). Ośrodek powinien dysponować wypracowaną ścieżką kierowania pacjentów z zaawansowanym stadium choroby wątroby do programu przeszczepienia tego organu.

5.2.2. Jaki jest najlepszy sposób leczenia kamicy dróg żółciowych u chorych na mukowiscydozę?

Kamica dróg żółciowych nie zawsze jest objawowa [71]. Należy podejrzewać tę jednostkę u pacjentów z niespecyficznym bólem brzucha i nudnościami. Ośrodek powinien mieć dostęp do ultrasonografii i scyntygrafii czynnościowej dróg żółciowych (HIDA) w celu oceny pęcherzyka żółciowego. W przypadkach objawowej kamicy żółciowej stosowanie kwasu ursodeoksycholowego jest nieskuteczne, a pacjenci zwykle wymagają interwencji chirurgicznej.

5.2.3. Jaki jest najlepszy sposób leczenia zapalenia trzustki u chorych na mukowiscydozę?

Zapalenie trzustki jest rzadszym powikłaniem w populacji chorych na mukowiscydozę, jednak może stanowić problem u niektórych chorych z niewydolnością trzustki [72]. Nawracające ostre zapalenie trzustki u chorych na mukowiscydozę może spowodować niewydolność tego narządu. Chorzy mogą zgłaszać niespecyficzny ból brzucha, należy zatem mieć na uwadze tę jednostkę w przypadku nawracających bólów brzucha bez uchwytnej przyczyny z towarzyszącymi nudnościami i wymiotami. W ośrodku musi istnieć możliwość wykonania standardowych badań laboratoryjnych (tj. amylaza, lipaza) i obrazowych (np. ultrasonografia, CT lub MRI). Zasady postępowania w zapaleniu trzustki u chorych na mukowiscydozę nie różnią się od zaleceń u pacjentów zdrowych. Ostre zapalenie trzustki jest jednak związane z istotnym odwodnieniem, co w populacji chorych na mukowiscydozę może mieć cięższy przebieg, a zatem kluczowe jest odpowiednie nawadnianie i monitorowanie stężenia elektrolitów.

5.3. Powikłania żołądkowo-jelitowe

5.3.1. Jaki jest najlepszy sposób leczenia refluksu żołądkowo-przełykowego u chorych na mukowiscydozę?

Refluks żołądkowo-przełykowy (*gastroesophageal reflux disease*; GERD) jest chorobą często występującą i dotyczy około 30% chorych na mukowiscydozę [73]. Personel ośrodka leczącego powinien znać objawy podmiotowe i przedmiotowe GERD i mieć możliwość zapewnienia odpowiednich badań diagnostycznych (tj. impedancja przełyku i pH-metria, endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego) oraz leczenia [74].

5.3.2. Jaki jest najlepszy sposób leczenia zaparc u chorych na mukowiscydozę?

Zaparcia występują postępują stopniowo i charakteryzują się zmniejszoną częstością oddawania stolca [75]. Jest to częsty objaw w mukowiscydozie, który może być nasilany

przez stosowanie leków narkotycznych. W większości przypadków zaparcia odpowiadają na nawodnienie, leki zmiękczające stolec (np. glikol polietylenowy) lub środki przeczyszczające [76]. W sporadycznych przypadkach wymagane jest wykonanie wlewki doodbytniczej.

5.3.3. Jaki jest najlepszy sposób rozpoznania i leczenia zespołu dystalnej niedrożności jelit?

Zespół dystalnej niedrożności jelit (*distal intestinal obstruction syndrome*; DIOS) objawia się pod postacią ostrego bólu w prawym dolnym kwadrancie brzucha [75]. Personel ośrodka powinien umieć rozpoznać to powikłanie (i jego odmiany) i dysponować standardowymi protokołami diagnostyki i leczenia, opracowanymi na podstawie opublikowanych zaleceń [43, 75, 77]. U niektórych pacjentów w leczeniu wystarczające jest zastosowanie doustnego nawodnienia oraz leków zmiękczających stolec, jednak w cięższych przypadkach konieczne może być nawadnianie dożylnie, odbarczenie i drenaż żołądka przez sondę nosowo-żołądkową oraz wlewki doodbytnicze. Pacjenci, u których leczenie zachowawcze okaże się niewystarczające, muszą być skierowani do gastroenterologa specjalizującego się w DIOS. Interwencja chirurgiczna powinna być rozważana jedynie w skrajnych przypadkach, a ośrodek leczący powinien zatrudniać chirurgów ze znajomością żołądkowo-jelitowych powikłań mukowiscydozy.

5.3.4. Jaki jest najlepszy sposób zapobiegania kolonopatii włóknistej?

Jest to rzadkie powikłanie. Jedynym wyraźnym zaleceniem dotyczącym zapobiegania kolonopatii włóknistej jest odpowiednie dawkowanie enzymów trzustkowych, niezwiększanie dawki enzymów bez wyraźnych wskazań oraz nieprzekraczanie całkowitej dawki wynoszącej 10 000 j. lipazy/kg/dzień [49].

5.3.5. Jaki jest najlepszy sposób leczenia torbieli śluzowej wyrostka robaczkowego?

Rozpoznanie jest możliwe na podstawie badania ultrasonograficznego [78]. W razie współistnienia objawów zaleca się wykonanie appendektomii z resekcją końcowego odcinka kątnicy celem uniknięcia nawrotów.

5.3.6. Jaki jest najlepszy sposób leczenia zespołu jelitowego przerostu bakteryjnego u chorych na mukowiscydozę?

Zespół jelitowego przerostu bakteryjnego podejrzewa się u pacjentów zgłaszających rozlany lub okołopępkowy ból, wzdęcia i nadmierne oddawanie gazów, nudności i upośledzone wchłanianie pomimo prawidłowej podaży enzymów. Ryzyko jest wyższe u pacjentów po operacjach jelitowych lub stosujących leki narkotyczne. Ostateczne rozpoznanie ustala się po klinicznym zastosowaniu metronidazolu [79]. Bardzo istotne jest zasięgnięcie opinii gastroenterologa.

5.3.7. Jaki jest najlepszy sposób leczenia niedrożności smółkowej u chorych na mukowiscydozę?

Niedrożność smółkowa (*meconium ileus*; MI) jest stanem nagłym w neonatologii, a pacjenci dotknięci tym powikła-

niem powinni być prowadzeni przez doświadczonego chirurga dziecięcego (oraz radiologa dziecięcego), działającego w porozumieniu ze specjalistycznym ośrodkiem prowadzącym chorych na mukowiscydozę. Zespołowi chirurgicznemu powinny być znane zarówno zachowawcze, jak i operacyjne metody leczenia MI [80, 81]. Powikłana niedrożność smółkowa jest stanem cięższym, trudniejszym do leczenia, mogącym wymagać przedłużonej hospitalizacji. Postępowanie pooperacyjne może obejmować opiekę ośrodka specjalizującego się w żywieniu w zespole krótkiego jelita.

5.4. Inne powikłania

5.4.1. Jaki jest najlepszy sposób leczenia toksyczności lekowej?

Leczenie choroby płuc u chorych na mukowiscydozę może skutkować powikłaniami oraz toksycznością lekową, zwłaszcza w przypadku aminoglikozydów (np. nefrotoksyczność, ototoksyczność przedsionkowa i słuchowa). W razie leczenia aminoglikozydami po podaniu zalecanej dawki należy stosować standardowe protokoły terapii monitorowanej stężeniem leku we krwi [17]. W celu uniknięcia nefrotoksyczności nie należy stosować leków z grupy NLPZ podczas dożylnego podawania aminoglikozydów. Ośrodek powinien mieć możliwość dokonania oceny ototoksyczności z użyciem badań audiologicznych u pacjentów z niedosłuchem lub szumami usznymi lub jako część rutynowego postępowania przesiewowego. Ośrodek powinien mieć dostęp do klinicysty z doświadczeniem w ocenie narządu przedsionkowego.

