



Pregled in ocena kazalcev bolezni otrok in mladostnikov s cistično fibrozo v Sloveniji

Review and assessment of disease indicators in children and adolescents with cystic fibrosis in Slovenia

Ana Drnovšek,¹ Marina Praprotnik,¹ Uroš Krivec,^{1,2} Malena Aldeco,¹ Dušanka Lepej,¹ Saša Šetina Šmid,¹ Aleksandra Zver,¹ Majda Oštir,¹ Katja Seme,³ Jernej Breclj,^{2,4} Anija Orel,⁴ Darja Šmigoc Schweiger,⁵ Jasna Rodman Berlot¹

Izvleček

Izhodišča: Cistična fibroza (CF) je najpogostejša kronična avtosomno recesivno dedna bolezen belcev. Kaže se s prizadetostjo številnih organov, zato se bolniki spremljajo v centrih CF s specializiranim multidisciplinarnim timom strokovnjakov. Eden takih je center CF Pediatrične klinike Ljubljana, kjer se vodijo vsi otroci in mladostniki s CF v Sloveniji. Od ustanovitve centra dalje vodimo zbirko podatkov o bolnikih, ki nam je v pomoč pri analizi razmer in pri primerjavi kakovosti obravnave naših bolnikov z drugimi evropskimi centri CF.

Metode: Izvedli smo retrospektivno raziskavo z namenom pregledati in oceniti kazalce bolezni otrok in mladostnikov s CF, vodenih na Pediatrični kliniki Ljubljana v letu 2020. Pri 78 vključenih bolnikih smo analizirali podatke o demografskih značilnostih, genetskih mutacijah, pljučni funkciji, prehranjenosti, kroničnih okužbah in zdravljenju s CFTR modulatornimi zdravili (*angl.* cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR – regulator transmembranske prevodnosti pri cistični fibrozi). Za primerjavo z drugimi evropskimi centri smo uporabili podatke iz letnega poročila Evropskega registra CF za leto 2020.

¹ Služba za pljučne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

² Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

³ Laboratorij za bakteriološko diagnostiko respiratornih infekcij, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

⁴ Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

⁵ Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Jasna Rodman Berlot, e: jasna.rodman@kclj.si

Ključne besede: otroci; pljučna funkcija; prehranjenost; mikrobiologija; zdravljenje

Key words: children; lung function; nutrition; microbiology; therapy

Prispelo / Received: 7. 11. 2022 | **Sprejeto / Accepted:** 27. 3. 2023

Citirajte kot/Cite as: Drnovšek A, Praprotnik M, Krivec U, Aldeco M, Lepej D, Šetina Šmid S, et al. Pregled in ocena kazalcev bolezni otrok in mladostnikov s cistično fibrozo v Sloveniji. Zdrav Vestn. 2023;92(7–8):285–92. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3399>



Avtorske pravice (c) 2023 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

Rezultati: Leta 2020 smo v našem centru obravnavali 78 bolnikov, izmed katerih je bilo 56 % (44/78) bolnikov moškega spola. Povprečna starost bolnikov je znašala 13,2 leta (SD 6,4 let), z razponom od 1,2 leta do 25,5 leta. Mutacija F508del je bila najpogosteje zastopana, saj je bilo kar 88,5 % nosilcev vsaj ene, pri 64,1 % obolelih pa je bila mutacija prisotna na obeh alelih. Povprečni forsirani izdihani volumen v 1 sekundi (FEV1) naših bolnikov je bil nad evropskim povprečjem, prevalenca kronične okužbe s povzročiteljem *Pseudomonas aeruginosa* pa nižja od evropskega povprečja. V letu 2020 smo 21 bolnikom uvedli CFTR modulatorno zdravilo, od tega 5 bolnikom lumakaftor/ivakaftor in 16 bolnikom eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor.

Zaključek: Kazalci kakovosti obravnave otrok in mladostnikov s CF v Sloveniji dosegajo in pogosto presegajo evropsko povprečje. Med prvimi državami v Evropi smo pričeli uvajati CFTR modulatorna zdravila, ki obetajo pomembno izboljšanje kliničnega stanja in kakovosti življenja bolnikov s CF.

Abstract

Background: Cystic fibrosis (CF) is the most common chronic autosomal recessive genetic disorder in Caucasians. As it affects multiple organs, people with CF (pwCF) are treated by multidisciplinary teams of experts in specialized CF centers. One of these is the CF center at the University Children's Hospital in Ljubljana, where all children and adolescents with CF in Slovenia are monitored. A database of patients that has been maintained since the center's establishment helps us analyze conditions and compare our patients' treatment quality with other European CF centers.

Methods: We performed a retrospective study to review and assess disease indicators of children and adolescents with CF treated at the University Children's Hospital in Ljubljana in 2020. We analyzed data on demographic characteristics, genetic mutations, lung function, nutrition, chronic infections, and CFTR modulator therapy (*CFTR - cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) of the 78 included patients. For comparison with other European centers, we used data from the 2020 annual report of the European CF registry.

