

# Novosti v obravnavi pljučne bolezni pri otrocih in mladostnikih s cistično fibrozo

Up-to-date management of lung disease in children and adolescents with cystic fibrosis

Marina Praprotnik,<sup>1</sup> Ana Kotnik Pirš,<sup>1</sup> Barbara Salobir,<sup>2</sup> Majda Oštir,<sup>1</sup> Matjaž Turel,<sup>2</sup> Uroš Krivec<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Služba za pljučne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center, Ljubljana

<sup>2</sup> Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Univerzitetni klinični center, Ljubljana

## Korespondenca/

### Correspondence:

mag. Marina Praprotnik, dr. med., specialistka pediatrije, e: marina.praprotnik@kclj.si

## Ključne besede:

presejalni testi; pljučna bolezen; presaditev pljuč

## Key words:

screening test; lung disease; lung transplantation

## Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2015; 84: 143–52

Prispelo: 26. jun. 2014,  
Sprejeto: 2. feb. 2015

## Izvleček

Cistična fibroza (CF) je večorganska bolezen, ki prizadene predvsem dihala in prebavila. Podatki iz registrov bolnikov kažejo, da se je pričakovana življenjska doba ljudi s CF v zadnjih nekaj desetletjih močno podaljšala zaradi napredka v zdravljenju z antibiotiki, nadomestki pankreatičnih encimov, podpornega prehranskega zdravljenja in celovite obravnave v centrih za CF.

Namen članka je predstaviti novosti v obravnavi pljučne bolezni pri otrocih in mladostnikih s CF. Opisujemo pomen presejalnega testa za cistično fibrozo pri novorojenčkih, ki ga nameravamo uvesti tudi v Sloveniji.

Pljučna bolezen največ prispeva k obolevnosti in smrtnosti bolnikov s CF. V zadnjih letih je na področju zdravljenja le-te prišlo do pomembnih novosti na vseh stopnjah patogeneze pljučne bolezni, od zdravljenja okužb in vnetja, potekajo pa tudi raziskave o genskem zdravljenju. Napredek je tudi pri zdravljenju, ki izboljšujejo viskoznost sluzi. Pojavljajo se novi inhalacijski antibiotiki v obliki prašnih delcev raztopin za inhalacije. Najpomembnejši napredek v zdravljenju cistične fibroze v zadnjih letih pa so zdravila, ki popravljajo okvarjen kloridni kanalček – regulator transmembranske prevodnosti pri cistični fibrozi (CFTR).

Opisujemo merila za presaditev pljuč, kadar je ta poseg potreben zaradi kronične dihalne odpovedi.

Pomemben del pri obravnavi in izobraževanju otrok in mladostnikov s CF ter njihovih staršev ima tudi medicinska sestra, zato opisujemo tudi njeno vlogo.

## Abstract

Cystic fibrosis (CF) is a multi-organ disease, affecting mostly lungs and gastrointestinal tract. Data from patient registries show that the survival of patients with CF has progressively improved over the past few decades, as a result of advances in antibiotic treatment, supplementation of pancreatic enzymes, better nutrition and a comprehensive approach to treatment in CF centres.

The purpose of this review is to survey recent developments in the treatment of lung disease in children and adolescents with CF.

We describe newborn screening for CF.

Lung disease is the most common cause of morbidity and mortality in CF patients. Emerging new therapies are targeted at all points in the pathogenesis of lung disease, from drugs that treat infection and inflammation in the airways to gene transfer studies and to drugs that augment airway surface liquid height. A number of antibacterial agents formulated for inhalation are at various stages of study and there are several anti-inflammatory candidate drugs in clinical trials. The most important development in the recent years is the modulation of the abnormal protein that causes CF, the cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR), where drugs are targeted at specific defects in the transcription, processing or functioning.

When chronic respiratory insufficiency occurs, lung transplantation becomes a very important issue. The role of the CF nurse, who has responsibilities in educating and teaching clinical skills to patients and families, is described.

## Presejalni testi za cistično fibrozo za novorojenčke

V številnih evropskih državah, Avstraliji ter v Združenih državah Amerike imajo presejalni test za novorojenčke za cistično fibrozo že vrsto let.<sup>1,2</sup> Glavni namen je odkrivati otroke s CF preden se razvijejo simptomi in znaki bolezni. Raziskave kažejo, da so ti otroci bolje prehranjeni in imajo boljšo pljučno funkcijo v otroštvu kot tisti, ki so imeli ob postavitvi diagnoze že simptome pljučne bolezni. S tem se tudi zmanjšajo stroški zdravljenja.<sup>3</sup>

Ena od metod je odkrivanje povišanih vrednosti imunoreaktivnega tripsinogena (IRT) v kaplji krvi novorojenčka v dveh krvnih vzorcih, odvzetih 2. in 14. dan po rojstvu (IRT/IRT). V večini držav pa uporabljajo meritev IRT ter analizo deoksiribonukleinske kisline (IRT/DNA) za odkrivanje mutacij v genu za cistično fibrozo CFTR. Kljub nekaterim slabim stranem slednje metode (nenamerno prepoznavanje asimptomatskih nosilcev, odkrivanje nepravilnega očetovstva) raziskave kažejo, da je ta metoda boljša kot IRT/IRT zaradi zgodnejše postavitve diagnoze (2,3 proti 4,0 tedna) in s tem tudi zgodnejše uvedbe zdravljenja.<sup>4</sup>

V primeru pozitivnega presejalnega testa je potrebno določiti še koncentracijo kloridnih ionov v znoju, ki ostaja zlati standard za diagnozo cistične fibroze.<sup>5</sup>

Tudi v Sloveniji pripravljamo uvedbo presejalnega testa za cistično fibrozo za novorojenčke.

## Novosti v zdravljenju pljučne bolezni pri cistični fibrozi

Pljučna funkcija (zlasti FEV<sub>1</sub> – volumen zraka, ki ga s forsiranim manevrom izdihnemo v prvi sekundi) je najpomembnejši klinični napovedni dejavnik preživetja pri ljudeh s CF.<sup>6,7</sup> Kronična okužba prispeva k upadu FEV<sub>1</sub> približno 2 % letno.<sup>8</sup> Pljučna poslabšanja poškodujejo pljučno tkivo in so povezana s slabšim izhodom bolezni. Najpogosteje se poslabšanja pojavljajo pri mladostnikih in odraslih.<sup>9</sup> Kronično okužbo dihal pri bolnikih s CF najpogosteje povzročajo *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influen-*

*zae*, *Pseudomonas aeruginosa* in *Burkholderia cepacia* kompleks.<sup>10</sup>

Zaradi pomena pljučne funkcije za preživetje bolnikov s CF posvečamo preprečevanju in zdravljenju okužb dihal veliko pozornosti.