5.4.2. Jaki jest najlepszy sposób leczenia kamicy nerkowej u chorych na mukowiscydozę?

Kamica nerkowa często występuje u chorych na mukowiscydozę [82]. Należy znać możliwe objawy podmiotowe i przedmiotowe związane z tą jednostką chorobową oraz mieć możliwość oceny za pomocą badania ogólnego moczu i uro-CT. Należy ustalić zaburzenie metaboliczne powodujące postawanie złożeń. W przypadkach powikłanej kamicy nerkowej ośrodek powinien mieć dostęp do urologa i radiologa interwencyjnego.

5.4.3. Jaki jest najlepszy sposób leczenia artropatii u chorych na mukowiscydozę?

Ból stawów to częsty objaw u chorych na mukowiscydozę [73], ale artropatia pozostaje chorobą mało rozumianą. Należy mieć świadomość istnienia tego problemu oraz dostęp do reumatologa specjalizującego się w mukowiscydozie.

5.4.4. Jaki jest najlepszy sposób leczenia chorób zatok u chorych na mukowiscydozę?

Przewlekłe zapalenie zatok z towarzyszącymi polipami nosa lub bez nich często występuje u chorych na mukowiscydozę [73]. Należy rutynowo oceniać pacjentów pod kątem choroby zatok i zalecać odpowiednie leczenie, mając na uwadze, że zapalenie zatok może być źródłem infekcji dolnych dróg oddechowych [83]. Ośrodek powinien dysponować dostępem do badań diagnostycznych (tj. CT zatok) oraz do otolaryngologa z doświadczeniem w leczeniu choroby zatok związanej z mukowiscydozą.

5.4.5. Jaki jest najlepszy sposób leczenia chorób alergicznych u chorych na mukowiscydozę?

Z wyjątkiem AAOP omówionej w innym miejscu niniejszej pracy, częstość występowania chorób alergicznych nie jest zwiększona u chorych na mukowiscydozę i mogą one być leczone tak samo jak u osób zdrowych. U pacjentów z CF mogą jednak wystąpić alergie na leki (np. antybiotyki), które mogą utrudnić podejmowanie decyzji terapeutycznych. Konieczna jest wiedza na temat objawów podmiotowych i przedmiotowych możliwych reakcji alergicznych na leczenie oraz tego, kiedy dana terapia powinna zostać przerwana. Ośrodek powinien mieć ustalone protokoły dotyczące odczuwania.

5.4.6. Jaki jest najlepszy sposób unikania powikłań wynikających z przewlekłego cewnikowania żył u chorych na mukowiscydozę?

Centralne cewniki dożylny powinny być zakładane zgodnie z preferencjami pacjentów w razie trudności w prowadzeniu leczenia dożylnego. Ośrodek powinien mieć dostęp do specjalistów z doświadczeniem w zakładaniu portów naczyniowych (np. Port-A-Cath). Porty naczyniowe powinny być obsługiwane jedynie przez osoby z odpowiednim przeszkoleniem, z zastosowaniem standaryzowanych protokołów kontroli zakażeń i obsługi cewnika. Częste powikłania związane z obecnością stałych cewników to, między innymi, problemy naczyniowe (np. zakażenie, zakrzepica, ZŻGG) [84, 85]. Personel ośrodka leczącego powinien prowadzić aktywną obserwację pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych powikłań związanych z obecnością cewników naczyniowych i mieć możliwość przeprowadzenia odpowiednich badań, w tym posiewów krwi (pod kątem infekcji), ultrasonografii oraz badań radiologicznych z kontrastem (CT lub MRI) pod kątem okluzji naczyń.

5.4.7. W jaki sposób należy podchodzić do tematu ciąży u pacjentek z mukowiscydozą?

Ciąża może skomplikować prowadzenie pacjentek z mukowiscydozą. Oceniając stan pacjentek w wieku rozrodczym, należy zawsze dopytać o możliwość ciąży, zwłaszcza wprowadzając dodatkowe leki, które mogą być przeciwwskazane w tym okresie. Ciąża u kobiety z mukowiscydozą powinna w każdym przypadku być traktowana jako ciąża wysokiego ryzyka z uwagi na potencjalne powikłania płucne i żywieniowe/metaboliczne i jako taka powinna zawsze być prowadzona przez doświadczonego położnika. Dostępne są zalecenia dotyczące prowadzenia ciąży u pacjentek z mukowiscydozą [55].

5.4.8. W jaki sposób należy podchodzić do tematu niepłodności u chorych na mukowiscydozę?

Kobiety z mukowiscydozą mogą zachodzić w ciążę, a u pacjentek z dobrą czynnością płuc i właściwym stanem odżywienia możliwe jest doprowadzenie jej do szczęśliwego rozwiązania. U pacjentek w cięższym stanie istnieje ryzyko zmniejszonej płodności, w razie problemów z zajściem w ciążę chore te powinny być kierowane pod opiekę specjalistów ds. rozrodczości. U większości (98%) pacjentów płci męskiej z mukowiscydozą występuje azoospermia i należy poinformować ich o tym fakcie we

właściwym wieku. Pacjentom chcącym poznać swój status płodności należy zaproponować badanie nasienia. Chorym należy również zapewnić poradnictwo dotyczące możliwości posiadania potomstwa, w tym metod wspomaganego rozrodu.

6. Przeszczenie i właściwa opieka u schyłku życia

Scott Bell (Aus), Alistair Duff (UK)

6.1. Podsumowanie

Przeszczenie narządów to leczenie stosowane w schyłkowym stadium choroby płuc i wątroby u chorych na mukowiscydozę. Do ośrodka przeszczepowego kieruje pacjenta specjalistyczny zespół ds. mukowiscydozy znający czynniki decydujące o powodzeniu przeszczepienia. U niektórych pacjentów przeszczepienie nie jest odpowiednią metodą leczenia. Efektywne prowadzenie pacjenta u schyłku życia jest bardzo istotne i wymaga dobrej komunikacji, kontroli objawów i wielodyscyplinarnego podejścia do zagadnień pielęgnacyjnych oraz doświadczenia w opiece paliatywnej. Poniższe standardy obejmują serię pytań dotyczących podejścia do kwestii przeszczepienia oraz opieki u schyłku życia, z wykorzystaniem dostępnych danych i wytycznych. Szczegółowy przegląd wszystkich aspektów omawianego tematu zawarto w dokumencie pn. „Praktyczne wytyczne: przeszczepianie płuc u chorych na mukowiscydozę” opracowanym przez grupę badawczą Sieci Europejskich Ośrodków Referencyjnych w dziedzinie Mukowiscydozy (ECORN-CF) [86] oraz w wytycznych dotyczących opieki u schyłku życia opracowanych przez ECFS [87].

6.2. Pytania

6.2.1. Jakie są istotne czynniki dotyczące odpowiedniego momentu wpisania chorego na mukowiscydozę na listę oczekujących na przeszczepienie płuc?

Czas przygotowywania pacjenta i oczekiwania na odpowiednie dawce płuc jest różny, ale może przekraczać dwa lata. Czynniki związane ze zwiększoną śmiertelnością [88, 89] nakazujące rozważenie skierowania chorego do ośrodka przeszczepowego [89] to:

- $FEV_1 \leq 30\%$ wartości należnej,
- Gwałtowna progresja, zwłaszcza u kobiet i młodszych pacjentów,
- Prowadzenie tlenoterapii w hipoksemii,
- Hiperkapnia,
- Częste zaostrzenia słabo reagujące na dożylną antybiotykoterapię.

