LXXV. ÉVFOLYAM 23. SZÁM 2621–2912. OLDAL 2025. december 23.

EGÉSZSÉGÜGYI KÖZLÖNY

A BELÜGYMINISZTÉRIUM HIVATALOS LAPJA

TARTALOM

I. RÉSZ
Személyi rész

II. RÉSZ
Törvények, országgyűlési határozatok, köztársasági elnöki határozatok, kormányrendeletek és -határozatok, az Alkotmánybíróság határozatai

2025. évi LXXXV. törvény a Magyarország 2024. évi központi költségvetéséről szóló 2023. évi LV. törvény végrehajtásáról (kivonatos közlés) 2622

383/2025. (XII. 8.) Korm. rendelet egyes egészségügyi tárgyú kormányrendeletek módosításáról 2635

1516/2025. (XI. 28.) Korm. határozat a Gyógyszertámogatás kiadásai jogcímcsoport év végi kifizetéseinek biztosításához szükséges intézkedésekről 2637

III. RÉSZ
Miniszterelnöki, egészségügyért felelős miniszteri és egyéb miniszteri rendeletek és utasítások

45/2025. (XI. 28.) BM rendelet az egészségügyi szakellátás társadalombiztosítási finanszírozásának egyes kérdéseiről szóló 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet módosításáról 2639

46/2025. (XI. 28.) BM rendelet a képalkotó vizsgálatokkal kapcsolatos egészségbiztosítási tárgyú miniszteri rendeletek módosításáról 2641

48/2025. (XII. 8.) BM rendelet egyes egészségbiztosítási tárgyú miniszteri rendeletek módosításáról 2709

24/2025. (XII. 5.) BM utasítás az Országos Kórházi Főigazgatóság szervezeti és működési szabályzatáról szóló 13/2024. (VI. 20.) BM utasítás módosításáról 2740

IV. RÉSZ
Útmutatók

V. RÉSZ
Közlemények

A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve a cisztás fibrózis diagnosztikájáról, terápiájáról és gondozásáról 2753

A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve a szerencsejáték-használati zavarról és kezeléséről 2843

A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve a várandósok gyógyszertárakban végzett gyógyszerbiztonsági ellenőrzéséről és gyógyszerészi gondozásáról 2873

A Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar közleménye Manuális medicina tanfolyam meghirdetéséről 2910

VI. RÉSZ
A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő közleményei

VII. RÉSZ
Vegyes közlemények

Pályázati hirdetmény betölthető állásokra 2911

IV. RÉSZ
Útmutatók

V. RÉSZ
Közlemények

A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve a cisztás fibrózis diagnosztikájáról, terápiájáról és gondozásáról

Típusa: Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító: 002224
Érvényesség időtartama: megjelenést követő 3 év

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. **Tüdőgyógyászat Tagozat**
   Dr. med. habil. Bogos Krisztina, tüdőgyógyászat, belgyógyászat, klinikai onkológia szakorvosa, elnök, társszerző
2. **Csecsemő- és gyermekgyógyászat Tagozat**
   Dr. Nagy Anikó, gasztroenterológia, csecsemő- és gyermekgyógyászat, egészségbiztosítás, gyermeksürgősségi orvostan szakorvosa, elnök, társszerző
3. **Klinikai genetikai Tagozat**
   Prof. Dr. Molnár Mária Judit, klinikai genetika, klinikai laboratóriumi genetika, klinikai farmakológia, neurológia, neuropatológia, pszichiátria szakorvosa, elnök, társszerző
4. **Mozgásterápia, fizioterápia Tagozat**
   Dr. Hock Márta, gyógytornász, elnök, társszerző
5. **Dietetika, humán táplálkozás Tagozat**
   Gubicskóné dr. Kisbenedek Andrea, dietetikus, agrármérnök, elnök, társszerző

Fejlesztő munkacsoport tagjai:

Prof. Dr. Balogh István, klinikai laboratóriumi genetika szakorvosa, társszerző
Dr. Bohács Anikó, tüdőgyógyászat, allergológia, immunológia szakorvosa, társszerző
Dr. Borka Péter, gyógytornász-fizioterapeuta, társszerző
Dr. Gyürüs Éva, csecsemő- és gyermekgyógyászat, gyermek-tüdőgyógyászat, szomnológia szakorvosa, társszerző
Dr. Halász Adrien, csecsemő- és gyermekgyógyászat, gyermek-tüdőgyógyászat, allergológia, immunológia szakorvosa, társszerző
Dr. Kovács Lajos, csecsemő- és gyermekgyógyászat, gyermek-tüdőgyógyászat, allergológia, immunológia szakorvosa, társszerző
Dr. Laki István, csecsemő- és gyermekgyógyászat, gyermek-tüdőgyógyászat szakorvosa, társszerző, kapcsolattartó
Prof. Dr. Müller Veronika, tüdőgyógyászat, onkológia, infektológia szakorvosa, társszerző
Dr. Örlős Zoltán, csecsemő- és gyermekgyógyászat, gyermek-tüdőgyógyászat, infektológia szakorvosa, társszerző
Dr. Párniczky Andrea, csecsemő- és gyermekgyógyászat, gasztroenterológia szakorvosa, társszerző
Dr. med. habil. Szabó Hajnalka, csecsemő- és gyermekgyógyászat, gyermek-tüdőgyógyászat, neonatológia szakorvosa, társszerző
Tóth Krisztina, dietetikus, társszerző
Zaletnyik Zita, gyógytornász-fizioterapeuta, társszerző

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. **Aneszteziológia és intenzív terápia Tagozat**
   Prof. Dr. Molnár Zsolt, aneszteziológia és intenzív terápia szakorvosa, elnök, véleményező

2. **Gyermek alapellátás (házi gyermekorvostan, ifjúsági és iskolaorvoslás) Tagozat**
   Dr. Kovács Tamás, csecsemő- és gyermekgyógyászat, csecsemő- és gyermekkardiológia, neonatológia szakorvosa, elnök, véleményező
3. **Tüdő- és mellkassebészet Tagozat**
   Prof. Dr. Rényi Vámos Ferenc sebészet, mellkassebészet, klinikai onkológia szakorvosa, elnök, véleményező
4. **Infektológia Tagozat**
   Dr. Szlávik János, belgyógyászat, fertőző betegségek, trópusi betegségek szakorvosa, elnök, véleményező
5. **Klinikai járványügyi mikrobiológia Tagozat**
   Prof. Dr. Kónya József, molekuláris genetikai diagnosztika, klinikai laboratóriumi vizsgálatok, orvosi mikrobiológia szakorvosa, elnök, véleményező
6. **Gasztroenterológia és hepatológia Tagozat**
   Prof. Dr. Vincze Áron, gasztroenterológia, belgyógyászat szakorvosa, elnök, véleményező
7. **Transzplantáció Tagozat**
   Dr. Ablonczy László, csecsemő- és gyermekkardiológia, csecsemő- és gyermekgyógyászat szakorvosa, elnök, véleményező
8. **Fül-orr-gégészet Tagozat**
   Prof. Dr. Lujber László, audiológia, fül-orr-gégegyógyászat szakorvosa, elnök, véleményező
9. **Szemészet Tagozat**
   Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt, szemészet, gyermekszemészet szakorvosa, elnök, véleményező
10. **Hospice-palliatív ellátás Tagozat**
    Dr. Tóth Krisztina, foglalkozás-orvostan (üzemorvostan), belgyógyászat, allergológia és klinikai immunológia, klinikai onkológia, tüdőgyógyászat, palliatív orvoslás szakorvosa, pszichoterápiuta, elnök, véleményező
11. **Háziorvostan Tagozat**
    Dr. Szabó János, háziorvostan, foglalkozás-orvostan (üzemorvostan) szakorvosa, elnök, véleményező
12. **Radiológia Tagozat**
    Prof. Dr. Kincses Zsigmond Tamás, neurológia, radiológia, neuroradiológia, neuroophtalmológia, neurosonológia, vascularis neurológia szakorvosa, elnök, véleményező

„Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült."
„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt tagozatok dokumentáltan egyetértenek."

Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői
Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal:
CF Betegek Egyesülete.
Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:
Nem kerültek bevonásra.
Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:
Nem kerültek bevonásra.
Független szakértő(k):
Dr. Bene Zsolt, csecsemő- és gyermekgyógyászat, gyermek-tüdőgyógyászat szakorvosa
Dr. Czövek Dóra, csecsemő- és gyermekgyógyászat, gyermek-tüdőgyógyászat szakorvosa
Dr. Dezsőfi-Gottl Antal, csecsemő- és gyermekgyógyászat, gasztroenterológia szakorvosa
Dr. Gács Éva, csecsemő- és gyermekgyógyászat, gyermek-tüdőgyógyászat szakorvosa
Prof. Dr. Katona Gábor, fül-orr-gégészet szakorvosa
Dr. Kincs Judit, csecsemő- és gyermekgyógyászat, gyermek-tüdőgyógyászat szakorvosa
Dr. Krikovszky Dóra, csecsemő- és gyermekgyógyászat, gyermek-tüdőgyógyászat szakorvosa
Dr. Péterfia Csaba, csecsemő- és gyermekgyógyászat, gyermek-tüdőgyógyászat szakorvosa
Petro Judit, gyógytornász-fizioterapeuta
Dr. Vajda Zsolt, csecsemő- és gyermekgyógyászat, endokrinológia, diabetológia szakorvosa

II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

III. HATÓKÖR

Egészségügyi kérdéskör: Cisztás fibrózis (BNO: E84)

Ellátási folyamat szakasza(i):

1. Prenatális genetikai vizsgálatok: családszűrés
2. Újszülöttkori szűrővizsgálat
3. Funkcionális diagnosztika: verejtékvizsgálat
4. Genetikai diagnosztika
5. Bázis és modulátor terápia
6. Gondozás, betegkövetés gondozási centrumokban, országos betegregiszter
7. Átadás a gyermekcentrumból a felnőttcentrumba
8. Tüdőtranszplantáció és transzplantáció utáni gondozás
9. Rehabilitáció
10. Életvégi kezelés

Érintett ellátottak köre: Az újszülöttkortól az időskorig valamennyi cisztás fibrózisban szenvedő járó- és fekvőbeteg.

Érintett ellátók köre:

Szakterület:

0104 gasztroenterológia
0123 diabetológia
0202 tüdő- és mellkassebészet
0208 szerv-transzplantációs sebészet
0500 csecsemő- és gyermekgyógyászat
0504 gyermek-tüdőgyógyászat
0505 gyermek-gasztroenterológia
0506 gyermeksebészet
0509 csecsemő és gyermek fül-, orr-, gégegyógyászat
0510 gyermekradiológia
0515 csecsemő- és gyermekgyógyászati intenzív terápia
0600 általános fül-orr-gégegyógyászat
1101 andrológia
1900 tüdőgyógyászat
1903 tüdőgyógyászati és légzésrehabilitáció
2300 gyermek- és ifjúságpszichiátria
4601 központi ügyelet
4602 sürgősségi betegellátó egységben szervezett szakellátás
4605 sürgősségi betegellátó egységben szervezett gyermekszakellátás
5003 mikrobiológiai laboratóriumi diagnosztika
5100 röntgendiagnosztika
5301 teljes körű ultrahang-diagnosztika

	5700 fizioterápia-gyógytorna 6301 háziorvosi ellátás 6302 házi gyermekorvosi ellátás 6303 felnőtt és gyermek (vegyes) háziorvosi ellátás 6700 klinikai genetika 6701 genetikai tanácsadás 7001 klinikai farmakológia 7002 intézeti gyógyszerellátás (külön jogszabályban foglalt feltételek alapján) 7101 klinikai és mentálhigiéniai szakpszichológia 7600 dietetika
Ellátási forma:	
	A1 alapellátás, alapellátás A2 alapellátás, ügyeleti ellátás J1 járóbeteg-szakellátás, járóbeteg-szakellátás J7 járóbeteg-szakellátás, -gondozás F1 fekvőbeteg-szakellátás, aktív fekvőbeteg-ellátás F2 fekvőbeteg-szakellátás, krónikus fekvőbeteg-ellátás
Progresszivitási szint:	I., II., III. progresszivitási szint
Egyéb specifikáció:	Nem került meghatározásra

IV. MEGHATÁROZÁSOK

1. **Fogalmak**

Aktív ciklusos légzéstechnika: belégzési gyakorlatok, légzési kontroll, erőltetett kilégzés kombinálása.

Autogén drenázs: fokozott kilégzési áramlás, változtatott tüdőtérfogatok a váladék leválasztása, összegyűjtése és kiürítése érdekében.

Baktérium kolonizáció: a CF-beteg csecsemők tüdeje születéskor még nem tér el az egészséges újszülöttekétől; a tüdő és légutak nyálkahártyájának mirigyei azonban kórosan sűrű, nyálkás váladékot termelnek, amely eltömi a kishörgőket. A sűrű váladék kedvez a különböző légúti fertőzések kórokozói megtelepedésének. A legveszélyesebb a *Pseudomonas aeruginosa*, mely halálhoz vezető fertőzést okozhat. A hörgőcskék elváltozása és az ismétlődő tüdőgyulladások következtében a tüdőszövet deformálódik, veszít rugalmasságából, a légcsere csökken és a szervezet oxigénellátása elégtelenné válik.

Cisztás fibrózis: a CF, korábbi nevén mucoviszcidosis, autoszomális recesszíven öröklődő kórkép. Krónikus, progresszív, sok szervet érintő betegség, amelyben a sejtmembrán kloridtranszportjának zavara miatt a külső elválasztású mirigyek sűrű, tapadós váladékot termelnek. Ennek következtében funkcióromlással kísért cisztás, kötőszövetes elfajulás következik be, ami legkifejezettebb a hasnyálmirigyben, a tüdőben, a gyomor-bél- és a hepatobiliáris rendszerben, valamint a férfi genitáliákban.

CF-központ: a CF-betegek kezelése, gondozása központokban történik. A központ célja, hogy magas színvonalú, biztonságos, költséghatékony, a nemzetközi standardoknak megfelelő ellátást nyújtson. A CF-központban speciálisan felkészült, gyakorlott szakszemélyzet gyermekeket és/vagy felnőtteket kezel. A CF-központ személyzete multidiszciplináris munkacsoport, mely kapcsolatban van a betegség szövődményeinek ellátásában jártas egyéb orvosi szakmák képviselőivel.

CFTR: (cisztás fibrózis transzmembrán regulátor) gén egy fehérjét kódol, amely a külső elválasztású mirigyek kivezetőcsövének hámjában termelődik, és annak apikális felszíni membránjában helyezkedik el. Aktiválódása nyitott állapotba helyezi az úgynevezett kloridcsatornát. A kloridionok átlépését víz és nátriumionok követik, kialakítva a hámfelszínt borító folyadék megfelelő sűrűségét. Mutáció miatt hibás reguláló gén következtében az áramlást biztosító fehérje szerkezete sérül, felszíni expressziója csökken, a váladék sűrű, tapadós lesz.

Felszívódási zavar: a tápcsatorna legtöbb emésztőenzimét termelő hasnyálmirigy kórosan sűrű váladékát nem tudja a belekbe üríteni. A pangó nedvek tönkreteszik a mirigy szöveteit, rostok szaporodnak fel, ciszták (apró üregek) alakulnak ki benne, és károsodása miatt a bélrendszerbe jutó táplálék sem tud megemésztődni. Emiatt már csecsemőkorban vontatott súlyfejlődés, súlyállás, vagy akár súlyvesztés figyelhető meg, az életkornak megfelelő kalóriaértékű és minőségű táplálék bevitele ellenére.

Szűrőközpont: az újszülöttkori szűrővizsgálatra akkreditált és kijelölt orvosi laboratóriumi diagnosztikai központ. Feladata az újszülöttkori laboratóriumi vizsgálatok elvégzése, értékelése, és ennek pozitív eredménye esetén a megbízott klinikai szakemberen keresztül a szülő, hozzátartozó tájékoztatása.

Testhelyzetes drenázs (poszturális drenázs):

– a testhelyzettel és gravitációval segített váladékürítés,
– mellkasi ütögetés (klopfolás), vibrálás,
– fizikai gyakorlatok az életkornak megfelelő eszközök használatával.

Verejtékvizsgálat: CF-re jellemző tünetekkel jelentkező betegeknél végzik. A vizsgálat megerősíti a CF diagnózisát, vagy kizárhatja a betegséget azoknál, akiknél más vizsgálati módszerrel nem egyértelmű eredményt kaptak. Az emelkedett szintek nem mutatnak összefüggést a betegség vagy a tünetek súlyosságával. A verejték kloridion mérhető szelektíven, vagy a verejték vezetőképessége alapján.

2. Rövidítések

AAD:	Asszisztált Autogén Drenázs
ABPA:	Allergiás Bronchopulmonális Aspergillózis, Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis
ACBT:	Aktív Ciklusos Légzés
ACFLD:	Előrehaladott CF Asszociált Tüdőbetegség
AD:	Autogén Drenázs
BAL:	Bronchoalveolaris Lavage, Hörgőmosás
BCC:	Burkholderia cepacia complex
BMI:	Testtömegindex
CBAVD:	Veleszületett Kétoldali Vas Deferens Hiány
CF:	Cisztás Fibrózis
CFLD:	CF Asszociált Májbetegség
CFRD:	CF Asszociált Diabétesz mellitus
CFSPID :	Bizonytalan CF Diagnózis
CFTR:	CF Transzmembrán Konduktancia Regulátor
CFQ-R:	The Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (Cisztás fibrózis kérdőív átdolgozott változata)
Cl:	Kloridion
CO:	Határérték
CT:	Komputertomográfia
CYP3A:	Cytochrom P450 enzimcsalád alosztálya
DBS:	Dried blood spot (szűrőpapírra szárított vércsepp)
DIOS:	Disztális Intestinális Obstrukciós Szindróma
DM:	Diabetes mellitus
DNS:	Dezoxiribonukleinsav
ECFS:	European Cystic Fibrosis Society, Európai Cisztás Fibrózis Társaság
ERS:	European Respiratory Society, Európai Légzési Társaság
ESPEN-ESPGHAN:	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism – European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (Klinikai Táplálás és Metabolizmus Európai Társasága és az Európai Gyermek Gasztroenterológiai, Hepatológiai és Táplálkozástudományi Társaság)
EFSA:	Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság
EKG:	Elektrokardiográfia
ELX:	Elexacaftor
ETI:	Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor
FENa:	Frakcionált Nátriumexkréció
FET:	Erőltetett Kilégzési Technika
FEV:	Forszírozott exspirációs volumen (erőltetett kilégzési térfogat)
FPG:	Éhomi Vércukorszint
FRC:	Funkcionális Reziduális Kapacitás
GERD:	Gastro-Esophagealis Reflux Betegség
GGT:	Gamma-glutamil transzferáz
GH:	Növekedési Hormon

GM index:	Galaktomannán index
GOT:	Glutamát-oxálacetát-transzamináz
GPT:	Glutamát-piruvát-transzamináz
GW:	Gesztációs Hét
HFCWO :	High Frequency Chest Wall oscillation, nagyfrekvenciás mellkasfali oszcilláció
HiPEP:	High Power Electric Propulsion
HPOA:	Hipertrófiás Pulmonális Osteoarthropátia
HRCT:	Magas felbontású Computed Tomography
ICU:	Intenzív Osztály
ICS:	Inhalációs Kortikoszteroid
IgE:	Immunglobulin E
IgG:	Immunglobulin G
INR:	International Normalised Ratio, véralvadás mérésére szolgáló egység
IPV:	Intrapulmonális Perkusszív Ventiláció, Intrapulmonary Percussive Ventillation
IRT:	Immunoreaktív Tripszinogén
i.v.:	intravénás
IVA:	Ivacaftor
MABSC:	Mycobacterium Abscessus Complex (Mikobaktérium abszcesszus komplex)
MAC:	Mycobacterium Avium Complex (Mikobaktérium ávium komplex)
MRCP:	Mágneses Rezonancia Kolangiográfia
MRI:	(Nuclear) Magnetic Resonance Imaging, mágneses magrezonancia képalkotás
MR:	Mágneses Rezonancia Vizsgálat
MRSA:	Methicillin Rezisztens Staphylococcus aureus
MSSA:	Methicillin Érzékeny Staphylococcus aureus
NIV:	Neminvazív Légzéstámogatás
NSAID:	Non Steroidal Anti-Inflammatory Drug, Nem szteroid gyulladáscsökkentő
NTM:	Nem Tuberculotikus Mycobacterium
OEP:	Országos Egészségbiztosítási Pénztár
OGTT:	Orális Glükóz Tolerancia Teszt
OPEP:	Oszcillációs Pozitív Kilégzési Nyomás
PA:	Pseudomonas aeruginosa
PAP:	Pankreász Asszociált Fehérje
PARI:	Német inhalátorgyár
PEG:	Percutan Endoscopos Gastrostomia
PEP:	Pozitív Kilégzési Nyomás
PERT:	Pankreász Enzimpótló Terápia
PEx:	Pulmonális Exacerbáció
p.o.:	per os, szájon át
PRI:	Ajánlott Beviteli Referenciaértéke
PTX:	Légmell, pneumothorax
RCT:	Randomizált Kontrollált Vizsgálat
REM:	Rapid Szemmozgás
RSV:	Respiratorikus szinciciális vírus
rtg:	röntgen
SD:	Standard Deviation
TEZ:	Tezacaftor
UH:	Ultrahang
VA ECMO:	Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation
VST:	Variáns Specifikus Terápia
VUS:	Ismeretlen Klinikai Jelentőségű Variánsok

3. Bizonyítékok szintje

A bizonyítékszintek besorolási módja [1]:

A bizonyítékok szintje	A bizonyítékok szintjének magyarázata
I. szint	Egyértelmű, általános következtetések levonására alkalmas bizonyíték randomizált kontrollált, megfelelően tervezett és kivitelezett klinikai tanulmányokból.
II. szint	Támogató jellegű bizonyíték kellően kivitelezett kohorsz-tanulmányokból.
III. szint	Támogató bizonyíték hiányosan kivitelezett vagy kontroll nélküli tanulmányokból.
IV. szint	Szakértői konszenzus vagy klinikai tapasztalat.

4. Az ajánlások rangsorolása

Az ajánlások rangsorolásának módja [1]:

Az ajánlások rangsorolása	Az ajánlások rangsorolásának magyarázata
A fokozat Erős ajánlás	Az ajánlás I. szintű bizonyítékon alapul. A terápia vagy beavatkozás előnyeivel kapcsolatban teljes körű a szakmai egyetértés. A terápia vagy beavatkozás hatékony, hatásos, előnyös, ezért az egyértelműen javasolt.
B fokozat Mérsékelt ajánlás	Az ajánlás II. szintű bizonyítékon alapul. A terápia vagy beavatkozás előnyével kapcsolatban nem egyértelmű a szakmai egyetértés. A terápia vagy beavatkozás előnyét, hatékonyságát kevesebb bizonyíték támasztja alá. A terápia vagy beavatkozás adható, alkalmazható.
C fokozat Gyenge ajánlás	Az ajánlás III. szintű bizonyítékon alapul. A terápia vagy beavatkozás előnyével kapcsolatban a szakmai egyetértés nem teljes körű. A terápia vagy beavatkozás előnyét, hatékonyságát korlátozott bizonyítékok támasztják alá. A terápia vagy beavatkozás mindezek ellenére szóba jön, mérlegelhető.
D fokozat Nagyon gyenge ajánlás	Csak szakértői állásfoglalás („expert opinion"), klinikai tapasztalat áll rendelkezésre (IV. szintű bizonyíték). A terápia, beavatkozás szóba jön. Az aktuális gyakorlat a későbbiekben az újabb bizonyítékok fényében változhat.

A bizonyítékok mérlegelése a klinikai döntéshozatalnak csak egy komponense. A klinikus mindig egy adott beteget és nem egy betegcsoportot kezel. A beteg egyedi sajátosságai (társuló betegségek, életkor, várható élettartam, iskolázottsági szint, mozgáskorlátozottság, s mindenekfelett a beteg, illetve a szülők saját kívánsága) olyan körülmények, amelyek az ajánlásokban megfogalmazott kezelési céloktól és terápiás gyakorlattól történő eltérést eredményezhetnek. A szakmai irányelvek elsősorban a tényeken alapuló orvostudomány (evidence-based medicine) eredményein nyugszanak. A tényeken alapuló orvostudomány az elmúlt időszakban számos értékes adattal bővítette ismereteinket.

A bizonyítékokon alapuló orvostudomány számos vonatkozásban szilárd alapokra helyezte az orvosi tevékenységet, közte a CF betegellátást. Ugyanakkor tudatában kell lennünk annak is, hogy a tényeken alapuló orvostudománynak árnyoldalai is vannak. Szükséges, hogy ezeket ne tévesszük szem elől, amikor egy gyógyszer vagy gyógyászati eljárás alkalmazásáról döntünk.

Iránymutatóként a következőket kell szem előtt tartanunk:

– A tényeken alapuló orvostudomány biztos alapokra helyezi az orvosi tevékenységet.
– A kellő tájékozottság érdekében javasolt a randomizált, kontrollált klinikai tanulmányokat és a metaanalíziseket eredetiben tanulmányozni, nem elégséges csak kivonatokból tájékozódni.
– Az eredményeket mindig kritikusan kell értékelni.
– A gyakorlatban nem lehet minden orvosi beavatkozás vagy gyógymód helyességét randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatokkal alátámasztani.
– A terápiás stratégia kialakításakor alapvetően fontos a betegség patofiziológiai alapjainak ismerete, amelynek tényeit a bizonyítékokon alapuló orvostudomány eredményei sem írhatják felül.

Az egészségügyi szakmai irányelv sohasem egy adott betegre vonatkozó, mérlegelés nélkül alkalmazandó útmutatás. A beteg egyéni tulajdonságaira mindig tekintettel kell lenni, s az egészségügyi szakmai irányelvtől adott esetben

– megfelelő indok alapján és dokumentált módon – el is lehet térni. Orvosi döntés előtt az összes körülmény mérlegelése szükséges, a mérlegelés körébe mindig bele kell vonni az adott kérdéssel kapcsolatban rendelkezésre álló bizonyítékokat és az adott beteg/betegség egyedi tulajdonságait/jellegzetességeit is. A tényeken alapuló orvostudomány fokozatos térnyerése sohasem iktathatja ki a gondos orvosi mérlegelés szükségességét. Az egyes ajánlások irodalmi hátterét az adott alfejezetben feltüntetett források képezik.

V. BEVEZETÉS

1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indokolása

A CF a leggyakoribb autoszomális, recesszív módon öröklődő anyagcsere-betegség. A prevalencia várhatóan emelkedni fog az újszülöttkori szűrés bevezetésével, továbbá az enyhe, illetve az egy szervre lokalizálódó tünetek hatékonyabb felismerésével. Előfordulása világviszonylatban 1:2500 [2], hazánkban 1:4000 az élve születettek között [3].

A CF krónikus, progresszív betegség, amelyben a sejtmembrán kloridtranszportjának zavara miatt a külső elválasztású mirigyek sűrű, tapadós váladékot termelnek. CF-ben azok a szervek érintettek, melyek cisztás fibrózis transzmembrán regulátor (CFTR) fehérjét expresszálnak, így a légutak és a tüdő, a hasnyálmirigy, a máj, a bélrendszer és a reproduktív traktus. A működészavar elsődlegesen a sűrű, tapadós váladékképződés, majd az obstrukció következtében kialakuló szervkárosodás következménye, amihez a tüdők esetében jellegzetes bakteriális fertőzés miatti purulens gyulladás, a neutrophil granulocyták lysosomális enzimei és aktív oxigéngyökei okozta progresszív hörgődestrukció, szövetkárosodás társul. A gyomor-bél rendszer betegségének a következménye a táplálék elégtelen emésztéséből és felszívódásából eredő gyarapodási és növekedési zavar. A CFTR fehérje pleiotrop szere révén annak defektusa hatással van számos anyagcsere-folyamatra, a szervezet védekezőképességére és a sejtreparációra. A klinikai kép rendkívül változatos, progresszív, az adott betegre jellemző. Nemi dominancia nem ismert.

A sok szervet érintő, krónikus gyulladás és következményes destrukció időben történő felismerése és adekvát kezelése javítja az életkilátásokat és az életminőséget.

A múlt század közepén kevés CF-beteg élte meg a tízéves életkort. Az 1990-es évekre az iparilag fejlett országokban a várható átlagos túlélés 29 évre nőtt, ami ma meghaladja a 40 évet. A mutatók javulása a betegség komplex terápiájának és hatékonyabb gondozásának, valamint az enyhébb kórformák egyre teljesebb felismerésének köszönhető. E folyamatban hatalmas változást a modulátor terápiák ebben az évtizedbeni bevezetése hozott. Ezek, különösképpen a hármas kombináció (ETI) kezelés korai alkalmazásával közel normál életminőség és élettartam érhető el [4].

2. Felhasználói célcsoport

- A fent részletezett, betegellátásban részt vevő szakmák.
- A beteg gyermek (0–18 évig) nevelésével, gondozásával foglalkozó felnőttek (szülők, nevelőszülők, hozzátartozók, egyéb gondozók, nevelők stb.), valamint a felnőtt betegek és gondozóik.
- A finanszírozási és egészségpolitikai döntéshozók.
- Az irányelv elolvasásával az ellátók és felhasználók összefoglaló tájékoztatást kaphatnak a cisztás fibrózis (CF) kórismézéséről, hatékony kezeléséről és az egész életen át tartó gondozás eredményességéről a hazai gyakorlatban.

3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:

Hazai egészségügyi szakmai irányelv ebben a témakörben még nem jelent meg.

Kapcsolat külföldi szakmai irányelv(ek)kel:
Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelv(ek) ajánlásainak adaptációjával készült.

Szerzők:	Carlo Castellani, Alistair J A Duff, Scott C Bell, Harry G M Heijerman, Anne Munck, Felix Ratjen, Isabelle Sermet-Gaudelus, Kevin W Southern, Jurg Barben, Patrick A Flume, Pavla Hodková, Nataliya Kashirskaya, Maya N Kirszenbaum, Sue Madge, Helen Oxley, Barry Plant, Sarah Jane Schwarzenberg, Alan R Smyth, Giovanni Taccetti, Thomas O F Wagner, Susan P Wolfe, Pavel Drevinek
Tudományos szervezet:	European Cystic Fibrosis Society
Cím:	ECFS best practice guidelines: the 2018 revision
Megjelenés adatai:	2018. 03. 03. https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(18)30029-8/fulltext
Elérhetőség:	J Cyst Fibros 2018 Mar;17(2):153–178. doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
Szerzők:	Royal Brompton Hospital Paediatric Cystic Fibrosis Team
Tudományos szervezet:	Royal Brompton & Harefield NHS, NHS Foudation Trust a gyermekkori cisztás fibrózis ellátásáról
Cím:	Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis 2023
Megjelenés adatai:	2023 Royal Brompton & Harefield Hospital
Elérhetőség:	www.rbht.nhs.uk/childrencf https://www.rbht.nhs.uk/sites/default/files/Cystic%20fibrosis%20guidelines/CF%20G%202023/CF%20guideline%202023%20FINAL_081223.pdf

Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:
Jelen irányelv az alábbi, a közzététel időpontjában érvényes hazai egészségügyi szakmai irányelvekkel áll kapcsolatban.

Azonosító:	002243
Cím:	A diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbetegek antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban
Nyomtatott verzió:	Egészségügyi Közlöny, 2023. évi 13. szám
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.okfo.gov.hu/
Azonosító:	002145
Cím:	A májátültetés indikációs köréről, a várólistára kerüléshez szükséges kivizsgálásról, a májátültetés műtéti, és gyógyszeres kezelési gyakorlatáról, valamint a májtranszplantált betegek gondozásáról és rehabilitációjáról.
Nyomtatott verzió:	Egészségügyi Közlöny, 2022. évi 11. szám
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.okfo.gov.hu/
Azonosító:	002205
Cím:	A tuberkulózis mikrobiológiai diagnosztikájáról
Nyomtatott verzió:	Egészségügyi Közlöny 2024. évi 7. szám
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.okfo.gov.hu/

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

Ajánlás1
Az újszülöttkori biokémiai szűrővizsgálatokat az újszülöttkori szűrésekre akkreditált, kijelölt orvosi laboratóriumi szűrőközpontokban kell elvégezni. (A) [5, 6, 7, 8]

Ajánlás2
A CF szűrőközpont illetékes klinikai szakembere értesíti a hozzá tartozó, CF betegség gyanúja miatt kiszűrt újszülött szüleit, gondozóit, az újszülöttet a területileg illetékes akkreditált CF-központba irányítja, ahol az újszülöttel 2 héten belül jelentkezni kell további vizsgálatok céljából. (D) [5, 6, 7, 8]

Ajánlás3

A megerősített CF diagnózis után az újszülöttnek legkésőbb az 58. életnapig CF-központban jelentkeznie kell gondozásra. (D) [5, 6, 7, 8]

Ajánlás4

Meconium ileusszal született újszülöttnek az akut gyermeksebészeti ellátást követően CF-központban történő szűrése, kivizsgálása javasolt. (D) [5, 6, 7, 8]

Ajánlás5

A betegség diagnózisának felállítása céljából megerősítő vizsgálatként a CF-központnak verejtékvizsgálatot szükséges végeznie verejték-kloridion meghatározásával. (A) [5, 6, 7, 8]

Normális verejtékteszt <30 mmol/l kloridion, 60 mmol/l és magasabb verejték-kloridion-érték CF fennállására utal. A verejtékteszt eredménye 30–60 mmol/l a kloridion-koncentráció direkt mérése esetén, „intermedier érték" CF nem zárható ki, ismételt verejtékvizsgálat és genetikai vizsgálat elvégzése javasolt.

Ajánlás6

Cisztás fibrózissal diagnosztizált betegnél genetikai tanácsadást kell kezdeményezni a genetikai mutáció feltérképezése céljából. (A) [5, 6, 7, 8]

Újszülöttkori szűrés

A cisztás fibrózis (CF) diagnózisának felállítására még tünetmentes állapotban lehetőség van újszülöttkori szűréssel, prenatális szűréssel vagy ismert beteg testvérének genetikai vizsgálatával. Ezekben az esetekben a kezelés eredményesebb, mint a tünetes beteg esetében. Az újszülöttkori CF-szűrés igazolhatóan javítja a betegség lefolyását rövid és hosszú távon egyaránt. A korai orvosi beavatkozás és gondozásba vétel fenntartja a tünetmentes állapotot, és megelőzheti a komplikációk korai kialakulását, csökkenti a későbbi kórházi és az antibiotikum-kezelések számát, javítja a túlélési mutatókat, a gyermek szomatikus és szellemi fejlődését.

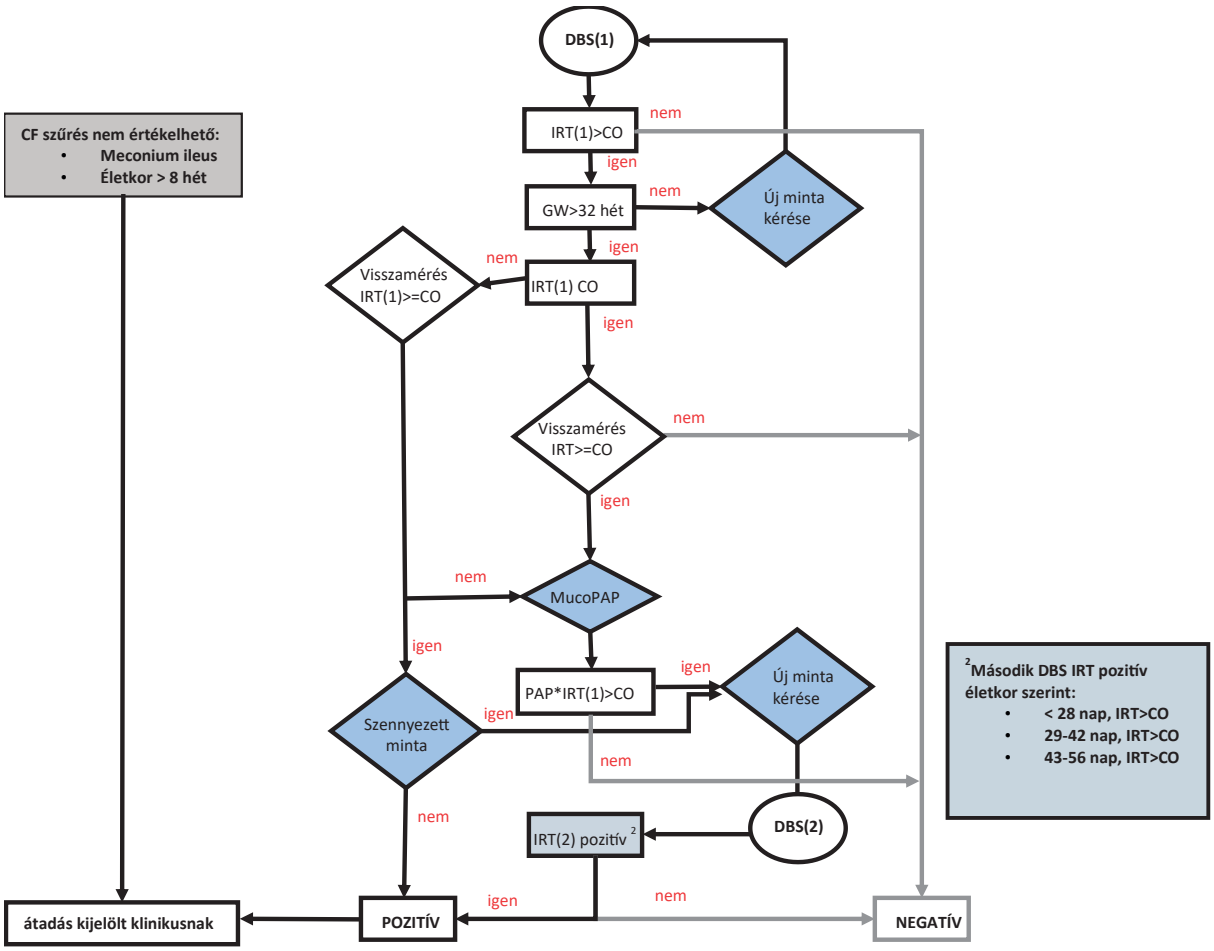
A cisztás fibrózis újszülöttkori szűrése lehetővé teszi a betegség korai felismerését, így a speciális kezelések időben történő alkalmazását, vagyis ezzel elérhető a betegség progressziójának a lassítása.

Az újszülöttkori CF-szűrés világszerte az immunoreaktív tripszinogén meghatározásával kezdődik.

A CF betegségben szenvedő újszülöttek vérében emelkedett IRT és pankreas asszociált fehérje (PAP) koncentráció figyelhető meg. A kétlépcsős IRT/PAP szűrőmódszerrel jó statisztikai paraméterek érhetőek el, jelentősen csökkent fals pozitív rátával:

– First-tier IRT meghatározás.
– Second-tier PAP meghatározás.

1. ábra: Cisztás fibrózis újszülöttkori, kétlépcsős biokémiai szűrésének algoritmusa [9]



*CO: cut off-határérték

A biokémiai szűrés I. lépcsője

A 48–72 órás életkorban vett és szűrőpapíron beszárított vérmintából immunoreaktív tripszinogén (IRT) kerül meghatározása. A korábban levett (<48 h) mintát ismételni szükséges az álnegatív értékek elkerülése céljából.

A biokémiai szűrés további algoritmusát az 1. ábra mutatja.

A mintavétel a Magyarországon kötelező jelleggel zajló veleszületett anyagcsere-betegségek újszülöttkori szűrésének mintavételi protokollja szerint történik [70]. A CF szűrővizsgálat többlet-vérmennyiség vételét nem igényli, azonban a mintavétel feltételeinek, különösen a karikák teljes kitöltésének és a minta azonnali továbbításának a betartását igen.

A szűrőközpont illetékes klinikai szakembere értesíti a megbízott, vagy területileg illetékes, vagy a lakóhelyhez legközelebbi akkreditált CF-központot a CF betegség gyanújáról.

Tekintettel arra, hogy meconium ileus esetén az IRT-érték álnegatív eredményt adhat, a meconium ileusos újszülöttnél genetikai vizsgálatot kell indítani CF irányába, illetve 2 hetes életkort követően verejtéktesztet végezni, emiatt a meconium ileusszal született újszülöttet CF-központban kell kivizsgálni.

Verejtékvizsgálat

A betegség diagnózisának felállítása céljából megerősítő vizsgálatként a CF-központnak verejtékvizsgálatot szükséges végeznie verejték-kloridion meghatározásával. (Bizonyíték szintje: A)

A verejtékvizsgálat érett újszülöttek esetén 10 napos kor után végezhető.

Verejtékvizsgálatot elégtelen verejtékmennyiség miatt egy alkalommal javasolt ismételni, ha akkor is sikertelen a verejtékgyűjtés, genetikai vizsgálat végzése javasolt CF irányába a CF-központ koordinálásával. Genetikai vizsgálatot klinikai genetikus előzetes tájékoztatás, szülői írásos beleegyezés esetén indíthat (lásd később).

Elégtelen mennyiségű verejték nem analizálható.

A CF-központ az eredményeket a következők szerint értékeli:
Normális verejtékteszt <30 mmol/l kloridion-koncentráció direkt mérése esetén: az újszülött nagyon nagy valószínűséggel nem szenved cisztás fibrózisban. A cisztás fibrózis szűrése negatív eredménnyel lezárható.
60 mmol/l és magasabb verejték-kloridion-érték CF fennállására utal, bár egyéb kórállapotok is okozhatnak emelkedett kloridion-koncentrációt.
A verejtékteszt eredménye magasabb mint 60 mmol/l a kloridion-koncentráció direkt mérése esetén: az újszülött CF-diagnosztizált, genetikai tanácsadás keretében klinikai genetikus által CF irányába genetikai vizsgálat elvégzése javasolt, nemzetközi minőségbiztosítási rendszerben részt vevő, akkreditált genetikai laboratóriumban.
Fel kell ajánlani a testvérek CF irányú kivizsgálását (verejtékvizsgálat végzését, tekintettel arra, hogy beleegyezést genetikai vizsgálatba 16 éves életkor alatt kiskorú nem adhat).
Gondozásba vétel szükséges akkreditált CF-centrumban.
CF miatt biokémiai markerrel kiszűrt, verejtékvizsgálattal megerősített CF-diagnosztizált csecsemőt legkésőbb 58 napos korig CF-gondozásban jártas szakembernek kell ellátni.