Results: In 2020, 78 patients were treated at our center, of which 56% (44/78) were male. The mean age of the patients was 13.2 years (SD 6.4 years), ranging from 1.2 years to 25.5 years. The F508del mutation was the most frequently represented, with 88.5% of patients being heterozygous, and 64.1% being homozygous for the mutation. Our patients' mean forced expiratory volume in 1 second (FEV1) was above the European average, and the prevalence of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection was below the European average. In 2020, we introduced CFTR modulator therapy to 21 patients, of which five received lumacaftor/ivacaftor and 16 received eleksakaftor/tezakaftor/ivacaftor.

Conclusions: Indicators of treatment quality of children and adolescents with CF in Slovenia meet and often exceed the European average. We were among the first countries in Europe to introduce CFTR modulator therapy, which promises a significant improvement in the clinical condition and quality of life of pwCF.

1 Uvod

Cistična fibroza (CF) je najpogostejša kronična avtosomno recesivno dedna bolezen belcev. Ocenjena pojavnost v Sloveniji je 1/4.500 živorojenih otrok (1). Za bolezen je značilna okvara regulatorja transmembranske prevodnosti pri cistični fibrozi, tj. gena *CFTR* (*angl. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Gen kodira multifunkcijski ionski kanal apikalne membrane epitelnih celic. Njegova poglobitna funkcija je prenos kloridnih ionov, vpleten pa je tudi v nadzor delovanja drugih membranskih kanalov, tako epitelnega natrijevega kanala, kot tudi od kalcija odvisnih kloridnih in kalijevih kanalov. Ker se lahko bolezen kaže s prizadetostjo številnih organov, je pomembno, da se bolniki spremljajo v centrih CF s specializiranim multidisciplinarnim timom strokovnjakov (2).

Center za zdravljenje CF je bil na Pediatrični kliniki

UKC Ljubljana formalno ustanovljen leta 1985 in deluje pod okriljem Službe za pljučne bolezni. Skupino strokovnjakov s posebnim poznavanjem CF sestavljajo pulmolog, gastroenterolog, endokrinolog, diplomirana medicinska sestra, fizioterapevt, psiholog, dietetik, genetik, socialni delavec, klinični farmacevt in klinični mikrobiolog (1,2). Pri sistematični obravnavi bolnikov uporabljamo enotno klinično pot, ki temelji na priporočilih Evropskega združenja za CF (*angl. The European Cystic Fibrosis Society, ECFS*) (3).

Zbirka podatkov bolnikov obstaja od ustanovitve Centra za zdravljenje CF in je od leta 2007 del Evropskega registra bolnikov s CF (*angl. The European Cystic Fibrosis Society Patient Registry, ECFSPR*) (4). Namen zbirke podatkov bolnikov s to redko, vendar za obravnavo zelo zahtevno boleznijo, je predvsem analiza in

nadzor razmer ter primerjava obravnave naših bolnikov s CF z drugimi evropskimi centri z namenom spodbujati nove standarde obravnave (5).

Namen naše raziskave je bil pregledati in oceniti kazalce bolezni otrok in mladostnikov s CF, ki so se leta 2020 vodili na Pediatrični kliniki Ljubljana, in jih primerjati z evropskim povprečjem.

2 Materiali in metode

Izvedli smo retrospektivno raziskavo, da bi pregledali in ocenili kazalce bolezni otrok in mladostnikov s CF, ki so se leta 2020 redno vodili na Pediatrični kliniki Ljubljana v Centru za zdravljenje CF. Vsi bolniki so bili ob izpolnjevanju diagnostičnih meril za CF (iontoforeza in genotipizacija) vključeni v nacionalno zbirko podatkov bolnikov s CF. Zbiranje podatkov je potekalo ob predhodni pisni privolitvi staršev ali skrbnikov v skladu s protokoli ECFS. Raziskavo je odobrila Komisija RS za medicinsko etiko, št. 106/03/11.

Pri bolnikih smo analizirali zbrane podatke ob ambulantnih pregledih, rednih letnih pregledih in hospitalizacijah, dostopne v računalniškem sistemu Pediatrične klinike ThinkMed Clinical na dan 31. 12. 2020.

Zbirali in analizirali smo naslednje podatke: starost, spol, starost ob postavitvi diagnoze, CF mutacije, meritve pljučne funkcije, stanje prehranjenosti, kronična okužba z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) in zdravljenje s CFTR modulatorjem. Podatke bolnikov po presaditvi pljuč smo v skladu z navodili ECFSPR izključili iz analize pljučne funkcije, prehranjenosti in mikrobioloških preiskav, da bi omogočili boljšo primerljivost z evropskimi podatki.

Za primerjavo z evropskim povprečjem smo upoštevali rezultate, objavljene v letnem poročilu ECFSPR za leto 2020 (6). Podatki bolnikov iz našega CF centra so bili leta 2020 vključeni v ECFSPR in so se v ta namen zbirali z enako metodologijo in po protokolih ECFSPR.

2.1 Demografski podatki

Z namenom zagotavljanja anonimnosti smo ob beleženju starosti upoštevali letnico in mesec rojstva bolnika, dneve v mesecu pa poenotili na število 15.

Pri prenatalno izvedenih diagnostičnih preiskavah se je zabeležila starost ob postavitvi diagnoze kot 0 let.