Wcześniejsze skierowanie do ośrodka przeszczepowego należy rozważyć u pacjentów z nawracającą odmą opłucnową i nawracającym masywnym krwiopluciem [89]. Wydłużony czas przeżycia, ograniczona dostępność dawców i różnice w schematach alokacji narządów doprowadziły do opracowania modeli prognostycznych śmiertelności/przeżycia, ułatwiających podjęcie decyzji o pilności pacjentów

oczekujących na przeszczepienie [90, 91]. Złożoność decyzji co do synchronizacji czasu skierowania i przeszczepienia wymaga bliskiej współpracy z ośrodkiem przeszczepowym. Pomoże to również pacjentom w zrozumieniu wielu trudnych zagadnień i podjęciu świadomych wyborów.

6.2.2. Jakie czynniki kliniczne zwiększają ryzyko śmierci w oczekiwaniu na przeszczepienie płuc?

Pierwszeństwo przeszczepienia [88, 89, 92] powinno zostać przyznane pacjentom z mukowiscydozą, którzy mają:

- niewydolność oddechową i są zależni od tlenoterapii,
- przewlekłą hiperkapnię,
- nadciśnienie płucne,
- cechy niedożywienia (zwłaszcza w przypadku kobiet).

Ograniczona pula dawców determinuje ilość możliwych transplantacji. Postępowania optymalizujące efektywność alokacji narządów różnią się w poszczególnych krajach, w zależności od systemów identyfikacji dawców i uwarunkowań logistycznych/geograficznych. Nadawanie priorytetu w pilnych przypadkach odbywa się na poziomie ogólnokrajowym.

Regularna i szczegółowa komunikacja z ośrodkiem przeszczepowym jest kluczowa dla stałego uzupełniania danych dotyczących klinicznego stanu wszystkich pacjentów wpisanych na listę oczekujących na przeszczepienie.

6.2.3. Jakie istotne zmienne dotyczące pacjenta mogą uniemożliwić kwalifikację do przeszczepienia płuc w mukowiscydozie?

Przeciwwskazania do przeszczepienia płuc [89] obejmują:

- nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 2 lat. Wymagany jest 5-letni okres wolny od choroby nowotworowej; przeszczepienie można rozważyć w przypadku niektórych nowotworów skóry i układu moczowo-płciowego;
- nieuleczalne zaburzenia czynności innych narządów (np. serca, wątroby, nerek);
- przewlekłe zakażenie pozapłucne (np. WZW B, WZW C, HIV);
- znaczne zniekształcenie klatki piersiowej;
- przedłużające się okresy niestosowania się do zaleceń terapeutycznych lub nieregularne przychodzenie na wizyty kontrolne;
- ciężka choroba psychiczna wykluczająca przestrzeganie wymaganego leczenia;
- brak właściwego wsparcia socjalnego;
- uzależnienie od substancji psychoaktywnych (np. alkoholu, papierosów, w ciągu ostatnich 6 miesięcy).

Większość ośrodków przeszczepowych nie kwalifikuje do zabieg pacjentów z:

- przewlekłym zakażeniem *Burkholderia cenocepacia*;
- *Mycobacteria abscessus*.

Podejście do innych zakażeń (np. wieloopornego *Pseudomonas aeruginosa*, *Scedosporium species*, *Clostridium difficile*) zależy od polityki i doświadczenia lokalnego ośrodka przeszczepowego i wymaga szczegółowego omówienia. U pacjentów z zaawansowaną chorobą płuc i współistniejącym nadciśnieniem wrotnym należy dokładnie rozważyć decyzję co do przeszczepienia samych płuc lub równoczesnego przeszczepienia wątroby i płuc.

6.2.4. Jakie powikłania związane z mukowiscydozą należy przede wszystkim wziąć pod uwagę przed przeszczepieniem płuc?

Optymalizacja stanu odżywienia jest priorytetem u pacjentów przygotowywanych do przeszczepienia, ale nie powinna być czynnikiem opóźniającym wpisanie chorego na listę oczekujących [92].

CFRD występuje u 40–50% pacjentów w momencie kwalifikacji i rozwija się po przeszczepieniu u kolejnych ~20% pacjentów. Zgłaszano przypadki zwiększonej śmiertelności, częstości infekcji i hospitalizacji związanych z odrzucaniem przeszczepu u pacjentów z CFRD w momencie przeszczepienia. Optymalizacja kontroli cukrzycy związanej z mukowiscydozą jest istotnym zadaniem w czasie oczekiwania chorego na przeszczepienie [93, 94].

Przewlekła choroba nerek (*chronic kidney disease*; CKD) występuje u wielu dorosłych chorych na mukowiscydozę i w niektórych przypadkach należy rozważyć zmniejszenie ekspozycji na leki nefrotoksyczne przed przeszczepieniem [95]. Nie jest w pełni znany wpływ długoterminowego, systemowego stosowania aminoglikozydów przed przeszczepieniem na czynność nerek po transplantacji [96]. Inhibitory kalcyneuryny, nadciśnienie tętnicze i CFRD są związane z występowaniem CKD po przeszczepieniu.

U chorych na mukowiscydozę występują również osteoporoza (24%) i osteopenia (38%) [97]. U niektórych pacjentów konieczne może być stosowanie bisfosfonianów w celu utrzymania i poprawy gęstości kości przed przeszczepieniem.

Niektórzy pacjenci z zaawansowaną chorobą płuc (np. AAOP) wymagają systemowego podawania kortykosteroidów. Ograniczenie dobowej dawki prednizolonu do < 15 mg na dobę ułatwi procesy gojenia, zmniejszy pooperacyjne ryzyko infekcji i ograniczy dalsze zmniejszanie gęstości kości.

Pod względem psychologicznym kluczowe jest wspieranie nadziei u pacjentów oraz przeciwdziałanie załamaniu i depresji.

6.2.5. W jakich warunkach należy rozważyć inwazyjną wentylację u chorych na mukowiscydozę?

W terminalnej fazie choroby płuc zasadność stosowania inwazyjnej wentylacji jest tematem kontrowersyjnym i nie przynosi istotnych korzyści [98].

Włączenie tego typu terapii powinno być rozważone u pacjentów, u których niewydolność oddechowa rozwinie się na podłożu działania ostrego czynnika, w sytuacji gdy oczekiwana jest poprawa stanu chorego (np. masywne krwiopłucie, odma opłucnowa, grypa, okres pooperacyjny) [98, 99].

Przeszczepienie płuc u pacjentów poddawanych wentylacji mechanicznej jest związane z wyższą wczesną śmiertelnością [100] i wykonywane jest jedynie w szczególnych przypadkach, nie we wszystkich ośrodkach przeszczepowych. Zazwyczaj taka sytuacja ma miejsce u pacjentów zakwalifikowanych do przeszczepienia przed rozpoczęciem wentylacji mechanicznej.

W niektórych ośrodkach przeszczepowych rozważa się przeszczepienie płuc u pacjentów wymagających pozaustrojowego utlenowania krwi (*extracorporeal membrane oxygenation*; ECMO) z powodu ciężkiej niewydolności oddechowej.

Opisy przypadków sugerowały doskonałe wyniki [101]. Przed włączeniem ECMO konieczna jest ścisła komunikacja pomiędzy specjalistycznym zespołem ds. mukowiscydozy a ośrodkiem przeszczepowym.