### 1. Zdravljenje akutnih okužb in dolgotrajno zdravljenje

V zadnjih letih prevladuje mnenje, da je potrebno zdraviti vsak mikroorganizem, dobljen iz kužnin iz spodnjih dihal, ne glede na to, ali je patogen ali ne, saj vedno povzroča vnetje, ki poškoduje dihalne poti.<sup>11</sup> *Staphylococcus aureus* je ena prvih bakterij, ki naseljuje dihalno pot. V nekaterih centrih imajo lastne protokole za zdravljenje okužb s to bakterijo npr. v CF centru v Kopenhagenu (osebna komunikacija).

Raziskave zadnjih let tudi kažejo, da kronična okužba z bakterijo *Achromobacter xylosoxidans* (AX) lahko povzroči podobno vnetje v dihalnih poteh in pomemben upad pljučne funkcije kot *Pseudomonas aeruginosa* (PA), zaradi česar je klinično pomemben patogen pri CF in ga je potrebno ustrezno zdraviti. Ker se prenaša med bolniki s CF, danski avtorji svetujejo kohortno izolacijo in zdravljenje že prve okužbe z dvotirno antibiotično terapijo glede na antibiogram.<sup>12</sup>

Nasprotno pa se okužba z bakterijo *Stenotrophomonas maltophilia* ni pokazala za klinično pomembno in ni povzročila dodatnega upada pljučne funkcije. Zdravljenje priporočajo le v primeru kliničnega poslabšanja, ne pa trajno z inhalacijskimi antibiotiki kot pri kronični okužbi s PA, *Burkholderia cepacia* in AX.<sup>13</sup>

Aktivno iskanje prve okužbe s PA je še vedno eden od temeljev obravnave otrok s CF. Otroci, ki še niso kronično kolonizirani s PA, morajo vsake tri mesece oddati izmeček oz. če to ni možno, globoki aspirat žrela na patogene bakterije. Tri mesece je obdobje, ko nemukoidni tip PA preide v mukoidni, ki ga je zelo težko ali celo nemogoče odstraniti iz pljuč.<sup>14</sup> Ko prvič osamimo PA, je potrebno takojšnje dvotirno zdravljenje po protokolu. Odločno zdravljenje prve okužbe s PA je premaknilo začetek kronične okužbe s to bakterijo za 3,5 let pri skoraj 80 % otrok.<sup>15,16</sup>

Osebe, ki pa že imajo kronično okužbo s *PA*, je potrebno doživljenjsko zdraviti z inhalacijskimi antibiotiki npr. tobramicinom.<sup>11,16</sup> S tem načinom zdravljenja se izboljša pljučna funkcija in zmanjša število poslabšanj, upočasni se tudi nastajanje sprememb na rentgenogramu pljuč.<sup>17-19</sup> Izračunali so, da je celotno zdravljenje bolnika s CF, ki prejema trajno preventivno zdravljenje z inhalacijskim antibiotikom, manjše kot pri tistih, ki niso deležni takšnega načina zdravljenja. Največ so prihranili zaradi znižanega števila hospitalizacij.<sup>20</sup> Redno zdravljenje z inhalacijskimi antibiotiki je tudi pomembno zmanjšalo smrtnost med bolniki s CF.<sup>21</sup>

V zadnjih letih prihajajo na trg številni novi inhalacijski antibiotiki (prašni delci in raztopina za inhalacijo). Ti so pomembni pri obravnavi bolnikov s CF, ker dosežejo visoke koncentracije zdravila na mestu okužbe ob minimalni sistemski izpostavitvi in toksičnosti.<sup>22</sup>

Večina inhalacijskih antibiotikov je usmerjenih proti *PA*. Novost so antibiotiki v obliki prašnih delcev in lipidnih nanodelcev ter pripomočki za dajanje teh zdravil npr. tobramicin (Tobi, prašni delci, podhaler) ter kolistin (Colobreathe, prašni delci, turbo-spin). Poleg tobramicina in kolistina bo za inhalacije v obliki prašnih delcev kmalu na trgu tudi ciprofloksacin.<sup>23,24</sup>

Tobi podhaler je na voljo tudi že v Sloveniji in ga nekateri naši bolniki že uporabljajo.

Zdravila v obliki prašnih delcev pomembno skrajšajo čas, potreben za jemanje zdravila, pripomočki so prenosljivi, uporaba je enostavna, posebno čiščenje in dezinfekcija nista potrebna, prav tako ne vir električnega toka. Pri nekaterih bolnikih izzovejo dražec kašelj.

Cayston® je antibiotik v obliki raztopine za inhalacijo za zdravljenje oseb, kronično koloniziranih s *PA*. Predstavlja novo obliko že znanega monobaktamskega antibiotika aztreonama. Inhalira se preko dodatka PARI Altera za inhaliranje, ki je bil oblikovan prav za to zdravilo in se namesti na inhalator eFlow. V nedavno objavljeni raziskavi so dokazali, da učinkoviteje zniža število hospitalizacij in boljše vpliva na pljučno funkcijo, če se daje 3-krat dnevno kot 2-krat dnevno. Predstavlja dragocen dodatek že uveljavljeni

strategiji vzdrževalnega zdravljenja oseb, ki so kronično kolonizirane s *PA*, zlasti če je ta odporen na tobramicin in kolomicin.<sup>25</sup> Tudi Cayston® že uporabljamo pri naših bolnikih.

