

## Πρότυπα περίθαλψης ασθενών με Κυστική Ίνωση: Ευρωπαϊκές Θέσεις Ομοφωνίας

Eitan Kerem\*, Steven Conway, Stuart Elborn, Harry Heijerman

Για την Ευρωπαϊκή Επιτροπή<sup>1</sup> Ομοφωνίας

<sup>1</sup> Celeste Barreto, Hospital Santa Maria, Lisbon, Portugal; Diana Bilton, Papworth Hospital, Cambridge, UK; Andrew Bush, Royal Brompton Hospital, London, UK; Preston Campbell, US Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, USA; Carlo Castellani, Azienda Ospedaliera, Verona, Italy; Nicolas Cobos, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; Carla Colombo, University of Milan, Milan, Italy; Steven Conway, Seacroft Hospital, Leeds, UK; Diana Constantini, University of Milan, Milan, Italy; Christiane DeBoeck, University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgium; Jane Devries, Leyenburg Hospital, The Hague, Netherlands; Alistair Duff, St. James University Hospital, Leeds, UK; Gerd Dfring, University of Tqbingen, Germany; Stuart Elborn, Belfast City Hospital, Belfast, UK; Silvia Gartner, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; Manfred Gftz, Wilhelmininspital, Vienna, Austria; Harry Heijerman, Leyenburg Hospital, The Hague, Netherlands; Lena Hjelte, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden; Dominique Hubert, Hospital Cochin, Paris, France; Niels Hbiby, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; Marie Johannesson, Uppsala University Hospital, Uppsala, Sweden; Nataliya Kashirskaya, Research Center for Medical Genetics RAMS, Moscow, Russia; Eitan Kerem, Hadassah University Hospital, Jerusalem, Israel; Jim Littlewood, Cystic Fibrosis Trust, Bromely, UK; Sue Madge, Great Ormond Street Hospital for Children, London, UK; Bruce Marshall, US Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, USA; Gerry McElvaney, Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin, Ireland; Alison Morton, Seacroft Hospital, Leeds, UK; Anne Munck, Hopital Robert Debre, Paris, France; Sanda Nousia-Arvanitakis, Aristotle University, Thessaloniki, Greece; Veronika Skalicka, Unitversity Hospital Motol, Prgague, Czech Republic; Martin Stern, Universit7ts-Kinderklinik, Tubingen, Germany; Filip Van Ginderdeuren AZ-VUB, Brussels, Belgium; Thomas Wagner, Klinikum der J.W. GoetheUniversit7t, Frankfurt am Main, Germany; Jaroslaw Walkowiak, Poznan University Of Medical Sciences, Poznan, Poland; Kevin Webb, Wythenshawe Hospital, Manchester, UK.

### 1. Πρόλογος

Η Κυστική Ίνωση (ΚΙ) προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο του CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) [1, 2]. Εξαιτίας των μεταλλάξεων, η πρωτεΐνη CFTR, η οποία ρυθμίζει τη μεταφορά χλωρίου και νατρίου στην κορυφαία πλευρά της μεμβράνης των επιθηλιακών κυττάρων του πνεύμονα [1], δυσλειτουργεί, με αποτέλεσμα τη μη φυσιολογική συγκέντρωση ιόντων στις δύο πλευρές της κορυφαίας μεμβράνης αυτών των κυττάρων. Κατά συνέπεια, η κλινική εικόνα που εμφανίζεται είναι μιας πολυοργανικής νόσου, η οποία χαρακτηρίζεται από τη σταδιακή φθορά των πνευμόνων μέχρι την εμφάνιση αναπνευστικής ανεπάρκειας, παγκρεατική δυσλειτουργία, παθήσεις ήπατος με σταδιακή ανάπτυξη κίρρωσης, μειωμένη κινητικότητα του πεπτικού και αυξημένους ηλεκτρολύτες του ιδρώτα. Σχεδόν όλοι οι άνδρες με ΚΙ παρουσιάζουν στειρότητα που οφείλεται σε απόφραξη ή έλλειψη του σπερματικού πόρου.

Η ΚΙ είναι μια πολύπλοκη ασθένεια η οποία απαιτεί μια ολοκληρωμένη προσέγγιση όσον αφορά τη θεραπεία της [3]. Είναι απαραίτητη η περίθαλψη του ασθενούς σε ειδικό κέντρο επανδρωμένο με μια ομάδα εξειδικευμένου και έμπειρου ιατρικού και παραϊατρικού προσωπικού για βέλτιστα αποτελέσματα στην υγεία των ασθενών [4]. Έχει αποδειχθεί ότι η εξειδικευμένη περίθαλψη σε ειδικά διαμορφωμένα κέντρα ΚΙ συμβάλλει στη μείωση θνητότητας και στη βελτίωση της επιβίωσης και της ποιότητας ζωής των ασθενών [4, 5]. Η εξειδικευμένη περίθαλψη περιλαμβάνει συχνές κλινικές αξιολογήσεις και παρακολούθηση για τυχόν επιπλοκές, από ιατρικό και παραϊατρικό προσωπικό εξειδικευμένο στην αντιμετώπιση της ΚΙ.

Τα πρότυπα περίθαλψης που ορίζονται προβλέπουν την αναγκαία παροχή υπηρεσιών ώστε τα αποτελέσματα για τους ασθενείς να είναι τα καλύτερα δυνατά. Ένα γενικό πλαίσιο οδηγιών έχει συνταχτεί με σκοπό την καθοδήγηση του θεράποντος προσωπικού για την αξιολόγηση και παρακολούθηση των ασθενών, τον εντοπισμό επιπλοκών και την πρόληψη της επιδείνωσης της κλινικής εικόνας [6-9]. Παρόλα αυτά, υπάρχει έλλειψη ομοιομορφίας στις συμφωνημένες Ευρωπαϊκές συστάσεις, όπως για παράδειγμα στην απαραίτητη απαιτούμενη υποδομή ενός κέντρου ΚΙ, στα ελάχιστα κριτήρια για την αξιολόγηση και την τακτική παρακολούθηση της κατάστασης των ασθενών, στην καταγραφή των αποτελεσμάτων σε μια τυποποιημένη βάση δεδομένων και στο χειρισμό επιπλοκών. Είμαστε πεπεισμένοι ότι εντατική θεραπεία, τόσο προληπτική όσο και σε οξεία επεισόδια, μειώνει τη νοσηρότητα και τη θνητότητα και βελτιώνει την ποιότητα ζωής.

Αυτό το έγγραφο αποσκοπεί στη θέσπιση των προτύπων για την αξιολόγηση, την τακτική παρακολούθηση και θεραπεία των ασθενών με ΚΙ στην Ευρώπη. Ελπίζουμε ότι αυτά τα πρότυπα θα εφαρμοστούν σε όλα τα Ευρωπαϊκά κέντρα ΚΙ και θα αποτελούν ένα είδος αξιολόγησης και μια βάση ελέγχου για την ποιότητα της θεραπείας της ΚΙ. Η αξιολόγηση των κέντρων με βάση αυτά τα πρότυπα θα αποφέρει σημαντικά συμπεράσματα για την παρούσα περίθαλψη ενός μεγάλου αριθμού Ευρωπαίων ασθενών και πληθώρα δεδομένων προς σύγκριση από διαφορετικά κέντρα.

## **2. Ορισμός του κέντρου**

Ένα κέντρο ΚΙ θα πρέπει να είναι εξοπλισμένο με το κατάλληλο προσωπικό και την υποδομή να παρέχει μια ολοκληρωμένη θεραπεία και να είναι σε θέση να αντιμετωπίσει όλες τις επιπλοκές που μπορεί να παρουσιάσει ένας ασθενής με ΚΙ. Το κέντρο θα πρέπει να είναι ενσωματωμένο σε ένα πανεπιστήμιο ή πανεπιστημιακό νοσοκομείο και να έχει εξασφαλισμένη χρηματοδότηση από τον πάροχο ιατρικής περίθαλψης. Σε χώρες όπου υπάρχει συνεργασία μεταξύ του κέντρου ΚΙ και μικρότερων νοσοκομείων που βρίσκονται σε πιο κοντινή απόσταση για τον ασθενή, το κέντρο θα πρέπει να επιβλέπει την περίθαλψη και να έχει την τελική ευθύνη για τη θεραπεία και την έκβαση της θεραπείας του ασθενούς. Δεν υπάρχει εγγύηση ότι μια τέτοια συνεργασία είναι ισάξια με την περίθαλψη σε κέντρο ΚΙ και θα πρέπει να αποτελεί λύση μόνο για ασθενείς οι οποίοι, είτε για λόγους απόστασης, είτε για κοινωνικούς λόγους αδυνατούν να προσέλθουν στο κέντρο. Οι συνεργαζόμενες κλινικές θα πρέπει να εφαρμόζουν έχουν τα ανάλογα ίδια πρότυπα με το κέντρο, και συνεπώς θα χρειάζονται βοήθεια από την θεράποντα πολυκλαδική ομάδα του κέντρου και το ειδικό προσωπικό του κέντρου.

Ένα κέντρο θα πρέπει να έχει τη δυνατότητα νοσηλείας τουλάχιστον 50 ασθενών. Ο διευθυντής του κέντρου θα πρέπει να είναι ιατρός με εξειδίκευση στην ΚΙ ο οποίος να εργάζεται σε συνεργασία με τουλάχιστον ακόμη ένα ιατρό, γνώστη

της ιατρικής της ΚΙ. Επιπλέον, τα κέντρα ΚΙ θα πρέπει να περιλαμβάνουν νοσηλευτικό προσωπικό, διαιτολόγους, φυσιοθεραπευτές, κοινωνικούς λειτουργούς, ψυχολόγους, φαρμακοποιούς και μικροβιολόγους, όλους με ειδικευση στην ΚΙ και αρκετούς σε αριθμό ώστε να καλύπτουν τις ανάγκες των ασθενών. Επίσης, το κέντρο ΚΙ θα πρέπει να συνεργάζεται με άλλους ιατρούς του νοσοκομείου στο οποίο υπάγεται ή άλλων νοσοκομείων ειδικούς στη γαστρεντερολογία, στις παθήσεις του ήπατος, στην ενδοκρινολογία, ωτορινολαρυγγολογία (ΩΡΛ), χειρουργική παθήσεων χοληφόρων, γενική και παιδιατρική χειρουργική, ακτινολογία, γυναικολογία (όπως και ειδικούς στις διαταραχές γονιμότητας), λοιμώδεις ασθένειες και τον έλεγχο τους, ρευματολογία, οφθαλμολογία, και νεφρολογία. Θα πρέπει ακόμη να υπάρχει συνεργασία με ένα εθνικό κέντρο μεταμοσχεύσεων, με ισχύοντα πρωτόκολλα αναφοράς και αξιολόγησης. Το κέντρο θα πρέπει να διαθέτει τις παρακάτω εγκαταστάσεις: ένα ακτινολογικό τμήμα εξοπλισμένο με αξονικό τομογράφο, δυνατότητα εμβολισμού της βρογχικής αρτηρίας σε περίπτωση πνευμονολογικής αιμορραγίας, ένα εργαστήριο πνευμονικής λειτουργίας, δυνατότητα τοποθέτησης ενδοφλέβιων και ρινογαστρικών καθετήρων και καθετήρων γαστροστομίας, μικροβιολογική υπηρεσία με ειδικότητα στην εξέταση δειγμάτων ΚΙ και σε επαφή με ένα μικροβιολογικό εργαστήριο αναφοράς εξειδικευμένο σε δείγματα ΚΙ και διαγνωστικά εργαστήρια με πολλές δυνατότητες, όπως αξιόπιστα τεστ ιδρώτα και ανάλυση μεταλλάξεων του CFTR γονιδίου.

Θα πρέπει να υπάρχουν συγκεκριμένα γραπτά πρωτόκολλα και οι απαραίτητες εγκαταστάσεις για τον τρόπο θεραπείας όλων των επιπλοκών της ΚΙ όπως: πνευμοθώρακας, αιμόπτυση, αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση (ΑΒΠΑ), μυκοβακτηριακή λοίμωξη, περιπτώσεις ειλεού, αιμορραγία του γαστρεντερικού συστήματος (ΓΕΣ), πυλαία υπέρταση και κίρρωση, σακχαρώδη διαβήτη, οστεοπόρωση, αναπνευστική ανεπάρκεια, καρδιακή ανεπάρκεια, παγκρεατίτιδα, απώλεια ακοής, ρινικοί πολύποδες, χρόνια παραρρινοκολπίτιδα και άλλες επιπλοκές του ΩΡΛ συστήματος.

Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν τη δυνατότητα 24ωρης πρόσβασης στο κέντρο ΚΙ για επείγοντα ή για άλλη αναζήτηση πληροφοριών.

### **3. Μέλη της πολυκλαδικής ομάδας**

Η παροχή πολυκλαδικής περίθαλψης στους ασθενείς με ΚΙ είναι απαραίτητη. Τα μέλη της ομάδας της ΚΙ θα πρέπει να αποτελούν ένα ολοκληρωμένο και ενσωματωμένο μέρος της πολυκλαδικής ομάδας περίθαλψης της ΚΙ. Τα μέλη της ομάδας θα πρέπει να είναι εγγεγραμμένα στα μητρώα των αντίστοιχων επαγγελματικών συλλόγων της χώρας και να έχουν κριθεί ως ικανοί να εξασκήσουν το επάγγελμά τους στη συγκεκριμένη χώρα. Κάθε μέλος θα είναι υπεύθυνο για την ανάπτυξη της επαγγελματικής του πρακτικής στο πλαίσιο της πολυκλαδικής ομάδας, γνωρίζοντας την αναγκαιότητα ενημέρωσης του για τις πιο πρόσφατες θεραπείες και της εφαρμογής κλινικών πρακτικών βασισμένων στην έρευνα. Τα μέλη της ομάδας της ΚΙ είναι υπεύθυνα για τη διατήρηση και την ανάπτυξη των ειδικών γνώσεών τους με παρακολουθήσεις σε μεταπτυχιακά μαθήματα, σεμινάρια, εθνικά και διεθνή συνέδρια και συμμετέχοντας ως μέλη στους εθνικούς και/ή Ευρωπαϊκούς συλλόγους. Τα μέλη της ομάδας της ΚΙ θα πρέπει να αποτελούν πηγές πληροφοριών για την πρακτική, εκπαίδευση, ανάπτυξη και υποστήριξη των υπολοίπων εμπλεκόμενων στην περίθαλψη της ΚΙ περιλαμβανόμενων των συναδέλφων τους στο κέντρο ΚΙ και των εργαζομένων σε συνεργαζόμενα νοσοκομεία. Απώτερος σκοπός όλων θα πρέπει να είναι η βελτίωση της ποιότητας περίθαλψης των ασθενών.

### *3.1 Ο ρόλος του διευθυντή του κέντρου*

- Να υποστηρίζει όλους τους ασθενείς.
- Να είναι συνεχώς ενημερωμένος για τις βέλτιστες τεχνικές θεραπείας της ΚΙ, οι οποίες βασίζονται σε ερευνητικές μελέτες, και τα τρέχοντα διεθνή ερευνητικά προγράμματα.
- Να καθοδηγεί την πολυκλαδική ομάδα και να συμμετέχει σε εβδομαδιαίες συναντήσεις του προσωπικού όπου θα εξετάζει την κατάσταση της υγείας των ασθενών και θα αναφέρει θέματα σχετικά με τη διεύθυνση του κέντρου προς συζήτηση.
- Να εξετάζει την αποτελεσματικότητα και τις πρακτικές του κέντρου και να ενημερώνει την εθνική βάση δεδομένων.
- Να θεσπίσει έναν ελεγκτικό μηχανισμό της αποτελεσματικότητας του κέντρου και να αποφασίζει για τις απαραίτητες αλλαγές όταν χρειάζονται.
- Να οργανώσει ένα δίκτυο διαφόρων ειδικοτήτων μέσα στο νοσοκομείο όπου υπάγεται το κέντρο ή σε κοντινά νοσοκομεία για μη-αναπνευστικά προβλήματα αλληλένδετα με την ΚΙ, όπως γυναικολογικά προβλήματα, προβλήματα γονιμότητας, ρευματολογικά, γαστρεντερολογικά προβλήματα, κλπ, όπως έχει ήδη αναφερθεί.
- Να εξασφαλίσει από τη διοίκηση του νοσοκομείου επαρκείς εγκαταστάσεις για τα εξωτερικά ιατρεία και τους θαλάμους των ασθενών, όπου θα παρέχεται περίθαλψη για τους ασθενείς και να προγραμματίζει για μελλοντικές ανάγκες.
- Να οργανώσει ένα δίκτυο επικοινωνίας για όλους τους ασθενείς και τις οικογένειές τους, περιλαμβανομένων και των ηλικιωμένων ασθενών, και να λαμβάνει υπόψη του τα αρνητικά ή θετικά σχόλια σχετικά με τις υπηρεσίες του κέντρου.
- Να λαμβάνει πρωτοβουλίες για τη διεξαγωγή ερευνών σε συνεργασία με άλλους συναδέλφους και να αποτελεί το συνδετικό κρίκο για συμμετοχή σε εθνικά και διεθνή ερευνητικά προγράμματα.
- Να ιδρύσει ένα τοπικό πρόγραμμα εκπαίδευσης το οποίο θα ειδικεύει ιατρούς στην ΚΙ, να διασφαλίζει τη συνεχή εκπαίδευση του προσωπικού της ομάδας της ΚΙ με τη συμμετοχή τους σε εθνικά και διεθνή συνέδρια και θα ενημερώνει επίσημα τις συνεργαζόμενες κλινικές.

### *3.2 Ο εξειδικευμένος ιατρός για την ΚΙ*

Ο διευθυντής του κέντρου ΚΙ θα πρέπει να συνεργάζεται με τουλάχιστον ένα ακόμη συνάδελφό του, ο οποίος θα μοιράζεται τις ευθύνες στην κλινική, θα αναπληρώνει τον διευθυντή στα καθήκοντά του όταν απουσιάζει, και θα συνεργάζεται μαζί του σε έρευνες σχετικά με την ΚΙ. Ο εξειδικευμένος αυτός ιατρός στην ΚΙ ή ινοκυστολόγος θα πρέπει να έχει αναπτύξει ενδιαφέρον στην πνευμονολογία ή στη γαστρεντερολογία και θα πρέπει να έχει κάνει μετεκπαίδευση στην ΚΙ. Ο ινοκυστολόγος θα πρέπει να αφιερώνει τουλάχιστο το 1/3 του χρόνου του στο κέντρο της ΚΙ. Επίσης, θα πρέπει να ενημερώνεται συνεχώς για τις βέλτιστες τεχνικές θεραπείας της ΚΙ, οι οποίες βασίζονται σε ερευνητικά στοιχεία, και τα τρέχοντα διεθνή ερευνητικά προγράμματα.

### *3.3 Ειδικό νοσηλευτικό προσωπικό στην ΚΙ*

Το ειδικό νοσηλευτικό προσωπικό στην ΚΙ είναι υπεύθυνο για τους ασθενείς, τις οικογένειες, και το προσωπικό που συμμετέχει στην περίθαλψη των ασθενών. Θα πρέπει να αφοσιώνονται στην περίθαλψη των ασθενών με ΚΙ και να αφιερώνουν όλο ή το μεγαλύτερο ποσοστό του χρόνου τους στο κέντρο.

### *3.3.1 Τα καθήκοντα του ειδικού νοσηλευτικού προσωπικού για την ΚΙ*

- Να υπερασπίζονται όλους τους ασθενείς
- Ενημέρωση για τις τελευταίες τεχνικές θεραπείας
- Διατήρηση και διδασκαλία των κλινικών γνώσεων και πρακτικών
- Επαγγελματική εξέλιξη
- Υποστήριξη και συμβουλή
- Εκπαίδευση και έρευνα
- Συνδετικοί κρίκοι για τους ασθενείς και τις οικογένειές τους

Η αναλογία του χρόνου που θα αφιερώνεται σε καθένα από τα παραπάνω καθήκοντα και η απαραίτητη εκπαίδευση διαφέρει μεταξύ χωρών και κέντρων. Το ειδικό νοσηλευτικό προσωπικό θα πρέπει να προσαρμόζεται στις ανάγκες του τοπικού πληθυσμού με ΚΙ.

Το ειδικό νοσηλευτικό προσωπικό θα πρέπει να είναι παρόν σε συγκεκριμένες χρονικές στιγμές-κλειδιά στη ζωή του ασθενούς και της οικογένειάς του: στη διάγνωση, στη μεταβατική περίοδο της περίθαλψης ως παιδί στην περίθαλψη ως ενήλικας, στην πρώτη συζήτηση σχετικά με μεταμόσχευση πνευμόνων και στην περίθαλψη στα τελευταία στάδια. Θα πρέπει να συμμετέχουν στην παροχή υποστήριξης και πληροφοριών σχετικά με τη γονιμότητα, την εγκυμοσύνη καθώς και στη διάγνωση δευτερογενών ασθενειών (π.χ. διαβήτης).

Η ΚΙ είναι μια πολύ απαιτητική ασθένεια στη θεραπεία της, τόσο για τον ασθενή όσο και για την ομάδα της ΚΙ. Η υποστήριξη του ασθενούς και της οικογένειάς του αποτελεί ένας από τους πιο σημαντικούς ρόλους του ειδικού νοσηλευτικού προσωπικού. Το ειδικό νοσηλευτικό προσωπικό πρέπει να εστιάζει στην διατήρηση ή βελτίωση της υγείας του ασθενούς και στην ικανοποίησή του και θα το επιτύχουν με την επιτυχημένη υποστήριξη των ασθενών.

Το ειδικό νοσηλευτικό προσωπικό συμμετέχουν ενεργά σε αποφάσεις σχετικά με τη θεραπεία και την παρακολούθηση. Εκτός από την πρακτική βοήθεια που προσφέρουν στην ενδοφλέβια θεραπεία και την τροφοδοσία του εντερικού σωλήνα, έχουν την ευθύνη της προσαρμογής της θεραπείας ανάλογα με τις ανάγκες του κάθε ασθενούς. Το ειδικό νοσηλευτικό προσωπικό συντονίζει το πρόγραμμα περίθαλψης του ασθενούς και της οικογένειάς του με τις κοινωνικές υπηρεσίες και το νοσοκομείο, τόσο πρακτικά όσο και πληροφοριακά και συμβουλευτικά. Αυτό επιτυγχάνεται με το ρόλο τους ως εκπαιδευτές, χορηγοί θεραπείας, συμβούλου και χορηγοί αισιοδοξίας [10].

### *3.4 Ο φυσιοθεραπευτής του κέντρου ΚΙ*

Ο φυσιοθεραπευτής ΚΙ θα πρέπει να συμμετέχει στην αξιολόγηση των ασθενών και να συμβουλευεί σχετικά με τεχνικές καθαρισμού των αεραγωγών, ποιοτικό έλεγχο και επαγγελματική εξέλιξη [11]. Σε συνεργασία με τον ασθενή και την οικογένειά του, θα πρέπει να αναπτύξουν ένα εξατομικευμένο, λογικό, βέλτιστο, αποτελεσματικό και αποδοτικό πρόγραμμα φυσιοθεραπείας. Όλοι οι σχετικοί σωματικοί, ψυχολογικοί και κοινωνικοί παράγοντες θα πρέπει να λαμβάνονται

υπόψη. Η μοντέρνα φυσιοθεραπεία στην ΚΙ είναι κυρίως προληπτική και πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στην καθημερινή ρουτίνα του ασθενούς [12]. Όμως η φυσιοθεραπεία θα πρέπει να γίνεται με τέτοιο τρόπο ώστε να είναι δυνατή η συνέχεια της και σταθερότητα του προγράμματος.

Ο φυσιοθεραπευτής του κέντρου ΚΙ θα πρέπει να αξιολογεί τους ασθενείς κάθε 1-3 μήνες ή σε κάθε επίσκεψη τους στα εξωτερικά ιατρεία με τις παρακάτω μεθόδους: 1) με τη διεξαγωγή εξετάσεων αναπνευστικής λειτουργίας και την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, 2) με την παρακολούθηση του όγκου και των χαρακτηριστικών των πτυέλων και το βαθμό δύσπνοιας, 3) με την αξιολόγηση της στάσης του κορμού, της κινητικότητας του θώρακος, και της δύναμης και αντοχής των μυών, 4) με την αξιολόγηση της ποιότητας και τήρησης της θεραπείας. Μια ολοκληρωμένη συνάντηση για θεραπεία και η αξιολόγηση των σωματικών ικανοτήτων με βάση τα τυποποιημένα πρωτόκολλα θα πρέπει να διεξάγεται σαν μέρος της Ετήσιας Αξιολόγησης. Ολοκληρωμένες θεραπείες μπορούν να παρέχονται στην κλινική ή σε επισκέψεις κατ' οίκον. Το πρόγραμμα φυσιοθεραπείας του κάθε ασθενούς θα πρέπει να προσαρμόζεται στην ηλικία και τις αλλαγές αναγκών και συνθηκών. Αυτή η προσαρμογή μπορεί να βελτιώσει την τήρηση του προγράμματος.

*3.4.1 Ο φυσιοθεραπευτής του κέντρου ΚΙ διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στα παρακάτω:*

1. Θεραπεία εισπνοής:
  - α. Επιλογή της κατάλληλης συσκευής εισπνοής
  - β. Εκπαίδευση του ασθενούς και της οικογένειας για βέλτιστη χρήση
  - γ. Χειρισμός, καθαρισμός και επισκευή ή αντικατάσταση της συσκευής
2. Θεραπεία για τον καθαρισμό των αεραγωγών
  - α. Επιλογή τεχνικής
  - β. Εκπαίδευση του ασθενούς και αυτών που του παρέχουν φροντίδα για τη βέλτιστη χρήση της τεχνικής
3. Φυσική άσκηση
  - α. Να δώσει επιλογές στον ασθενή και την οικογένεια για την εύρεση της κατάλληλης, διεγερτικής φυσικής άσκησης και προγράμματα ασκήσεων.
4. Εκπαίδευση
  - α. Η ενημέρωση των ασθενών, των οικογενειών και των τοπικών φυσιοθεραπευτών που συμμετέχουν σχετικά με τη ασθένεια της ΚΙ και τη θεραπεία της.

*3.5 Ο διαιτολόγος για την ΚΙ*

Ο διαιτολόγος του κέντρου ΚΙ έχει την ευθύνη της παροχής συμβουλών και εκπαίδευσης των ασθενών και των ανθρώπων που τους φροντίζουν σχετικά με τις αρχές των διατροφικών αναγκών στην ΚΙ. Αυτές περιλαμβάνουν διατροφικές ανάγκες ανάλογα με το στάδιο της υγείας και της ασθένειας, θεραπεία ενζυματικής αποκατάστασης, θεραπεία βιταμινών, αξιολόγηση της διατροφικής κατάστασης και πληροφορίες σχετικά με το διαβήτη λόγω ΚΙ. Ο διαιτολόγος θα πρέπει να δίνει εξατομικευμένες συμβουλές ανάλογα με την ηλικία, προγράμματα διατροφικής παρέμβασης και περίθαλψης ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς και την κλινική και διατροφική του κατάσταση. Η κάθε συμβουλή πρέπει να δίνεται τη σωστή χρονική στιγμή και η αξιοπιστία της να υποστηρίζεται από κατάλληλη βιβλιογραφία και βοηθήματα. Η συμβουλευτική διαδικασία είναι συνεχής και εξελισσόμενη και

είναι καθήκον του διαιτολόγου να διασφαλίσει τις αυτάρκειες γνώσεις και φροντίδα του ασθενούς με την ενηλικίωσή του.

Ο ίδιος διαιτολόγος θα πρέπει να επιβλέπει τον ασθενή τόσο στα εξωτερικά ιατρεία όσο και μέσα στο θάλαμο όταν νοσηλεύεται για να μην υπάρχουν συνεχείς αλλαγές στην περίθαλψη. Ειδάλλως, κατάλληλη επικοινωνία είναι απαραίτητη ώστε οι λεπτομέρειες της περίθαλψης να παραμείνουν σταθερές.

Η κλινική διαιτολογία θα πρέπει να βασίζεται σε ερευνητικές μελέτες, σε κλινικές οδηγίες και σε συναινετικές απόψεις. Ο εξειδικευμένος διαιτολόγος για την ΚΙ θα πρέπει να συμμετέχει σε πολύπλευρη αξιολόγηση και έρευνα και να αποτελεί πηγή πληροφόρησης σχετικά με τη διατροφή για την εκπαίδευση, πρακτική εξάσκηση, ανάπτυξη και υποστήριξη των άλλων επαγγελματιών που συμμετέχουν στην περίθαλψη της ΚΙ. Ο διαιτολόγος του κέντρου ΚΙ θα πρέπει να διαδραματίζει ενεργό ρόλο στη διατροφική επίβλεψη και να εξετάζει όλες οι πλευρές της διατροφικής και γαστρεντερολογικής κατάστασης σε τακτά χρονικά διαστήματα [13, 14]. Η συχνότητα και ο τύπος της αξιολόγησης διαφέρει ανάλογα με την ηλικία.

Μια **επίσημη διατροφική αξιολόγηση** η οποία συνδυάζει την εξέταση του διατροφικού ημερολόγιου και μια συνέντευξη σχετικά με τη διατροφή θα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον ετησίως. Αυτή θα πρέπει να περιλαμβάνει: μια έκθεση της λήψης των διατροφικών συστατικών, των ενζύμων – να περιλαμβάνεται η δόση, ο χρόνος και η μέθοδος της χορήγησης και η προσαρμογή της δόσης στο περιεχόμενο λιπιδίων των γευμάτων και σνακ –, των εντερικών κενώσεων, των συμπτωμάτων ή επεισοδίων του ειλεού και δυσκοιλιότητας, των συμπληρωματικών θεραπειών, των συμπληρωμάτων βιταμινών και στοιχείων, των στοματικών ή εντερικών συμπληρωμάτων, των βοτανικών ή εναλλακτικών θεραπειών, μια έκθεση της θεραπείας διαβήτη και της κατάστασης των γλυκαιμικών δεικτών, την παρουσία ή απουσία παθήσεων ήπατος, τις αλλαγές των διατροφικής κατάστασης σε συνάρτηση του χρόνου, της σωματικής εικόνας και πιθανότητας συνδρόμων διατροφής, της οστεοπόρωσης και της αντίστοιχης θεραπείας. Στις ενήλικες γυναίκες, αυτή η αξιολόγηση είναι μια αφορμή για να συζητηθούν θέματα διατροφής πριν την εγκυμοσύνη [15].

**Ανθρωπομετρικές μετρήσεις:** Σε κάθε επίσκεψη των νεογνών στην κλινική θα πρέπει να λαμβάνονται ακριβείς μετρήσεις βάρους (σε κιλά), ύψους (σε μέτρα) και περιμέτρου κεφαλής (σε εκατοστά). Αυτές οι τιμές θα πρέπει να καταγράφονται ώστε να υπάρχει η δυνατότητα διαδοχικής αξιολόγησης της ανάπτυξης και των αλλαγών της διατροφικής κατάστασης και σύγκρισης με τις τιμές αναφοράς [16]. Οι τιμές θα πρέπει να εκφράζονται ως ποσοστιαίες μονάδες ή ως ποσοστά σε σχέση με τις κανονικές τιμές για την κάθε ηλικιακή ομάδα ή ως κανονική απόκλιση ή ως Z σκορ. Τα ποσοστά βάρους προς ύψος, βάρους προς ηλικία και ύψους προς ηλικία χρησιμοποιούνται συχνά για την έκφραση της διατροφικής κατάστασης των παιδιών, αν και η αξιοπιστία αυτών των μεθόδων δεν είναι απόλυτη [17]. Γραφήματα ποσοστιαίων μονάδων του δείκτη σωματικής μάζας (BMI) θα πρέπει επίσης να χρησιμοποιούνται για τα παιδιά για το σχηματισμό μιας πιο ακριβούς εικόνας της διατροφικής κατάστασης, ειδικά για τα λιγότερα αναπτυγμένα παιδιά. Επειδή υπάρχει η περίπτωση ανάπτυξης κύφωσης σε κάποιους ασθενείς, το μέγιστο ύψος θα πρέπει να χρησιμοποιείται στον υπολογισμό του BMI. Ο υπολογισμός του BMI θα πρέπει να γίνεται σε κάθε επίσκεψη για να υπάρχει η δυνατότητα διαδοχικής αξιολόγησης της διατροφικής κατάστασης.

**Αξιολόγηση της παγκρεατικής κατάστασης και της εντερικής απορρόφησης:** Σε ασθενείς με παγκρεατική ανεπάρκεια, θα πρέπει να λαμβάνονται μετρήσεις για την επάρκεια της απορρόφησης του εντέρου ετησίως ή πιο συχνά αν η

κλινική εικόνα το απαιτεί.. Μέτρηση των επιπέδων των λιποδιαλυτών βιταμινών A, D, και E στο πλάσμα θα πρέπει να γίνονται ετησίως, όπως επίσης και αξιολόγηση της κατάστασης της βιταμίνης K με τη μέτρηση του χρόνου προθρομβίνης. Επίσης, θα πρέπει να αξιολογείται η καταλληλότητα της ενζυματικής θεραπείας. Αυτό απαιτεί τη γνώση του τρόπου χρήσης των ενζύμων, όπως η δόση, ο χρόνος, η μέθοδος χορήγησης και ο ενζυματικός τίτλος στην περιεκτικότητα λίπους του γεύματος ή του σνακ [18, 19]. Σε ασθενείς με γονότυπους οι οποίοι προσδίδουν μακροχρόνια ακεραιότητα της παγκρεατικής λειτουργίας, η αξιολόγηση μπορεί να γίνεται πιο αραιά.

**Εφηβική ανάπτυξη** μπορεί να καθυστερήσει σε ασθενείς με ΚΙ [15]. Θα πρέπει να εφαρμόζεται μια τυποποιημένη μέθοδος αξιολόγησης της εφηβικής ανάπτυξης ετησίως, μετά την ηλικία των 10 ετών. Μέρος της αξιολόγησης κάθε παιδιού που εμφανίζει εφηβική καθυστέρηση θα πρέπει να είναι ο υπολογισμός της σκελετικής ηλικίας.

Μετρήσεις **οστικής πυκνότητας** με τη μέθοδο DEXA (dual energy X-ray absorptometry) θα πρέπει να περιλαμβάνονται στην διατροφική αξιολόγηση για ασθενείς 10 ετών και άνω [16]. Μέχρι τώρα δεν υπάρχει μια συναινετική άποψη σχετικά με το κατάλληλο διάστημα που πρέπει να μεσολαβεί μεταξύ των εξετάσεων αλλά τα δεδομένα που υπάρχουν και καταγράφονται θα συμβάλλουν μελλοντικά στη διευθέτηση αυτού του ζητήματος.

### *3.6 Ο κοινωνικός λειτουργός για την ΚΙ*

Οι κοινωνικοί λειτουργοί είναι ειδικευμένοι για να βοηθήσουν τους ασθενείς και τις οικογένειές τους σχετικά με τις συναισθηματικές και πρακτικές ανάγκες τους, ειδικά σε δύσκολες στιγμές όπως την περίοδο της διάγνωσης, της επιδείνωσης της υγείας, της εμφάνισης προβλημάτων στις διαπροσωπικές τους σχέσεις, της μεταμόσχευσης και του θανάτου. Ο κοινωνικός λειτουργός για την ΚΙ θα πρέπει να έχει επίγνωση του τρόπου με τον οποίο η ασθένεια επηρεάζει τις ζωές των ασθενών και των οικογενειών τους σε καθημερινή βάση αλλά και μακροχρόνια. Θα πρέπει να αποτελεί μια γέφυρα μεταξύ του νοσοκομείου και του σπιτιού, θα πρέπει να επισκέπτεται τους ασθενείς στο σπίτι τους όποτε είναι δυνατόν, και να φέρνει τους ασθενείς σε επαφή με τις τοπικές ομάδες υποστήριξης. Οι κοινωνικοί λειτουργοί μπορούν να συνεισφέρουν στην πολυκλαδική ομάδα της ΚΙ για το σχηματισμό μιας ολοκληρωμένης εικόνας της ζωής του ασθενούς. Η συνεισφορά τους περιλαμβάνει τις γνώσεις τους σχετικά με τη δυναμική της οικογένειας του ασθενούς, τα εκπαιδευτικά και εργασιακά θέματα, τις σχέσεις και άλλα ψυχολογικά και κοινωνικά θέματα που τον/την απασχολούν. Οι κοινωνικοί λειτουργοί μπορούν να βοηθήσουν την οικογένεια να αντιμετωπίσει το θέμα της ασθένειας πιο αποτελεσματικά με την αξιολόγηση των αναγκών τους και την παροχή διαφόρων υπηρεσιών για την αντιμετώπιση αυτών των αναγκών. Θα πρέπει να κατέχουν λειτουργικές γνώσεις σχετικά με το πολύπλοκο σύστημα των νομικών παροχών και ελαφρύνσεων που δικαιούνται οι ασθενείς, να τους παρέχουν την ανάλογη υποστήριξη και καθοδήγηση και να αποτελούν το συνδετικό κρίκο με τις ανάλογες υπηρεσίες. Είναι σημαντικό να δείχνουν κατανόηση στις δυσκολίες που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς στις διαπροσωπικές τους σχέσεις και να ελαφρύνουν την αντίληψη της απομόνωσης που υπάρχει όταν επιδεινώνεται η υγεία τους. Οι ασθενείς με ΚΙ κάθε ηλικίας και τα οικεία τους πρόσωπα είναι ευπαθείς στην εμφάνιση ψυχολογικού άγχους και σε φαινομενικά τεράστια κοινωνικά προβλήματα. Ο κοινωνικός λειτουργός σε

συνεργασία με το κλινικό ψυχολόγο θα μπορούν να εξομαλύνουν ή να περιορίσουν αυτά τα προβλήματα.

Οι κοινωνικοί λειτουργοί θα πρέπει να έχουν τουλάχιστον 3 χρόνια εμπειρίας μετά τη λήψη του πτυχίου τους γιατί πρέπει να έχουν την αυτοπεποίθηση να παίρνουν επαγγελματικές αποφάσεις. Επαγγελματική εμπειρία τόσο με παιδιά, όσο και με ενήλικες, είναι πολύ σημαντική και μπορούν να μεταδώσουν αυτές τις γνώσεις τους στην πολυκλαδική ομάδα. Ο κοινωνικός λειτουργός θα πρέπει να γνωρίζει θέματα κοινωνιολογίας, και όχι ιατρικά, ώστε η περίθαλψη να είναι ολοκληρωμένη και ισορροπημένη στην πράξη. Η καταγραφή των περιπτώσεων θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με το νομοθετικό πλαίσιο της κάθε χώρας, με τακτικές περιλήψεις της κάθε περίπτωσης. Είναι κατάλληλο να χρησιμοποιούνται τυποποιημένες αξιολογήσεις για τη λεπτομερή καταγραφή των εξατομικευμένων αναγκών οι οποίες θα αποτελέσουν τη βάση για τη διαμόρφωση του προγράμματος περίθαλψης.

Η επαγγελματική εξέλιξη των κοινωνικών λειτουργών θα πρέπει να περιλαμβάνει συνεχή εκπαίδευση και ενημέρωση σχετικά με νομοθετικά θέματα που τους αφορούν και με θέματα της ΚΙ.

### *3.7 Ο ψυχολόγος της ΚΙ*

Ασθενείς με ΚΙ και τα οικεία τους πρόσωπα είναι ευπαθείς σε μια πληθώρα ψυχολογικών διαταραχών [21]. Η φύση της πάθησης και της θεραπείας επηρεάζει την ικανότητα των παιδιών, των εφήβων και των ενηλίκων να αντιμετωπίζουν θέματα ανάπτυξης καθώς και άλλα σημαντικά γεγονότα. Με την εξέλιξη της πάθησης, η επιδείνωση της σωματικής υγείας μπορεί να επηρεάσει περαιτέρω την ψυχολογική υγεία και την ποιότητα ζωής (ΠΖ). Ο ψυχολόγος θα πρέπει να απασχολείται τουλάχιστο το 50% του χρόνου στο κέντρο της ΚΙ, για να φέρουν αποτέλεσμα οι προσπάθειές του.

#### *3.7.1 Απαραίτητες ευθύνες*

Ο ψυχολόγος του κέντρου ΚΙ θα πρέπει να είναι εγγεγραμμένος στο μητρώο του αντίστοιχου εθνικού επαγγελματικού συλλόγου. Πρέπει να είναι άριστοι γνώστες της ατομικής ψυχολογικής ανάπτυξης στο πλαίσιο των οικογενειακών σχέσεων και των αναπτυξιακών σταδίων της ΚΙ. Οι κύριες ευθυνότητές του περιλαμβάνουν: 1) ολοκληρωμένη αξιολόγηση και παρέμβαση σε συναισθηματικές, συμπεριφορικές και ψυχολογικές διαταραχές χρησιμοποιώντας θεραπείες που έχουν βασιστεί σε ερευνητικές μελέτες όπου ενδείκνυνται και παραπομπή σε άλλες υπηρεσίες όπου κριθεί αναγκαίο, 2) μια ολοκληρωμένη, μετά-διαγνωστική και ετήσια ανασκόπηση της αξιολόγησης/εξέτασης και υποστήριξης, είτε αυτοπροσώπως (κατά προτίμηση) ή με τη χρήση ψυχομετρικών τεχνικών (πάντα να περιλαμβάνεται η ΠΖ, 3) την ενσωμάτωση της εργασίας του στην ομάδα της ΚΙ (π.χ. έχοντας εξωτερικά ιατρεία παράλληλα με τους ιατρούς), 4) την ενεργό συμμετοχή του σε μεταβατικά προγράμματα μεταβατικών περιόδων, όπως σε έφηβους και ενήλικες, 5) η αξιολόγηση των ψυχολογικών πηγών του ασθενούς και της οικογένειάς του και παροχή παρεμβατικής υποστήριξης πριν και μετά τη μεταμόσχευση πνεύμονα.

#### *3.7.2 Άλλες ευθύνες*

Ο ψυχολόγος, σε συνεργασία με άλλους ειδικούς, θα πρέπει να παίρνει ηγετικό ρόλο στο χειρισμό περιπτώσεων απόκλισης του προγράμματος περίθαλψης και να συμβουλεύει και να συμμετέχει στην εφαρμογή ερευνητικών τεχνικών, όπως η εφαρμογή γνωστικών και συμπεριφορικών τεχνικών για τη αντιμετώπιση του άγχους

κατά τη διενέργεια επεμβάσεων [22] και διατροφικών διαταραχών [23, 24]. Επιπλέον, ο ψυχολόγος του κέντρου θα πρέπει να έχει τη δυνατότητα να αντιμετωπίσει ψυχολογικούς παράγοντες που συσχετίζονται με χρόνιο πόνο και τις επιπτώσεις του διαχωρισμού και απομόνωσης του ασθενούς, καθώς και να παρέχει συμβουλευτική υποστήριξη σε άλλα μέλη της ομάδας της ΚΙ, να τους επιβλέπει και να τους ενημερώνει για τις ψυχολογικές επιπτώσεις της ΚΙ.

Ένα σημαντικό μέρος των καθηκόντων του ψυχολόγου αποτελεί η υποστήριξη και η προσφορά βοήθειας προς την ομάδα της ΚΙ σε καθημερινή βάση καθώς και σε στιγμές κρίσεων (π.χ. όταν υπάρχει επιδείνωση ενός ασθενούς ή όταν κάποιος ασθενής πεθάνει). Η ύπαρξη υποστηρικτικών ομάδων, επισήμων και ανεπισήμων, καθώς και η συνεισφορά άλλων ειδικών, όπως των προϊσταμένων νοσηλευτών ή του κοινωνικού λειτουργού, μπορούν να βοηθήσουν τον ψυχολόγο στην τέλεση των καθηκόντων του.

### 3.8 *Ο κλινικός φαρμακοποιός του κέντρου ΚΙ*

Η θεραπεία της ΚΙ περιλαμβάνει πληθώρα φαρμάκων [25]. Συνδυασμοί των φαρμακευτικών αγωγών περιλαμβάνουν εισπνεόμενους βρογχοδιασταλτικούς παράγοντες και αντιβιοτικά, συμπληρώματα βιταμινών, παγκρεατικά ένζυμα, και ινσουλίνη για τους διαβητικούς ασθενείς. Ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικών χρησιμοποιείται συχνά είτε στο νοσοκομείο, είτε στο σπίτι για την αντιμετώπιση οξέων αναπνευστικών επεισοδίων. Ο κλινικός φαρμακοποιός θα πρέπει να συμβουλεύει και να εξετάζει τις θεωρητικές και πραγματικές αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων σε πολύπλοκους φαρμακευτικούς συνδυασμούς.

**Εισπνεόμενα φάρμακα:** Για τα περισσότερα εισπνεόμενα φάρμακα, ο βέλτιστος συνδυασμός φαρμάκων είναι άγνωστος. Ο κλινικός φαρμακοποιός έχει την ευθύνη σε συνεργασία με τα άλλα μέλη της ομάδας της ΚΙ (εξειδικευμένος ιατρός στην ΚΙ, φυσιοθεραπευτές, ειδικό νοσηλευτικό προσωπικό για την ΚΙ) και με γνώμονα την υπάρχουσα γνώση, τον καθορισμό του κατάλληλου συνδυασμού εισπνεόμενων φαρμάκων και συσκευών.

**Ενδοφλέβια αντιβιοτικά:** Οι δόσεις των αντιβιοτικών με μικρό θεραπευτικό φάσμα, όπως οι αμινογλυκοσίδες, υπολογίζονται με βάση το βάρος του ασθενούς και την αναμενόμενη νεφρική κάθαρση, αλλά οι δόσεις και το χρονικό διάστημα μεταξύ δόσεων θα πρέπει να καθοριστούν για κάθε ασθενή ξεχωριστά για τη διασφάλιση του μέγιστου θεραπευτικού αποτελέσματος και ελάχιστων παρενεργειών. Η μέτρηση των επιπέδων του φαρμάκου στο αίμα και η χρήση φαρμακοκινητικών υπολογιστικών προγραμμάτων χρησιμοποιούνται για την επίτευξη της σωστής δοσολογίας της φαρμακευτικής αγωγής. Σε οικιακά προγράμματα ενδοφλέβιας αντιβιοτικής θεραπείας, τα ενδοφλέβια φάρμακα πρέπει να ετοιμάζονται προσεχτικά κάτω από στείρες συνθήκες. Ανάλογα με τη σταθερότητα τους, συγκεκριμένα φάρμακα μπορούν να ετοιμάζονται και να δίνονται από το κλινικό φαρμακείο με τις κατάλληλες συνθήκες και εμπειρία ακόμη και μια βδομάδα πριν.

**Από του στόματος φάρμακα:** Οι ασθενείς συνήθως καλούνται να λαμβάνουν πολλά φάρμακα ημερησίως. Ο κλινικός φαρμακοποιός μπορεί να προτείνει συγκεκριμένους συνδυασμούς οι οποίοι να μειώσουν τον αριθμό των φαρμάκων. Επίσης, σε περίπτωση ύπαρξης εντερικών κατετήρων σίτισης, ο κλινικός φαρμακοποιός μπορεί να προτείνει τρόπους χορήγησης φαρμάκων μέσω του καθετήρα. Ο κλινικός φαρμακοποιός θα πρέπει να ενημερώνει για τις αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων, για τις παρενέργειες, τις αλληλεπιδράσεις

φαρμάκων και διατροφικών στοιχείων και για την ύπαρξη εναλλακτικής, πιθανόν φθηνότερης, θεραπείας.

**Εκπαίδευση ασθενών:** Οι ασθενείς έχουν την ευθύνη της λήψης των σωστών δόσεων των χορηγούμενων φαρμάκων, τη σωστή χρονική στιγμή και με τη σωστή σειρά. Οι φαρμακευτικοί συνδυασμοί των ασθενών με ΚΙ είναι πολύπλοκοι. Ο κλινικός φαρμακοποιός μπορεί να ενημερώσει τους ασθενείς για το σωστό τρόπο διάλυσης και εισπνοής των φαρμάκων και γιατί πρέπει τα φάρμακα να λαμβάνονται σε συγκεκριμένη σειρά.

### 3.9 Ο κλινικός μικροβιολόγος

#### 3.9.1 Μικροβιακοί οργανισμοί στην ΚΙ

Βακτηριακές λοιμώξεις του πνεύμονα ευθύνονται για τις περισσότερες περιπτώσεις νοσηρότητας και θνητότητας των ασθενών με ΚΙ [26-29]. Ιοί που προσβάλλουν το αναπνευστικό σύστημα μπορούν επίσης να προκαλέσουν επιδείνωση της υγείας. Κάποιοι ασθενείς αναπτύσσουν αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση (ΑΒΠΑ). Πολυμικροβιακές λοιμώξεις είναι συνήθεις στην ασθένεια της ΚΙ. Η μικροβιολογική εικόνα των λοιμώξεων είναι συνήθως διαφορετική όταν οι ίδιες λοιμώξεις εμφανίζονται σε ασθενείς χωρίς ΚΙ και ο φαινότυπος των υπεύθυνων βακτηρίων είναι συνήθως άτυπος στην ΚΙ. Τα πιο συνηθισμένα βακτήρια που εμφανίζονται σε ασθενείς με ΚΙ είναι τα *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, το σύμπλεγμα *Burkholderia cepacia* περιλαμβανομένων και των *Stenotrophomonas Maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Pandorea apista*, και μυκοβακτήρια διαφορετικά από το *Mycobacterium tuberculosis* (ΜΟΤΤ). Τα πιο γνωστά βακτήρια του αναπνευστικού συστήματος στο γενικό πληθυσμό, όπως τα *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* και *Moraxella catarrhalis*, είναι λιγότερο συνηθισμένα (8) αλλά μπορούν να διαδραματίσουν σημαντικό παθολογικό ρόλο. Ενίοτε, σε κάποιους ασθενείς μπορεί να δημιουργηθούν αποικίες από είδη του γένους *Enterobacteriaceae*. Συχνά απομονώνονται στα πτύελα ασθενών με ΚΙ ο *Aspergillus fumigatus* και η *Candida albicans*. Το πρώτο μπορεί να προκαλέσει ΑΒΠΑ και το τελευταίο είναι σπάνια παθολογικό.

Η συχνή χρήση αντιβιοτικών προκαλεί την ανάπτυξη ανθεκτικότητας των μικροοργανισμών στα αντιβιοτικά σε ασθενείς με ΚΙ. Ανθεκτικοί μικροοργανισμοί πρέπει να εξετάζονται για μη συνηθισμένα αντιβιοτικά ή για συνδυασμό αντιβιοτικών στα οποία να υποκύπτουν. Δεν υπάρχουν ερευνητικά δεδομένα ότι συνέργεια μεταξύ αντιβιοτικών είναι κλινικά αποδοτική, ή ότι υπάρχει κάποια σχέση μεταξύ ευαισθησίας στα αντιβιοτικά στο εργαστήριο και στην κλινική [30]. Η εκτεταμένη χρήση των εισπνεόμενων αντιβιοτικών για τη θεραπεία της ΚΙ αποδεικνύει ότι η συνήθης διαβάθμιση της ευαισθησίας των μικροοργανισμών (ευαίσθητοι, ενδιάμεσης ευαισθησίας, και ανθεκτικοί) δεν ισχύει και μπορεί να είναι παραπλανητική στη βακτηριολογία δειγμάτων με ΚΙ. Επιπλέον, επειδή ο μικροοργανισμός *P. Aeruginosa* αναπτύσσεται σε βιομεμβράνες στους πνεύμονες των ασθενών με ΚΙ, ο μικροοργανισμός αυτός δεν γίνεται να εκριζωθεί πλήρως. Κατά συνέπεια, σκοπός της θεραπείας γίνεται η χρόνια καταστολή των βακτηρίων, μια ασυνήθιστη στρατηγική για άλλες ομάδες ασθενών. Η εντατική θεραπεία σε πολύ αρχικά στάδια χρησιμοποιείται σε πολλές χώρες και έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στην εξολόθρευση των πρώτων και ενδιάμεσων αποικιών του *P. Aeruginosa*, ανεξαρτήτου ηλικίας. Μερικοί τύποι βακτηρίων μπορούν να μεταδοθούν μεταξύ ασθενών σε κέντρα ΚΙ ή κατά τη διάρκεια δραστηριοτήτων (π.χ. κατασκηνώσεις, μαθήματα φυσικής αγωγής).

### 3.9.2 Εργαστηριακά θέματα

Η αντιμετώπιση της πολυπλοκότητας της μικροβιολογικής κλινικής εικόνας των ασθενών με ΚΙ απαιτεί ειδική γνώση και εμπειρία η οποία μπορεί να αποκτηθεί μόνο με τη συνεργασία μεγάλων κέντρων ΚΙ. Τα προβλήματα που αντιμετωπίζονται είναι: α) μη αναγνώριση τυπικών βακτηρίων ή μυκήτων της ΚΙ ως παθολογικά (π.χ. σύμπλεγμα *B. ceracia* και είδη του γένους *Aspέργιλλος*), β) εσφαλμένη διάγνωση των βακτηρίων λόγω άτυπου φαινότυπου (π.χ βλενώδης ψευδομονάδα) γ) ελλιπής έρευνα για άλλα είδη μυκοβακτηρίων εκτός του *M. Tuberculosis*, δ) ανεπαρκής εξέταση ευαισθησίας των μικροοργανισμών σε αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται σπάνια από άλλες ομάδες ασθενών, ε) ανικανότητα ταυτοποίησης των βακτηρίων και ελλιπής συνεργασία με μικροβιολογικές βιβλιοθήκες για την αποφυγή προβλημάτων με τη διασταύρωση μολύνσεων, στ) συχνή και επανειλημμένη χορήγηση αντιβιοτικών, με πιθανές τοξικές παρενέργειες, ζ) ελλιπής κατανόηση της διαφοροποίησης των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων πολλών αντιβιοτικών σε ασθενείς με ΚΙ και την ανάγκη εξατομικευμένης παρακολούθησης των επιπέδων του αντιβιοτικού στο αίμα, η) πολλοί ασθενείς με ΚΙ έχουν αποικίες ή μολύνσεις ψευδομονάδας για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Η κλινική διαφοροποίηση μεταξύ αποικίας και λοίμωξης απαιτεί τη μέτρηση ειδικών αντισωμάτων, θ) παρομοίως, η διάγνωση και η παρακολούθηση της ΑΒΠΑ απαιτεί μετρήσεις αντισωμάτων.

Τα προαναφερόμενα προβλήματα και οι διάφορες πιθανότητες δεν είναι γνωστές στα γενικά σε μη εξειδικευμένα στην κυστική ίνωση μικροβιολογικά εργαστήρια. Η ταυτοποίηση ενός σημαντικού μικροβίου όπως αυτό της *B. Ceracia* σε κάποιο μη ειδικό εργαστήριο στα πλαίσια των συνεργαζόμενων κέντρων θα πρέπει να διασταυρωθεί και από ένα εργαστήριο εξειδικευμένο στην ΚΙ.

### 3.9.3 Συνεργασία μεταξύ ειδικών ινοκυστολόγων και ειδικών μικροβιολόγων για την ΚΙ

Η πολύπλοκη μικροβιολογία απαιτεί τη χρήση ειδικών θρεπτικών υλικών για ασυνήθιστους μικροοργανισμούς και εξειδικευμένη γνώση για α) προφύλαξη και πρόληψη της διασταύρωσης μολύνσεων, β) αντιβιοτική θεραπεία, όπως συνδυασμό φαρμάκων και εξετάσεις συνέργειας φαρμάκων, γ) μολύνσεις αναπτυσσόμενες σε βιομεμβράνη και χρόνιες μολύνσεις, δ) τις παρενέργειες των αντιβιοτικών. Αυτές οι ειδικές γνώσεις και χειρισμοί μπορούν να αποκτηθούν μόνο με τη στενή συνεργασία του κλινικού μικροβιολόγου και των ιατρών του κέντρου ΚΙ. Οι διαφορετικοί ασθενείς, και τα προληπτικά, διαγνωστικά και θεραπευτικά προβλήματα θα πρέπει να αποτελούν θέματα καθημερινής συζήτησης.

## 4. Η ρουτίνα της περίθαλψης της ΚΙ

### 4.1 Εξωτερικά ιατρεία

Οι ασθενείς θα πρέπει να επισκέπτονται τα εξωτερικά ιατρεία κάθε 1-3 μήνες, και κατά προτίμηση κάθε μήνα. Οι επισκέψεις των νεογνών με πρόσφατη διάγνωση και ασθενών με επιδεινωμένη υγεία θα πρέπει να είναι πιο συχνές, ενώ οι επισκέψεις των ασθενών με ήπιο φαινότυπο ή άτυπη ΚΙ μπορεί να είναι πιο αραιές, κάθε 3-6 μήνες.

Η επίσκεψη στα εξωτερικά ιατρεία θα πρέπει να γίνεται σε ένα ειδικά διαμορφωμένο χώρο μέσα στο νοσοκομείο. Ο ασθενής θα πρέπει να εξεταστεί από τον ειδικό ινοκυστολόγο και το ειδικό νοσηλευτικό προσωπικό, ενώ και όλα τα μέλη

της ινοκυστικής μονάδας θα πρέπει να είναι διαθέσιμα. Γιατροί άλλων ειδικοτήτων θα μπορούν να εξετάσουν τον ασθενή, ανάλογα με τους διακανονισμούς. Κάθε επίσκεψη θα πρέπει να περιλαμβάνει μια συνηθισμένη γενική εξέταση, μέτρηση βάρους, οξυμετρία, κατάλληλο τεστ αναπνευστικής λειτουργίας και καλλιέργειες πτυέλων και φλέγματος. Το ύψος, στα παιδιά, και η περίμετρος της κεφαλής στα πιο μικρά παιδιά θα πρέπει να καταγράφεται σε ποσοστιαία γραφήματα. Η αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής αγωγής και τυχόν αλλαγές θα πρέπει να συζητούνται με τον ασθενή και την οικογένεια και να μεταβιβάζονται στο αντίστοιχο γενικό γιατρό. Επαρκής χρόνος θα πρέπει να αφιερώνεται σε κάθε ασθενή.

Οι επισκέψεις των ασθενών με θετικά δείγματα για το σύμπλεγμα της *B. ceracia* ή με MRSA θα πρέπει να γίνονται σε ξεχωριστή μέρα, στο τέλος της μέρας ή σε διαφορετικό μέρος από τους άλλους ασθενείς. Επίσης, τα τελευταία χρόνια έχει γίνει πάγια πρακτική, ο διαχωρισμός των επισκέψεων στα εξωτερικά ιατρεία ασθενών με ή χωρίς χρόνια ψευδομονάδα.

Θα πρέπει να υπάρχει η δυνατότητα έναρξης ενδοφλέβιας αντιβιοτικής θεραπείας με εισαγωγή στο νοσοκομείο ή στο σπίτι σε 24-48 ώρες από τη στιγμή που κριθεί αναγκαίο. Στην περίπτωση της οικιακής θεραπείας, η αρχική δόση θα πρέπει να γίνεται κάτω από ιατρική επίβλεψη και να τηρούνται τα απαραίτητα κριτήρια. Πολλές φορές, η ενδοφλέβια θεραπεία γίνεται στο νοσοκομείο για τις πρώτες μέρες και συνεχίζεται στο σπίτι για τις υπόλοιπες. Με αυτό τον τρόπο, οι αρχικές συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο αίμα και οι παρενέργειες εξετάζονται προσεκτικά.

Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν 24ωρη πρόσβαση στο κέντρο ΚΙ είτε τηλεφωνικώς είτε αυτοπροσώπως για επείγοντα περιστατικά ή συμβουλευτικές πληροφορίες. Για καθημερινές ερωτήσεις μέσω τηλεφώνου, προτείνουμε να οριστούν συγκεκριμένες ώρες κάθε μέρα τις οποίες μπορούν να χρησιμοποιούν οι ασθενείς για να θέσουν τις ερωτήσεις τους στον εξειδικευμένο ινοκυστολόγο ή νοσηλευτικό προσωπικό.

#### 4.2 Περίθαλψη μέσα στο νοσοκομείο

Το κέντρο ΚΙ θα πρέπει να έχει αρκετά κρεβάτια ανά πάσα στιγμή για άμεση εισαγωγή κάποιου ασθενούς. Κάθε κέντρο θα πρέπει να εφαρμόζει συγκεκριμένες διαδικασίες για τον έλεγχο των λοιμώξεων. Τα δωμάτια θα πρέπει να είναι μονόκλινα, κυρίως για την πρόληψη διασταύρωσης μολύνσεων και κατά προτίμηση με ιδιωτική τουαλέτα και μπάνιο. Εγκαταστάσεις για πλύσιμο χεριών με νερό και οινόπνευμα θα πρέπει να υπάρχουν σε κάθε δωμάτιο ασθενούς. Ασθενείς με *B. ceracia* ή με MRSA θα πρέπει να στεγάζονται σε ξεχωριστά δωμάτια και σε ξεχωριστή πτέρυγα. Εξαιτίας της διαφορετικής μολυσματικότητας των διαφορετικών ειδών του συμπλέγματος *B. Ceracia*, ασθενείς με ανάλογη λοίμωξη θα πρέπει να διαχωρίζονται ο ένας από τον άλλον και να αποφεύγεται πλήρως οποιαδήποτε επαφή αναμεταξύ τους, είτε μέσα, είτε έξω από το νοσοκομείο.

Τα ξεχωριστά δωμάτια για τους ασθενείς είναι απαραίτητα για την επιδίωξη της τήρησης του προγράμματος της φυσιοθεραπείας και τη διευκόλυνση της εισπνοής των αντιβιοτικών φαρμάκων. Έλεγχος και θεραπεία της κατάστασης από τους ειδικούς διαφόρων ειδικοτήτων (π.χ. φυσιοθεραπευτές, διαιτολόγοι, κοινωνικοί λειτουργοί, κλπ) θα πρέπει να είναι διαθέσιμος. Αξιολόγηση της υπεργλυκαιμίας και των ολονυκτίων επιπέδων οξυγόνου θα πρέπει να γίνεται κάθε φορά που ασθενής κάνει εισαγωγή στο νοσοκομείο για την αντιμετώπιση μιας φάσης παρόξυνσης. Καλλιέργεια δειγμάτων πτυέλων και καταγραφή αποτελεσμάτων σπειρομετρίας θα πρέπει να γίνεται μια φορά τη βδομάδα. Οι ασθενείς πρέπει να κάνουν

φυσιοθεραπεία, η οποία περιλαμβάνει τεχνικές κινητικότητας πτυέλων, τουλάχιστον δυο φορές τη μέρα. Επίσης, θα πρέπει να υπάρχουν εγκαταστάσεις όπου να γίνεται σωματική άσκηση με επίβλεψη, και ταυτόχρονη παρακολούθηση επιπέδων οξυγόνου με οξυμετρία και με διαθέσιμο επιπλέον οξυγόνο. Πρωτόκολλα για τη δοσολογία, τρόπο χορήγησης (και μετρήσεις συγκεντρώσεων αντιβιοτικών στο αίμα), τη διατροφή μέσω ρινογαστρικού σωλήνα ή σωλήνα γαστροστομίας, τη θεραπεία του πνευμοθώρακα, το χειρισμό αιμόπτυσης και θεραπεία της ΑΒΠΑ και του δευτερογενή διαβήτη λόγω ΚΙ θα πρέπει να είναι διαθέσιμα.

Οι περιπτώσεις τόσο των ασθενών που νοσηλεύονται στο νοσοκομείο, όσο και αυτών που ακολουθούν ενδοφλέβια θεραπεία στο σπίτι, θα πρέπει να συζητούνται σε τουλάχιστον μια φορά την εβδομάδα σε συναντήσεις όλων των μελών της εξειδικευμένης ομάδας της ΚΙ και το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό της μονάδας.

#### **4.3 Συνεργαζόμενα τμήματα**

Η χρήση των συνεργαζόμενων τμημάτων μικρότερων νοσοκομείων για την περίθαλψη ασθενών με ΚΙ έχει καθιερωθεί ως πάγια τακτική για να διευκολύνει κάποιους ασθενείς που αναγκάζονται να διανύσουν μακρινές αποστάσεις για τις καθιερωμένες θεραπείες στο κέντρο ΚΙ.

Μοντέλα περίθαλψης σε συνεργαζόμενα τμήματα πρέπει να αναπτυχθούν και να διαμορφωθούν με τη συναίνεση όλων των εμπλεκόμενων φορέων χωρίς τη υποβάθμιση των προτύπων περίθαλψης. Δεν πρέπει να υφίστανται περιπτώσεις γιατρών οι οποίοι να εργάζονται απομονωμένοι και να έχουν στην επίβλεψή τους λίγους ασθενείς με ΚΙ. Συνεργαζόμενα τμήματα ΚΙ με το κέντρο θα πρέπει να έχουν τουλάχιστο 20 ασθενείς και τη συνεργασία διαιτολόγων, φυσιοθεραπευτών, και νοσηλευτικού προσωπικού με ειδικό ενδιαφέρον για την ΚΙ. Οι ασθενείς του συνεργαζόμενου τμήματος θα πρέπει να εξετάζονται σε εξωτερικά ιατρεία ειδικά για τη νόσο τους, και δεν πρέπει να παρακολουθούνται από τα γενικά παιδιατρικά ή πνευμονολογικά ιατρεία. Τα πρότυπα της βασικής περίθαλψης θα πρέπει να είναι ανάλογα του κέντρου ΚΙ. Μόνο σε μερικές εξαιρετικές περιπτώσεις, το κέντρο ΚΙ θα πρέπει να δώσει την άδεια σε ένα γιατρό σε ένα συνεργαζόμενο τμήμα να επιβλέπει λίγες περιπτώσεις.

Η σχέση με το κέντρο θα μπορεί να γίνεται είτε με μια επίσκεψη της ομάδας του κέντρου ΚΙ στο συνεργαζόμενο τμήμα, ή με αραιές επισκέψεις των ασθενών στο κέντρο ΚΙ, ή και με τα δυο, τουλάχιστο ετησίως, ή κατά προτίμηση, ανά εξάμηνο. Η κεντρική ομάδα ΚΙ θα πρέπει να εκτελεί την Ετήσια Αξιολόγηση και ο διευθυντής του κέντρου ΚΙ έχει την τελική ευθύνη της περίθαλψης των ασθενών στα συνεργαζόμενα τμήματα.

Τα συνεργαζόμενα τμήματα είναι πιο κατάλληλα για παιδιά και όχι τόσο για ενήλικες με ΚΙ. Η ΚΙ στους ενήλικες είναι πιθανό να είναι πιο πολύπλοκη και κατά συνέπεια να απαιτείται βοήθεια από άλλους ειδικούς που έχουν ειδικευτεί σε θέματα ΚΙ, όπως γυναικολόγους, και διαβητολόγους. Για αυτούς τους λόγους, οι ενήλικες είναι προτιμότερο να επισκέπτονται το κέντρο ΚΙ.

#### **4.4 Περίθαλψη στα μεταβατικά στάδια**

Είναι απαραίτητη η εφαρμογή μιας διαδικασίας με σκοπό την ομαλή μετάβαση από την περίθαλψη σε παιδιατρικά κέντρα ΚΙ σε περίθαλψη στα κέντρα ενήλικων. Η μεταβατική περίοδος πρέπει να γίνεται μεταξύ 16-18 ετών και να είναι ευέλικτη

ανάλογα με την κοινωνική ωριμότητα και την κατάσταση υγείας του κάθε ατόμου. Για την επίτευξη μιας συνέχειας στην περίθαλψη δια βίου θα πρέπει να υπάρχει στενή συνεργασία μεταξύ των παιδιατρικών τμημάτων και τμημάτων ενηλίκων καθώς και μια κοινή κατευθυντήρια γραμμή όσον αφορά τη θεραπεία [31, 32].

Η συνεργασία μεταξύ των παιδιατρικών τμημάτων και τμημάτων ενηλίκων είναι το άλφα και το ωμέγα σε μια επιτυχημένη μετάβαση. Η συνεργασία θα πρέπει να εστιάζει στην ομαλή μετάβαση της θεραπείας και διάγνωσης ακολουθώντας τα ίδια πρωτόκολλα ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς. Τα δυο εμπλεκόμενα τμήματα θα πρέπει να συμφωνήσουν στην εφαρμογή παρομοίων διαδικασιών ελέγχου λοιμώξεων ώστε να περιοριστεί το διαδικαστικό άγχος του ασθενούς και της οικογένειάς του μετά τη μετάβαση. Αν και υπάρχουν διάφορα μοντέλα για τη μεταβατική περίοδο, κανένα από αυτά δεν έχει αποδειχθεί ως το καλύτερο. Προτείνεται η στενή συνεργασία των ειδικών στο κέντρο ενηλίκων με τους συναδέλφους τους στο παιδιατρικό τμήμα και η ολοκληρωμένη εξέταση του φακέλου του ασθενούς πριν τη μετάβαση του. Θα ήταν καλό το προσωπικό του κέντρου ΚΙ να ενημερώσει το νέο ασθενή σχετικά με τις διαδικασίες του τμήματος ενηλίκων πριν τη μετάβαση. Οποιοσδήποτε διαφορές στην οργάνωση, διαδικασία διάγνωσης και θεραπείας θα πρέπει να τονιστούν στον ασθενή πριν τη μετάβαση.

Επειδή κάθε μέλος της νοκοστικής ομάδας μπορεί να επηρεάσει τη μεταβατική περίοδο, οι ειδικοί όλων των ειδικοτήτων του παιδιατρικού κέντρου ΚΙ θα πρέπει να παρουσιάσουν μια γραπτή αναφορά σχετικά με τον ασθενή στο τμήμα ενηλίκων. Την πρώτη μέρα της μετάβασης, το τμήμα ενηλίκων θα πρέπει να αφιερώσει τον απαραίτητο χρόνο στο καλωσόρισμα του νέου ασθενούς στο κέντρο.

#### 4.5 Η Ετήσια Αξιολόγηση

Είναι γνωστό ότι «η επιτυχία της θεραπείας βασίζεται στην ολοκληρωμένη αξιολόγηση του ασθενούς και σε συνεχείς προσπάθειες για την απόκτηση και διατήρηση φυσιολογικών λειτουργιών του σώματος» [33]. Μια συνολική αξιολόγηση θα πρέπει να γίνεται στους νέους ασθενείς και να επαναλαμβάνεται ετησίως [34].

Η Ετήσια Αξιολόγηση θα πρέπει να περιλαμβάνει όλα τα παρακάτω:

- 1) Ιστορικό των ιατρικών και άλλων επεισοδίων που συνέβησαν μετά την προηγούμενη ετήσια έκθεση. (Η κατάσταση των εμβολιασμών θα πρέπει να καταγραφεί στην πρώτη αξιολόγηση. Οι γονείς θα πρέπει να ενημερωθούν για την καταλληλότητα των προγραμματισμένων εμβολιασμών του παιδιού τους και του ετήσιου εμβολιασμού κατά της γρίπης).
- 2) Μια ολοκληρωμένη κλινική εξέταση και τοποθέτηση του ύψους, βάρους και περιμέτρου κεφαλής του παιδιού στα κατάλληλα γραφήματα ανάπτυξης.
- 3) Αξιολόγηση των τεχνικών φυσιοθεραπείας, συνεργασία και συχνότητα των φυσιοθεραπειών, και χρήση αναπνευστικών θεραπειών (π.χ. βρογχοδιασταλτικά, ανασυνδυασμένη ανθρώπινη DNase και αντιβιοτικά σε μορφή αεροζόλ). Με την αξιολόγηση δίνεται η ευκαιρία να ελεγχθούν οι εισπνεόμενες συσκευές για τη λειτουργικότητα και καθαρότητά τους. Εξέταση για τη δοκιμασία αναστροφής της απόφραξης με χρήση βρογχοδιασταλτικών θα πρέπει να γίνεται σε ασθενείς με απόφραξη αεραγωγών. Κάποια κέντρα περιλαμβάνουν και ετήσια τεστ φυσικής άσκησης.
- 4) Σπειρομετρία σε ασθενείς άνω των 5 ετών, καθώς και μετρήσεις όγκου των πνευμόνων σε έφηβους και ενήλικες. Όλο και περισσότερα μικρά παιδιά μπορούν να κάνουν σπειρομετρία επιτυχώς.

5) Διαιτολογική αξιολόγηση από ειδικό διαιτολόγο για την ΚΙ με συζήτηση που να περιλαμβάνει α) το πρόγραμμα διατροφής, β) επάρκεια και γνώση της θεραπείας των παγκρεατικών ενζύμων και των συμπληρωμάτων ενέργειας και βιταμινών, γ) τα στοματικά συμπληρώματα διατροφής και χρήση εντερικού σωλήνα σίτισης (όποτε θεωρηθεί αναγκαίο) και δ) αλλαγές βάρους και διατροφικής κατάστασης σε συνάρτηση με το χρόνο.

6) Αν χρειαστεί, εξέταση από τον κοινωνικό λειτουργό και/ή ψυχολόγο του κέντρου.

7) Αιματολογικές εξετάσεις που να περιλαμβάνουν: γενικές εξετάσεις αίματος, επίπεδα σιδήρου, επίπεδα διαθέσιμων δεικτών φλεγμονής (π.χ. ΤΚΕ, IgG, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη), επίπεδα ηλεκτρολυτών πλάσματος, όπως νατρίου, χλωρίου, διττανθρακικών, ασβεστίου και μαγνησίου, επίπεδα των λιποδιαλυτών βιταμινών, Α, D, και Ε, χρόνος προθρομβίνης, IgE, αντισώματα κατά του Ασπεργίλλου και αντισώματα ψευδομονάδας (αν είναι διαθέσιμα).

8) Δείγματα κοπράνων για επίπεδα ελαστάσης-PMN κοπράνων (σε ασθενείς με παγκρεατική ανεπάρκεια μόνο) και μικροσκοπία λιπιδίων αν υπάρχει υποψία διατροφικών προβλημάτων ή δυσασπορόφησης. Ακτινογραφία θώρακος, υπέρηχοι ήπατος, καλλιέργειες πτυέλων και φλέγματος.

9) Εξέταση ανοχής γλυκόζης σε ασθενείς με παγκρεατική ανεπάρκεια, μη διαβητικούς και άνω των 10 ετών.

10) Εξέταση της οστικής πυκνότητας με τη μέθοδο DEXA.

#### 4.6 Για τους νέους ασθενείς στο κέντρο ΚΙ

- 1) Επανάληψη του τεστ ιδρώτα
- 2) Καθορισμός γονότυπου, αν δεν έχει γίνει ήδη.
- 3) Επιβεβαίωση παγκρεατικής ανεπάρκειας ακόμη και αν παίρνουν παγκρεατικά ένζυμα
- 4) Παροχή των πληροφοριακών και άλλων εντύπων του κέντρου και γνωριμία με τα μέλη της ινοκυστικής ομάδας.

#### 4.7 Τεστ αναπνευστικής λειτουργίας

Η αναπνευστική λειτουργία είναι μια πολύ σημαντική μέτρηση της σοβαρότητας της ασθένειας και της πρόγνωσης της. Μετρήσεις σπειρομετρίας θα πρέπει να γίνονται σε κάθε επίσκεψη στο κέντρο. Οι μετρήσεις αυτές περιλαμβάνουν υπολογισμό των FVC, FEV<sub>1</sub>, FEF max, FEF<sub>25-75</sub>. Ο πιο ισχυρός δείκτης θνησιμότητας έχει αποδειχθεί να είναι η μέτρηση FEV<sub>1</sub> [35] και αποτελεί την πρωταρχική μέτρηση για τις περισσότερες κλινικές έρευνες. Οι υπόλοιπες μετρήσεις της αναπνευστικής λειτουργίας θα πρέπει να γίνονται όποτε κριθεί αναγκαίο. Οι μεταβλητές της αναπνευστικής λειτουργίας συνήθως εκφράζονται ως ποσοστά μιας προβλεπόμενης τιμής η οποία υπολογίζεται με τη μέθοδο της απόκλισης σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Διάφορες εξισώσεις χρησιμοποιούνται ευρέως. Έχει αποδειχθεί ότι η χρήση διαφορετικών εξισώσεων στα άτομα με ΚΙ μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τα αποτελέσματα του FEV<sub>1</sub>, όταν εκφράζονται ως ποσοστά των προβλεπόμενων τιμών [37]. Ένας μεγάλος αριθμός εξισώσεων οι οποίες αναφέρονται σε παιδιά χρησιμοποιούνται στην Ευρώπη [38-40]. Η επιλογή μιας συγκεκριμένης εξίσωσης μπορεί να επηρεάσει την ένδειξη σοβαρότητας της ασθένειας και του ρυθμού επιδείνωσης [37]. Μείωση του ποσοστού των προβλεπόμενων τιμών και όχι των απόλυτων τιμών παρατηρείται σε έφηβους όταν αλλάζουν οι προβλεπόμενες τιμές από αυτές των παιδιών σε αυτές των ενηλίκων.

Ο ρόλος των εξετάσεων της αναπνευστικής λειτουργίας σε νεογνά και μικρά παιδιά δεν είναι ξεκάθαρος. Πολλές μελέτες προτείνουν αλλαγές στον όγκο των πνευμόνων και στη μέγιστη ροή ως ένδειξη αρχικής απόφραξης σε μικρούς αεραγωγούς. Όμως, η έλλειψη τυποποιημένου εξοπλισμού και τεχνικών δεν επιτρέπει τη συχνή χρήση αυτών των μετρήσεων [41, 42].

Διασταύρωση μολύνσεων από κοινή χρήση εξοπλισμού του εργαστηρίου αναπνευστικής λειτουργίας έχει αποδειχθεί προβληματική. Όταν ένα άτομο εκτελεί τις εξετάσεις αναγκαστικής εκπνοής, σταγόνες στοματοφαρυγγικών εκκρίσεων, που μπορεί να περιέχουν ιούς και βακτήρια, εναποτίθενται στο μηχάνημα. Προτείνουμε οι μετρήσεις αναπνευστικής λειτουργίας να εκτελούνται σε ένα μεγάλο δωμάτιο, με καλό εξαερισμό, με τη χρήση μεθόδων μείωσης διασταύρωσης μολύνσεων [43] και με διαχωρισμό των ασθενών ανάλογα με τη μικροβιολογική τους κατάσταση.

#### *4.8 Το παιδί-ασθενής πρόσφατα διαγνωσμένο με ΚΙ*

Η διάγνωση των περισσότερων ασθενών με ΚΙ γίνεται πριν κλείσουν το πρώτο έτος ζωής. Ένα 24ωρο μετά την επιβεβαίωση της διάγνωσης με ΚΙ, ο εξειδικευμένος ινοκυστολόγος που θα είναι υπεύθυνος για την περίθαλψη του θα πρέπει να εξετάσει το παιδί και να δει τους γονείς του. Ο γιατρός θα πρέπει να δώσει μια λεπτομερή και κατανοητή εξήγηση σχετικά με τη διάγνωση και στους δυο γονείς του παιδιού. Θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στη βελτίωση της πρόγνωσης, στις πιθανότητες νέων θεραπειών και στην ανάγκη για μακροχρόνια παρακολούθηση. Επίσης, θα πρέπει να τονιστεί η δέσμευση της ομάδας της ΚΙ για μακροχρόνια περίθαλψη και η δυνατότητα 24ωρης επικοινωνίας για συμβουλές και ερωτήσεις. Θα πρέπει να δοθούν οι απαραίτητοι τηλεφωνικοί αριθμοί για τα μέλη της ομάδας της ΚΙ. Η σοβαρότητα της ασθένειας και οι τυχόν επιπλοκές των ασθενών καθώς και το κατάλληλο πρόγραμμα θεραπείας θα πρέπει να αξιολογηθούν. Οι γονείς, ή οι γονείς και το παιδί, όταν η διάγνωση γίνεται σε μεγαλύτερη ηλικία, θα πρέπει να ξεκινήσουν ειδική εκπαίδευση σχετικά με την ΚΙ [44]. Η εκπαίδευση αυτή μπορεί να γίνει στο νοσοκομείο, κατά τη διάρκεια εισαγωγής, από τον εξειδικευμένο γιατρό ΚΙ και το ειδικό νοσηλευτικό προσωπικό, ή στο σπίτι, αν το κέντρο διαθέτει τις κατάλληλες υποδομές.

Η **αρχική αξιολόγηση** θα πρέπει να περιλαμβάνει ολοκληρωμένο ιστορικό και κλινική εξέταση, διατροφική αξιολόγηση και μέτρηση  $\text{SaO}_2$ . Εξετάσεις αναπνευστικής λειτουργίας θα πρέπει να γίνονται σε ασθενείς άνω των 5-6 ετών, ή σε μικρότερη ηλικία, αν είναι δυνατόν. Συστήματα εξετάσεων αναπνευστικής λειτουργίας για νεογνά μπορούν να χρησιμοποιηθούν, όπου είναι διαθέσιμα. Μετρήσεις αερίων του αίματος μπορούν να γίνουν αν υπάρχει υποψία σοβαρής αναπνευστικής ασθένειας και ακτινογραφία θώρακος καθώς και μια αξονική τομογραφία μπορεί να γίνει αν χρειαστεί. Λήψη καλλιεργείων πτυέλων και φλέγματος είναι απαραίτητη. Πρόκληση πτυέλων ή βρογχοσκόπηση με τη χρήση του BAL μπορεί να γίνει σε κάποια κέντρα για παιδιά που δεν μπορούν να παράγουν πτύελα. Αιματολογικές εξετάσεις πρέπει να περιλαμβάνουν αναλύσεις ηλεκτρολυτών πλάσματος, νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας, αλβουμίνη πλάσματος, γενική ανάλυση αίματος, μετρήσεις πηκτικής ικανότητας (PT και PTT) και επίπεδα λιποδιαλυτών βιταμινών A, D, και E. Επίπεδα δεικτών της οξείας φάσης, όπως TKE, CRP, και IgG, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση της φλεγμονής. Αξιολόγηση της παγκρεατικής λειτουργίας πρέπει να γίνει με τη μέτρηση της ελαστάσης-PMN κόπρανων, και, ή παρουσία εντερικής δυσαπορρόφησης μπορεί να

γίνει με μετρήσεις των λιπιδίων στα κόπρανα, ή κατά προτίμηση μια τριήμερη μέτρηση.

Το **εκπαιδευτικό πρόγραμμα** πρέπει να ξεκινήσει με μια λεπτομερή συζήτηση της ασθένειας, από όλες τις πλευρές, όπως τη παθοφυσιολογία της, την εμπλοκή των διαφόρων οργάνων, των επιπλοκών, της θεωρίας πάνω στην οποία βασίζεται η θεραπεία, της γενετικής και της πρόγνωσης νοσηρότητας και θνητότητας. Θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στη διόρθωση κάποιων λανθασμένων απόψεων και στην απάντηση αποριών. Επιπλέον ειδικές παρόμοιες συζητήσεις θα πρέπει να γίνουν όταν το παιδί μεγαλώσει. Ενημερωτικά φυλλάδια και οπτικοακουστικά μέσα μπορούν να διευκολύνουν την εκπαίδευση. Μια λίστα από σχετικές ιστοσελίδες με χρήσιμες πληροφορίες στο ίντερνετ θα πρέπει να δοθούν στους γονείς μαζί με την επιβεβαίωση ότι η ομάδα της ΚΙ θα απαντήσει σε ό,τι ερωτήσεις τους παρουσιαστούν. Είναι σημαντικό να δίνεται έμφαση στη διαθεσιμότητα της ομάδας της ΚΙ. Θα πρέπει να δοθούν οι τηλεφωνικοί αριθμοί για καθημερινή επαφή και για επείγοντα. Η στρατηγική θεραπείας θα πρέπει να παρουσιάζεται με αισιοδοξία και με έμφαση στην επιτυχία, πρόληψη και καθυστέρηση εμφάνισης των επιπλοκών. Η παρούσα κατάσταση της προσπάθειας της παγκόσμιας κοινότητας και οι μελλοντικές κατευθύνσεις θα πρέπει να συζητηθούν για να αυξήσουν στην πραγματικότητα την ελπίδα και αισιοδοξία. Θα πρέπει επίσης να δοθούν κίνητρα για ανοιχτές συζητήσεις μέσα στην οικογένεια και με την ομάδα ΚΙ. Τα αδέλφια των ασθενών θα πρέπει να υποβληθούν σε τεστ ιδρώτα. (Ο καθορισμός γονότυπου στα αδέλφια αποτελεί θέμα ηθικής, για παράδειγμα θα πρέπει να αποφασίσουν τα ίδια να θέλουν να μάθουν αν είναι φορείς όταν είναι μεγαλύτεροι και πιο υπεύθυνοι). Οι οικογένειες των ασθενών θα πρέπει να αποφανθούν σε μια υπηρεσία γενετικού συμβούλου για περαιτέρω συμβουλές και εξετάσεις.

Το **πρόγραμμα θεραπείας** θα πρέπει να σχεδιαστεί και να ξεκινήσει αμέσως μετά την αρχική αξιολόγηση. Θα πρέπει να περιλαμβάνει υποκατάστατα παγκρεατικών ενζύμων, συμπληρώματα λιποδιαλυτών βιταμινών και θεραπεία όποιων διατροφικών ελλείψεων για τους ασθενείς με παγκρεατική ανεπάρκεια. Αν ο ασθενής έχει δείγματα προβλημάτων του αναπνευστικού (βήχας με παραγωγή φλέγματος, ταχύπνοια, πνευμονική διάταση, μικρού βαθμού κορεσμό, κλπ), θα πρέπει να υποβληθεί σε ενδοφλέβια αντιβιοτική θεραπεία. Εισπνεόμενοι β-αγωνιστές, αντιβιοτικά, βλεννολυτικά και κορτικοστεροειδή μπορούν να χρησιμοποιηθούν για μικρή χρονική περίοδο και να συνεχιστούν, αν κριθεί απαραίτητο. Οι ασθενείς θα πρέπει να προμηθευτούν το ατομικό τους μηχανήμα εισπνοής. Οι ασθενείς και οι γονείς τους θα πρέπει να εκπαιδευτούν για τη χρήση του. Επιπλέον, θα πρέπει να μάθουν τις κατάλληλες φυσιοθεραπευτικές τεχνικές ανάλογα με την ηλικία και ειδικοί φυσιοθεραπευτές θα πρέπει να ελέγξουν ότι η τεχνική εφαρμόζεται σωστά πριν οι γονείς καταστούν υπεύθυνοι για την εκτέλεση των φυσιοθεραπειών. Ο φυσιοθεραπευτής του κέντρου θα πρέπει να έρθει σε επαφή με κάποιον φυσιοθεραπευτή κοντά στον τόπο κατοικίας του ασθενούς αν χρειαστεί η συνέχιση της θεραπείας και εκτός νοσοκομείου.

#### 4.9 Ενήλικος ασθενής πρόσφατα διαγνωσμένος με ΚΙ ή με άτυπη ΚΙ

Άτομα στα οποία γίνεται διάγνωση ΚΙ για πρώτη φορά όταν είναι ενήλικες έχουν συνήθως μια πιο ήπια μορφή της ασθένειας, χωρίς την παγκρεατική δυσλειτουργία. Αυτά τα άτομα συνήθως είχαν συμπτώματα για πολλά χρόνια και είχαν ανησυχήσει από την έλλειψη διάγνωσης και θεραπείας για την πάθηση. Η διάγνωση της ΚΙ

μπορεί να προκαλέσει σοκ στην αρχή επειδή η ασθένεια αυτή είναι συνδεδεμένη με πρώιμο θάνατο. Θα πρέπει να διορθωθούν οι λανθασμένες απόψεις και όποια θέματα ανησυχίας θα πρέπει να συζητηθούν. Ο ασθενής θα πρέπει να δει μια ολοκληρωμένη εικόνα για την ΚΙ και να συζητήσει για την πρόγνωση του. Θα πρέπει βέβαια να ληφθεί υπόψη η καθυστέρηση της διάγνωσης και ο συσχετισμός αυτού του γεγονότος με πιο ήπια μορφή της ασθένειας. Η αρχική αξιολόγηση θα πρέπει να γίνει στα εξωτερικά ιατρεία και είναι παρόμοια με αυτή των παιδιατρικών ασθενών. Θα πρέπει να περιλαμβάνει μέτρηση επιπέδων IgE, RAST και ιζηματίνας για τον έλεγχο παρουσίας ΑΒΠΑ (ή σαν μέτρηση ελέγχου), αξιολόγηση της παγκρεατικής λειτουργίας με δείγματα κοπράνων ή με μέτρηση της ελασάσης-PMN κόπρανων, και εξέταση ανοχής στη γλυκόζη σε ασθενείς με παγκρεατική ανεπάρκεια. Οι άνδρες που δεν έχουν παρουσιαστεί σε κλινικές γονιμότητας για αναλυτική εξήγηση της αιτίας της στειρότητας και τις διαθέσιμες μεθόδους για να αυξήσουν τη γονιμότητά τους θα πρέπει να υποβληθούν σε εξετάσεις γονιμότητας (ανάλυση σπέρματος).

#### *4.10 Χειρισμός των ασθενών με άτυπη ΚΙ*

Ενήλικες με ήπια ασθένεια σε ένα και μοναδικό όργανο, όπως η εκ γενετής αμφίπλευρη απουσία του σπερματικού πόρου (ΓΑΑΣΠ), ρινίτιδα, ρινικό πολύποδα, διάχυτη βρογχεκτασία, οξεία και υποτροπιάζουσα, ή χρόνια παγκρεατίτιδα μπορούν να διαγνωστούν ως έχοντες άτυπη ΚΙ [45, 46]. Η διαγνωστική ταμπέλα, άτυπη ΚΙ, δεν συνεπάγεται τον ίδιο βαθμό νοσηρότητας και θνητότητας όπως η κλασική ΚΙ. Σε περιπτώσεις όπου έχει βρεθεί μια μόνο μετάλλαξη του γονιδίου CFTR, μια εκτεταμένη ανάλυση του γονιδίου CFTR για την εύρεση μιας δεύτερης ήπιας μετάλλαξης ή ενός πολυμορφισμού θα παρουσίαζε ερευνητικό ενδιαφέρον, αλλά συνήθως δεν ενδείκνυται γιατί είναι απίθανο να αλλάξει την κλινική περίθαλψη.

Σχεδόν το 75% των ανδρών με ΓΑΑΣΠ έχουν τουλάχιστο μια ανιχνεύσιμη, κοινή μετάλλαξη του CFTR [47]. Αυτοί οι άνδρες θα πρέπει να υποβληθούν σε εξετάσεις για το αν είναι φορείς της ΚΙ πριν την εφαρμογή τεχνικών για τη θεραπεία της στειρότητάς τους. Επίσης, είναι πολύ σημαντικό και η σύζυγός τους να υποβληθεί σε εξετάσεις φορέα ΚΙ.

Η θεραπεία για την άτυπη ΚΙ πρέπει να είναι εξατομικευμένη. Είναι πολύ σημαντική, όμως, η προσεχτική παρακολούθηση αυτών των ασθενών για την πρώιμη ανάπτυξη επιπλοκών ώστε η κατάλληλη θεραπεία να ξεκινήσει σε αρχικό στάδιο. Μέχρι τη γνωστοποίηση περισσότερων δεδομένων για τη φυσική εξέλιξη του αναπνευστικού σε ασθενείς με άτυπη ΚΙ (δηλαδή να έχουν μόνο το χαρακτηριστικό της ΚΙ και όχι ασθένεια θώρακος, π.χ. ΓΑΑΣΜ και παγκρεατίτιδα), αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται κάθε 6-12 μήνες στο κέντρο ΚΙ και να ενημερώνουν το κέντρο αν παρουσιάσουν νέα συμπτώματα του αναπνευστικού ή γαστρεντερικού συστήματος.

### **5. Ο ρόλος άλλων ειδικοτήτων στην περίθαλψη της ΚΙ**

#### *5.1 Γαστρεντερολογία*

**Αξιολόγηση της εξωκρινούς παγκρεατικής λειτουργίας:** Η αξιολόγηση της εξωκρινούς παγκρεατικής λειτουργίας είναι μια απαραίτητη διαδικασία στην περίοδο της διάγνωσης για να αποφασιστεί η αναγκαιότητα θεραπείας υποκατάστασης παγκρεατικών ενζύμων. Η εξέταση διέγερσης εκκριματίνας –χοληκυστοκίνης είναι το πιο αξιόπιστο, αλλά έχει πολλά μειονεκτήματα. Έμμεσες εξετάσεις όπως η

έκκριση λιπιδίων στα κόπρανα, εξετάσεις αναπνοής, επίπεδα ενζύμων στο πλάσμα ή ανάλυση κοπράνων μπορούν να χρησιμοποιηθούν. Μέτρηση της ελαστάσης-PMN κοπράνων είναι μια μη-επεμβατική και απλή, έμμεση μέθοδος για τη μελέτη εξωκρινούς παγκρεατικής λειτουργίας. Επάρκεια της θεραπείας υποκατάστατων παγκρεατικών ενζύμων ελέγχεται με την αξιολόγηση της διατροφικής κατάστασης. Εκτίμηση συμπτωμάτων δυσαπορρόφησης και εξέταση των λιπιδίων των κοπράνων είναι μια επαρκής και σχετικά ποσοτική αξιολόγηση της απορρόφησης.

Παγκρεατίτιδα: Ασθενείς με παγκρεατική επάρκεια μπορεί να έχουν υποτροπιάζοντα επεισόδια παγκρεατίτιδας. Η αιτία πόνου στην κοιλιακή χώρα θα πρέπει να εξετάζεται με μετρήσεις της αμυλάσης και λιπάσης στο πλάσμα. Ανάλογα με το γονότυπο του ασθενούς, μπορεί να παρατηρηθεί σταδιακή μείωση της παγκρεατικής λειτουργίας. Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται με ετήσιες μετρήσεις της ελαστάσης-PMN κοπράνων, και αν είναι οριακές ή μη φυσιολογικές θα πρέπει να εξεταστούν σε ποσοτική ή ημιποσοτική έκκριση λιπιδίων στα κόπρανα [48].

Ειλεός εκ μηκωνίου αναφέρεται στο 10-15% των νεογέννητων παιδιών με ΚΙ και συνήθως, αν όχι αποκλειστικά, συσχετίζεται με εξωκρινή παγκρεατική ανεπάρκεια. Στα περισσότερα νεογνά, αυτή η εντερική απόφραξη μπορεί να θεραπευτεί επιτυχώς με υπεροσμωτικό υποκλυσμό. Στους έφηβους και στους ενήλικες, υπό-οξεία μερική απόφραξη μπορεί να αναπτυχθεί. Όταν οι ασθενείς παρουσιάζουν πόνο στην κοιλιακή χώρα, θα πρέπει να παρακολουθούνται για την περιεκτικότητα και συχνότητα κοπράνων. Απλές ακτινογραφίες κοιλιακής χώρας μπορούν να φανερώσουν διασταλμένες περιοχές του λεπτού εντέρου, υδραερικά επίπεδα και διασταλμένο παχύ έντερο με κοπρανοπλήθεια. Μια αξονική τομογραφία μπορεί να αποκλείσει περιπτώσεις σκωληκοειδίτιδας, αποστήματος ή εγκολεασμού.

Άλλες ασθένειες με παρόμοια συμπτώματα είναι η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και ινώδεις παθήσεις παχέους εντέρου [49]. Παθήσεις κοιλιακής χώρας, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, και μετεγχειρητικές στενώσεις και επουλώσεις μπορούν να παρουσιάσουν συμπτώματα παρόμοια της ΚΙ.

## 5.2 Παθολογία του ήπατος

Αρχική και τακτική παρακολούθηση της εμπλοκής των χοληφόρων περιλαμβάνει την ψηλάφηση του ήπατος και του σπλήνα σε κάθε επίσκεψη στα εξωτερικά ιατρεία στο κέντρο ΚΙ. Η Ετήσια Αξιολόγηση θα πρέπει να περιλαμβάνει βιοχημικές εξετάσεις της λειτουργίας του ήπατος (αμινοτρανσφεράσες, χολερυθρίνη, αλκαλική φωσφατάση, γάμμα GT, αλβουμίνη, χρόνο προθρομβίνης, γλυκόζη), και συνολικές εξετάσεις αίματος για ένδειξη υπερτροφίας του σπλήνα. Υπέρηχος του ήπατος θα πρέπει να γίνεται ετησίως και να περιλαμβάνει αξιολόγηση για παθολογία του ηπατικού παρεγχύματος, περιπυλαιϊκή ίνωση και παρουσία οζιδίων στο ήπαρ [50, 51]. Επίσης, ο υπέρηχος δίνει πληροφορίες σχετικά με τη ροή στο πυλαίο σύστημα κυκλοφορίας. Σε ειδικές περιπτώσεις, περαιτέρω εξετάσεις, όπως MRCP, ERCP, σπινθηρογράφημα χολής, ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού συστήματος και βιοψία ήπατος μπορεί να είναι χρήσιμες [52]. Αξιολόγηση και συχνός έλεγχος των παθήσεων του ήπατος οφειλόμενες στην ΚΙ θα πρέπει να περιλαμβάνουν μια πολυκλαδική ομάδα στην οποία να συμμετέχουν ένας παιδίατρος ή παθολόγος, ένας γαστρεντερολόγος με ειδίκευση τις παθήσεις ήπατος, ένας διαιτολόγος, ένας ακτινολόγος, και ένας χειρουργός εξειδικευμένος για ΚΙ. Το κέντρο ΚΙ θα πρέπει να έρθει σε επαφή με μια μονάδα μεταμόσχευσης ήπατος.

Διαχείριση χρόνιων καταστάσεων χολής απαιτεί την πρόληψη και βελτίωση κακής διατροφής, αρχική θεραπεία με δεοξυχολικό οξύ, ειδική θεραπεία της πυλαίας υπέρτασης και της ηπατικής ανεπάρκειας, και μεταμόσχευση ήπατος. Είναι σημαντικό να υπάρχουν διακανονισμοί για επείγοντα περιστατικά όπως εκτεταμένη αιμορραγία γαστρεντερικού συστήματος και στην συνέχεια σκληροθεραπεία ή απολίνωση.

### 5.3 Ενδοκρινική λειτουργία παγκρέατος

Η επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη οφειλομένου στην ΚΙ (ΚΙΣΔ) αυξάνεται δραματικά με την ηλικία και αναπτύσσεται σε ασθενείς με υπάρχουσα εξωκρινή παγκρεατική δυσλειτουργία [53]. Κύριος συντελεστής για την παθογένεια αυτή αποτελεί η διαταραγμένη μορφολογία των νησιδίων εξαιτίας της ινώδους εκφύλισης και της λιπώδους διήθησης του παγκρέατος. Ασθενείς με πιο ήπιες μεταλλάξεις είναι λιγότερο ευάλωτοι στην ανάπτυξη διαβήτη. Μια επίσημη αξιολόγηση του μεταβολισμού της γλυκόζης σε ασθενείς άνω των 10 ετών με παγκρεατική ανεπάρκεια πρέπει να γίνεται ετησίως ή πιο συχνά αν κριθεί απαραίτητο [53]. Το τεστ ανοχής γλυκόζης είναι το πιο αξιόπιστο για τη διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη και η αποδεκτή εξέταση ελέγχου για την ΚΙΣΔ [54]. Ασθενείς με διαβήτη θα πρέπει να μετρήσουν την επάρκειά τους με τα επίπεδα HbA<sub>1c</sub>. Θα πρέπει επίσης να γίνονται τακτικές αξιολογήσεις και εκθέσεις της παρούσας θεραπείας φαρμάκων/ ινσουλίνης, των μετρήσεων επιπέδων ινσουλίνης στο σπίτι, της συχνότητας, χρόνου και των αιτιών υπογλυκαιμικών και υπεργλυκαιμικών επεισοδίων καθώς και ενημέρωση σχετικά με το ΚΙΣΔ. Μια επίσημη Ετήσια Αξιολόγηση θα πρέπει να οργανώνεται και να περιλαμβάνει έλεγχο για επιπλοκές. Η εμπλοκή ενός ενδοκρινολόγου με ενδιαφέρον στην ΚΙ αρμόζει σε αυτές τις περιπτώσεις.

Απώλεια βάρους και επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας προηγούνται της εκδήλωσης του ΚΙΣΔ, λόγω της συσχέτισης με την υπολειπομένη ικανότητα έκκρισης ινσουλίνης [55, 56]. Ένας περιορισμένος αριθμός ασθενών μόνο εμφανίζει συμπτώματα υπεργλυκαιμίας όταν γίνεται η διάγνωση. Αφού έλλειψη ινσουλίνης είναι η αιτία του ΚΙΣΔ, τότε ινσουλίνη είναι και η κατάλληλη θεραπεία. Η απόφαση για την έναρξη της θεραπείας με ινσουλίνη βασίζεται στα προφίλ των επιπέδων ινσουλίνης στο αίμα και στην κλινική εικόνα του ασθενούς. Η θεραπεία έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση βάρους και τη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας, αλλά δεν παρατηρείται μείωση της θνητότητας [53]. Καταστάσεις όπως παρόξυνση λοιμώξεων, συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή και εγκυμοσύνη, συνδέονται με αυξημένες απαιτήσεις ινσουλίνης εξαιτίας της έλλειψής της. Η εμπειρία με τη χρήση παραγόντων που διεγείρουν τα β-κύτταρα είναι περιορισμένη. Οι ασθενείς με ΚΙΣΔ μπορούν να εμφανίσουν επιπλοκές των τελευταίων σταδίων του διαβήτη και γι' αυτό πρέπει να ελέγχονται τακτικά [52].

### 5.4 Οστεοπόρωση ΚΙ

Μείωση της οστικής πυκνότητας κατά 2 Z σκορ κάτω από το μέσο όρο της κατάλληλης ηλικίας ή ένα ή περισσότερα παθολογικά κατάγματα επισημαίνουν την εκδήλωση της οστεοπόρωσης ΚΙ (ΟΚΙ). