

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja Cystás fibrosisról

Készítette: A Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Szakmai Kollégium

I. Alapvető megfontolások

1. A protokoll alkalmazási, érvényességi területe

gyermekgyógyászat, gyermekpulmonológia, gyermekgasztroenterológia

2. A protokoll bevezetésének alapfeltétele

A betegség diagnosztikájának, terápiájának és gondozásának egységes szemlélete
A betegek gondozása kompetenciával rendelkező CF központokban

3. Definíció

A cystás fibrosis /CF/ (mucoviscidosis) autoszomális recesszív öröklődő kórkép. Krónikus, progresszív betegség, amelyben a sejtmembrán-kloridtranszportjának zavara miatt a külső elválasztású mirigyek sűrű, tapadós váladékot termelnek. Ennek következtében funkcióromlással kísért cystás, kötőszövetes elfajulása következik be, ami legkifejezettebb a pancreasban, a tüdőben, a gastrointestinális és a hepatobiliáris rendszerben.

4. Panaszok, tünetek, általános jellemzők

CF-ben azok a szervek érintettek, melyeknek CFTR-t expresszálnak, így a tüdő, a pancreas, a máj és a reproduktív traktus. A működészavar elsődlegesen az obstrukció következtében kialakuló szervkárosodás következménye, amihez a tüdők esetén jellegzetes bakteriális fertőzés miatti purulens gyulladás, a neutrophil granulocyták lysosomális enzimeit és aktív oxigén gyökei okozta progresszív hörgődestrukció, szövetskárosodás társul. A gastrointestinális traktus betegségének a következménye a gyarapodási, növekedési zavar. A klinikai kép rendkívül változatos, progresszív, adott betegre jellemző.

5. A betegség leírása¹

5.1. Érintett szervrendszerek

A. Légzőrendszer

A betegek több mint 90%-ban mutatnak légúti tüneteket. Vitatott, hogy a gyulladás vagy a fertőzés az elsődleges a progresszív tüdőkárosodás hátterében, a radiológiai diagnosztika fejlődése, már kora gyermekkorban strukturális hörgő és tüdődestrukció kimutatását teszi lehetővé. A funkcióvesztés ütemében a jellegzetes kórokozók által fenntartott bakteriális gyulladás elsődleges szerepet játszik. A szekréciózavar és a granulocytá DNS okozta sűrű-nyúlós váladék a légutak obstrukcióját, következményes foltos hyperinflációt és atelectasiát okoz, ami a ventiláció/perfúzió zavar miatt tartós hypoxiához vezet. A krónikus tüdőbetegség elsősorban a jobb szívfél terhelését okozza. A betegek életkilátásait az esetek többségében a tüdőfolyamat határozza meg, az átlagéletkor javulása az elmúlt évtizedben elsősorban a krónikus bakteriális infekció hatékonyabb kezelésének köszönhető.

Tünetek

tachypnoe
rohamokban jelentkező, elhúzódó, dominálón produktív köhögés
perzisztáló mellkasröntgen elváltozások
váladékhányás
recidiváló obstructív bronchitis, recidiváló pneumonia, bronchiectasia
mellkasi deformitás
dobverőujj
tüdővérzés
pneumothorax
oropolyposis.
pulmonális hypertonia, cor pulmonale

B. Emésztő rendszer

Cystás fibrosisban a CFTR gén defektusa miatt a gastrointestinalis és a hepatobiliáris rendszer valamint a pancreas epitheliumában az ion- és a folyadéktranszport károsodik. A sűrűbb, viszkózus szekrétaum következtében az exokrin mirigyek kivezetőcsövei elzáródnak, destrukció és hegesedés alakulhat ki. Ennek az alapfolyamatnak köszönhetően cystás fibrosisban igen sokszínű gastrointestinalis és hepatobiliáris eltérések

jelentkeznek.

Tünetek

Intestinalis malabsorptio

Gyakori, nagy tömegű, emésztetlen, bűzös széklet
dyspepsia és obstipatio váltakozása
súly- és hossznövekedési zavar
hasi diszkomfort, haspuffadás, tenezmus
anaemia, hypoproteinaemia-oedema (csecsemőkben)
csecsemőkori ritkán alkalosis,
zsíroldékony vitaminok hiányállapotai

Egyéb gastrointestinalis tünetek²

meconium ileus, meconiumdugó (újszülött)
meconium ileus ekvivalens (gyermekkor)
gastro-oesophagealis reflux
kontaminált vékonybél
rectum prolapsus
distalis intestinalis obstructio syndroma (DIOS)
invaginatio
fibrotizáló colonopathia
dysbacteriosis, krónikus enteritis

Hepatobiliaris tractus

elhúzódó újszülöttkori icterus
„besűrűsödött epe” syndroma
steatosis-, fibrosis hepatis
cholelithiasis
biliaris cirrhosis (2-3%-ban)
portalis hypertensio
hypersplenía
porto-cavalis shunt-ök, oesophagus varixok

Pancreas

recidiváló-, krónikus pancreatitis
diabetes mellitus

C. Reproductív traktus

Mindkét nemű betegeknél gyakori a késői pubertás, ami elsősorban az elégtelen táplálékhasznosítás endocrin funkcióra gyakorolt hatásának a következménye. A vas deferens korai elzáródása azoospermiát okoz.

E. Verejtékmirigyek

A verejték sókoncentrációja magas, a normális ötszöröse lehet, s bár a verejtékezés készsége csökkent, sóhiányos állapot alakulhat ki. Súlyos sóvesztés a szervezet elektrolit egyensúlyának felborulásához, szívritmuszavarokhoz, sokkhoz vezethet (csecsemőkori veszély). A verejték magas NaCl tartalma diagnosztikus értékű.

Ha csak egyik, vagy másik szervrendszert érintő tünetek manifesztálódnak, részleges, vagy inkomplett kórfomáról beszélünk.

5.2. Genetikai háttér

A betegséget meghatározó CFTR /cystás fibrosis transzmembrán regulátor/ gén a 7. kromoszóma 31-32. lokuszán található, 230 kb nagyságú, 1480 aminosavat kódoló DNS szakasz., melynek terméke, a CFTR fehérje alkotja a sejt ciklikus AMP által működtetett klorid csatornáját. A gén ezernél több mutációja ismert. A géndefektus bizonyos esetekben CFTR fehérje nem termelődik, előfordulhat csökkent mennyiségben vagy funkciózavart mutathat. A leggyakoribb géndefektus, a delta F508 mutáció esetén nem megfelelően glikozilált fehérje képződik, ami a sejt apikális felszínére jutás előtt degradálódik. A CFTR mutációi a sejtmembrán klorid csatornájának defektusát okozzák, lényegében impermeabilitás figyelhető meg.

Egypetéjű és kétetéjű ikreken tett megfigyelések alapján a CFTR mutációjának típusa nincs egyértelmű kapcsolatban a tüdőbetegség súlyosságával, a betegség progressiójában egyéb faktorok is szerepet játszanak.

5.3. Incidencia, prevalencia, morbiditás, mortalitás

A CF a fehérbőrű rassz leggyakoribb autoszomális recesszív módon öröklődő betegsége, előfordulása világviszonylatban 1:2500, hazánkban 1:4000 az élveszületettek között.

A múlt század közepén kevés CF beteg élte meg a tíz éves életkort, az 1990-es évekre az átlagos túlélés 29 évre nőtt, ma megközelíti a 40 évet. A mutatók javulása a betegség komplex terápiájának, hatékonyabb gondozásának, az enyhébb kórformák egyre teljesebb felismerésének köszönhető.

5.4. Jellemző életkor

A betegség első tünetei leggyakrabban csecsemő-, kisdedkorban jelentkeznek.

A. Újszülöttkori tünetek

meconium ileus, meconium csap sy. (a betegek 10%-ában)
elhúzódó icterus

B. Csecsemő-, kisdedkori tünetek

szaporább légvétel, köhécseles
elhúzódó, visszatérő obstructív bronchitisek, pneumóniák, folyamatos köhögés
Staphylococcus, Pseudomonas kolonizáció
diarrhoea, nagymennyiségű, emésztetlen, zsírfényű széklet
rectum prolapsus, invaginatio
fejlődés visszamaradás
sápadtszürke, áttetsző bőr
nagy has
hypoelectrolithaemia, metabolikus alkalosis, hypoproteinaemia, oedema
hepatomegalia
körömágy hyperplasia, majd dobverőujj I-III. stádium
sós ízű verejték

C. Iskoláskori tünetek

krónikus felső és alsó légúti tünetek, orrpolyposis, bronchiectasia
torokvadásékban, köpetben Pseudomonas aeruginosa
recidiváló pancreatitis, diabetes mellitus légúti tünetekkel
hepatopathia légúti tünetekkel
dobverőujj III-IV stádium

D. Szövődmények

tüdő fibrosis
cor pulmonale
diabetes mellitus
adrenalis insuficientia
biliaris cirrhosis
steatosis hepatis
infertilitas
gerinc deformitás

5.5. Jellemző nem

Nemi dominancia nem ismert.

II. Diagnózis

Praenatalis szűrés

A szakirodalom nem nyújt I. vagy II. osztályú ajánlást praenatalis szűrés végzésére.

Újszülöttkori szűrés

Az újszülöttkori szűrés lehetséges vérminta immunreaktív tripszinogén meghatározásával, verejték kloridion koncentráció meghatározással és a CFTR mutáció detektálásával. Az újszülöttkori diagnózis, és a korai kezelés javítja a túlélési mutatókat, csökkenti a kórházi kezelések számát és javítja a szomatikus és szellemi fejlődést. A verejtékvizsgálat érett újszülöttek esetén két hónapos kor után elvégezhető, de nem kórjelző ionérték 1 éves korig nem zárja ki a diagnózist

Evidencia szint II³

1. Diagnosztikai algoritmusok

- a beteg anamnézise, klinikai tünete alapján felmerül a CF gyanúja
- verejtékvizsgálat /ismételten 60 mmol/l fölötti kloridion koncentráció diagnosztikus
- genetikai vizsgálat /két CFTR mutáció kimutatása diagnosztikus/
- az intestinális malabszorpció, pancreas elégtelenség kimutatása
- bizonytalanság esetén konzultáció egy CF központtal

2. Anamnézis

A családi anamnézisben gyermekkori halálesetek szerepelhetnek légúti és enterális tünetekkel kísérvé. Újszülöttkorban a meconium ileus diagnosztikus. Későbbi életkorban a malabszorpciós /coeliakia tünetegyüttes/ és légúti tünetek /elhúzódó köhögés, tachypnoe, visszatérő obstruktív bronchitis/ egyidejű fennállása hívhatja fel a figyelmet CF gyanújára.

3. Fizikális vizsgálatok

A fizikális vizsgálatnak ki kell terjednie a szomatikus fejlettség felmérésére /súly, magasság, BMI, haskörfogat, mellkasforma, a-p átmérő/, oedema, cyanosis keresésére, porto-cavalis shuntök felismerésére, a pulmonális státusz vizsgálatára, a has alapos betapintására, dobverőujj felismerésére.

4. Kötelező diagnosztikai vizsgálatok

4.1. Laboratóriumi vizsgálatok

A. Verejték kloridion koncentráció meghatározás

A 60 mmol/l fölötti verejték kloridion koncentráció támogatja a CF diagnózist.

A 40-60 mmol/l közötti verejték kloridion koncentráció felveti a CF gyanúját, de nem diagnosztikus értékű.

A 40 mmol/l alatti kloridion koncentráció normális, nem támogatja a CF diagnózist.

A vezetőképességen alapuló NaCl koncentráció mérés esetén a 90 mmol/l NaCl ekvivalens fölötti érték támogatja a CF diagnózist, 60-90 mmol/l között gyanújel, 60 mmol/l alatt CF ellen szól.

Evidencia szint II^{4,5}

Verejtékvizsgálat indikációja

- betegség gyanúja
- beteg testvére /tünetmentesség esetén is/
- beteg rokona tünetek esetén

Verejtékvizsgálat korlátjai

- két hónapos életkor alatt nem javasolt
- álpozitív és álnegatív eredmények lehetősége

Álpozitív verejték kloridion koncentrációt okoznak

- mellékvese elégtelenség
- exsiccosis
- coeliakia, malnutrició
- metabolikus acidosis
- hypothyreosis, hypoparathyreosis
- agammaglobulinaemia
- atópiás dermatitis
- fokozott verejtékezés, pszicholabilitás

Álnegatív verejték kloridion koncentrációt okoznak

- elégtelen verejtékmennyiség
- fiatal életkor /2 hónapos kor alatt/
- dehidráció
- dermatitis, oedema
- szteroid kezelés

B. Genetikai vizsgálat

Minden CF betegnél el kell végezni a genotípus vizsgálatát (a leggyakoribb 7-12 mutáció vizsgálatával), a CFTR

mutáció detektálásának sikertelensége nem zárja ki a betegség fennállását.

Evidencia szint II⁶

Genetikai vizsgálat indikációja

CF beteg
tüneteket mutató testvér vagy rokon
bizonytalan, határérték verejtékvizsgálati eredmény
mutáció hordozó szülők esetén prenatális vagy preimplantációs genetikai vizsgálat

Genetikai vizsgálat korlátjai

nem tesztelhető minden mutáció
mutáció analízis eredményéneknek prognosztikai értéke kérdéses

C. Pancreas funkció vizsgálata⁷

(a felsoroltakból 1-2 vizsgálat javasolt a diagnózis megerősítéséhez)

széklet elastase 1
széklet zsír kromatográfia
széklet zsírcsepp mikroszkópos vizsgálata (szemikvantitatív)
steatokrit: széklet homogenizálás után centrifugálás (szemikvantitatív)
széklet zsír mennyiségi meghatározása 3 nap alatt (72 óra) összegyűjtött székletben
normális felsőértéke, széklet zsír g/nap: felnőtt: 7g, adolescens: 4,9g,
gyermek: 3,1g, csecsemő: 4,3g.
táplálékkal bevitt zsír százalékos ürülése: 7-10%.
széklet chymotripsin
szérum immunreaktív tripszinogén
direkt pancreas stimulációs próbák
C¹³ triglicerid kilégzési teszt

D. A máj állapotának megítélése:

serum epesav (éhom, étkezés utáni), enzimek

4.2. Képpalkotó vizsgálatok

A képpalkotó vizsgálatok nem a diagnosztika eszközei CF esetén azzal együtt, hogy radiológiai, különösen HRCT eltérések már a betegség kezdetén lehetnek, és a pulmonális folyamat előrehaladtával a röntgen kép is egyre jellegzetesebbé válik. Az elváltozások típusosak, de nem specifikusak.

A hasi UH vizsgálat (évente min. 1x) a máj és a pancreas állapotának megítélésében, valamint az esetleges kövek (epe, vese) detektálásában segít.

5. Kiegészítő vizsgálatok

A verejtékvizsgálat és a genetikai diagnosztika bizonytalansága esetén a légúti nyálkahártya bioelektromos potenciálkülönbség meghatározása, és/vagy rectum nyálkahártya biopsziás minta iontranszport vizsgálata végezhető el.

6. Differenciáldiagnosztika

A. Légúti tünetek

légúti fejlődési rendellenességek
krónikus légúti idegentest
immundefektusok
asthma bronchiale
immotilis cilia szindróma
egyéb okból kialakuló bronchiectasia
autoimmun tüdőbetegségek
alfa1 antitripszin hiány
gastro-oesophagealis reflux
jobb szívfél terhelésével járó congenitalis vitiumok

B. Emésztőrendszeri tünetek

coeliakia
nekrotizáló enterocolitis
kontaminált vékonybél szindróma

fehérjevesztő enteropathia
alfal antitripszin hiány
coagulopathiák
hepatopathiák

C. Endocrin és anyagcseretünetek

pylorusstenosis
SIADH
anorexia nervosa
diabetes mellitus

III. Kezelés: komplex, speciális, több irányú

A bázisterápia részei:

1. Antibiotikus kezelés
2. Légutak tisztítása, légzőgyakorlatok
3. Mucolízis
4. Bronchodilatátorok
5. Oxigén
6. Gyulladás ellenes kezelés
7. Táplálás
8. Transzplantáció
9. Génterápia

A CF jelenleg nem gyógyítható, de eredménnyel kezelhető betegség, a betegek gondozását, rendszeres kontrollját a CF központok végzik, akik koordinálják a háziorvosi ellátást, megszervezik a szükséges szakorvosi vizsgálatokat, szövődmények fellépte esetén indikálják a fekvőbeteg elhelyezést. A gondozás célja a normális életminőség fenntartása, a légúti infekciók megelőzése és korai kezelése, valamint a megfelelő tápláltság biztosítása.

III/1. Nem gyógyszeres kezelés

A. Fizioterápia – a CF kezelésének egyik sarokköve. Az eljárás lényege a jó fizikális és pulmonális állapot elérése, nem a leromlott állapot kevés eredménnyel bízható ellensúlyozása.

A diagnózis megállapítása után indokolt megkezdeni a CF beteg fizioterápiás oktatását, kezelését. A rendszeres fizioterápia gátolja légzésfunkció progresszív romlását.

A fizioterápiát (légúttisztító eljárásokat) mintegy megelőzi, bevezeti az inhaláció (elemei: hörgőtágítók, váladékoldók, porlasztók)

Evidencia szint II⁸

A beteg rendszeres kontrollja a fizioterápia megfelelő módosítását teheti szükségessé.

Légúti váladékürítő technikák

I. Hagyományos mellkasi fizioterápia:

posturális drenázs
mellkasi ütögetés, vibráció

II. Aktív expectorációs technikák

aktív ciklusos légzéstechnika
autogén drenázs
pozitív kilégzési nyomás (PEP)
flutter /oszcilláció, KS pipa)/
CPAP lélegeztetés

A felsorolt technikák részben életkor függőek, részben egymás hatását kiegészítik

Evidencia szint I⁹

A fizikai erőnlét segítése:

Állóképesség javítás, mellkasmobilizálás, légzőtorna

A fizioterápia

javítja a kardiorespiratorikus edzettséget
javítja az oxigenizációt
javítja az állóképességet
csökkenti a légzési munkát
növeli a mellkas mobilitását
erősíti a légzőizmokat
kiküszöböli a kóros légzésmintát
csökkenti a légszomjat
elősegíti a váladékürülést
javítja az életminőséget

Evidencia szint II^{10,11}

Oxigén kezelés

Az alvás közben és fizikai terhelés során alkalmazott oxigén javítja az oxigenizációt, utóbbi esetben a fizikai teljesítőképességet, így az edzettség fenntartását.

Evidencia szint III

Non-invazív lélegeztetés

A non-invazív lélegeztetés alvás közben jobban javítja az oxigenizációt, mint önmagában az oxigén kezelés. Nappal alkalmazva csökkenti a légzési munkát, így javítja a fizikai teljesítőképességet.

Evidencia szint III

B. Táplálás – figyelembe kell vegye a megnövekedett energiaigényt, és a fokozott energiavesztéséget^{12,13}

A CF beteg megfelelő táplálékfelvételt és hasznosítását számos tényező korlátozhatja

- pancreas elégtelenség (maldigestio-fokozott veszteség)
- étvágytalanság
- magasabb kalóriaigény a fokozott légzési munka következtében
- köhögési rohamok, reflux hajlam, hányás készség
- krónikus légúti fertőzés

A CF-es gyermek életminőségét és életkilátásait döntően befolyásolja a táplálás-kalorizálás-enzimpótlás hatékonysága.

A tápláltsági állapot és a táplálkozás minősége nagymértékben meghatározza a tüdőfunkciót, azaz a prognózist. Alultápláltság esetén a légzési izmok is sorvadnak, rosszabb lesz a légzés hatékonysága, a tisztító köhögés ereje, csökken a tüdő elaszticitása és az immunológiai funkciók. A malnutrició szignifikánsan rosszabb légzésfunkciókkal, életminőséggel és élettartammal jár.

A megnövekedett energiaigény okai a nagyobb alapszükséglet, ami 10-30%-os többletet jelent („resting energy expenditure”) és a széklettel történő zsírvesztés (bevitt energia 10-20%-a). Előbbi háttérben a nagyobb légzési munka, a krónikus gyulladás és a beta-adrenerg bronchodilatátorok állnak.

Egyéb szervek súlyos érintettsége esetén az energiaigény még nagyobb lehet. Így cirrhosis hepatitis esetén az inadekvát epesav-szekréciónak fokozza a zsírvesztésből fakadó hiányt. Diabetes mellitusban a glukosuria további additív energiavesztési tényező.

Nagyobb energia- és zsírbevitel

Az életkornak megfelelő bevitel 120-150%-a ajánlott, figyelembe véve az egyéni tápláltsági állapotot és a betegség súlyosságát is. A zsír a teljes kalóriabevitel 40%-át, az esszenciális zsírsavak a teljes kalória 4-5%-át kell képezzék. A fehérje az életkorfüggő RDA szerint adandó.

Ajánlás A¹⁴

Kifejezetten előnyös az anyatejes táplálás az első 6 hónapban.

Ajánlás A¹⁵

Nem kielégítő gyarapodás esetén maltodextrin, hiperkalorizáló tápszerek javasoltak.

Közepes szénláncú zsírokat tartalmazó speciális tápszer (MCT) cholestasisban és az adekvát enzimpótlás ellenére nem javuló steatorrhoea esetén indokolt.

A többlet zsírbevittelt a természetes ételekkel kell elsősorban elérni (pl. zsírdús tej, sajt, tejszín, tojás, vaj, fagylalt). Az evés, mint örömforrás maradjon meg.

Rostdús táplálás javítja a bélmotilitást, csökken a hasfájás, javul az étvágy.

Nem kielégítő gyarapodás esetén időben alkalmazzunk szondatáplálást (nasogastricus vagy percutan endoscopos gastrostomia/ PEG).

GERB esetén a szondatáplálás előtt Nissen-féle funduplicatiós műtét végzése mérlegelendő.

1. A megfelelő egészségügyi ellátás szintje

A CF betegek ambuláns gondozása a szükséges személyi és tárgyi feltételekkel rendelkező, nagy betegszámú speciális központokban történik.

A CF betegek fekvőbeteg ellátása azokban az egészségügyi intézményekben vállalható fel, ahol a speciális betegek ellátásához szükséges személyi és tárgyi feltételei adottak.

2. Általános intézkedések

Különös gondot kell fordítani a higiénés rendszabályok betartására, és rendszeres mikrobiológiai ellenőrző vizsgálatok javasoltak a vizsgálóhelyiségekben a *Pseudomonas aeruginosa* transzmisszió megakadályozása céljából.

3. Speciális ápolási teendők

A CF beteg lehetőség szerint szülővel együtt izoláltan helyezendő el a fekvőbeteg intézményben, különös elővigyázatosság szükséges az MRSA hordozók esetén.

4. Fizikai aktivitás

ld. III/1 A

5. Diéta

ld. III/1 B

6. Betegoktatás

A CF beteg élete során számos kezelési módot, életmódbeli javaslatot kell, hogy megértsen és elfogadjon. A megfelelő, hatékony együttműködés eléréséhez folyamatos beteg- és családotkutatás szükséges. Kívánatos a pedagógusok és az iskolatársak célzott felvilágosítása is (pl. köhög, de nem fertőz!)

III/2. Gyógyszeres kezelés - jelentős szerepe van az életkilátások javulásában.

Alapvető a váladékoldás, a pancreas enzim és vitamin pótlás, az infekciók gyors, effektív kezelése majd a szövődmények (hepatopathia, osteoporosis, diabetes mellitus, cardiális elégtelenség, oesophagus varicositas) speciális ellátása.

A. Antibiotikus kezelés - kivitelezése kucsfontosságú.

A CF beteg légúti nyálkahártyája különösen érzékeny *S. aureus*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* és *S. maltophilia* okozta fertőzésekre, ami a CFTR mutációjának köszönhető. A vírusfertőzések ezt az érzékenységet tovább fokozzák. A betegség progressziója szempontjából bizonyítottan a *Pseudomonas aeruginosa* mucoid törzsének van szerepe. A betegek halálának 90%-ban *Pseudomonas* infekció az oka. Az életkor előrehaladásával emelkedik a *Pseudomonas* pozitív köpetek aránya (80%), míg csökken a *S.aureus* és a *Haemophilus influenzae* pozitivitás.

A hatékony antibiotikus kezelés csak rendszeres, adekvát mikrobiológiai mintavétel /köpet, garattampon/ végzését követően alkalmazható.

CF esetén a szokványosnál hosszabb, magasabb dózisú antibiotikus kezelés szükséges.

Az antibiotikus kezelés formái:

- a kezdeti *Staphylococcus*, *Pseudomonas* infekció eradikálása
- a krónikus *Pseudomonas* infekció intermittáló kezelése
- az akut infekció-exacerbáció ellátása,
- közti, vagy szuppressív terápia
- antiinflammatorikus kezelés.

A *Staphylococcus aureus* infekció kezelése

Az infekció detektálása után folyamatosan, akár két éves korig is alkalmazott per os flucloxacillin kezelés mérlegelendő.

Ajánlás B¹⁶

Amennyiben a *Staphylococcus aureus* eradikációja sikertelen, az érzékenységnek megfelelően második antibiotikum beállítása javasolt két hétre, majd ismételt mikrobiológiai mintavétel indokolt, és sikeres eradikáció után a flucloxacillin monoterápia folytatható.

Ajánlás C¹⁶

Amennyiben az eradikáció továbbra is sikertelen, a kombinált per os kezelés további négy héttel meghosszabbítható, illetve klinikai tüneteket okozó infekció esetén két hetes kombinált, célzott intravénás kezeléssel váltható fel.

Ajánlás C¹⁶

Sikertelen eradikáció esetén a folyamatos flucloxacillin kezelés folytatása javasolt, és annak célzott kiegészítése

indokolt minden infekciós tünet esetén. Amennyiben intravénás antibiotikus kezelés válik szükségessé, annak megválasztásában az aktuális *S. aureus* érzékenységét figyelembe kell venni.

Ajánlás C¹⁶

A Haemophilus influenzae infekció kezelése

Amennyiben akut infekció jeleit mutató, vagy tünetmentes CF betegből *H. influenzae* izolálható, egy hetes feltételezhetően hatékony /amoxicillin, második generációs cephalosporin/ kezelés javasolt.

Ajánlás C¹⁶

A kezelést követően ellenőrző mikrobiológiai mintavétel szükséges. További pozitívítás esetén, amennyiben a beteg tünetmentes, és az antibiotikum célzottan bizonyult, a per os kezelés meghosszabbítása javasolt kettő- négy hétre.

Ajánlás C¹⁶

Amennyiben a per os kezelés eredménytelen, két hetes célzott intravénás terápia indokolt.

Ajánlás C¹⁵

Infekciós tünet esetén negatív mikrobiológiai minta esetén is ismételt intravénás antibiotikus kezelés indokolt.

Ajánlás C¹⁵

Amennyiben a *H. influenzae* nem eradikálható, tartós célzott per os kezelés indokolt, a *S. aureus* ellenes kezeléshez hasonlóan.

Ajánlás C¹⁶

Megelőző *H. influenzae* pozitívítás esetén felső légúti fertőzés jelentkezésekor a garattampon minta levétele után a megelőző érzékenység alapján antibiotikus kezelés indítása indokolt, melynek hatékonyságát a későbbi pozitív lelet bizonyít. A kezelés csak ismételt negatív bakteriológiai minta esetén függeszthető fel.

Ajánlás B¹⁶

Újabb infekciós tünet esetén, illetve ha a *H. influenzae* ismételt kitenyészhető, célzott intravénás kezelés indokolt.

Ajánlás C¹⁶

A korai Pseudomonas aeruginosa infekció kezelése

A CF betegek későbbi életminősége és túlélése szempontjából döntő jelentőségű az első *P. aeruginosa* infekció, az intermittáló colonizáció, majd a krónikus infekció (anti pseudomonas antitestek jelenléte) észlelése idején tapasztalt életkor.

A *P. aeruginosa* törzssel történt infekció, különösen a mucoid törzs kialakulását követően, a tüdőfolyamat gyorsuló progressziójához vezet. A CF-es beteg légúti hámjához adaptálódott törzsek eradikálása nehéz.

Az első *P. aeruginosa* pozitív garattampon tenyésztés esetén a mintavétel megismétlése és a vér *P. aeruginosa* antitest titerének meghatározása /jól korrelál a kórokozó invazivitásával/ indokolt. Kezelés: 3 hetes TOBI-vagy Colistin inhaláció valamint per os ciprofloxacin. Fiatal gyermekeknél azonnali célzott intravénás kezelés alkalmazandó.

Ajánlás A¹⁶

A kombinált kezelés három hónapra történő meghosszabbítása a rekurenciát 9 hónapról 18 hónapra növeli.

Ajánlás B¹⁶

A per os gyógyszerbevitel nehézsége, vagy életkori akadály esetén az inhaláció monoterápiában is eredményesen adható.

Ajánlás C¹⁶

A colistin inhalációval megegyező hatékonyságú a TOBI inhaláció.

Ajánlás A¹⁶

A TOBI vagy colistin kezelés eredménytelensége esetén, illetve infekciós tünet jelentkezésekor az inhaláció folytatása mellett két hetes ceftazidime, tobramycin intravénás kezelés indokolt. Az inhalációt az intravénás kezelés befejezése után három hónapig akkor is folytatni érdemes, ha a tenyésztés időközben negatívvá vált, és a *P. aeruginosa* ellenes antitest titer normális.

Ajánlás C¹⁶

Ha egyszer a beteg *P. aeruginosa* pozitív volt, havonta indokolt mikrobiológiai tenyésztést végezni, különösen légúti infekciók idején.

Ajánlás B¹⁶

Ha a CF betegből ismételt *P. aeruginosa* izolálható, ugyanúgy kell eljárni, mint az első pozitívítás idején, de megfontolandó a három hónapos TOBI vagy colistin inhaláció per os ciprofloxaccinnal, vagy anélkül.

Ajánlás C¹⁶

További *P. aeruginosa* pozitívítások felléptekor a TOBI vagy colistin, ciprofloxacin kezelés folytatandó. A *P. aeruginosa* genom vizsgálata és az antitest titer segíthet a reinfekció és a sikertelen eradikáció elkülönítésében.

Ajánlás B¹⁶

Sikertelen eradikáció esetén inhaláció mellett kombinált, célzott intravénás antibiotikus kezelés javasolt.

Ajánlás C¹⁶

Az intravénás kezelés sikertelensége esetén az inhaláció folytatása, és rendszeres, három havonkénti kombinált intravénás terápia indokolt.

Ajánlás C¹⁶

Visszatérő *P. aeruginosa* pozitívítású beteg minden légúti infekciója kezdetén induljon két hetes per os ciprofloxacinnal történő kezelésre.

Ajánlás A¹⁶

Minden krónikus *P. aeruginosa* pozitív CF beteg kapjon rendszeres inhalációs antibiotikus kezelést.

Ajánlás A¹⁶

Az első választandó szer a colistin.

Ajánlás B¹⁶

A colistin inhaláció eredménytelensége, vagy tolerálási nehézségek esetén TOBI inhaláció indokolt.

Ajánlás C¹⁶

Methicillin rezisztens *S. aureus* /MRSA/ infekció kezelése

MRSA pozitívítás esetén törekedni kell az eradikációra

Ajánlás C¹⁶

Orrban MRSA hordozás az esetek többségében reagál helyi mupirocin kezelésre.

Ajánlás C¹⁶

Amennyiben feltételezhető, hogy légúti tünetekért MRSA a felelős, napi 3-4-szer 5 mg/kg vancomycin inhaláció megkísérélhető /megelőző salbutamol inhaláció után/. MRSA okozta akut exacerbáció intravénás teicoplaninnal vagy vancomycinnel kezelendő.

Ajánlás C¹⁶

Krónikus MRSA infekció esetén tartós inhalációs /aminoglikozid/ vagy orális antibiotikus kezelés javasolt a csiraszám alacsony tartása érdekében.

Ajánlás C¹⁶

A linezolid egy esetben biztató eredmény adott MRSA infekció kezelése során. A javasolt dózis 5 év fölött 10 mg/kg naponta kétszer, 5 év alatt 10 mg/kg naponta háromszor. A szérumszintet monitorozható. Orális és vénás kiszáradás is forgalomban van.

Ajánlás C¹⁶

***Stenotrophomonas maltophilia* infekció kezelése**

Csak azok a betegek kezelendők célzottan *Stenotrophomonas maltophilia* ellen, akik bizonyítottan krónikusan kolonizáltak, és egyéb kórokozók kizárható az állapotrosszabbodás hátterében. A mikroorganizmus általában érzékeny co-trimazole-ra. A mások terápiai lehetősége a ticarcillin/klavulánsav.

Ajánlás C¹⁶

Atípusos mycobaktérium fertőzés kezelése

Azok a betegek kezelendők, akik állapotromlása a konvencionális antibiotikus kezelésre nem kielégítő, és légúti mintáikból a kórokozó ismételt kimutatható.

Ajánlás C¹⁶

A kezelés időtartama 12-18 hónap.

Ajánlás C¹⁶

Eredménytelen kezelés esetén a gyógyszerek szérumszintje monitorozandó.

Ajánlás C¹⁶

***Burkholderia cepacia* infekció kezelése**

A B cepacia törzsek többsége rezisztens a szokványos *Pseudomonas* ellenes antibiotikumokra, a kezelés megtervezése az antibiotikumok minimális gátló koncentrációinak /MIC/, és gyógyszerszinergizmusainak ismeretében tervezhető.

Allergiás bronchopulmonális aspergillosis (APBA) kezelése

Igazolt ABPA esetén két hetes 0,5-1 mg/kg prednisolone kezelés javasolt, klinikai javulás bekövetkeztéig a kezelés másnaponta adott 0,5-1 mg/kg prednisolon-nal folytatandó 2-3 hónapig.

Ajánlás B¹⁶

Általános megfontolások

Az első inhalációt célszerű egészségügyi intézményben végezni /bronchoconstrictio/

Ajánlás B¹⁶

Az antibiotikus inhalációt célszerű a fizioterápia és bronchodilatátor után alkalmazni.

Ajánlás B¹⁶

A TOBI inhalációhoz Pari LC plus inhalátor használata javasolt.

Ajánlás A¹⁶

Minden köhögéses állapotban orális antibiotikus kezelés javasolt, ami hatékony *S. aureus*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* és adott esetben *P. aeruginosa* ellen.

Ajánlás B¹⁶

Amennyiben a köhögés nem szűnik meg az orális antibiotikus kezelésre, intravénás kezelés indokolt.

Ajánlás C¹⁶

Amennyiben a légúti tünetek kezelése sikertelen az effektívnek gondolt antibiotikumokkal, mikrobiológiai indikációval végzett bronchosopia, és bronchoalveolaris lavage megfontolandó.

Ajánlás B¹⁶

Az intravénás antibiotikus kezelés minimális tartama 10 nap.

Ajánlás B¹⁶

A *P. aeruginosa* antitest titer emelkedése igazolt infekcióban indikáció a kezelés intenzívebbé tételére.

Ajánlás B¹⁶

Rendszeres antibiotikus inhaláció mellett tartósan tünetmentes és stabil légzésfunkciójú betegek intravénás antibiotikus kezelése csak exacerbációk jelentkezésekor indokolt.

Ajánlás B¹⁶

Rendszeres antibiotikus inhaláció mellett jelentős légzésfunkció romlás indikációt jelent a három havonkénti intravénás antibiotikus kezeléshez.

Ajánlás B¹⁶

Intravénás antibiotikus kezelés során mindig két, eltérő hatásmechanizmusú gyógyszer szimultán adása javasolt. (Hatékony kombinációk: Amikacin–Meropenem, Amikacin-Ceftazidim, Amikacin-Piperacillin)

Ajánlás B¹⁶

A béta lactám antibiotikumok 3-4 részben, az aminoglikozidok egyszeri dózisban adandók.

Ajánlás B¹⁶

Az intravénás antibiotikus kezelés alkalmazható otthon, az első /és a második/ dózist ebben az esetben is célszerű kórházi körülmények között beadni.

Ajánlás C¹⁶

Makrolidok szerepe:

Antiinflammációs hatásuk miatt kisdózisú tartós alkalmazásuk szóbjön. Csökkentik az IL-8 kiáramlást, redukálják a neutrophilek számát, redukálják a köpet viszkozitását, csökkentik a *P. aeruginosa* légúti adhezióját, emellett szinergizmus van a makrolidok és az antipseudomonas antibiotikumok között. Elsősorban az azitromycin előnyös szerepét bizonyították a tüdőfibrozis kialakulásának lassításában.

B. Panceras enzimpótlás

Steatorrhoea esetén adekvát enzim szupplementáció indokolt, amely a bevitt zsírbevitel függvénye

Ajánlás A

Általánosságban 500-4000 lipase egységet kell adni minden egy gramm bevitt zsírra kalkulálva. Más számítással: 500-2500 egység lipase testsúly kilogrammonként és főétkezésenként, nassokhoz: 200 U kilogrammonként, csecsemőknek:250-500 egység lipase kilogrammonként és étkezésenként.

Pótlásra minden étkezés előtt szükség van, mértéke egyénre szabott.

Ha a napi maximum 10 000 lipase egység/kg ellenére sem javul a zsírszéklet, akkor egyéb malabsorptiót okozó kórképeket is ki kell zárni (pl. coeliakia, táplálékfehérje okozta enteropathia, Giardiasis).

Fontos, hogy a hasfájás fokozódásával ne automatikusan emeljük meg az enzimdózist, korábban ezek vezettek a túladagolás ma jól ismert tüneteire.

Enzimpótlás mellékhatásai lehetnek enyhébb esetben perianalis dermatitis, súlyosabb formában a fibrotisalo colonopathia. Az enzimadag gyors növelése hasfájást, székrekedést, DIOS-t okozhat.

Helyes enzimpótlással a bevitt zsírmennyiségnek legalább a 85%-a felszívódik, csökken az energiavesztés, javulnak a gastrointestinalis panaszok.

Az enzimeket egy olyan bevonattal látják el, amely csak 5,5-nél nagyobb pH értéken oldódik, így lehetővé teszi, hogy az enzim ne károsodjon a gyomorban. A terápiában ennek megfelelően a co-polymer bevonatút részesítjük előnyben.

Ajánlás B

3. Ion, nyomelem és vitaminpótlás

Nagy melegben, láz, izzadás, tachypnoe esetén sópótlás indokolt.

Bár számos elem hiányát leírták CF-ben (vas, magnézium, szelén, cink), ezeknek szintmérés nélküli adása nem indokolt.

Bár az osteopenia és a csökkent csontdensitás előfordulhat CF-ben, nincs kontrollált vizsgálat szerinti előnye a calcium és D vitamin adásának.

K-vitamin hiánya a zsírmalabszorpciónak, az antibiotikum bélflóra csökkentő hatásának és a májbetegségnek (epesavak) tulajdonítható. Hiányában indokolt az adása.

Ajánlás B

A-vitamin hiánya gyakori jelenség. Érdekes, hogy CF-ben a máj 3,5x több A-vitamint tartalmaz, mint normál esetben. Fontos ismeret, hogy cinkhiányban a retineált A-vitamin nem tud a májból a vérkeringésbe jutni. Mindezek ellenére szérumszint mérés nélküli, rutinszerű A-vitamin pótlás pozitív hatására nincs klinikai evidencia. Ugyanez érvényes az E-vitaminra is.

Egyéb terápiás megfontolások

Alapvizsgálatok szerint a pancreas enzimpótlás hatékonyságát javítja, ha a gyomor aciditását csökkentjük. Azonban kontrollált vizsgálatok szerint egyidejű savcsökkentő adása (ranitidin, omeprazol) nem javította a steatorrhoeát.

Evidencia szint Ib

Májérintettség, cholestatis estén az ursodesoxicholsav adása jótékony hatású.

Evidencia szint Ib, ajánlás A¹⁷

Esszenciális zsírsavak hiánya a CF-es betegek 85%-ában jelen van, adása javasolható.

Evidencia szint II, ajánlás B¹⁸

4. Humán rekombináns dezoxiribonuclease kezelés

A rendszeres humán rekombináns dezoxiribonuclease inhaláció egy, hat hónapos és két éves kezelés során javította a légzésfunkciós értékeket, nem szignifikánsan csökkentette az infekciós exacerbációk számát.

Evidencia szint II, ajánlás B¹⁹

5. N-acetil-cisztein kezelés

A szekretomotoros és mucolyticus hatású N-acetil-cisztein /NAC/ per os és inhalációs alkalmazás során a betegek többségénél javítja a légzésfunkciós értékeket. Mint a glutathion szintézis prekursora májvédő és antioxidáns hatása is bizonyított.

III/3. Sebészi kezelés

Sebészi ellátást igénylő szövödmények

- meconium ileus
- gastro-oesophagealis reflux
- distalis intestinalis obstructio syndroma (DIOS)
- appendix distensio, abscessus
- invaginatio
- colon strictura
- rectum prolapsus

A CF beteg adekvát preoperatív előkészítést igényel sebészeti beavatkozás előtt, melynek legfontosabb eleme a kellő hydráltság.

Ajánlás C²⁰

A váladékürítési manővereket a korai postoperatív időszakban el kell kezdeni.

Ajánlás C²⁰

Korai mobilizáció ajánlott.

Ajánlás C²⁰

III/3.A. Tüdőtranszplantáció

Arra alkalmas beteg esetén lehetőséget kell biztosítani a tüdőtranszplantáció elvégzésére.

A tüdőtranszplantációs jelölt bemutatása szükséges a Nemzeti Tüdő Transzplantációs Várólista Bizottság előtt az Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézetben.

Az adekvát gondozás ellenére kialakuló légzési elégtelenség, az életveszélyes pulmonális szövödmények fellépte, az életminőség romlása tüdőtranszplantáció indikációját jelenti.

A tüdőtranszplantáció elvégzésének a feltétele az egyénre szabott fizikai terheléssel az optimális izomerő és a cardiovascularis állapot fenntartása.

Evidencia szint IV²⁰

A tüdőtranszplantációt követően a betegeket meg kell tanítani a légúti váladék észlelésére a denervált

hörgőrendszerben.

Ajánlás C²⁰

Az infekció és a rejkció felismerésének legbiztosabb módja a légzésfunkció rendszeres ellenőrzése.

Evidencia szint IV²⁰

A CF egyéb szervi aspektusait továbbra is szigorúan figyelembe kell venni.

Ajánlás C²⁰

III/5 Az ellátás megfelelőségének indikátorai

Szakmai munka eredményességének mutatói

A CF gondozóhálózat tevékenységének szakmai mutatói a betegek túlélési mutatóin keresztül mérhetők le.

IV. Rehabilitáció

A CF-es beteg folyamatos rehabilitációt igényel, a progresszió lassítása, a szövődmények megelőzése, korai kezelése érdekében. A mellkasi fizioterápia csak a szülővel való együttes felvétel során tanítható. Tartós intézeti kezelés után a gyermekközösségbe (óvoda, iskola) vagy a munkahelyre való visszaállásban segít a speciális kardiorespiratórikus rehabilitáció.

V. Gondozás

1. Rendszeres ellenőrzés

A CF csecsemő 2 hetente ellenőrzést igényel, a növekedés megindulása után 3-4 hetente, később 6-8 hetente ambuláns vizit formájában a klinikai állapota kontrollt igényel.

Ajánlás C²¹

Kisdedek negyed-, óvodások fél-, iskolások évente esnek át részletes kontrollvizsgálatokon.

Az ambuláns viziteken javasolt vizsgálatok

- pulzus és légzésszám
- súly és magasságmérés (percentilek)
- garattampon vagy köpet mikrobiológiai mintavétel
- légzésfunkció /6 év fölött/
- mellkas röntgen (légzésfunkció romlás esetén mérlegelendő)

Évente javasolt vizsgálatok

- fizioterápia áttekintése, terhelhetőség vizsgálata
- kardiális status
- táplálás, diéta áttekintése
- mellkas röntgen
- hasi ultrahang
- részletes laboratóriumi vizsgálatok /májenzimek, epesav meghatározás, OGT 10 éves életkor felett)

Kétévente javasolt vizsgálat

- mellkasi HRCT /3 éves kor fölött/

2. A CF betegek nyilvántartása

Az Országos CF Egyesület nyilvántart minden gondozott CF beteget és évente egyszer adatszolgáltatás formájában bejelenteni szükséges a betegek állapotát, a velük történeteket.

3. Megelőzés

CFTR mutációt hordozó szülők esetén praenatális vagy praeimplantációs genetikai vizsgálatnak helye van, a praenatális szűrést megfelelő szintű szakmai evidencia nem támogatja.

4. Lehetséges szövődmények

Diabetes mellitus

A diabetes mellitus diagnózisának késése szükségtelenül rontja a CF beteg fizikai és pulmonális állapotát.

Evidencia szint III²²

Cukoranyagcsere vizsgálat javasolt

hyperglycaemia tünetei
a légzésfunkció váratlan romlása
súlyesés, növekedésbeli elmaradás
szisztémás szteroid kezelés alatt
sebészeti beavatkozás előtt
10 éves kor fölött évente

Ajánlás B²²

A diabetes mellitus inzulin kezelést igényel.

Osteopaenia, osteoporosis

Osteopaenia, osteoporosis kialakulásában szerepet játszhat a csökkent fizikai aktivitás, a szteroid kezelés, a malabsorptio, és a krónikus légúti infekció.

Két évente megfontolandó osteodensitometria, csontanyagcsere vizsgálat végzése.

Pneumothorax

A fizioterápia folytatható, a forszírozott expirációs technikák, az erős fizikai megterhelés kerülendő, a köhögés csillapítandó

Ajánlás C²⁰

Mediastimun diszlokációt, ASTRUP eltérést nem okozó pneumothorax konzervatívan kezelendő, ellenkező esetben mellúri drenázs, szívás indokolt.

Haemoptoe

Vércsíkos köpet, kis mennyiségű vérköpés gyakori tünet, és legtöbbször infekció exacerbációját jelzi. A fizioterápia módosítása ebben az esetben nem szükséges. Mérsékelt, vagy súlyos haemoptoe >250 ml/ esetén minden intrathoracalis nyomásfokozódást létrehozó tényező megelőzendő, kerülendő.

Ajánlás C²⁰

A haemoptoe konzervatívan kezelendő, visszatérő, életet veszélyeztető vérköpések esetén indokolt az érintett artéria embolizációs kezelésével a recidiva megelőzése.

5. A betegség progressziójának megítélése²³

klinikai kép /Shwachman pontrendszer/
vizsgálati eredmények /légzésfunkció, vérgázelemzés/
képalkotó diagnosztika /Lombay-Sólyom-féle radiológiai pontrendszer/

A malnutritio megjelenése, a hossz- és súlyfejlődés megtorpanása a beteg komplex terápiájának átértékelését igényli.

6. A kezelés várható ideje

A CF a diagnózis megállapításától az élet végéig gondozást igényel

VI. Irodalomjegyzék

1. Nagy B. A cystás fibrosis diagnosztikus és terápiás ajánlása. A Cystás Fibrosis Orvosi Munkacsoport és a Gyermekpulmonológiai Szekció ajánlása, 2003. *Gyermekgyógyászat* 2004;55(5):595-613
2. Borowitz D, Durie PR, Clarke LL, Werlin SL, Taylor CJ, Semler J, De Lisle RC, Lewindon P, Lichtman SM, Sinaasappel M, Baker RD, Baker SS, Verkade HJ, Lowe ME, Stallings VA, Janghorbani M, Butler R, Heubi J. Gastrointestinal outcomes and confounders in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(3):273-85
3. Mérelle ME, Nagelkerke AF, Lees CM, Dezateux C. Newborn screening for cystic fibrosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 3. Art. No.: CD001402. DOI: 10.1002/14651858.CD001402
4. Grosse SD, Boyle CA, Botkin JR, Comeau AM, Kharrazi M, Rosenfeld M, Wilfond BS. Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. *MMWR Recomm Rep* 2004 Oct 15;53(RR-13):1-36. [154 references]
5. Guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of cystic fibrosis in the UK. London: Royal College of Paediatrics and Child Health; 2003 Nov 1. 97 p. [123 references]

6. Lane B, Williamson P, Dodge JA, Harris H, Super M, Harris M. Confidential inquiry into families with two siblings with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1997;77:501-503
7. Modolell I, Guarner L, Malagelada JR. Digestive system involvement in cystic fibrosis. *Pancreatology*. 2002;2(1):12-6
8. Desmond KJ, Schwenk WF, Thomas E, Beaudry PH, Coates AL. Immediate and long term effects of chest physiotherapy in patients with cystic fibrosis. *Journal of Pediatrics* 1983;103:538-542
9. Thomas J, Cook DJ, Brooks D. Chest physical therapy management of patients with cystic fibrosis. A meta-analysis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1995;151:846-850
10. Orenstein DM, Franklin BA, Doershuk CF és mtsai. Exercise conditioning and cardiopulmonary fitness in cystic fibrosis. *Chest* 1981;80:392-398
11. De Jong W, Kaptein AA, Van der Schans CP és mtsai. Quality of life in patients with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 1997;23:95-100
12. Wood LG, Gibson PG, Garg ML. Circulating markers to assess nutritional therapy in cystic fibrosis. *Clin Chim Acta*. 2005;353(1-2):13-29
13. Poustie VJ, Russell JE, Watling RM, Ashby D, Smyth RL; CALICO Trial Collaborative Group. Oral protein energy supplements for children with cystic fibrosis: CALICO multicentre randomised controlled trial. *BMJ*. 2006;332(7542):632-6
14. Holics K. A cystas fibrosis gastrointestinalis vonatkozásai. In: Arató A, Szőnyi L, editors. *Gyermek-gasztroenterológia*. Budapest: Medicina könyvkiadó Rt., 2003. p. 511-518
15. Parker EM, O'Sullivan BP, Shea JC, Regan MM, Freedman SD. Survey of breast-feeding practices and outcomes in the cystic fibrosis population. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37(4):362-7
16. Antibiotic treatment for cystic fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Group. September 2002
17. Colombo C, Battezzati PM, Podda M, Bettinardi N, Giunta A. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. The Italian Group for the Study of Ursodeoxycholic Acid in Cystic Fibrosis. *Hepatology*. 1996;23(6):1484-90
18. McCowen KC, Bistrrian BR. Essential fatty acids and their derivatives. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005;21(2):207-15
19. Jones AP, Wallis CE, Kearney CE. Recombinant human deoxyribonuclease for cystic fibrosis. The Cochrane Database Systematic Reviews 2006 Issue 1
20. Clinical guidelines for the physiotherapy management of cystic fibrosis. Recommendations of a Working Group. Cystic Fibrosis Trust. January 2002
21. Standards for the clinical care of children and adults with cystic fibrosis in the UK 2001. The CF Trust's Clinical Standards and Accreditation Group. May 2001
22. Management of cystic fibrosis related diabetes mellitus. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Diabetes Working Group. June 2004
23. Gyurkovits K. Cystás fibrosis (mucoviscidosis). In: Cserhádi E, Gyukovits K, Nagy B, editors. *Gyermekkorai légzőszervi megbetegedések*. Budapest: Medicina könyvkiadó Rt., 2003. p.322-339

Kapcsolódó internetes oldalak

www.ocfe.hu

www.cftrust.org.uk

www.ebm.bmjournals.com
www.cfww.org

A szakmai protokoll érvényessége: 2009. december 31.