V fazi 3 raziskav so tudi naslednji antibiotiki v obliki raztopine za inhalacijo: amikacin (Arikace®), levofloksacin ter fosfomicin/tobramicin (FTI).<sup>22,24</sup> V nedavno objavljeni raziskavi so pokazali, da so bolniki, ko so inhalirali FTI, vzdrževali enak FEV<sub>1</sub>, ki so ga dosegli v obdobju zdravljenja z inhalacijami aztreonama (6,2 % razlike glede na placebo). To dokazuje, da je FTI podobno učinkovit kot aztreonam in je obetavno novo zdravilo za bolnike s cistično fibrozo.<sup>26</sup>

Primerjava učinkovitosti treh različnih inhalacijskih antibiotikov, ki jih uporabljamo za zdravljenje poslabšanj pri kronični okužbi s *PA* (tobramicin, kolistin in aztreonam), je pokazala, da so vsi trije antibiotiki primerljivo učinkoviti glede izboljšanja FEV<sub>1</sub>, gostote *PA* v izpljunku in akutnih poslabšanj.<sup>27</sup>

## 2. Zdravljenje vnetja

Vnetje je prisotno v dihalnih poteh že zelo zgodaj, še preden se pojavijo klinični znaki okužbe.<sup>28</sup> Pri ljudeh s CF je vnetni odgovor na pljučno okužbo pretiran. Povišane koncentracije provnetnih citokinov se nahajajo v izmečku, serumu in bronhoalveolnem izpirku (BAL).<sup>29</sup>

Azitromicin zmanjšuje vnetje v dihalnih poteh, zavira pa tudi komunikacijo med bakterijami (t.i. quorum sensing). Raziskave so dokazale, da redna uporaba azitromicina zmanjša število poslabšanj in izboljša pljučno funkcijo. Svetujejo ga predvsem pri osebah, ki so kronično kolonizirane s *PA*.<sup>30</sup> Nedavno objavljena metaanaliza, v kateri so analizirali rezultate 31 raziskav, kaže porast FEV<sub>1</sub> za 3,97 % po šestih mesecih jemanja ter dvakrat manj poslabšanj kot pri kontrolni skupini. Povečala pa se je odpornost na makrolide in število okužb z atipičnimi mikobakterijami. Rezultati po več kot 6 mesecih zdravljenja pa niso bili tako enoznačni, zato bodo potrebne dodatne raziskave o koristi oziroma varnosti več kot šestmesečnega jemanja azitromicina.<sup>31</sup>

Raziskujejo tudi učinek drugih protivnetnih snovi, npr. simvastatina ter naravnih inhibitorjev nevtrofilne elastaze, kot je alfa-antitripsin.<sup>23</sup>

### 3. Izboljševanje vlažnosti sluzi v dihalnih poteh

Inhalacije 7-odstotnega natrijevega klorida delujejo osmotsko in povečajo vlažnost sluzi v dihalnih poteh. Povečanje pljučne funkcije je sicer le zmerno, pomembno pa se zmanjša število poslabšanj.<sup>32,33</sup>

Za klinično uporabo je na trgu tudi manitol v obliki prašnih delcev (Bronchitol®), ki prav tako deluje osmotsko in izboljša vlažnost sluzi v dihalnih poteh. Prve raziskave o vplivu na pljučno funkcijo so bile obetavne, saj je manitol izboljšal FEV<sub>1</sub> za 7 % v primerjavi s placebom.<sup>34</sup> Podobne zaključke je imela raziskava CF301.<sup>35</sup> V nedavno objavljeni raziskavi (CF302) pa ugotavljajo relativno izboljšanje FEV<sub>1</sub> v skupini, ki je prejela manitol v odmerku 2 × 400mg, le za 3,7 % v primerjavi s kontrolno skupino, ki pa je prejela manitol v odmerku 2 × 50 mg. Med obema skupina ni bilo statistično pomembne razlike v številu poslabšanj.<sup>36</sup>

Raziskovali so tudi učinek zmanjševanja aktivnosti natrijevih kanalčkov z amiloridom, tako bi zmanjšali absorbcijo natrija in vode iz površine dihalnih poti v epitelne celice ter preprečili izsuševanje sluzi na površini dihalnih poti. Metaanaliza petih randomiziranih s placebom kontroliranih raziskav o amiloridu ni pokazala izboljšanja pljučne funkcije ali čiščenja sluzi pri ljudeh s CF.<sup>37</sup>

### 4. Vpliv na delovanje in nastajanje kloridnega kanalčka CFTR

Eno najpomembnejših odkritij v zdravljenju cistične fibroze v zadnjih letih je vpliv na sintezo in delovanje beljakovine CFTR, ki ima funkcijo kloridnega kanačka na apikalni površini epitelnih celic.

Raziskovanje molekul (korektorji in potenciatorji), ki vplivajo na delovanje kanalčka, imenujejo "pristop k bolezni z malimi molekulami".

Pri mutacijah razreda I in II se kloridni kanalček CFTR nepravilno prostorsko oblikuje (*misfolding*) in ostane v endoplazmat-

skem retikulumu. Korektorji, eden od njih je VX-809, lumicaftor, delujejo tako, da vplivajo na sestavljanje in pomikanje CFTR na površino celične membrane, vendar zaenkrat še niso v klinični uporabi.<sup>38</sup>

Pri blažji mutaciji razreda III je CFTR že prispel na površino membrane, vendar ne deluje (se ne odpira), zato kloridni ioni ne morejo prehajati skozenj. Pri tej mutaciji so se v kliničnih raziskavah izkazali kot učinkovito zdravilo potenciatorji, med njimi je najbolj znan VX-770, ivacaftor, ki odpira kloridne kanalčke. Kljub temu, da izsledki številnih raziskav dokazujejo njihovo učinkovitost, pa natančen mehanizem delovanja potenciatorjev ni povsem znan. Aktivnost CFTR kanalčka uravnavajo mehanizmi fosforilacije, vezave adenozin-tri-fosfata in hidrolize. Raziskovalci menijo, da VX-770 vpliva na eno ali več teh metabolnih procesov.<sup>39</sup>

Raziskave pri bolnikih, starejših od 12 let, kažejo, da izboljša FEV<sub>1</sub> za 10,6 %, bolniki pa so tudi pridobili na telesni teži 2,7 kg, pomembno več kot tisti, ki so bili zdravljeni s placebom. To zdravilo je učinkovito le pri ljudeh z mutacijo G551D (4–5 % vseh ljudi s CF).<sup>40,41</sup> Nedavno je bila objavljena tudi raziskava o učinkovitosti ivacaftorja pri otrocih, mlajših od 12 let (6–11 let), ki imajo pri tej starosti praviloma manj izraženo pljučno bolezen. Tudi pri tej skupini je ivacaftor pokazal pomemben porast FEV<sub>1</sub> (12,5 %) in porast telesne teže za 2,8 kg glede na placebo.<sup>42</sup>

Raziskovalci menijo, da je prihodnost zdravljenja v t.i. personalizirani medicini, ko bo zdravljenje usmerjeno glede na specifično motnjo oz. gensko okvaro.<sup>43</sup>

#### Ataluren

Pri mutaciji razreda 1, ki prizadene 10 % bolnikov, je v ribosomu ovirano prepisovanje iz mRNA, zato nastaja spremenjen, prekratek protein CFTR, ki ne opravlja svoje funkcije.