6.2.6. *Jakie procedury medyczne są istotne w paliatywnej opiece nad pacjentami z mukowiscydozą?*

Konieczne jest wczesne prowadzenie rozmów z pacjentem (w tym dotyczące potencjalnego przeszczepienia) umożliwiających jego psychologiczne przygotowanie oraz dokładne rozważenie dostępnych opcji terapeutycznych, zwłaszcza że często dochodzi do nieporozumień. Lekarz powinien zainicjować z pacjentem i jego rodziną rozmowę dotyczącą opieki paliatywnej u schyłku życia oraz otoczyć pacjenta opieką wielodyscyplinarnego zespołu. W niektórych przypadkach konieczna może być interwencja psychologiczna (np. postępowanie w przypadku rozpacz i lęku przed śmiercią, praca z członkami rodziny) [102].

Objawy często wymagające kontroli to między innymi duszność, ból w klatce piersiowej, ból głowy, zmęczenie i zła jakość snu [103]. Istotne jest stosowanie w tym okresie narkotycznych leków przeciwbólowych, leków przeciwłękowych, wsparcia w oczyszczaniu dróg oddechowych, pomocy psychologicznej oraz tlenoterapii i nieinwazyjnych metod wspomagania oddychania [67]. W razie potrzeby należy korzystać z pomocy specjalistów medycyny paliatywnej w celu optymalizacji kontroli objawów [103, 104].

Zachowanie równowagi pomiędzy skutecznym leczeniem a zapewnianiem odpowiedniej kontroli objawów może być trudne, zwłaszcza u pacjentów oczekujących na przeszczepienie [103, 105]. Leczenie objawowe nie wyklucza przeszczepienia płuc, konieczna jest jednak komunikacja pomiędzy zespołem leczącym a ośrodkiem przeszczepowym [103].

Śmierć pacjenta może mieć znaczący wpływ na innych chorych oraz personel ośrodka. Powinno się zapewnić im odpowiednie wsparcie [103].

6.2.7. *Jakie czynniki są istotne przy podejmowaniu decyzji dotyczącej miejsca udzielania świadczeń medycznych osobie umierającej z powodu mukowiscydozy?*

Życzenia pacjenta i jego rodziny powinny mieć kluczowe znaczenie przy podejmowaniu decyzji dotyczącej miejsca udzielania świadczeń umierającemu choremu i w miarę możliwości należy starać się spełniać te życzenia. Pod uwagę należy wziąć przede wszystkim wsparcie w warunkach domowych w celu optymalnej kontroli objawów (np. zapewnienie wsparcia w oczyszczaniu dróg oddechowych, odpowiednie leczenie objawowe).

Pacjenci preferują opiekę medyczną w znanym sobie otoczeniu, zapewnianą przez znajomy personel medyczny [106], z drugiej strony, w wielu przypadkach wybierają opiekę szpitalną [103, 107].

Aktywna opieka mająca na celu optymalną kontrolę objawów jest często kontynuowana – należy zatem dokładnie ocenić potencjalny konflikt pomiędzy aktywnym postępowaniem i optymalizacją kontroli objawów.

Kluczowa jest właściwa komunikacja pomiędzy wszystkimi członkami zespołu leczącego, przedstawicielami

podstawowej opieki zdrowotnej (w tym lekarzem rodzinnym), pacjentem i jego rodziną.

6.2.8. *W jaki sposób leczyć powikłania charakterystyczne dla mukowiscydozy w okresie po przeszczepieniu płuc?*

Po przeszczepieniu płuc nadal istotne jest leczenie powikłań mukowiscydozy (np. CFRD, osteoporozy, DIOS). W wielu przypadkach ośrodek przeszczepowy obejmuje chorego dalszą, kompleksową opieką. W razie potrzeby ośrodek specjalistyczny ds. mukowiscydozy powinien jednak zapewniać wsparcie w postępowaniu terapeutycznym.

Konieczna jest również opieka psychosocjalna pod kątem zjawisk psychopatologicznych (np. psychoza polekowa, reakcje stresu pourazowego).

7. Wsparcie psychologiczne

Alistair Duff (UK), Gerald Ullrich (Ger), Mandy Bryon (UK)

Życie z mukowiscydozą może stanowić wyzwanie emocjonalne i fizyczne – zarówno dla pacjentów, jak i ich rodzin. Choroba i związane z nią leczenie wpływają na zdolność wykonywania czynności życia codziennego i radzenia sobie w nagłych sytuacjach życiowych. Opieka psychosocjalna jest obecnie integralną częścią postępowania terapeutycznego, a w dostępnej literaturze wyszczególnione są kluczowe elementy ról psychospołecznych [5, 108]. Niniejsza praca skupia się na omówieniu najważniejszych zagadnień psychospołecznych i zaleceń dotyczących właściwego postępowania.

7.1. *Jakie są główne elementy wsparcia rodziców w pierwszym roku po diagnozie?*

Rozpoznanie mukowiscydozy jest w większości przypadków ustalane na podstawie badania przesiewowego noworodków. Jego celem jest minimalizacja zachorowalności i śmiertelności, należy jednak wychwycić potencjalne skutki negatywne i prowadzić do ich minimalizacji [2]. Rozpoznanie mukowiscydozy jest sytuacją traumatyczną, zwłaszcza gdy ustalane jest u pozornie zdrowego niemowlęcia. Rodzice mogą nie wierzyć w poprawność diagnozy i emocjonalnie oddalać się od dziecka, co może trwać dłużej niż pierwsze kilka tygodni [109]. Rodzicom należy zapewnić poradnictwo profilaktyczne oraz wsparcie emocjonalne w celu oceny a) zrozumienia otrzymanych przez nich informacji, b) reakcji na postawioną diagnozę oraz, c) sposobów radzenia sobie w sytuacji, wymaganego wsparcia i środków.

Rodzice muszą zaangażować się w edukację na temat rozwoju ich dziecka z mukowiscydozą, co zapewni zachowanie właściwej równowagi pomiędzy leczeniem tej złożonej choroby a umożliwieniem dziecku dorastania z odpowiednim poczuciem własnej wartości i wizerunku. Rodziny powinny mieć nadzieję na to, że dziecko wejdzie w dorosłość w dobrej jakości życia, z osiągnięciami na podobnym poziomie jak w przypadku zdrowych rówieśników.

Głównym zadaniem jest udzielenie wskazówek odnośnie do:

- ustalenia leczenia zgodnego z trybem życia niemowlęcia;
- pomocy rodzicom w zaakceptowaniu i prowadzeniu leczenia;

- komunikowania rodzinie i przyjaciołom o chorobie dziecka;
- dostępnego wsparcia psychospołecznego dla rodziców w razie potrzeby, w tym terapii par;
- dostępnego wsparcia finansowego/zasiłków/świadczeń i innych źródeł wsparcia.

7.2. Międzynarodowe badanie dotyczące epidemiologii depresji i lęku (TIDES)

Dane europejskie z badania TIDES (*International Depression/Anxiety Epidemiology Study*) dowodzą, że podwyższona punktacja dotycząca depresji nie różni się istotnie w stosunku do ogólnej populacji, mimo że (zwłaszcza wśród kobiet) stwierdzano przypadki wyższej punktacji odnośnie do lęku. Ze zjawiskiem podwyższonej punktacji dla depresji i lęku wśród pacjentów z CF związanych było kilka czynników ryzyka. Depresja i lęk zdają się szczególnie problematyczne wśród rodziców. Ośrodek leczący chorych na mukowiscydozę powinien zapewnić im opiekę i wsparcie również w tym zakresie. W jaki sposób identyfikować tego typu problemy i radzić sobie z nimi?

Zespół leczący powinien rutynowo oceniać stan psychologiczny chorych na mukowiscydozę (patrz: ramowe zasady dostępu do specjalistów z dziedziny psychologii). Obserwacja pod kątem depresji i lęku u pacjentów i ich rodzin powinna być prowadzona podczas dorocznej oceny za pomocą testów psychometrycznych (np. HADS, CES-D) lub rozmowy.