2.2 Pljučna funkcija

Rezultate spirometrije smo izrazili v odstotkih glede na predvidene normalne vrednosti za otroke in mladostnike

istega spola, višine, starosti in rase (odstotek predvidene normalne vrednosti forsirane vitalne kapacitete – FVC%, odstotek predvidene normalne vrednosti forsiranega izdihanega volumna v 1 sekundi – FEV1%). Pri izračunu referenčnih vrednosti smo uporabljali referenčne vrednosti GLI 2012 (*angl.* Global Lung Function initiative) (7).

Ker spirometrija zahteva standardizirano izvedbo in izmerjene vrednosti pri mlajših otrocih lahko niso zanesljive, smo v izračun in statistično obdelavo vključili le podatke bolnikov, starejših od 6 let. Prav tako pri izračunu nismo upoštevali vrednosti pljučne funkcije pri bolnikih po presaditvi pljuč. Pri izračunu smo upoštevali najboljšo izmerjeno vrednost FEV1%, zabeleženo v letu 2020. Upoštevala se je vrednost FVC%, ki je bila zabeležena ob meritvi najboljše vrednosti FEV1%. Kazalec indeks očistka pljuč (*angl.* lung clearance index, LCI) smo izmerili s tehniko večkratnih vdihov (*angl.* Nitrogen Multiple Breath Washout, N2-MBW) na napravi EcoMedics, Exhalyzer D (8).

2.3 Prehranjenost

V statistično obravnavo smo vključili vrednosti bolnikove teže in višine, izmerjene na dan najboljšega rezultata FEV1% v letu 2020. Pri tistih bolnikih, pri katerih spirometrija ni bila opravljena, smo upoštevali zadnjo izmerjeno težo in višino v letu 2020. Za boljši prikaz prehranjenosti bolnika smo izračunali indeks telesne mase (ITM). Težo, višino in ITM smo izrazili z z-vrednostjo, pri izračunu pa smo uporabljali referenčno populacijo zdravih posameznikov, ki jo je predlagala ECFSPR (9).

2.4 Kronične okužbe

Pri definiranju kroničnih okužb z bakterijo *P. aeruginosa* smo upoštevali smernice ECFS, po katerih gre za kronično okužbo s *P. aeruginosa*, če bakterijo osamimo iz več kot 50 % odvzetih kužnin v preiskovanem letu ali če v krvi zaznamo pomembno zvišano količino specifičnih protiteles proti *P. aeruginosa* (3,6).

2.5 Statistična analiza in obdelava podatkov

Kategorične spremenljivke so opisane s številkami in v odstotkih. V sklopu opisne statistične analize smo skupne lastnosti posameznih številskih spremenljivk izrazili s povprečno vrednostjo in standardnim odklonom (SD) ali mediano in interkvartilnim razmikom (IQR), glede na razporeditev spremenljivk. Podatke smo prikazali z grafičnim prikazom kvartilov, s t. i. škatlo z brki (*angl.* box plot).

3 Rezultati

3.1 Demografske značilnosti

Leta 2020 smo v centru CF Pediatrične Klinike Ljubljana obravnavali 78 bolnikov, od katerih je bilo 56 % (44/78) bolnikov moškega spola. Povprečna starost bolnikov je znašala 13,2 leta (SD 6,4 let), v razponu od 1,2 leta do 25,5 leta. Delež bolnikov, mlajših od 18 let, je znašal 70,5 % (55/78). V obravnavo sta bila vključena tudi dva bolnika po presaditvi pljuč v letih 2019 in 2020.

3.2 Prepoznavanje bolezni in starost ob diagnozi

Mediana starost ob postavitvi diagnoze je bila pri naših bolnikih 7 mesecev (IQR 1–24 mesecev). Najstarejši bolnik je bil ob diagnozi star 16,5 leta. Pri njem je bila dokazana redka mutacija (homozigot 3272-26A->G), ki navadno povzroča blago obliko bolezni (1). V prvem mesecu starosti je bilo diagnosticiranih 26,9 % (21/78), do starosti enega leta še 32,1 % (25/78), po enem letu pa 41,0 % bolnikov (32/78).

3.3 Genetika

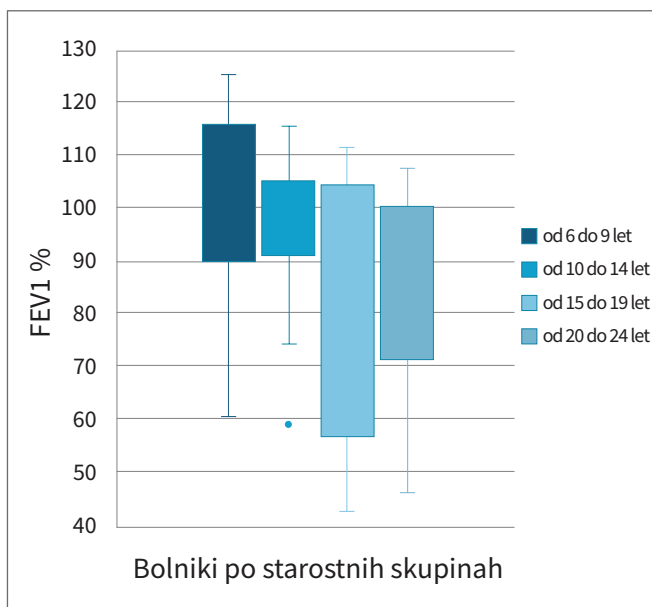
Pri vseh bolnikih je bila opredeljena mutacija obeh alelov *CFTR* gena. Odkritih je bilo 19 različnih mutacij. Najpogostejša je bila F508del, sledijo ji G542X (10,3 %), R1162X (9 %) in *CFTR*del2,3 (3,8 %). Kar 88,5 % bolnikov je nosilcev vsaj ene mutacije F508del, pri 64,1 % obolelih pa je ta mutacija prisotna na obeh alelih.