Ataluren omogoči, da se pri prepisovanju prestopi (obide) stop kodon oz. non-sense mutacija in nastane funkcionalen protein, torej vpliva že na njegovo nastajanje.

Najnovejša multicentrična raziskava ni dokazala učinkovitosti atalurena. Pri skupini, ki je prejela ataluren, ni prišlo do po-

membnega porasta FEV<sub>1</sub>, niti ni bilo manj pljučnih poslabšanj kot pri kontrolni skupini.<sup>44</sup>

## 5. Gensko zdravljenje

Ko so leta 1989 odkrili gen za cistično fibrozo, so bili mnogi mnenja, da je samo še vprašanje časa do uvedbe genskega zdravljenja. Žal se upi in pričakovanja niso izpolnili, saj se je pokazala velika ovira v ustreznem vektorju. Zaradi tega so številni centri opustili genske raziskave. Kljub temu pa misel na gensko zdravljenje ni zamrla. Trenutno poteka največji projekt genskega zdravljenja za CF v Londonu. Uporabljajo lipidni vektor. Bolniki inhalirajo molekule DNA v lipidnih zrnih, ki prenašajo gen v celice bronhialnega epitela. Ker so raziskovalci mnenja, da bolniki potrebujejo več odmerkov, dobivajo zdravilo enkrat mesečno 1 leto. Izsledki te raziskave še niso bili objavljeni.<sup>45,46</sup>

## Presaditev pljuč

Pri napredovalih oblikah CF, ko drugi načini zdravljenja ne zadoščajo več, pride v poštev presaditev pljuč.<sup>47-48</sup> Presaditev pljuč izboljša kakovost življenja in pomembno podaljša tudi preživetje odraslih bolnikov in otrok s CF.<sup>49</sup>

Metoda izbire je obojestransko presaditev pljuč, ki predstavlja najmanjše tveganje za okužbe po operaciji; le izjemoma se opravijo tudi drugi načini, povezani s slabšim preživetjem (enostranska presaditev pljuč s pnevmonektomijo na drugi strani, presaditev srca in pljuč ter presaditev dveh lobusov živega dajalca pri majhnih otrocih).<sup>46-48</sup>

Presaditev pljuč se mora izvajati v izkušenih kirurških centrih z vsaj 20 presaditvami pljuč letno, saj je izid operacije in perioperativne oskrbe nedvomno odvisen prav od tega. V Sloveniji smo iz Kliničnega oddelka za pljučne bolezni in alergije Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani vzpostavili odlično sodelovanje z Univerzitetni kliničnim centrom Allgemeines Krankenhaus – AKH na Dunaju, kjer pod vodstvom svetovno znanega in uveljavljenega kirurga prof. Klepetka opravijo okrog 100 presaditev pljuč letno in imajo zelo dobre rezultate

preživetja bolnikov po presaditvi pljuč.<sup>49,50</sup> Iz Slovenije so doslej od začetka v letu 1999 operirali 31 bolnikov, od tega 13 bolnikov s CF (8 bolnic in 5 bolnikov, starih povprečno 26 let, najmlajša bolnica je bila stara le 13 let, najstarejša pa 52 let). Pri vseh bolnikih, razen pri enem, so opravili obojestransko presaditev pljuč. Pri enem bolniku je bila opravljena enostranska presaditev pljuč s pnevmonektomijo na drugi strani. Na urgentni listi je bilo šest bolnikov, na običajni pa osem. Iz urgentne liste ena bolnica zaradi slabega stanja presaditve pljuč ni dočakala, ena bolnica je umrla zaradi zapletov ob operaciji in en bolnik 63. dan zaradi zavrnitve in okužbe. Vseh ostalih 11 bolnikov je perioperativno obdobje preživelo. Prva bolnica s presajenimi pljuči živi sedaj že 15 let po presaditvi. Vsi bolniki imajo dobro kakovost življenja. Doslej so bili zdravljeni po presaditvi predvsem zaradi okužb, pri enem bolniku smo uspešno zdravili tudi sindrom obstrukcije distalnega dela tankega črevesja in nedavno pri eni bolnici zavrnitveno reakcijo četrte stopnje, pri kateri pa je bila potrebna ponovna presaditev pljuč.

Za optimalni izid samega operativnega posega, kakor tudi dolgoročne uspešnosti in podaljšanega preživetja, je pomembna predvsem ustrezna izbira bolnikov, ki so primerne za presaditev pljuč. Preživetje bolnikov se pomembno podaljša, kadar je pred presaditvijo predvideno petletno preživetje manjše od 30%.<sup>51,52</sup> Po priporočilih mednarodnega združenja ISHLT (*angl.* International Society for Heart and Lung Transplantation) so indikacije za presaditev pljuč pri bolnikih s CF: FEV<sub>1</sub> < 30 % ali hiter upad pljučne funkcije predvsem pri mladih bolnicah, respiracijska insuficienca kljub optimalnemu zdravljenju tudi izven poslabšanj bolezni, pogosta poslabšanja z nezadostnim odgovorom na antibiotično zdravljenje, refraktarni in/ali ponavljajoči se pnevmotoraksi in ponavljajoče se ali neobvladljive hemoptize.<sup>53,54</sup>