Podwyższone wyniki testów psychometrycznych wymagają potwierdzenia diagnostycznego. Powinno ono być dokonywane przez psychologa będącego członkiem zespołu leczącego, za pomocą wywiadu. W przypadku braku psychologa w zespole leczącym należy rozważyć skierowanie do poradni zdrowia psychicznego.

Ewentualne interwencje psychologiczne powinny być prowadzone z uwzględnieniem praktycznych, społecznych, edukacyjnych i zawodowych potrzeb pacjenta i jego opiekunów.

7.3. W jaki sposób wspierać odporność psychiczną w kluczowych momentach choroby i radzić sobie ze związaną z nimi potencjalną psychologiczną bezradnością?

Punkty zwrotne w mukowiscydozie to okresy istotnych zmian dotyczących zarówno rozwojowych, jak i osobistych perspektyw i wyzwań dla osób żyjących z tą chorobą oraz wynikającego z nich poczucia odpowiedzialności.

Kluczowymi punktami zwrotnymi są:

- Akceptacja diagnozy przez rodziców
- Rozpoczęcie nauki w przedszkolu, szkole podstawowej, liceum
- Zmiana z opieki rodzicielskiej na samoopiekę
- Zmiana z opieki pediatrycznej na opiekę dla dorosłych
- Podjęcie pracy lub dalszej edukacji
- Utrata niezależności (np. odejście z pracy, utrata aktywności i funkcjonowania, zwiększona zależność od natarczywych opiekunów i metod leczenia, stawanie w obliczu przeszczepienia lub śmierci).

Odporność psychospołeczną można ogólnikowo określić jako zdolność radzenia sobie z negatywnymi zdarzeniami

bez trwałego uszczerbku emocjonalnego. Jest wieloczynnikowa i nie wszystkie jej składowe podlegają zmianom [110]. Należy przede wszystkim skupić się na zwiększeniu wsparcia socjalnego i wzmacnianiu nadziei (głównie poprzez przygotowanie pacjentów pod opieką pediatryczną do dorosłego życia, zwiększaniu poczucia własnej skuteczności i kontroli). W każdym punkcie zwrotnym należy proaktywnie zajmować się kwestią emocjonalnej bezradności u pacjentów.

7.4. Jakie są kluczowe składowe związane z zapewnieniem przestrzegania zaleceń – zwłaszcza w odniesieniu do aeroterapii?

Poprawa przestrzegania zaleceń terapeutycznych, zwłaszcza w przypadku nebulizacji, jest jednym z głównych wyzwań dla zapobiegania postępowi choroby. Skuteczną interwencję psychospołeczną determinuje: a) podejście zespołu do opieki nad pacjentem; b) współpraca z pacjentami mająca na celu zwiększenie ich motywacji oraz c) właściwa identyfikacja przeszkód i aktywne wspieranie wysiłków pacjentów w leczeniu.

- Zespół leczący powinien wspierać ideę holistycznej, pielęgnującej i łączonej opieki w celu zapewnienia odpowiedniego poziomu współpracy chorego z lekarzem (*adherence*), w oparciu o skuteczne przekazywanie informacji i empatyczną komunikację. Otwarte prowadzenie dyskusji ułatwia prowadzenie konstruktywnej opieki, obejmującej potrzebę zaangażowania się i podejmowania świadomych wyborów. Specjaliści z zakresu opieki psychospołecznej powinni wspierać wysiłki zespołu leczącego w celu nawiązania dialogu z pacjentem przy użyciu technik aktywnego słuchania.
- Namawianie pacjentów stale niestosujących się do zaleceń nie jest skuteczne. Psycholog powinien podjąć działania mające na celu pokonanie percepcyjnych lub emocjonalnych barier powodujących niewystarczający poziom współpracy chorego z lekarzem w przypadku pacjentów niewykazujących chęci zrozumienia problemu lub pacjentów niezmotywowanych [111].
- Wykazano skuteczność licznych technik psychologicznych (np. wzmacnianie planowania, rozwiązywanie problemów). Trwają obecnie badania kliniczne dotyczące właściwych technik interwencji. Specjaliści z zakresu opieki psychospołecznej powinni dysponować kompleksową wiedzą w tym zakresie i zapewniać odpowiedni dobór technik.

7.5. Jakie są główne składowe wsparcia pacjentów, u których choroba rozpoznawana jest w okresie dojrzewania/dorosłości?

Rozpoznanie mukowiscydozy po okresie dzieciństwa może mieć wiele przyczyn, takich jak niewielkie nasilenie objawów, ich błędna diagnostyka lub fenotyp mniej zaawansowanej choroby [112]. Pacjentów często przepełnia złość; są przytłoczeni informacjami (dotyczącymi rokowania, niepłodności) i „technicznymi” aspektami leczenia w ośrodkach specjalistycznych. Reakcje te utrudniają zbudowanie relacji opartej na zaufaniu. Konieczne jest elastyczne i zindywidualizowane podejście do leczenia, różniące się od

rutynowego postępowania zapewnianego pacjentom zdiagnozowanym we wczesnym dzieciństwie. Należy położyć nacisk na kwestię rokowania, problematykę płodności, wsparcie osobiste i skontrolowanie, jaką wiedzę na temat mukowiscydozy i z jakich źródeł ma dany pacjent (niektóre źródła mogą wprowadzać w błąd) [113].

7.6. *Wpływ zaburzeń odżywiania i postrzegania swojego ciała u pacjentów na leczenie i rokowanie. W jaki sposób należy postępować w takich przypadkach?*

Trudne do pogodzenia wymagania leczenia, w tym monitorowanie stanu odżywiania podkreślające konieczność przybierania na wadze w istniejącej kulturze promującej szczupłą sylwetkę, przyczyniają się do powstania sprzecznych postaw wobec jedzenia. Znane są przypadki zaburzeń odżywiania i problemów z postrzeganiem swojego ciała u chorych na mukowiscydozę [114].

Właściwe podejście do żywienia powinno brać pod uwagę postawę pacjenta wobec jedzenia, jego sylwetkę i wygląd zewnętrzny, nie tylko skupiać się na ilości przyjmowanych kalorii i przyroście masy ciała. Podczas oceny żywienia należy zadawać pacjentowi pytania dotyczące powyższych zagadnień oraz układać plan dietetyczny w taki sposób, by był zgodny z zasadami zdrowego odżywiania.

Dla chorych na mukowiscydozę powinny być dostępne programy edukacyjne zawierające dane o trawieniu, spożyciu kalorii i pożytkowaniu energii w mukowiscydozie. Personel medyczny pracujący z chorymi na mukowiscydozę powinien dysponować narzędziami identyfikującymi zaburzenia odżywiania, co umożliwi wczesne rozpoznanie i włączenie opieki dietetyka oraz psychologa.

7.7. *W jaki sposób należy podchodzić do kluczowych psychologicznych aspektów dorosłości i starzenia się z mukowiscydozą?*

Kluczowa problematyka w dorosłym życiu dotyczy a) utrudnienia przez chorobę wykonywania zwykłych czynności, b) podejmowania złożonych decyzji (np. planów zawodowych, decyzji terapeutycznych) oraz, c) radzenia sobie z pogarszającym się stanem zdrowia, utratą sprawności ruchowej i niezależności, jak również nowymi powikłaniami (np. CFRD), co może prowadzić np. do zwiększonego lęku i depresji (rezygnacji), niskiej samooceny i problemów w relacjach z najbliższymi.