3.4 Pljučna funkcija

Vsaj eno meritev spirometrije je imelo 63 bolnikov, starejših od 6 let. Povprečna vrednost FEV1% je bila 91,3 % (SD 20,7 %), povprečen FVC% pa 94,1 % (SD 17,0 %). V starostni skupini 6–9 let je bila povprečna vrednost FEV1% 102,9 % (SD 17,2 %), v skupini 10–14 let 96,9 % (SD 13,1 %), v skupini 15–19 let 79,4 % (SD 23,6 %) in pri 20–24 letih 84,9 % (SD 17,9 %), [Slika 1](#).

3.5 Prehranjenost

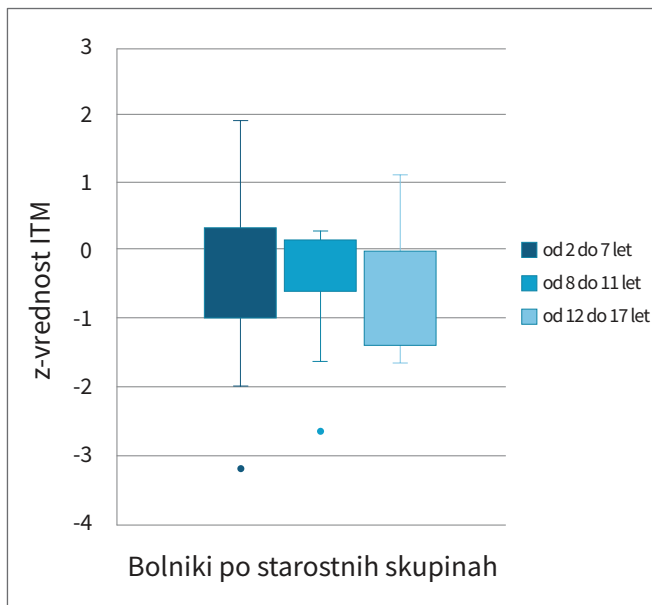
V letu 2020 je bila mediana z-vrednosti ITM $-0,2$ (IQR $-0,9-0,2$). Pri 64,0 % (32/50), mlajših od 18 let, je bila z-vrednost ITM nižja od 0,0. V starostni skupini 2–7 let je bila mediana z-vrednosti ITM $-0,3$ (IQR $-0,9-0,3$), v skupini 8–11 let $-0,1$ (IQR $-0,5-0,2$) in pri 12–17 letih $-0,4$ (IQR $-1,3-0$), [Slika 2](#). Povprečni ITM



Slika 1: Pljučna funkcija bolnikov s cistično fibrozo, obravnavanih na Pediatrični kliniki Ljubljana v letu 2020 (škatla z brki). Pljučna funkcija je predstavljena z deležem normalne vrednosti forsiranega izdihanega volumna v 1 sekundi.

Legenda: FEV1– forsirani izdihani volumen v 1 sekundi.

pri bolnikih, starejših od 18 let, je znašal $21,4 \text{ kg/m}^2$ (SD $1,9 \text{ kg/m}^2$), kar je primerljivo evropskemu povprečju $22,5 \text{ kg/m}^2$.



Slika 2: Prehranjenost bolnikov s cistično fibrozo, obravnavanih na Pediatrični kliniki Ljubljana v letu 2020 po starostnih skupinah (škatla z brki). Prehranjenost je ponazorjena z z-vrednostjo indeksa telesne mase.

Legenda: ITM – indeks telesne mase.

3.6 Mikrobiologija

Kronično okužbo s *P. aeruginosa* je imelo 19,2 % (15/78) vseh bolnikov. Pri mlajših od 18 let je bila kronična okužba opredeljena pri 7,7 % (4/52) bolnikov.

3.7 Zdravljenje s CFTR modulatornimi zdravili

3.7.1 Lumakaftor/ivakaftor

V letu 2020 je 5 F508del homozigotov pričelo prejemati CFTR modulatorno zdravilo, lumakaftor/ivakaftor (40 % moškega spola; povprečna starost 7,8 leta, SD 2,5 leta; FEV1% ob uvedbi zdravila 75,7 %, SD 18,6 %).

3.7.2 Eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor

Avgusta 2020 smo pričeli uvajati trojno CFTR modulatorno zdravilo eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor. Sprva smo uvedli zdravilo 9 bolnikom z napredovalo boleznijo. Po uradni registraciji zdravila novembra 2020 smo nadaljevali uvajanje zdravila ostalim bolnikom, za katere je bilo zdravilo takrat indicirano, tj. nosilcem mutacije F508del, starejšim od 18 let. Do konca leta 2020 smo zdravljenje uvedli 16 bolnikom, kar predstavlja 20,5 % vseh naših bolnikov (62,5 % moških; povprečna starost 19,5 leta, SD 3,0 leta; povprečni FEV1% pred uvedbo zdravila 80,7 %, SD 24,4 %; LCI pred uvedbo zdravila 15,1, SD 5,0).

3.8 Primerjava kazalcev bolezni otrok in mladostnikov s CF

Primerjava kazalcev bolezni otrok in mladostnikov s CF v Sloveniji z evropskim povprečjem je predstavljena v [Tabeli 1](#).

4 Razprava

Timska obravnava bolnikov v Centrih za zdravljenje CF omogoča celostno obravnavo in spremljanje bolnikov. Zbiranje podatkov omogoča vrednotenje kazalcev kakovosti obravnave v posameznem centru skozi leta in primerjavo med posameznimi centri (5). V naši raziskavi smo pregledali nekaj ključnih kazalcev pri bolnikih s CF v Centru za zdravljenje CF Pediatrične klinike Ljubljana v letu 2020. Otroke s CF obravnavamo na Pediatrični kliniki od postavitve diagnoze pa do dopolnjenega 18. leta starosti. V praksi je predaja v oskrbo zdravnikov internistov pri bolnikih s kroničnimi boleznimi večletni proces (10). Tako je bilo v letu 2020 skoraj 30 % naših bolnikov starejših od 18 let.

Čim zgodnejši pričetek zdravljenja CF, najbolje v prvih mesecih, je povezan z boljšo prehranjenostjo, boljšo pljučno funkcijo, kasnejšo kronično okužbo dihal in daljšim preživetjem (11). Žal v Sloveniji leta 2020 še ni bilo na voljo presejanja novorojenčkov za CF, ki je uvedeno že v večini evropskih držav. Po podatkih ECFPR je bilo v letu 2020 v Evropi skupno že 79 % otrok, mlajših od 5 let, pri katerih je bilo opravljeno presejanje novorojenčkov. S tem se je mediana starost ob postavitvi diagnoze v evropskem povprečju znižala na 3,6 meseca, kar je za 3,6 meseca prej kot v Sloveniji (6). Tudi v Sloveniji se načrtuje vključitev presejanja za CF v razširjen program presejanja novorojenčkov. S tem bomo odkrivali otroke s CF, še preden se razvijejo simptomi in znaki bolezni ter jim na ta način omogočili boljšo kakovost življenja in daljše preživetje (11,12).

Po priporočilih ECFS predstavlja določitev koncentracije imunoreaktivnega tripsinogena (IRT) v suhi kaplji krvi osnovno metodo presejanja novorojencev za CF. V primeru pozitivnega presejalnega testa mora biti diagnoza CF potrjena z iontoforezo in prisotnostjo

Tabela 1: Primerjava kazalcev bolezni otrok in mladostnikov s cistično fibrozo, mlajših od 18 let, v Sloveniji leta 2020 z evropskim povprečjem za leto 2020. Za primerjavo z drugimi evropskimi centri smo uporabili podatke iz letnega poročila Evropskega registra bolnikov s cistično fibrozo za leto 2020 za isto starostno skupino.

Kazalec bolezni	Slovenija (2020)	EU register (2020)
Starost ob diagnozi (mesece), mediana (IQR)	7,2 (1,8–28,8)	3,6 (1,2–31,9)
FEV1% (6–18 let), mediana (IQR)	97,3 (89,8–107,1)	93,3 (81,2–103,4)
ITM z-vrednost (mlajši od 18 let), mediana (IQR)	-0,2 (-0,9–0,2)	-0,2 (-0,9–0,5)
Kronična okužba s <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (mlajši od 18 let), %	7,7 %	11,7 %

Legenda: FEV1– forsirani izdihani volumen v 1 sekundi; ITM – indeks telesne mase.

dveh mutacij, ki povzročajo CF (12,13). Gen za CFTR se nahaja na dolgi ročici 7. kromosoma. Opisanih je že več kot 2000 mutacij, daleč najpogostejša in povezana z najtežjo klinično sliko pa je mutacija tripleta za fenilalanin na mestu 508 (F508del, pPhe508del) (13,14). Tudi v našem Centru za zdravljenje CF je mutacija F508del najpogostejša in prisotna pri kar 88,5 % bolnikov.

Mutacije *CFTR* gena so glede na mehanizem, preko katerega povzročijo bolezen, razdeljene v 6 razredov (15,16). Čeprav je delitev mutacij na razrede poenostavljena in ima ena mutacija lahko značilnosti več razredov, je bila delitev ključna pri razvoju novih tarčnih zdravil za zdravljenje bolnikov, t.i. CFTR modulatornih zdravil (17), ki predstavljajo pomemben napredek pri zdravljenju CF, saj ne zdravijo posledic, ampak tarčno vplivajo na nastajanje, znotrajcelično procesiranje in/ali funkcijo okvarjenega proteina CFTR (18). CFTR modulatorna zdravila delimo na korektorje CFTR in potenciatorje CFTR. Tezakaftor, lumakaftor in eleksakaftor, ki so korektorji, vplivajo na sintezo in prenos proteina, da več zrelega proteina CFTR prispe do celične membrane. Ivakaftor spada med potenciatorje, saj izboljša odpiranje kanala CFTR in tako poveča prenos ionov (19). V Sloveniji so bili v letu 2020 bolnikom razpoložljiva tri CFTR modulatorna zdravila: ivakaftor, lumakaftor/ivakaftor in eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor. Prvi je kot monoterapija učinkovit pri bolnikih z določenimi mutacijami IV. razreda, v kombinaciji z drugimi modulatorji pa pri bolnikih z 1 ali 2 mutacijama F508del (18). V našem CF centru smo med prvimi v Evropi leta 2020 pričeli uvajati zdravilo lumakaftor/ivakaftor in eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor vsem bolnikom, ki imajo indikacijo za zdravljenje s temi zdravili. Zdravljenje v celoti krije Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS). Glede na visoko pojavnost mutacije F508del bo večina naših bolnikov sčasoma pričela prejemati CFTR modulatorno zdravljenje, ki po rezultatih kliničnih študij napoveduje izjemne spremembe v življenju bolnikov s CF (20,21).

Najpomembnejši napovedni dejavnik preživetja bolnikov s CF je stopnja prizadetosti dihal. Pljučna bolezen nastane zaradi obilne goste sluzi v dihalnih poteh, ki predstavlja gojišče za številne bakterije. Prisotno je tudi vnetje. Posledica ponavljajočih se okužb in vnetja je nastanek strukturnih sprememb dihalnih poti – bronhiektazij in upad pljučne funkcije (2). Za opredelitev stopnje pljučne okvare največkrat uporabimo s spirometrijo pridobljeno vrednost FEV1 (oz. FEV1%), saj značilno zrcali prizadetost velikih dihalnih poti (1,6). V letu 2020 je v Sloveniji povprečna vrednost FEV1 pri mlajših od 18 let znašala 96,1 %, kar je višje

od evropskega povprečja (6). FEV1 je bil najvišji v starostni skupini 6–9 let in je nato sicer postopno upadal, vendar je bil do dopolnjenega 14. leta še v normalnem območju. Podobno kot v drugih evropskih državah smo najizrazitejši upad FEV1 opažali v obdobju adolescence (6). V številnih raziskavah so preučevali hitrost upada FEV1 in dejavnike, ki prispevajo k njegovemu upadu pri bolnikih s CF (10,22). V nedavno objavljeni študiji, v kateri so spremljali upad FEV1 pri bolnikih s CF, spremljanih v ECFSPR v obdobju 2008–2016, so potrdili hiter upad pljučne funkcije med adolescenco in v zgodnji odrasli dobi, najverjetneje predvsem na račun slabšega sodelovanja pri zdravljenju v tem obdobju (22).

Pljučna prizadetost pa se pri bolnikih s CF kaže tudi z zaporo na ravni malih dihalnih poti, saj pride do nehomogene predihanosti in ujetosti zraka v pljučih, kar povzroči višje vrednosti LCI že zgodaj v poteku bolezni, ko so lahko vrednosti FEV1% še normalne. Vrednosti LCI se z rastjo otroka praktično ne spreminjajo, kar olajša sledenje otrok in tolmačenje rezultatov (23). V letu 2020 smo izmerili povišane vrednosti LCI pred uvedbo CFTR modulatornega zdravljenja. Pričakujemo, da se bodo vrednosti LCI pri teh bolnikih postopoma nižale, saj raziskave kažejo, da je znižanje LCI ob zdravljenju z novimi zdravili eden zgodnjih kazalcev učinkovitosti terapije (24,25).

Kljub razvoju novih zdravil pa je še vedno izrednega pomena preprečevanje prizadetosti pljuč, ki vključuje spodbujanje čiščenja dihalnih poti z redno fizioterapijo in inhalacijami hipertonične raztopine natrijevega klorida in rhDNaze (2,3). Poleg tega je potrebna izredna skrb za preprečevanje in usmerjeno antibiotično zdravljenje okužb dihal, še posebej tistih, ki jih povzročajo *P. aeruginosa* in druge bakterije, ki so povezane s slabšim izidom bolezni. Pri vseh bolnikih vsake 3 mesece ob ambulantnem pregledu odvezamemo kužnine iz dihalnih poti in aktivno iščemo prisotnost okužbe s *P. aeruginosa*, ne glede na to, ali so prisotni simptomi in znaki okužbe dihal (26). Običajni fenotip *P. aeruginosa* se sorazmerno hitro spremeni v sluznega – mukoidnega, za katerega je značilna eksopolisaharidna kapsula in čezmerno nastajanje alginata, kar je osnovno orodje za biofilm, s katerim se pri kronični okužbi obdajo bakterijske celice. Biofilm upočasni difuzijo antibiotikov in bakterijo ščiti pred imunskim odzivom (27). Zgodnje in odločno antibiotično zdravljenje prve okužbe s *P. aeruginosa* prepreči ali pa vsaj podaljša čas do nastanka kronične okužbe, ki slabša pljučno funkcijo in pomembno vpliva na izid bolezni (26). V naši raziskavi smo ugotovili, da je prevalenca kronične okužbe s *P.*

aeruginosa v letu 2020 pri bolnikih, mlajših od 18 let, le 7,7 %, kar predstavlja veliko nižji delež od evropskega povprečja za to starostno skupino.

Pri CF bolnikih je potrebna tudi skrb za vzdrževanje primerne prehranjenosti, saj je ta nujna za normalno rast, ki pomaga pri vzdrževanju optimalne pljučne funkcije in dokazano podaljša preživetje (11,28-30). Prehranjenost otroka ocenjujemo z ITM. Pri otrocih in mladostnikih s CF je ciljni ITM pri 50. percentili (31), oziroma z-vrednost ITM 0,0. Pri odraslih bolnikih je zaželen ITM nad 20 kg/m² (5). V naši raziskavi smo ugotovili, da je kar 64 % bolnikov s CF, mlajših od 18 let, neustrezno prehranjenih, saj imajo negativno z-vrednost ITM, vendar so vrednosti le minimalno pod želeno. Spodbuden pa je podatek, da je povprečna vrednost ITM pri naših bolnikih, starejših od 18, dosegala priporočeno vrednost in bila primerljiva z evropskim povprečjem.

5 Zaključek

V raziskavi smo pregledali najpomembnejše kazalce bolezni otrok in mladostnikov s CF, ki jih obravnavamo v Centru za zdravljenje CF Pediatrične klinike Ljubljana. Izsledki za leto 2020 dokazujejo, da obravnava naših

bolnikov dosega in pogosto presega evropsko povprečje, čeprav v Sloveniji presejanje novorojenčkov za CF še ni uvedeno. Vrednosti pljučne funkcije so nad evropskim povprečjem, manjša je tudi prevalenca kronične okužbe s *P. aeruginosa*. Majhno število bolnikov v našem CF centru omogoča individualni pristop, hkrati pa delujemo v skladu z mednarodnimi priporočili. Multidisciplinarni tim centra omogoča kakovostno obravnavo bolnikov, tudi tistih z napredovalo boleznijo ali po presaditvi pljuč. Z uvedbo presejanja novorojenčkov bi skrajšali čas do postavitve diagnoze in tako preprečili zgodnje poslabšanje pljučne funkcije in prehranjenosti pri bolnikih, še posebej pri tistih z najtežje potekajočo klinično sliko. V Sloveniji zdravimo bolnike z najsoodobnejšimi zdravili. Med prvimi v Evropi smo pričeli uvajati modulatorna zdravila, ki obetajo pomembno izboljšanje kliničnega stanja in kakovosti življenja. S širitvijo indikacije za predpis teh zdravil, predvsem trojnega CFTR modulatornega zdravila, smo lahko do začeta leta 2023 uvedli zdravilo že večini naših bolnikov s CF, zato optimistično zremo v nadaljnje delo z našimi bolniki s CF.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

Literatura

- Kotnik Pirš A, Praprotnik M, Trebušak Podkrajšek K, Seme K, Aldeco M, Lepej D, et al. Značilnosti otrok in mladostnikov s cistično fibrozo v Sloveniji. *Slov Pediatr*. 2014;21:164-71.
- Krivec U. Bolezni dihal. In: Kržišnik C ur. *Pediatrija: univerzitetni učbenik*. 1. izd. Ljubljana: DZS; 2014. pp. 345-72.
- Aldeco M, Bratanič N, Breclj J, Kobe H, Korenin K, Kotnik Pirš A, et al. *Priročnik za obravnavo otrok in mladostnikov s cistično fibrozo*. 2. izd. Ljubljana: Univerzitetni klinični center Ljubljana; 2020 [cited 2021 Jul 21]. Available from: http://www.kclj.si/publikacije/prirocnik_CF.pdf.
- European cystic fibrosis society. *Acfs patient registry: annual reports*. Karup: ECFS; 2021 [cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/annual-reports>.
- Mehta G, Macek M, Mehta A; European Registry Working Group. Cystic fibrosis across Europe: EuroCareCF analysis of demographic data from 35 countries. *J Cyst Fibros*. 2010;9:S5-21. DOI: 10.1016/j.jcf.2010.08.002 PMID: 21041121
- Orenti A, Zolin A, Jung A, van Rens J. ECFS patient registry annual report 2019. Karup: European cystic fibrosis society; 2021 [cited 2022 Apr 20]. Available from: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/annual-reports>.
- Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al.; ERS Global Lung Function Initiative. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the globallung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-43. DOI: 10.1183/09031936.00080312 PMID: 22743675
- Isaac SM, Jensen R, Anagnostopoulou P, Davies JC, Gappa M, Latzin P, et al. Evaluation of a multiple breath nitrogen washout system in children. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(8):2108-14. DOI: 10.1002/ppul.24862 PMID: 32437013
- Kuczumarski 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 11*. 2002;11(246):1-190. PMID: 12043359
- Kreindler JL, Miller VA. Cystic fibrosis: addressing the transition from pediatric to adult-oriented healthcare. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7:1221-6. DOI: 10.2147/PPA.S37710 PMID: 24376344
- 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(2):51-75. DOI: 10.1016/S1569-1993(02)00032-2 PMID: 15463811
- Mayell SJ, Munck A, Craig JV, Sermet I, Brownlee KG, Schwarz MJ, et al.; European Cystic Fibrosis Society Neonatal Screening Working Group. 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(1):71-8. DOI: 10.1016/j.jcf.2008.09.005 PMID: 18957277
- De Boeck K, Vermeulen F, Dupont L. The diagnosis of cystic fibrosis. *Presse Med*. 2017;46(6 Pt 2):e97-108. DOI: 10.1016/j.lpm.2017.04.010 PMID: 28576637
- Nissim-Rafinia M, Linde L, Kerem B. The CFTR Gene: Structure, Mutations and Specific Therapeutic Approaches. In: Bush A, Alton EW, Davies JC, Griesenbach U, Jaffe A, eds. *Cystic Fibrosis in the 21st Century*. Basel: Karger; 2006. pp. 2-10.