Poleg splošnih kontraindikacij za presaditev pljuč, ki veljajo pri vseh bolnikih in se med posameznimi centri za presaditev pljuč po svetu nekoliko razlikujejo, obstaja pri bolnikih s CF še nekaj za bolezen specifičnih zadržkov.<sup>53</sup> Med te spada na prvem mestu

kronična okužba z bakterijo *Burkholderia cenocepacia* in verjetno tudi z bakterijo *Burkholderia gladioli*, ki sta povezani z zelo slabo napovedjo izida po presaditvi pljuč; kronične okužbe z drugimi sevi bakterije *Burkholderiae* niso povezane s slabšo prognozo.<sup>53,55</sup> Kronične okužbe z multi-rezistentnimi sevi bakterije *Pseudomonas aeruginosa* so sicer povezane z nekoliko slabšo napovedjo izida po presaditvi pljuč, vendar ne predstavljajo kontraindikacije za poseg.<sup>55</sup> Pri bolnikih s CF je simptomatska osteoporoza relativni zadržek za presaditev pljuč, saj se v pooperativnem obdobju še pomembno poslabša, zato je pomembno predvsem preprečevanje, zgodnje odkrivanje in zdravljenje v obdobju, ko bolezen še ni simptomatska.<sup>53,54</sup> Slabšo napoved izida imajo tudi bolniki, ki so pred presaditvijo pljuč umetno predihavani. V nekaterih centrih je to, še posebej pri otrocih, absolutna kontraindikacija. V centru za presaditev pljuč na AKH Dunaj, s katerim sodelujemo, ta stanja sicer ne jemljejo kot absolutne kontraindikacije. Podatki pa kažejo, da imajo bolniki, ki so zaradi slabega stanja uvrščeni na visoko urgentno listo in so pred presaditvijo pljuč intubirani, slabši izid in bistveno daljše okrevanje z bistveno daljšim zdravljenjem v enotah intenzivne medicine. To se je izkazalo tudi pri bolnikih s CF, ki so bili poslani na presaditev pljuč v AKH iz Slovenije (od šestih, ki so bili na urgentni listi za presaditev pljuč, so trije umrli, medtem ko med ostalimi osmimi ni umrl nihče). Stanje se nekoliko izboljšuje šele po izboljšavi metod zunajtelesne oksigenacije.<sup>56</sup>

Tako kot predpriprava je tudi vodenje bolnikov po presaditvi zaradi značilnosti bolezni specifično.<sup>47-49</sup> Poleg standardne obravnave, ki je enaka kot pri ostalih bolnikih po presaditvi pljuč, je pomembno dobro vodenje ostalih, za CF specifičnih stanj, ki ostanejo tudi po presaditvi pljuč. Od skrbnega nadzora nad ustrezno, za CF značilno prehrano, do zdravljenja okužb, pri katerih so pogosto povzročitelji vsaj v začetku enaki kot so bili pred presaditvijo pljuč, osteoporoze, sladkorne bolezni in specifičnih zapletov, kot je na primer sindrom distalne obstrukcije tankega črevesja. Zato je za vodenje bolnikov s CF tudi po presaditvi pljuč potreben multidisciplinarni pristop. Ob dobrem

vodenju po presaditvi pljuč imajo bolniki s CF v primerjavi z bolniki, ki so imeli poseg zaradi drugih indikacij, najboljšo napoved izida in najdaljše preživetje.<sup>50,51</sup>

## Inhalacijska terapija

Inhalacijska terapija je pomemben del zdravljenja pri bolnikih s CF. Večina bolnikov vdihuje več vrst zdravil večkrat dnevno. Inhalirano zdravilo bo učinkovito le, če ga bo v pljuča prišlo dovolj in na pravo mesto. Učinkovitost inhalacijske terapije je odvisna od več dejavnikov, kot so: tip inhalatorja, moč potisnega plina ter hitrost pretoka, rezervoarja za zdravilo – tip, velikost polnilnega volumna in rezidualnega volumna, časa razprševanja inhalacij, lastnosti zdravila (npr. viskoznost) in časovne razporeditve inhalacij. Pomembna pa je tudi tehnika vdihovanja zdravila, uporaba ustnika oz. maske ter način vzdrževanja, čiščenja in dezinfekcije pripomočkov.

Pri zdravljenju bolnikov s CF sta v Sloveniji najpogosteje v uporabi standardni električni inhalator (jet nebulizer) ter inhalator s tehnologijo mesh (e-Flow®). Pri slednjem je čas inhalacije mnogo krajši, delovanje naprave pa je tišje, kar izboljša sodelovanje pri zdravljenju. Malo je dokazov, ki govorijo o izboljšani klinični učinkovitosti pri bolnikih, so pa nekatere raziskave potrdile boljše odlaganje zdravila.<sup>57</sup> Učinkoviti so inhalatorji, pri katerih se med izdihom zdravilo ne izgublja, oziroma aerosol aktivirajo z vdihom, kot je na primer I-Neb®, vendar se uporablja samo, kadar bolnik prejema inhalacije promixina®.<sup>58</sup> Ultrazvočni inhalatorji niso primerni za razprševanje RhDNA-ze (rekombinantna humana DNAza), ker uničijo strukturo molekule.<sup>59</sup> Naprave imajo omejeno življenjsko dobo. Potrebno jih je redno servisirati, vsaj enkrat letno oz. po priporočilu proizvajalca.

Pomembno je časovno zaporedje inhaliranih raztopin, saj je od tega odvisna stopnja depozicije in absorpcije aerosola. Raztopino 7-odstotnega NaCl je priporočljivo inhalirati neposredno pred fizioterapijo, vendar po bronhodilatatorju, če je ta potreben. Sluz v dihalnih poteh postane bolj redka, kar omogoča lažje čiščenje. Raztopina NaCl

naj bo pripravljena aseptično. RhDNAzo je priporočljivo inhalirati vsaj 1 uro pred fizioterapijo, vsekakor pa ne neposredno pred spanjem.<sup>57</sup> Če bolnik prejema tudi antibiotike v inhalacijah, jih mora inhalirati po fizioterapiji ter vsaj eno uro po RhDNAzi. Ob uporabi antibiotikov v inhalacijah ob izdihu kontaminiramo okoljski zrak, kar pa lahko povzroči razvoj multirezistentnih bakterij v okolici bolnika. Zato se inhalacijah z antibiotiki priporoča uporaba filtrov, ki jih namestimo na mestu izdiha.<sup>57,58</sup> Inhaliranje antibiotikov, RhDNAze in hipertonične raztopine NaCl lahko povzroči bronhokonstrikcijo, kar dokažemo z za 10–15 % zmanjšanima FEV<sub>1</sub> ali FEF<sub>25–75</sub> po vdihovanju zdravila. V tem primeru svetujemo bronhodilatator pred inhalacijo zdravila, ki je bronhokonstrikcijo povzročilo.<sup>58</sup> Bronhokonstrikcijo lahko povzroči tudi vdihavanje premrzlega aerosola, zato zdravila, ki jih hranimo v hladilniku, pred uporabo ogrejemo na sobno temperaturo.

Najbolj zahtevna skupina za zdravljenje z inhalacijsko terapijo so dojenčki in malčki, ki imajo manjše dihalne poti, hitrejšo frekvenco dihanja ter manjši inspiracijski volumen. Dojenčki pretežno dihajo skozi nos, kar lahko povzroči filtracijo aerosola ter s tem zmanjšano odlaganje zdravila v spodnjih dihalih. Odlaganje aerosola dodatno zmanjša obstrukcija in uporaba neprimerne obrazne maske.<sup>59</sup> Pri inhalacijah preko maske je bistvenega pomena oblika in model maske, ki omogoča dobro tesnitev, saj se s tem poveča vnos zdravila, obenem pa zmanjša depozicija zdravila na obraz in oči, kar pomeni tudi manj lokalnih stranskih učinkov. Za večje otroke uporabimo ustnik, saj na ta način prejmejo več zdravila.<sup>60</sup> Uporaba ustnika je priporočena čim bolj zgodaj, od 5. leta starosti dalje, saj je odlaganje zdravila z vdihovanjem preko ustnika dvakrat večja.<sup>61,62</sup>

Pomembno je tudi preprečevanje prenosa mikroorganizmov preko inhalatorja ali rezervoarja za zdravila. Nevarnost je večja ob dalj časa trajajoči uporabi rezervoarja pri enem bolniku brez vmesnega razkuževanja. Priporočamo čiščenje z detergentom ter splakovanje po vsaki inhalaciji, dezinfekcijo s prekuhavanjem, učinkovito pa je tudi

namakanje v isopropilalkoholu in 70- do 90-odstotnem etanolu. Čiščenje in osuševanje rezervoarja za zdravila med posamezno uporabo zmanjša tveganje za porast patogenih organizmov. O'Malley in sodelavci so preverjali rast bakterij v rezervoarju za enkratno uporabo, brez vmesnega čiščenja in razkuževanja v 24 urah. Ugotovil je, da je nevarnost za rast bakterij znotraj rezervoarja do 24 ur zelo nizka,<sup>63</sup> zato v zdravstvenih ustanovah upoštevamo priporočila za menjavo rezervoarja za zdravilo vsakih 24 ur.<sup>59</sup> Neočiščen rezervoar za zdravila po daljši uporabi zmanjša učinkovitost razprševanja delcev, zato je potrebno na oko oceniti funkcionalnost rezervoarja za zdravila z iskanjem mehaničnih poškodb rezervoarja, ocenjevanjem meglice aerosola in časa razprševanja aerosola. Znano je, da se ob dnevni uporabi rezervoarja za zdravila spremeni porazdelitev velikosti delcev in zmanjša izhodna hitrost aerosola, zato je potrebna menjava rezervoarja za zdravilo najmanj na 12 mesecev.<sup>59</sup>

Inhalacijska terapija predstavlja vsakodnevno in doživljenjsko zdravljenje otrok s cistično fibrozo. Večinoma to terapijo izvajajo doma. Poučenost otrok in staršev o dejavnostih, ki vplivajo na učinkovitost terapije, je zato zelo pomembna.<sup>64</sup> Poučevanje poteka individualno in redno. Zelo pomembna so tudi navodila o čiščenju in dezinfekciji pripomočkov. Otroku in staršem nudimo tudi podporo ter jim omogočimo, da izrazijo svoja pozitivna in negativna mnenja o inhalacijski terapiji, saj na ta način izboljšamo sodelovanje.

## Preprečevanje prenosa okužb med bolniki s CF v zdravstvenih ustanovah

Center za CF mora imeti natančen protokol za preprečevanje prenosa mikroorganizmov med bolniki. Protokol vključuje izvajanje ukrepov za preprečevanje okužb v bolnišnici, nadzor in prepoznavo tveganja za okužbo.<sup>65,66</sup> Poleg standardnih ukrepov za preprečevanje prenosa okužb po potrebi izvajamo tudi ukrepe kontaktne in kapljične izolacije. Izločki dihal bolnikov s CF so

lahko nevarni ter klinično in epidemiološko pomembni mikroorganizmi, tudi če v izpljunku še niso bili izolirani. Upoštevati moramo tudi možnost prenosa mikroorganizmov preko zraka. Bolniki s CF med kašljem izločajo aerosole, manjše od 5 mikronov, ki jih lahko ponovno vdihnemo. Dokazano je, da v bolniških sobah, ambulantah, hodnikih in prostorih, v katerih se izvajajo meritve pljučne funkcije ali respiracijska in inhalacijska terapija, kužni aerosoli lebdijo v zraku še nekaj minut ali celo ur.<sup>67</sup> Naloga centra je, da poskrbi, da se poti bolnikov s CF ne križajo. Večino dejavnosti naj opravijo v enem prostoru, vse preglede otrok s CF pa je potrebno skrbno načrtovati.<sup>63,66</sup>

Zdravstveno osebje mora dosledno izvajati vse ukrepe, predvsem pri higieni rok. Potreben je reden nadzor in preverjanje učinkovitosti pri izvajanju le-teh.

Poučevanje otrok in staršev o pomenu higienskih ukrepov, zlasti higijene kašlja, je pomemben del obravnave. Natančno morajo poznati potokol Centra za cistično fibrozo, ki med drugim tudi zahteva uporabo obraznih mask pri bolnikih, katerih izmeček vsebuje bakterije *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* in druge po Gramu negativne bakterije. Pri vseh drugih otrocih s CF pa maske priporočamo. Prav tako si je

potrebno ob prihodu v ambulanto pravilno razkužiti roke, kar velja tako za otroke in mladostnike s CF ter njihove starše kot tudi za zdravstvene delavce.

## Zaključek

Cistična fibroza je najpogostejša kronična bolezen pri belcih, ki pomembno skrajša pričakovano življenjsko dobo.

V zadnjih desetletjih pa se je predvsem zaradi izboljšanega antibiotičnega in drugega podpornega zdravljenja ter multidisciplinarnе obravnave bolnikov v centrih za CF pričakovana življenjska doba močno podaljšala. Pojavljajo se nove oblike antibiotikov predvsem v obliki prašnih delcev, namenjenih za neposredno vnašanje zdravila v dihalne poti, kjer je mesto vnetja. Najpomembnejša novost pri zdravljenju CF pa so zdravila, ki spodbujajo nastajanje in delovanje okvarjenega kloridnega kanalčka.

Pri zdravljenju CF je zelo pomemben pravi način vnosa vdihovanih zdravil, čemur je potrebno nameniti veliko pozornosti, prav tako tudi preprečevanju prenosa okužb.

Kadar je bolezen tako napredovala, da z znanimi metodami zdravljenja ne moremo več zagotoviti ustrezne oksigenacije organizma ali po so poslabšanja pogosta in težko ozdravljiva, je potrebna presaditev pljuč.

## Literatura

- Balfour-Lynn IM. Newborn screening for cystic fibrosis: evidence for benefit. *Arch Dis Child* 2008; 93: 7–10.
- Southern KW, Mérelle MM, Dankert-Roelse JE, et al. Newborn screening for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD001402
- Wang SS, O' Leary LA, Fitzsimmons SC, Khoury MJ. The impact of early cystic fibrosis diagnosis on pulmonary function in children. *J Pediatr* 2002; 141: 804–10.
- Sanders DB, Lai HJ, Rock MJ and Farrell PM. Comparing age of cystic fibrosis diagnosis and treatment initiation after newborn screening with two common strategies. *J Cyst Fibros* 2012; 11: 150–3.
- Castellani C, Southern KW, Brownlee K, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 153–73.
- Hulzebos EH, Bomhof-Roordink H, van de Weyer-van Leeuwen PB, et al. Prediction of mortality in adolescents with cystic fibrosis. *Med Sci Sports Exerc* 2014; 46: 2047–52.
- Kerem E, Reisman J, Corey M et al. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 1187–91.
- Ramsey B, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1999; 340: 23–30.
- Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual data report 2006; 2006. Dosegljivo na: [www.cff.org/LivingWithCF/CareCenterNetwork/PatientRegistry/](http://www.cff.org/LivingWithCF/CareCenterNetwork/PatientRegistry/)
- Harrison F. Microbial ecology of the cystic fibrosis lung. *Microbiology* 2007; 153: 917–23.
- Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros* 2014. Suppl 1:S23–42.
- Hansen CR, Pressler T, Nielsen KG, Jensen PØ, Bjarnsholt T, Høiby N. Inflammation in *Achromobacter xylosoxidans* infected cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2010; 9: 51–8.
- Dalbøge CS, Hansen CR, Pressler T, Høiby N and Johansen HK. Chronic pulmonary infection with *Stenotrophomonas maltophilia* and lung function



- in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011; 10: 318–25.
14. Høiby N, Frederiksen B, Pressler T. Eradication of early *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Cyst Fibros* 2005; 4: 49–54.
  15. Taccetti G, Bianchini E, Cariani L, Buzzetti R, Costantini D, Trevisan F, Zavataro L, Campana S; Italian Group for *P aeruginosa* Eradication in Cystic Fibrosis. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomised multicentre study comparing two different protocols. *Thorax* 2012; 67: 853–859.
  16. Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, et al; Early *Pseudomonas* Infection Control (EPIC) Investigators. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 165: 847–56.
  17. Moss RB. Long-term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis. *Chest* 2002; 121: 55–63.
  18. Ratjen F, Brockhaus F, Angyalosi G. Aminoglycoside therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a review. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 361–9.
  19. Stelmach I, Korzeniewska A, Stelmach W. Long-term benefits of inhaled tobramycin in children with cystic fibrosis: first clinical observations from Poland. *Respiration* 2008; 75: 178–81.
  20. Wertz DA, Chang CL, Stephenson JJ, Zhang J, Kuhn RJ. Economic impact of tobramycin in patients with cystic fibrosis in a managed care population. *J Med Econ.* 2011; 14: 759–68.
  21. Sawicki GS, Signorovitch JE, Zhang J, et al. Reduced mortality in cystic fibrosis patients treated with tobramycin inhalation solution. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47: 44–52.
  22. Høiby N. Recent advances in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis. *BMC Medicine* 2011; 9: 32.
  23. Jones AM, Helm JM. Emerging treatments in cystic fibrosis. *Drugs* 2009; 69: 1903–10.
  24. Lewis EC. Expanding the clinical indications for  $\alpha$  (1)-antitrypsin therapy. *Mol Med* 2012; 18: 957–70.
  25. Oerman CM, Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, et al. An 18-months study of the safety and efficacy of repeated courses of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 1121–34.
  26. Trapnell BC, Mc Colley SA, Kissner DG, et al. Fosfomycin/tobramycin for inhalation in patients with cystic fibrosis with *pseudomonas* airway infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 171–8.
  27. Littlewood KJ, Higashi K, Jansen JP, Capkun-Niggli G, Balp MM, Doering G, Tiddens HA, Angyalosi G. A network meta-analysis of the efficacy of inhaled antibiotics for chronic *Pseudomonas* infections in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2012; 11: 419–26.
  28. Balough K, McCubbin M, Weinberger M, et al. The relationship between infection and inflammation in the early stages of lung disease from cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20: 63–70.
  29. Prescott WA Jr, Johnson CE. Antiinflammatory therapies for cystic fibrosis: past, present, and future. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 555–73.
  30. Equi A, Balfour-Lynn IM, Bush A, Rosenthal M. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo-controlled crossover trial. *Lancet* 2002; 360: 978–84.
  31. Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, Patel L. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 12: CD002203.
  32. Dmello D, Nayak RP, Matuschak GM. Stratified assessment of the role of inhaled hypertonic saline in reducing cystic fibrosis pulmonary exacerbations: a retrospective analysis. *BMJ Open* 2011; 1:e000019.
  33. Ratjen F. Cystic fibrosis: pathogenesis and future treatment strategies. *Respir Care* 2009; 54: 595–602.
  34. Daviskas E, Rubin BK. Effect of inhaled dry powder mannitol on mucus and its clearance. *Expert Rev Respir Med* 2013; 7: 65–75.
  35. Bilton D, Robinson P, Cooper P, Gallagher CG, Kolbe J, Fox H, Jaques A, Charlton B; CF301 Study Investigators. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. *Eur Respir J* 2011; 38: 1071–80.
  36. Aitken ML, Bellon G, De Boeck K, Flume PA, Fox HG, Geller DE, Haarman EG, Hebestreit HU, Lapey A, Schou IM, Zuckerman JB, Charlton B; CF302 Investigators. Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an international randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185 : 645–52.
  37. Burrows EF, Southern KW, Noone PG. Sodium channel blockers for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Mar 14; 3:CD005087.
  38. Cuthbert AW. New horizons in the treatment of cystic fibrosis. *Br J Pharmacol* 2010; 163: 173–83.
  39. Bell SC, De Boeck K, Amaral MD. New pharmacological approaches for cystic fibrosis: Promises, progress, pitfalls. *Pharmacol Ther* 2015; 145C: 19–34. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.06.005. Epub 2014 Jun 14.
  40. Kim Chiaw P, Eckford PD, Bear CE. Insights into the mechanisms underlying CFTR channel activity, the molecular basis for cystic fibrosis and strategies for therapy. *Essays Biochem* 2011; 50 : 233–48.
  41. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011; 365: 1663–72.
  42. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 1219–25.
  43. Pettit RS. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-modifying medications: the future of cystic fibrosis treatment. *Ann Pharmacother* 2012; 46: 1065–75.
  44. Kerem E, Konstan MW, De Boeck K, et al. For the Cystic Fibrosis Ataluren Study Group. Ataluren for the treatment of nonsense-mutation cystic fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2014; S2213–2600(14)70100–6. doi: 10.1016/S2213–2600(14)70100–6.

45. Armstrong DK, Cunningham S, Davies JC, Alton EW. Gene therapy in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2014; 99: 465–8.
46. Kmietowicz Z. Trial is started to see whether gene therapy can improve lung function in cystic fibrosis. *BMJ* 2012; 344:e2141.
47. Rosenblatt RL. Lung transplantation in cystic fibrosis. *Respir Care* 2009; 54 (6): 777–86.
48. Braun AT, Merlo CA. Cystic fibrosis lung transplantation. *Curr Opin Pulm Med* 2011; 17(6): 467–72.
49. Aigner C, Jaksch P, Seebacher G, Mazhar S, Wisser W, Klepetko W. Cystic fibrosis and lung transplantation—determination of the survival benefit. *Wien Klin Wochenschr* 2004. 116 (9–10): 318–21.
50. Lang G, Taghavi S, Aigner C, Rényi-Vámos F, Jaksch P, Augustin V, Nagayama K, Ghanim B, Klepetko W. Primary lung transplantation after bridge with extracorporeal membrane oxygenation: a plea for a shift in our paradigms for indications. *Transplantation* 2012; 93: 729–36.
51. Aurora P, Boucek MM, Christie J, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: tenth official pediatric lung and heart/lung transplantation report—2007. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2007; 26 : 1223–8.
52. Trulock EP, Christie JD, Edwards LB, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult heart transplant report—2007. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2007; 26: 782–95.
53. Aurora P, Carby M, Sweet S. Selection of cystic fibrosis patients for lung transplantation. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2008; 14: 589–94.
54. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, 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. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2006; 25: 745–55.
55. Olland A, Falcoz PE, Kessler R, Massard G. Should cystic fibrosis patients infected with *Burkholderia cepacia* complex be listed for lung transplantation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011; 13: 631–4. Epub 2011.
56. Elizur A, Sweet SC, Huddleston CB, Gandhi SK, Boslaugh SE, Kuklinski CA, Faro A. Pre-transplant mechanical ventilation increases short-term morbidity and mortality in pediatric patients with cystic fibrosis. *J Heart Lung Transplant*. 2007; 26: 127–31.
57. Standards of care and good clinical practice for the physiotherapy management of cystic fibrosis. Association of Chartered Physiotherapists in Cystic Fibrosis (ACPCF), June 2011. Dosegljivo na: [http://www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/consensusdoc/Physio\\_standards\\_of\\_care.pdf](http://www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/consensusdoc/Physio_standards_of_care.pdf), dos.
58. Clinical Guidelines: Care of children with cystic fibrosis. Royal Brompton Hospital. Dosegljivo na: [www.rbht.nhs.uk/childrencf](http://www.rbht.nhs.uk/childrencf). 2011; 5th edition.
59. S. Murphy. Respiratory medication. *Respir Nursing* 2001; 5: 81–103.
60. Heijerman H, Westerman E, Conway S, Touw D, Döring G: consensus working group. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 295–315.
61. Tiddens H. Inhalation therapy in CF. ERS School course on cystic fibrosis 2006; 221–228.
62. Smaldone GC, Sangwan S, Shah A. Facemask design, facial deposition, and delivered dose of nebulized aerosols. *J Aerosol Med* 2007; 20: S66 – S77.
63. Erzinger S, Schuepp KG, Brooks-Wildhaber J, Devadason SG, Wildhaber JH. Facemask and aerosol delivery in vivo. *J Aerosol Med* 2007; 20: S78–S83.
64. O'Malley CA, VanddenBranden SL, Zheng XT, Polito AM, McColley SA. A day in life of a nebulizer: Surveillance for bacterial growth in nebulizer equipment of children with cystic fibrosis in the hospital setting. *Respiratory Care* 2007; 52: 258–62.
65. Borinc BA, Breclj J, Bratanič N, Homan M, Homšak M, Jenko K et al. Smernice za obravnavo otrok s cistično fibrozo. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 679–92.
66. *Burkholderia cepacia* complex, suggestions for prevention and infection control. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Infection Control Group 2004; dosegljivo na: [http://www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/consensusdoc/C\\_Burkholderia\\_cepacia\\_Sep\\_2004.pdf](http://www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/consensusdoc/C_Burkholderia_cepacia_Sep_2004.pdf); 12.10.2012.
67. Saiman L. Infection prevention and control in cystic fibrosis. *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24: 390–5.