Główne sposoby podejścia do tych zagadnień:

- Podejście proaktywne podczas rutynowych wizyt w ośrodku leczniczym oraz dorocznej oceny może pomóc w identyfikacji emocjonalnych, praktycznych i społecznych potrzeb (np. dotyczących zatrudnienia, płodności, podejmowania ryzyka). Pacjenci raczej nie podejmują tej tematyki samodzielnie [115, 116]
- Skierowanie do psychologa współpracującego z zespołem leczącym lub do specjalistycznej poradni zdrowia psychicznego.

Zespół leczący musi zdawać sobie sprawę z możliwości spadku morale i utraty wiary przez pacjenta, występujących w konsekwencji nawarstwiania się kolejnych problemów zdrowotnych. Pod względem leczenia i osobistego wpływu

taki stan przypomina depresję – ale jednak depresją nie jest [117].

7.8. *Jakie są główne aspekty szkolenia i wspierania zespołów wielodyscyplinarnych w odniesieniu do rozwijania umiejętności psychospołecznych?*

Wszyscy członkowie zespołu leczącego muszą mieć pewne umiejętności psychospołeczne. Opisano następujący, 4-stopniowy model:

- Członkowie zespołu powinni być przeszkoleni pod kątem rozpoznawania psychologicznych potrzeb pacjentów oraz zapewniania informacji i ogólnego wsparcia. W nagłych przypadkach powinni mieć możliwość dostępu do specjalistów psychiatrów.
- Członek zespołu może być dodatkowo przeszkolony w celu: przeprowadzania testów przesiewowych i kierowania pacjentów w razie niepokoju psychicznego, zapewniania pierwszej pomocy psychologicznej po traumatycznych doświadczeniach medycznych (np. krwiopłuciu) i włączaniu szczególnych technik psychologicznych (np. zmniejszenie wrażliwości na bolesne procedury).
- Wyszkolony i akredytowany członek zespołu oceniający niepokój psychiczny, włączający szczególne techniki terapeutyczne (np. poradnictwo lub terapia prowadzona w konkretnych ramach). Wymaga nadzoru wykwalifikowanego specjalisty w dziedzinie zdrowia psychicznego.
- Wykwalifikowany specjalista w dziedzinie zdrowia psychicznego (np. psycholog kliniczny), posiadający umiejętność diagnostyki psychopatologii i leczenia przy użyciu specjalistycznych interwencji psychologicznych.

Konflikt interesu/Conflict of interest

A.R. Smyth: wynagrodzenie od firm: Gilead, MPEX, Pharmaxis, Vertex, granty od firmy Forest Labs, poza przedłożoną pracą; S.C. Bell: granty i wsparcie niefinansowe od firmy Vertex Pharmaceuticals, wynagrodzenie i inne od firm: Novartis, Gilead, Rempex, poza przedłożoną pracą; P. Flume: granty i wynagrodzenie od firm: Aptalis, Gilead Sciences, Inc, Bayer Healthcare AG, Novartis, Vertex Pharmaceuticals, Inc, Pharmaxis Limited, Genentech, granty od firm: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Grifols, Savara Pharma, Kalo-Bios, Cystic Fibrosis Foundation, National Institutes of Health, poza przedłożoną pracą; A. Munck: wynagrodzenie od firm: Vertex, Novartis, Vertex, poza przedłożoną pracą; F. Ratjen: wynagrodzenie od firmy Boehringer Ingelheim, w czasie prowadzenia badania; wynagrodzenie od firmy Vertex, wynagrodzenie od firmy Novartis, wynagrodzenie od firmy Bayer, wynagrodzenie od firm: Talecris, CSL Behring, Roche, Gilead, Genentech, Pari, granty od firmy Novartis, poza przedłożoną pracą; S.J. Schwarzenberg: konsultacje dla firmy Spark HealthCare, poza przedłożoną pracą; G. Ullrich: wynagrodzenie od firm: Chiesi Pharma GmbH, Novartis Pharma GmbH, Gilead Sciences GmbH, GSK GmbH & Co. KG, Activaero GmbH, Axcan Pharma GmbH, poza przedłożoną pracą. S. Bojcin, M. Bryon, A. Duff, N. Kashirskaya, I. Sermet-Gaudelus, K.W. Southern, G. Taccetti, i S. Wolfe nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Southern KW, Mérelle MME, Dankert-Roelse JE, Nagelkerke A. Newborn screening for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1). <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001402.pub2> [Art. No.: CD001402].
- [2] Castellani C, Southern KW, Brownlee K, Dankert Roelse J, Duff A, Farrell M, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros* 2009;8:153-173.
- [3] Sermet-Gaudelus I, Mayell SJ, Southern KW. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. *J Cyst Fibros* 2010;9:323-329.
- [4] Mayell SJ, Munck A, Craig JV, Sermet I, Brownlee KG, Schwarz MJ, et al. A European consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2009;8:71-78.
- [5] Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2005;4:7-26 [S1569-1993(04)00213-9 [pii]1016/j.jcf.2004.12.002].
- [6] Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr* 2008;153: S4-S14.
- [7] De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006;61:627-635.
- [8] ECFS CTN SOP on sweat testing; 2013.
- [9] Goubau C, Wilschanski M, Skalicka V, Lebecque P, Southern KW, Sermet I, et al. Phenotypic characterisation of patients with intermediate sweat chloride values: towards validation of the European diagnostic algorithm for cystic fibrosis. *Thorax* 2009;64:683-691.
- [10] Castellani C, Cuppens H, Macek Jr M, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros* 2008;7:179-196.
- [11] De Boeck K, Kent L, Davies J, Derichs N, Amaral M, Rowe SM, et al. CFTR biomarkers: time for promotion to surrogate end-point. *Eur Respir J* 2013;41:203-216. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00057512>.
- [12] Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, Wilsher J. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947-2003. *Eur Respir J* 2007;29:522-526.
- [13] Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2005 Annual data report to the center directors. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation;2006.
- [14] Sanders DB, Bittner RC, Rosenfeld M, Hoffman LR, Redding GJ, Goss CH. Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:627-632.
- [15] Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL, Emerson J, et al. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:91-100.
- [16] Langton-Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;2006(4). <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004197.pub3>[Art. No.: CD004197.(updated)].
- [17] Antibiotic treatment for cystic fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Group. London: UK Cystic Fibrosis Trust; 2009.
- [18] Ryan G, Singh M, K.D. Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 (3). <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001021.pub2>[Art. No.: CD001021].
- [19] Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjilias D, Hoag JB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:680-689. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201207-1160OE>.
- [20] Konstan MW, Flume PA, Kappler M, Chiron R, Higgins M, Brockhaus F, et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: the EAGER trial. *J Cyst Fibros* 2011;10:54-61.
- [21] Oermann CM, Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, McCoy KS, Montgomery AB, et al. An 18-month study of the safety and efficacy of repeated courses of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:1121-1134.
- [22] Schuster A, Haliburn C, Döring G, Goldman MH, Group ftFS. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study. *Thorax* 2013;68:344-350.
- [23] Association of Chartered Physiotherapists in Cystic Fibrosis. Standards of care and good clinical practice for the physiotherapy management of cystic fibrosis. London: UK Cystic Fibrosis Trust; 2011.
- [24] Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP, Finder JD, Vender RL, Willey-Courand D-B, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. *Respir Care* 2009;54:522-537.
- [25] McIlwaine MP, Alarie N, Davidson GF, Lands LC, Ratjen F, Milner R, et al. Long-term multicentre randomised controlled study of high frequency chest wall oscillation versus positive expiratory pressure mask in cystic fibrosis. *Thorax* 2013. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202915>.
- [26] International physiotherapy group for cystic fibrosis. Physiotherapy for people with Cystic Fibrosis: from infant to adult; 2009. [<http://www.cfww.org/docs/ippg-cf/bluebook/bluebooklet2009websiteversion.pdf>].
- [27] Homnick DN. Making airway clearance successful. *Paediatr Respir Rev* 2007;8:40-45.
- [28] Wilkes DL, Schneiderman JE, Nguyen T, Heale L, Moola F, Ratjen F, et al. Exercise and physical activity in children with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2009;10:105-109. <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2009.04.001>.
- [29] de Groot R, Smith AL. Antibiotic pharmacokinetics in cystic fibrosis. Differences and clinical significance. *Clin Pharmacokinet* 1987;13:228-253.
- [30] Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA, Goss CH, Rosenblatt RL, Kuhn RJ, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:802-808. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200812-1845PP>.
- [31] Döring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J Cyst Fibros* 2012;11:461-479.
- [32] Jones AP, Wallis CE. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(3). <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001127.pub2> [Art. No.: CD001127].
- [33] Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ, Millar SJ, Jacobs JR, Yegin A, et al. Clinical use of dornase alfa is associated with a slower rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:545-553. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21388>.
- [34] Nash E, Stephenson A, Ratjen F, Tullis E. Nebulized and oral thiol derivatives for pulmonary disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1). <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007168.pub2>[Art. No.: CD007168].

