



Prof.Dr Anđelka Stojković

Pedijatrijska klinika, Klinički centar "Kragujevac"

Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu



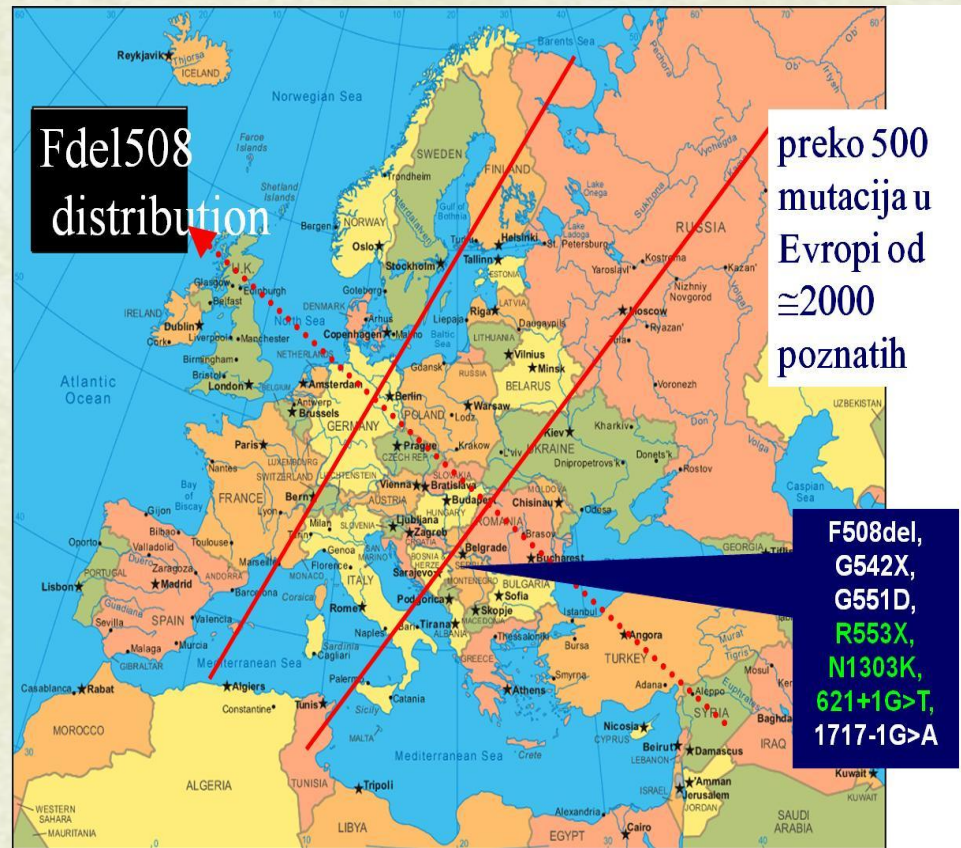
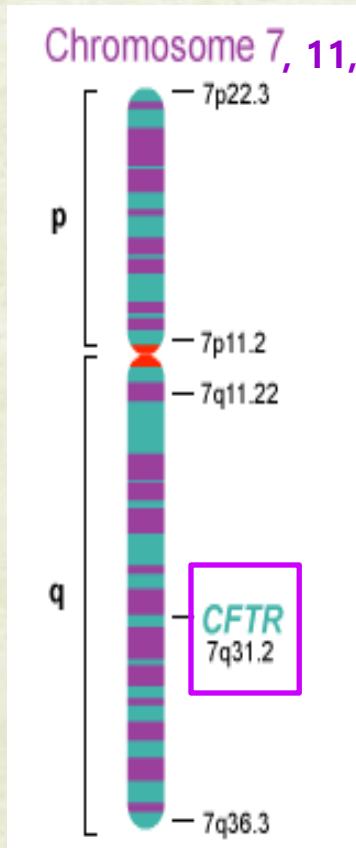
Lečenje dece obolele od cistične fibroze



Kragujevac 15.5.2019.

Cistricna fibroza je ...

-multisistemska, hronicna, progresivna



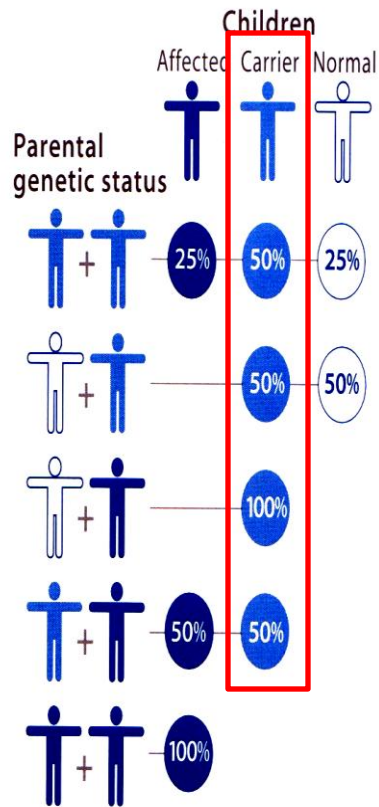
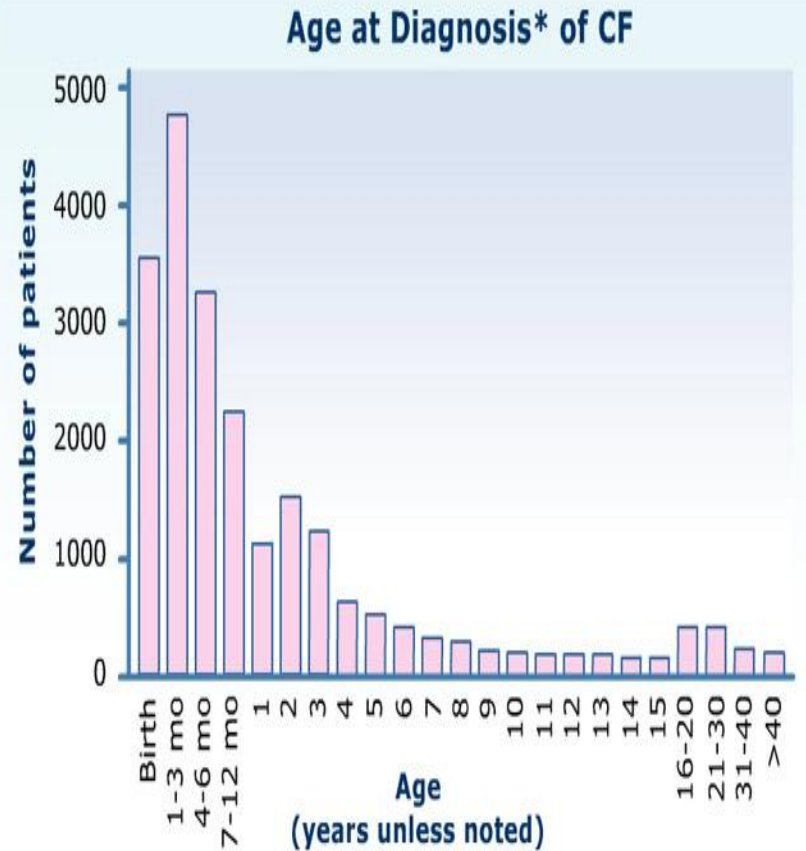
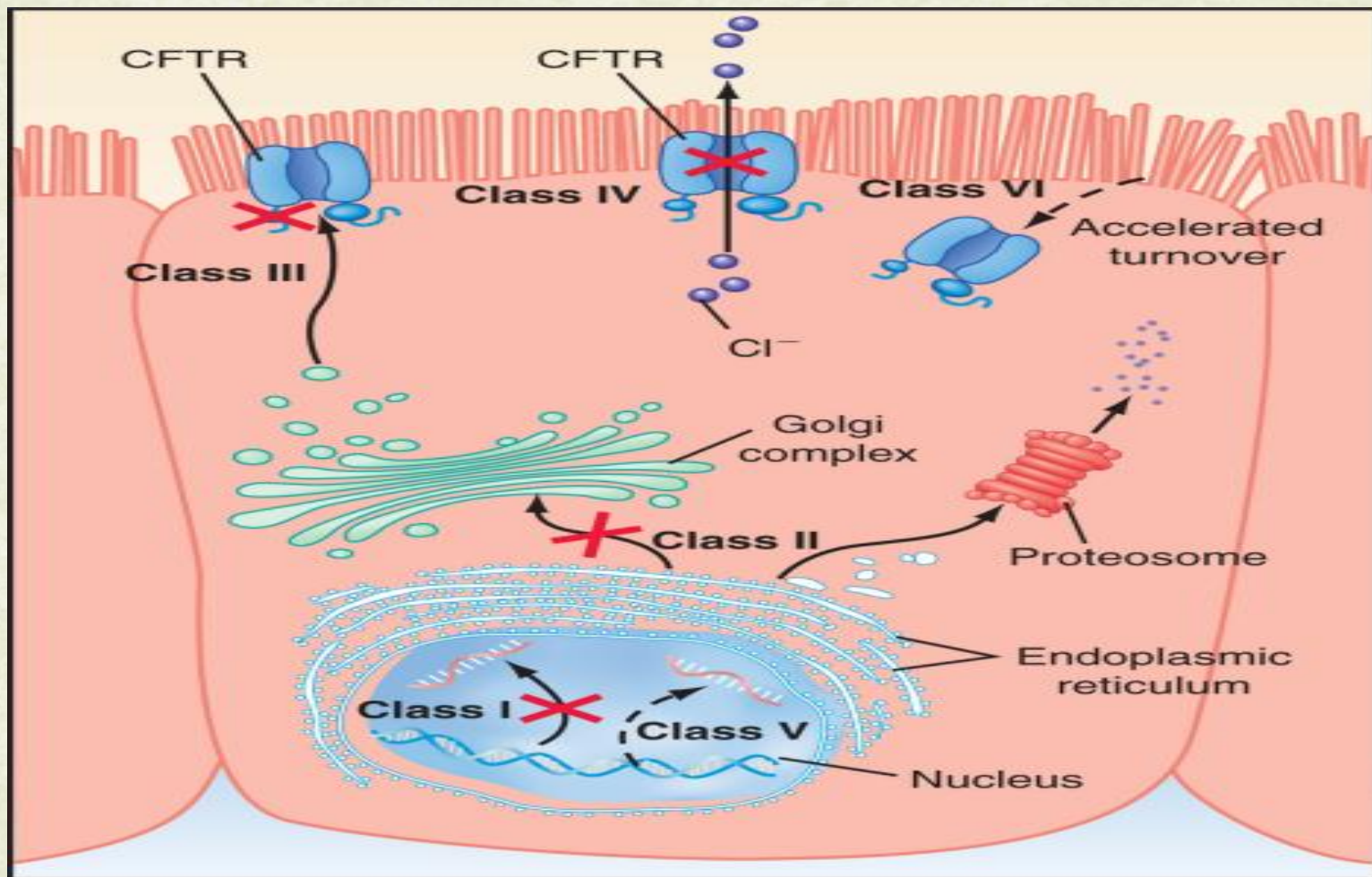


figure 2 Possible outcome of a pregnancy according to the genetic status of the parents



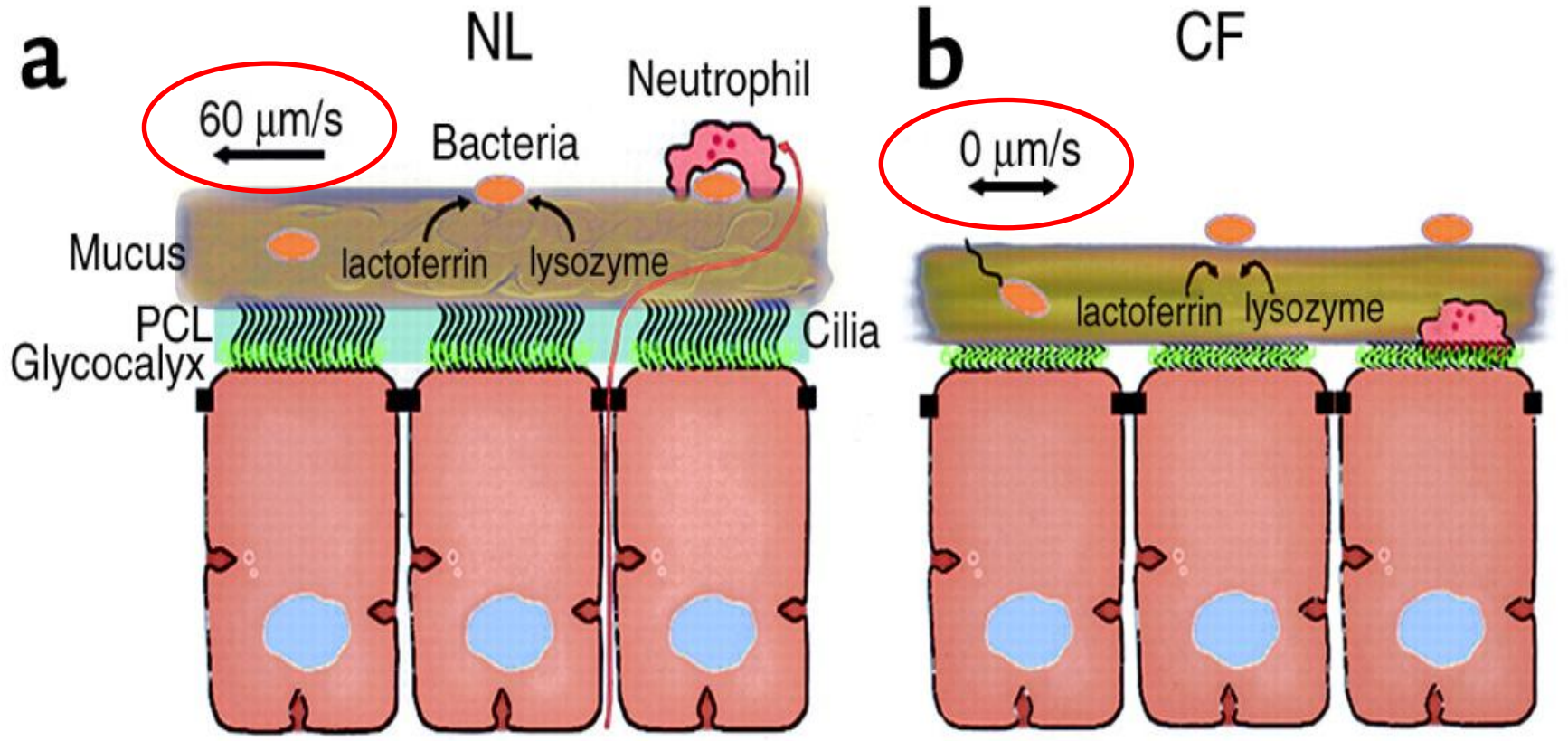
*Data from 23,106 individuals in the Cystic Fibrosis Foundation Registry.

Kategorije mutacija CFTR proteina



Kategorije CFTR mutacija. Klase defekata u CFTR genu uključuju **nedostatak sinteze** (klasa I) ; **defektno sazrevanje** proteina i **prevremenu degradaciju** (klasa II) ; **poremećenu regulaciju**, kao što je smanjeno ATP vezivanje i hidrolizu (klasa III) ; **neispravnu hlornu provodljivost** ili kanalne kapije (klasa IV) ; **smanjen broj CFTR transkripta** zbog promotor ili isecanje abnormalnostima (klasa V) ; i **ubrzan promet** od površine ćelija (klasa VI) . CFTR , cistična fibroza Regulator Transmembrane ; ATP adenzin trifosfat . (Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ: Cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005;352:1992-2001.)

Mukocilijarni klirens je izmenjen usled deficita / disfunkcije CFTR



Defekt u funkciji imunoloskih celija koje kontrolisu infekciju u CF

oslobodjena **DNA** iz **neutrofila i epitelne celije** zgusnjava mukus i pogorsava se

bronhoopstrukcija

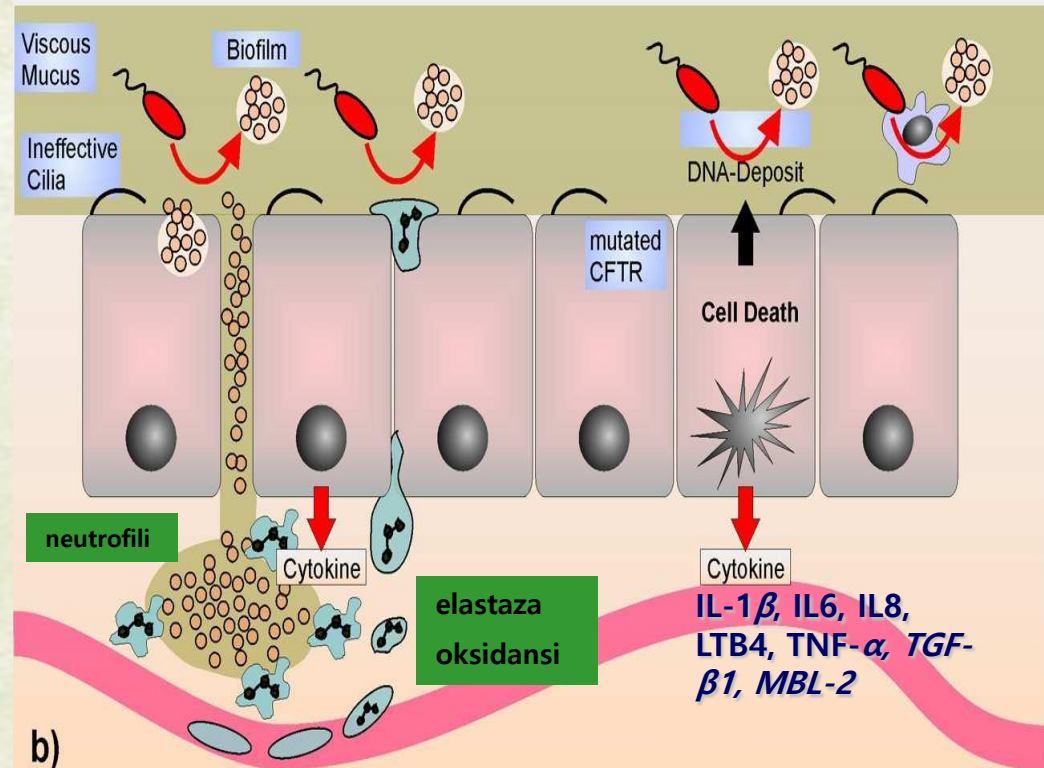
- **OKSIDANSI** ostecuju

disajne puteve

- **ELASTAZE** zgusnjavaju sekret i cepaju IgG i IL8-receptore ... **INFEKCIJA PERZISTIRA**