A diagnózis felállítását követő korai ellátás
A CF-diagnosztizált újszülöttnél lehetőség szerint el kell végezni a pankreaselégtelenség korai felismerése érdekében a széklet elasztáz vizsgálatot (érett súlyú újszülöttnél a 3. életnaptól, koraszülött esetében 2 hetes kortól végezhető). Pankreaselégtelenség esetén a széklet elasztáz <200 ug/g széklet, ekkor pankreas enzimpótlás indítandó. Ha az érték> 200 ug/g széklet és pankreaselégtelenség jelei nincsenek, akkor az elasztázvizsgálat 3 hónap múlva ismételendő. Széklet elasztáz vizsgálat hiányában pankreas-enzimpótlás indítandó.
Genetikai tanácsadás keretében klinikai genetikus által CF irányába genetikai vizsgálat elvégzése javasolt, nemzetközi minőségbiztosítási rendszerben részt vevő, akkreditált genetikai laboratóriumban, a szülők mintájával együtt.
A genetikai vérvétellel egy időben tanácsos laborvizsgálatot végezni, vérkép, máj transzaminázok, GGT, összbilirubin, direkt bilirubin, összfehérje, albumin, Fe, ionok, vitamin D-, E-, A-szint, valamint alvadásparaméter meghatározására.
Vizeletvizsgálat javasolt általános üledékre, és Na-ürítés meghatározásra.
A fizikális vizsgálatnak ki kell terjedni a tápláltsági mutatókra, úgymint testtömeg, testhossz, fejkörfogat (percentilis).
Torokváladék mikrobiológiai vizsgálata javasolt minden vizit kapcsán.
Hasi ultrahangvizsgálat javasolt máj-, epeeltérések észlelése érdekében.
Beteget „CF pozitív beteg" megjelöléssel jelenteni kell a CF-regiszterbe.
A CF-diagnosztizált újszülöttet a diagnózist követően az ajánlásoknak megfelelő inhalátorral kell ellátni, a váladékoldó, „airway clearance" fizioterápiát ebben jártas fizioterapeuta segítségével el kell sajátítani, félévente ismételni.
Hypertoniás sóoldatos inhalációt a diagnózist követően meg kell kezdeni.
Dietetikai tanácsadás javasolt a megfelelő súlyfejlődés céljából, valamint javasolt pankreász enzimpótlás alkalmazása.
A CF-diagnózisát követően zsírban oldódó vitamin- és sópótlást meg kell kezdeni. Vitamin D-, E-, A-szintek meghatározása évente javasolt, majd az értékhez igazítani a pótlást. Vizelet Na-ürítés-vizsgálata minden vizit alkalmával javasolt.
CF újszülöttkori szűréssel kiemelt CF-diagnosztizált újszülötteket 1 éves korig havonta követni kell. 1 éves kor után 2–3 havonta.

Bizonytalan CF diagnózis (CFSPID CF screen positive inconclusive diagnosis) [65]:
Azon újszülöttek, akiknél pozitív biokémiai szűrést követően az ismételt verejték-klorid-érték intermedier értékű (30–59 mmol/l), a genetikai vizsgálat nem mutat ki két kóros génvariánst, vagy normál verejtékérték mellett (egy kóros, patogén génmutációt és egy bizonytalan patogenitású mutációt) CFSPID esetnek nevezzük.
Követésük javasolt ismételt verejtékvizsgálat, szomatikus fejlődés monitorizálásával.
Tünetmentes csecsemőket 6 havonta ajánlott követni.

Diagnózis klinikai tünetek alapján, szükséges vizsgálatok

Ajánlás7
Cisztás fibrózis gyanúja esetén verejtékvizsgálatot és klinikai genetikus által végzett genetikai tanácsadás keretében genetikai vizsgálatot kell végezni. (A) [5, 6, 7, 8]
Az újszülöttkori kötelező szűrővizsgálat elindulásának ellenére nem szabad elfelejtkezni a lehetséges CF diagnózisról, akár csecsemők esetében is.

Cisztás fibrózis diagnózisa felállítható [65]:

1. Újszülöttkori szűrőprogram keretében biokémiai markerrel kiszűrt, verejtékvizsgálattal megerősített tünetmentes újszülöttek esetében (lásd újszülöttkori szűrés fejezet).
2. Tünetmentes betegek kóros verejtékvizsgálata vagy két patogén transz helyzetű CFTR-mutáció esetén. [65]
3. Klinikai tünetek esetén kóros verejtékvizsgálat vagy két patogén transz helyzetű CFTR-mutáció. [65]

Klinikai tünetek, amelyek esetén cisztás fibrózis gyanúja felmerül:

– pozitív családi anamnézis,
– meconium ileus, bélatresia,
– neonatalis cholestasis,
– sóvesztő szindróma, Pseudo-Bartter szindróma,
– hypoalbuminaemia, ödéma,
– elmaradó súlyfejlődés, malabsorpció, hasmenés, zsírszéklet,
– krónikus, elhúzódó, visszatérő légúti fertőzések, krónikus produktív köhögés, perzisztáló radiológiai eltérések a mellkasröntgenen,
– krónikus sinusitis, orrpolip,
– hemolytikus anaemia (más okkal nem magyarázható),
– rectum prolapsus,
– akut, krónikus pancreatitis,
– disztális intesztinális obstrukciós szindróma (DIOS) klinikai jelei,
– dobverőujj,
– légúti mintából kimutatott *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa,*
– obstruktív azoospermia.

A szakszerűen elvégzett, pontosan értékelt verejtékteszt a cisztás fibrózis diagnosztikájának gold standardja. A vizsgálat eredménye csak jól hidrált és jelentős szisztémás betegség nélküli esetben értékelhető.

CF klinikai gyanúja esetén verejtékvizsgálat végezhető kloridion direkt meghatározásával, vagy a verejték-vezetőképesség mérésével. Vezetőképesség meghatározás esetén, kóros értéknél, CF-centrumban verejték-kloridion-meghatározás javasolt.

Kóros verejtékteszt eredmény esetén a beteget CF-centrumba kell utalni.

A verejtékvizsgálat értékelése az újszülöttkori szűrővizsgálatnál leírtakhoz hasonló:

– Normális verejtékteszt **Cl <30 mmol/l** (a kloridion-koncentráció direkt mérése esetén) vagy NaCl <50 mmol/l (az elektrolit koncentráció vezetőképesség mérése esetén cisztás fibrózis valószínűtlen. A <30 mmol/l-es verejték kloridion érték a CF diagnózisát valószínűtlenné teszi. Ugyanakkor egyes CF-t okozó mutációkhoz társulhat 30 mmol/l alatti eredmény.
– Ha a verejtékteszt eredménye **Cl: 30–60 mmol/l** (a kloridion-koncentráció direkt mérése esetén), vagy NaCl: 50–80 mmol/l (az elektrolit koncentráció vezetőképesség mérése esetén)
  – CF nem zárható ki.
  – Követés, ismételt verejtékvizsgálat, genetikai vizsgálat szükséges klinikai genetikus által genetikai tanácsadás keretében.
– Ha a verejtékteszt eredménye **Cl>60 mmol/l** (a kloridion-koncentráció direkt mérése esetén) vagy NaCl >80 mmol/l (az elektrolit koncentráció vezetőképesség mérése esetén)
  – Gondozásba vétel szükséges akkreditált CF-centrumban.
  – Ha a verejtékvizsgálat vezetőképesség mérés alapján történt, verejték-kloridion meghatározás javasolt.
  – Fel kell ajánlani a testvérek CF irányú kivizsgálását.
  – A beteget „CF pozitív beteg" megjelöléssel jelenteni kell a CF-regiszterbe.

1. táblázat: Verejtékvizsgálat [saját szerkesztés]

	Verejték konduktivitás mérés	Verejték kloridion koncentráció mérés
Indikáció	Szűrőteszt, ha emelkedett, verejték kloridion koncentráció méréssel megerősítendő	Diagnosztikus teszt
Módszer	Konduktivitás	Coulometria (ion szelektív elektródák) Kolorimetria Egyéb validált kvantitatív módszerek
Analizátum	Ionmennyiség, NaCl ekvivalensben kifejezve	Klorid

Genetikai vizsgálat

A CFTR-mutáció detektálásának sikertelensége nem zárja ki a betegség fennállását.

A genetikai vizsgálat indikációi:
- klinikai tüneteket mutató beteg kóros verejtékvizsgálat eredménnyel,
- tüneteket mutató testvér vagy rokon,
- bizonytalan, határérték verejtékvizsgálati eredmény,
- mutációhordozó szülők esetén prenatális vagy preimplantációs céllal,
- felnőtt CF-beteg partnere gyermekvállalás előtt,
- CF-beteg testvére gyermekvállalás előtt.

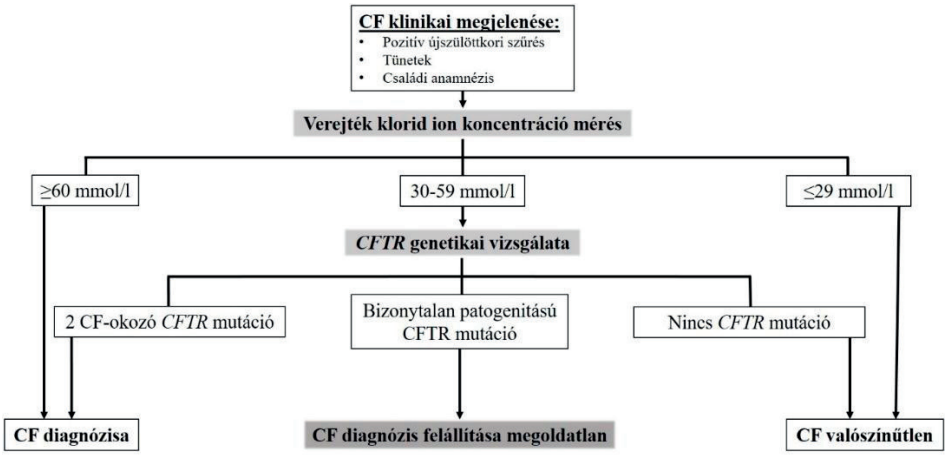
A CF-beteg testvérénél a verejtékteszt elvégzése az elsődleges. Negatív eredménye esetén a mutációhordozás tisztázása későbbi életkorban javasolt, írott beleegyezés esetén.

Minimális követelmények a CFTR gén analízisét végző laboratórium számára:
- A laboratóriumnak megbízhatóan kell tudni kivonni DNS-t klinikai mintából.
- A mintákat kétheti rendszerességgel kell elemezni, hogy elkerülhető legyen a jelentős késedelem.
- A laboratóriumnak rendszeresen külső minőség-ellenőrzésben kell részt vennie, legalább éves tanúsítással kell rendelkeznie.
- A genetikai diagnosztikai laboratóriumnak biztosítani kell egy CFTR mutációpanelt, mely felismeri az adott populációban a CF-ben szenvedő egyének > 96%-ának legalább egy kóros alléljét.
- Ha a panel csak egy mutációt azonosít, a laboratóriumban el kell tudni végezni a CFTR gén kiterjesztett analízisét (génszekvenálást) a ritka mutációk kimutatására, és a nagyobb deléciók vagy duplikációk detektálását. A DNS-szekvenálással kimutatott variánsok kóroki szerepét a CFTR-2 adatbázis és a szakma szabályai szerint kell megállapítani.
- Az új mutációkat vagy variánsokat jelenteni kell speciális adatbázisokba a VUS-ok (ismeretlen klinikai jelentőségű variánsok) későbbi értelmezésének megkönnyítése érdekében.

Cisztás fibrózist okozó mutációknak számító CFTR-variánsok:
- A cisztás fibrózist okozó mutáció olyan mutáció, amely CF-t okoz, ha ismert CF-t okozó mutációval van jelen *transz* helyzetben. A CF diagnózisát megerősíti a két transz helyzetű mutáció, melynek kóroki szerepe a CFTR-2 adatbázis [67], vagy egyéb releváns információ alapján alátámasztható, azonban a két patogén mutáció hiánya a kiterjesztett DNS-vizsgálatot követően sem zárja ki a CF diagnózisát a tipikus klinikai vagy laboratóriumi jellemzők, vagy abnormális CFTR bioassay jelenlétében.
- A változó klinikai konzekvenciával járó mutációkkal rendelkező betegek további megítélést igényelnek a CF-központokban. Ezek közé tartoznak azok a mutációk, amelyek vagy CF-t, vagy egy olyan CFTR-related disordert is okozhatnak, mint például a diffúz bronchiectasia, a veleszületett kétoldali vas deferens hiány (CBAVD), vagy a visszatérő/ krónikus idiopátiás pancreatitis.
- A nem bizonyított vagy bizonytalan klinikai konzekvenciájú variánsokat hordozó betegek szintén további egyéni megítélést igényelnek a CF-központokban.
- A genetikai tanácsadást fel kell ajánlani, és a kapcsolatfelvételt a **klinikai genetikussal** biztosítani kell. Ez elősegíti a CF elsődleges és másodlagos prevencióját az érintett családokban, beleértve a rokonokat, akiknek emelkedett

kockázatuk lehet a betegségre nézve. A humángenetikai adatok védelméről, a humángenetikai vizsgálatok és kutatások, valamint a biobankok működésének szabályairól szóló 2008. évi XXI. törvény a genetikai vizsgálatot megelőzően (és azt követően is) előírja a genetikai tanácsadást.

2. ábra: A CF diagnózisának algoritmusa [saját szerkesztés]



CF-BETEGEK GONDOZÁSA, BETEGOKTATÁS

Ajánlás8

A CF diagnózisát követő 1–3 napon belül az akkreditált CF-központnak a beteg családjával és alapellátó gyermekorvosával vagy vegyes praxisban dolgozó családorvosával megbeszélést kell szervezni, ezt követően meg kell kezdeni a beteg gondozását. (A) [5, 6, 7, 8]

Ajánlás9

Csecsemőkorban havonta javasolt megjelenni a CF-központban, lehetőleg alternálva az alapellátás rendelésével, azzal szoros együttműködésben. (D) A 25%-os percentil értéket el nem érő csecsemők a táplálkozás és a későbbi tüdőbetegségek szempontjából veszélyhelyzetben vannak, ezért szorosabb gondozás és agresszív táplálási beavatkozások szükségesek. (D) [5, 10, 11, 12]

Ajánlás10

Egyéves kor felett, problémamentes CF-beteg reguláris ambuláns vizsgálata háromhavonta javasolt. Évente részletes multidiszciplináris felmérés szükséges. (D) [5, 10, 11, 12]

Ajánlás11

A tünetek, panaszok, állapotromlás esetén – bármely életkorban – mielőbb jelentkezni kell a CF-központban. (D) [5, 10, 11]

Ajánlás12

A felnőttgondozásba vételről 16 éves kortól rendszeresen konzultálni szükséges mind a beteggel, mind a szülőkkel. (D) A gyermek CF-központnak szoros kapcsolatot kell kialakítania olyan felnőtt gondozó teammel, ahol a CF minden manifesztációja biztonsággal követhető, kezelhető. (D) [5, 11]

1. Csecsemőkorban végzett reguláris vizsgálatok

A klinikai tünetek megjelenését követő cisztás fibrózis diagnózis már rövid és hosszú távú, részben irreverzibilis szervi károsodás állapotában ad lehetőséget az adekvát kezelés, a gondozás megkezdésére. A gyarapodási zavar, a vitamin- és sóhiány, a krónikus légúti fertőzés idején beállított terápiák eredményei elmaradnak a tünetek megjelenése előtt megindított gondozás hatásosságától. A 2022-ben hazánkban is bevezetett újszülöttkori CF-szűrés lehetőséget teremt a betegség diagnózisára a klinikai tünetek megjelenése előtt. Az egészségesnek tűnő újszülött és csecsemő váratlan

beteggé nyilvánítása jelentős pszichoszociális terhet jelent a család részére, ezért az első személyes megbeszélést a teljes család jelenlétében, nyugodt körülmények között, minden fontos kérdést érintve, pszichés támogatás mellett bonyolítsuk, írásos összefoglaló készítése mellett további tájékozódás lehetőségeit biztosítva.

Az első megbeszélés témakörei:
– család iskolázottságának, pszichés státuszának felmérése,
– CF-diagnosztika menete, eredménye, genetikai háttér ismertetése,
– CF szervi manifesztációi, lefolyásuk ismertetése,
– család, háziorvos, CF-központ feladatainak ismertetése,
– gondozás fontossága, menete, kezelés lehetőségeinek átbeszélése.

Az újonnan diagnosztizált CF-beteg csecsemőt vagy kisdedet el kell különíteni más betegektől, a vizsgálatokat ennek érdekében lehetőség szerint járóbetegként javasolt elvégezni. A gondviselőket megfelelő infekciókontroll-oktatásban kell részesíteni. Az infekciókontroll-intézkedések minimalizálják a bakteriális fertőzések átvitelét a betegek között. Az inhalációs eszközök tisztítása és fertőtlenítése az infekciókontroll irányelvei szerint történjen.

Egyéves korban, és ezt követően évente részletes multidiszciplináris konzílium méri fel a betegség lefolyását, a progresszió mértékét az elmúlt időszakban, és meghatározza a gyógyszeres kezelés esetleges módosítását a következő időszakra.

Súlyponti kérdések a gondozás során:
– fejlődés, gyarapodás, BMI, fejkörfogatmérés – minden vizit,
– pankreas enzimpótlás ellenőrzése – minden vizit,
– vitaminpótlás ellenőrzése – minden vizit,
– sópótlás ellenőrzése – minden vizit,
– mikrobiológiai mintavétel – minden vizit,
– inhalációs kezelés ellenőrzése – minden vizit,
– vér- és vizeletvizsgálat – stabil, tünetmentes betegeknél évente, tünetek esetén gyakrabban,
– mellkasröntgen-vizsgálat – tünetmentes csecsemőknél egyéves korban, légúti tüneteknél hamarabb,
– hasiultrahang-vizsgálat (szükség szerint elasztográfia) – diagnóziskor, majd évente, tünetek, panaszok esetén hamarabb.

Javasolt a testsúly és testhossz percentil értékek legalább 50%-os elérése 2 éves korra.

2. Kisdedkorban végzett reguláris vizsgálatok

Iskoláskort megelőzően a kórkép gasztrointesztinális és légúti manifesztációi már jelen vannak, és látványos tünetek nélkül is irreverzibilis károsodásokat okozhatnak, ezért alapvető fontosságú a CF-kisdedek szoros monitorozása. Az étkezési szokások, az együttműködés a terápiában, a sportos, aktív életmód ebben az életkorban tudatosul, ezek megfelelő kialakítását a szoros együttműködés biztosítja.

Súlyponti kérdések a gondozás során:
– fejlődés, gyarapodás, BMI – minden vizit,
– pankreas enzimpótlás ellenőrzése – minden vizit,
– vitaminpótlás ellenőrzése – minden vizit,
– sópótlás ellenőrzése – minden vizit,
– mikribiológiai mintavétel – minden vizit,
– inhalációs kezelés ellenőrzése – minden vizit,
– vér- és vizeletvizsgálat – évente,
– mellkasröntgen-vizsgálat (szükség szerint CT/MR-vizsgálat) – 2 évente,
– hasiultrahang-vizsgálat (szükség szerint elasztográfia) – évente,
– spirometria (oszcillometria, multiple breath washout) – 3 éves kortól.

Gasztroenterológiai konzultáció, vizsgálatok és táplálásterápia szükséges, amennyiben a BMI percentil érték <5%, illetve a z-score <1,64, a súlynövekedés percentil érték <5%, a korhoz tartozó súly percentil érték <10%, váratlan súlycsökkenés lép fel.

CF-kisdedeknek és családtagjaiknak évente influenzaoltás javasolt.

Mellkasröntgen-vizsgálat 2 évente javasolt, súlyos progresszió esetén kiegészítő mellkas-CT indokolt.

Légzésfunkciós vizsgálatok (oszcillometria, spirometria) hároméves kortól eredményesen végezhető, a kooperáció folyamatosan javítható. Fontos a légzésfunkciós technika oktatásának korai megkezdése.

3. Iskoláskorban végzett reguláris vizsgálatok

A gondozás során a gyermek értelmi szintjének megfelelően már iskoláskortól információkat szükséges átadnunk betegségéről, hogy serdülőkorra felelősségteljes hozzáállással megfelelő terápiahűség alakuljon ki.

Információk iskoláskorban:
- CF veleszületett betegség (genetika),
- CF hatása a szervezetre, légzésre, emésztésre,
- kezelés elemei, fontosságuk,
- fertőzések megelőzésének lehetőségei,
- fizikai aktivitás, sópótlás, pihenés jelentősége,
- CF gondozó csapat résztvevői, feladatai.

Súlyponti kérdések a gondozás során:
- fejlődés, gyarapodás, BMI – minden vizit,
- pankreász enzimpótlás ellenőrzése – minden vizit,
- vitaminpótlás ellenőrzése – minden vizit,
- sópótlás ellenőrzése – minden vizit,
- mikribiológiai mintavétel – köhögtetéses garattampon, köpet – minden vizit,
- inhalációs kezelés ellenőrzése – minden vizit,
- vér- és vizeletvizsgálat – évente,
- mellkasröntgen-vizsgálat (szükség szerint CT-vizsgálat) – 2 évente,
- hasiultrahang-vizsgálat (szükség szerint elasztográfia) – évente,
- spirometria – 3 éves kortól minden vizit, pletizmográfia 10 éves kortól évente,
- fizikai terhelhetőség (6 perces járástávolság) – 10 éves kortól évente,
- orális cukorterhelés (glükózszint-monitorozás) – 10 éves kortól évente,
- oszteodenzitometria – 10 éves kortól 1–3 évente (kóros esetben évente),
- pszichológiai felmérés (életminőség, adherencia) – iskoláskortól évente.

4. Átadás a felnőttgondozásba, reguláris vizsgálatok

A CF-kezelés effektivitásának javulása, és különösen az utóbbi években bevezetett, a kórkép patofiziológiai folyamatait korrigáló modulátor terápia hatására a várható élettartam javul, mind többen érik meg jó életminőségben a felnőttkort. A betegek követését a serdülőkort követően felnőttgondozó csapat veszi át. A tranzíció ideális esetben minden szubspecialitás gyermek- és felnőttellátója között meg kell, hogy történjen, az alapellátás szintjén is.
A CF-páciens és családja szoros kapcsolatban nő fel a gyermekkori gondozásban járatos multidiszciplináris csapattal, akik iskoláskortól folyamatosan bővülő információkkal látják el az önálló életre és felelősségteljes önkontrollos kezelésre készülő serdülőt. A felnőttgondozásba kerülés folyamata során az érintett beteg kapcsolata mind a gyermek teammel, mind a szülői felügyelet tekintetében gyengül, ami jelentős pszichés terhet ró a serdülés egyéb aspektusai miatt instabil lelkületű CF-betegre.
A felnőttgondozásba adás ideálisan többlépcsős folyamatban valósul meg. Az első vizit alkalmával a gyermekorvos team tájékoztatja a családot a tranzíció menetéről, a beteg és szülei ismertetik elvárásaikat, aggodalmaikat, és mindez megbeszélésre kerül.
A második vizit még eredeti helyen mind a gyermek, mind a felnőtt team jelenlétében történik, amikor részletes írásbeli kórtörténet alapján elemzik a betegség eddigi lefolyását, a gondozás elemeit, a várható jövőbeli perspektívát, a gondozás kiterjesztett szükségleteit (fertilitás, transzplantáció), és a terápia esetleges módosítását.
A harmadik vizit már a felnőttgondozás helyén szerveződik, ahol még mindkét team képviselői jelen vannak, de a megbeszélést a felnőtt csapat irányítja.
A negyedik vizit már kizárólag felnőttspecialisták részvételével az első felnőttkori megjelenésnek felel meg.

Felnőttgondozásba adás írásos kórtörténetének elemei:
– személyi adatok,
– súly, testmagasság, BMI,
– diagnózis ideje,
– genetika,
– mikrobiális kolonizáció,
– szövődmények,
– kezelés,
– allergia,
– kórházi kezelések,
– utolsó éves kontroll laboratóriumi leletei, légzésfunkció, képalkotók.

5. Felnőttkorban végzett reguláris vizsgálatok

A felnőttkori gondozás célja a betegség progressziójának mérséklése, a cisztás fibrózishoz társuló, másodlagos betegségek korai felismerése és kezelése. Kontrollvizsgálatok gyakorisága: 3 havonta. Romló klinikai állapot, tüdő transzplantációs kritériumok teljesülésekor a Tüdő Transzplantációs Bizottságnak referálni kell a beteget.

Súlyponti kérdések a gondozás során:
– testsúly, BMI – minden vizit,
– vérnyomás, pulzus, oxigénszaturáció – minden vizit,
– pankreász enzimpótlás ellenőrzése – minden vizit,
– vitaminpótlás ellenőrzése – minden vizit,
– sópótlás ellenőrzése – minden vizit,
– köpet, ennek hiányában torokváladék (köhögtetéses tampon/garatszívadék) általános bakteriológiai vizsgálata – minden vizit,
– köpet *Mycobacterium* irányú vizsgálata – évente,
– inhalációs kezelés(ek) ellenőrzése – minden vizit,
– mellkasi fizioterápia ellenőrzése – évente,
– dietetikai felmérés, tanácsadás – félévente,
– vér- és vizeletvizsgálat – háromhavonta,
– mellkasröntgen-vizsgálat (szükség szerint CT-vizsgálat) – 2 évente,
– hasiultrahang-vizsgálat (szükség szerint elasztográfia) – évente,
– kardiológiai vizsgálat – évente,
– spirometria vagy pletizmográfia 3 havonta,
– fizikai terhelhetőség (6 perces járástávolság) – évente,
– orális cukorterhelés (glükózszint-monitorozás), ha nem áll fenn CFRD – évente,
– CFRD esetén rendszeres diabetológiai gondozás,
– CFLD esetén rendszeres gasztroenterológiai/hepatológiai gondozás,
– oszteodenzitometria – 1–3 évente (kóros esetben évente),
– pszichológiai felmérés (életminőség, adherencia) – évente.

6. Védőoltások

A CF-betegnek és minden egy háztartásban élő hozzátartozónak az éves influenza elleni oltás javasolt.
Az újszülöttkori szűréssel kiszűrt CF-ben szenvedő csecsemők passzív immunizálása RSV ellen nem automatikus, csupán a tüneteket mutató gyermekek esetén javasolt a palivizumab megigénylése és szezonális oltása 2 éves kor előtt.
RSV elleni vaccina (nem támogatott áron) kismamák esetében a 24–36. gesztációs hét között adható, mely a csecsemő 6 hónapos koráig védettséget ad.
A tüdőtranszplantációt megelőző, illetve az azt követő immunizálás a tüdőtranszplantációs fejezetben kerül leírásra.

CF-BETEGEK LÉGÚTI MANIFESZTÁCIÓINAK KEZELÉSE

1. Légúti exacerbáció tünetei, szükséges vizsgálatok

Ajánlás13

A tüdő exacerbációinak kezelésére a légúti váladék tenyésztésével azonosított baktériumok alapján válasszunk antibiotikumot, kezdetben az utolsó pozitív bakteriológiai minta eredményét alapul véve. Köpet vagy köhögtetéses tampon mikrobiológiai vizsgálata javasolt, csecsemőknél nasopharyngeális mintavétel végezhető. (D) [5, 13]

Légúti exacerbáció (PEx) tünetei

A legtöbb CF-ben szenvedő beteg klinikai lefolyását a pulmonális állapot romlásának akut epizódjai kísérik, amelyeket légúti exacerbációnak (PEx) neveznek. Jelenleg nincs általánosan elfogadott definíció a PEx-re. A diagnózist a jellemző tünetek alapján állítjuk fel.

A légúti exacerbációt jelző tünetek (változatlan fizikális lelet mellett is): [5, 13]

- fokozódó (általában produktív) köhögés, a köhögés jellegének megváltozása,
- fokozódó köpetürítés, köpet színének, állagának változása,
- fokozódó nehézlégzés, csökkent terhelhetőség,
- fokozott légzési munka, zihálás, emelkedő nyugalmi légzésszám,
- megváltozott hallgatózási lelet,
- véres köpetürítés,
- oxigénszaturáció csökkenése,
- 10% < FEV1-csökkenés,
- mellkasi fájdalom, hasi fájdalom,
- gyengeség, fáradtság, rossz közérzet, letargia,
- láz > 38 °C (a legtöbb exacerbációt nem kíséri láz),
- étvágytalanság, súlystagnálás, súlycsökkenés,
- fokozott orrfolyás, sinus fájdalom, orrváladék megváltozása.

A légzésfunkció (FEV1) csökkenése, a mellkas rtg-felvételen látható új elváltozás gyakran észlelhető PEx során, de nem szükséges az exacerbáció diagnosztizálásához. A PEx diagnózisa az egyes páciensek közelmúltbeli kiindulási egészségi állapotának változásán alapul.

1–2 tünet jelenléte, vagy mérsékelt tünetek esetén enyhe exacerbációról beszélünk, több mint 3 új tünet, súlyos tünetek (pl. deszaturáció) esetén vagy per os antibiotikus kezelésre nem reagáló esetekben középsúlyos-súlyos a légúti exacerbáció. [13]

Légúti exacerbáció kezelése

Enyhe exacerbációk esetén per os antibiotikumokkal kezdjük a kezelést. [13]

Intravénás antibiotikum alkalmazására van szükség:

- súlyos exacerbációban,
- ha az optimális szisztémás kezelés legalább egy olyan antibiotikumot igényel, amely csak intravénás úton adható,
- ha a per os antibiotikum-terápia nem oldja meg az exacerbációt,
- ha a kórokozó rezisztens a szájon át alkalmazott antibiotikumokkal szemben,
- gyógyszerallergia, illetve a per os antibiotikumokkal szembeni intolerancia esetén.

Légúti exacerbációban inhalációs antibiotikum adása akkor javasolt, ha enyhe az exacerbáció és per os gyógyszerrel (pl. fluorokinolon) kombinációban adható. [5, 13]

Ha a 7. napon nincs klinikai javulás (tünetek, spirometria), javasolt:

- alsó légúti mikrobiológiai mintavétel (indukált köpet vagy BAL),
- az intravénás antibiotikumok változtatása,
- egy másik lehetséges diagnózis mérlegelése (ABPA, NTM, sinusitis, reflux, aspiráció),
- megfelelő hidratáltság és mukolízis biztosítása. [5]

Javasolt, hogy az intravénás antibiotikum-terápia időtartamát a kezelésre adott kezdeti válasz alapján határozzák meg: [5, 14]

- Azoknál a felnőtt betegeknél, akik gyorsan reagálnak a kezelésre (pl. ≥ 8% javulás FEV1-ben, javulnak a tünetek az i.v. antibiotikum-kezelés megkezdését követő 7–10 napon belül), 10 napos antibiotikum-kúra javasolt.

– Azoknál a betegeknél, akiknél lassabb a válasz, 14 napos antibiotikum-kúra javasolt.
– Hosszabb intravénás antibiotikum-kúra indokolt az intenzív osztályos (ICU) ellátást igénylő betegeknél, valamint azok esetében, akiknél a közelmúltban intravénás antibiotikum-kúra ellenére CF-súlyosbodást tapasztalnak. Az ilyen betegeknél az antibiotikum-kezelést addig kell folytatni, amíg a tünetek és a FEV1 nem javulnak (14–21 nap).
– Gyermekeknél az alapértelmezett kezelési idő 14 nap marad, de megfontolható a kúra lerövidítése (10 nap).

A legtöbb per os antibiotikummal kezelt beteg számára 14–21 napos kezelés javasolt, feltéve, hogy a beteg megfelelően reagál. [5]

2. Légúti vírusfertőzések

Általános megfontolások enyhe tüneteket okozó légúti vírusfertőzések esetén

Amennyiben megelőzően a légúti mintákból *Pseudomonas aeruginosa* nem tenyészett, *Staphylococcus aureus* és *Haemophilus influenzae* kezelésére alkalmas terápia beállítása indokolt, amoxicillin/clavulansav, azithromycin vagy clarithromycin, a kórokozók érzékenységének (legutóbbi ismert, vagy az ismételt mintavétel) figyelembevételével. Cephalosporin-származékok kerülendők.

Megelőző *Pseudomonas aeruginosa* pozitív légúti minta esetén, amennyiben a közelmúltban nem kapott, 2–3 hetes ciprofloxacin-kezelés megfontolandó, amennyiben az előző tenyésztési eredmény in vitro érzékenységet mutatott.

Az antibiotikum-kezelés tartama a tünetek függvénye, akár egy hét után felfüggeszthető.

Influenza

– Minden CF-beteget évente javasolt influenza ellenes védőoltásban részesíteni.
– Amennyiben a beteg nem immunizált, influenza kontakt vagy igazolt beteg, a tünetek megjelenését követően 48 órán belül oseltamivir-kezelés indokolt.

Respiratory Syncytial Vírus (RSV)

– Jó állapotú, komorbiditás nélküli CF-csecsemő RSV profilaxisa sem aktív, sem passzív vaccinációval nem szükséges.
– RSV-fertőzést bakteriális koinfekció kísérhet, ismételt mikrobiológiai mintavétel javasolt, antibiotikus kezelés válhat szükségessé.

COVID–19

– Minden CF-beteget, az érvényben levő irányelvek szerint, COVID–19-ellenes védőoltásban javasolt részesíteni.
– Súlyosabb COVID–19-betegség kockázati tényezői, tüdőátültetés utáni állapot, végstádiumú tüdőfolyamat, idős életkor és cisztás fibrózishoz társuló diabétesz.
– Mint minden vírusfertőzés esetén, bakteriális koinfekció jelentkezhet, antibiotikum-kezelés válhat szükségessé.

3. *Staphylococcus aureus*, MRSA

Ajánlás14

MRSA kezelése pulmonalis exacerbáció esetén: i.v. teicoplanin vagy vancomycin vagy p.o./i.v. linezolid vagy i.v. ceftarolin adása javasolt 2–3 hétig. (C) [5, 14, 15]

A methicillinérzékeny Staphylococcus aureus (MSSA)

Első izolálás

– Jó klinikai állapot esetén amoxicillin/clavulansav p.o. adása javasolt 2(–4) hétig. A kezelés után két héttel a köpettenyésztés ismétlése szükséges.
– Rossz klinikai állapot esetén meropenem + tobramycin i.v. adása javasolt 2 hétig. MRSA-gyanú esetén i.v. vancomycin vagy teicoplanin hozzáadása indokolt. [5, 16, 17]

Mivel a fogkefe potenciálisan rezervoárja lehet a *Staphylococcus aureus*nak, javasolt annak lecserélése az eradikációs kezelés után. [5]

Ismételt izolálás

A beteg terápiás adherenciáját mindig ellenőrizni szükséges.

– Az első izolálástól számított 6 hónapon belüli pozitív köpettenyésztés: p.o. amoxicillin/clavulansav adása javasolt 2(–4) hétig.
– Az első izolálástól számított 6 hónapon túl pozitív a köpettenyésztés: a kezelés megegyezik az első izolálásnál leírtakkal.
– Újabb pozitív köpettenyésztések 6 hónapon belül: CFTR-modulátor naiv beteg esetén: p.o. sulfamethoxazol/trimetoprim +/– rifampicin 2(–4) hétig. CFTR-modulátor kezelésben részesülő betegnél: p.o. linezolid 10 napig. [5]

A kezelés után két héttel a köpettenyésztés ismétlése szükséges. Az MRSA protokollnál taglaltaknak megfelelően bőr-nyálkahártya dekolonizáció megfontolandó. [5]

Exacerbáció

Amoxicillin/clavulansav p.o. terápia javasolt 2(–4) hétig. A kezelés után két héttel a köpettenyésztés ismétlése szükséges.

Amennyiben parenteralis kezelésre van szükség, akkor meropenem + tobramycin adása javasolt 2 hétig. MRSA-gyanú esetén vancomycin vagy teicoplanin hozzáadása indokolt. [5, 16]

Krónikus fertőzés

– Ha egy évben kettőnél több alkalommal igazolódik *Staphylococcus aureus* pozitivitás a köpetben, akkor orális doxycyclin (8 év felett) vagy inhalációs vancomycin adása javasolt.
– Ezenkívül intermittáló jelleggel meg lehet kísérelni amoxicillin/clavulansav, doxycyclin, sulfamethoxazol/trimetoprim +/– rifampicin, linezolid kezeléseket is. [5]

Az MRSA protokollnál leírtaknak megfelelően bőr-nyálkahártya dekolonizáció megfontolandó.

Methicillinrezisztens Staphylococcus aureus (MRSA) infekció kezelése

A fertőzés előfordulása a tartós kórházi kezeléssel nő. A higiénés szabályok szigorú betartásával és betartatásával az MRSA-fertőzés kockázata jelentősen csökkenthető. A krónikus pulmonális MRSA-fertőzés rontja a légzésfunkciót és a CF prognózisát. [14]

Az MRSA eradikációja jó általános állapotú betegben

– CFTR-modulátor naiv beteg esetén: p.o. sulfamethoxazol/trimetoprim + rifampicin vagy fusidinsav + rifampicin adása javasolt 2 hétig.
– CFTR-modulátor terápiában részesülő beteg esetén: p.o. linezolid 2 hétig.

Linezolid 14 napot meghaladó alkalmazása esetén vérképkontroll szükséges hetente (cytopénia kizárására). 28 napot meghaladó alkalmazása esetén szemészeti vizsgálat is indokolt 2 havonta (optikus neuritis kizárására). [5]

MRSA kezelése pulmonális exacerbáció esetén

– I.v. teicoplanin vagy vancomycin vagy p.o./i.v. linezolid vagy i.v. ceftarolin adása javasolt 2–3 hétig. [5, 14]
– Az MRSA-kezelést érdemes kiegészíteni topikális (nasalis) anti-staphylococcus szerekkel is (pl. mucopirocin 2%-os kenőcs, fuzidinsav 2%-os krém vagy vancomycin 2%-os gél naponta 3–4-szer 5 napon át, klórhexidines fürdetés és toroköblögetés 7–10 napig). [16]
– Emellett inhalációs vancomycin mérlegelendő. [16]

Krónikus MRSA-fertőzés

– Az orrban, illetve az orrgaratban az esetek többségében jól reagál helyi kezelésre: mucopirocin 2%-os kenőcs, fuzidinsav 2%-os krém vagy vancomycin 2%-os gél naponta 4-szer 5 napon át.
– Bőr és torok MRSA-hordozás esetén klórhexidinoldat alkalmazása javasolt. Szükség esetén a családtagokat is dekontaminálni kell. [16]

4. *Haemophilus influenzae*

Ajánlás15

CF betegségben a *H. influenzae* profilaxisára és kezelésére nem javasolt a széles spektrumú cefalosporinok tartós adása a PA kolonizáció incidenciájának növekedése miatt. (D) [5, 18]

A *H. influenzae* cisztás fibrózisban légúti patogénként viselkedhet, nem tipizálható formái biofilmet is képeznek. A kezelés célja a kórokozó eradikálása és a krónikus infekció megelőzése. [18]

Az EUCAST szabályok értelmében a H. influenzae antibiotikum érzékenységére makrolidok és aminoglycosid szerekkel szemben nem vonható le következtetés a mikrobiológiai vizsgálatból.

Első izolálás

Ha a beteg jó állapotú: amoxicillin/clavulansav +/– azithromycin vagy clarithromycin p.o. adása javasolt 2–4 hétig. 8 éves kor felett p.o. doxycyclin is adható, szintén 2–4 hétig. Az antibiotikum-kezelés után 10–14 nap múlva ismételt köpettenyésztés szükséges. Perzisztáló tünetek és/vagy további mikrobiológiai pozitivitás esetén p.o. cefixim adása javasolt 2 hétig. [5, 18]

Ha a beteg rossz állapotú: kéthetes célzott i.v. ceftazidim + tobramycin kezelés javasolt. [5]

Ismételt izolálás

– Az első izolálástól számított 6 hónapon belül újra pozitív a köpet: p.o. amoxicillin/clavulansav 2–4 hétig.
– Az első izolálástól számított 6 hónapon túl újra pozitív a köpet: a kezelés megegyezik az első izolálással (lásd fent).
– 6 hónapon belül többszöri izolálás: p.o. clarithromycin (érzékenység alapján) 2–4 hétig. [5]

Krónikus *H. influenzae* (> 2 izolálás/év) fertőzés relatíve ritkán fordul elő. Kezelésére és megelőzésére vonatkozó evidenciák nincsenek. Hosszú távú p.o. amoxicillin/clavulansav kezelés megkísérelhető. [5]

5. *Pseudomas aeruginosa* (PA)

Ajánlás16

***Pseudomonas aeruginosa* első izolálásakor, jó állapotú betegnél az eradikáció érdekében az első választandó kezelés az inhalációs antibiotikum 1–3 hónapig (colistin vagy tobramycin vagy kombinációban havonta alternálva) ÉS ciprofloxacin p.o. 3 hétig. (A)** [5, 16, 19]

Ajánlás17

PA első izolálásakor egyidejű pulmonális exacerbáció esetén eradikáció céljából kettős kombinációjú i.v. Pseudomonas-ellenes antibiotikum 2 hétig + 3 hónapos inhalációs antibiotikum-kezelés javasolt. (D) [5, 16, 19]

Ajánlás18

Sikertelen PA eradikáció (6 hónapon belül ismételt PA-pozitivitás) esetén a következő kezelési eljárás szükséges/javasolt/indokolt: inhalációs antibiotikum 3 hónapig (colistin vagy tobramycin/colistin havonta alternálva) és ciprofloxacin-kezelés p.o. 3 hétig vagy kombinált i.v. Pseudomonas-ellenes antibiotikum 2 hétig. (D) [5, 16]

A CF-betegek későbbi életminősége és túlélése szempontjából döntő jelentőségű, hogy milyen életkorban következik be az első PA-fertőzés, az intermittáló kolonizáció, majd a krónikus infekció. A kórokozó korai detektálása és a fertőzés progressziójának megelőzése ezért kiemelkedő jelentőségű a gondozás során. Az ismételten sikertelen eradikációt követően a krónikus kolonizáció esélye nő, amelyben a kezelés már csak szuppresszív hatású lehet. A krónikus fertőzés együtt jár a nyálkatermelő PA törzsek előtérbe kerülésével, ami a légzésfunkció rohamos romlásával és az életkilátások csökkenésével jár. A mucoid PA törzsek poliszacharidokból álló alginát biofilmet képeznek, ami különösen ellenállóvá teszi a kórokozót az antibiotikumokkal szemben. [5, 16]

PA-ellenes antitestek a szérumban:

A PA-ellenes antitestek rutinszerű vizsgálata hazánkban még nem áll rendelkezésre.

– Az antitestek titerének változása jelzi az első fertőzést, és jól korrelál a sikeres eradikáció tenyésztési eredményével.
– A titer emelkedése előrejelezheti a fertőzést, ezért a kezelés megkezdése negatív tenyésztés birtokában is indokolt lehet.
– Igazolt infekcióban a titer emelkedése a kezelés intenzívebbé tételét vagy antibiotikum-váltást tesz szükségessé.

– Az antitestvizsgálatok segíthetnek a negatív és az intermittálóan fertőzött állapot elkülönítésében, ugyanakkor krónikusan fertőzött betegekben prediktív értéke már nincs. [20]

A PA-kolonizáció „megelőzésének" szándékával végzett krónikus antibiotikum-kezelés ellenjavallt.

Első izoláció

Jó állapotú betegnél az eradikáció érdekében az első választandó kezelés:

– Inhalációs antibiotikum 1–3 hónapig (colistin vagy tobramycin vagy kombinációban havonta alternálva).

ÉS

– Ciprofloxacin p.o. 3 hétig.

Javasolt adagolás: ciprofloxacin: <1 hónap: 2x15 mg/ttkg/nap, ≥1 hónap: 2x20 mg/ttkg/nap (max. 2x750 mg); colistin: <2 év: 2x1.000.000 E/nap, >2 év: 2x2.000.000 E/nap.

Bizonyítottan mucoid PA törzs esetén 3 hónapos inhalációs antibiotikum-kezelés javasolt. [5, 16, 19]

Ha a csecsemő/kisgyermek az orális ciprofloxacin adását nem tolerálja, colistin vagy tobramycin inhaláció monoterápia is eredményes lehet, illetve a per os ciprofloxacin helyett 2 hetes i.v. kombinált antibiotikum adása is választható. [16, 19]

Első izoláció exacerbáció esetén

– PA első izolálásakor egyidejű pulmonális exacerbáció esetén eradikáció céljából kettős kombinációjú i.v. Pseudomonas-ellenes antibiotikum 2 hétig + 3 hónapos inhalációs antibiotikum-kezelés javasolt.
– Az eradikációs kezelés befejezését követően 1–2 hét múlva, majd havonta tenyésztés szükséges az eradikáció eredményességének vizsgálata céljából. Az első féléven belüli negatív tenyésztések igazolják az eradikáció sikerességét.
– Ha a negatív tenyésztések ellenére a beteg állapota nem javul, indukált köpet vagy BAL-tenyésztés végzendő. [5, 16, 19]

Sikertelen eradikáció (6 hónapon belül ismételt PA-pozitivitás) esetén

– Inhalációs antibiotikum 3 hónapig: colistin vagy tobramycin/colistin havonta alternálva.