- [35] Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2). <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001506.pub3> [Art. No.: CD001506].
- [36] Bilton D, Robinson P, Cooper P, Gallagher CG, Kolbe J, Fox H, et al. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. *Eur Respir J* 2011;38:1071-1080.
- [37] Aitken ML, Bellon G, De Boeck K, Flume PA, Fox HG, Geller DE, et al. Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an international randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:645-652.
- [38] Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, Patel L. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(11). <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002203.pub4> [Art. No.: CD002203].
- [39] Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett N, Lands LC, Kloster M, Hocevar-Trnka J, et al. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1707-1715.
- [40] Lands LC, Stanojevic S. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4). <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001505.pub2> [Art. No.: CD001505].
- [41] Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, Boyle MP, Dunitz JM, Durie PR, et al. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551DCFTR mutation. *N Engl J Med* 2010;363:1991-2003. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0909825>.
- [42] Amin R, Dupuis A, Aaron SD, Ratjen F. The effect of chronic infection with *Aspergillus fumigatus* on lung function and hospitalization in patients with cystic fibrosis. *Chest* 2010;137:171-176.
- [43] Standards for the clinical care of children and adults with cystic fibrosis in the UK. London: UK Cystic Fibrosis Trust; 2011.
- [44] Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-338. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>.
- [45] Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc* 2008;108:832-839 [S0002-8223(08)00179-X [pii] 10.1016/j.jada.2008.02.020].
- [46] Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:246-259.
- [47] UK cystic fibrosis trust nutrition working group. Bromley: Nutritional management of cystic fibrosis; 2002.
- [48] Stapleton D, Ash C, King S, E V. Australasian clinical practice guidelines for nutrition in cystic fibrosis; 2006.
- [49] Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros* 2002;1:51-75 [S1569199302000322 [pii]].
- [50] Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sadoska KA, Spear SL, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2009;155:S73-S93 [S0022-3476(09)00881-6 [pii] 10.1016/j.jpeds.2009.09.001].
- [51] Robinson KA, Saldanha JJ, McKoy NA. Management of infants with cystic fibrosis: a summary of the evidence for the cystic fibrosis foundation working group on care of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2009;155:S94-S105 [S0022-3476(09)00882-8 [pii] 10.1016/j.jpeds.2009.09.002].
- [52] Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC growth charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 2002;11:1-190.
- [53] Multicentre Growth Reference Study Group WHO. WHO child growth standards: methods and development: length-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Geneva: Switzerland; 2006.
- [54] Anthony H, Collins CE, Davidson G, Mews C, Robinson P, Shepherd R, et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in cystic fibrosis: Australian guidelines. *Pediatric Gastroenterological Society and the Dietitians Association of Australia. J Paediatr Child Health* 1999;35:125-129.
- [55] Edenborough FP, Borgo G, Knoop C, Lannefors L, Mackenzie WE, Madge S, et al. Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008;7(1):S2-S32 [S1569-1993(07) 00129-4 [pii] 10.1016/j.jcf.2007.10.001].
- [56] Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest* 2004;125:1S-39S.
- [57] Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care* 2010;33:2697-2708 [33/12/2697 [pii] 10.2337/dc10-1768].
- [58] Middleton PG, Wagenaar M, Matson AG, Craig ME, Holmes-Walker DJ, Katz T, et al. Australian standards of care for cystic fibrosis-related diabetes. *Respirology* 2013;33. <http://dx.doi.org/10.1111/resp.12227> [in press].
- [59] American Diabetes Association. Clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 2010; 33(1):S1-S100 [33/Supplement_1/S3.[pii] 10.2337/dc10-S003].
- [60] Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1888-1896 [jc.2004-1629 [pii] 10.1210/jc.2004-1629].
- [61] Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabedian M, Aris RM, Morton A, Hardin DS, et al. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *J Cyst Fibros* 2011;10(2): S16-S23 [S1569-1993(11)60004-0 [pii] 10.1016/S1569-1993(11)60004-0].
- [62] Cystic Fibrosis Trust UK. Bone mineralisation in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Trust: Bromley; 2007.
- [63] Flume PA, Strange C, Ye X, Ebeling M, Hulsey T, Clark LL, et al. Pneumothorax in cystic fibrosis. *Chest* 2005;128:720-728.
- [64] Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA, Rosenblatt RL, Quittell L, Marshall BC, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:298-306. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201002-0157OC>.
- [65] Flume PA, Yankaskas JR, Ebeling M, Hulsey T, Clark LL, Flume PA, et al. Massive hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest* 2005;128:729-738.
- [66] Robinson WM, Ravilly S, Berde C, Wohl ME. End-of-life care in cystic fibrosis. *Pediatrics* 1997;100:205-209. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.100.2.205>.
- [67] Clayton JM, Hancock KM, Butow PN, Tattersall MH, Currow DC, Adler J, et al. Clinical practice guidelines for communicating prognosis and end-of-life issues with adults in the advanced stages of a life-limiting illness, and their caregivers. *Med J Aust* 2007;186:S77-S108.
- [68] 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(2):S29-S36. [http://dx.doi.org/10.1016/S1569-1993\(11\)60006-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1569-1993(11)60006-4).