- plucna funkcija opada

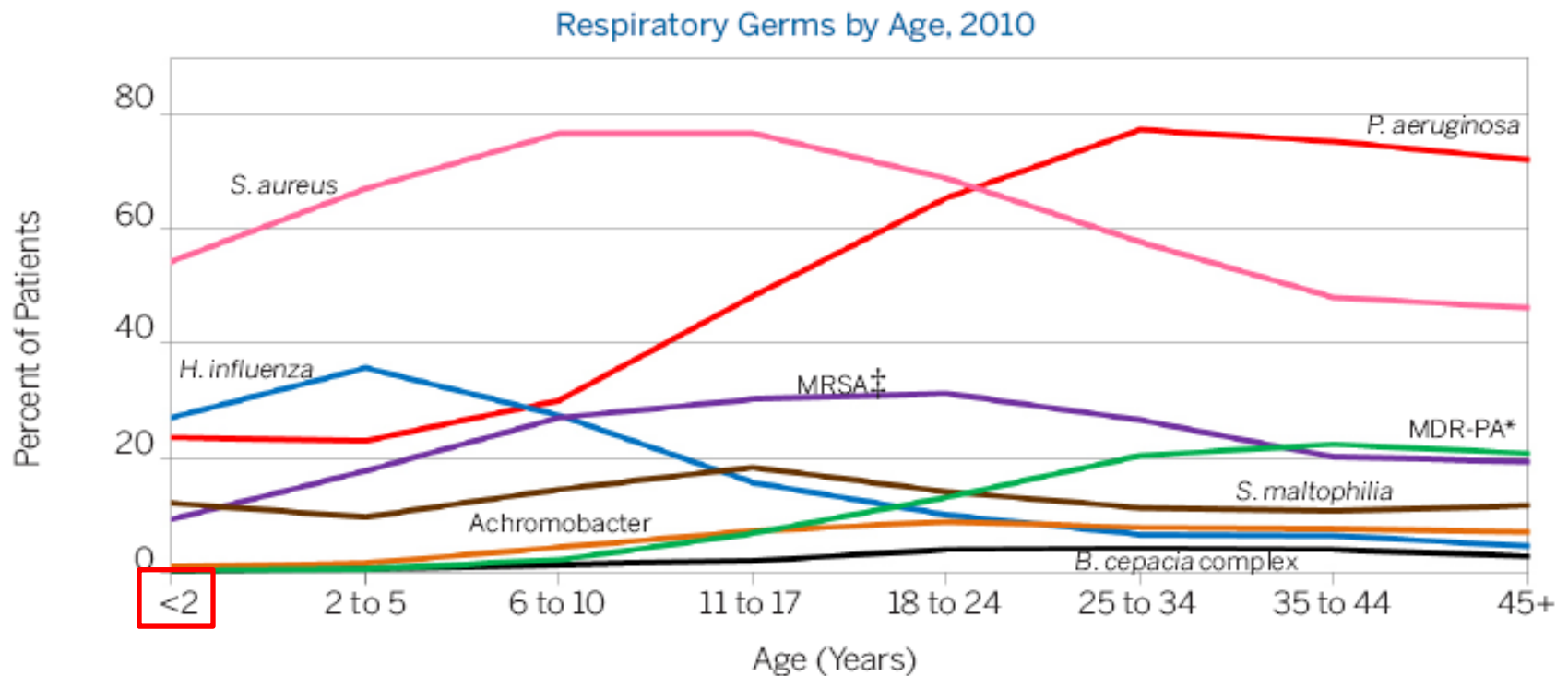
- Ako se bronhoopstrukcija ne leci svakog dana desavaju se egzacerbacije



Svaka EGZACERBACIJA doprinosi gubitku plucne funkcije, nastanku bronhiektazija i skracenju duzine zivota CF pacijenta

Proteini **autofaga** se proizvode u maloj kolicini jer je njihova produkcija blokirana metil grupom, koju moze otkloniti ekstrakt iz zelenog caja (EGCG)

Redosled i ucestalost kolonizacije disajnih puteva u CF shodno uzrastu



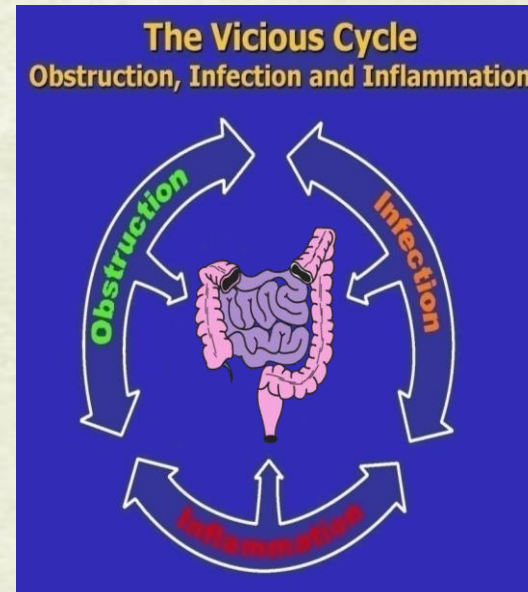
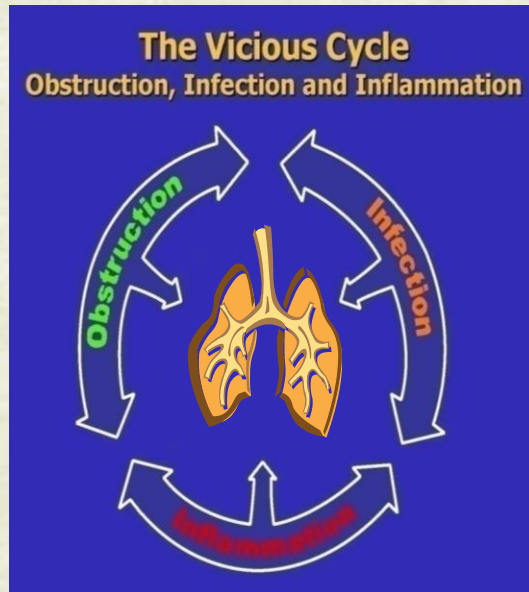
- *P. aeruginosa* 51.2%
- *H. influenzae* 17.2%
- *S. aureus* 67.0%
- MDR-PA* 9.8%
- *S. maltophilia* 13.8%
- *B. cepacia* complex 2.5%
- *Achromobacter xylosoxidans* 6.2%
- MRSA[‡] 25.7%

*MDR-PA is multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*)

[‡]MRSA is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)

Cisticna fibroza je ...

- uzrokovana promenama u MUKOCILIJARNOM KLIRENSU u svim egzokrinim organima sto vodi u zacarani krug: mukus, opstrukcija, infekcija, inflamacija a zatim to rezultira razvojem bronhiektazija i respiratorne insuficijencije do respiratornog zastoja (destrukcija)



Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics Pipeline 2018

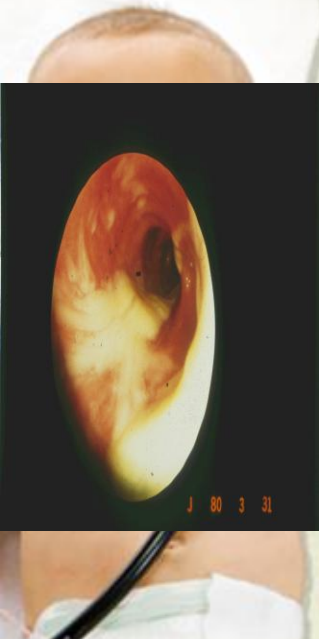


AKUTNA PLUCNA EGZACERBACIJA (PE_x) u CF

- nejasan konsenzus u vezi prirode, definicije, dg.kriterijuma i Th.
- povremene epizode pogorsanja klinickih znakova i simptoma
- tradicionalno shvatanje –

PE_x je inicirana povecanim bakterijskim nseljavanjem disajnog stabla (S.aureus, P.aerug.) sto je praceno inflamacijskim odgovorom

- mikrobna raznovrsnost i relativna zastupljenost anaeroba (DNA seq.mikrobioma)
- mehanizmi PE_x su limitirani tezinom respiratornog distresa



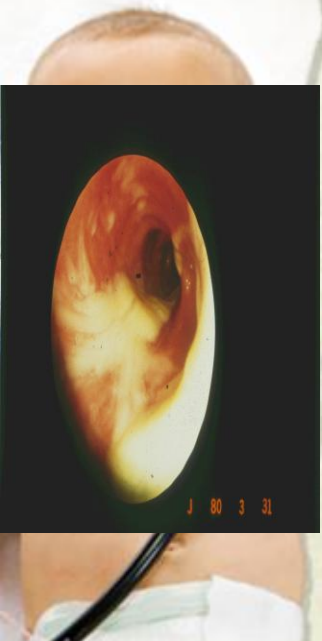
AKUTNA PLUCNA EGZACERBACIJA (PE_x) u CF

-trigeri su multipli:

-**virusi** menjaju bakterijsku floru, povećavaju patogenost bakterija, inhibiraju prirodnu odbranu domaćina, disreguliše inflamatorni odgovor domaćina, uticu na sastav mukusa dovodeci do nastanka mukusnih cepova, promovisu napredovanje bolesti od "bolesnijih delova" pluca ka manje zahvacenim, dramatican porast viskoziteta i elasticnosti sputuma

-**losa adherencija** usled dugotrajnog rezima lecenja

-kompleksan i heterogen fenomen



Definisanje exacerbacije po Fuchs-u

KRITERIJUMI su u odnosu na pocetak parenteralne Th antibioticima (makar **4 od 12** znakova i simptoma):

1. sputum se promenio
2. hemoptizije (prve ili intenzivnije)
3. kasalj je pojacan
4. dispnea je pojacana
5. malaksalost, zamor, letargija
6. $t > 38^{\circ}\text{C}$
7. anoreksija ili gubitak TM
8. bol u sinusima ili preosetljivost
9. sekreciji iz sinusa je promenjene konzistencije
10. fizikalni nalaz grudnog kosa je izmenjen
11. pad plucne funkcije za $\geq 10\%$ u odnosu na prethodnu vrednost
12. radiografske promene koje ukazuju na plucnu infekciju



KRITERIJUMI EGZACERBACIJE (PE_x)

PROMENE SPUTUMA

-nedosledan kriterijum

posle AB. ... ↓ Le, IL1beta, MMP9 ali ne i IL8, neutrofilne elastaze ?

BIOMARKERI U SERUMU

-sigurniji jer: na pocetki PEx ↑ CRP

posle AB. ↓ CRP, ↓ IL6, ↓ kalprotektin



KRITERIJUMI EGZACERBACIJE (PE_x)

Za CF ≤6 god. ... bilo koja promena respiratornih simptoma ili kombinacija znakova i simptoma:

- novi kasni inspir. pukoti
- pojačan kasalj
- pojačan sputum
- ↓ TM ≤45%



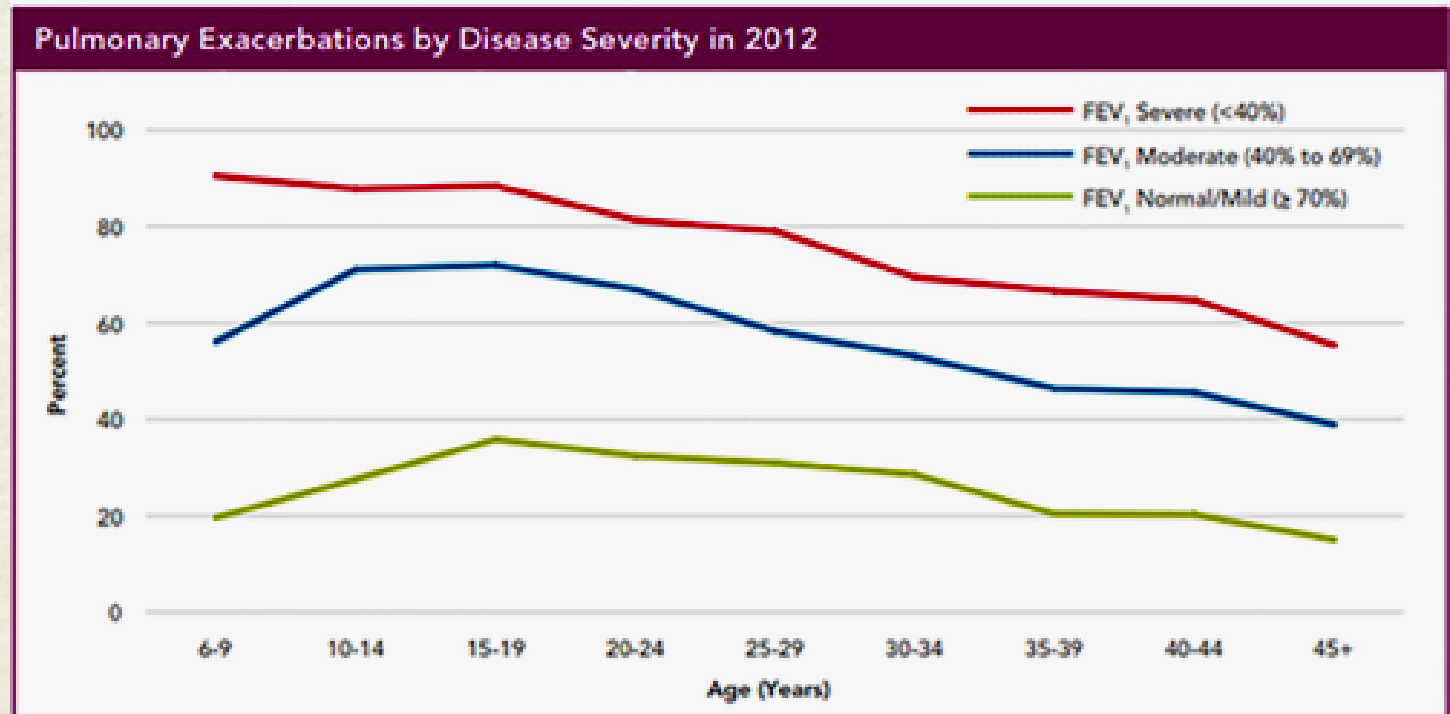
1/Rabin HR, Butler SM, Wohl ME, et al. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2004;37:400–406.

2/Morgan WJ, Wagener JS, Yegin A, et al. Probability of treatment following acute decline in lung function in children with cystic fibrosis is related to baseline pulmonary function. *J Pediatr.* 2013; 163:1152–1157 e1152.

RIZIK FAKTORI EGZACERBACIJE (PE_x)

uzrast

PE_x lečena antibiotikom I.V. u **25%** ≤18g.z. i **42%** ≥18g.z. i ovo je u inverznoj korelaciji sa bazicnim FEV₁



1/Morgan WJ, Wagener JS, Yegin A, et al. Probability of treatment following acute decline in lung function in children with cystic fibrosis is related to baseline pulmonary function. J Pediatr. 2013; 163:1152–1157 e1152. 2/Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, 2016 Annual Data Report. Bethesda, Maryland 2017. 3/ Schechter MS, VanDevanter DR, Pasta DJ, et al. Treatment setting and outcomes of cystic fibrosis pulmonary exacerbations. AnnAmThorac Soc. 2017;15:225–233. 4/ Nickerson BG, Lemen RJ, Gerdes CB, Wegmann MJ, Robertson G. Within-subject variability and per cent change for significance of spirometry in normal subjects and in patients with cystic fibrosis. Am Rev Respir Dis. 1980;122:859–866.

RIZIK FAKTORI EGZACERBACIJE (PE_x)

bazicni FEV1 i signifikantni pad FEV1

↓ FEV1 ≤10% (13% - 20%)

verovatnoca Th. usled pada FEV1 je manja u dece sa visim bazicnim FEV1
FEV1 je senzitivan na znake i simptome PEx i inklinira brzi pocetak AB. u odgovoru na ove promene

infekcija Pseudomonas aeruginosom

izlozenost aerozagadjenju

los socioekonomski status ?

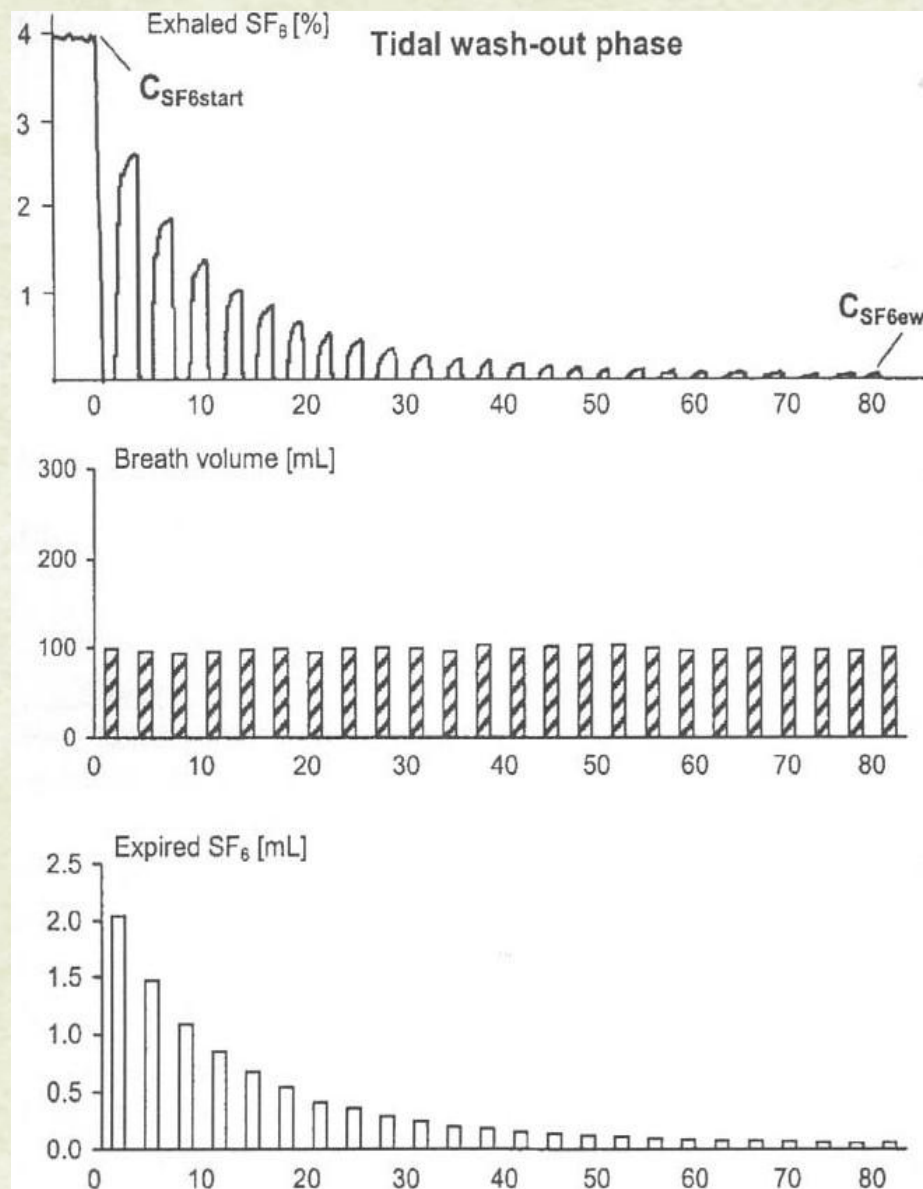
depresija ... 3x se cesce hospitalizuju



Plućni indeks čišćenja ili Lung Clearance Index (LCI)

$$LCI = CEV / FRC$$

- je mera neadekvatne distribucije ventilacije, dobijena tehnikom multiplog disajnog ispiranja inertnim gasom
- **Senzitivniji je pokazatelj ranog propadanja plućne funkcije u CF pacijenata nego FEV1**
- **Koristi se za praćenje pacijenata sa normalnim FEV1**
- **Veća ventilaciona nehomogenost ... veći broj pokušaja ispiranja inertnog gasa ... visok LCI**



AKUTNA PLUCNA EGZACERBACIJA (PE_x) u CF

Ciljevi: 1. NADZOR

2. PERIODICNA Th. PE_x

(AB + pojačana Th. hronicnog ciscenja disajnih puteva)



AKUTNA PLUCNA EGZACERBACIJA (PE_x) u CF

Th. PEx je suboptimalna !

$\frac{3}{4}$ pacijenata lecenih i.v.AB. dostigne 90% bazicnog FEV1

$\frac{1}{2}$ pacijenata dostigne 100% bazicnog FEV1

Benefit od primena 2 i.v.AB. NIJE DOKAZAN, jer klice u kulturi nisu korektan terapijski cilj /mikrobiom pluca/

10 ili 14 dana za pacijente sa brzim odgovorom na AB.

14 ili 21 dan za pacijente sa kasnim odgovorom na AB.

} ?

(istrazivanje je u toku)

Potreba za i.v. AB. povezana je sa kracim zivotom i losijim kvalitetom zivota

Pacijenti lecenii AB. zbog akutnog pada FEV1 imaju vece sanse da dostignu bazicni FEV1



AKUTNA PLUCNA EGZACERBACIJA (PE_x) u CF

PONOVNA PE_x tokom 30 dana od prethodne Th. vezana je za lecenje <9 dana

Ako se i.v.AB. se ne postize popravljanje FEV1 do bazicnih vrednosti ?

- porodicna sklonost
- los nutritivni status
- infekcija P.aerug, B.secpacia, MRSA
- zenski pol
- lose zdravstveno osiguranje
- duzina prodromalnih simptoma
- velicina pada FEV1 do pocetka Th.
- vanbolnicko ili bolnicko lecenje PE_x



AKUTNA PLUCNA EGZACERBACIJA (PE_x) u CF

kortikosteroidi
mukolitici
inhalirani AB.
hipertoni slani rastvori
dornaze alfa

} Th. doprinos NIJE dokazan !

Lecenje u bolnickim uslovima i.v.AB. je najefikasnije !

Ne postoji standard uspesne Th. PEx u CF

- Nije definisan bazicni FEV1
- Koji % poboljsanja FEV1 u odnosu na bazalni je cilj?
- Koji % pada FEV1 je znacajan? (lece se i pacijenti bez pada FEV1...)

AKUTNA PLUCNA EGZACERBACIJA (PE_x) u CF

ELEKTRONSKI MONITORING U KUCI CF pacijenta

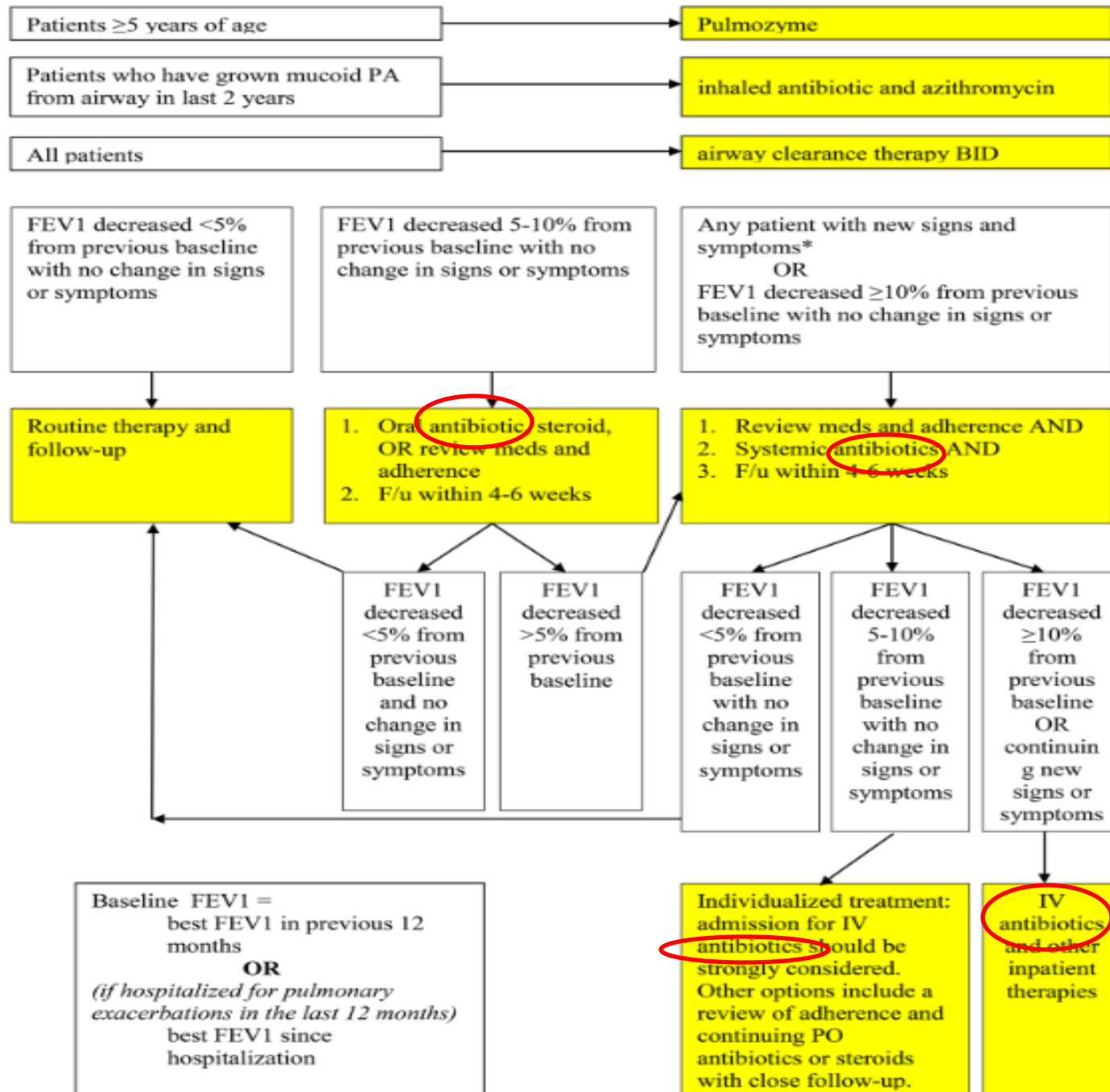
- utvrđuje se pocetak simptoma 4 nedelje pre postavljanja dg. PE_x
- ranije se prepoznaje pad FEV₁
- ranije se postavlja dg. PE_x
- preveniraju se teske posledice (permanentni gubitak plucne funkcije sa progresijom bronhiektazija, pad kvaliteta zivota, kraci zivotni vek)



Program unapredjenja kvaliteta lecenja PEx u Evropi i Severnoj Americi

- doslednost
- definisan je bazicni FEV1
- nizak prag za dg. i Th.PEX (bilo koji znak/simptom ili pad FEV1 $\geq 5\%$, AB. je obavezan, do postizanja bazicne plucne funkcije/simptoma)
- bolja plucna funkcija

Pulmonary algorithm for patients with reliable PFT's



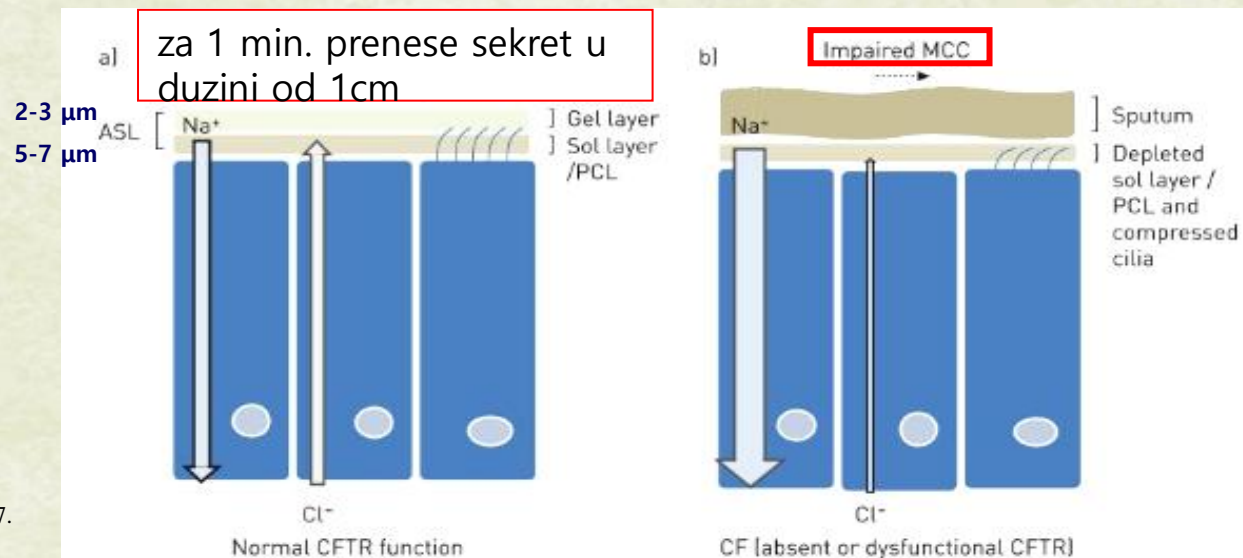
1/Schechter MS, Fink AK, Homa K, Goss CH. The Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry as a tool for use in quality improvement. *BMJ Qual Saf.* 2014;23:i9-14.
 2/Marshall BC, Nelson EC. Accelerating implementation of biomedical research advances: critical elements of a successful 10 year Cystic Fibrosis Foundation healthcare delivery improvement initiative. *BMJ Qual Saf.* 2014;23:i95-i103.
 3/ *Pediatric Pulmonology* 2018;53(S3):S51-S63.

SPRECAVANJE BRONHIEKTAZIJA u CF

1. Hidrirajuće supstance

/povećavaju volumen mukusnog sekreta, omogućavaju bolju pokretljivost treplji i
stimulisu mukocijarni klirens/

- hipertoni slani rasvor 6% (7%)
- rhDNA-aza (Pulmozyme®)
- manitol prah (300mg)
- agonist receptora -P2Y2(Denufosol)
- Moli 1901



Dornase alfa (Pulmozyme®) depolimerizuje DNA u disajnim putevima

Inflamacijski
odgovor



Neutrophili

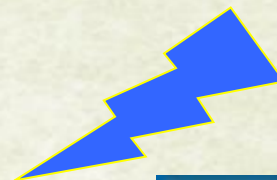


DNA

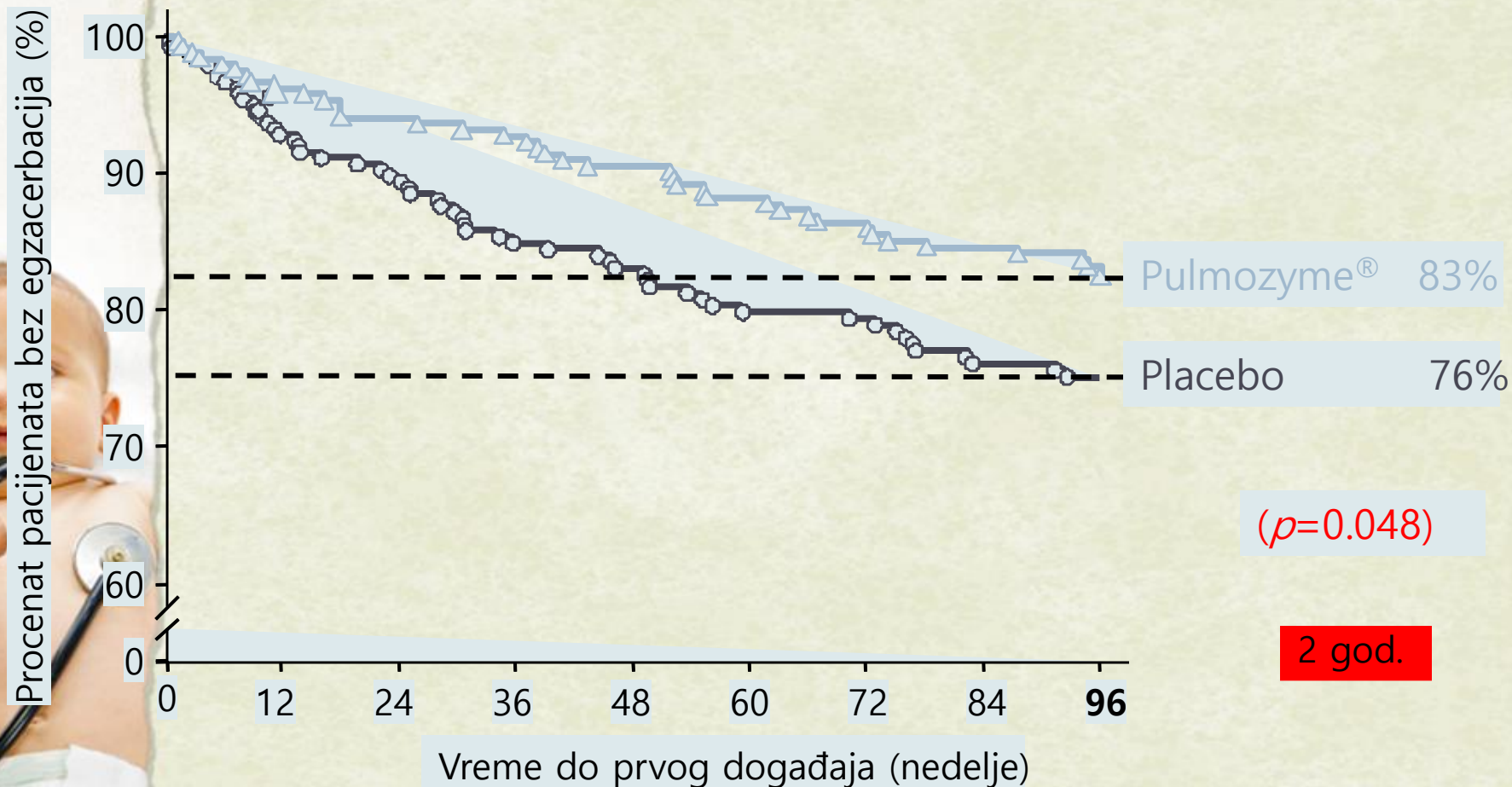


Viskozni
mucus

Pulmozyme



Smanjen je **RIZIK OD PRVE EGZACERBACIJE** za 34% u dece uzrast a 8.3 ± 1.4 g.ž. nakon **RANE INTERVENCIJE rhDNA-zom** 1x/dn.



RhDNA-zu ne mešati sa drugim lekovima za inhalaciju

Mešovitost rastvora za inhalaciju	salbutamol	ipratropium bromid	N-acetylcysteine	dornase alfa	tobramycin	colistin	budesonid	isotoni rastvor NaCl (0,9%)	hipertoni rastvor NaCl (6%)
tobramycin	DA	DA	<i>NE</i>	<i>NE</i>	-	<i>NE</i>	<i>NE</i>	DA	<i>NE</i>
colistin	DA	<i>NE</i>	<i>NE</i>	<i>NE</i>	<i>NE</i>	-	<i>NE</i>	DA	<i>NE</i>
salbutamol	-	DA	DA	<i>NE</i>	DA	DA	DA	DA	<i>NE</i>
ipratropium bromide	DA	-	<i>NE</i>	<i>NE</i>	DA	<i>NE</i>	DA	DA	<i>NE</i>
dornase alfa	<i>NE</i>	<i>NE</i>	<i>NE</i>	-	<i>NE</i>	<i>NE</i>	<i>NE</i>	<i>NE</i>	<i>NE</i>
acetylcysteine	DA	<i>NE</i>	-	<i>NE</i>	<i>NE</i>	<i>NE</i>	DA	<i>NE</i>	<i>NE</i>
isotonični rastvor NaCl (0,9%)	DA	DA	<i>NE</i>	<i>NE</i>	DA	DA	DA	-	DA
hipertonični rastvor NaCl (6%)	<i>NE</i>	<i>NE</i>	<i>NE</i>	<i>NE</i>	<i>NE</i>	<i>NE</i>	<i>NE</i>	DA	-
budesonid	DA	DA	DA	<i>NE</i>	<i>NE</i>	<i>NE</i>	-	DA	<i>NE</i>

SPRECAVANJE BRONHIEKTAZIJA u CF

- fizikalna terapija
- medikamentno
 - antibiotici u akutnoj fazi
 - mukolitici i ekspektoransi
- hirursko lecenje /lobektomija/

Postural drainage is a technique for loosening mucus in the airway so that it may be coughed out



acapella



flutter



ANTIBIOTICI u inhalaciji

1. Tobramycin (Bramitob®)

ili

2. Colomycin (Colystin®)

Ako Pseudomonas infekcija traje
>1godine

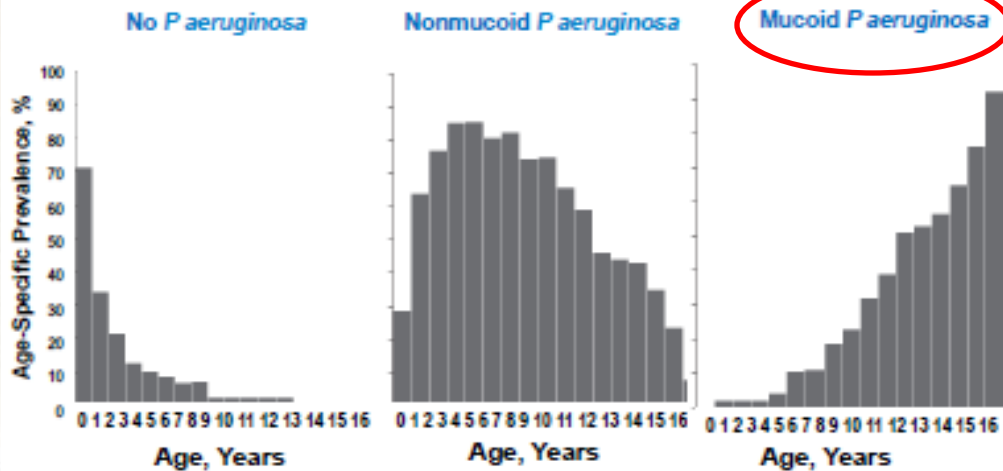
Tobramycin (Bramitob®)
i

Colomycin (Colystin®)

Novi antibiotici su:

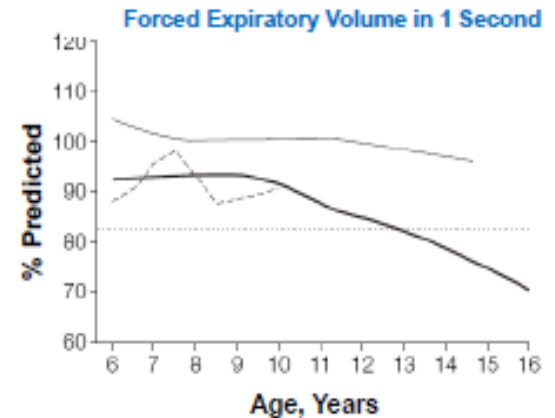
- **inhalacioni Azitromycin**
- **Aztreonam lyzine (Gilead®, Cayston®)**
- **lipozomalni amikacin (Transave®, Arikace®, Insmmed®)**
- **inhalacioni ciprofloksacin (Pulmaquin®, Lipoquin®)**
- **inhalacioni levofloksacin (Aeroquin®, Mpex®)**
- **inhalacioni fosfomicin/tobramycin (Gilead®)**

Why Inhaled Antibiotics?



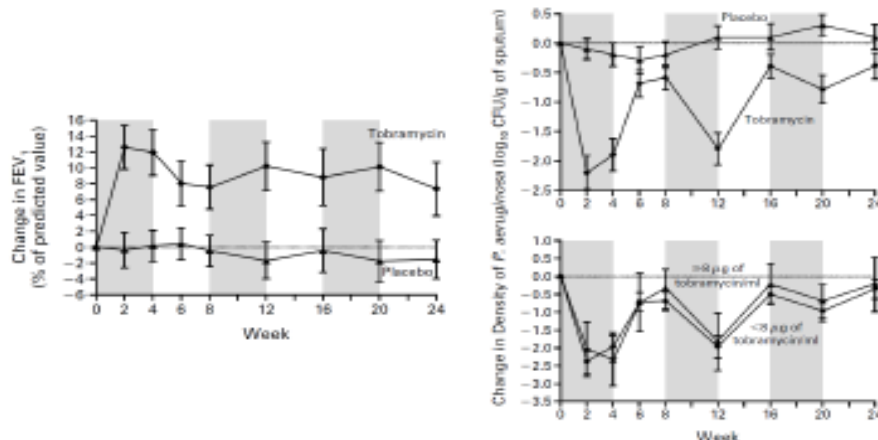
Li Z, et al. JAMA. 2005;293(5):581-588.

Mucoidy Is Associated With Chronic Infection and Lung Function Decline



Li Z, et al. JAMA. 2005;293(5):581-588.

Suppressing *P. aeruginosa* Improves FEV₁



This is associated with decreased PA bacterial sputum density

Ramsey B, et al. N Engl J Med. 1999;340(1):23-30.

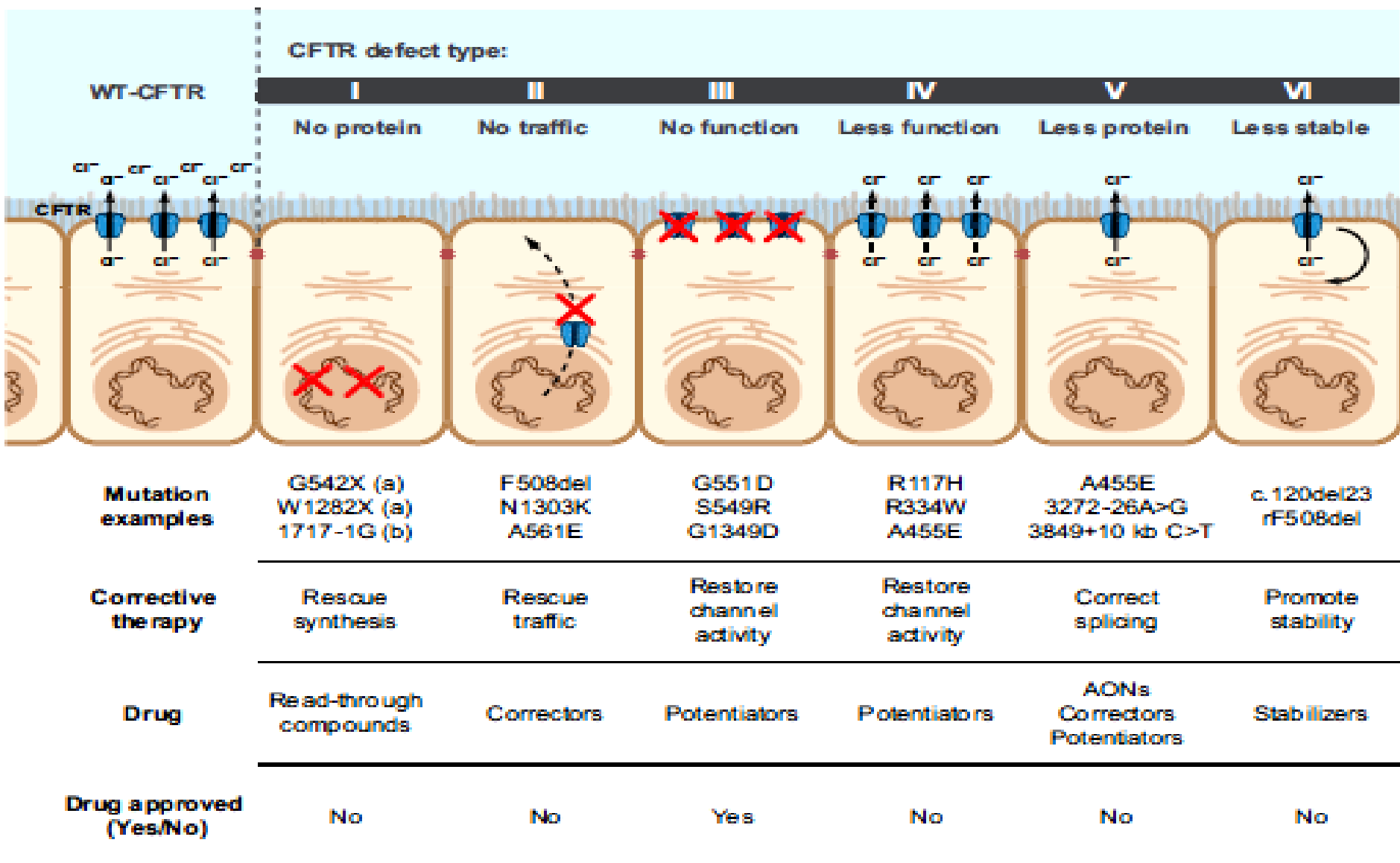
Tobramycin Solution for Inhalation Chronic Airway Infection *Patient Survival*

	Mortality rate without TSI	Mortality rate with TSI	Increase in the predicted % of patients surviving
2 years	2.1%	1.3%	0.8%
5 years	8%	5.2%	2.8%
10 years	15%	9.9%	5.1%

TSI use was associated with a 21% reduction in the odds of subsequent year mortality ($P < 0.001$)

Sawicki GS, et al. Pediatr Pulmonol. 2012;47(1):44-52.

Ciljano lečenje CF u toku PEx se nastavlja



ANTI-INFLAMATORNI LEKOVI

CS – prednisone, prednisolone, HE2000, ICS (umerene doze)

NSAID - ibuprofen, talniflumate, piroxicam

Anti-Leukotrieni

Inhibitori pro-inflamatornih medijatora i receptora – antiIL17, CXCR2, antiIL8, antiIL1beta, antiTNF, ...

Modifikatori intracelularnih signala – pioglitazone, simvastatin ..

Antiinflamatorni citokini – IL10, INFgama

Inhibitor adhezionog molekula - anti ICAM1

Imunomodulatori – metotrexat, azatioprin, ciklosporin ...

Antibiotici – makrolidi, doxycyline

Anti proteaze – alfa1-antitripsin ...

Antioksidansi – N-acetilcistein, vit E, vit C, ...

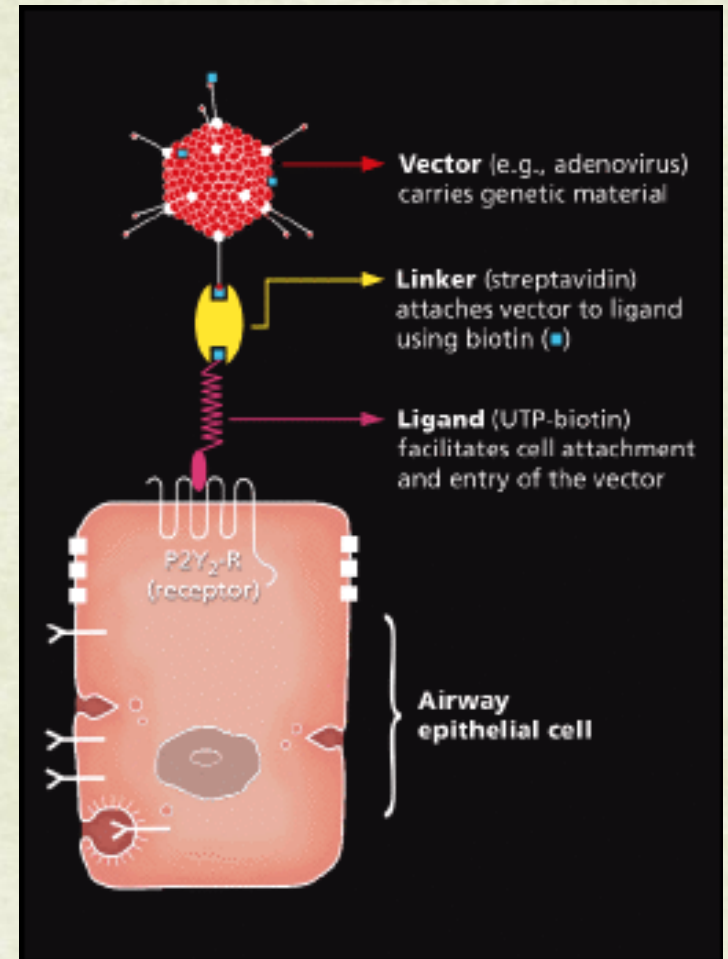
Fosfodiesteraze – sildenafil, inhibitor PDE3/4 ...

Mezenhimalne stem cel.

Drugi – **rhDNase**, **cromolyn**, digitoxin

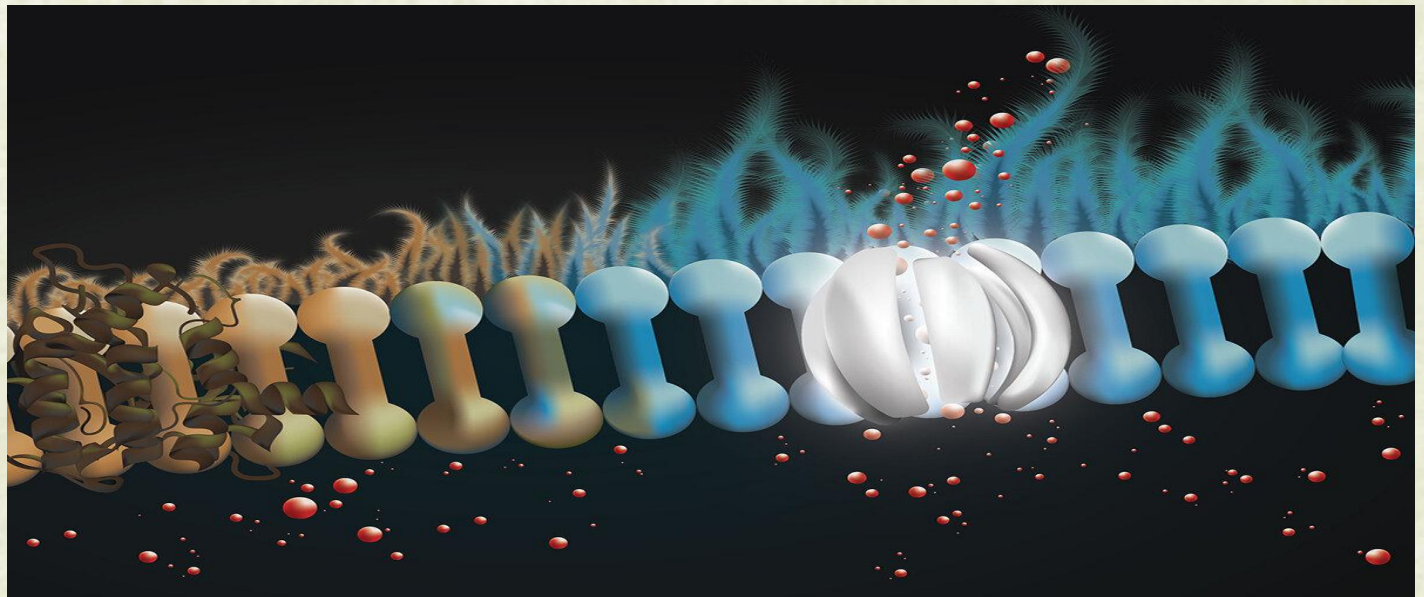
Genska terapija – nije jos uvek efikasna

- Genska terapija je upotreba normalne DNK da "ispravi" oštećeni gen koji izaziva bolest.
- U slučaju CF, genska terapije obuhvata udisanje spreja koji rasprsuje normalnu DNK do plućnog parenhima
- Cilj je da se zameni neispravan CF gen u plućima, da leči CF ili uspori napredovanje bolesti.



Amphotericin B

- mali molekul surogat koji formira kanale u membrani respiratornih ćelija i tako oslobađa bikarbonat koji se zaglavio u njima tj. radi kao **zamena za CFTR protein** koji nedostaje ili je defektan u CF
- obnavlja protok bikarbonatnih jona iz ćelija pluća, čime se postize normalan pH, viskoznost i ostvaruje antibakterijsku aktivnost (povećava odbranu domaćina u epitelu disajnih puteva u CF)
- pogodan za **sve tipove CF**, bez obzira na osnovnu mutaciju CFTR
- **“molekularna proteza” za izgubljeni CFTR protein**
- odobren je, bezbedan za inhalacionu primenu u CF
- za teške sistemske gljivične infekcije, **aspergilozu**, diseminovanu kriptokokozu, fuzariozu, kokcidiomikozu, zigomikozu i blastomikozu



Efikasna inhalacija lekova



raspršuje čestice
veličine:

3-5 μ
1,2 μ
0,5 μ

za stariju decu od 3
g.
za odojčad i malo
dete
za prematuruse

87% respirabilnih cestica



HVALA