ÉS

– Ciprofloxacin-kezelés p.o. 3 hétig vagy kombinált i.v. Pseudomonas-ellenes antibiotikum 2 hétig. [5, 16]

PA-újrafertőződés esetén (6 hónapon keresztüli negatív PA-státuszt követő ismételt pozitív tenyésztés) hasonló gyógyszerelés alkalmazandó. [5, 16]

Ha a beteg már fenntartó inhalációs antibiotikum-kezelést kap, megfontolandó colistin monoterápiáról tobramycin/colistin alternáló kezelésre váltás, valamint aztreonam vagy levofloxacin inhaláció bevezetése. [5, 16]

Antibiotikus kezelés PA-fertőzésben

– Ceftazidim (3x50 mg/ttkg, max. 9 g/nap) + tobramycin (1x10 mg/ttkg/nap, max. 660 mg/nap) kombináció az első választandó.
– Meropenem (3x40 mg/ttkg/nap, max. 3x2 g/nap) + tobramycin (különösen egyidejű MSSA-pozitivitás esetén).

Egyéb, kombinációban választható antibiotikumok: amikacin (1x30 mg/ttkg/nap, max. 1,5 g/nap) (tobramycin-rezisztencia esetén), colistin [25.000 E/ttkg/nap napi 3x, (max. 2M E/adag)] vagy piperacillin/tazobactam (4x90 mg/ttkg/nap).

1. Multirezisztens PA vagy standard kezelésre nem reagáló PA-fertőzés esetében megfontolandó: ceftolozan/tazobactam (>18 év: 3 x 2/1 g) vagy ceftazidim/avibactam (3 hónapos kortól adható) (3 x 40–50/10–12,5 mg/kg, max. 3 x 2/0,5 g). [5, 16, 20, 21]

Az aminoglikozidok napi egyszeri adagban reggel vagy kora délután adandók.

– A napi egyszeri adás segít kivédeni a vesetoxicitást, eredményesebb az antibakteriális hatás tekintetében, továbbá csökkenti a PA aminoglikozidokkal szembeni rezisztencia előfordulását. [5]

Az aminoglikozidok völgykoncentrációját (mélykoncentrációját) – a toxikus mellékhatások kivédése érdekében – ellenőrizni kell az első adag beadása után 23 órával (azaz a 2. adag előtt), illetve dózismódosítást követően 23 órával, egyebekben hetente ismételni javasolt.

Céltartományok: tobramycin: <1 mg/L; amikacin: <3 mg/L.

Ha a gyógyszerszint emelkedett, ki kell hagyni a következő adagot és 24 óra múlva ismételt mérés szükséges. Ha az ismételt mérésnél a gyógyszerszint a céltartományban van, a kezelés folytatható 20%-os dóziscsökkentéssel. [5]

Az ototoxicitás az aminoglikozidok, különösen az amikacin bizonyított mellékhatása.

Audiometriát kell elvégezni:
– kiindulási alapként az NTM (i.v. amikacin) kezelés megkezdésekor, és 1 év után,
– minden betegnél, aki rendszeres 3 havi intravénás antibiotikum-kezelésben részesül évente,
– ha egy gyermeknél valaha is magas valamely aminoglikozid völgykoncentrációja. [5]

Az aminoglikozidok i.v. alkalmazása esetén az ototoxikus mellékhatások kivédésére N-acetilcisztein egyidejű adása javasolt (<12 év: 2x300 mg, ≥12 év: 2x600 mg per os). [5]

Fenntartó inhalációs antibiotikum-kezelés javasolt az alábbi esetekben
– Krónikus PA-fertőzés: az évente legalább 4 elvégzett tenyésztés ≥50%-a PA pozitív (Leeds-kritériumok alapján).
– Sikeres eradikációt követően rövid időn belül (1 év) visszatérő PA-pozitivitás. [5, 19]

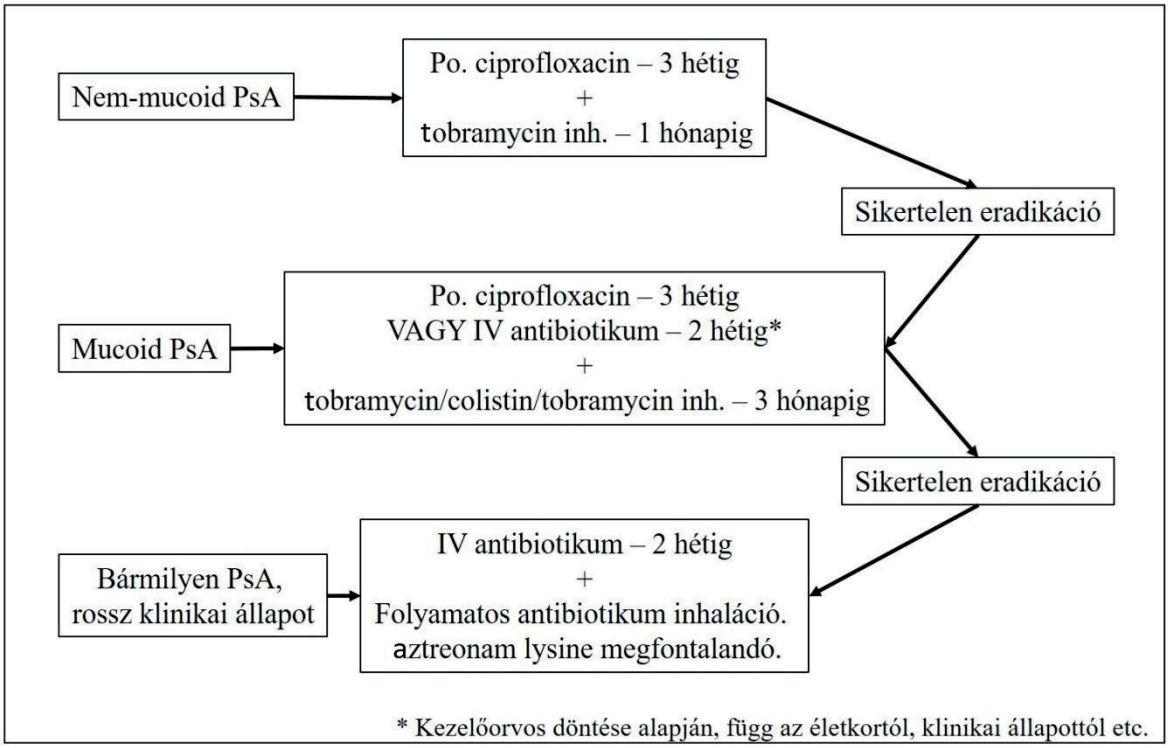
Krónikus PA-fertőzésben fenntartó inhalációs antibiotikum-kezelés céljából javasolható colistin (elsővonalbeli), colistin/tobramycin havonta alternálva (másodvonalbeli), valamint aztreonam (6 év felett, 2–3x75 mg/nap) havonta alternálva colistinnel vagy tobramycinnel (harmadvonalbeli). Levofloxacin inhaláció: naponta 2x240 mg porlasztása 28 naponta alternálva 18 éves kor felett alkalmazható szintén harmadik vonalban a krónikus PA-infekció kezelésére. [5, 16, 22, 23]

Krónikus PA-fertőzésben az intravénás kezelés sikertelensége esetén (a betegség befolyásolhatatlanul progrediál) az inhalációs antibiotikum-kezelés folytatása, és háromhavonta kombinált i.v. terápia indokolt. [5]

Krónikusan PA-kolonizált CF-beteg minden akut légúti infekciója kezdetén 2 hetes per os ciprofloxacin-kezelés javasolt (az inhalációs antibiotikum-kezelés folytatása mellett). [5, 16]

Két éven keresztüli PA-negatív tenyésztések esetén az inhalációs antibiotikum-kezelés abbahagyható. [5]

3. ábra: A *Pseudomas aeruginosa* infekció kezelése [saját szerkesztés]



6. *Burkholderia cepacia* complex (BCC)

Ajánlás19

A *Burkholderia cepacia* complex első izolálásakor kombinált, parenterális antibiotikum-kezelés javasolt, lehetőség szerint antibiogram alapján. Az alábbi antibiotikumok jöhetnek szóba: meropenem vagy ceftazidim +/– avibactam vagy piperacillin/tazobactam vagy sulfamethoxazol/trimetoprim vagy tetracyclin ÉS tobramycin (a feltételezett szinergista hatás miatt) minimum 2 hétig. (D) [5,16, 24]

A *Burkholderia cepacia* complex számos fajt foglal magában (korábban a genomovar elnevezést használták a megkülönböztetésükhöz). Leggyakoribb a *B. cepacia* (I. genomovar), a *B. multivorans* (II. genomovar) és a *B. cenocepacia* (III. genomovar). A fertőzés forrása lehet a környezet és másik CF-beteg is. A BCC fertőzés CF-betegekben a légzésfunkció gyors romlását, a betegség súlyosbodását és a mortalitás növekedését vonja maga után. A komplexhez tartozó egyes fajok azonosítása és elkülönítése speciális, szelektív tenyésztéssel lehetséges. A *Burkholderia cenocepacia* a tüdőtranszplantáció ellenjavallatát képezi, mivel a postoperatív túlélés esélyét bizonyítottan csökkenti. [16, 24, 25, 26]
Az EUCAST nem ad ajánlást a Burkholderia cepacia complex tagjainak MIC-értékéről, így a felsorolt antibiotikumokkal szemben nem vonható le következtetés a mikrobiológiai vizsgálatból.

Első izolálás

Az első izoláció alkalmával eradikációra kell törekedni. Jelenleg nem létezik egységesen elfogadott, evidenciákon alapuló kezelési mód. Figyelemmel kell lenni, hogy a BCC törzsek többsége rezisztens a szokványos anti-Pseudomonas antibiotikumokra, így a colistinre is.
Kombinált, parenterális antibiotikum-kezelés javasolt, lehetőség szerint antibiogram alapján.
Az alábbi antibiotikumok jöhetnek szóba: meropenem vagy ceftazidim +/– avibactam vagy piperacillin/tazobactam vagy sulfamethoxazol/trimetoprim vagy tetracyclin ÉS tobramycin (a feltételezett szinergista hatás miatt) minimum 2 hétig. [5, 16, 24]

Exacerbáció

BCC okozta pulmonalis exacerbáció és cepacia-szindróma (szeptikus állapot progrediáló légzési elégtelenséggel, nekrotizáló pneumoniával) esetén kombinált, parenteralis antibiotikum-kezelés javasolt 2–4 hétig. A kezelés megegyezik az első izolációnál leírtakkal. [16]

Krónikus fertőzés

Szuppresszív terápiában tobramycin, meropenem, aztreonam vagy ceftazidim inhaláció, vagy oralis doxycyclin tartós adása javasolt.
Enyhe tünetek esetén p.o. sulfamethoxazol/trimetoprim kezelés jön szóba. [5]

7. *Stenotrophomonas maltophilia*

Ajánlás20

Azok a betegek kezelendők *Stenotrophomonas maltophilia* ellen, akik krónikusan kolonizáltak, klinikai tünetekkel és/vagy romló légzésfunkcióval bírnak, és egyéb kórokozó kizárható az állapotrosszabbodás hátterében. (D) [5, 26]

A *S. maltophilia* gyakran nem patogén; de néhány betegnél tranziensen/átmenetileg kolonizálhat, azonban néhány betegnél krónikus kolonizáló alakulhat ki, ami új tünetekkel és a légzésfunkció romlásával jár.
A *S. maltophilia* képes kolonizálni a CF-es betegek légútjait. A tartós kolonizáció és a krónikus fertőzés közötti különbségtétel nehéz lehet. Krónikus *S. maltophilia* fertőzés hasonlóan definiálható, mint a krónikus *P. aeruginosa* fertőzés, a „Leeds-kritériumok" alkalmazásával.
A krónikus *S. maltophilia* légzésfunkcióra és klinikai állapotra gyakorolt hatását vizsgálva CF-es betegekben az eredmények ellentmondásosak. A *S. maltophilia*-fertőzött betegek FEV1 értéke alacsonyabb, mint a *S. maltophilia* nélküli CF-betegeknél, emellett a kórokozó jelenléte a légúti exacerbáció megnövekedett kockázatával jár. A *S. maltophilia* gyakrabban fordul elő olyan CF-betegeknél, akiknek a kórtörténetében hosszú távú antibiotikum-kezelés szerepel.
Nem világos, hogy a krónikus *S. maltophilia* fertőzés egyszerűen a betegség súlyosságának a markere (azoknál a betegeknél, akiknél más CF-kórokozók miatt progresszívebb tüdőbetegségben szenvednek), vagy okozati összefüggésben áll-e a betegség progressziójával. [26, 27]

Kezelés

Azok a betegek kezelendők *S. maltophilia* ellen, akik krónikusan kolonizáltak, klinikai tünetekkel és/vagy romló légzésfunkcióval bírnak, és egyéb kórokozó kizárható az állapotrosszabbodás hátterében.

A kezelést szájon át szedhető antibiotikummal kezdjük, trimethoprim/sulfamethoxazole az első választandó szer. Dózis: 6 hét–5 hónapos korig: napi 2x120 mg, 6 hónap – 5 éves korig: napi 2x240 mg, 6–11 éves korig: napi 2x480 mg, 12 éves kor felett: napi 2x960 mg adása javasolt 1 hónapig.

Ha nem reagál trimethoprim/sulfamethoxazolera, érzékenységi vizsgálat alapján célzott kezelés javasolt. Ha a gyermek megfelel a pulmonalis exacerbáció kritériumainak, és a *S. maltophilia* az egyetlen izolált organizmus, nagy dózisú (20 mg trimethoprim/100 mg sulfamethoxazole/kg napi 2 részletre osztva) intravénás trimethoprim/sulfamethoxazole alkalmazása javasolt. Alternatív megoldásként doxycyclin, légúti kinolonok, ceftazidim, kloramfenikol adása jön szóba. [5]

8. *Achromobacter xylosoxidans*

Ajánlás21

Az *Achromobacter xylosoxidans* első izoláció esetén érdemes a baktérium eradikációjára törekedni. (D) [2, 28]

Klinikai jelentősége vitatott, néhány esetben a légzésfunkció romlását észlelték. Prevalenciája növekszik, gyakoriak a keresztfertőzések a CF-betegek között. Gyakran multirezisztens a kórokozó. [16, 28]

Az EUCAST nem ad ajánlást a Burkholderia cepacia complex tagjainak MIC-értékéről, így a felsorolt antibiotikumokkal szemben nem vonható le következtetés a mikrobiológiai vizsgálatból.

Első izoláció

Az *Achromobacter xylosoxidans* első izoláció esetén érdemes a baktérium eradikációjára törekedni.

– Jó állapotú beteg esetében antibiogram alapján amoxicillin/clavulansav vagy sulfamethoxazol/trimetoprim p.o. adása javasolt 1 hónapig, inhalációs colistinnel kiegészítve 3 hónapig. [32]
– Rossz állapotú beteg esetében kombinált parenterális antibiotikum-kezelés javasolt – lehetőség szerint célzottan. Az alábbi antibiotikumok jöhetnek szóba: emelt dózisú sulfamethoxazol/trimetoprim vagy piperacillin/tazobactam vagy ceftazidim vagy meropenem ÉS colistin 2–3 hétig. Ezt követően minimum 3 hónapig inhalációs colistin alkalmazása javasolt antibiogram alapján választott, orális antibiotikummal kiegészítve. [5, 28]

Krónikus fertőzés

Krónikus fertőzésben első vonalban colistin, másodvonalban meropenem inhaláció javasolt hónapokon át. [5, 29]

9. Atípusos mycobaktériumok

Ajánlás22

MABSC tüdőbetegségben a kezelés intenzív fázisból és azt követő fenntartó fázisból áll. Az intenzív fázis három vagy négy gyógyszer 3–12 hétig történő alkalmazását jelenti, a fertőzés súlyossága, a terápiás válasz és a tolerábilitás alapján. A fenntartó fázis időtartama 12–18 hónap, a tenyésztés konverziója után 12 hónapig javasolt folytatni. (D) [30, 31, 32, 33]

Ajánlás23

Clarithromycin-érzékeny MAC tüdőbetegségben naponta adott per os makrolid (elsőként választandó azithromycin), rifampin és ethambutol kombináció a javasolt. (D) [30, 31, 32]

A nem tuberculotikus mycobacteriumok (NTM) a természetben előforduló, alacsony virulenciájú, biofilm képzésre képes opportunista és szaprofita baktériumok, melyek CF-betegekben tüdőbetegséget okozhatnak.

A tüdőbetegséget okozó speciesek közül CF-es betegcsoportban a leggyakrabban izolált patogének a lassan növekvő *Mycobacterium avium* complex (MAC) (*M. avium, M. intracellulare és M. chimaera*) és a gyorsan növő *Mycobacterium abscessus* complex (MABSC) (*M. abscessus* subsp abscessus, *M. abscessus bollettii* és *M. abscessus massiliense*).

Emellett a *M. simiae*, *M. kansasii*, *M. xenopi* és *M. fortuitum* a gyakrabban előforduló kórokozók. [36]

Az NTM-fertőzés előfordulása életkorral nő, míg a prevalencia 10 éves életkorban 10% körüli, 40 éves életkorban közel 30%-ra nő. [35] Egyes vizsgálatok összefüggést mutattak az NTM előfordulása, valamint a gyengébb tápláltsági állapot, gyakori intravénás antibiotikum-kezelés, CF-hez társuló diabétesz, a szteroid-, NSAID- vagy makrolid terápia, a krónikus ABPA, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* és *Aspergillus* infekció és a gyengébb légzésfunkció között.

Az NTM az arra fogékony egyénekben progresszív gyulladásos tüdőkárosodás kialakulásához vezethet. A diagnózis felállításához klinikai, radiológiai és mikrobiológiai kritériumok együttes megléte szükséges.

Prevenció

CF-betegek között az NTM keresztfertőzés lehetőségét (különösen *M. abscessus* complex esetében) az infekció kontroll szabályok (irányelv) betartása mellett minimálisra kell csökkenteni. [30, 31, 32]

Mikrobiológiai vizsgálat [30, 32]

– NTM tüdőbetegség gyanúja esetén mycobacteriológiai vizsgálatra legalább két különböző napon vett köpetmintát kell küldeni.
– Klinikailag stabil állapotú, spontán köpetürítésre képes CF-es betegekben évente szükséges köpetet NTM tenyésztésre küldeni.
– NTM tüdőbetegségre utaló klinikai tünetek hiányában, spontán köpetürítésre nem képes CF-betegektől nem kell NTM-szűrés céljából tenyésztésre mintát küldeni.
– Légzésfunkció- és/vagy állapotrosszabbodást mutató betegnél, ha a megszokott terápiára nem következik be javulás, NTM-vizsgálat javasolt köpetből háromszor, vagy BAL-ból egyszer.
– NTM szűrése a köpetből saválló pálca kimutatásán alapul, melyhez a köpetminta direkt mikroszkópos vizsgálata és a köpet tenyésztése együttesen szükséges. Saválló pozitivitás esetén az aktív tuberculosis kizárandó.
– NTM tüdőbetegség gyanúja esetén direkt mikroszkópos vizsgálatra és tenyésztésre köpet, indukált köpet, garatszívadék, bronchusmosó folyadék vagy bronchoalveolaris lavage (BAL) minta alkalmas.
– Torokleoltás, oropharyngealis törlet minta NTM-kimutatásra (direkt mikroszkópos vizsgálatra, tenyésztésre) nem alkalmas.
– Az NTM-kimutatásra küldött légúti minták tenyésztését szolid és folyékony táptalajon egyidejűleg el kell végezni. Az inkubáció időtartama minimum 6 hét.
– NTM-vizsgálatra csak megfelelő körülmények között vett friss légúti minta alkalmas. NTM légúti mintából való optimális kimutatásához a mintát 24 órán belül fel kell dolgozni; amennyiben ez nem lehetséges, a mintát a laboratóriumi feldolgozásig hűtőben kell tárolni.
– CF-betegek légúti mintáiból kitenyészett NTM esetén minden esetben legalább species szintű molekuláris vizsgálatot kell végezni.
– *M. abscessus* esetén a speciesen belül megfelelő molekuláris módszerrel szubtípus meghatározás is szükséges.
– Amennyiben *M. abscessus* esetében egyénről egyénre transzmisszió lehetősége merül fel, az izolátumok identifikálására javasolt molekuláris módszer a teljes genomszekvenálás.

NTM tüdőbetegség diagnózisa klinikai és mikrobiológiai kritériumok egyidejű teljesülése esetén állítható fel.

Diagnózis felállítása

Klinikai kritériumok [30, 32]

1. Mellkas-röntgenfelvétellel igazolt nodularis vagy üregárnyék vagy HRCT-vel igazolt multifokális bronchiectasia sok kis nodulussal.
2. Klinikai és/vagy légzésfunkciós romlás egyéb kórokozók/komorbiditások optimális kezelése ellenére.

Mikrobiológiai kritériumok

3. Legalább két különböző napon leadott köpetből pozitív tenyésztési eredmény. (Amennyiben az első köpetminta nem diagnosztikus, akkor újabb köpetmintát kell küldeni direkt mikroszkópos vizsgálatra és tenyésztésre.)

Vagy

4. Pozitív tenyésztési eredmény legalább egy bronchusmosó folyadékból vagy bronchoalveolaris lavage-ból (BAL).

Vagy

5. Transzbronchiális vagy egyéb tüdőbiopsziából igazolt mycobacteriális hisztopatológiai kép (granulomatózus gyulladás vagy saválló pálcák) és NTM-pozitív tenyésztési eredmény vagy a biopszia mycobacteriális hisztopatológiai képet mutat (granulomatózus gyulladás vagy saválló pálcák) és egy vagy több köpet vagy bronchusmosó folyadék NTM-pozitív tenyésztési eredményt ad.

Kezelés

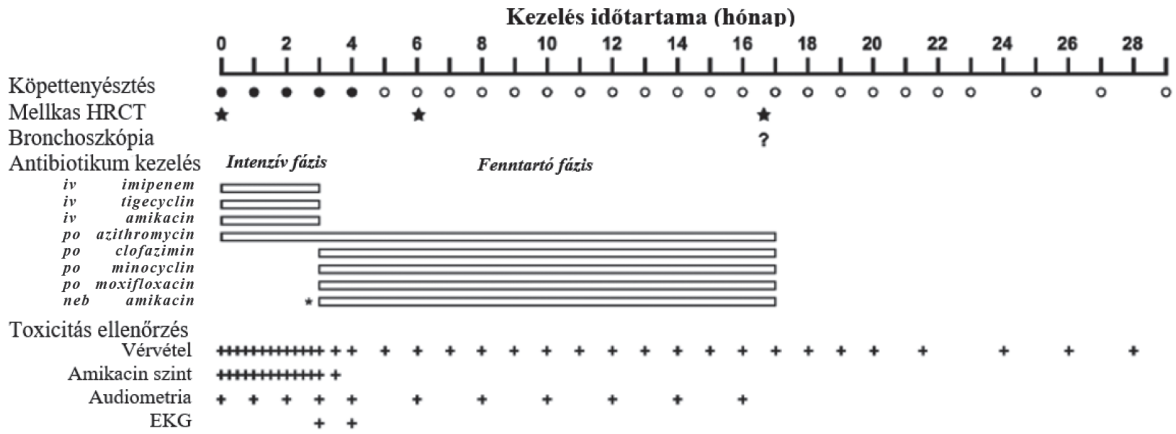
A tartós azithromycin-kezelésben részesülő CF-betegekben NTM gyanúja esetén a kivizsgálás időtartama alatt az azithromycin felfüggesztése javasolt, mivel a monoterápiában alkalmazott azithromycin növeli a rezisztencia kialakulásának kockázatát. [30, 31, 32, 34]

Mycobacterium abscessus complex kezelése

MABSC esetén clarithromycin, amikacin, cefoxitin antibiotikum érzékenységi vizsgálatot kell végezni. Lehetőség szerint javasolt tigecyclin, imipenem, minocyclin, doxycyclin, moxifloxacin, linezolid, sulfamethoxazole/trimethoprim antibiotikum érzékenységi vizsgálatokat is végezni. [30, 31, 32, 33]

MABSC tüdőbetegségben a terápia megválasztása a kórokozó makrolid és amikacin érzékenysége alapján javasolt. Makrolidok esetében az indukálható makrolidrezisztencia megítélésére 14 nap inkubációs idő és/vagy az erm gén szekvenálása szükséges. [30, 31, 32, 33]

4. ábra: *Mycobacterium abscessus* fertőzés javasolt kezelési terve cisztás fibrózisban. [30]



MABSC tüdőbetegségben a kezelés intenzív fázisból és azt követő fenntartó fázisból áll. [30]

Az intenzív fázis három vagy négy gyógyszer 3–12 hétig történő alkalmazását jelenti, a fertőzés súlyossága, a terápiás válasz és a tolerábilitás alapján.

A kezelés elemei intravénás amikacin (30 mg/kg 1x), és per os azithromycin (10 mg/kg 1x), makrolidrezisztencia esetén linezolid (10 mg/kg 2–3x), illetve egy vagy két antimikróbás szer a következőkből, érzékenység alapján, imipenem/meropenem (20 mg/kg 3x), cefoxitin (50 mg/kg 3x), vagy tigecycline (8–11 év: 1,2 mg/kg (max 50 mg) naponta 2x, >12 év: 50 mg naponta 2x, 50 mg naponta 1x, ha nem tolerált).

A fenntartó fázis időtartama 12–18 hónap, a tenyésztés konverziója után 12 hónapig javasolt folytatni. A kezelés bázisa amikacininhaláció (500 mg 2x), per os azithromycin (10 mg/kg 1x), makrolidrezisztencia esetén linezolid (10 mg/kg 2–3x), és érzékenységnek megfelelően két vagy három antimikróbás szer a következőkből, per os moxifloxacin (7,5–10 mg/kg 1x), vagy per os ciprofloxacin (20 mg/kg 2x), per os minocyclin (8 év fölött 2 mg/kg 1x) vagy per os doxycyclin (8 év fölött 100 mg 1x), és sulfamethoxazole/trimethoprim (12 év alatt 480 mg 2x, 12 év fölött 960 mg 2x). Amikacinrezisztens MABSC kórokozó kezelésében az amikacint egyéb per os antibiotikummal ajánlott helyettesíteni.

M. abscessus complex tüdőbetegség kezelése a gyakori antibiotikum-váltást igénylő gyógyszer intolerábilitás és gyógyszertoxicitás magas kockázata miatt minden esetben az NTM- és CF-kezelésben egyaránt jártas szakember által történik.

M. abscessus complex tüdőbetegség kezelésében makrolid vagy egyéb antibiotikum monoterápiában való adása nem javasolt.

MABSC-kezelés megkezdése után havonta köpet- vagy indukált köpettenyésztés javasolt, amennyiben mintavétel sikertelen, 6 havonta bronchoszkópos (BAL) mosófolyadék mikrobiológiai vizsgálata indokolt.

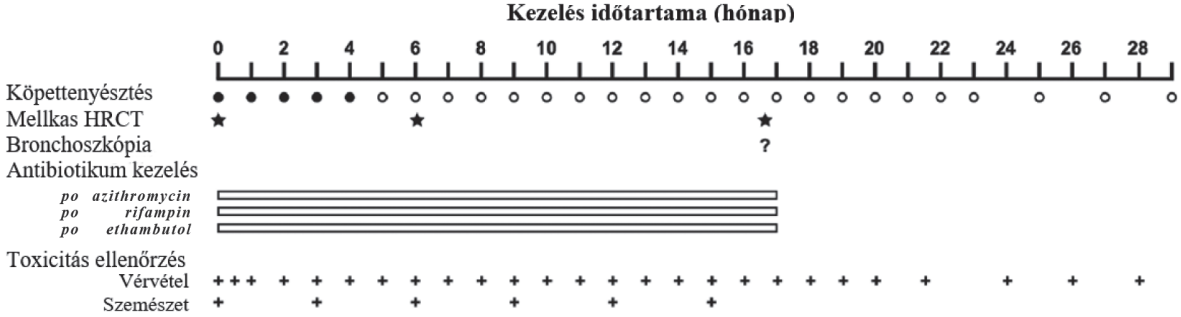
Amennyiben a köpet/BAL tenyésztés a hatodik hónapban továbbra is MABSC-pozitív, az intenzív fázis ismétlése jön szóba per os gyógyszerek kombinációjával.

Mycobacterium avium complex kezelése [30, 31, 32, 34]

MAC esetében clarithromycin- és amikacin-érzékenységi vizsgálatot kell végezni új fertőzésben a gyógyszeres kezelés megkezdése előtt, és minden esetben, amikor a terápiás válasz elmarad vagy a kezelés mellett negatívvá váló beteg köpete ismételten NTM-pozitív lesz.

A terápia megválasztása a kórokozó clarithromycin- és amikacin-érzékenysége alapján javasolt.

5. ábra: *Mycobacterium avium* (MAC) fertőzés ajánlott kezelése cisztás fibrózisban. [30]



Clarithromycin-érzékeny MAC tüdőbetegségben naponta adott per os makrolid [elsőként választandó azithromycin (10 mg/kg 1x)], rifampin (10–20 mg/kg 1x) és ethambutol (15 mg/kg 1x) kombináció a javasolt.

Makrolid vagy egyéb antimikróbás szer monoterápiában alkalmazása ellenjavallt.

Clarithromycin-rezisztens MAC tüdőbetegségben naponta adott per os rifampin, ethambutol és isoniazid vagy quinolone kombináció adása javasolt.

MAC tüdőbetegség kezelésében kezdeti kéthetes intravénás amikacin (30 mg/kg 1x), és meropenem (20 mg/kg 3x) adása javasolt az alábbiak közül 1 vagy több megléte esetén:

– Direkt saválló pálca pozitív légúti minta.
– Radiológiailag igazolt üregképződés vagy súlyos fertőzés.
– A betegségre utaló szisztémás tünetek fennállása.
– Újonnan diagnosztizált MAC tüdőbetegség kezdeti terápiájában az amikacininhaláció (parenterális forma és liposzomális amikacin) nem javasolt.
– MAC-kezelés megkezdése után havonta köpet- vagy indukált köpettenyésztés javasolt, amennyiben a mintavétel sikertelen, 6 havonta bronchoszkópos (BAL) mosófolyadék mikrobiológiai vizsgálata indokolt.
– Amennyiben 6 hónapig tartó irányelv szerinti gyógyszeres terápia ellenére sikertelen az eradikáció, javasolt a kezelés kiegészítése liposzomális amikacininhalációval, vagy megfontolandó az intravénás intenzív kezelés ismétlése.
– Hármas kombinációjú (IVA/TEZ/ELX) CFTR modulátor terápiában részesülő betegekben diagnosztizált MAC tüdőbetegség kezelésében rifampicin helyett ciprofloxacin vagy moxifloxacin adása javasolt. A CYP3A-induktorok (rifampicin, rifabutin) egyidejű alkalmazásakor az IVA-expozíció szignifikánsan csökkent, az ELX- és a TEZ-expozíció pedig várhatóan csökken, ami potenciálisan az IVA/TEZ/ELX és az IVA csökkent hatásosságát eredményezheti. Ezért az együttes alkalmazás erős CYP3A-induktorokkal nem javasolt.

Egyéb NTM típusok kezelése [32, 35]

Egyéb NTM patogének kezelése a kórokozó antibiotikum-érzékenységi vizsgálatának eredménye alapján javasolt. A gyógyszeres kezelést legalább háromféle gyógyszer-kombinációban kell adni, a kezelés minimális időtartama 12–18 hónap.

NTM-kezelés monitorozása [30, 31, 32]

NTM-kezelés elkezdése előtt és a kezelés teljes időtartama alatt az alkalmazott gyógyszerek toxikus hatásainak (hallás-, látásellenőrzés, vérkép, vesefunkció, májfunkció) szoros monitorizálása javasolt.

Vérkép, máj- és vesefunkció-vizsgálat a kezelés elkezdése után 2 héttel, majd 3–4 havonta javasolt. A májfunkciós érték normális felső határának ötszörösét meghaladó szérumszint esetén a teljes gyógyszeres kezelést azonnal fel kell függeszteni. A gyógyszeres kezelés ismételt elkezdése a rendszeresen ellenőrzött májfunkció és vesefunkció szérumszintjének normalizálódását követően, fokozatosan, egyszerre csak egy gyógyszer újbóli visszaállításával javasolt. Amennyiben a májfunkció-emelkedés mértéke a normális szérumszint felső határának ötszörösénél

kevesebb, elsőként a rifampicin és ethambutol felfüggesztése mérlegelendő. A gyógyszerek ismételt elkezdése lassan, fokozatosan történhet.
A terápia sikerességének megítélésre az NTM-kezelés kezdetén, valamint a kezelés befejezésekor mellkas HRCT-vizsgálat javasolt.
Sikeres NTM eradikáció (3 egymást követő NTM-negatív tenyésztési eredmény) esetén a gyógyszeres kezelés folytatása az első negatív minta időpontjától számítva legalább 12 hónapig javasolt, abban az esetben, ha a 12 hónap alatt minden tenyésztési eredmény NTM-negatív. Minden olyan esetben, amikor gyógyszeres kezelés mellett van NTM-pozitív tenyésztési eredmény (tartósan NTM-pozitív vagy -negatív tenyésztési eredményt követően ismételten NTM-pozitív) hosszú távú (fenntartó) antibiotikus kezelés javasolt.

Gyógyszermellékhatás-monitorozás [30, 31, 32]
- Intravénás amikacin- vagy intravénás/intramuscularis streptomycinkezelés esetén a gyógyszer szérumszint monitorozás és szérum kreatininszint ellenőrzés, szükség esetén dózisredukció javasolt.
- Orálisan szedett gyógyszerek esetén a szérumszint csak a terápiás válasz elmaradása esetén vagy gyógyszer-interakció gyanúja esetén javasolt.
- Aminoglikozid-kezelés elkezdése előtt és a kezelés időtartama alatt audiometria-vizsgálat javasolt. A beteget tájékoztatni kell, hogy a kezelés alatt jelentkező tinnitus, vestibuláris tünetek vagy halláscsökkenés esetén az aminoglikozid-kezelést azonnal függessze fel, és erről tájékoztassa kezelőorvosát.
- Intravénás aminoglikozid-terápia esetén minden esetben per os N-acetil-cisztein adása javasolt. Adagolás: <12 év: 300 mg naponta 2x, 12 év<: 600 mg naponta 2x.
- Vizsgálatok igazolják az N-acetil-cisztein protektív hatását aminoglikozid indukálta halláskárosodás kialakulásában. Antioxidáns hatása miatt az N-acetil-cisztein 80%-kal csökkentette az aminoglikozid szövődményeként jelentkező ototoxicitás kockázatát.
- Ethambutol-kezelés elkezdése előtt szemészeti vizsgálat (látásélesség és színlátás) javasolt. A beteget tájékoztatni kell, hogy kezelés alatt a látásélességben vagy színlátásban jelentkező változás esetén azonnal függessze fel a kezelést, és erről tájékoztassa kezelőorvosát. Ethambutol szérumszint monitorozás csökkent veseműködés esetén javasolt.
- Azithromycin- vagy clarithromycin-kezelés elkezdése előtt és a kezelés időtartama alatt (gyakoriság a tünetek és kockázat függvényében) audiometria-vizsgálat javasolt. Azithromycin- vagy clarithromycin-kezelés mellékhatásaként jelentkező QT idő megnyúlása miatt a kezelés elkezdése előtt és a kezelés elkezdését követően a 2 héttel EKG-vizsgálat javasolt.

NTM és tüdőtranszplantáció
Minden végstádiumú CF tüdőbeteget, akinek állapota, légzésfunkciója, életminősége tüdőtranszplantáció szükségességét indokolja, referálni javasolt a Magyar Tüdőtranszplantációs Várólista Bizottságnak. A referálás előtti kivizsgálás része a légúti kolonizáció ismerete, ezen belül az NTM korábbi és aktuális státuszának részletezése.
A bizottság dönt a tüdőátültetés szükségességéről, lehetőségéről, feltételeiről.
Aktuális vagy közelmúlt pozitív NTM tenyésztési eredményeinek ismeretében a bizottság tájékoztatást, javaslatot ad a további kezelés szükségességéről, a kontrollok időpontjáról, a listára helyezés indokoltságáról, feltételeiről.

10. Gombafertőzések

Ajánlás24
Javasolt 6 éves kor felett az éves felülvizsgálat részeként alapszűrést végezni Aspergillusra vérvizsgálattal (össz-IgE, specifikus IgE, IgG). Emelkedett össz-IgE érték esetén Prick-teszt javasolt Aspergillus antigénnel. Minden köpet/BAL mintából gombatenyésztést is kell végezni. Gyanú esetén javasolt a BAL-ban lévő galaktomannán-szintet is mérni. A 0,5 alatti GM index kizárja, a 3,0 feletti eredmény pedig gyakorlatilag bizonyítja a betegség jelenlétét. (D) [5]

Ajánlás25
Aspergillus kolonizáció esetén 2 hetes per os posaconazol javasolt, majd köpettel ellenőriznünk kell, hogy sikeres-e az eradikáció. [5] **Aspergillus bronchitis esetén 1 hónapos per os posaconazol javasolt. Ha nem eredményes a kezelés, további 3 hónapos posaconazolkúra javasolt. (D)** [5]

Aspergillus infekció

Az Aspergillus szaprofita, fonalas gomba, mindenütt megtalálható a környezetben, levegőben lévő spórákkal (2–4 µm) terjed, amelyeket naponta százával lélegzünk be. Egészségeseknél az alveoláris makrofágok és a mukociliáris clearance gyorsan eltávolítja anélkül, hogy jelentős gyulladásos választ váltanának ki. A mukociliáris clearance károsodása miatt a CF-es tüdőben tartósan képes jelen lenni. Ez több különböző klinikai fenotípust is eredményezhet. [5, 36]

1. Aspergillus kolonizáció

Pozitív tenyésztés tünetek immunválasz nélkül (Aspergillus elleni IgG negatív). Megtalálható a rutin köpetben (szinte soha nem nő ki köhögtetéses tamponból), az indukált köpetben és a BAL-ban. Az Aspergillus kolonizáció prevalenciája CF-betegeknél 10–57%, a gyakoriság az életkorral és a légzésfunkció romlásával növekszik. Az első izolálás átlag 12,3 éves korban történik meg, de specifikus IgG antitestek már 4 éves korú gyermekek felében jelen vannak, így az Aspergillus jelenlétét gyermekekben alulbecsülik. A kolonizáció jelentősége egy tünetmentes, normál ABPA vérmarkerekkel rendelkező gyermeknél nem tisztázott.

2. Aspergillus hörghurut

Lokalizált fertőzés kialakulása, pozitív tenyésztés krónikus, fokozódó légúti tünetekkel (produktív köhögés, fokozódó sűrű köpetürítés, légszomj, vérzés), nyilvánvaló allergiás reakciók nélkül. Általában immunológiai választ mutatnak (pozitív Aspergillus IgG), de nem emelkedik a teljes vagy specifikus IgE (azaz nincs túlérzékenység).

3. Allergiás bronchopulmonalis aspergillosis (ABPA)

Az Aspergillus allergénekre adott Th2 által közvetített túlérzékenységi válasz eredménye. Idővel bronchiectasishoz, tüdőfibrózishoz és végső soron légzési elégtelenséghez vezethet. A diagnózis nehéz lehet, mivel a klinikai tünetek és radiológiai eltérések hasonlóak a bakteriális exacerbációk során észleltekhez.

4. Aspergillus szenzitizáció

Pozitív Aspergillus bőrteszt vagy emelkedett specifikus IgE-érték, gyulladás, nyilvánvaló klinikai exacerbáció nélkül (emelkedett szérum IgG hiánya és negatív galaktomannán).

5. Invazív aspergillosis

Nagyon ritka, de előfordulhat súlyosan legyengült, immunszupprimált (szteroidok), transzplantáció utáni vagy neutropéniás betegekben.

6. Mycetoma (aspergilloma)

Rendkívül ritkán fordul elő CF-ben, de leírták. Gyanús, ha üregárnyék mellett pozitív az Aspergillus IgG.

Allergiás bronchopulmonalis aspergillosis (ABPA)

Az allergiás bronchopulmonalis aspergillosis (ABPA) a súlyos tüdőkárosodás egyik lehetséges oka CF-ben (a prevalencia 0,6–11%). Szűrővizsgálattal, vagy klinikai gyanú alapján vetődik fel a lehetősége. Gyakori a visszaesés, akár 2–3 évvel az 1. epizód után is.

Diagnosztikai kritériumok

Nehéz a diagnózist felállítani, mivel a legtöbb fő és mellékkritérium pozitív lehet ABPA hiányában is. Az atípusos esetekben előfordulhat, hogy a kritériumok egy része vagy mindegyike hiányzik. [5, 36]

Klinikai kritériumok

– Akut exacerbáció tünetei, különösen, ha nem reagál antibiotikumokra és inhalatív szerekre.
– Láz és rossz közérzet.
– Sűrű köpet barna vagy fekete hörgőöntvényekkel.

Major vizsgálati kritériumok

– 1 centimétert meghaladó infiltrátum vagy atelektázia a mellkas rtg.-felvételen.
– Magas szérum IgE titer (>500 IU/ml), különösen, ha legalább 4x-es az emelkedés a korábbihoz képest.
– Magas specifikus Aspergillus IgE RAST: a normál érték (<0,35 kuA/L) ABPA-ban 10–100-szorosára emelkedhet.

– Pozitív aspergillus IgG >90 mgA/L.
– Eosinophilia (> 0,4 x 10^9/l).
– Pozitív cután Prick-teszt Aspergillus antigénre (3 mm > kontroll).
– Reverzibilis bronchoconstrictio.
– Mellkas CT: centrális bronchiectasia.

Minor vizsgálati kritériumok:
– *Aspergillus fumigatus* tenyészik a köpetből.
– Barna/fekete nyákdugók a köpetben.
– Késői bőrteszt reakció.

Javasolt 6 éves kor felett az éves felülvizsgálat részeként alapszűrést végezni vérvizsgálattal (össz-IgE, specifikus IgE, IgG). Emelkedett össz-IgE érték esetén Prick-teszt javasolt Aspergillus antigénnel. Minden köpet/BAL mintából gombatenyésztést is kell végezni. Gyanú esetén javasolt a köpetben és a BAL-ban lévő galaktomannán-szintet is mérni. A 0,5 alatti GM index kizárja, a 3,0 feletti eredmény pedig gyakorlatilag bizonyítja a betegség jelenlétét.