15. Castellani C, Cuppens H, Macek 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(3):179-96. DOI: [10.1016/j.jcf.2008.03.009](https://doi.org/10.1016/j.jcf.2008.03.009) PMID: 18456578
16. Fanen P, Hasnain A. Cystic fibrosis and the CFTR gene. Créteil: Service de Biochimie-Génétique; 2001 [cited 2021 Jun 20]. Available from: <https://atlasgeneticsoncology.org/teaching/30032/cystic-fibrosis-and-cftr-gene>.
17. De Boeck K, Kerem E. Equitable CF care as a basic human right. *J Cyst Fibros.* 2016;15(6):703-4. DOI: [10.1016/j.jcf.2016.09.006](https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.09.006) PMID: 27751793
18. Davis PB. Therapy for cystic fibrosis—the end of the beginning? *N Engl J Med.* 2011;365(18):1734-5. DOI: [10.1056/NEJMe1110323](https://doi.org/10.1056/NEJMe1110323) PMID: 22047565
19. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr.* 2020;109(5):893-9. DOI: [10.1111/apa.15155](https://doi.org/10.1111/apa.15155) PMID: 31899933
20. Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF, et al.; VX16-445-001 Study Group. VX16-445-001 Study Group. VX-445-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles. *N Engl J Med.* 2018;379(17):1612-20. DOI: [10.1056/NEJMoa1807120](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1807120) PMID: 30334692
21. Davies JC, Moskowitz SM, Brown C, Horsley A, Mall MA, McKone EF, et al.; VX16-659-101 Study Group. VX16-659-101 Study Group. VX-659-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles. *N Engl J Med.* 2018;379(17):1599-611. DOI: [10.1056/NEJMoa1807119](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1807119) PMID: 30334693
22. Hatziaorou E, Fieuws S, Orenti A, Naehrlich L, Krivec U, Mei-Zahav M, et al. Risk factors for FEV1 decline in European patients with CF: data from the European Cystic Fibrosis Society Patient Registry (ECFSR). *ERJ Open Res.* 2023;9(3):00449-02022. DOI: [10.1183/23120541.00449-2022](https://doi.org/10.1183/23120541.00449-2022)
23. Perrem L, Rayment JH, Ratjen F. The lung clearance index as a monitoring tool in cystic fibrosis: ready for the clinic? *Curr Opin Pulm Med.* 2018;24(6):579-85. DOI: [10.1097/MCP.0000000000000515](https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000515) PMID: 30095491
24. Graeber SY, Boutin S, Wielpütz MO, Joachim C, Frey DL, Wege S, et al. Effects of lumacaftor-ivacaftor on lung clearance index, magnetic resonance imaging, and airway microbiome in Phe508del homozygous patients with cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18(6):971-80. DOI: [10.1513/AnnalsATS.202008-1054OC](https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202008-1054OC) PMID: 33600745
25. Ratjen F, Klingel M, Black P, Powers MR, Grasemann H, Solomon M, et al. Changes in Lung Clearance Index in Preschool-aged Patients with Cystic Fibrosis Treated with Ivacaftor (GOAL): A Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(4):526-8. DOI: [10.1164/rccm.201802-0243LE](https://doi.org/10.1164/rccm.201802-0243LE) PMID: 29614238
26. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2002;34(2):91-100. DOI: [10.1002/ppul.10127](https://doi.org/10.1002/ppul.10127) PMID: 12112774
27. Govan JR, Nelson JW. Microbiology of cystic fibrosis lung infections: themes and issues. *J R Soc Med.* 1993;86(Suppl 20):11-8. PMID: 7684788
28. Yen EH, Quinton H, Borowitz D. Better nutritional status in early childhood is associated with improved clinical outcomes and survival in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2013;162(3):530-535.e1. DOI: [10.1016/j.jpeds.2012.08.040](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.08.040) PMID: 23062247
29. Steinkamp G, Wiedemann B. Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross-sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. *Thorax.* 2002;57(7):596-601. DOI: [10.1136/thorax.57.7.596](https://doi.org/10.1136/thorax.57.7.596) PMID: 12096202
30. Milla CE. Nutrition and lung disease in cystic fibrosis. *Clin Chest Med.* 2007;28(2):319-30. DOI: [10.1016/j.ccm.2007.02.006](https://doi.org/10.1016/j.ccm.2007.02.006) PMID: 17467551