- [69] Sokol RJ, Durie PR. Consensus document recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation; 1999.
- [70] Sokol RJ, Durie PR, Group CFFHDC. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:S1-S13.
- [71] Modolell I, Alvarez A, Guarner L, De Gracia J, Malagelada J-R. Gastrointestinal, liver, and pancreatic involvement in adult patients with cystic fibrosis. *Pancreas* 2001;22:395-399.
- [72] Ooi CY, Durie PR. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in pancreatitis. *J Cyst Fibros* 2012;11:355-362. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2012.05.001>.
- [73] Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual data report to the centre directors. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation; 2012.
- [74] Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:498-547.
- [75] Houwen RH, van der Doef HP, Sermet I, Munck A, Hauser B, Walkowiak J, et al. Defining DIOS and constipation in cystic fibrosis with a multicentre study on the incidence, characteristics, and treatment of DIOS. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:38-42.
- [76] Evaluation and treatment of constipation in children: summary of updated recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:405-7.
- [77] Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2011;10(Suppl. 2): 24-28.
- [78] Munck A, Belbari N, de Lagausie P, Peuchmaur M, Navarro J. Ultrasonography detects appendicular mucocele in cystic fibrosis patients suffering recurrent abdominal pain. *Pediatric* 2000;105:921.
- [79] Quigley EM, Abu-Shanab A. Small intestinal bacterial overgrowth. *Infect Dis Clin North Am* 2010;24: 943-959 [viii-ix].
- [80] Karimi A, Gorter RR, Sleeboom C, Kneepkens CM, Heij HA. Issues in the management of simple and complex meconium ileus. *Pediatr Surg Int* 2011;27:963-968.
- [81] Carlyle BE, Borowitz DS, Glick PL. A review of pathophysiology and management of fetuses and neonates with meconium ileus for the pediatric surgeon. *J Pediatr Surg* 2012;47:772-781.
- [82] Gibney EM, Goldfarb DS. The association of nephrolithiasis with cystic fibrosis. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1-11.
- [83] Bonestroo HJC, de Winter-de Groot KM, van der Ent CK, Arets HGM. Upper and lower airway cultures in children with cystic fibrosis: do not neglect the upper airways. *J Cyst Fibros* 2010;9:130-134. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2010.01.001>.
- [84] Garwood S, Flume PA, Ravenel J. Superior vena cava syndrome related to indwelling intravenous catheters in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:683-687.
- [85] Munck A, Malbezin S, Bloch J, Gerardin M, Lebourgeois M, Derelle J, et al. Follow-up of 452 totally implantable vascular devices in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2004;23:430-434. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.04.00052504>.
- [86] Hirche TO, Knoop C, Hebestreit H, et al. Practical guidelines: lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *Pulm Med* 2014;2014:621342.
- [87] Sands D, Repetto T, Dupont LJ, Korzeniewska-Eksterowicz A, Catastini P, Madge S. End of life care for patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011;10(Suppl. 2):S37-S44.
- [88] Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992;326:1187-1191.
- [89] Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update—a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:745-755.
- [90] Liou TG, Adler FR, Cahill BC, FitzSimmons SC, Huang D, Hibbs JR, et al. Survival effect of lung transplantation among patients with cystic fibrosis. *JAMA* 2001;286: 2683-2689.
- [91] Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J, Goss CH, Aitken ML, Mayer-Hamblett N, et al. Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166: 1550-1555.
- [92] Snell GI, Bennetts K, Bartolo J, Levvey B, Griffiths A, Williams T, et al. Body mass index as a predictor of survival in adults with cystic fibrosis referred for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:1097-1103.
- [93] Bradbury RA, Shirkhedkar D, Glanville AR, Campbell LV. Prior diabetes mellitus is associated with increased morbidity in cystic fibrosis patients undergoing bilateral lung transplantation: an 'orphan' area? A retrospective case-control study. *Intern Med J* 2009;39:384-388.
- [94] Hofer M, Schmid C, Benden C, Speich R, Inci I, Weder W, et al. Diabetes mellitus and survival in cystic fibrosis patients after lung transplantation. *J Cyst Fibros* 2012;11:131-136.
- [95] Quon BS, Mayer-Hamblett N, Aitken ML, Smyth AR, Goss CH. Risk factors for chronic kidney disease in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1147-1152.
- [96] Quon BS, Mayer-Hamblett N, Aitken ML, Goss CH. Risk of post-lung transplant renal dysfunction in adults with cystic fibrosis. *Chest* 2012;142:185-191.
- [97] Paccou J, Zeboulon N, Combescuré C, Gossec L, Cortet B. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2010;86:1-7.
- [98] Sliker MG, van Gestel JP, Heijerman HG, Tramper-Stranders GA, van Berkhout FT, van der Ent CK, et al. Outcome of assisted ventilation for acute respiratory failure in cystic fibrosis. *Intensive Care Med* 2006;32:754-758.
- [99] Bartz RR, Love RB, Levenson GE, Will LR, Welter DL, Meyer KC. Pretransplant mechanical ventilation and outcome in patients with cystic fibrosis. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:433-438.
- [100] Mason DP, Thuita L, Nowicki ER, Murthy SC, Pettersson GB, Blackstone EH. Should lung transplantation be performed for patients on mechanical respiratory support? The US experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:765-773 [e1].
- [101] Nosotti M, Rosso L, Tosi D, Palleschi A, Mendogni P, Nataloni IF, et al. Extracorporeal membrane oxygenation with spontaneous breathing as a bridge to lung transplantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;16:55-59.
- [102] Sage N, Sowden M, Chorlton E, Edeleanu A. CBT for chronic illness and palliative care. Chichester: Wiley; 2008.

- [103] Robinson WM. Palliative and end-of-life care in cystic fibrosis: what we know and what we need to know. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:621–625.
- [104] Braithwaite M, Philip J, Tranberg H, Finlayson F, Gold M, Kotsimbos T, et al. End of life care in CF: patients, families and staff experiences and unmet needs. *J Cyst Fibros* 2011;10:253–257.
- [105] Macdonald K. Living in limbo—patients with cystic fibrosis waiting for transplant. *Br J Nurs* 2006;15:566–572.
- [106] Chapman E, Landy A, Lyon A, Haworth C, Bilton D. End of life care for adult cystic fibrosis patients: facilitating a good enough death. *J Cyst Fibros* 2005;4:249–257.
- [107] Mitchell I, Nakielna E, Tullis E, Adair C. Cystic fibrosis End-stage care in Canada. *Chest* 2000;118:80–84.
- [108] Nobili RM, Duff AJA, Ullrich G, Smrekar U, Havermans T, Bryon M, et al. Guiding principles on how to manage relevant psychological aspects within a CF team: interdisciplinary approaches. *J Cyst Fibros* 2011;10:S45–S52. [http://dx.doi.org/10.1016/S1569-1993\(11\)60008-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1569-1993(11)60008-8).
- [109] Grob R. Is my sick child healthy? Is my healthy child sick?.. changing parental experiences of cystic fibrosis in the age of expanded newborn screening. *Soc Sci Med* 2008;67:1056–1064. <http://dx.doi.org/10.1016/j.socscimed.2008.06.003>.
- [110] Olsson CA, Bond L, Burns JM, Vella-Brodrick DA, Sawyer SM. Adolescent resilience: a concept analysis. *J Adolesc* 2003;26:1–11.
- [111] Duff AJA, Latchford GJ. Motivational interviewing for adherence problems in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:211–220. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21103>.
- [112] Widerman E. Communicating a diagnosis of cystic fibrosis to an adult: what physicians need to know. *Behav Med* 2002;28:45–52.
- [113] Widerman E. The experience of receiving a diagnosis of cystic fibrosis after age 20: implications for social work. *Soc Work Health Care* 2004;39:415–433.
- [114] Randlesome K, Bryon M, Evangeli M. Developing a measure of eating attitudes and behaviours in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2013;12:15–21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2012.05.005>.
- [115] Sawyer SM. Sexual and reproductive health. W: Hodson ME, Geddes D, Bush A, reds. *Cystic Fibrosis*. London: Arnold; 2007. p. 279–290.
- [116] Hogg M, Braithwaite M, Bailey M, Kotsimbos T, Wilson JW. Work disability in adults with cystic fibrosis and its relationship to quality of life. *J Cyst Fibros* 2007;6:223–227. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2006.10.004>.
- [117] Griffith JL, Gaby L. Brief psychotherapy at the bedside: countering demoralization from medical illness. *Psychosomatics* 2005;46:109–116.
- [118] Castellani C, Macek M, Cassiman J-J, Duff A, Massie J, ten Kate LP, et al. Benchmarks for Cystic Fibrosis carrier screening: a European consensus document. *J Cyst Fibros* 2010;9:165–178.
- [119] Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, Derichs N, Dodge J, Girodon E, et al. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. *J Cyst Fibros* 2011;10 (Suppl. 2):S86–S102.
- [120] Doring G, Hoiby N, Consensus Study G. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2004;3:67–91.
- [121] Heijerman H, Westerman E, Conway S, Touw D, Doring G. consensus working g. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cyst Fibros* 2009;8: 295–315.