Kezelés

Az első epizódban per os kortikoszteroid ÉS posaconazol kezelés javasolt:
– 2 mg/ttkg/nap prednisolon (max. 40 mg) reggel étkezés után 2 hétig, majd hetente 10 mg-mal csökkentve az adagot (vagy két hét után áttérhetünk a másnaponta történő adásra, és ezt követően kéthetente felezve az adagot, 2–3 hónap alatt építhető le a prednisolon).
– Nem kooperáló beteg esetén javasolt a lökés szteroid terápia: 1x10 mg/kg i.v. metilprednisolon (max. 1 g/nap?) 3 napon keresztül minden hónapban, 3 hónapig.
– A posaconazol minden aspergillus tüdőbetegségben elsőként választandó antifungális szer: 6 hó–6 év között 4x200 mg suspensio, 6–11 év között az első nap 2x300 mg tabletta, majd napi 1x300 mg tabletta, 11 év felett az első nap 2x400 mg tabletta, majd napi 1x400 mg tabletta adása javasolt.

A kezelés leáll, ha abbahagyják a kortikoszteroidokat. Az azol gombaellenes gyógyszerek CYP P450 inhibitorok, egyes gyógyszerek szintjét emelik, ezért csökkenteni kell a CFTR modulátorok dózisát.

A posaconazol szint monitorozása szükséges, legalább 1 hetes gyógyszerszedés után, majd szükség szerint 3 havonta a mintát a gyógyszer bevétele előtt kell levenni. A terápiás tartomány: 1–5 mg/L. Májfunkció- és vércukor-ellenőrzés (hyperglikémia veszélye) szükséges minden vérvétel alkalmával, de legalább 1–2 hónap elteltével. [5]

A második vonalbeli gombaellenes szer az itraconazol. Rosszul szívódik fel, nem megfelelő hatás esetén szérumszint-ellenőrzés javasolt.

Az itraconazol kezdő adagja 5 mg/ttkg/nap (max. 400 mg), amely naponta egyszer adható, kivéve, ha az adag meghaladja a 200 mg/napot, ebben az esetben naponta két részletben kell beadni. A terápia időtartama 3–6 hónap legyen. Májfunkció-ellenőrzés szükséges kiinduláskor, 1 hónap múlva, majd ezt követően 3 havonta, vagy ha fennáll a májműködési zavar gyanúja. [16]

Nehezen kezelhető vagy gyakran kiújuló ABPA esetén szóba jöhető kezelés: [5, 16]
– Inhalált amfotericin naponta 2x25 mg dózisban alkalmazható: 50 mg amfotericint 8 ml injekcióhoz való vízben kell feloldani és 2x4 ml (25 mg) adagban inhalálni. A liposzómális készítmények drágák, és nincs bizonyíték arra, hogy hatékonyabbak lennének.
– Refrakter esetekben az intravénás kaspofungin választható: 1x70 mg/m2 telítő dózis, majd 50 mg/m2 (max. 70 mg) 2 hétig.
– Izavuconazole.
– Vorikonazol a súlyos mellékhatások (fényérzékenység, a fototoxikus reakciókat követő laphámsejtes karcinóma, illetve májtoxicitás kockázata) miatt csak kivételes esetben javasolt. 12 év alatt: 200 mg naponta, 12 év felett és <40 kg: 200 mg naponta egy napig, majd 100 mg naponta; 12 év és 40 kg feletti betegek: napi 400 mg 1 napig, majd 200 mg naponta.

Javasolt azon helyzetek kerülése, ahol az Aspergillus szintje magas lehet: az istállói környezet (nedves széna), az építési területek (régi épületek bontása), a rothadó növényzet, komposztnak való kitettség. [16]

Egyéb gombafertőzések

Lomentospora prolificans
CF esetén a második leggyakrabban izolálható gomba a légutakból. Klinikai megjelenése hasonló lehet az Aspergillus fertőzéshez. Antifungális szerekre gyakran mutat rezisztenciát. Tünetmentes hordozás gyakori, a célzott kezelés egyéb kórokozók kizárása után válhat indokolttá.

Candida
A léguti mintákból gyakran tenyészik, szájüregi flóra tagja lehet különösen antibiotikum-kezelés, szteroidterápia mellett. Exacerbáció esetén célzott kezelése szakszerűen végzett BAL Candida pozivititása esetén jön szóba egyéb kórokozók kizárását követően.

11. Légúti manifesztációk kiegészítő kezelése

Gyulladáscsökkentés

Ajánlás26
A szokványos terápia mellett romló klinikai állapot esetén, immunmodulánsként, az infektológiai állapottól függetlenül legalább 6 hónapos azithromycin-kezelés megkísérelhető. (D) [5]
Azithromycin ajánlott dózisa: 1x250 mg (<40 kg), illetve 1x500 mg (>40 kg) hetente 3x.
A gyulladáscsökkentő hatás lassan, 2 hónap múlva alakul ki. Ha fél év múlva sem mutatkozik klinikai válasz, a kezelést le kell állítani. A transzaminázok szintjét rendszeresen ellenőrizni kell. Az azithromycin a QT idő megnyúlását okozhatja. A kezelés 6 hónapon túl is biztonságosnak bizonyult, azonban a makrolid rezisztencia növekedésével számolni kell.

Ajánlás27
Inhalatív kortikoszteroid hosszú távú adása (elsősorban hosszú hatású béta-agonistával kombináltan) vagy orális montelukast javasolható recidív reverzibilis bronchospazmus, különösen atopiás egyénekben, illetve a köpet vagy BAL magas eosinophil száma esetén. Az aktuális asztma kezelési útmutatók irányadók. (D) [5]
A szisztémás kortikoszteroidok hosszú távú alkalmazása általánosságban nem javasolt CF-ben (kivéve bronchopulmonális aspergillosis). Az ICS-ek növelhetik az NTM-fertőzés kockázatát.

Az alábbi esetekben azonban megfontolandó adásuk:
– súlyos, kezelhetetlen bronchospazmus/súlyos kislégúti betegség,
– végstádiumú tüdőbetegség. [5]
A kortikoszteroidok hosszú távú használata esetén a mellékhatások felismerésére törekedni kell, különös tekintettel a CF-hez társuló diabéteszre, növekedési elmaradásra és a hypertensióra. [5]
A szisztémás kortikoszteroidok ajánlott dózisa:
Per os adagolás: Prednisolon 1x2 mg/ttkg/nap, max. 40 mg (vagy ezzel egyenértékű dexamethason) 2–3 hétig, leépítés a klinikai választól függően, de minél hamarabb.
I.v. lökésterápia: Methylprednisolon 10 mg/ttkg/nap (max. 1 g/nap) i.v. infúzióban 3 napig, majd hetente/havonta ismételt dózisok. [5]

Váladékoldás

Ajánlás28
6 éves életkor felett rekombináns humán dezoxiribonukleáz rendszeres alkalmazása egyértelműen javasolt (2,5 mg 1-szer naponta, külön porlasztófejjel, kompresszoros porlasztással inhalálva). (A) [5, 6]
Nyákdugók következtében kialakuló perzisztáló köhögés esetén nem rutinszerűen, de 2 éves életkor felett is alkalmazható.
A gennyes légúti váladék viszkozitását az elpusztult fehérvérsejtek magállományából felszabaduló dezoxiribonukleinsav fokozza. A rekombináns humán dezoxiribonukleáz hidrolizálja a légúti váladékban előforduló neutrophil eredetű extracelluláris DNS-t, ezáltal csökkenti a köpet viszkozitását.

Tanulmányok igazolják, hogy a rendszeres dornase alfa inhaláció hatására javulnak a légzésfunkciós értékek (FEV1 5–8%) és a betegség súlyosságától függetlenül csökken a pulmonalis exacerbációk száma. A terápia kedvező hatásai a dornase alfa inhaláció felfüggesztésével megszűnnek.
Alkalmazásának időzítése egyéni, a reggeli vagy az esti inhalációjának hatásossága között nincs lényeges különbség. A légúttisztító technikák alkalmazása előtt inhalálva (a legjobb eredménnyel 30 perccel előtte) azonban kedvezőbb hatásúnak bizonyult, mint azt követően. Rendkívül biztonságos szer, nem kell leállítani haemoptoe, vagy PTX esetén sem. Mellékhatása rekedt hang, esetenként kiütés lehet.

Ajánlás29

Hipertóniás sóoldat (3–7%) inhalációja a CF-betegek minden korcsoportjában javasolt a légutak rendszeres tisztítása és az exacerbációk megelőzése érdekében. (A) [37, 38]

Ajánlás30

Hipertóniás sóoldat inhalálása fizioterápiás kezelés előtt és bronchodilatátor után alkalmazandó. (B) [37]

Hipertóniás (3–7%) sóoldat inhalációja a légutak felszíni folyadékfilmréteg fokozásán és a légúti váladék reológiai tulajdonságain keresztül növeli a mukociliáris clearancet a károsodott légutakban.
3–6 éves CF-es gyermekekben végzett double-blind RCT-vizsgálatban 48 héten át rendszeresen alkalmazott 7%-os hipertóniás sóoldat inhalációja a tüdőben kevesebb szerkezeti károsodást mutatott, a légzésfunkció javult azonos időtartamú fiziológiás sóoldat inhalációjával összehasonlítva. Az életminőség javult, a pulmonális exacerbációk száma csökkent. Bronchodilatátort követően alkalmazott 3–7%-os sóoldat inhalációja olcsó, minden korcsoportban biztonsággal adható és nem növeli az infekciók kockázatát.
A 7%-os sóoldat inhalációja különösen kisgyermekekben nehezen tolerálható. Hipertóniás (7%) sóoldat inhalációt követően, megelőzően adott bronchodilatátor ellenére kialakuló jelentős bronchospazmus (FEV1-csökkenés 10–15%) esetén vagy kisgyermekekben 3%-os sóoldat adható. A sóoldat koncentrációja 3%-tól 7%-ig emelhető. Tenyésztési célra indukált köpetminta vételére is kiválóan alkalmas.
Nem önthető össze más gyógyszerrel, ezért külön porlasztófejjel használandó. Elősegíti a mukociliáris clearance-t, indukálja a köpetürítést, felhígítja a légúti felszíni folyadékban lévő káros mediátorokat, csökkenti a légúti obstrukciót, javítja a légúttisztító technikák hatékonyságát, de ritkán hörgőgörcsöt okozhat.
Mannitol száraz por inhalációja a légutak rendszeres tisztítására alkalmazható olyan 18 éves és annál idősebb felnőttekben, akik a hipertóniás (3–7%) sóoldat inhalációt nem tolerálják.
A mannitol száraz por ozmotikus hatása révén fokozza a mukociliáris clearance-t és a köhögést, helyreállítja a légutak nyálkahártyájának felszínén a folyadékfilmréteget. Egy 26 hetes RCT-vizsgálatban CF-betegekben 400 mg mannitol száraz por inhaláció naponta kétszeri alkalmazásakor a 6. héttől javult a légzésfunkció (FEV1 javulás >100 ml) a kontrollcsoporthoz képest. 6–17 éves CF-es gyermekekben végzett randomizált multicenter vizsgálat 400 mg mannitol száraz por inhaláció naponta kétszeri alkalmazásakor a légzésfunkcióban szignifikáns javulást írt le, mely független volt az életkortól, a betegség súlyosságától, valamint a dornase alfa inhaláció használattól.
A mannitol por zselatin kapszulából speciális inhalátorral lélegezhető be. 15 perccel korábban hörgőtágító gyógyszerelést kell alkalmazni. A mannitolt harmadik vonalnak kell tekinteni azok számára, aki a hipertóniás sóoldatra vagy az RhDNase-ra nem reagálnak.
Adagolása: naponta 2x400 mg (2x10 kapszula) inhalációja. Hatása nagyon egyéni, a betegek 25%-a a salbutamol premedikáció ellenére sem tolerálható bronchospazmusszal reagál.
Hipertóniás sóoldat- vagy mannitolinhaláció kiváltotta bronchospazmus megelőzése céljából a beadás előtt bronchodilatátor (2–4 puff salbutamol 100 mcg/puff) használata javasolt.
Az első hipertóniás sóoldattal való inhalálás, az első mannitol inhalációs por beadása centrumban történjen. Az első adag belélegzése előtt és után a bronchiális hiperreaktivitás megítélésére fizikális vizsgálat, oxigénszaturáció-mérés, a légzésfunkció végzésére képes betegekben spirometria végzése javasolt.
Az orálisan alkalmazott N-acetil-cisztein légúti váladékoldó hatására nem áll rendelkezésre kellő bizonyíték.

Oxigénterápia, neminvazív légzéstámogatás (NIV)

Ajánlás31

Minden exacerbáció miatt hospitalizált CF-es gyermek esetében az első vagy második éjszakán folyamatos oxigénszaturáció-monitorizálást kell végezni, és szükség esetén oxigénterápiát beállítani. (A) [6, 39]

Jó állapotú CF-betegek esetén ritka, hogy oxigénterápiát igényeljenek, akár exacerbáció során. Azonban előrehaladott tüdőbetegségben (FEV1<50%) az exacerbáció során jelentkező oxigénigény előfordulhat. Exacerbáció esetén oxigénterápia beállítása szükséges, amennyiben az oxigénszaturáció értéke 90% vagy az alatti az alvásidő legalább 5%-ában. Az oxigén adása az esetek nagy részében alacsony áramlású rendszeren (orrkanül, maszk) keresztül történik. Exacerbációt követően, a hazabocsátás előtt a folyamatos éjszakai monitorozást meg kell ismételni, és amennyiben a szaturáció továbbra sem rendeződött, a betegnek otthoni oxigénszupplementációról kell gondoskodni.
Tartós éjszakai oxigénterápiát igénylő beteg esetében az oxigenizációs paraméterek mellett a ventiláció vizsgálata is szükséges, hogy az esetleges társuló hiperkapnia felismerésre kerüljön. A tartós NIV jótékony hatása az oxigénterápiával szemben a hiperkapnia mérséklése.

12. CFTR modulátor kezelés

Ajánlás32
A CFTR modulátor terápia mellett a beteg bázisterápiájának elhagyása nem ajánlott, a lehetséges gyógyszerkölcsönhatások feltérképezése a terápia megkezdését követően feltétlenül szükséges. A CFTR modulátor terápiával kölcsönhatást mutató szerek esetén a dózis felülvizsgálata szükséges az alkalmazási leirat alapján. (D) [40, 41]
A variáns specifikus terápia (VST) egy új hatásmechanizmussal oki kezelés lehetőségét biztosító gyógyszercsoport a CF kezelésében, amelynek CFTR modulátorai az első szerek, amelyek engedélyt kaptak az alapvető hiba kezelésére. A VST nagyobb CFTR mennyiséget és/vagy funkciót eredményez. A szerek kötődnek minden sejthez, melyekben a CFTR jelen van, ezáltal hatásukat több szerven is kifejtik. Magyarországon 2021 óta a kettős és a hármas kombinációjú CFTR modulátor terápia alkalmazott. A CFTR modulátor terápiák bevezetésének köszönhetően, az arra alkalmas genetikával rendelkező betegekben a BMI emelkedése, a légzésfunkció javulása/stagnálása, a légúti váladék csökkenése, az exacerbációk számának csökkenése, a fertilitás javulása várható. CFTR modulátor terápia a vonatkozó alkalmazási előiratok szerint szervtranszplantáción átesett betegben jelenleg nem alkalmazható.

Lumakaftor/ivacaftor kettős kombinációs terápia

Ajánlás33
A lumacaftor/ivacaftor Phe508del homozygota betegeknél 1 éves kor felett alkalmazható az alkalmazási előiratnak megfelelően. (D) [40]

Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor hármas kombinációjú terápia

Ajánlás34
Az ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor és az ivacaftor Phe508del homozigóta és heterozigóta (Phe508del mellett egyéb CFTR gén mutáció) betegeknek 2 év fölött javasolt, amennyiben a betegnél nincs ellenjavallat. (D) [40]
A kettős és hármas kombinációjú CFTR modulátor terápia adagolásával, mellékhatásaival, azok kezelésével és jelentésével, illetve a gyógyszer-interakciókkal kapcsolatban az alkalmazási előiratban foglaltaknak megfelelően kell eljárni.
A jelenleg rendelkezésre álló evidencia alapján a kettős és hármas kombinációjú CFTR modulátor terápia mellett a bázisterápia (inhaláció, mucolitikum, antibiotikum, pankreász enzimpótlás) folytatása szükséges, az adagolások és dózisok módosítása egyénre szabottan történjen.

Vizsgálatok a kettős és hármas kombinációjú CFTR modulátor terápia megkezdése előtt és a terápia alkalmazása mellett
A kezelés bevezetésekor 1 hét kórházi megfigyelés indokolt. Ettől el lehet tekinteni 2–11 éves kor alatt, amennyiben a betegnek légúti tünetei nincsenek.

Terápia bevezetése előtt elvégzendő vizsgálatok:
– verejték kloridion-koncentráció mérés,
– laborvizsgálat [vérkép, ionok, transzaminázok, serum bilirubin (össz, direkt), albumin, alvadási faktorok/INR],
– szemészeti vizsgálat (cataracta kiszűrése),
– hasi ultrahang (lehetőség szerint elasztográfiával kiegészítve),

– mellkasröntgen/CT/MRI,
– légzésfunkció/pletizmográfia (amennyiben a beteg életkora ezt lehetővé teszi).

Terápia monitorozása során javasolt vizsgálatok:
– verejték kloridion-koncentráció mérés 6 hónap múlva, majd évente,
– májfunkció [transzaminázok, serum bilirubin (össz, direkt), albumin, alvadási faktorok/INR] vizsgálat egy héttel és egy hónappal, majd 3 hónappal az indítást követően, utána az első évben 3 havonta, majd 6 havonta,
– szemészeti vizsgálat (cataracta kiszűrése) évente,
– hasi ultrahang évente (lehetőség szerint elasztográfiával kiegészítve),
– mellkasröntgen/CT/MRI két-három évente,
– légzésfunkció/pletizmográfia (amennyiben a beteg életkora ezt lehetővé teszi) 3 havonta.

Delfi módszertannal készült klinikai konszenzus állítások a CFTRm terápiákkal kapcsolatban [53]
1. A CF-nek megfelelő klinikum esetén a CFTR gén azon változatai tekintendők betegséget okozónak, amelyeket a cftr2 program CF-et, vagy legalább változó klinikai következményt okozóként jellemez.
2. CFTRm terápiát meg kell előzze a CFTR gén molekuláris diagnosztikai vizsgálata.
3. Epidemiológiai vagy laboratóriumi bizonyítékok hiányában a CFTR génvariációkat bizonytalan klinikai jelentőségűnek kell tekinteni.
4. A 2 éves és idősebb CF-es beteg egy vagy két F508del variánssal ETI kezelésben részesülhet.
5. Az F508del génvariánsra homozigóta CF-ben szenvedő, 1–2 éves gyermekeknek kettős modulátor terápiát (Lumacaftor-ivakaftor) kell ajánlani.
6. A CF-ben szenvedő gyermekek szüleinek/gondozóinak a kezelés megkezdése előtt tisztában kell lenniük a variáns specifikus terápia (VST) hatásossági adataival és biztonságossági profiljával (lásd melléklet).
7. A kezelés megkezdése előtt a CF-es betegnek és családjának részletes megbeszélést kell folytatnia a CF-teammel, felvázolva a CFTR modulátor terápia hatását, írásos információkkal alátámasztva.
8. A CFTR modulátor terápia megkezdése előtt át kell tekinteni a beteg gyógyszerelését és össze kell vetni a lehetséges gyógyszerkölcsönhatásokra vonatkozó információkkal.
9. A betegeket a CFTR modulátor kezelés megkezdése után legalább 3 havonta kontrollálni kell az előrehaladás nyomon követése és a mellékhatások szűrése érdekében.
10. A gyógyszertári adatok alapján nyomon kell követni a terápia betartását.
11. A VST megkezdése előtt és a VST elkezdése után a páciensnek a fizioterápiás csapattal együttműködve módosítania és optimalizálnia kell a légúti tisztítási technikát.
12. A VST indításakor a CFRD vezetését egyénileg felül kell vizsgálni és ki kell igazítani, figyelembe véve a klinikai és tápláltsági állapotot.
13. A VST során továbbra is rendszeresen ellenőrizni kell a tápláltsági állapotot és az étrendi bevitelt a változó energiaigénynek megfelelően.
14. A CF teamnek ismernie kell a VST széles körű pszichológiai hatásait, és szükség szerint fel kell készíteniük, tanácsot kell adniuk és támogatniuk kell a pácienst és gondozóit, szükség esetén bevonva a CF pszichológusát.
15. A depresszió és a szorongás tüneteit a VST előtt és legkésőbb 3 hónappal a kezdés után értékelni kell.
16. CF-ben szenvedő nőknél a VST elkezdése előtt újra kell értékelni a fogamzásgátlást és a termékenységet, és megfelelő tanácsadást kell biztosítani.
17. A VST terhesség alatti alkalmazására vonatkozó döntésnek mérlegelnie kell a kezelés felfüggesztése esetén az anya egészségére gyakorolt kockázatot, valamint a magzat biztonságosságára vonatkozó adatok hiányát.
18. A szoptatást tervező VST-vel kezelt nőket tájékoztatni kell a szoptatás alatti biztonságosságra vonatkozó adatok hiányáról.
19. A modulátorterápiára nem egyértelműen reagáló páciens és CFTR génvariáns(ok) esetében fel kell ajánlani, hogy utalják be egy olyan központba, amely képes a CFTR-válasz ex vivo vizsgálatára (organoid), hogy esetleg egyénre szabott kezelési tervet dolgozzanak ki, beleértve a modulátor terápiákat is.
20. Minden modulátor terápiában nem részesíthető CFTR génvariánssal rendelkező CF-betegnek továbbra is magas színvonalú CF-specialista multidiszciplináris ellátásban kell részesülnie egy speciális vagy akkreditált CF-központban.
21. Fontos, hogy a CF-es betegek tájékoztatást kapjanak a klinikai vizsgálatokról, és támogatást kapjanak a vizsgálatokban való részvételhez.

13. Nem gyógyszeres kezelés, fizioterápia

Ajánlás35
A légúttisztító/váladékürítő technikák rendszeres alkalmazása minden CF-betegnek javasolt a légúti váladék hatékony kiürítése, a légzésfunkció fenntartása és a jobb életminőség elérése érdekében. (C) [42, 43]

Ajánlás36
A mellkasi fizioterápia oktatását a diagnózis megállapítása után azonnal meg kell kezdeni, és a gyakorlatokat egyénre szabottan, naponta legalább kétszer, minimálisan 10–15 percig, egész életen át folyamatosan végezni kell. (C) [42]

Ajánlás37
A légutakat tisztító fizikális eljárásokat előzze meg a váladékoldó és hörgőtágító inhaláció. (C) [43]
A mellkasi fizioterápia a fenntartó terápia nélkülözhetetlen eleme, célja a jó fizikális és pulmonális állapot elérése, megtartása, a légúti váladék kiürítésének elősegítése, a gázcsere és a légzésmechanika javítása. Az egyik legfontosabb, de időigényes, sokszor nehezen tolerálható terápia a betegek számára. Hatékonysága fizikai aktivitással kiegészítve jelentősen nő.
A légúttisztító/váladékürítő technikák rendszeres alkalmazása minden CF-betegnek javasolt a légúti váladék hatékony kiürítése, a légzésfunkció fenntartása és a jobb életminőség elérése érdekében.
A légúttisztító technikák közül a beteg által választott és önállóan végezhető technikák javítják a beteg együttműködési készségét a kezelésben. Kevés bizonyíték támasztja alá az egyik technika használatának előnyét a másikkal szemben.

Légúttisztító technikák és eszközök

Pozitív kilégzési nyomás (PEP)
A kilégzés során alkalmazott pozitív nyomás segíti a bronchopulmonalis váladék mobilizálását, megnöveli átmenetileg az FRC-t, bekapcsolja a collaterális ventilációt így a korábban obstrukciótól elzárt légutakat újra visszakapcsolhatja a ventilációba. A nyomás megemelése ezen túl megakadályozza a légúti kollapszust. Az alaptechnika során 10–20, nagy nyomású technika során akár 40–100 vízcm-es (HiPEP) kilégzési nyomás generálódik.
Amikor a CF-betegnél felmerül a légúttisztítás bevezetése, akkor a PEP is egy lehetséges opció, amennyiben a beteg képes követni az instrukciókat. Nincs elegendő bizonyíték a nagy HiPEP alkalmazásáról és elvetéséről sem.

Oszcillációs PEP (OPEP)
Az OPEP eszközök az ellenállás folyamatos változtatásával oszcilláló nyomás- és áramlásváltozásokat hoznak létre. Ez az oszcilláció – miközben a pozitív kilégzési nyomás nyitva tartja a légutakat – támogatja a mucociliáris clearance-t, a kilégzési áramlás rendszeres és gyors megszakításai csökkentik a köpet viszkoelasztikusságát.
Amikor a CF-betegnél felmerül a légúttisztítás bevezetése, akkor az OPEP is egy lehetséges opció, amennyiben a beteg képes követni az instrukciókat.

Indirekt oszcilláció – High Frequency Chest Wall oscillation (HFCWO)
Indirekt oszcilláció esetén az oszcillációs rezgés nem közvetlenül a légutakban hat, hanem a mellkasfalon keresztül. A HCFWO ezek közül a legismertebb eszköz. A kompresszor állítható intenzitással és frekvenciával (5–25 Hz) rázza a betegen lévő mellényt segítve a váladék mobilizálódását. Nincs különbség az egyes oszcillációt generáló eszközök hatásossága között. Fertőzéses exacerbáció esetén nem javasolt.
Amikor a CF-betegnél felmerül a légúttisztítás bevezetése, akkor a HFCWO is egy lehetséges opció. Figyelembe véve az árát, különösképpen abból a szempontból, hogy erről sem igazolódott, hogy hatékonyabb lenne a többi légúttisztító technikánál vagy eszköznél, emiatt az eszköz használatának ajánlása erősen megfontolandó.

Autogén drenázs (AD)
Az AD egy kontrollált légzés technika a perifériás váladék mobilizálására és transzportjára a centrális légutak felé. A kilégzési áramlás van olyan erős, hogy mobilizálja a váladékot, de még nem eredményez légúti kompressziót. Az AD kombinálható bármely pozícióval, a regionális ventiláció fokozásáért. Mint a legkíméletesebb technika, így PTX, vagy haemoptoe után, a stabilizálódott állapotban ez az első, választható légúttisztító eljárás. Csecsemőkorban a terapeuta

manuális kompressziókkal vezetheti, valósíthatja meg az AD légzéstechnikáját, amit asszisztált autogén drenázsnak (AAD) nevezünk.
Amikor a CF-betegnél felmerül a légúttisztítás bevezetése, akkor az AD is egy lehetséges opció, amennyiben a beteg képes követni az instrukciókat. 8 éves kor alatt nem kezdhető. Az AD van olyan hatékony, mint más légúttisztító eljárások. Az AD megfontolandó légúti hiper-reaktivitást mutató betegeknél.

Aktív ciklusos légzés (ACBT)
Az aktív ciklusos légzés 3 komponense a nyugalmi légzés, a mellkas tágítás és a FET (huff). A mellkas tágítás orron át történő maximális belégzést, rövid légzésszünetet, majd passzív, nem erőltetett kilégzést jelent. A FET nyitott glottissal történik különböző tüdő volumeneknél, egy, vagy két ismétléssel, utóbbi esetén egy nyugalmi légzést közbe iktatva. Az ACBT kombinálható pozicionálással. Amikor a CF-betegnél felmerül a légúttisztítás bevezetése, akkor az ACBT is egy lehetséges opció, amennyiben a beteg képes követni az instrukciókat.

Hagyományos mellkasfizioterápia
A hagyományos mellkasfizioterápia volt az első, CF-ben alkalmazott légúttisztítás, melyet még ma is használunk, különösen aktív technikákra alkalmatlan betegeknél. Tartalmazza a posturalis drenázst, mellkas ütögetést, manuális kompressziót, rázást. Általában más légúttisztító technikákkal kombinálva alkalmazzuk (PEP, ACBT).
A hagyományos posturalis drenázs tartalmazott fejjel lefele döntött helyzeteket, de kiderült, hogy ezekben a helyzetekben súlyosbodik a gastrooesophagialis reflux és az aspiráció kockázata, így ma, a módosított posturalis drenázs már csak legfeljebb vízszintes pozíciókat alkalmaz.
A módosított PD és az ütögetés, mint kiegészítő terápiák szóba jöhetnek és megfontolandók a sok váladékkal, vagy bullával bíró betegeknél, illetve amikor a tüdőnek egy adott részén található nagyobb mennyiségű váladék. A módosított PD és az ütögetés, mint kiegészítő terápiák szóba jöhetnek és megfontolandók azoknál a betegeknél, akik állapotukból, életkorukból, vagy más okból kifolyólag alkalmatlanok az önálló aktív terápiák végzésére.
Csecsemőkön és kisdedeken a fejjel lefele döntött helyzetet kerülni kell a posturális drenázs végzésekor és a mellkas ütögetése során, mivel refluxot és az oxigén szaturáció esését okozhatja.

Intrapulmonális percussive ventiláció (IPV)
Az IPV egy mechanikus légúttisztító eszköz, mely rövid és gyors légáramlási 'ütésekkel' a mellkas belső rázását és belégzési nyomást hoz létre. Ezt a pulzáló légáramlást a beteg spontán légzéséhez adja hozzá. A kilégzés alatt ez az eszköz által generált áramlási minta, pozitív nyomást hoz létre a légutakon belül.
Amikor a CF-betegnél felmerül a légúttisztítás bevezetése, akkor az IPV is egy lehetséges opció enyhe és mérsékelten súlyos CF-betegeknél.

<u>Életkoronként végzendő légúttisztító eljárások:</u>
– csecsemő- és kisdedkor: hagyományos mellkas fizioterápia (mellkas ütögetés – klopfolás különböző testhelyzetben (posturalis drenázs), manuális kompresszió; légzési játékok (Bubble PEP); PEP; oszcillációs PEP, asszisztált autogén drenázs; mellkasi vibráció; kornak megfelelő fizikai aktivitás,
– 3–4 éves kortól: az előzőken túl, forszírozott kilégzések, ACBT, rázó mellény (Vest),
– 8 éves kortól: előzőek kombinálása, még több fizikai aktivitással; autogén drenázs,
– felnőtteknek: minden eddigi, de döntő részben az aktív technikák.

A beteg rendszeres ellenőrzése során, életkoronként a fizioterápia módosítása válhat szükségessé. A kiürülő váladék mennyisége és a FEV_1 növekedése szempontjából előnyösebb a különböző technikák kombinálása, mint a hagyományos mellkas fizioterápia önmagában.

Ajánlás38
CF-beteg csecsemők akut rosszabbodásának kezelésében naponta, rutinszerűen végzett mellkasütögetés és posturális drenázs javasolt. (B) [42]
A mellkas ütögetése és posturális drenázs hatására, valamint hörgőtágító egyidejű alkalmazásával a légzési munka és pulmonális ellenállás csökken, mialatt a perc-ventiláció változatlan marad.

<u>A fizioterápia és a gyógyszer-inhaláció összehangolásának lehetőségei és sorrendje</u>
– dezoxiribonukleáz inhalálás legalább 30 perccel a fizioterápia előtt,
– hörgőtágító gyógyszerelés 10–15 perccel a fizioterápia előtt, ha szükséges,

– N-acetil-cisztein a hörgőtágító után közvetlenül, vagy azzal együtt,
– hipertóniás sóoldat inhalálása a fizioterápia előtt közvetlenül,
– expektoráció,
– antibiotikum, szteroid inhalálás a fizioterápia után.

Ritkán előforduló hörgőgörcs általában azonnal fellép az antibiotikum-inhalációkor, ami inhalatív bronchodilatátor vagy kortikoszteroid alkalmazásával megelőzhető. A hörgőgörcs észlelése és elhárítása érdekében antibiotikum és hipertóniás sóoldat első adagjának belégzését kórházban javasolt végezni.

CF kezelésében az otthoni terápiás program (légúttisztítás, gyógyszerelés, táplálkozási tanácsok, fizikai aktivitás) pontos betartása és a beteg ragaszkodása az orvosi előírásokhoz növeli az életkilátásokat.

14. Noninvazív lélegeztetés

Az átmeneti (fizioterápia során vagy exacerbációban), illetve tartósan, jellemzően alvásban használt NIV terápia jótékony hatásai az utóbbi évtizedben igazolást nyertek.

NIV jótékony hatása CF-ben

1. NIV használat javítja a váladék clearance-t, javítja a légzési gyógytorna hatékonyságát

– emeli a funkcionális reziduális kapacitást, javítja a tüdő compliance-t és csökkenti a légzési munkát – fizioterápia hatékonysága javul,
– a nyomáskülönbség mobilizálja a váladékot,
– használatával mérhető módon csökken a tüdő inhomogenitása (kevesebb nyákdugó és gyulladás),
– növeli a be- és kilégzési izmok erejét,
– használat szerepel a nemzetközi fizioterápiás ajánlásokban CF-betegek számára.

2. Átmeneti NIV használat javasolt exacerbáció során és tartósan az exacerbációt követő időszakban

– exacerbáció során NIV használat mellett a légzésfunkció gyorsabban javul és magasabb értéket ér el, mint NIV használat nélkül,
– csökkenti az éjszakai és terhelés során jelentkező oxigénigényt, javítja az izomerőt és csökkenti a nappali dyspnoe-t,
– hiperkapniával társuló légzési elégtelenség esetén NIV használatakor a betegek több mint felében az invazív légzéstámogatás elkerülhető,
– exacerbációt követően szén-dioxid szint hetekig magas maradhat, NIV használat mellett szén-dioxid szint rapidan rendeződik.

3. Tartós NIV használat jelentősen csökkenti a légzési munkát, a légzésszámot, javítja a terhelhetőséget, súlynövekedéshez vezet és lassítja a progressziót

ACFLD (Advanced CF Lung Disease) esetén évente komplex alvásvizsgálat (poliszomnográfia) elvégzése ajánlott NIV szükségességének megítélésére.

ACFLD tünetei, illetve tüdőbetegséget rontó rizikófaktorok:

– gyakori exacerbációk,
– a FEV1-ben tapasztalt gyors ütemű csökkenés,
– oxigénigény alvás közben vagy testedzésnél,
– romló tápláltsági szint, fogyás szupplementáció ellenére,
– fertőzés nehezen kezelhető organizmusokkal,
– CF-related DM,
– légmell,
– vérköpés.

Előrehaladott tüdőbetegség esetén a kompenzáció fenntartása a gyermekek részéről nagy energia befektetést igényel, amely hozzájárul a cachexia kialakulásához és jelentősen rontja az életminőséget. Az fokozott használat miatt a bordaközi és hasi izmok kifáradnak, majd atrofizálnak és így romlik a köhögés hatékonysága, csökken az expektoráció. Korábbi tanulmányok kimutatták, hogy amikor egy CF-beteg légzésfunkciója 50% alá csökkent, a légzési munka minimum a négyszeresével nő. Ez egy 30%-os forszírozott korai kilégzési volumennel (FEV1) élő, transzplantációs listán lévő beteg esetében akár húszszorosára is növekedhet. A kompenzációs mechanizmusok miatt a gyermekek alvásmintázata megváltozik, lerövidül vagy akár el is tűnik a REM fázis, gyakoriakká válnak a mikroébredések, az éjszaka

folyamán a gyermekek vitális paramétereit magas légzésszám és tachycardia jellemzi. A nemzetközi ajánlások szerint 80% alatti FEV1 érték esetében már évente érdemes alvásvizsgálatot végezni és amennyiben alvászavar igazolódik, éjszakai NIV terápia beállítása javasolt. A NIV beállításával éjszaka csökken a légzési munka, az alvás pihentetőbbé válik, a gyermekek súlya növekedésnek indul. A CF az egyik olyan NIV indikáció, amikor nem szükséges megvárni az éjszakai hipoxia és hiperkapnia megjelenését – a REM fázis hiánya, az éjszakai tachycardia és tachypnoe a NIV bevezetésének már indikációja. A tartós éjszakai NIV terápia javítja a váladékmobilizációt, csökkenti az exacerbációk számát, illetve csökkenti exacerbáció esetén a kórházban eltöltött napok számát. Korábbi tanulmányok szerint a tartós éjszakai NIV terápia a tartós éjszakai oxigén szupplemetációhoz képest javítja a túlélést és jelentősen csökkenti a hospitalizációt. NIV terápia bevezetése kiegészíthető váladékeliminációt segítő eszközzel (köhögtetőgép), amely nagyban elősegíti a váladék hatékony expektorációját. NIV terápia egyetlen abszolút kontraindikációja az aktuálisan zajló, illetve gyakran recidíváló légmell.

Ajánlás39

CF-betegek NIV beállítása arra akkreditált, intenzív osztállyal és CF-betegek kezelésében nagy tapasztalattal rendelkező otthoni lélegeztetési centrumban javasolt. (D) [39, 43]

15. Sürgősségi állapotok, haemoptysis, pneumothorax

Haemoptysis

Ajánlás40

Súlyos haemoptysist kísérő instabil kardiorespiratórikus állapot esetén szelektív bronchiális angiográfia és artéria bronchiális embolizáció indokolt. (C) [5, 10, 44, 45]

Cisztás fibrózisban véres, vércsíkos köpet a krónikus infekció miatt gyakran előfordul. Forrása a hypertrophias, kanyargós bronchiális artériák. CF-betegeknél a haemoptysis kockázata előhaladt tüdőfolyamat, *Staphylococcus aureus* kolonizáció, portális hypertenzió, májcirrózis fennállásakor magasabb. A beteg rémült, valamely oldali gurgulázó érzésre panaszkodik, ami a vérzés helyére utalhat.

Súlyosnak tekintjük a hemoptysist, amennyiben 24 órán belül 250 ml-t meghaladó vérmennyiség ürül a légutakba.

Vizsgálatok haemoptoe esetén

– vérkép (hemoglobin, thrombocyta),
– véralvadási laboratóriumi vizsgálatok,
– vércsoport meghatározás, vérkeresés,
– köpet tenyésztés,
– mellkasröntgen.

Kis mennyiségű vér megjelenése a köpetben a beteg megnyugtatását követően pulmonális exacerbációként kezelendő, a kolonizációnak megfelelő (*Staphylococcus aureus*-t lefedő) antibiotikum-kezeléssel, a váladékürítő technikák folytatásával.

Mérsékelt súlyosságú haemoptysis (5–250 ml vér/nap) felléptekor nyugalom, a vérzés oldalára fektetés, köhögéscsillapítás, a váladékürítés minimalizálása javasolt.

Súlyos vérzés esetén pozicionálás, az oxigenizáció biztosítása, transzfúzió, az alvadási zavar korrekciója, parenterális antibiotikum-kezelés, vérzéscsillapítás szükséges. Non-szteroid gyulladáscsökkentő adása kontraindikált. Fizioterápia a vérzés megállása után kezdhető el.

Vérzéscsillapítás lehetőségei

– etamszilát per os 125–250 mg vagy parentarálisan 125–250 mg,
– tranexámsav per os 15–25 mg/kg vagy perenterálisan 10 mg/kg,
– neminvazív lélegeztetés,
– artéria bronchiális embolizáció,
– bronchoszkópia (hideg só, ballonos hörgőlezárás),
– műtéti reszekció.

Pneumothorax (PTX)

Ajánlás41

A CF-beteg inhalációs kezelése pneumothorax esetén is folytatható. (C) [5, 10, 45, 46]

Éles mellkasi fájdalom, mellkasi diszkomfort, nehézlégzés, fulladás veti fel pneumothorax gyanúját. Az esetek többségében előrehaladt tüdőfolyamatra utal. Fizikális vizsgálat során az érintett oldalon gyengült légzést, csökkent pectoral fremitust, dobos kopogtatási hangot észlelünk, a folyamat kiterjedését mellkasröntgen vizsgálat mutatja. A mellűri drenázs helyének optimális meghatározásához, különösen visszatérő PTX esetén mellkas CT vizsgálat szükségessé válhat.

Klinikai tünetet, légzészavart nem okozó légmell intervenciót nem igényel, intermittáló oxigén kezelés mellett spontán gyógyulhat. Tenziós PTX esetén sürgősséggel tű beszúrásával csökkenthető a túlnyomás.

Teendők jelentős PTX, légzészavar esetén

- pulzoximetria, vérgáz monitorozás,
- mellűri drenázs, szívás,
- fájdalomcsillapítás,
- parenterális antibiotikum-kezelés,
- óvatos fizioterápia,
- pozitív nyomású lélegeztetés kontraindikált (amennyiben a beteg tartósan használ otthonában NIV terápiát, annak használatát fel kell függeszteni a PTX gyógyulásáig),
- folyadékegyensúly biztosítása, obstipáció megelőzése.

Amennyiben a mellűri szívás három nap után sem eredményez kitapadást, sebészeti konzílium javasolt. Kémiai pleurodézis kerülendő, későbbi transzplantáció ellenjavallatát jelentheti. A szívódrénen saját vér vagy savó mellűrbe injektálásával a pleura lemezek kitapadhatnak, ami a későbbi tüdőátültetést nem befolyásolja. Amennyiben a saját savós eljárás eredménytelen, javasolt a tüdőtranszplantációs teammel való konzultáció.

A pneumothorax gyógyulása után hat héttel végezhető légzésfunkciós vizsgálat.

Repülőgépes utazás is minimum hat hét után engedélyezhető.

Tartós NIV használat 6 hét után szoros kontroll mellett visszavezethető.

PTX után a CF-beteg nem búvárkodhat.

16. Bronchológiai beavatkozások

Ajánlás42

Jó állapotú CF-beteg rendszeres mikrobiológiai mintavételére bronchoszkópia nem javasolt. (A) [5, 10, 47, 48]

Cisztás fibrózis fennállásakor a bronchoszkópia, a bronchoalveoláris mosás (BAL) és a transzbronchiális tüdőbiopszia diagnosztikus és terápiás segítséget jelenthet. A vizsgálatok többsége fiberoszkóppal eredményesen elvégezhető, ritkán merev csöves technika indokolt.

Hörgővizsgálat indikációi

- mikrobiológiai diagnózis, alsó légúti kolonizáció, infekció kimutatása,
- atelectasia, perfúziós eltérés okának tisztázása, váladékdugók eltávolítása,
- terápia rezisztens légúti obstrukció anatómiai hátterének felderítése,
- tüdőátültetés után reguláris és soron kívüli bronchoszkópia, BAL és tüdőbiopszia,
- tüdővérzés lokalizációja, ritkán terápiája.

Mikrobiológiai diagnózis

CF-beteg minden ambuláns megjelenésekor, illetve állapotrosszabbodás esetén soron kívül, légúti mikrobiológiai mintavétel szükséges. Köhögtetéses garattampon, köpet, 3% NaCl inhaláció utáni indukált köpet az esetek többségében adekvát tenyésztési eredményeket biztosít. Célzott antimikróbás kezelés ellenére perzisztáló tünetek, képalkotó vizsgálatok során felmerülő, köpettel nem identifikált speciális kórokozók (atípusos mycobactériumok, gombák) gyanúja esetén alsó légúti bronchoszkópos mintavétel indokolt lehet. Lokalizált folyamat esetén célzottan, diffúz elváltozás esetén több helyről javasolt BAL-t végezni.

Atelectasia, perfúziós eltérés, ABPA
A konzervatív terápia (inhaláció, váladékoldó kezelés) ellenére fennálló patológiás folyamatot váladékdugó okozhatja, ami bronchoszkópiával, lokális acetilcisztein vagy dornáz-alfa öblítéssel eltávolítható.

Terápia rezisztens légúti obstrukció
Veleszületett vagy szerzett trachea és főhörgő szűkületek deríthetők fel.

Tüdőátültetés
Tüdőtranszplantációt követően rendszeres és soron kívüli bronchoszkópia, BAL, transzbronchiális biopszia szükséges a rejekciók és az infekciók korrekt diagnózisa céljából.

Tüdővérzés
Amennyiben felmerül tüdővérzés lokalizálásának igénye, fiberoszkópia javasolt, nagy mennyiségű vér eltávolítása csak merev csöves technikával lehetséges.

CF-BETEGEK GASZTROINTESZTINÁLIS, HEPATOLÓGIAI MANIFESZTÁCIÓINAK KEZELÉSE

1. Tápláltság, étrend, kalória bevitel

Tápláltsági állapot
A CF-betegek minden életkorban veszélyeztetettnek számítanak táplálási szempontból. Ezért a tápláltsági állapot rutinszerű és gyakori felmérése elengedhetetlen a betegség kimenetelének javításához. A tápláltsági állapot felmérésére hagyományosan antropometriai paramétereket használtak (újszülöttek és 2 évesnél fiatalabb gyermekek estében hossz- és súly-percentilis határértékeket, és BMI határértékeket 2 éves kor felett, illetve felnőttek esetében. A testsúlyra és testmagasságra vonatkozó nemzetközi standardokat az Egészségügyi Világszervezet teszi közzé (WHO). A tápláltsági állapot felmérésére és monitorozására szérum markerek és a testösszetétel mérésével kerülhet sor.

Ajánlás43
Minden beteg esetében javasolt a testsúly és testmagasság/testmagasság mérése, illetve a BMI monitorozása 3 havi rendszerességgel, továbbá a tápláltsági állapot éves felmérése vérvétel segítségével. (C) [49]
A következő, megfelelő tápláltsági állapotot kifejező referencia értékek használata javasolt:
– újszülöttek, csecsemők kisgyermekek ≤2 év: 0 SD (50 percentilis) életkor szerinti súly és magasság egészséges populációhoz viszonyítva,
– 2–18 éves gyermekek: 0 SD (50 percentilis) BMI egészséges populációhoz viszonyítva. A magasságot is figyelembe kell venni (SD/ percentilis változásai), mivel egy növekedésében visszamaradott gyermek is rendelkezhet normális BMI-vel. A magasság megítélésénél figyelembe kell venni a szülők magasságát is,
– felnőttek >18 év: BMI ≥22 kg/m^2 nők esetében és BMI≥ 23 kg/m^2 férfiak esetében.

Étrend, kalória bevitel
– Táplálás/táplálkozás
Szükséges a CF-ben jártas dietetikus által adott tanácsok egyénre szabása a beteg életkora, növekvő önállósága, klinikai állapota figyelembevételével, az önellátás elősegítésére. Minden CF-es gyermek családjának javasolt a táplálással kapcsolatos rendszeres felvilágosítása és oktatása, illetve a viselkedési tanácsadás az egészséges táplálási/evési magatartás fenntartása érdekében és a súlygyarapodás és növekedés elősegítésére. A gyermekek és serdülők táplálkozási szokásainak felülvizsgálatát legalább 3 havonta, felnőttek esetében 6 havonta érdemes felmérni, mely tartalmazza a táplálkozás terápiás javaslatokhoz való adherenciára vonatkozó kérdéseket is. Az újonnan diagnosztizált CF-es újszülötteknek kizárólagos anyatejes táplálás, amennyiben a szoptatás nem lehetséges, konvencionális tápszer adása javasolt. A hozzátáplálás megkezdése a nem CF-es csecsemőkkel azonos időpontban javasolt.
– Energia és makronutriensek
A CF-es egyéneknek az átlagosnál magasabb energiabevitelre lehet szüksége ahhoz, hogy gyermekkorban megfelelő növekedést, illetve felnőttkorban megfelelő tápláltsági állapotot érjenek el. Az európai irányelvek szerint a CF-es egyének javasolt energiabevitele az életkor, nem és testméretek szerinti„egészséges populáció"energiaszükségletének

120–150%-ának megfelelő. Az amerikai ajánlások hasonlóan magas célértékeket (az egészséges populáció energiaigényének 110–200%-a) határoznak meg a testsúly növelésének érdekében.

Ajánlás44
Javasolt az energiabevitel növelése a fiziológiás növekedés és kielégítő tápláltsági állapot elérésére, az elhízás kerülésével az életkor szerinti energiabeviteli célértékek használatával. (A) [50]

2. táblázat: Életkor szerinti energiabeviteli célértékek CF-ben [saját szerkesztés]

Életkor	Energia célérték	Részletek
Csecsemők és gyermekek ≤2 év	az egészséges kortársaknak ajánlott energiabevitel 110%–200%-a	Az ajánlott energiabevitelt úgy kell módosítani, hogy a beteg a normális testsúlyt és testhosszt / testmagasságot elérje (percentilis).
Gyermekek 2–18 év		Az ajánlott energiabevitelt úgy kell módosítani, hogy a beteg az adott életkorhoz (év) tartozó BMI célértéket (percentilis) elérje.
Felnőttek ≥18 év		Az ajánlott energiabevitelt úgy kell módosítani, hogy a BMI célértéket elérje.

– A fehérje és zsírbevitel egyensúlya

Az Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság (EFSA) lakosság számára ajánlott beviteli referenciaértéke (PRI) 0,83 g fehérje/ttkg/nap felnőttek esetében. A CF-es egyének fehérjeszükséglete valószínűleg az egészségesekénél magasabb, vagyis legalább 20%-kal magasabb makronutriens bevitel szükséges az esetükben, a más gyulladásos betegségben szenvedőkhöz hasonlóan.

A jelenlegi ajánlások szerint a CF-es gyermekek esetében a kalóriabevitel 35–40%-át zsírból, 20%-át fehérjéből és 40–45%-át cukorból ajánlott fedezni. A megfelelő energiaforrások biztosítása kiemelt jelentőségű a fehérjelebontás csökkentése érdekében, illetve a magas linolénsav forgalom kompenzálására. Jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő evidencia a CF-es betegek fehérjebevitelével kapcsolatos bizonyítékokon alapuló irányelvek megfogalmazásához; további vizsgálatok szükségesek a fehérje-küszöbértékek meghatározásához gyermekekben és felnőttekben.

2. Vitaminellátás, nyomelem- és sópótlás

A CF-es egyének só-, nátrium-, kalcium-, cink- és szelénszükséglete az átlagosnál magasabb lehet a fokozott verejtékezés, malabszorpció és a krónikus gyulladás következményeként.

<u>Nátrium</u>

– Csecsemők

Ajánlás45
Minden CF-es csecsemő számára rendszeres nátriumpótlás javasolt. (B) [49]

A legtöbb esetben az 1–2 mmol/ttkg/nap dózisú nátriumpótlás elégséges a hiány kiegyenlítésére, azonban többre is szükség lehet, maximális dózis 4 mmol/ttkg/nap. A konyhasó (nátrium-klorid) adagolása napközben kis adagokra osztva, vízben vagy tápszerben oldva javasolt.

– Idősebb gyermekek és felnőttek

Míg a feldolgozott élelmiszereket tartalmazó nyugati étkezési szokások megfelelő sóbevitelt biztosítanak a legtöbb idősebb gyermek és felnőtt számára, láz, fizikai aktivitás vagy meleg időjárás hatására nátriumhiány alakulhat ki.

A nátriumpótlás szükségességének felmérésére javasolt, a nemzetközi iránymutatás alapján, a frakcionált nátriumexkréció (FENa) használatát: a javasolt tartomány a 0,5–1,5%. A mindennapi klinikai gyakorlatban a vizelet nátrium/kreatinin arány használata egyszerűbb és jól korrelál a FENa-val (megfeleltethető értékek: 17–52 mmol/mmol). Amennyiben nátrium-pótlás válik szükségessé, sókapszulák, tabletták, porok adása javasolt napi többszöri alkalommal.

Kalcium

A napi kalciumbevitelnek el kell érnie az Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság által ajánlott beviteli referenciaértéket. Javasolt az egészséges kortársaknak ajánlott napi normál bevitel tartása.

3. táblázat: A napi kalciumbevitel Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság által ajánlott beviteli referenciaértékei. [saját szerkesztés]

Életkor	Táplálkozási referenciaérték
0–6 hónap	200 mg
7–11 hónap	280 mg
1–3 év	450 mg
4–10 év	800 mg
11–17 év	1150 mg
18–25 év	1000 mg
>25 év	950 mg

Vas

Ajánlás46

Javasolt minden CF-betegek esetében a szérum vas évenkénti meghatározása, illetve a vashiányos és krónikus gyulladással összefüggő vérszegénység elkülönítése. (B) [5, 49]

Vashiány esetén javasolt a fennálló gyulladás szanálása, és a pótlás megkezdése abban az esetben, ha a vashiány a gyulladás megszűnése után is fennáll.

Cink

A cinkhiány szempontjából veszélyeztetett egyénekben a cinkpótlás megkezdése szükséges (pl. növekedési elmaradás, fokozott fertőzéshajlam, késői szexuális érés, szemproblémák, anorexia).

4. táblázat: Cinkpótlás CF-es egyénekben [saját szerkesztés]

Életkor	Ajánlott mennyiség	Ajánlott időtartam
Veszélyeztetett csecsemők és 2 év alatti gyermekek	1 mg/kg/nap (max. 15 mg/nap)	6 hónap
Veszélyeztetett gyermekek (2–18 év)	15 mg/nap	6 hónap
Veszélyeztetett felnőttek (>18 év)	25 mg/nap	6 hónap

Egyéb (glutation, szelén)

Jelenleg nem áll rendelkezésre a glutation terápia hatékonyságát bizonyító tanulmány CF-ben, rutinszerű pótlás nem javasolt.

Zsíroldékony vitaminok

Ajánlás47

Ajánlott az egészséges, azonos korú egyének szérum normálértékének eléréséhez elegendő A-, E-, D-vitamin-pótlás és évente javasolt a szintmérés D-vitamin esetében (lehetőleg az alacsony napsütéses órákkal bíró hónapok után), illetve dózismódosítás után 3–6 hónappal. (C) [5, 49]

Ajánlás48

Javasolt az életkor, illetve rizikó szerinti rendszeres K1-vitamin-pótlás: csecsemőknek: 0,3–1,0 mg/nap, idősebb gyermekek és felnőttek esetében: 1–10 mg/nap. (C) [5, 49]

Vízoldékony vitaminok

A vízoldékony vitaminok hiánya (folsav, B12-vitamin, C-vitamin) ritka a komplikációktól mentes CF-ben. Azonban minden terhességet tervező nő esetében javasolt napi 400 µg folsav szedése az első trimeszter végéig a velőcsőzáródási rendellenességének megelőzése érdekében.

A mekónium ileusz miatti kiterjedt terminális ileum-reszekción átesett betegekben B12-vitamin-hiány alakulhat ki. Néhányuknál élethosszig tartó parenterális havi 100 mg dózisú B12-vitamin-pótlásra lehet szükség.

C-vitamin-pótlásra abban az esetben lehet szükség, ha a tartósan alacsony bevitel (különösen zöldségek, gyümölcsök) miatt fennáll a hiány kockázata. Ezekben az esetekben táplálkozási tanácsadás szükséges, és amennyiben továbbra is fennáll a vitaminhiány, a pótlás is indokolt.

5. táblázat: Vitaminokra vonatkozó ajánlások pankreász elégtelen CF-es betegekben [saját szerkesztés]

Vitamin	Pótlás	Szérum referencia értékek, ellenőrzés gyakorisága
Zsíroldékony vitaminok		
A-vitamin	A pótolt mennyiség a szérum értékektől és a pótlás formájától függ: **Retinol (prefromált):** – lassú kezdés – gyors dózisemelés a referencia tartomány eléréséig **Béta-karotin (provitamin):** – 1 mg/kg/nap felírandó dózis (maximum (50 mg(nap) 12 hétig – utána fenntartó dózis (maximum 10 mg/nap)	Laboratórium által meghatározott normálérték Évente; dózismódosítás után 3–6 hónappal, terhesség esetén
D-vitamin	A pótolt mennyiség a szérumértékektől függ, melyet a táplálkozás és a napozás befolyásol: – kolekalciferol (D3-vitamin) kezdő dózis – csecsemőknek 400 IU/nap (emelhető 1000 IU/nap-ig) – mindenki másnak 800 IU/nap (1–10 éves gyermekeknek emelhető 2000 IU/nap-ig, idősebbeknek 4000 IU/nap-ig) – fenntartó dózis: éves szérum értékhez igazítva, lehetőség szerint a sötét hónapok után mérve	Szérum 25 (OH) D-vitamin: minimum 20 ng/mL (50 nmol/L)
E-vitamin (tokoferol)	alfa-tokoferol dózis: 100–400 IU/nap 50 IU/nap csecsemőknek (<12 hónap) (1 mg=1,49 IU)	Plazma alfa-tokoferol/koleszterin arány > 5,4 mg/g Évente, 3–6 hónappal dózismódosítás után
K-vitamin	K1-vitamin – csecsemők: 0,3–1,0 mg/nap – idősebb gyermekek és felnőttek: 1–10 mg/nap	laboratóriumi meghatározás nem elérhető széles körben
Vízoldékony vitaminok		
Folsav	Terhesség tervezésétől és első trimeszterben: 400 µg/nap	
B12-vitamin	Pótlás lehet szükséges kiterjedt ileum rezekciót követően. Hiányállapot esetén: 100 mg/hónap, intramuscularis injekció.	
C-vitamin	Csak abban az esetben javasolt pótlás, ha nem megfelelő a bevitel.	

3. Pankreász enzimpótlás

Ajánlás49

A megtartott pankreász exokrin funkcióval rendelkező CF-betegek esetében javasolt a pankreász funkció éves vizsgálata székletelasztáz-mérés segítségével. Amennyiben negatív változás következik be a növekedésben, illetve tápláltsági állapotban, a széklet elasztáz-mérés ismétlése ajánlott. (C) [5, 49]

Ajánlás50

Ajánlott a pankreász enzimpótló terápia minden olyan betegnek, akinél bizonyított vagy klinikai tünetek alapján pankreász exokrin elégtelenség van. Ajánlott továbbá az enzimpótlás hatékonyságának ellenőrzése a növekedés, illetve a tápláltsági állapot követésével. (C) [5, 6, 49]

6. táblázat: Pankreász enzim (lipáz) pótló terápia [49]

Életkor	Javasolt enzimpótlás
Csecsemők (<12 hónap)	2000–4000 U lipáz/120 mL tápszer vagy becsült anyatejfogyasztás és megközelítőleg 2000 U lipáz/gramm zsírbevitel
Gyermekek 1–4 év	2000–4000 U lipáz/gramm zsírbevitel, szükség szerint növelhető (maximum dózis 10,000 U lipáz/kg/nap)
Gyermekek >4 év és felnőttek	Az ajánlott kezdő dózis 500 U lipáz/kg/étkezés, fokozatosan emelve a maximális dózisig: – 1000–2500 U lipáz/kg/étkezés, vagy – 10000 U lipáz/kg/nap, vagy – 2000–4000 U lipáz/gramm zsírbevitel minden zsírtartalmú ételhez, snackhez és italhoz

4. Enterális kiegészítő táplálás

Ajánlás51

Javasolt a progresszív megközelítés a táplálkozási intervenció terén a táplálkozás és a tápláltsági állapot teljes körű felmérését követően, beleértve a pankreász enzimpótló terápia részletes áttekintését, illetve bármely mögöttes egészségügyi állapot korrekciója után. (A) [49]

A tápláltsági állapot megítélése gyermekek vonatkozásában az arra vonatkozó egészségügyi szakmai irányelv [72] alapján történjen. A progresszív megközelítés a táplálkozási intervenció terén, állapottól függően: megelőző táplálkozási tanácsadás, diétamódosítás/szájon keresztüli táplálékkiegészítés, enterális szondatáplálás.

Diétás módosítások

Alultáplált CF-es betegek esetében első lépésként az energiabevitel növelését javasoljuk a diéta módosításával a megfelelő energiabevitel eléréséhez.

Csecsemők: Azon anyatejes csecsemők esetében, akiknél az optimális PERT-re való törekvések ellenére is elmarad a súlygyarapodás az energiabevitel növelése javasolt az etetések számának növelésével, illetve a lefejt anyatej fortifikálásával. Tápszeres csecsemők esetében az energia- és a fehérjebevitel növelése elérhető magas energia/fehérjetartalmú tápszer használatával.

Gyermekek és felnőttek: Alultáplált gyermekek és felnőttek esetében az energiabevitel gyakoribb étkezésekkel, nagyobb adagokkal, illetve kalóriadúsabb ételek fogyasztásával vagy az ételek kalóriatartalmának növelésével (pl. olaj vagy telítetlen zsírsavakat tartalmazó zsírok hozzáadásával) növelhető. CF-re szakosodott dietetikusok segítségével meghatározhatóak olyan ételek, amelyek hozzájárulhatnak a súlynövekedéshez, pl. linolsavban gazdag növényi olajok, vaj, olaj, sajt és tejszín hozzáadása az ételekhez.

7. táblázat: Alultáplált CF-es egyének táplálása [49]

Tápláltsági állapot és intervenció	Döntési pont a fokozott táplálásterápia megkezdésére		
	Csecsemők ≤ 2 év	**Gyermekek 2–18 év**	**Felnőttek > 18 év**
Normál tápláltsági állapot **Megelőző táplálkozási tanácsadás**	Testhossz és testsúly ≥ 50 percentilis	BMI ≥ 50 percentilis	BMI: 18,5–22 (nők), 18,5–23 (férfiak), vagy Súlyát tartja
Speciális táplálást igénylő, nem kielégítő tápláltsági állapot **Diétamódosítás/ szájon keresztüli táplálékkiegészítés**	növekedési elmaradás: testhossz és testsúly 10–50 percentilis	BMI 10–50 percentilis, vagy előző 2–4 hónapban fogyás vagy előző 2 hónapban nincs súlygyarapodás	BMI < 18,5 vagy előző 2 hónapban több mint 5 tt% fogyás
Tartós alultápláltság **Enterális szonda-táplálás, vagy annak elégtelensége esetén PEG**	tartós növekedési elmaradás: testhossz és testsúly <10 percentilis	Tartósan alacsony BMI (<10 percentilis) vagy >2 percentilisnek megfelelő fogyás vagy hossznövekedés lassulása/elmaradása	Tartósan alacsony BMI (<18,5) vagy több mint 5 tt% fogyás vagy hossznövekedés elmaradása

Szájon át történő táplálási támogatás

A szájon keresztüli táplálékkiegészítés alkalmazható azon gyermekek és felnőttek esetében, akik elmaradnak a növekedésben és nem érik el az optimális tápláltsági állapotot kizárólag szájon keresztüli táplálással és pankreász enzimpóltó terápiával.

Enterális szondatáplálás

Amennyiben a beteg esetében szájon keresztüli módszerekkel kielégítő növekedés, illetve tápláltsági állapot nem elérhető javasoljuk az enterális szonda-táplálás megfontolását polimer tápszerrel az egyénre szabását a szükségletek és preferenciák figyelembevételével.

Parenterális táplálás

A parenterális táplálás csak azon kivételes esetekben ajánlott, amikor az enterális táplálás nem kivitelezhető.

5. Gastro-esophagealis reflux

A GERD kezelés CF-betegekben az átlag populációra vonatkozó irányelvek alapján történik. Súlyos GERD és a tüdőbetegség súlyosbodása esetén a Nissen-funduplikáció hatásos lehet, a pulmonaris exacerbációk előfordulásának csökkenését, valamint a FEV1% és a testsúly jelentős javulását hozhatja.

6. Cisztás fibrózis asszociált májbetegség (CFLD)

A CF-hez kapcsolódó májbetegség (CFLD) a tüdőn kívüli leggyakoribb halálok, mely a CF-s mortalitás 2,5%-áért felelős. CFLD csúcsa a 2. évtizedben van, utána már kevésbé progrediál a folyamat, a betegek 5–10%-ában alakul ki multilobularis cirrhosis életük első dekádjában.

A CF tipikus májeltérése a fokális biliáris cirrhosis, mely a cholangiocytákban elhelyezkedő CFTR defektus következtében alakul ki, az epeutak elzáródása és a következményes progresszív periportalis fibrosis következtében. A májbetegség kialakulását, illetve annak súlyosságát előidéző mutáció egyelőre nem ismert.

A CFLD-re utaló első tünet a hepatomegalia lehet, melyhez nem mindig társulnak biokémiai eltérések, és ez fordítva is igaz.

A CF-ben gyakran észlelt steatosis jelen tudásunk szerint nem a CFTR mutáció következménye, hanem inkább a kialakuló táplálkozási hiányállapot szövődménye.

A kis epeutak elzáródása következtében kialakuló epepangás, a toxikus epesavak felszaporodásával gyulladásos folyamatot indít be, mely gyakran vezet az epeutak szűkületéhez, következményes tágulatok megjelenésével.

A képalkotó vizsgálatok (UH, MRCP) sclerotisalo cholangitis szerű eltéréseket mutatnak. A cirrhosis következtében később portalis hypertensio tünetei és szövődményei jelennek meg, krónikus májelégtelenség általában később következik be, a gyermekkor után.

CFLD klinikai megnyilvánulásai
– neonatalis cholestasis,
– steatosis hepatis,
– intermittálóan emelkedett transzaminázok,
– mikroepehólyag, epekövesség, cholecystitis, sclerotisalo cholangitis,
– focalis vagy multilobularis biliaris cirrhosis,
– portalis hypertensio.

Laboratóriumi vizsgálatok
A transzaminázok emelkedése lehet intermittáló, továbbá se nem szenzitiv, se nem specifikus eltérés, emelkedésük nincs arányban a fibrosisszal, sőt előrehaladott fibrosis esetén is lehetnek normálisak. A máj szintetikus kapacitásának meghatározását leginkább serum albumin, alvadási faktorok, bilirubin, ammónia szint meghatározás segíti.

Ultrahang
A máj ultrahang vizsgálata egy megbízható és érzékeny vizsgálómódszer a CFLD korai felismerésére. A máj, nem feltétlenül homogén abnormális echogenicitása megelőzheti a biokémiai eltéréseket.

Tranziens elasztográfia
Megbízható non-invazív vizsgálómód a fibrosis detektálására és követésére, következtetni enged a portalis hypertensio súlyosságára.

Májbiopszia
Még mindig a gold standard eljárás a fibrosis megítélésére, de a fibrózis foltos megjelenése miatt alábecsülheti a folyamat súlyosságát. Csak kétséges diagnózis esetén indikált.

A CFLD diagnosztikus kritériuma*:*
CFLD kimondható, ha az alábbiak közül kettő jelen van:
– fizikális vizsgálattal, illetve ultrahanggal igazolt hepatomegalia és/vagy splenomegalia,
– biokémiai eltérések: 1 éven belül 3 egymást követő alkalommal a normál értéket meghaladó GOT, GPT és GGT, miután a májbetegség más okát kizárták,
– UH eltérések: egyenetlen májszél, fokozott echogenitás, noduláris elváltozás vagy portális hypertensio jelei (splenomegalia, ascites, kollaterálisok megjelenése, spontán splenorenális shunt) vagy az epeutak abnormalitása (epeút dilatáció).

Ajánlás52
Javasolt legalább évente gasztroenterológiai ellenőrzés:
– **fizikális vizsgálat: hepato/splenomegalia megítélése,**
– **laboratóriumi vizsgálatok: vérkép, transzaminázok, serum bilirubin (össz, direkt), albumin, alvadási faktorok/INR,**
– **hasi UH, elasztográfia. (A)** [5, 6, 49]

Ajánlás53
Portalis hypertenzió, cirrhosis esetén 6 havonta hepatológusnál kontroll szükséges. (A) [50]

Ajánlás54
Hepatomegalia, jelentősen emelkedett transzaminázok, abnormális alvadási paraméterek, UH-n észlelt májcirrhosis esetén ursodeoxikolsav adása javasolt, 10–15 mg/kg naponta 2x-i adagolásban. (A) [5, 50, 51]

Ajánlás55
Cirrhosis esetén aspirin, NSAID készítmények adása kerülendő. (A) [50, 52]

Ajánlás56
Megnyúlt alvadási értékek esetén extra adag K-vitamin adása javasolt. (A) [50, 52, 53, 54]

Ajánlás57
Thrombocyta pótlás javasolt 50 G/l trombocitaszám alatt sebészeti/invazív beavatkozás esetén. (A) [50, 52, 53, 54]
A modulátor terápiákkal egyelőre kevés a tapasztalat, főleg azért, mert az előrehaladott májbetegség eddig kontraindikációt képezett. Teoretikusan a modulátorok javítják az epeutakban expresszálódó CFTR funkcióját, így csökkenthetik vagy megállíthatják a CFLD progresszióját. Modulátor terápia során hasznos információval bírhat a máj elasztografiás vizsgálata.

7. Sürgősségi állapotok: DIOS, varix vérzés

Disztális intestinális obstukciós szindróma (DIOS)

Ajánlás58
A DIOS kezelése rehidrálásból, per os vagy nasogastrikus szondán székletlágyítók/ N-acetil-cisztein adásából és beöntések kombinációból áll. A kiújulás veszélye miatt megfontolandó a profilaxis: a hashajtó rendszeres vagy időszakos alkalmazása, a kiszáradás elkerülése és a hasnyálmirigy enzim adagolásának újraértékelése. (C) [55]
Terápiás lehetőségek:
1. Megfelelő fájdalomcsillapítás.
2. Orális/intravénás rehidrálás és nasogastrikus aspiráció.
3. Székletlágyítás:
   – Polyethylene glycol: 2 g/kg/nap; max: 80–100 g/nap,
   – Polyethylene glycol oldat: 20–40 ml/kg/óra; max 1 l/óra 8 órán keresztül,
   – Nátrium-amidotrizoát és meglumin-amidotrizoát kontrasztanyag.

Szájon át: 50–100 ml 200–400 ml vízben vagy ivólében.
Beöntés: 100 ml oldat vízben oldva kétszer egy nap.
   – N-acetylcystein:

Szájon át:
< 10 év: 30 ml (10 % oldat) 30 ml vízben/ivólében: 3 alkalommal/nap,
> 10 év: 60 ml (10 % oldat) 60 ml vízben/ivólében: 3 alkalommal/nap,
Beöntés: 4–6% oldat: 100–1000 ml életkortól függően: 4 alkalommal/nap.
4. Gastrografin a caecumba colonoscop segítségével.
5. Műtét.

Oesophagus varix vérzés
A kezelés hepatológiában és magas szintű gasztroenterológiai endoszkópiában (ligálás és vérzés ellátás) jártas intézményben történjen. Akut ellátás során szükséges lehet volumen reszuszcitáció vérkészítmény adásával, intravénás octreotid és terlipressin adása, továbbá endoszkópos szleroterápia végzése. A krónikus ellátást hepatológus vezeti, magába foglalhat endoszkópos szleroterápiát, nem-szelektív beta-blokkoló kezelést, vagy sebészeti shunt kialakítást (transjuguláris intrahepatikus portoszisztémás shunt).

CF-BETEGEK EGYÉB SZERVI MANIFESZTÁCIÓINAK ÉS KÖVETKEZMÉNYEINEK KEZELÉSE, KÖVETÉSE

1. Cisztás fibrózishoz társuló diabétesz mellitus (CFRD)

Ajánlás59
Az orális glükóz tolerancia teszt elvégzése 10 éves kor fölött évente szükséges a nem CFRD CF-betegek esetén. (B) [56]

Ajánlás60
CFRD szűrésére HbA1c érték nem ajánlott. (D) [56]

Ajánlás61

A CFRD oka az inzulinhiány, ezért kezelése minden alkalommal inzulinterápia. (A) [56]

Ajánlás62

A mikrovaszkuláris szövődmények éves monitorozása javasolt 5 évvel a CFRD diagnózist követően. (D) [56]

Cisztás fibrózisban szenvedő betegeknél, elégtelen pankreász exocrin funkció mellett, évek alatt fokozódó inzulinhiány is fellép. Az inzulin szekréció hiánya normál vércukorszintek mellett is igazolt lehet. Kezdetben csak nagy mennyiségű szénhidrát bevitele esetén jelentkezik hyperglikémia. Cisztás fibrózisban a glükóz terhelés vagy az étkezés után jelentkező inzulin válasz kisebb és megkésett az egészségesekével összehasonlítva. A cisztás fibrózishoz társuló cukorbetegség, nem azonos sem az I-es, sem a II-es típusú diabétesszel, ezért a diagnózis és a terápia sem azonos. Ketoacidotikus kóma cisztás fibrózisban nem jellemző, megjelenésekor I-es típusú diabétesz kizárása szükséges. A CFRD csökkenti az életkilátásokat, rontja a tüdőfunkciót, a tápláltságot, csökkenti a túlélési esélyeket. Az időben elkezdett inzulin terápia javítja a károsodott funkciókat.

Diagnózis

- A CFRD kezdete azt jelenti, hogy CF-betegnél először teljesülnek a diabétesz diagnosztikai kritériumai, még akkor is, ha a hiperglikémia később megszűnik.
- Egy stabil alapállapotú CF-beteg esetében a CFRD diagnózisa a szokásos kritériumok szerint állapítható meg.
  - FPG ≥ 7,0 mmol/l.
  - 2 órás OGTT plazmaglükóz ≥ 11,1 mmol/l.
  - HbA1c ≥ 48 mmol/mol (6,5%) – HbA1c ennél alacsonyabb értéke nem zárja ki az CFRD-t.
  - Véletlenszerű glükóz ≥ 11,1 mmol/l tünetekkel.
- CF-betegek akut betegsége esetén (intravénás antibiotikumok kórházban vagy otthon, szisztémás glükokortikoid terápia) a CFRD diagnózisa megállapítható, amikor a FPG szintek ≥ 7,0 mmol/l vagy az étkezést követő 2 órás plazmaglükóz szintek ≥ 11,1 mmol/l 48 óránál hosszabb ideig fennállnak.
- Enteralis szondatáplálásban részesülő CF-betegeknél a CFRD diagnózisa megállapítható CF-betegeknél, akiknél, ha az étkezés közbeni vagy utáni plazmaglükóz szintjeik meghaladják a 11,1 mmol/l értéket két különböző napon.
- A CF-beteg esetén a terhességi cukorbetegség diagnózisát az International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group ajánlásai alapján kell meghatározni, ahol a cukorbetegséget a 75 grammos OGTT 0, 1 és 2 órás glükózszintjének alapján diagnosztizálják, ha az alábbiak valamelyike jelen van:
  - Éhomi plazma glükóz ≥ 5,1 mmol/l.
  - 1 órás plazma glükóz ≥ 10,0 mmol/l.
  - 2 órás plazma glükóz ≥ 8,5 mmol/l.
- Gesztációs diabétesz kialakulásakor a CF-beteg nem tekintendő CFRD-nak, de 6–12 héttel a terhesség vége után OGTT végzése javasolt.
- Nem szükséges különbséget tenni az éhomi hiperglikémiával vagy anélkül jelentkező CFRD betegek között.

Szűrés

- A HbA1c használata a CFRD szűrővizsgálatára nem javasolt.
- A CFRD szűrővizsgálata elvégezhető 2 órás 75 gramm (1,75 gr/kg) orális glükóz tolerancia teszttel.
- Az éves CFRD szűrővizsgálatot legkésőbb 10 éves korban kell elkezdeni minden CF-betegnél, akiknél nincs CFRD.
- Akut pulmonáris exacerbáció miatt vénás antibiotikum-kezelésre, és/vagy szisztémás glükokortikoid terápiára szoruló CF-beteget, az éhomi és post-prandiális 2 órás plazma glükózszint mérésével javasolt követni az első 48 órában.
- A folyamatos enterális szondatáplálásban részesülő CF-betegek szűrővizsgálata a szondatáplálás közben és közvetlen az annak befejezése után mért plazma glükózszinttel javasolt.
- A terhességet tervező vagy már terhes CF-sal élő nőknél szűrése javasolt már fennálló CFRD irányába, ha a megelőző 6 hónapban nem volt CFRD szűrővizsgálata 2 órás 75 gr-os OGTT-vel.
- A CFRD szűrővizsgálata javasolt 12–16 és 24–28 hetes terhességi időszakban a CFRD-vel nem rendelkező CF-s terhes nőknél, 2 órás 75 gr-os OGTT segítségével, a 0., 1. és 2. órában mért vércukorszintekkel.
- A szülés utáni CFRD szűrővizsgálat 2 órás 75 gr OGTT segítségével javasolt 6–12 héttel a terhesség vége után a terhesség alatt először diagnosztizált cukorbetegség esetén.

– CF-betegeknél szervátültetés előtt CFRD szűrővizsgálat javasolt, amennyiben nincs ismert cukorbetegség és a megelőző 6 hónapban nem történt ez irányba vizsgálat. A plazma glükózszinteket szorosan figyelemmel kell kísérni, különösen a műtét körüli kritikus időszakban, a kórházi elbocsátásig.

CFRD kezelése
– CFRD betegnek negyedévente javasolt vizsgálat diabétesz és CF-ellátásban jártas multidiszciplináris csapat által.
– CFRD betegeknek a nemzeti diabétesz oktatási programnak megfelelően rendszeres diabétesz önmenedzsment oktatásban kell részesülnie.
– CFRD-s betegeket inzulin terápiával kell kezelni.
– Az orális antidiabetikumok hatékonysága nem olyan jó, mint az inzuliné, ezért a klinikai kutatásokon kívül az alkalmazásuk nem javasoltak.
– Az inzulinnal kezelt CFRD betegeknek naponta legalább háromszor vércukor-önellenőrzést kell végezni. Vannak betegek, akiknek napi 4–8 vagy több alkalom is szükséges lehet az vércukor-önellenőrzés az étkezési mintázat, a testmozgás, az emésztőrendszeri problémák, például a gastroparesis, és az aktuális egészségi állapot alapján.
– A hemoglobin A1c mérést negyedévente javasolt az inzulin terápia személyre szabott beállításához. A legtöbb beteg számára a kezelési célérték <7%, a microvascularis szövődmények csökkentésének érdekében.
– Mérsékelt aerob testmozgás hetente legalább 150 percig javasolt CFRD betegeknek.

2. Növekedés

Számos CF-es beteg növekedése nem folyamatos, illetve nem éri el a becsült felnőttkori magasságát, továbbá számos esetben lassú súlygyarapodás és csökkent zsírmentes testtömeg tapasztalható.
Az elmúlt évtizedek óta azonban úgy tűnik, hogy a testsúly és a magasság z-score pontszámai növekednek, és egyes gyermekek már megfelelnek a túlsúly vagy elhízás kritériumainak. Bár ez tükrözheti a javulást mind a testsúly, mind a testmagasság tekintetében, de jelentősebb javulást mutat a testsúlynak a testmagassághoz viszonyított javulása, ami úgy tűnik, hogy a testsúly emelkedésének az eredménye, a magasság minimális növekedése mellett.
A CFTR modulátorok színrelépésével az anabolikus hatású anyagok, mint a növekedési hormon (GH) eddig sem bizonyított kezelési szerepe témán kívülivé válik.

3. Pubertás

Az elmúlt évtizedekben a CF diagnosztika és kezelés javulásával a növekedés és serdülés problémái is eltűnni látszanak, ennek ellenére a szomatikus fejlődést figyelemmel kell kísérni (lásd gondozás fejezet), hogy felismerjük a fejlődés késésének jeleit, amelyek befolyásolhatják a végleges testmagasságot és a pszichológiai jólétet.

4. Csontanyagcsere

Ajánlás63
A csontok állapotának felmérése (DEXA) minden 8 évnél idősebb beteg esetében javasolt. (C) [5, 6, 49]
A CF-ben szenvedő gyermekek és felnőttek 20–38%-ánál számol be az irodalom az alacsony csontsűrűség előfordulásáról, amely a tüdőbetegség súlyosságával és a rossz tápláltsági állapottal együtt növekszik.
– Osteopeniás vagy osteoporosisban szenvedő CF-es betegek esetében javasolt a táplálkozási intervenció a megfelelő hossznövekedés és súlygyarapodás elérésére gyermekkorban, illetve a megfelelő testsúly fenntartására felnőtt korban. Idetartozik a kalciumban gazdag ételek fogyasztása és a kiegyensúlyozott zsírsav tartalmú étrend. A kalcium, D-vitamin és a K-vitamin esetében pótlás szükséges.
– CF-betegekben javasolt a saját testsúlyos gyakorlatok rendszeres végzése.
– A felnőttkori (gyermekkorban nem alkalmazandó) biszfoszfonát kezelés előnyeinek és kockázatainak alapos megfontolása szükséges a terápia megkezdése előtt az alacsony csontsűrűség megelőzésére vagy kezelésére CF-es betegekben.

5. Kardiológia

CF-ben nem jellemző a szívizom érintettsége. Kardiológiai komplikációk jellemzően a légzési elégtelenség súlyosbodásával alakulhatnak ki. Végstádiumú tüdőbetegségben a transzplantációs listára helyezéshez szükséges

vizsgálatok között szerepel a kardiológiai vizsgálat a műtét körüli és posztoperatív rizikóbecslés meghatározására. Kifejezett jobb-szívfél terhelés és pulmonális hipertónia a transzplantáció relatív kontraindikációját képezheti. Súlyos tüdőbetegség esetén (FEV1<50%) minimum 2 évente kardiológiai kontroll javasolt.

6. Felső légutak, orrpolip, melléküregek érintettsége

Ajánlás64
Évenként javasolt CF-betegek fül-orr-gégészeti vizsgálata panaszmentes esetben is, a betegek felében tünetmentesen megjelenő orr- és melléküreg-polipozitás és krónikus rhinosinusitis felismerésére. (B) [57]

Ajánlás65
Orr- és melléküreg-polipozitás konzervatív kezelés sikertelensége esetén a műtéti indikáció mindig egyedi, elsősorban a klinikum határozza meg. (C) [57, 58]
Az orr- és melléküreg-polipozitás a felnőtt és a gyermek cisztás fibrosis betegek kb. 40%-át érinti. Gyermekekben az esetek felében tünetmentes. CF-ben nasalis polipózis és a sinusitis nem különíthető el. Krónikus rhinosinusitisről van szó, amely igen változatos tüneti képet mutathat, enyhétől a súlyosig.

Orr- és melléküreg-polipozitásra és krónikus rhinosinusitisre utaló tünetek:
– orrdugulás,
– szájlégzés,
– horkolás,
– szaglás és ízérzékelési zavar,
– fejfájás.

Képalkotás
A CT-vizsgálat a választandó képalkotási modalitás, amennyiben a konzervatív kezelés sikertelen és a műtéti kezelés lehetősége felmerül.

Terápia
Orr- és melléküreg polipozitás konzervatív kezelésére sós-bikarbonátos oldattal rendszeres orrmosás javasolt. Bár a patomechanizmust figyelembe véve megkérdőjelezhető a hatékonysága a több hétig tartó nasalis fluticasone vagy mometasone terápiának, egyértelmű evidencia nem szól ellene. Hosszú távú előny hiányában az invazív sinus kimosás (a maxilláris antrumba bevezetett tűvel) nem ajánlott, kivéve, ha tenyésztéshez szükséges mintát veszünk.
A műtéti indikáció mindig egyedi, elsősorban a klinikum határozza meg. Tartósan fennálló súlyos felső légúti obstrukció vagy fejfájás esetén a műtéti kezelést kell megfontolni. Műtét akkor is megfontolandó, ha a légúti *Pseudomonas aeruginosa* reinfekció hátterében az orr- és melléküreg-polipositással járó krónikus rhinosinusinusitis forrásaként felmerül. A poliposis magas relapsus arány (60–90%) miatt több beavatkozásra is szükség lehet.

7. Ízületi érintettség

A CF-hez társuló nagyízületi betegség a betegek körülbelül 10%-ában jelenik meg, jellemzően a késői kamaszkorban. Kialakulásának pontos mechanizmusa nem ismert, de kapcsolata a tüdőben zajló krónikus gyulladással bizonyított. Általában valamelyik nagyízület gyulladásával indul, amelyet hőemelkedés és bőrtünetek kísérhetnek. Az ízület röntgen vizsgálata általában eltérést nem mutat, a fájdalom és a duzzanat 3–4 nap alatt spontán vagy NSAID terápiára szűnik.
A gyermeke egy részében az arthritis és a tüdőérintettség közös következményeként hipertrófiás pulmonális osteoarthropátia (HPOA) alakulhat ki, amelyhez periostalis érintettség is társul a hosszú csöves csontok mentén. Az érintett csont röntgenfelvételén a csonthártya gyakran elemelkedik. A betegség súlyossága elsősorban a tüdőbetegség súlyosságával korrelál, tüdő exacerbáció esetén kifejezetten romolhat. Gyulladáscsökkentő terápia beállítása esetenként hatásos lehet.
Bizonyos CF-ben használt gyógyszerek (ciprofloxacin, moxifloxacin) mellékhatásaként szintén jelentkezhet ízületi illetve ín fájdalom, azonban ez igen ritka.

8. Fertilitás, gyermekvállalás

A férfiak a vas deferens hiánya vagy elzáródása miatt közel 100%-ban infertilisek (aspermia az ondóban). In vitro megtermékenyítéssel – mellékhere spermium aspirációt követően – saját gyermeke születhet. A nők kortársaikhoz képest kevésbé fertilisek a cervicális nyálka megvastagodása miatt. A jó tüdőfunkció és normál testsúly mellett vállalt terhesség nem jelent veszélyt az anya számára, és nem jár magzati károsodással, bár a koraszülés előfordulása gyakoribb [59]. Rendszeres terhesgondozás a gyengébb tüdőfunkciójú nők számára is lehetővé teszi a gyermekvállalást, azonban 40–50% alatti FEV_1 érték esetén a magas anyai és magzati kockázat miatt a terhesség nem javallt.

Az orális fogamzásgátló használata nem ellenjavallt nem kívánt terhesség megelőzése érdekében.

CF-es beteg gyermekvállalása előtt szükséges:

– a partner genetikai vizsgálata,
– genetikai tanácsadás a születendő gyermek CF betegségének valószínűségéről,
– részletes tájékoztatás a gyermekvállalás potenciális nehézségeiről, pszicho-szociális tanácsadás,
– át kell tekinteni a leendő„kismama" rendszeresen alkalmazott gyógyszerelését, jelent-e veszélyt a fejlődő magzatra,
– a várandós állapotát stabilizálni kell, a fertőzéseket célzott kezeléssel szükséges visszaszorítani (i.v. antibiotikum nem kontraindikált),
– a fokozott kalóriabevitel és a vitaminpótlás még nagyobb figyelmet igényel.

Már meglévő várandósság esetén a megszakítás lehetőségét fel kell ajánlani, ha az anya betegsége súlyos:

– pulmonális hipertónia, cor pulmonale,
– FEV_1 <50% hypoxaemiával, ha 90% alatti a szaturáció,

vagy

– a magzat fejlődése megtorpan, ami az anya enterális táplálásával sem indítható meg,
– súlyos magzati rendellenesség esetén, szülész-nőgyógyászati konzílium indikációja

alapján.

A várandosság megtartásának relatív kontraindikációi CF-ben:

– BMI <18 kg/m^2,
– diabetes,
– *Burkholderia cepacia* kolonizáció,
– súlyos májbetegség,
– tartós negatív pszichológiai állapot.

Jó állapotú CF-beteg anyák várandóssága lényeges hátrányt nem jelentett a tápláltsági állapot, a légzésfunkciós teljesítmény és az exacerbációk gyakorisága tekintetében.

SZERVTRANSZPLANTÁCIÓ

1. Tüdőátültetés

Magyarországon a tüdőátültetés irányelveit a hajdani Egészségügyi Minisztérium erről szóló egészségügyi szakmai irányelve határozza meg, ami tartalmilag teljes egészében megfelel az európai irányelveknek. Magyarország az Eurotransplant teljes jogú tagja.

A tüdőátültetés lehetőséget ad a túlélés és az életminőség javítására végstádiumú CF betegség fennállásakor. Tüdőtranszplantáció akkor indokolt, ha az adekvát belgyógyászati és sebészeti terápia ellenére olyan súlyos, végstádiumú, progresszív légzési elégtelenség alakul ki, amely rendkívüli mértékben rontja az életminőséget, és erősen behatárolja az életkilátásokat (a funkcionális paraméterek ismeretében legfeljebb 1–2 éves túlélés prognosztizálható). Fontos szempont, hogy a tüdőbetegség olyan súlyos stádiumban legyen, amikor a konzervatív terápiától javulás már nem várható, de a beteg legyen rehabilitációra alkalmas.

Ajánlás66

Egyértelmű, világos kritériumrendszert kell alkalmazni a Nemzeti Tüdőtranszplantációs Várólista Bizottságon történő bemutatáshoz, és a transzplantációs listára helyezést lehetővé tevő részletes kivizsgáláshoz. (C) [5, 60]

Tüdőtranszplantáció indikációi cisztás fibrózis esetén (2 évnél rövidebb várható 50%-os túlélés kritériumai)

– FEV1<30% vagy gyors légzésfunkció-romlás,
– hypoxaemia, pO2<55 Hgmm,
– hypercapnia, pCO2>50 Hgmm,
– exacerbatiók gyakoribbá, súlyosabbá válása,
– masszív haemoptoe,
– kórházi kezelések gyakoribbá válása,
– befolyásolhatatlan testsúlyvesztés,
– a női nem siettető szempontként értékelendő.

A tüdőtranszplantáció kontraindikációi az ismeretek, tapasztalatok bővülésével módosulnak, az abszolút és relatív ellenjavallatok változnak és centrumfüggőek lehetnek.

Tüdőtranszplantáció abszolút ellenjavallatai

– súlyos scoliosis, mellkasi deformitás, tracheomegalia, stenosis,
– jelentős transpleurális shuntök, callus, pleurodesis utáni állapot,
– egyéb szervet érintő súlyos károsodás: máj-, vese-, szívelégtelenség,
– központi idegrendszeri károsodás,
– akut, nem pulmonológiai okból eredő, kritikus klinikai állapot,
– daganatos megbetegedés 5 éven belül (kivéve a bőr operált planocellularis és basalsejtes daganatai),
– aktív infekció,
– HIV-fertőzés,
– tbc, atípusos mycobacteriosis (különösen *M. abscessus*),
– panrezisztens MRSA és multirezisztens *Burkholderia cepacia,*
– súlyos pszichiátriai megbetegedés,
– kooperációra való képtelenség,
– aktív dohányzás, drog- vagy alkoholfüggőség,
– rehabilitációt akadályozó neuromuszkuláris megbetegedés.

Tüdőtranszplantáció relatív ellenjavallatai

– magas biológiai kor,
– krónikus szervkárosodás,
– rendszeres szisztémás kortikoszteroid kezelés,
– gépi lélegeztetés (kivéve a noninvazív forma).
– légutak kolonizációja multi- vagy panrezisztens kórokozóval.
– súlyos osteoporosis,
– pulmonektomia utáni állapot,
– súlyos malnutrició/obesitas.

A transzplantációra való alkalmasság megállapítása az országos hatáskörű Nemzeti Tüdőtranszplantációs Várólista Bizottság feladata. A bemutatáshoz szükséges vizsgálatok és az eljárás menete megtalálható az Országos Onkológiai Intézet honlapján. Gyermekek esetén konzultáció javasolt a prezentációhoz szükséges vizsgálatokról a Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati Klinikájának Tüdőgyógyászati Osztályával. A Nemzeti Tüdőtranszplantációs Várólista Bizottság kéthetente ülésezik és dönt a tüdőátültetés indokoltságáról, kiegészítő vizsgálatokat rendelhet el, visszarendelheti a beteget, vagy elutasítja a beavatkozást. A listára került betegek további gondozása a transzplantációban járatos tüdőgyógyász kollégákkal szoros együttműködésben zajlik. A listán levő beteg klinikai állapotáról naprakész információk szükségesek, melyekről a várólista-bizottságot is tájékoztatni kell.

2. Májátültetés

CFLD-ben a májátültetés indikációját nem csak a májbetegség súlyossága határozza meg, hanem az egyéb szervek funkcionális állapota is (légzésfunkció, alultápláltság). A rosszabb tápláltsági állapot nem csak a légzésfunkciót rontja, hanem a májtranszplantáció kimenetelét is.

Ajánlás67

Lehetőség szerint az izolált májtranszplantációt el kell végezni, mielőtt a betegek tüdőfunkciója jelentősen beszűkül, mert a kombinált tüdő-máj átültetés kimenetele rosszabb. (A) [61, 62]

A CFLD miatt végzett májátültetés kimenetele valamivel rosszabb, mint az egyéb krónikus májbetegség miatt végzett transzplantációé, ez különösen felnőttkorra igaz.

A májátültetés egyértelmű indikációi

– progressziv hepaticus dysfunctio: albumin<30g/l; K vitaminnal nem korrigálható alvadászavar,
– portalis hypertenio szövődményei: ascites, konzervatív (endoszkópos) módon nem kontrollálható, recidv varixvérzés,
– hepato-pulmonalis és porto-pulmonalis szindróma,
– hepatikus encephalopathia.

A májátültetés relatív indikációi

– súlyos malnutritio, mely nem reagál agresszív táplálásterápiára,
– légzésfunkció-romlás (FEV1/FVC<50%), visszatérő, súlyos légúti infekciók,
– májbetegség miatt romló életminőség.

A májátültetés abszolút kontraindikációi

– extrahepatikus malignitás
– többszervi betegség, ahol az izolált májátültetés sem hoz gyógyulást,
– nem kontrollálható szisztémás vagy pulmonalis infekció, CF acut exacerbatio, VA ECMO kezelés,
– gyógyszeres kezelésre nem reagáló porto-pulmonalis hypertensio.

A májátültetés relatív kontraindikációi

– hepatocelluláris carcinoma,
– non-compliance,
– nem kontrollálható CF asszociált diabétesz,
– súlyos cardiopulmonalis betegség,
– fertőzés/colonisatio multireszisztens kórokozóval (Pl. Burkholderia cenocepacia, Mycobacterium abscessus).

Májtranszplantáció elbírálása a Nemzeti Májvárólista Bizottság ülésén történik.

PALLIATÍV KEZELÉS

A palliatív ellátás célja a CF-betegek (akiknél a teljes terápiás fegyvertár alkalmazása ellenére végstádiumú folyamat alakult ki belátható idejű túléléssel) fizikai és emocionális tüneteinek csökkentése és az életkornak megfelelő lehető legjobb életminőség elérése.

A gondozás az egész család bevonását jelenti, hiszen önmagában a gyermek, különösen betegség esetén, nem leválasztható a családról. Az ellátás sajátossága, hogy különböző fejlődési szakaszok követik egymást, amelyek során változik a gyermek felfogása a világról, életről, halálról és változik a viszonya a családtagjaihoz. Mindezt figyelembe kell venni a gondozás és velük való kommunikáció során.

Amennyiben a beteg állapota a megfelelő terápia ellenére romlik és a túlélés esélye csökken (akkor is, ha transzplantációs várólistára kerül a beteg), mielőbb fel kell venni a kapcsolatot a palliatív ellátást végző szakemberekkel. A palliatív team (orvos, nővér, gyógytornász, pszichológus) a tünetek kezelésében, az életminőség javításában és a további betegellátás megszervezésében segít, a szülő és gyermek igényeit, kívánságait, szomatikus és pszichés komfortját figyelembe véve. Fontos a családdal való őszinte, nyílt kommunikáció.

Amennyiben életvégi ellátásra van szükség, az megvalósítható kórházban, hospice házban, illetve – korlátozott keretek között - a beteg otthonában egyaránt (Magyar Hospice Alapítvány).

Ajánlás68

Az életvégi kezelést a kórházban a CF gondozó team kell, hogy koordinálja, szoros együttműködésben a hospice szakemberekkel. (D) [5, 63]

Az otthoni palliatív ellátást végző orvos és ápoló napi 24 órában elérhető, a beteget rendszeresen felkeresi otthonában, egyeztet a CF team szakembereivel (a terápia döntően a tüneti kezelésre szorítkozik), segít az otthoni betegellátásban

és a szülők időnkénti tehermentesítésében, tájékoztatja a gyermek háziorvosát, átbeszéli a szülőkkel a tünetek romlása, illetve a gyermek halála esetén a teendőket.
Mindannyiunk feladata a megfelelő színvonalú palliatív gondozás, beleértve a fájdalomcsillapítást és a haldokló gyermek és családjának pszichés támogatását.

VII. JAVASLAT AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ

1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

1.1. Ellátók kompetenciája (pl. licence, akkreditáció stb.), kapacitása

Családorvos, csecsemő- és gyermekgyógyász szakorvos, alapellátó gyermekorvos feladat és hatásköre:

- az újszülöttkori szűréssel CF-re gyanús betegek CF-központba irányításának támogatása,
- a CF betegség gyanújának felismerése,
- a beteg irányítása a szakellátás helyére a kivizsgálás érdekében, vagy ha ismert a diagnózis, állapotromlás esetén,
- a kompetenciájába tartozó vagy a CF-központ javaslatához kötött gyógyszerek és táplálékkiegészítők, valamint az oxigén felírása,
- megadja a védőoltásokat,
- a családi körülmények ismeretében segít feldolgozni a fizikailag és lelkileg megterhelő helyzeteket,
- csecsemőkorban havonta javasolt megjelenni a CF-központban, lehetőleg alternálva az alapellátás rendelésével, azzal szoros együttműködésben.

Gyermektüdőgyógyász, gyermek gasztroenterológus szakorvos hatásköre:

- a beteg kivizsgálása, a diagnózis felállítása a CF-központ szakrendelésén és/vagy fekvőbeteg részlegén,
- a beteg gondozása 18 év alatt a CF-központban járóbetegként,
- a beteg ellátása 18 év alatt a CF-központban fekvőbetegként folyamatos elérhetőséggel.

Kórházi felvétellel szükséges:

- A diagnózis megállapításakor a család oktatására.
- Bronchoscopia elvégzésére.
- A klinikai állapot rosszabbodása (légzőszervi vagy gyomor-bélrendszeri exacerbáció, DIOS, CFRD) esetén, ami nem kezelhető járóbetegként.
- Időszakosan tervezett, 2 hetes i.v. antibiotikum-kezelésre.
- Elektív műtét: port-a-cath, PEG behelyezésre, fogászati vagy fül-orr-gégészeti beavatkozásra.

Átadás a gyermekellátásból a felnőttgondozásba:

- az átadás optimális ideje 18 éves kor,
- az átadás rugalmas, de kívánatos, hogy a középfokú oktatás befejezéséig történjék meg,
- az áthelyezés előtt a beteg és szülei számára lehetőséget kell adni a felnőtt gondozók megismerésére,
- az átadás rendjét írásban is rögzíteni kell,
- az átadáskor részletes összefoglalót szükséges készíteni a diagnózisról és a kezelés eseményeiről.

Tüdőgyógyász szakorvos hatásköre:

- a beteg gondozása 18 év felett a CF-központban járóbetegként,
- a beteg ellátása 18 év felett a CF-központban fekvőbetegként.

Klinikai genetikus szakorvos hatásköre:

- prenatalis diagnosztika
- biokémiai kiszűrtség esetén az újszülöttek CF szűrővizsgálata és az eredmények értékelése,
- nem szűrt betegnél, CF gyanújakor a genetikai vizsgálatok elvégzése,
- egyesesetekben a vérszerinti rokonok vizsgálata.

1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők, és azok megoldása)

Az egészségügyi szakmai irányelv alkalmazásának alapvető feltétele a CF-központok akkreditációja, azaz, más ellátóhelyen ne történjen CF gondozás.
Szakmai ellátás minőségének nagyfokú javulása várható, ha a támogatott gyógyszerekre és gyógyászati segédeszközökre javaslat kiadása, illetve azok felírása csak e centrumok jogosultsága lenne.

Elősegítő, támogató tényezők:

- Jelen irányelv készültekor már elindult az újszülöttek CF irányában történő kétlépcsős szűrése. A betegség korai felismerése a várható élethossz megnövekedésével, az életminőség javulásával jár. A kiválasztott kétlépcsős (biokémiai és genetikai) szűrési módszer költséghatékonynak tekinthető.
- Jelen irányelv készültekor már folyik hazánkban a CF-modulátor terápiája. Egyedi méltányossági engedélyezés révén már a betegek jelentős hányada, közel kétharmada számára e terápia radikális javulást hozott/hozhat, a betegség lefolyása alapvetően megváltozott.
- Az irányelv bevezetése az egészségügyi szolgáltatás valamennyi szereplőjének érdeke (szolgáltató, beteg, biztosító).
- Jelen irányelv ajánlásai a minőségirányítási rendszerben is jól használhatók.
- A bevezetéshez szükséges erőforrások általában rendelkezésre állnak.
- A minimumfeltételeknek megfelelő, működési engedéllyel rendelkező járóbeteg-szakrendelések és fekvőbeteg részlegek tárgyi feltételei elégségesek a kivizsgálás, a kezelés és a gondozás végzéséhez.
- Az alkalmazást eredményesen támogatja az alapellátás (családorvosi/gyermekorvosi és a védőnői szolgálat) és a speciális CF-szakellátások (központok) jó együttműködése, valamint az alapellátás aktív részvétele a betegirányításban.
- Az ajánlás alkalmazásának alapvető feltétele az cisztás fibrózis ellátásának akkreditációja.

Gátló tényezők:

- Nemcsak a cisztás fibrózis, hanem más kórképek kezelésében is a biztonságos és hatásos antibiotikus kezelés feltétele az antibiotikum szérumszintek meghatározása. Ennek bevezetését és széleskörű alkalmazását, finanszírozását a fejlesztő csoport fontosnak tartja.
- A porlasztott gyógyszerek (antibiotikumok, váladékoldó szerek) inhalációval történő bejuttatása hatékony porlasztógép alkalmazásával a legjobb hatásfokú. A gyógyszerek többségének klinikai vizsgálataiban ezek az inhalátorok jelentették az evidenciát. Jelenleg ezeknek nincs OEP támogatása. Bár az egyedi méltányossági engedélyek nem kerülnek visszautasításra, de ez a hozzáférést nehezíti. Az antibiotikumok, a hipertóniás sóoldat és a dezoxiribonukleáz inhalációja csak külön-külön porlasztófejjel lehetséges a gyógyszerek károsodása nélkül. A jelenleg támogatott, de szerényebb tudású eszközök alkalmazása csökkenti az inhalációs terápia hatékonyságát és így a kevésbé hatékony, olcsó inhalátorok alkalmazása költségesebb a drágább és hatékonyabb porlasztóknál (A 6 éves „kihordási idejű" hatékony gyógyszerporlasztók ára nem éri el az egy havi inhalatív antibiotikum árát sem).
- Az irányelvfejlesztő csoport szükségesnek tartja a porlasztófejek támogatott hozzáférését a hazai CF-betegek számára, mert azok az inhalátor élettartama alatt többször cserélendők. Javasoljuk, hogy cisztás fibrózis esetében az inhalátor „kihordási ideje" ne 6, hanem három év legyen, mivel e betegségben használatuk nem alkalomszerű (mint az egyéb akut és krónikus légúti gyulladásokban), hanem napi, folyamatos, ezért igénybevételük összehasonlíthatatlanul nagyobb.
- A külföldi kezelési gyakorlatban elfogadott, alkalmazott, alapvető fontosságú gyógyszerek (oxacillin, azithromycin, aztreonam) hazánkban a diagnózishoz kötött, kiemelt (EÜ100%) OEP támogatással, a gondozásban részt vevő szakorvosok felírásával nem megoldott. Ugyancsak nem érhetők el egyes porinhalátorok törzskönyvezés és a támogatás hiánya miatt.
- Az irányelvfejlesztő csoport szükségesnek tartja a flucloxacillin és az aztreonam hazai törzskönyvezését és kiemelt támogatását, valamint az azithromycin kiemelt támogatását a CF-betegek számára!
- Súlyos exacerbáció esetén fekvőbeteg intézményben/CF-központban a kúraszerű (14 napos, kombinált, i.v.) antibiotikum-kezelés tervezett TVK-mentesítése szükséges lenne.
- A CF betegséghez kapcsolódó, a májenzimek emelkedésével jellemzett intrahepaticus cholestasis kezelésében az ursodesoxicholsav támogatott felírása gastroenterológus javaslathoz kötött, azonban rendeléséhez a CF-központ gyermektüdőgyógyász vagy tüdőgyógyász szakorvosának megítélése is megfelelő, illetve elegendő lenne.
- Az irányelvfejlesztő csoport javasolja az ursodesoxicholsav támogatott felírása jogkörének kiterjesztését a gyermektüdőgyógyászok és tüdőgyógyászok számára.
- Javasoljuk a tüdőtranszplantáció előtt szükséges kötelező oltóanyagok NEAK NEAK általi támogatását.

1.3. Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai

A fejlesztőcsoport tapasztalata szerint a betegek, illetve szüleik tájékozottságát mindenképpen célszerű növelni. A tájékozottságot nagymértékben elősegítené, ha a betegtájékoztatók finanszírozása és támogatása nagyobb mértékben valósulna meg. A tájékoztatás célja a felelősségérzet felkeltése, az együttműködés

megnyerése és az öngondoskodás fejlesztése. Ez legeredményesebben direkt kommunikáció útján, egyénre szabott tájékoztatás, motiválás keretében valósítható meg. Ennek során különös figyelmet kell fordítani az átlagtól eltérő olyan szociális és kulturális jellemzőket, melyek hatással vannak a családi és személyi higiénére és táplálkozásra.

A CF krónikus, progresszív, sok szerv funkcióvesztésével járó, életre szóló betegség. Ellátása jelentős és sokirányú terhet jelent a családnak, az egészségügyi ellátásnak és a társadalomnak egyaránt. Az egészségügyi és szociális támogatási rendszernek folyamatosan vizsgálni kell a szociális és társadalmi változásokat, hogy a támogatási rendszer felülvizsgálatával reagálni tudjon a valós körülményekre. Ebbe figyelembe kell venni a modulátor terápiában részesülők esetén az állapot javulást, de az abban nem részesülők esetében az egyéb állapotjavulást eredményezhető gyógyszerek és eszközök támogathatóságát.

1.4. Egyéb feltételek

Nincsenek.

2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája

2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

1. RIROSZ betegségleírása: Cisztás fibrózis, CF, Mukoviscidózis
https://www.rirosz.hu/betegsegleiras/cisztas-fibrozis/
2. A cisztás fibrózisról betegeknek, szülőknek
http://cf.eqascheme.org/content/files/public/doc/leaflet/leaflet_hungary.pdf
3. Szülői tájékoztató újszülöttkori szűrővizsgálathoz
https://semmelweis.hu/bokayklinika/files/2023/05/Szuloi-tajekoztato_1.pdf.

2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

1. CFQ-R 12–13 közötti gyermekek részére.
2. CFQ-R 14 évnél idősebbek részére.
3. Szakmai tájékoztató újszülöttkori szűrővizsgálathoz:
https://semmelweis.hu/bokayklinika/files/2023/05/Szakmai-tajekoztato-ujszulottkori-szureshez_1.pdf
4. Kérőlap szelektív anyagcsere vizsgálathoz.
https://semmelweis.hu/bokayklinika/files/2023/05/kerolap_szelektivanyagcserevizsgalat_2020.pdf
5. Tüdőtranszplantációs kivizsgálási protokoll:
https://onkol.hu/wp-content/uploads/2022/01/Kivizsgalasi-protokoll-2.pdf.

2.3. Táblázatok

1. táblázat: Verejtékvizsgálat [saját szerkesztés]
2. táblázat: Életkor szerinti energiabeviteli célértékek CF-ben [saját szerkesztés]
3. táblázat: A napi kalciumbevitel Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság által ajánlott beviteli referenciaértékei. [saját szerkesztés]
4. táblázat: Cinkpótlás CF-es egyénekben [saját szerkesztés]
5. táblázat: Vitaminokra vonatkozó ajánlások pankreász elégtelen CF-es betegekben [saját szerkesztés]
6. táblázat: Pankreász enzim (lipáz) pótló terápia [49]
7. táblázat: Alultáplált CF-es egyének táplálása [49]

2.4. Algoritmusok

1. ábra: Cisztás fibrózis újszülöttkori, kétlépcsős biokémiai szűrésének algoritmusa [saját szerkesztés]
2. ábra: A CF diagnózisának algoritmusa [saját szerkesztés]
3. ábra: A *Pseudomas aeruginosa* infekció [saját szerkesztés]
4. ábra: *Mycobacterium abscessus* fertőzés javasolt kezelési terve cisztás fibrózisban [30]
5. ábra: *Mycobacterium avium* (MAC) fertőzés ajánlott kezelése cisztás fibrózisban [30]

2.5. Egyéb dokumentum

1. Cisztás fibrózis kezelés során használt gyógyszerek és dózisok

3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok

Külső indikátorok:

Ajánlás4
Meconium-ileus-szal született újszülöttet CF-központban kell kivizsgálni. (D) [5, 6, 7, 8]
Az Ajánlás4 vonatkozásában megfogalmazott audit mutató: **A vizsgált időszakban meconium-ileus-szal született újszülöttek hány százaléka került CF-központban kivizsgálásra?**

Ajánlás5
A betegség diagnózisának felállítása céljából megerősítő vizsgálatként a CF-központnak verejtékvizsgálatot szükséges végeznie verejték kloridion meghatározásával? (A) [5, 6, 7, 8]
Az Ajánlás5 vonatkozásában megfogalmazott audit mutató: **A vizsgált időszakban a CF-központban a CF esetek hány százalékában végeztek CF-megerősítő vizsgálatként verejtékvizsgálatot verejték kloridion meghatározásával?**

Ajánlás6
Cisztás fibrózissal diagnosztizált betegnél genetikai tanácsadást kell kezdeményezni a genetikai mutáció feltérképezése céljából. (A) [5, 6, 7, 8]
Az Ajánlás6 vonatkozásában megfogalmazott audit mutató: **A vizsgált időszakban cisztás fibrózissal diagnosztizált betegek hány százalékánál kezdeményeztek genetikai tanácsadást a genetikai mutáció feltérképezése céljából?**

Belső indikátorok:
- A gondozott betegek és a betegregiszterben szereplők aránya. Célérték: 100%.
- A regiszterben szereplők genetikai variációjának ismertsége. Célérték: 100%.
- A születésszám és az újszülöttkori szűréssel kiszűrt betegek aránya.
- A kiszűrtek bevitelének aránya a CF-regiszterbe. Célérték: 100%.
- A kiszűrtek és a közülük igazolt betegek aránya.
- A Pseudomonas kolonizáltakra évente jutó havi inhalációs antibiotikum használat. Célérték: min. 50%.
- Az éves azithromycin alkalmazás megadása napi adagban: célérték: 50%.
- A transzplantáltak száma 18 éves életkor alatt és 18 év felett.
- A felnőtt ellátásba 30% alatti FEV-gyel átkerültek száma.

VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

Az egészségügyi szakmai irányelv tervezett felülvizsgálata 3 évenként történik. A felülvizsgálat folyamata az érvényesség lejárta előtt fél évvel kezdődik el. Az Egészségügyi Szakmai Kollégium Tüdőgyógyászat Tagozat elnöke kijelöli a tartalomfejlesztő felelőst, aki meghatározza a fejlesztő munkacsoport tagjait, illetve befogadja a társtagozatok által delegált szakértőket. Az aktuális egészségügyi szakmai irányelv kidolgozásában részt vevő fejlesztőcsoport-tagok folyamatosan követik a szakirodalomban megjelenő publikációkat, szakkönyveket, irányelveket, illetve a hazai ellátókörnyezetben bekövetkező változásokat. Amennyiben a tudományos bizonyítékokban vagy az ellátókörnyezetben releváns és szignifikáns változás következik be, a fejlesztőcsoport kezdeményezheti az irányelv idő előtti felülvizsgálatát.

IX. IRODALOM

[1.] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2020. Introduction. Diabetes Care 2020; 43 (Suppl. 1):S1–S2 |https://doi.org/10.2337/dc20-SINT

[2.] Welsh M., Ramsey B.W., Accurso F.J., Cutting G.R. Cystic fibrosis. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D., Childs B., Vogelstein B., editors. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease.* 8th ed. McGraw Hill; New York, NY, USA: 2001. pp. 5121–5188.

[3.] Cserháti E., Gyurkovits K., Nagy B., Novák Z.: Gyermekkori légzőszervi megbetegedések Medicina Budapest 2012.
[4.] Andrea Lopez, Conor Daly, Gabriela Vega-Hernandez, Gordon Mc Gregor, Jaime L. Rubin. Elexacaf tor/tezacaf tor/ivacaf tor projected survival and long-term health outcomes in people with cystic fibrosis homozygous for F508del Journal of Cystic Fibrosis 22 (2023) 607–614
[5.] Royal Brompton Hospital, UK Clinical Guidelines: Care of children with cystic fibrosis. 9th edition, 2023. https://www.rbht.nhs.uk/childrencf
[6.] Castellani, C., Duff, A. J. A., Drevinek, P., et al. (2018). ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society, 17(2), 153–178.
[7.] Castellani, C., Southern, Elborn, S., et al. (2009). European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society, 8(3), 153–173.
[8.] Zeyda, M., Schanzer, A., Renner, S., et al. (2021). Cystic Fibrosis Newborn Screening in Austria Using PAP and the Numeric Product of PAP and IRT Concentrations as Second-Tier Parameters. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, *11*(2), 299.
[9.] Olaf Sommerburg , Veronika Krulisova , Jutta Hammermann et al. Comparison of different IRT-PAP protocols to screen newborns for cystic fibrosis in three central European populations J Cyst Fibros 2014 Jan;13(1):15–23. doi: 10.1016/j.jcf.2013.06.003.
[10.] Dayasiri K, et al. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Cystic Fibrosis in the UK" (2011)
[11.] Cystic Fibrosis Foundation. Clinical Care Guidelines Clinical Care Guidelines | Cystic Fibrosis Foundation (cff.org)
[12.] Lahiri, T., Hempstead, S. E., Davis, S. D., et al. (2016). Clinical Practice Guidelines From the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers With Cystic Fibrosis. Pediatrics, 137(4), e20151784.
[13.] Ian Waters MD, Victoria Aaron Young MD, Victoria Grant Hoffert Cystic Fibrosis Care Guidelines for Pulmonary Exacerbations JANUARY 2018 https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/bc-guidelines/cystic-fibrosis/care_guidelines_for_pulmonary_exacerbations.pdf
[14.] Goss, C. H., & Muhlebach, M. S. (2011). Review: Staphylococcus aureus and MRSA in cystic fibrosis. Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society, 10(5), 298–306.
[15.] Esquivel, M. D., Monogue, M. L., Sanders, J. M., et al. (2022). Ceftaroline versus vancomycin for treatment of acute pulmonary exacerbations of cystic fibrosis in adults. Journal of global antimicrobial resistance, 28, 67–70.
[16.] UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group: Antibiotic Treatment for cystic fibrosis (2009)
[17.] NHSGGC Guidelines: Eradication of Staphylococcus aureus in children with cystic fibrosis (2022)
[18.] NHSGGC Guidelines: Eradication of Haemophilus influenzae in children with cystic fibrosis (2022)
[19.] Stuart, B., Lin, J. H., & Mogayzel, P. J., Jr (2010). Early eradication of Pseudomonas aeruginosa in patients with cystic fibrosis. Paediatric respiratory reviews, 11(3), 177–184.
[20.] Kappler, M., Nagel, F., Griese, M., et al. (2014). Predictive values of antibodies against Pseudomonas aeruginosa in patients with cystic fibrosis one year after early eradication treatment. Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society, 13(5), 534–541.
[21.] Sader, H. S., Duncan, L. R., Doyle, T. B., & Castanheira, M. (2021). Antimicrobial activity of ceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam and comparator agents against Pseudomonas aeruginosa from cystic fibrosis patients. JAC-antimicrobial resistance, 3(3), dlab126.
[22.] Assael BM, Pressler T, Bilton D, et al. Inhaled aztreonam lysine vs. inhaled tobramycin in cystic fibrosis: a comparative efficacy trial. J Cyst Fibros 2013 Mar;12(2):130–40.
[23.] Flume PA, VanDevanter DR, Elborn JS., et al. A phase 3, multi-center, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of levofloxacin inhalation solution (APT-1026) in stable cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros. 2016 Jul;15(4):495–502.
[24.] NHSGGC Guidelines: Eradication of Burkholderia Species in children with cystic fibrosis (2022)
[25.] Coenye, T., Vandamme, P., Govan, J. R., & LiPuma, J. J. (2001). Taxonomy and identification of the Burkholderia cepacia complex. Journal of clinical microbiology, 39(10), 3427–3436.
[26.] Hansen C. R. (2012). Stenotrophomonas maltophilia: to be or not to be a cystic fibrosis pathogen. Current opinion in pulmonary medicine, 18(6), 628–631.
[27.] Waters, V., Atenafu, E. G., Ratjen, F., et al. (2013). Chronic Stenotrophomonas maltophilia infection and mortality or lung transplantation in cystic fibrosis patients. Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society, 12(5), 482–486.

[28.] De Baets, F., Schelstraete, P., Vaneechoutte, M., et al. (2007). Achromobacter xylosoxidans in cystic fibrosis: prevalence and clinical relevance. Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society, 6(1), 75–78.

[29.] Rønne Hansen, C., Pressler, T., Høiby, N., & Gormsen, M. (2006). Chronic infection with Achromobacter xylosoxidans in cystic fibrosis patients; a retrospective case control study. Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society, 5(4), 245–251.

[30.] Floto, R. A., Olivier, K. N., Saiman, L., et al. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society (2016). US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. Thorax, 71 Suppl 1(Suppl 1), i1–i22.

[31.] Haworth, C. S., Banks, J., Floto, R. A., et al. (2017). British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). Thorax, 72(Suppl 2), ii1–ii64.

[32.] Daley CL, Iaccarino JM, Lange C et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. Clin Infect Dis. 2020; 71: 905–913

[33.] Andrew EC, Connell T, Robinson Ph et al. Pulmonary Mycobacterium abscessus complex in children with cystic fibrosis: A practical management guideline. Journal of Paediatrics and Child Health 2019; 55:502–511

[34.] Mogayzel PJ, Jr., Naureckas ET, Robinson KA Cystic fibrosis pulmonary guidelines: Chronic medications for maintenance of lung health. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187:680–689

[35.] Lange C, Böttger EC, Cambau E et al. Consensus management recommendations for less common non-tuberculous mycobacterial pulmonary diseases. Lancet Infect Dis 2022; 22: e178–90

[36.] King, J., Brunel, S. F., & Warris, A. (2016). Aspergillus infections in cystic fibrosis. The Journal of infection, 72 Suppl, S50–S55.

[37.] Tiddens, H. A. W. M., Chen, Y., Andrinopoulou, E. R., et al. & SHIP-CT Study Group (2022). The effect of inhaled hypertonic saline on lung structure in children aged 3–6 years with cystic fibrosis (SHIP-CT): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. The Lancet. Respiratory medicine, 10(7), 669–678.

[38.] Ratjen, F., Davis, S. D., Stanojevic, S., Kronmal, R. A., et al. & SHIP Study Group (2019). Inhaled hypertonic saline in preschool children with cystic fibrosis (SHIP): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet. Respiratory medicine, 7(9), 802–809.

[39.] Milross MA et al: Non-invasive ventilation versus oxygen therapy in cystic fibrosis: A 12-month randomized trial. Respirology (2019) 24, 1191–1197 doi: 10.1111/resp.13604

[40.] Southern, K. W., Castellani, C., Duff, A., et al. (2023). Standards of care for CFTR variant-specific therapy (including modulators) for people with cystic fibrosis. Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society, 22(1), 17–30.

[41.] Dana, J., Debray, D., Vilgrain, V., et al. (2022). Cystic fibrosis-related liver disease: Clinical presentations, diagnostic and monitoring approaches in the era of CFTR modulator therapies. Journal of hepatology, 76(2), 420–434.

[42.] Airway clearance for babies and young children with cystic fibrosis. https://www.cysticfibrosis.org.uk Published 2021

[43.] Mullinger B et al. Inhalation therapy can be improved in CF patients by controlling the breathing pattern during inspiration. J Cyst Fibrosis 2004; 3: S65.

[44.] Dohna M et al: Coil embolisation for massive haemoptysis in cystic fibrosis. BMJ Open Respir Res. 2021; 8(1): e000985. Published online 2021 Aug 12.

[45.] P.A. Flume, P.J. Mogayzel, K.A. Robinson és mtsai. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines, Pulmonary Complications: Hemoptysis and Pneumothorax. Am. J. of Resp. and Critical Care Med. 2010; 182:298–306

[46.] Lord RW et al: Pneumothorax in cystic fibrosis: beyond the guidelines. Paediatr Respir Rev. 2016 Aug:20 Suppl:30–3. doi: 10.1016/j.prrv.2016.06.012.

[47.] D.A Fitzgerald. Question 9: What is the role for bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in Cystic Fibrosis? Paediatric Respiratory Reviews 2017; 22:50–51.

[48.] A. Gileles-Hillel, L.Y. Harpaz, O. Breuer és mtsai. The clinical yield of bronchoscopy in the management of cystic fibrosis: A retrospective multicenter study. Pediatric Pulmonology 2023; 58:500–506

[49.] Turck, D., Braegger, C. P., Wilschanski, M., et al. (2016). ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland), 35(3), 557–577.

[50.] Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. J Cyst Fibros. 2011 Jun;10 Suppl 2:S29-36. doi: 10.1016/S1569-1993(11)60006-4.

[51.] Cystic Fibrosis Liver Disease: Outcomes and Risk Factors in a Large Cohort of French Patients. Boëlle PY, Debray D, Guillot L, Clement A, Corvol H; French CF Modifier Gene Study Investigators. Hepatology. 2019 Apr;69(4):1648-1656. doi: 10.1002/hep.30148. Epub 2018 Dec 28.
[52.] Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020. Yoshiji H, Nagoshi S, Akahane T, Asaoka Y, Ueno Y, Ogawa K, Kawaguchi T, Kurosaki M, Sakaida I, Shimizu M, Taniai M, Terai S, Nishikawa H, Hiasa Y, Hidaka H, Miwa H, Chayama K, Enomoto N, Shimosegawa T, Takehara T, Koike K. J Gastroenterol. 2021 Jul;56(7):593-619. doi: 10.1007/s00535-021-01788-x.
[53.] Demeyer, S., De Boeck, K., Witters, P., & Cosaert, K. (2016). Beyond pancreatic insufficiency and liver disease in cystic fibrosis. European journal of pediatrics, 175(7), 881–894.
[54.] EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. J Hepatol. 2022 May;76(5):1151–1184. doi: 10.1016/j.jhep.2021.09.003.
[55.] Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M (2011) Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros 10: S24–S28.
[56.] Ode, K. L., Ballman, M., Craig, M. E., et al. (2022). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. Pediatric diabetes, 23(8), 1212–1228.
[57.] Mainz, J. G., & Koitschev, A. (2012). Pathogenesis and management of nasal polyposis in cystic fibrosis. Current allergy and asthma reports, 12(2), 163–174.
[58.] Fokkens, W. J., Lund, V. J., Zwetsloot, C. P., et al. (2020). European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology, 58(Suppl S29), 1–464.
[59.] Raksha Jain, Traci M Kazmerski, Jennifer L Taylor-Cousar The modern landscape of fertility, pregnancy, and parenthood in people with cystic fibrosis Curr Opin Pulm Med 2023 Nov 1;29(6):595-602
[60.] Egészségügyi szakmai irányelv A tüdőátültetés indikációs és kontraindikációs köréről. Emberi Erőforrások Minisztériuma. Egészségügyi Szakmai Kollégium. Egészségügyi Közlöny. https://kollegium.aeek.hu
[61.] Egészségügyi szakmai irányelv A májátültetés indikációs köréről, a várólistára kerüléshez szükséges kivizsgálásról, a májátültetés műtéti, és gyógyszeres kezelési gyakorlatáról, valamint a májtranszplantált betegek gondozásáról, és rehabilitációjáról. Belügyminisztérium. Egészségügyi Közlöny. https://kollegium.aeek.hu
[62.] Y.S. Genyk, J.A. Qiros, N. Jabbour és mtsai. Liver transplantation in cystic fibrosis. Current Opinion in Pulmonary Medicine 2001; 7:441-447
[63.] Dr. Hegedűs Katalin, Szy Ildikó szerk. A terminális állapotú daganatos betegek palliatív ellátása. Szakmai irányelvek 2. bővített kiadás. Magyar Hospice-Palliatív Egyesület, 2002

Kapcsolódó internetes oldalak:
[64.] Clinical guidelines: Care of children with cystic fibrosis, 2023: www.rbht.nhs.uk/childrencf
[65.] Cisztás Fibrózis Betegek Egyesülete: www.cisztasfibrozis.hu
[66.] Cystic Fibrosis Mutation Database: www.genet.sickkids.on.ca/cftr
[67.] Cystic Fibrosis Trust Registered Charity: www.cysticfibrosis.org.uk
[68.] European Cystic Fibrosis Society: www.ecfs.eu
[69.] FCFTR2 website: www.cftr2.org

Jogszabályok:
[70.] 51/1997. (XII. 18.) NM rendelet
[71.] 44/2007. (IX. 29) EüM rendelet
[72.] A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve a tápláltsági állapot szűréséről a gyermek-alapellátásban 2022. EÜK 10. szám

X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja

Az Egészségügyi Szakmai Kollégium Tüdőgyógyászat Tagozat elnöke kijelölte az irányelvfejlesztő csoport tagjait. A fejlesztőcsoport tagjai meghatározták a feladatokat, a prioritásokat, a konzultációs időpontokat és a fejlesztés pontos menetét. Ennek megfelelően a tagok egyéni munka során, de egymással rendszeresen konzultálva alkották

meg a magyar viszonyokra adaptált, nemzetközi irányelveken alapuló a témakörben a hazai egészségügyi szakmai irányelvet.

Az egyes feladatok elvégzése után az irányelvet megfelelő formába öntve elektronikus úton eljuttattuk a fejlesztő csoport tagjainak. Ezután a csoport újabb megbeszéléseket tartott, ahol mindenki javaslatát, kiegészítését megtárgyalták és konszenzus alapján döntöttek arról, hogy az irányelvbe bekerüljön-e. A fejlesztők egymással telefonos, e-mailes és személyes kapcsolatban voltak. Az egészségügyi szakmai irányelv kialakítása a tagok egyéni munkáján, és többszöri konzultáción keresztül valósult meg.

2. Irodalomkeresés, szelekció

A keresés kulcsszavai: cisztás fibrózis, újszülöttkori szűrés, CFTR, verejték elektrolit, légzésfunkció, pneumonia, felszívódási zavar, modulátor terápia.

Az egészségügyi szakmai irányelvfeljesztés során a nemzetközi ajánlások (ECFS, ERS, ESPEN-ESPGHAN) aktuális irányelveit vette figyelembe az irányelvfejlesztő csoport. Az irányelvfejlesztés meghatározó eleme volt a szisztematikus szakirodalom-keresés, -szelekció és -elemzés. Az irodalomkutatás kiegészült az elektronikus adatbázisokban (lásd kapcsolódó internetes oldalak, Medline, Cochrane Library, PubMed és az UpToDate adatbázisban) 2000. és 2023. december 1. közötti időszakban megjelent angol nyelvű publikációkkal, különös tekintettel a randomizált, kontrollált vizsgálatokra, rendszerezett irodalmi áttekintésekre. A fejlesztők átnézték a hazai tankönyvek vonatkozó részeit, és kézi keresést is folytattak ismert, a gyakorlatban gyakran használt magyar folyóiratokban. A közleményeket a megadott rangsorolási módok szerint rendszerezték, szöveg közben idézték és az irodalomjegyzékben feltüntették.

3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix"), bizonyítékok szintjének meghatározási módja

A felhasznált irányelvek eredményei, következtetései általában olyan jó minőségű, rendszerezett irodalmi áttekintésből vagy meta-analízisből, valamint randomizált, klinikai vizsgálatokból származnak, amelyekben a szisztematikus hiba (bias) valószínűsége kicsi. A bizonyítékszint meghatározásához felhasználtuk a figyelembe vett irányelvek evidencia forrásait. A felhasznált egyéb irodalmi források is e szerint a módszertan szerint kerültek értékelésre. Az ECFS, ERS, ESPGHAN irányelvek konszenzuson alapuló megállapítások, az adaptálásra felhasznált dokumentumok a szakterületen általánosan elfogadottak. Az általuk felhasznált eredeti tanulmányokat kritikusan értékelték, így a fejlesztőcsoport elfogadta az irányelveket kiadó nemzetközi szervezetek feldolgozásának eredményét, a szakértők véleményét. Ezeket a bizonyítékokat a fejlesztőcsoport tagjai a bizonyíték szintjeinek meghatározásával és az ajánlások rangsorolásával építették be az irányelvbe. A fejlesztőcsoport ellenőrizte a bizonyítékok hazai viszonyok közötti adaptálhatóságát.

4. Ajánlások kialakításának módszere

A fejlesztőcsoport a releváns nemzetközi szervezetek irányelveinek ajánlásait alapvetően iránymutatónak tartja a hazai ellátási gyakorlatra. A fejlesztőcsoport tagjainak javaslatai beillesztésre kerültek az irányelv szövegébe, azok alapján módosításra került a dokumentum szerkezete, amennyiben az irányelvfejlesztők egyetértettek azok tartalmával. A fejlesztőcsoport a felhasznált irodalom áttekintését követően az ajánlásokat egyesével értékelve, konszenzussal, számottevő véleménykülönbség nélkül rangsorolta az irányelv ajánlásait. Minden vélemény kialakítása konszenzuson alapult. Amennyiben a bizonyíték nem magyarországi viszonyoknak megfelelő adatokra támaszkodott, akkor a fejlesztőcsoport konszenzusa volt a mérvadó, melyet a Delfi-módszerrel határoztak meg.

5. Véleményezés módszere

Az egészségügyi szakmai irányelv megküldésre került az egészségügyi ellátási folyamatban érintett Egészségügyi Szakmai Kollégium Tagozatoknak véleményezésre. A visszaérkező javaslatok beillesztésre kerültek az irányelv szövegébe, vagy azok alapján módosításra került a dokumentum, amennyiben az irányelvfejlesztők egyetértettek azok tartalmával. Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltak megfelelnek a véleményezőkkel kialakított konszenzusnak.

6. Független szakértői véleményezés módszere

Független szakértők az egészségügyi szakmai irányelvfejlesztés során folyamatosan figyelemmel kísérték a fejlesztés folyamatát és tanácsaikkal segítették a fejlesztőcsoportot.

XI. MELLÉKLET

1. Alkalmazást segítő dokumentumok

1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

1. RIROSZ betegségleírása: Cisztás fibrózis, CF, Mukoviscidózis
https://www.rirosz.hu/betegsegleiras/cisztas-fibrozis/
2. A cisztás fibrózisról betegeknek, szülőknek
http://cf.eqascheme.org/content/files/public/doc/leaflet/leaflet_hungary.pdf
3. Szülői tájékoztató újszülöttkori szűrővizsgálathoz
https://semmelweis.hu/bokayklinika/files/2023/05/Szuloi-tajekoztato_1.pdf.

1.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

1. CFQ-R 12–13 közötti gyermekek részére

CFQ-R
12 és 13 év közötti gyermekek részére (Önbeszámoló formátum)
Cisztás fibrózis kérdőív – átdolgozott változat
®Quittner, Modi, Watrous and Messer, 2000. Revised 2002. CFQ-R – Child (Self-report Format), Hungarian Version 2.0

A kérdőív olyan gyermekeknek szól, akiknek hozzád hasonlóan cisztás fibrózisa van. A kérdésekre adott válaszaiddal segíteni tudsz nekünk jobban megérteni a betegségedet, illetve a kezelésed hatékonyságát. Azzal, hogy válaszolsz a kérdésekre nem csak magadnak, de a hozzád hasonló, cisztás fibrózisos társaidnak is segítesz a jövőben.
Kérjük, válaszolj minden kérdésre. **Nincsenek** jó vagy rossz válaszok. Ha bizonytalan vagy, kérjük válaszd a valósághoz legközelebb álló választ.

Kérjük, válaszolj a kérdésekre vagy ikszeld be a helyes válasz melletti négyzetet!

A. Mikor születtél?
Év, Hónap, Nap: .....

B. Milyen nemű vagy?
☐ Fiú ☐ Lány

C. Az elmúlt két hétben voltál-e vakáción vagy hiányoztál-e az iskolából nem az egészségeddel kapcsolatos problémák miatt?
☐ Igen ☐ Nem

D. Melyik etnikai csoportba tartozol?
☐ Kaukázusi (fehér bőrű)
☐ Egyéb (kérjük, nevezd meg):
☐ Nem szeretnék válaszolni erre a kérdésre

E. Hányadik osztályos vagy? (Ha nyár van, jelöld meg a már elvégzett tanulmányi évet)
☐ negyedikes
☐ ötödikes
☐ hatodikos
☐ hetedikes
☐ nyolcadikos
☐ kilencedikes
☐ nem járok iskolába

Kérjük, válaszd ki és ikszeld be a válaszodnak megfelelő négyzetet!

Az elmúlt két hétben...	**Teljesen igaz**	**Többnyire igaz**	**Valamennyire igaz**	**Egyáltalán nem igaz**
1. ugyanolyan gyorsan tudtál gyalogolni, mint a többiek	☐	☐	☐	☐
2. ugyanolyan gyorsan tudtál felmenni a lépcsőn, mint a többiek	☐	☐	☐	☐
3. úgy tudtál futni, ugrálni, mászni, ahogyan szerettél volna	☐	☐	☐	☐
4. ugyanolyan gyorsan és ugyanannyit tudtál futni, mint a többiek	☐	☐	☐	☐
5. azt tudtál sportolni, amit szerettél volna (például úszás, foci, tánc stb.)	☐	☐	☐	☐
6. nehezedre esett cipelni, felemelni nehéz dolgokat, például könyveket, az iskolatáskádat, vagy egy hátizsákot	☐	☐	☐	☐

Kérjük, válaszd ki és ikszeld be a válaszodnak megfelelő négyzetet!

Az elmúlt **két hétben** milyen gyakran	**Mindig**	**Gyakran**	**Néha**	**Soha**
7. érezted magad fáradtnak	☐	☐	☐	☐
8. voltál haragos	☐	☐	☐	☐
9. voltál nyűgös	☐	☐	☐	☐
10. érezted magad aggódónak	☐	☐	☐	☐
11. érezted magad szomorúnak	☐	☐	☐	☐
12. aludtál el nehezen	☐	☐	☐	☐
13. voltak rossz álmaid vagy rémálmaid	☐	☐	☐	☐
14. érezted jól magad	☐	☐	☐	☐
15. voltak problémáid az evéssel	☐	☐	☐	☐
16. kellett a kezelésed miatt abbahagyni azt, amit szerettél csinálni	☐	☐	☐	☐
17. kellett biztatni evésre	☐	☐	☐	☐

Kérjük, válaszd ki és ikszeld be a válaszodnak megfelelő négyzetet!

Az elmúlt **két hétben**...	**Teljesen igaz**	**Többnyire igaz**	**Valamennyire igaz**	**Egyáltalán nem igaz**
18. minden kezelést sikeresen el tudtál végezni	☐	☐	☐	☐
19. élvezted az evést	☐	☐	☐	☐
20. gyakran találkoztál a barátaiddal	☐	☐	☐	☐
21. többet voltál otthon, mint szerettél volna	☐	☐	☐	☐
22. akkor is jól érezted magad, ha nem otthon aludtál (pl. barátodnál, rokonodnál vagy bárhol máshol)	☐	☐	☐	☐
23. úgy érezted, hogy kihagytak valamiből	☐	☐	☐	☐
24. gyakran hívtad meg a barátaidat hozzátok	☐	☐	☐	☐
25. ugrattak a többiek	☐	☐	☐	☐

Az elmúlt **két hétben**...	**Teljesen igaz**	**Többnyire igaz**	**Valamennyire igaz**	**Egyáltalán nem igaz**
26. nem érezted magad kellemetlenül, ha a betegségedről esett szó (pl. barátokkal, tanáraiddal)	☐	☐	☐	☐
27. úgy érezted, túl alacsony vagy	☐	☐	☐	☐
28. úgy érezted, túl sovány vagy	☐	☐	☐	☐
29. úgy érezted, hogy fizikai adottságaid különböznek a veled egykorúakétól	☐	☐	☐	☐
30. okoztak kellemetlenséget a kezeléseid	☐	☐	☐	☐

Kérjük, válaszd ki és ikszeld be a válaszodnak megfelelő négyzetet!

Az elmúlt **két hétben** milyen gyakran	**Mindig**	**Gyakran**	**Néha**	**Soha**
31. köhögtél a nap folyamán	☐	☐	☐	☐
32. ébredtél fel éjszaka a köhögés miatt	☐	☐	☐	☐
33. köhögtél fel váladékot	☐	☐	☐	☐
34. volt légzési nehézséged	☐	☐	☐	☐
35. fájt a gyomrod	☐	☐	☐	☐

Kérjük, ellenőrizd, hogy minden kérdésre válaszoltál-e!

KÖSZÖNJÜK AZ EGYÜTTMŰKÖDÉSEDET!

2. CFQ-R 14 évnél idősebbek részére

CFQ-R

Serdülők és felnőttek (14 éves és annál idősebb betegek) részére
CISZTÁS FIBRÓZIS KÉRDŐÍV – ÁTDOLGOZOTT VÁLTOZAT

®Quittner, Modi, Watrous and Messer. Revised 2002. CFQ-R Teen/Adult, Hungarian Version 2.0

Nagyon fontos, hogy az Önt gondozó egészségügyi szakemberek tisztában legyenek azzal, hogy a cisztás fibrózis és a vele járó kezelés milyen hatással van az ön mindennapjaira. Ennek tudatában, lehetőségük van arra, hogy az állapotát nyomon követhessék és a kezelését optimalizálni tudják. Ebből a célból fejlesztették ki ezt a kérdőívet kifejezetten a cisztás fibrózisos betegek számára. Köszönjük, hogy időt szán a kérdőív kitöltésére.
Útmutató:
A következő kérdéseknek a célja, hogy felmérje az ön jelenlegi egészségi állapotát az ön saját szemszögéből. Ezek az információk lehetővé teszik számunkra, hogy jobban megértsük, hogyan érzi magát a mindennapokban.
Kérjük válaszoljon minden kérdésre! **Nincsenek** jó vagy rossz válaszok. Ha bizonytalan, kérjük válassza a helyzetéhez legközelebb álló választ!

I. rész: Személyi adatok

Kérjük, válaszoljon a kérdésekre vagy ikszelje be a helyes válaszhoz tartozó négyzetet!

A. Mikor született?
Év, Hónap, Nap .....

B. Mi a neme?
☐ Férfi ☐ Nő

C. Az elmúlt két hétben volt-e vakáción vagy hiányzott-e az iskolából NEM egészségügyi problémák miatt?
☐ Igen ☐ Nem

D. Családi állapota
☐ Egyedülálló (sosem volt házas)
☐ Házas
☐ Özvegy
☐ Elvált
☐ Külön él (de még hivatalosan házas vagy hivatalosan bejegyzett élettársi kapcsolatban van)
☐ Újraházasodott
☐ Élettársi kapcsolatban él

E. Melyik etnikai csoportba tartozik?
☐ Kaukázusi (fehér bőrű)
☐ Egyéb (kérjük nevezze meg)
☐ Nem szeretnék válaszolni erre a kérdésre

F. Legmagasabb iskolai végzettsége
☐ általános iskola (kevesebb, mint 8 osztály)
☐ általános iskola (befejezett 8 osztály)
☐ néhány év középiskola
☐ középiskolai bizonyítvány vagy érettségi
☐ szakmunkásképző
☐ néhány év főiskola
☐ főiskolai diploma
☐ egyetemi diploma vagy tudományos fokozat(ok)

G. Mi jellemzi leginkább a jelenlegi munkaviszonyát vagy iskolai státuszát?
☐ Iskolába jár (nem otthontanulásban/távoktatásban vesz részt)
☐ Otthontanulásban/távoktatásban vesz részt
☐ Munkát keres
☐ Teljes vagy részmunkaidőben dolgozik (otthonról vagy munkahelyen)
☐ Háztartásbeli (teljes munkaidőben)
☐ Nem jár iskolába és nem dolgozik az egészségi állapota miatt
☐ Egyéb okok miatt nem dolgozik

II. rész: Életminőség

Kérjük válassza ki és ikszelje be a válaszának megfelelő négyzetet!

Az elmúlt **két hétben** mennyire esett nehezére:	**Nagyon nehéz volt**	**Nehéz volt**	**Kicsit volt nehéz**	**Egyáltalán nem volt nehéz**
1. a nagyobb terhelés (pl. sportolás)	☐	☐	☐	☐
2. sétálás közben lépést tartani a többiekkel	☐	☐	☐	☐
3. nehéz tárgyak emelése (pl. könyvek, iskolatáska, bevásárló szatyor)	☐	☐	☐	☐
4. felmenni a lépcsőn	☐	☐	☐	☐
5. felmenni a lépcsőn a többiek ritmusában	☐	☐	☐	☐

Kérjük válassza ki és ikszelje be a válaszának megfelelő négyzetet!

Az elmúlt **két hétben** milyen gyakran:	**Mindig**	**Gyakran**	**Néha**	**Soha**
6. érezte jól magát	☐	☐	☐	☐
7. érezte aggódónak magát	☐	☐	☐	☐
8. érezte mihasznának magát	☐	☐	☐	☐
9. érezte fáradtnak magát	☐	☐	☐	☐
10. érezte úgy, hogy tele van energiával	☐	☐	☐	☐
11. érezte magát kimerültnek	☐	☐	☐	☐
12. érezte magát szomorúnak	☐	☐	☐	☐

Kérjük, karikázza be a válaszának megfelelő számot! Kérjük, minden kérdésre csak egy választ adjon!

*Ha visszagondol az egészségi állapotára az **elmúlt két hétben**…*

13. Mennyire esett nehezére a gyaloglás?

1. Hosszú ideig tudott gyalogolni anélkül, hogy elfáradt volna
2. Hosszú ideig tudott gyalogolni, de elfáradt
3. Nem tudott hosszú ideig gyalogolni, mert hamar elfáradt
4. Próbálta elkerülni a gyaloglást, mert nagyon fárasztónak találta

14. Mit gondol az evésről?

1. Rosszul van az evés gondolatától is
2. Soha nem élvezte az evést
3. Néha élvezi az evést
4. Mindig élvezi az evést

15. Mennyire nehezítik meg a kezelések a mindennapjait?

1. Egyáltalán nem
2. Egy kicsit
3. Valamennyire
4. Nagyon

16. Mennyi időt vesz igénybe naponta a kezelése?

1. Sokat
2. Valamennyit
3. Keveset
4. Nem túl sokat

17. Mennyire érzi megterhelőnek a napi kezelését (beleértve a gyógyszereket is)?

1. Egyáltalán nem
2. Egy kicsit
3. Közepes mértékben
4. Nagyon

18. Mit gondol, milyen a jelenlegi egészségi állapota?

1. Kitűnő
2. Jó
3. Elfogadható
4. Rossz

Kérjük, válassza ki és ikszelje be a válaszának megfelelő négyzetet!

Ha visszagondol az egészségi állapotára az **elmúlt két hétben**, mennyire igazak vagy hamisak a következő állítások:	**Teljesen igaz**	**Többnyire igaz**	**Valamennyire igaz**	**Hamis**
19. Nehezen regenerálódom fizikai terhelés után	☐	☐	☐	☐
20. Mértéket kell szabnom a nagyobb fizikai terhelésnek, pl. futás, sportjáték	☐	☐	☐	☐
21. Erőltetnem kell az evést	☐	☐	☐	☐
22. Többet vagyok otthon, mint szeretnék	☐	☐	☐	☐
23. Nem érzem kellemetlenül magam, ha a betegségemről kell beszélnem másokkal	☐	☐	☐	☐
24. Úgy érzem, túl sovány vagyok	☐	☐	☐	☐
25. Úgy érzem, hogy fizikai adottságaim különböznek a velem egykorúakétól	☐	☐	☐	☐
26. A külső megjelenésem miatt rosszul érzem magam	☐	☐	☐	☐
27. Úgy érzem, hogy az emberek tartanak attól, hogy a betegségem fertőző lehet	☐	☐	☐	☐
28. Gyakran találkozom a barátaimmal	☐	☐	☐	☐
29. Úgy érzem, hogy a köhögésem zavar másokat	☐	☐	☐	☐
30. Nem okoz kényelmetlenséget éjszaka kimozdulnom	☐	☐	☐	☐
31. Gyakran érzem magam magányosnak	☐	☐	☐	☐
32. Egészségesnek érzem magam	☐	☐	☐	☐
33. Nehéz terveket szőnöm a jövőre vonatkozóan (pl. továbbtanulásról, házasságról, munkahelyi előmenetelről stb.)	☐	☐	☐	☐
34. Normális életem van	☐	☐	☐	☐

A 35, 36, 37, 38-as kérdések az iskolával, munkával, mindennapi tevékenységekkel kapcsolatosak.

35. Az elmúlt két hétben, mennyire volt nehéz lépést tartania az iskolai vagy munka során adódó feladatokkal, illetve egyéb napi teendőkkel?

1. A feladatok teljesítésével nem volt gondja.
2. Nehezen, de megoldotta a feladatokat.
3. Lemaradt a munkában.
4. Egyáltalán nem tudta teljesíteni a feladatait.

36. Az elmúlt két hétben, milyen gyakran volt képtelen ellátni a napi teendőit, illetve hiányzott az iskolából/a munkahelyéről, a betegsége vagy kezelése miatt?

☐ Mindig ☐ Gyakran ☐ Néha ☐ Soha

37. Milyen gyakran akadályozza a betegsége az iskolai, a munka vagy személyes céljai megvalósulását?

☐ Mindig ☐ Gyakran ☐ Néha ☐ Soha

38. Milyen gyakran akadályozza meg a betegsége abban, hogy kimozduljon otthonról (pl. vásárlásban, banki ügyintézésben, stb.)?
☐ Mindig ☐ Gyakran ☐ Néha ☐ Soha

IV. rész: Tünetekkel kapcsolatos problémák

Kérjük, válassza ki és ikszelje be a válaszának megfelelő négyzetet!

Az elmúlt **két hétben**	**Jelentős mértékben**	**Valamennyire**	**Egy kicsit**	**Egyáltalán nem**
39. gondja volt a súlygyarapodással	☐	☐	☐	☐
40. szorított a mellkasa	☐	☐	☐	☐
41. köhögött a nap folyamán	☐	☐	☐	☐
42. légúti váladékot köhögött fel	☐	☐	☐	☐ ***Menjen a 44-es kérdéshez***

43. Milyen a köpete általában:
☐ Tiszta ☐ Fehéres-sárgás ☐ Sárgás-zöldes ☐ Zöldes, vérnyomokat tartalmazó ☐ Nem tudja

Milyen gyakran fordult elő az **elmúlt két hétben**, hogy:	**Mindig**	**Gyakran**	**Néha**	**Soha**
44. zihált?	☐	☐	☐	☐
45. légzési panaszai voltak?	☐	☐	☐	☐
46. felébredt éjszaka köhögés miatt?	☐	☐	☐	☐
47. puffadt?	☐	☐	☐	☐
48. hasmenése volt?	☐	☐	☐	☐
49. hasi fájdalmai voltak?	☐	☐	☐	☐
50. gondja volt az evéssel?	☐	☐	☐	☐

Kérjük ellenőrizze, hogy minden kérdésre válaszolt-e!

KÖSZÖNJÜK AZ EGYÜTTMŰKÖDÉSÉT!

3. Szakmai tájékoztató újszülöttkori szűrővizsgálathoz
https://semmelweis.hu/bokayklinika/files/2023/05/Szakmai-tajekoztato-ujszulottkori-szureshez_1.pdf

Mintavétel újszülöttkori szűrővizsgálathoz
Szakmai tájékoztató

Hazánkban minden újszülöttnél kötelező a kiterjesztett anyagcsere-szűrővizsgálat elvégzése. [71] Az újszülöttkori szűrővizsgálatok végzésére a miniszteri rendelet két centrumot jelölt ki:

Semmelweis Egyetem **I. sz. Gyermekklinika** **1083 Budapest, Bókay utca 53.** www.gyer1.sote.hu	**Szegedi Tudományegyetem** **Gyermekgyógyászati Klinika** **6720 Szeged, Korányi fasor 14–15.** https://u-szeged.hu/szakk/anyagcsere

A kiterjesztett szűrés a korábban is vizsgált hipotireózis, galaktozémia, biotinidáz-hiány és fenilketonuria mellett további 22 betegség vizsgálatát foglalja magában.

Aminosav anyagcsere-zavarok:	***Organikus savak metabolizmusának zavarai:***
Fenilketonuria	Béta-ketotioláz-hiány
Jávorfaszörp betegség	Glutársav acidémia, 1 típus (GA-I)
Tirozinémia I, II típus	Isovaleriánsav acidémia (IVA)
Citrullinémia I (argininoszukcinát szintáz-hiány, ASS)	Metilmalonsav acidémia (MMA)
Arginoszukcinát aciduria (arginoszukcinát liáz hiány, ASL)	Propionsav acidémia (PA)
Homocisztinuria	3-Hidroxi-3-metilglutaril-CoA liáz-hiány (HMG)
	3-Metilkrotonil CoA karboxiláz-hiány (MCC)
	Multiplex karboxiláz-hiány (MCD)
Zsírsav oxidációs zavarok:	***Endokrin és egyéb anyagcsere-zavarok:***
Rövidláncú acil-CoA dehidrogenáz-hiány (SCAD)	Hipotireózis
Középláncú acil-CoA dehidrogenáz-hiány (MCAD)	Galaktozémia
Hosszúláncú hidroxi-acil-CoA dehidrogenáz-hiány (LCHAD a, b)	Biotinidáz-hiány
Nagyon hosszúláncú acil-CoA dehidrogenáz-hiány (VLCAD)	
Multiplex acil-CoA dehydrogenáz-hiány (MADD, v. GA II)	
Karnitin-palmitoil tanszferáz-hiány (CPT-I, CPT-II)	
Karnitin transzport zavara (CT)	

A kiterjesztett újszülöttkori szűrővizsgálattal felismerhető kórképek

A szűrővizsgálat hatékonysága nagymértékben függ attól, hogy azt mikor végezzük el. A felsorolt betegségek közül több már néhány napos korban súlyos tünetek, akár életet veszélyeztető állapot kialakulásához vezethet. Másrészt közvetlenül a születés után, a táplálás megkezdése előtt vett vérminták csak korlátozottan alkalmasak vizsgálatra. Ez a tájékoztató, mely a szűrőközpontok honlapjain is megtalálható, a vérminta megfelelő levételéhez, kezeléséhez és szállításához kíván segítséget nyújtani.

A vérvétel időpontja, illetve a vérvételt végző intézmény, egészségügyi személyzet

1. A **SZÜLÉSZETI OSZTÁLYOKON** a **48. ÉS 72. ÉLETÓRA** között minden újszülöttől vérmintát kell venni anyagcsere szűrővizsgálat céljából. Ha az újszülött hazabocsátása 48 órás életkor előtt történik, a mintavételt életkortól függetlenül el kell végezni. A vérvétel megtörténtét és időpontját, valamint a vérvétel időpontjában a gyermek életkorát (< 48 h vagy >48 h) az újszülött zárójelentésén és egészségügyi könyvében fel kell tüntetni.

2. a) Ha a vérvétel időpontjáig az újszülött **NEM SZOPOTT MEGFELELŐEN (A MINTAVÉTELT MEGELŐZŐ 24 ÓRÁBAN NEM FOGYASZTOTT MIN. 60 ML ANYATEJET), VAGY** ha a **KORAI HAZABOCSÁTÁS** miatt a vérvétel 48 órás életkor előtt történt, a vizsgálatot 5–7 napos életkor között (ha ez ünnepnapra esik, az ezt követő első munkanapon) meg kell ismételni. Az ismételt vérvétel szükségességét az újszülött zárójelentésén jelezni kell. A szülőt/törvényes képviselőt az ismételt vérvétellel kapcsolatos tudnivalókról tájékoztatni kell és el kell látni szűrőkártyával Az újszülött kórlapjához csatolni kell
   – az ***újszülött szülőjének/törvényes képviselőjének az írásbeli nyilatkozatát***, amelyben igazolja, hogy a felvilágosítása megtörtént, a szűrőkártyát átvette, és vállalja a felelősséget gyermekének az ismételt anyagcsere-szűrővizsgálatban való részvételéért.

   A mintavétel és küldés a gyermek ellátásáért felelős (választott vagy ha az nincs, a területileg illetékes) háziorvos / házi gyermekorvos kötelessége, aki a vérvétel elvégzését, a minta elküldését és ezek időpontját saját dokumentációjában és a gyermek egészségügyi könyvében aláírásával és orvosi pecsétjével köteles igazolni.

   b) Ha a gyermeket fekvőbeteg intézetből otthonába bocsátják, és koraszülöttség, vagy transzfúzió/vércsere, parenterális táplálás miatt szükséges **ISMÉTELT VÉRVÉTEL A HAZABOCSÁTÁS UTÁNI IDŐBEN ESEDÉKES,** ezt a gyermek zárójelentésén jelezni kell. A szülőt/törvényes képviselőt az ismételt vizsgálat elvégzésének szükségességéről tájékoztatni kell, és el kell látni szűrőkártyával. A gyermek kórlapjához csatolni kell

– ***az újszülött szülőjének/törvényes képviselőjének az írásbeli nyilatkozatát***, amelyben igazolja, hogy felvilágosítása megtörténtét, a szűrőkártyát átvette, és vállalja a felelősséget gyermekének az ismételt anyagcsere-szűrővizsgálatban való részvételéért.

A mintavétel és küldés a gyermek ellátásáért felelős (választott, vagy ha az nincs, a területileg illetékes) háziorvos/házi gyermekorvos kötelessége, aki a vérvétel elvégzését, a minta elküldését és ezek időpontját saját dokumentációjában és a gyermek egészségügyi könyvében aláírásával és orvosi pecsétjével köteles igazolni.

3. Az **OTTHON SZÜLETETT,** intézeti ellátásban utólag sem részesülő újszülött esetében a szűrésről való gondoskodás a szülésnél jelenlevő, az újszülöttet először ellátó orvos kötelessége. Szűrőkártyát a területileg illetékes budapesti vagy szegedi szűrőközponttól igényelhet. A szűrésre történő vérvételt a 48 és 72 órás életkor között köteles elvégezni. A mintavétel és küldés megtörténtét, valamint ezek időpontját az újszülött születését igazoló orvosi okiraton, egészségügyi könyvében és saját dokumentációjában aláírásával és orvosi pecsétjével köteles igazolni.

   Az újszülöttet először ellátó egészségügyi személyzet az anyagcsere szűrővizsgálat elvégzését – előzetes egyeztetés után – a lakóhelyhez legközelebbi Csecsemőosztályon is kezdeményezheti.

4. Ha az újszülött a **32. GESZTÁCIÓS HÉT ELŐTT SZÜLETETT**, a vizsgálatot 2 hetes, valamint a gesztációs időre korrigált szűrési időpontban meg kell ismételni. Ha a koraszülött transzfúzióra/vércserére vagy parenterális táplálásra szorul, az arra megadott szabályok szerint kell eljárni.

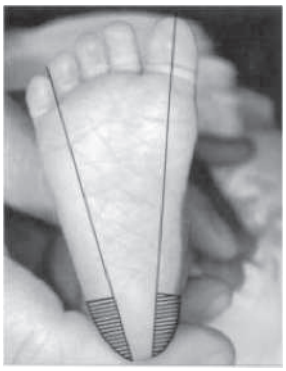
5. Ha az újszülöttnél 48 órás életkora előtt **TRANSZFÚZIÓ/VÉRCSERE VAGY PARENTERÁLIS TÁPLÁLÁS** alkalmazására kerül sor**,** a vérmintát még a kezelés megkezdése előtt le kell venni. Parenterális táplálás esetén ismételt vérvétel szükséges 2 hetes életkorban; transzfúzió/vércsere estében 2 hetes és 60 (galaktozémia) napos életkorban.

6. Ha az újszülöttet a szülészeti intézetből **MÁS FEKVŐBETEG INTÉZETBE SZÁLLÍTJÁK**, a fogadó intézetet írásban tájékoztatni kell a mintavételi állapotról. Az újszülött zárójelentése tartalmazza, hogy megtörtént-e a mintavétel; ha igen, mikor, milyen életkorban, transzfúzió előtt v. után stb. Ha nem történt meg, akkor a kitöltött szűrőpapírt csatolják a zárójelentéshez.

7. Tekintettel a **VÉDŐNŐ** az újszülött hazaadását követő 48 órán belüli látogatási kötelezettségére, a szűrés megtörténtét a védőnő is ellenőrizze és saját dokumentációjában aláírásával és szolgáltatói azonosítójával igazolja. Ha a védőnő a szűrésre történő vérvétel elmaradását, vagy a gyermek állapotával kapcsolatban bármilyen orvosi ellátást igénylő problémát észlel (sárgaság, hányás, aluszékonyság, táplálási nehézség, stb.), azt még aznap köteles jelenteni a területileg illetékes vagy a család által választott házi gyermekorvosnak/háziorvosnak vagy hivatalos helyettesének.

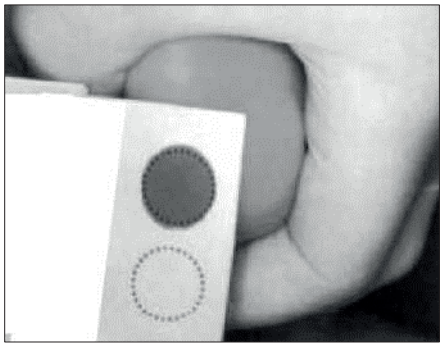
A mintavétel

– A mintavételhez **CSAK** az új formátumú szűrőkártyák használhatók.
– A minta szennyeződésének elkerülése céljából fontos, hogy a szűrőpapír csíkot sem kézzel, sem gumikesztyűvel **NE** érintsük meg.



– A szűrőkártyára a (kijelölt helyen) írjuk rá a gyermek nevét és születési idejét.
– A baba sarkát melegítsük 3–5 percig egy puha, meleg vízzel (max. 40 ^{0}C) átnedvesített textiliával.
– Válasszuk ki a szúrás helyét és dezinficienssel (jód tartalmú dezinficiens, pl. Betadine nem használható) tisztítsuk meg. Várjuk meg, amíg az oldat elpárolog.
– A szúráshoz steril, egyszer használatos, 2–2,45 mm-es lándzsát használjunk.
– A sarkat vízszintesen (sarok lefelé), a szív magasságával egyvonalban, vagy az alatt tartsuk. A sarkat a bevonalkázott területen lehet biztonságosan megszúrni.
– Az első vércseppet töröljük le száraz papírvattával.
– Várjuk meg, amíg egy második, nagy csepp képződik, s ezt érintsük szűrőpapíron lévő karikához. Lehetőleg minden karikát egy nagy csepp vérrel töltsünk ki, ha azonban az mégsem elég, rögtön még egyet cseppenthetünk rá. Egyszerre csak egy karikát töltsünk és csak az egyik oldalát érintsük a szűrőpapírnak a vércsepphez. Ha elegendő vért juttattunk a karikába, az a szűrőpapír másik oldalát is teljesen átitatja. Ezt ellenőrizzük le, majd egymás után töltsük ki az összes többi karikát is. Ha egy szúrásból nem sikerül a szűrőpapír korongok kitöltéséhez elegendő mennyiségű vérhez jutnunk, ismételjük meg a szúrást.

– Umbilicalis vagy egyéb artériás/vénás katéterből is lehet vérmintát venni. Fontos, hogy kb. 0,5 ml vért (a izotóniás sóoldat vagy heparin oldaton felül) engedjünk le, s csak az azután kifolyó vérből cseppentsünk a szűrőpapírra. Ha többszöri mintavétel indokolt (transzfúzió, koraszülöttség), az utolsó mintát célszerű a sarok megszúrásával nyerni.
– EDTA-s vér **NEM** használható a vizsgálathoz. Heparinizált kapillárisból cseppenthetünk a szűrőpapírra. A kapillárisban lévő vért jól keverjük össze. A kapillárist ne tároljuk, hanem a vért azonnal cseppentsük ki. A kapilláris végét ne érintsük a szűrőpapírhoz.



A minta kezelése, szállítása

– Szárítsuk meg a szűrőpapírt vízszintes helyzetben.
– A szűrőpapír ne érintkezzen semmilyen más felszínnel (asztallap, papír), mindkét oldalát érje levegő (helyezzük egy dobozra, vérvételi állványra stb.).
– Ragasszuk rá a kártyára a vonalkód azonosítót, és vigyük be a számítógépes rendszerbe a gyermek adatait majd továbbítsuk a szűrőcentrum felé.
– A mintát közvetlen napfénynek, meleg hatásnak (pl. radiátor, inkubátor, termosztát stb.) kitenni **NEM SZABAD**. A szárítási idő min. 2 óra.
– Ellenőrizzük, hogy a megfelelő és teljesen száraz-e a minta, majd tegyük borítékba. Postázásig szobahőmérsékleten tároljuk. (Műanyag tasakban tilos tárolni a kártyákat!)

		
Elégtelen minta	Megfelelően levett minta	Túl nagy mennyiségben és nem megfelelően levett minta (pl. vérvételi csőből történő kiöntéssel)

– A kész szűrőkártyát **24 ÓRÁN BELÜL**, illetve hétvége vagy ünnepnapok esetén a **LEGKÖZELEBBI MUNKANAPON, ELSŐBBSÉGI** levélként postázzuk.
– Ha egy borítékban több kártyát küldünk, vigyázzunk, hogy a vérrel átitatott szűrőpapír csíkok ne érintkezzenek egymással. (A kártyák alsó-felső részét váltogatva helyezzük egymásra, vagy válasszuk el őket egy tiszta papírlappal).
– Az újszülöttkori szűrővizsgálatokat végző **SZEGEDI** anyagcsere laboratórium **ÚJ** postai címe:
Újszülöttkori szűrés Anyagcsere laboratórium
Szegedi Tudományegyetem, Gyermekgyógyászati Klinika
6701 Szeged, Pf. 715
Telefon: 06 (62) 545-951 Fax: 06 (62) 545-329

– Az újszülöttkori szűrővizsgálatokat végző **BUDAPESTI** anyagcsere laboratórium **ÚJ** postai címe:
Újszülöttkori szűrés Anyagcsere laboratórium
Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika
1476 Budapest, Pf. 181
Telefon: 06 (1) 313-8212 Fax: 06 (1) 313-8212
– **A NEM MEGFELELŐEN KITÖLTÖTT ADATLAP, ILLETVE LEVETT VÉRMINTÁK HAMIS EREDMÉNYEKHEZ VEZETHETNEK, EZÉRT A LABORATÓRIUM AZ ILYEN SZŰRŐKÁRTYÁK FELDOLGOZÁSÁT ÉS ÉRTÉKELÉSÉT NEM TUDJA ELVÉGEZNI.**
Ha a szűrőkártya helytelen vérvételi technika miatt nem elfogadható, értesítjük a beküldő intézetet, és újabb mintát kérünk.

A minták vizsgálatát azon a napon kezdjük el, amikor a szűrőpapírok a laboratóriumba megérkeznek. Az eredmények a vizsgálattól függően néhány napon belül elkészülnek. A kóros eredményről, annak súlyosságától függően, telefonon vagy levélben értesítjük a családot, a gyermek körzeti orvosát vagy a gyermeket ellátó intézetet.

Szűrőkártya-igénylés

A szülészeti- és csecsemőosztályok, valamint a házi gyermekorvosok és háziorvosok a vér levételéhez szükséges szűrőkártyákat a területileg illetékes budapesti vagy szegedi szűrőközponttól igényelhetik.

Szülői tájékoztató

A szűrőközpontok honlapjain (lásd 1. oldal) megtalálható, és igény esetén kinyomtatható a kötelező újszülöttkori anyagcsereszűréssel kapcsolatos „Szülői tájékoztató".

Kérőlap szelektív anyagcsere vizsgálathoz
https://semmelweis.hu/bokayklinika/files/2023/05/kerolap_szelektivanyagcserevizsgalat_2020.pdf
Tüdőtranszplantációs kivizsgálási protokoll:
https://onkol.hu/wp-content/uploads/2022/01/Kivizsgalasi-protokoll-2.pdf

1.3. Táblázatok

1. táblázat: Verejtékvizsgálat [saját szerkesztés]

	Verejték konduktivitás mérés	Verejték kloridion koncentráció mérés
Indikáció	Szűrőteszt, ha emelkedett, verejték kloridion koncentráció méréssel megerősítendő	Diagnosztikus teszt
Módszer	Konduktivitás	Coulometria (ion szelektív elektródák) Kolorimetria Egyéb validált kvantitatív módszerek
Analizátum	Ion mennyiség, NaCl ekvivalensben kifejezve	Klorid

2. táblázat: Életkor szerinti energiabeviteli célértékek CF-ben [49]

Életkor	Energia célérték	Részletek
Csecsemők és gyermekek ≤2 év	az egészséges kortársaknak ajánlott energiabevitel 110%–200%-a	Az ajánlott energiabevitelt úgy kell módosítani, hogy a beteg a normális testsúlyt és testhosszt / testmagasságot elérje (percentilis).
Gyermekek 2–18 év		Az ajánlott energiabevitelt úgy kell módosítani, hogy a beteg az adott életkorhoz (év) tartozó BMI célértéket (percentilis) elérje.
Felnőttek ≥18 év		Az ajánlott energiabevitelt úgy kell módosítani, hogy a BMI célértéket elérje.

3. táblázat: A napi kalciumbevitel Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság által ajánlott beviteli referenciaértékei. [49]

Életkor	Táplálkozási referenciaérték
0–6 hónap	200 mg
7–11 hónap	280 mg
1–3 év	450 mg
4–10 év	800 mg
11–17 év	1150 mg
18–25 év	1000 mg
>25 év	950 mg

4. táblázat: Cinkpótlás CF-es egyénekben [49]

Életkor	Ajánlott mennyiség	Ajánlott időtartam
Veszélyeztetett csecsemők és 2 év alatti gyermekek	1 mg/kg/nap (max. 15 mg/nap)	6 hónap
Veszélyeztetett gyermekek (2–18 év)	15 mg/nap	6 hónap
Veszélyeztetett felnőttek (>18 év)	25 mg/nap	6 hónap

5. táblázat: Vitaminokra vonatkozó ajánlások pankreász elégtelen CF-es betegekben [49]

Vitamin	Pótlás	Szérum referencia értékek, ellenőrzés gyakorisága
Zsíroldékony vitaminok		
A-vitamin	A pótolt mennyiség a szérum értékektől és a pótlás formájától függ: **Retinol (prefromált):** – lassú kezdés – gyors dózisemelés a referencia tartomány eléréséig **Béta-karotin (provitamin):** – 1 mg/kg/nap felírandó dózis (maximum 50 mg/nap) 12 hétig – utána fenntartó dózis (maximum 10 mg/nap)	Laboratórium által meghatározott normálérték Évente; dózismódosítás után 3–6 hónappal, terhesség esetén
D-vitamin	A pótolt mennyiség a szérum értékektől függ, melyet a táplálkozás és a napozás befolyásol: – kolekalciferol (D3-vitamin) kezdő dózis – csecsemőknek 400 IU/nap (emelhető 1000 IU/nap-ig) – mindenki másnak 800 IU/nap (1–10 éves gyermekeknek emelhető 2000 IU/nap-ig, idősebbeknek 4000 IU/nap-ig) – fenntartó dózis: éves szérum értékhez igazítva, lehetőség szerint a sötét hónapok után mérve	Szérum 25 (OH) D-vitamin: minimum 20 ng/mL (50 nmol/L)
E-vitamin (tokoferol)	alfa-tokoferol dózis: 100–400 IU/nap 50 IU/nap csecsemőknek (<12 hónap) (1 mg=1,49 IU)	Plazma alfa-tokoferol/koleszterin arány > 5,4 mg/g Évente, 3–6 hónappal dózismódosítás után
K-vitamin	K1-vitamin – csecsemők: 0,3–1,0 mg/nap – idősebb gyermekek és felnőttek: 1–10 mg/nap	laboratóriumi meghatározás nem elérhető széles körben
Vízoldékony vitaminok		
Folsav	Terhesség tervezésétől és első trimeszterben: 400 µg/nap	
B12-vitamin	Pótlás lehet szükséges kiterjedt ileum rezekciót követően. Hiányállapot esetén: 100 mg/hónap, intramuscularis injekció.	
C-vitamin	Csak abban az esetben javasolt pótlás, ha nem megfelelő a bevitel.	

6. táblázat: Pankreász enzim (lipáz) pótló terápia [49]

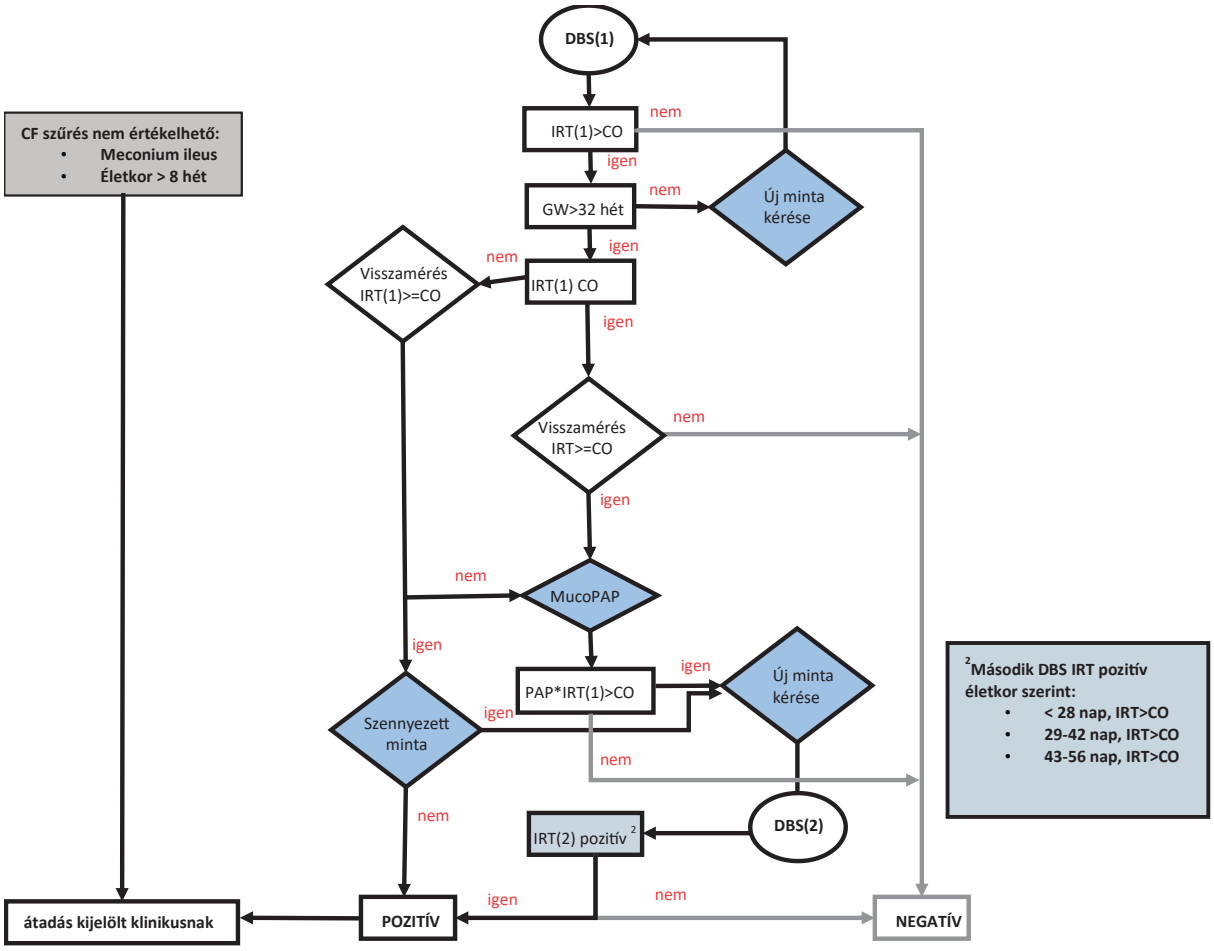
Életkor	Javasolt enzimpótlás
Csecsemők (<12 hónap)	2000–4000 U lipáz/120 mL tápszer vagy becsült anyatejfogyasztás és megközelítőleg 2000 U lipáz/gramm zsírbevitel
Gyermekek 1–4 év	2000–4000 U lipáz/gramm zsírbevitel, szükség szerint növelhető (maximum dózis 10,000 U lipáz/kg/nap)
Gyermekek >4 év és felnőttek	Az ajánlott kezdő dózis 500 U lipáz/kg/étkezés, fokozatosan emelve a maximális dózisig: – 1000–2500 U lipáz/kg/étkezés, vagy – 10000 U lipáz/kg/nap, vagy – 2000–4000 U lipáz/gramm zsírbevitel minden zsírtartalmú ételhez, snackhez és italhoz

7. táblázat: Alultáplált CF-es egyének táplálása [49]

Tápláltsági állapot és intervenció	**Döntési pont a fokozott táplálásterápia megkezdésére**		
	Csecsemők ≤ 2 év	**Gyermekek 2–18 év**	**Felnőttek > 18 év**
Normál tápláltsági állapot **Megelőző táplálkozási tanácsadás**	Testhossz és testsúly ≥ 50 percentilis	BMI ≥ 50 percentilis	BMI: 18,5–22 (nők), 18,5–23 (férfiak), vagy Súlyát tartja
Speciális táplálást igénylő, nem kielégítő tápláltsági állapot **Diétamódosítás/ szájon keresztüli táplálékkiegészítés**	növekedési elmaradás: testhossz és testsúly 10–50 percentilis	BMI 10–50 percentilis, vagy előző 2–4 hónapban fogyás vagy előző 2 hónapban nincs súlygyarapodás	BMI < 18,5 vagy előző 2 hónapban több mint 5tt% fogyás
Tartós alultápláltság **Enterális szonda-táplálás, vagy annak elégtelensége esetén PEG**	tartós növekedési elmaradás: testhossz és testsúly <10 percentilis	Tartósan alacsony BMI (<10 percentilis) vagy >2 percentilisnek megfelelő fogyás vagy hossznövekedés lassulása/elmaradása	Tartósan alacsony BMI (<18,5) vagy több mint 5tt% fogyás vagy hossznövekedés elmaradása

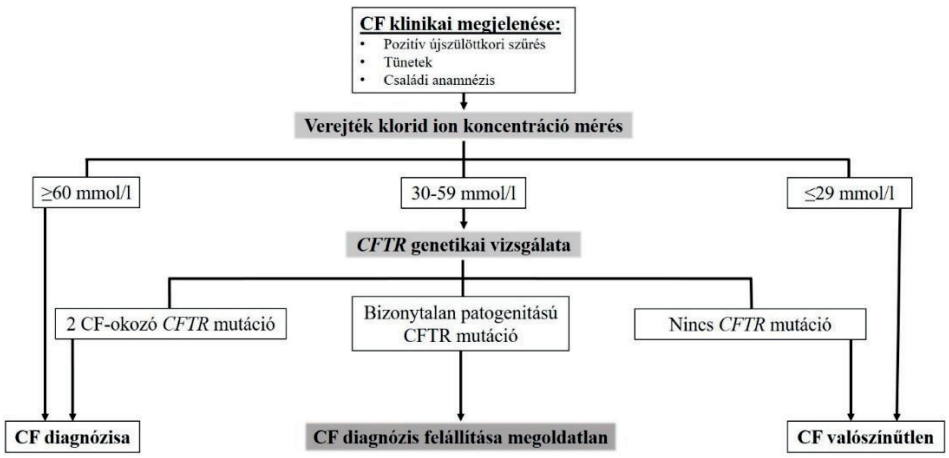
1.4. Algoritmusok

1. ábra: Cisztás fibrózis újszülöttkori, kétlépcsős biokémiai szűrésének algoritmusa [9]

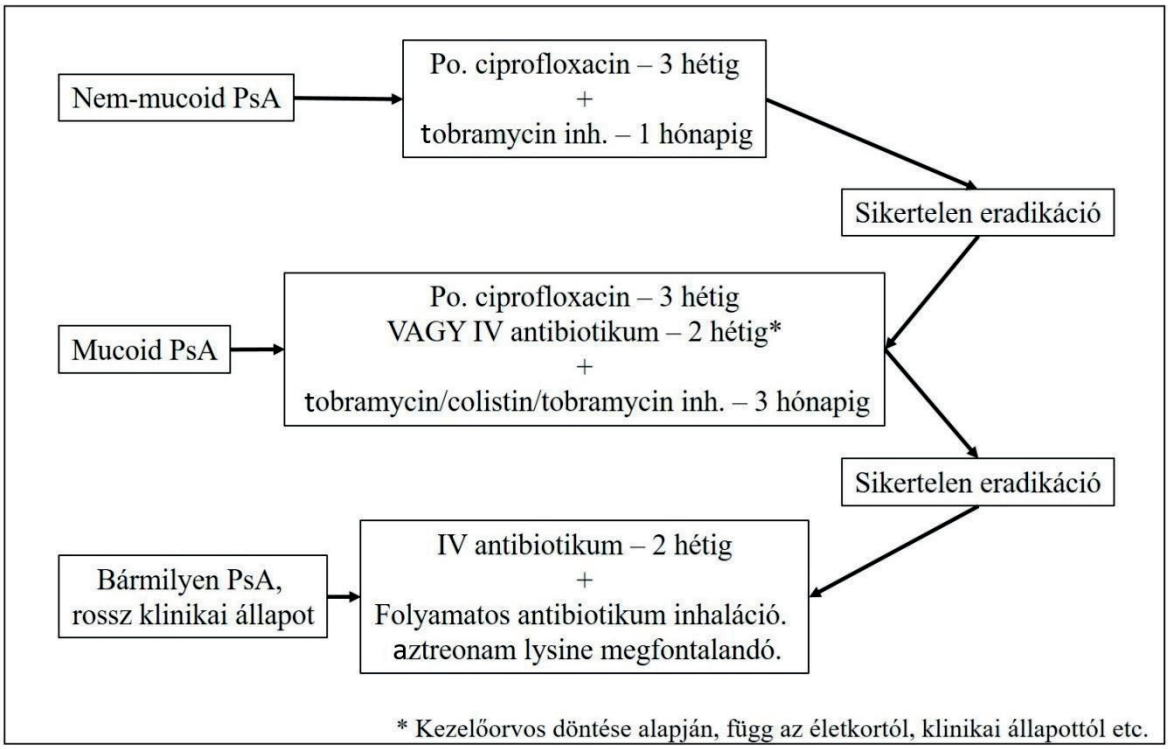


(*CO: cut off)

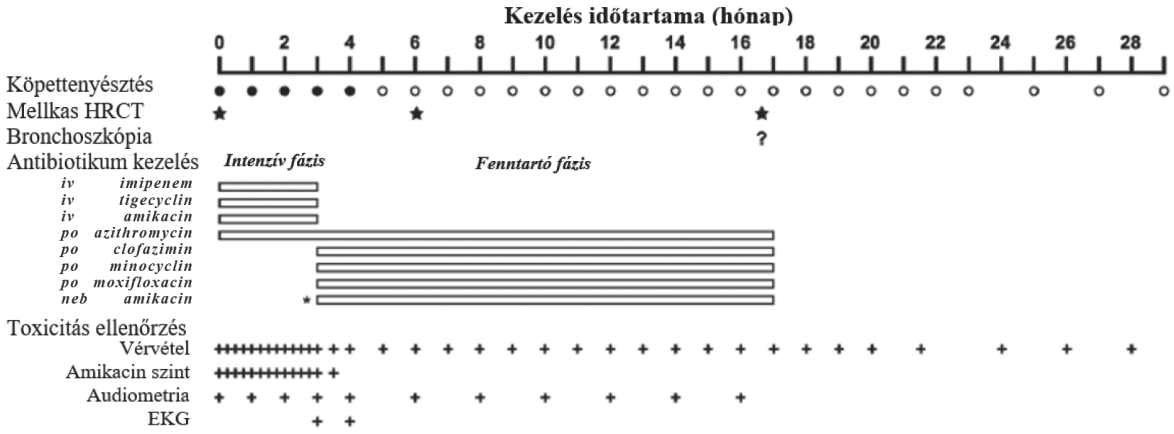
2. ábra: A CF diagnózisa [saját szerkesztés]



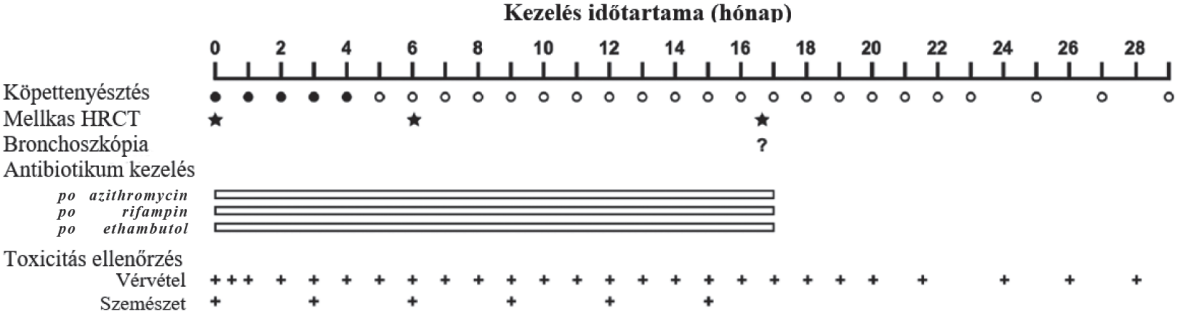
3. ábra: A *Pseudomas aeruginosa* infekció kezelése [saját szerkesztés]



4. ábra: *Mycobacterium abscessus* fertőzés javasolt kezelési terve cisztás fibrózisban [30]



5. ábra: *Mycobacterium avium* (MAC) fertőzés ajánlott kezelése cisztás fibrózisban [30]



1.5. Egyéb dokumentum

1. Cisztás fibrózis kezelés során használt gyógyszerek és dózisok [2]

Orális antibiotikumok:

Profilaktikus dózisok:			
Amoxicillin/clavulansav **400/57 mg**	po. susp.	2 hó – 2 év: 0.15 ml/kg naponta 2x 2–6 év: 2.5 ml naponta 2x 7–12 év: 5 ml naponta 2x	Csak rendszeres *H.influenzae* pozitivitás esetén. *Staph*. profilaxisra nem ajánlott. CFLD esetén óvatossággal adható. Elszínezheti a fogakat. Bevétel után fogmosás javasolt.
Amoxicillin/clavulansav **125/31 mg**	po. susp.	<1 év: 0.25 ml/kg (max 5ml) naponta 2x	
Amoxicillin/clavulansav **250/62 mg**	po. susp.	1–6 év: 2.5 ml naponta 2x 6–12 év: 5 ml naponta 2x	
Amoxicillin/clavulansav **250/125 mg**	po. tbl.	>6 év: 1 (375 mg) tbl. naponta 2x	
Flucloxacillin	po.	125 mg naponta 2x (Profilaktikus dózis 3 év alatt, és a CF START klinikai vizsgálatban) Idősebb gyermekek: 50 mg/kg naponta 2x (ált. max 1 g naponta 2x)	Étkezések előtt 1 órával, éhgyomorra alkalmazandó. A folyadék rossz ízű – márkák között eltérés lehet. Ha a *Staph. aureus* rendszeres problémát okoz, akkor alkalmazható 2 g naponta 2x – ***gondozói döntés*.** Cholestatikus icterus, hepatitis ritkán jelentkezhet, akár 2 hónappal a flucloxacillin leállítása után. CFLD esetén óvatossággal adható.
Terápiás dózisok:			
Amoxicillin/clavulansav **400/57 mg**	po. susp.	2 hó–2 év: 0.3 ml/kg naponta 2x 2–6 év: 5 ml naponta 2x 7–12 év: 10 ml naponta 2x 1 hónapig	*Staph. aureus* és *H. influenzae* esetén. CFLD esetén óvatossággal adható. Ajánlott inkább amox./clav. 625 mg tbl. használata a 2x375 mg tbl. helyett, hogy csökkentsük a clavulansav bevitelt.
Amoxicillin/clavulansav **250/62 mg**	po. susp.	1–<6 év: 5 ml naponta 3x 6–12 év: 10 ml naponta 3x 1 hónapig	
Amoxicillin/clavulansav **500/125 mg**	po. tbl.	>6 év: (625 mg tbl.) 1 tbl. naponta 3x 1 hónapig	

Azithromycin	po.	10 mg/kg naponta 1x max 500 mg Tbl: 25–40 kg: 250 mg naponta 1x >40kg: 500 mg naponta 1x Ált. 10 nap	*Staph. aureus*, *H. influenzae* és *Mycoplasma* esetén. A 10 napos kezelés kb. 1 hónapos védettséget biztosít. Potenciálisan hepato-ototoxikus, de ált. jól tolerált. Elszínezheti a fogakat és a nyelvet. QT megnyúlást okozhat.
Chloramphenicol	po.	>1 hó: 12.5 mg/kg naponta 4x Alkalmanként 25 mg/kg naponta 4x (max. 4 g/nap) 2–3 hétig	*S. maltophilia, P. aeruginosa, B. cepacia, S. aureus* esetén. Ha a kezelés hosszabb, mint 3 hét, akkor a 21. terápiás napon vérképvizsgálat indokolt. Hívjuk fel a beteg/szülők figyelmét, hogy torokfájdalom, láz, nyálkahártya fekélyek, vérzéses panaszok esetén értesítsék kezelőorvosukat. Lehetőleg a dózist egész kapszulára kerekítsük (250 mg). A kapszulák tartalmát vízben, narancslében oldva, azonnal beadva is alkalmazhatjuk. Gyógyszerszint mérés emelt dózist kapó betegek (25 mg/kg naponta 4x), 4 év alatti gyermekek és máj- vagy vesekárosodott betegek esetén javasolt. Cél völgykoncentráció: <10 mg/L és 2 órával gyógyszerbevételt követően 10–25 mg/L (legalább 1 napi terápia után).
Ciprofloxacin	po.	<1 hó: 15 mg/kg naponta 2x >1 hó: 20 mg/kg naponta 2x (max. 750 mg naponta 2x) 3 hónapon belüli ismételt adása megfontolandó a rezisztencia kialakulásának veszélye miatt. Első izoláció esetén 3 hét, gondozói döntés esetén hosszabbítható. Ált. 2 hét exacerbációk esetén.	Elsővonalbeli szájon keresztül adható antipseudomonas hatóanyag. *NTM* ellenes terápiában is alkalmazható. Fotoszenzitizál, hívjuk fel rá a betegek figyelmét. Nyáron és vakáció alatt magas faktorú fényvédő krémek használata javasolt a terápia alatt és utána 4 hétig. A tej csökkenti a gyógyszerabszorpciót. A gyógyszerbevétel előtt és után 30 percig tej fogyasztását kerülni kell. QT megnyúlást okozhat. Alkalmanként ízületi fájdalom jelentkezhet – tendonitis, ínszakadás – esetén terápiaváltás megfontolandó. Hívjuk fel a beteg/szülők figyelmét, hogy keressék fel orvosukat, ha az alábbiakat tapasztalják: – ínfájdalom, duzzanat, szakadás (gyógyszerbevételt követően 1 órán belül jelentkezhet, vagy a terápia befejezése után 6 hónappal is) – ízületi fájdalom, duzzanat – fájdalom vagy zsibbadás a kezekben, lábakban – fáradékonyság, depresszió, szorongás, memória- vagy alvásproblémák – látás-, szaglás-, hallás-, ízérzékelés zavara

Clarithromycin	po.	<8 kg: 7.5mg/kg naponta 2x 8–11 kg: 62.5 mg naponta 2x 12–19 kg: 125 mg naponta 2x 20–29 kg: 187.5 mg naponta 2x 30–40 kg: 250 mg naponta 2x (>12 év 500 mg naponta 2x emelhető, ha szükséges) 2–4 hét	Olcsóbb, mint az azithromycin. Elszínezheti a fogakat, a nyelvet és a vizeletet. *NTM* protokol része. Bizonyos gyógyszerekkel interakcióba lép, pl. itraconazole, rifabutin, ivacaftor, Orkambi, Symkevi és Kaftrio – gyógyszerészekkel való konzultáció indokolt. QT megnyúlást okozhat.
Co-trimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole)	po.	6 hét–5 hó: 120 mg naponta 2x 6 hó–5 év: 240 mg naponta 2x 6–11 év: 480 mg naponta 2x >12 év: 960 mg naponta 2x 1 hónapig	Leginkább *S. maltophilia* és *MRSA* esetén. Bő folyadékbevitel. 4 havonta vérképellenőrzés szükséges, ha tartós terápia szükséges pl. *NTM*. A terápiát vérképeltérés vagy kiütések esetén fel kell függeszteni. Hívjuk fel a beteg/szülők figyelmét, hogy keressék fel orvosukat, ha kiütést, torokfájdalmat vagy lázat tapasztalnak. Súlyos májelégtelenség esetén kerülendő.
Doxycyclin	po.	8–11 év: 4.4 mg/kg (max 200 mg) naponta 1x >12 év: 200 mg naponta 1x 2–4 hét (hosszútávon is alkalmazható)	*S. maltophilia, B. cepacia, MRSA* esetén. ***Kezelőorvos döntése.*** Használata 12 éves kor felett javasolt (elszínezheti a növekvő fogakat és csontokat). Egyéb alternatív kezelés hiányában, súlyos fertőzés esetén 8–11 éves korban is alkalmazható, ha a fogorvos megerősítette a maradandó fogak jelenlétét. Ülve vagy állva kell bevenni min. 2 dl vízzel (nyelőcső-irritáció elkerülése miatt). Fotoszenzitizál. CFLD esetén óvatossággal adható. Benignus intracranialis hypertensio – látászavar vagy fejfájás esetén azonnali szemészeti vizsgálat indokolt.
Ethambutol	po.	15–20 mg/kg naponta 1x	***Kezelőorvos döntése*** – *NTM* ellen. Ellenőrizni kell: látásélesség, színlátás (terápia kezdetén és panasz esetén). Hívjuk fel a beteg/szülők figyelmét, hogy keressék fel orvosukat, ha látásproblémát tapasztalnak. Kisgyerekek esetén 6 havonta szemészeti ellenőrzés szükséges. Perifériás neuropathia.
Flucloxacillin	po.	30–35 mg/kg naponta 3x MAX 4 g/nap 1 hónapig	Étkezések előtt 1 órával, éhgyomorra alkalmazandó. A folyadék rossz ízű – márkák között eltérés lehet. Kapszulák használata esetén a dózist egész kapszulára kerekítsük (250 mg vagy 500 mg). Cholestatikus icterus, hepatitis ritkán jelentkezhet, akár 2 hónappal a flucloxacillin leállítása után. CFLD esetén óvatossággal adható.

Fusidinsav	po.	Folyadék: <1 év: 15 mg/kg naponta 3x 1–4 év: 250 mg naponta 3x 5–12 év: 500 mg naponta 3x >12 év: 750 mg naponta 3x Tbl.: >12 év: 500 mg sodium fusidate tbl. naponta 3x 2 hétig	CFLD esetén óvatossággal adható. A folyadék étkezés közben vagy utána adandó. Mindig anti-staphylococcalis kezeléssel együtt adandó. Folyadék esetén a tablettához képest, az inkomplett felszívódás miatt magasabb dozírozás indokolt.
Linezolid	po.	<12 év: 10 mg/kg (max 600 mg) naponta 3x >12 év: 600 mg naponta 2x 10 napig	Másodvonalbeli kezelési lehetőség *MRSA*, *Staph. aureus* esetén, amikor a konvencionális kezelések hatástalanok maradtak (pl., flucloxacillin, rifampicin, fusidinsav). 10 napos kezelés (< 14 nap) esetén vérképellenőrzés nem szükséges. 2 hétnél hosszabb kezelés esetén vérképvizsgálat szükséges. Alkalmanként, *NTM* kezelés esetén, cytopenias rizikó csökkentése érdekében pyridoxine (B6) alkalmazása javasolt. ***Kezelőorvos döntése.*** >28 napos kezelés növeli az opticus neuropthia rizikóját. Azoknak a betegeknek, akik több mint 4 hetes kezelésben részesülnek 2 havonta szemészeti vizsgálata szükséges. Hívjuk fel a beteg/szülők figyelmét, hogy keressék fel orvosukat, ha látásproblémát tapasztalnak.
Minocycline	po.	8–11 év: 2 mg/kg (max. 100 mg) naponta 2x >12 év: 100 mg naponta 2x 2 hétig	*S. maltophilia, B. cenocepacia*, rezisztens *P. aeruginosa* esetén. ***Kezelőorvos döntése.*** Használata 12 éves kor felett javasolt (elszínezheti a növekvő fogakat és csontokat). Egyéb alternatív kezelés hiányában, súlyos fertőzés esetén 8–11 éves korban is alkalmazható, ha a fogorvos megerősítette a maradandó fogak jelenlétét. Ülve vagy állva, bő folyadékkal kell bevenni. CFLD esetén óvatossággal adható. Ha a kezelés hosszabb 6 hónapnál, akkor 4 havonta a májfunkciók ellenőrzése indokolt.

Moxifloxacin	po.	10 mg/kg (max. 400 mg) naponta 1x	***Kezelőorvos döntése –*** *NTM* esetén. **Nem** hat *P. aeruginosa*, *MRSA* ellen. Alkalmanként ízületi fájdalom jelentkezhet – tendonitis, ínszakadás – esetén terápiaváltás megfontolandó. Hívjuk fel a beteg/szülők figyelmét, hogy keressék fel orvosukat, ha az alábbiakat tapasztalják: – ínfájdalom, duzzanat, szakadás (gyógyszerbevételt követően 1 órán belül jelentkezhet, vagy a terápia befejezése után 6 hónappal is) – ízületi fájdalom, duzzanat – fájdalom vagy zsibbadás a kezekben, lábakban – fáradékonyság, depresszió, szorongás, memória- vagy alvásproblémák – látás-, szaglás-, hallás-, ízérzékelés zavara QT megnyúlást okozhat. A gyártó felhívása, hogy ne adjuk együtt más QT nyújtó gyógyszerekkel. EKG vizsgálat a terápia beállításakor, majd rá 2 hétre javasolt. CFLD esetén óvatossággal adható.
Rifampicin	po.	*S aureus* ellen: 10 mg/kg (max 600 mg) naponta 2x *NTM* ellen: 10–20 mg/kg (max 600 mg) naponta 1x 2 hétig	Másodvonalbeli gyógyszer *Staph. aureus*, ha gyermek nincs *CFTR* modulátoron. Ált. fusidinsavval együtt adandó. Alkalmanként *NTM* ellen. ***Kezelőorvos döntése.*** 30–60 perccel étkezés előtt alkalmazandó. CFLD esetén óvatossággal adható. A rifampicin az alábbi gyógyszerekkel lép interakcióba: ivacaftor, Orkambi®, Symkevi®, Kaftrio®, clarithromycin, itraconazole, voriconazole, posaconazole, chloramphenicol, oralis fogamzásgátlók. Gyógyszerésszel történő konzultáció indokolt. ivakaftorral, lumakaftorral, elexakaftorral, tezakaftorral való együttes alkalmazása nem javasolt – egyéb alternatívák alkalmazása javasolt. A testnedvek (nyál, vizelet, könny) pirosas elszíneződését okozhatja.

Inhalációs antibiotikumok:

Amikacin (IV oldatból)	Inh.	<12 év: 250 mg naponta 2x (2 ml 0.9% NaCl + 1ml 250 mg/ml amikacin) >12 év: 500 mg naponta 2x (2 ml 0.9% NaCl + 1ml 250 mg/ml amikacin) Ha nem tolerált, alacsonyabb dózis megpróbálható.	*NTM* esetén. 0.9% NaCl-lel tovább hígítható. Jet porlasztóval használható, de e-flow-val vagy I-neb-bel nem. Mélyen a fülben ülő fülhallgatók kerülése javasolt, halláskárosodás kialakulásának kockázata miatt. A megbontott oldat 1 napig hűtőben tárolható.
Amphotericin	Inh.	<10 év: 5 mg naponta 2x >10 év: 10 mg naponta 2x A dózist 0.5mg/kg (max 25 mg) naponta 2x-ig emelhetjük a tolerancia és a klinikai hatás alapján.	Krónikus aspergillus esetén. ***Kezelőorvos döntése***. Nem szükséges a liposzómális készítmény használata, hacsak a standard készítményt a beteg nem tolerálta (rossz ízű). Jet porlasztóval használható, de e-flow-val vagy I-neb-bel nem. Feloldása: 50 mg 10 ml desztillált vízben. A szükséges adagot vízzel tovább hígítjuk, hogy legalább 3 ml-t kapjunk. A megbontott üveg 1 napig hűtőben tárolható.
Aztreonam Lysine	Inh.	75 mg naponta 2x, havonta alternálva Csak komplikált esetekben lehet naponta 3x inhalálni. 1 ml 0.17% sóoldatban oldva Csak alternálva inhalálható.	Harmadvonalbeli gyógyszer krónikus *P aeruginosa* esetén. Legalább 4 órának kell eltelnie a két inhalálás között. Előzetes bronchodilatator **kezelőorvos döntése** szerint adható. Colistin vagy tobramycin adható az alternáló hónapokban. 2–8 °C-on tárolandó, 25 °C fok alatt max. 28 napig használható fel. E-flow-val csak Altera handset-tel (havonta cserélendő) használható.
Ceftazidim	Inh.	1 g naponta 2x 1 g ceftazidim + 3 ml deszt. víz	*B cepacia*. Borzalmas ízű. ***Kezelőorvos döntése***. Jet porlasztóval használható, de e-flow-val vagy I-neb-bel nem.
Colomycin (Colistin)	Inh.	<2 év: 1,000,000 E naponta 2x >2 év: 2,000,000 E naponta 2x 3 ml 0.9% NaCl-ben oldva Jet porlasztóval, e-flow-val használható, de I-neb-bel nem.	Elsővonalbeli inhaláció krónikus *P. aeruginosa* esetén. A bronchospazmus oldható előzetesen adott bronchodilatátorral vagy salbutamollal oldott inhalálással. A megbontott üveg 1 napig hűtőben tárolható, kivéve ha salbutamollal oldott, ekkor azonnal felhasználandó.
Promixin (Colistin)	Inh.	< 2 év: 500,000 E naponta 2x >2 év: 1,000,000 E naponta 2x Csak I-neb. (Grey I-neb Chamber).	
Colobreathe turbospin (Colistin)	Inh.	1 kapszula (1.66 ME) naponta 2x Turbospin porinhalátorral	12 óránként inhalálandó. Először a kapszula vastag végét helyezze az inhalátorba, hogy a kapszulát átszúrva a kapszula a lehető legkisebbre törjön.

Meropenem (IV oldatból)	Inh.	6–12 év: 125 mg naponta 2x >12 év: 250 mg naponta 2x	*NTM*, *B cepacia* esetén. Feloldása 10 ml 0.9% NaCl-el oldatban. 250 mg: 5 ml oldatot használunk. 125 mg: 2.5 ml oldatot használunk. Jet porlasztóval használható, de e-flow-val vagy I-neb-bel nem.
Tobramycin 300 mg/4ml oldat (e.g., Bramitob®) 300mg/5ml oldat (e.g., TOBI)	Inh.	300 mg naponta 2x, havonta alternálva	Elsővonalbeli *P. aeruginosa* eradikációs gyógyszer és másodvonalbeli gyógyszer krónikus *P.aeruginosa* esetén. ***Kezelőorvos döntése.*** Krónikus *P.aeruginosa* esetén alternáló hónapban ált. colistin adandó. Óvodáskorban a jet porlasztóval használt Bramitob-ot® (300 mg/4 ml) tolerálják a legjobban. Jet porlasztóval, e-flow-val vagy I-neb-bel is használható. I-neb-bel a dózis 2x használandó, lila kamrával. A hűtőből kivéve a TOBI (bontott/bontatlan) 25 °C-on 28 napig tárolható. Bramitob (bontott/bontatlan) 25 °C-on 3 hónapig tárolható. 300 mg / 4 ml és 300 mg / 5 ml közötti váltás esetén dózisátszámolás szükséges, mert az oldatok különböző koncentrációjúak. Min. 6, de inkább 12 óránként inhalálandó. Mélyen a fülben ülő fülhallgatók kerülése javasolt, halláskárosodás kialakulásának kockázata miatt.
Tobramycin – TOBI Podhaler	Inh.	112 mg (4 x 28 mg kapszulánként) naponta 2x, havonta alternálva podhalerrel	Min. 6, de inkább 12 óránként inhalálandó.
Vancomycin	Inh.	4 mg/kg (max. 250 mg) naponta 4x eradikáció esetén 5 napig VAGY naponta 2x 4 hétig ***Kezelőorvos döntése.***	MRSA A kívánt dózis 0.9% NaCl-el tovább hígítható. Jet porlasztóval. Bronchospazmus elkerülése miatt előzetes bronchodilatator javasolt.

Intravénás antibiotikumok:

Amikacin	IV	30 mg/kg naponta 1x (max 1.5 g naponta 1x)	Aminoglycoside 30 perces infúzióban. A gyógyszerszint az első infúzió után 23 órával mérve, a második infúzió előtt nem haladhatja meg <3 mg/l-t. Mérés ismétlése 7 naponta javasolt. Emelkedett szint esetén a következő adag kihagyása, majd 20%-kal csökkentett dózis adminisztrációt követően ismételt mérés javasolt. Csak tobramycin vagy gentamicin rezisztencia esetén alkalmazható. *NTM* ellen – ***Kezelőorvos döntése.*** Bevezetésekor audiológiai vizsgálat szükséges. Az aminoglikozidok használatához MINDIG a beteg beleegyezést kell kérni; szájon át szedhető N-acetilcisztein (NAC) szükséges i.v. aminoglikozid mellett.
Cefoxitin	IV	50 mg/kg naponta 3x (max 12 g /nap)	Cefalosporin. Lassú bólusként adható. *NTM* ellen – ***Kezelőorvos döntése.*** NEM hatásos *P. aeruginosa* ellen.
Ceftazidim	IV	50 mg/kg naponta 3x (max 9 g/nap)	Cefalosporin. Első expozíció alkalmával allergiás reakció jelentkezhet.
Ceftazidim/ Avibactam	IV	6 hó–18 év: 50 mg/kg ceftazidime/ 12.5 mg/kg avibactam naponta 3x (max 2 g ceftazidime/ 500 mg avibactam naponta 3x)	Cefalosporin + beta-laktamáz inhibitor. 120 perces infúzióban. Rezisztens P aeruginosa, NTM, B cenocepacia ellen, másodvonalbeli szerként, in vitro érzékenység alapján. ***Kezelőorvos döntése.***
Colistin	IV	25,000 E/kg naponta 3x (max. 2M E/adag) Magasabb dózis szepszis esetén használatos.	Polymyxin Lassú infúzió 30 perc alatt. Max. koncentráció 40,000 E/ml **< 2M E/adag** bolusban (<5 perc) csak **portacath-ba adható**. PICC line-on keresztül csak infúzióként adható: <12 év: 90,000 E/ml. ≥12 év: 200,000 E/ml. Vesefunkciós paraméterek heti ellenőrzése szükséges. Nem elsővonalbeli gyógyszer. **Kerüljük az i.v. amphotericinnel történő együttes alkalmazását** (vesekárosító hatás).
Co-trimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole)	IV	>6 hét: 60 mg/kg naponta 2x (nincs felső dózishatár)	*A. xylosoxidans, S maltophilia* esetén. ***Kezelőorvos döntése.*** 60–90 perces infúzióban. Fontos a megfelelő folyadékbevitel. Hosszas kezelés esetén vérképellenőrzés szükséges. A terápiát vérképeltérés vagy kiütések esetén fel kell függeszteni. Hívjuk fel a beteg/szülők figyelmét, hogy keressék fel orvosukat, ha kiütést, torokfájdalmat vagy lázat tapasztalnak. Súlyos májelégtelenség esetén kerülendő.

Linezolid	IV	<12 év: 10 mg/kg naponta 3x (max 600 mg naponta 3x) >12 év: 600 mg naponta 2x	Oxazolidinon Utolsóvonalbeli gyógyszer MRSA, Staph. aureus esetén, ha a konvencionális kezelések nem vezettek eredményre. ***Kezelőorvos döntése.*** 30–120 perces infúzióban. Hetente vérképellenőrzés szükséges. >28 napos kezelés növeli az opticus neuropthia rizikóját. A kezelés előtt és 2 havonta szemészeti vizsgálata szükséges. Hívjuk fel a beteg/szülők figyelmét, hogy keressék fel orvosukat, ha látásproblémát tapasztalnak. Lehetőségek szerint po. alkalmazandó vagy mielőbbi po. áttérés javasolt.
Meropenem	IV	40 mg/kg naponta 3x (max 2 g naponta 3x)	Carbapenem 5 perc alatt, lassú bolusban. Fejfájás gyakori.
Piperacillin / Tazobactam	IV	>1 hó: 90 mg/kg naponta 4x (Max 4.5g naponta 4x)	Ureidopenicillin. 5 perc alatt, lassú bolusban. ***Kezelőorvos döntése.*** Ne használjuk, hacsak nem vagyunk kétségbeesettek a kiütések és a túlérzékenység miatt.
Teicoplanin	IV	>2 hó – 11 év: telítés: 10 mg/kg 12 óránként 3 alkalommal fenntartó: majd 24 óra múlva 10 mg/kg naponta 1x >12 év: telítés: 6 mg/kg 12 óránként 3 alkalommal fenntartó: majd 24 óra múlva 6 mg/kg naponta 1x (nincs felső dózishatár)	Glycopeptid. Lassú bolusként vagy 30 perces infúzióban. ***Kezelőorvos döntése.*** A gyógyszerszint ellenőrzése emgfontalandó súlyos infekció, MRSA fertőzés és a terápiás hatás elmaradása esetén. Mikrobiológussal történő konzultációt igényel. Cél völgykoncentráció: 15–60 mg/L (legalább 1 hét kezelés után véve).
Tigecycline	IV	8–11 év: 1.2 mg/kg (max 50 mg) naponta 2x >12 év: 50 mg naponta 2x, 50 mg naponta 1x, ha nem tolerált	Tetracycline *NTM* esetén. ***Kezelőorvos döntése.*** 60 perces infúzióban. Gyakori a hasi fájdalom. Pancreatitis esetén leállítása indokolt. Hetente májfunkciók, vérkép, amiláz, véralvadási vizsgálatok ellenőrzése indokolt. Gyakori a hányás, i.v. ondansetron adása javasolt. Használata 12 éves kor felett javasolt (elszínezheti a növekvő fogakat és csontokat). Egyéb alternatív kezelés hiányában, súlyos fertőzés esetén 8–11 éves korban is alkalmazható, ha a fogorvos megerősítette a maradandó fogak jelenlétét.

Tobramycin	IV	10 mg/kg/nap egyszeri adagban (max 660 mg/nap) Emelkedett völgyszint esetén csökkentsük a dózist 20%-kal. Ez a dózis csak CF-betegben alkalmazandó.	Aminoglycosid 30 perces infúzióban. 0.9% NaCl-ben oldható. A gyógyszerszint az első infúzió után 23 órával mérve, a második infúzió előtt nem haladhatja meg <1 mg/l-t. Mérés ismétlése 7 naponta javasolt. Emelkedett szint esetén a következő adag kihagyása, majd 20%-kal csökkentett dózis adminisztrációt követően ismételt mérés javasolt. **NEM CF-BETEGEK ESETÉN NEM ALKALMAZHATÓ DÓZIS.** Az aminoglikozidok használatához MINDIG a beteg beleegyezést kell kérni; szájon át szedhető N-acetilcisztein (NAC) szükséges i.v. aminoglikozid mellett.

Antifungalis készítmények:

Itraconazol	po.	1 hó–12 év: 5 mg/kg naponta 2x (max 200 mg naponta 2x) >12 év: 200 mg naponta 2x	Rossz a felszívódása, a folyadék éhgyomorra alkalmazandó. Kapszulaként savas itallal (pl. Coca-Cola) kell bevenni. PPI leállítása javasolt. Fejfájás gyakori. Hepatotoxikus. Adrenerg szuppresszió budesoniddal adva előfordulhat. A májfunkciók ellenőrzése CFLD vagy 1 hónapnál hosszabb terápia esetén javasolt. Hatástalanság, toxicitás vagy gyógyszer-interakció esetén a gyógyszerszint ellenőrzése szükséges. Legalább 2 hét terápia után, közvetlenül gyógyszerbevétel előtt kell levenni a mintát. Cél: 0.5–2 mg/L (aktív hatóanyag) and 1–4 mg/l (totál konc.) Gyógyszer-interakció gyakori (ivacaftor, Orkambi, Symkevi®, Kaftrio®, rifampicin). Javasolt gyógyszerésszel egyeztetni.
Posaconazol	po. susp.	6 hó–6 év: 200 mg naponta 4x 7–12 év: 300 mg naponta 4x Gyógyszerszint-ellenőrzés szükséges. Májfunkciók ellenőrzése havonta javasolt.	Elsővonalbeli gyógyszer ABPA és aspergillus fertőzésben. ***Kezelőorvos döntése, 18 év alatt nem engedélyezett.*** A tabletta és a susp. nem felcserélhető egymással az egyes készítmények adagolásában fennálló különbségek miatt. A tablettát kell előnyben részesíteni, mivel egyenletesebb gyógyszerszint érhető el vele és az adagolási rend kevésbé megterhelő. A susp. közvetlenül étkezés után alkalmazandó. A gyógyszer felszívódását ranitidin és PPI rontja, leállításuk javasolt. A tabletták étkezéstől függetlenül is szedhetőek. Gyógyszerbevezetéskor, dózismódosításkor, gyógyszer-interakciókor a gyógyszerszint ellenőrzése szükséges. Legalább 1 hét terápia után, közvetlenül gyógyszerbevétel előtt kell levenni a mintát. Cél: 1–5 mg/L. >5mg/L felett dóziscsökkentés szükséges. Gyakori a gyógyszer-interakció (ivacaftor, Orkambi®, Symkevi®, Kaftrio, rifampicin). Javasolt gyógyszerésszel egyeztetni.
	tbl.	6–11 év: 300 mg naponta 2x az első napon, majd 300 mg naponta 1x >12 years: 400 mg naponta 2x az első napon, majd 400 mg naponta 1x Gyógyszerszint ellenőrzés szükséges. Májfunkciók ellenőrzése havonta javasolt.	

Voriconazol	po.	2–11 év: 9 mg/kg (max 350 mg) naponta 2x (előnyösebb a folyadék) 12–14 év: <50 kg 9 mg/kg (max 350mg) naponta 2x >50 kg 400 mg naponta 2x 1 napig, majd 200 mg naponta 2x (max 300 mg naponta 2x) >15 év: <40 kg: 200 mg naponta 2x, 1 napig majd 100 mg naponta 2x (max 150 mg naponta 2x) >40 kg: 400 mg naponta 2x 1 napig, majd 200 mg naponta 2x (max 300 mg naponta 2x)	ABPA (harmadvonal) ha nem reagált vagy nem tolerálta a posaconazol kezelést. ***Kezelőorvos döntése.*** Éhgyomorra szedhető. Fotoszenzitizál, hívjuk fel rá a betegek figyelmét. Nyáron és vakáció alatt magas faktorú fényvédő krémek használata javasolt a terápia alatt és utána 4 hétig. Bőrgyógyászati konzílium javasolt fotoszenzitivitási reakció esetén. A laphámsejtes carcinoma rizikója fokozódik hosszú távú használat során fényérzékeny és egyéb kockázati tényezőkkel rendelkező betegeknél. Kortikoszteroidokkal együtt alkalmazva adrenerg szuppresszióról számoltak be. Gyógyszerbevezetéskor, dózis módosításkor, gyógyszer-interakciókor és hatástalanság esetén a gyógyszerszint ellenőrzése szükséges. Legalább 3 napi terápia után, közvetlenül gyógyszerbevétel előtt kell levenni a mintát. Cél: 1.3 – 5.7 mg/L. >5mg/L felett dóziscsökkentés szükséges. Gyakori a gyógyszerinterakció (ivacaftor, Orkambi®, rifampicin). Javasolt gyógyszerésszel egyeztetni. A májfunkciók ellenőrzése az első hónapban hetente, majd havonta javasolt.
Liposomal amphotericin (Ambisome®)	IV	5 mg/kg naponta 1x Kezdés 1 mg/kg naponta 1x dózissal, amit 3 nap alatt emelünk 5 mg/kg naponta 1x-re Teszteléshez 100 mcg/kg (max 1 mg) 10 perc alatt 30 perces megfigyelés után folytatható a kezelés	Invazív aspergillus esetén. A vese- és májfunkciókat 3x/hét ellenőrizzük. Egyéb nefrotixikus antibitikumokkal együtt (pl. aminoglycosid, colistin) óvatossággal adandó. 30 perces infúzióban, 5% glükózoldatban oldva.

2. Infekciókontroll alapelvei cisztás fibrózis gondozás, kezelés során

A cisztás fibrózis ismerten multiszisztémás betegség, a legfontosabb morbiditási és mortalitási tényező a légutak sűrű váladékának krónikus bakteriális és gombás fertőzése, bronchiectasia kialakulása, irreverzibilis progresszív hörgő és tüdőparenchyma pusztulás fellépése. Bizonyos kórokozók (biofilmképző *Pseudomonas aeruginosa*, MRSA, *Burkholderia cepacia*, *Mycobacterium abscessus* complex) jelenléte gyorsabb légzésfunkció romlást és strukturális károsodást okoz. Ezen kórokozók transzmissziója kontakt úton, és cseppfertőzéssel is létrejöhet. Ezen tények ismeretében alapvetően fontos az infekció kontroll alkalmazása a CF gondozás során.
Minden CF-beteg infekciós veszélyt jelenthet egy másik CF-beteg számára, megelőzően patogénmentes tenyésztések esetén is. A gondozó hálózat személyzetének, a betegeknek és kísérőiknek megfelelő ismeretekkel kell rendelkezniük a kórokozók transzmissziójának megelőzése érdekében.
Alapvetően fontos a személyi higiénia alapelveinek betartása, a CF gyermek köhögés esetén takarja el száját, rendszeresen mosson kezet, játékait, evőeszközeit egyedül használja.
Ezek a követelmények az egészségügyi személyzettől is elvárhatók, a transzmisszió lehetősége a vizsgálati eszközök beteg előtti és utáni fertőtlenítésével minimalizálható.

Otthoni ellátás
Otthoni körülmények között a legnagyobb veszély az inhalátorok és váladékürítést segítő eszközök kontaminációja. Megfelelő tisztítás, szükség esetén újra cserélés megelőzi ezt a problémát.

Ambuláns ellátás
A gondozásba kerülő új betegeket és családjukat ki kell oktatni az infekció kontroll alapelveiről. Minden CF-beteget elkülönítve szükséges ambuláns megjelenéskor vizsgálni.
Jól szervezett előjegyzési rendszer alkalmazásával minimalizálni kell a betegek várakozását az intézmény közös helységeiben.
A kontroll vizsgálat minden eleme egy helyiségben történjen. Ide saját játékait, könyvét, telefonját behozhatja a gyermek, majd távozását követően alapos fertőtlenítő tisztítás szükséges.
Minden vizsgáló rendelkezzen portábilis légzésfunkciós eszközzel, ellenben ha a mérések egy helyiségben történnek, a vizsgálatot és tisztítást követően 30 perc szünet után végezhető újabb spirometria másik betegen.

Fekvőbeteg-ellátás
A CF-beteget és családtagját izoláltan, saját fürdőszobás kórteremben szükséges kezelni, más CF-betegtől, akut és krónikus légúti infekciós gyermektől szeparáltan. A CF-beteget ellátó nővér se kezeljen más, akut légúti beteget.
A kórteremben történjenek a kezelések, gyógytorna, fizioterápia. Célszerű az egységben egyetlen sztetoszkópot, pulzoximétert, inhalátort, fluttert, köhögtetőgépet használni.
A kórterem bejáratánál helyet kell biztosítani a személyi védőeszközöknek (köpeny, maszk, kesztyű).
Legyen lehetőség kéz fertőtlenítésére kórterembe lépéskor és annak elhagyásakor.
A kórterem elhagyása után az egészségügyi intézmény területén a beteg viseljen sebészeti maszkot.
Biztosítani kell köpettel, légúti váladékkal szennyezett zsebkendők, edények veszélyes hulladékként történő elhelyezését.
A CF-beteg ne várakozzon a folyosón, vagy a nővérpultnál, ne találkozzon másik CF-beteggel, ha mindez nem megoldható, a távolság beteg-beteg között minimum 2 m legyen.

Specifikus kórokozók
Az infekciókontroll elemeinek pontos betartása különösen fontos aktív multirezisztens *Pseudomonas aeruginosa*, MRSA, *Burkholderia cepacia*, *Mycobacterium abscessus* complex kolonizált betegek és akut vírusfertőzések, RSV, influenza esetén.
A specifikus kórokozókat hordozó CF-betegeket az ambulancián időben szeparáltan kell ellátni, ezen belül a súlyos destruktív gyulladást okozó Burkholderia cepacia és Mycobacterium abscessus complex pozitív gyermekeket a cseppfertőzés minimalizálása érdekében célszerű a rendelések végére hívni.
A *Burkholderia cepacia* hordozás 2 év után 3 negatív tenyésztést követően, az MRSA 3 negatív mikrobiológiai lelet után, a *Mycobacterium abscessus* complex sikeres eradikációt követően egy évvel (két év kezelés befejezésekor) szabadítható fel negatív tenyésztéseket követően.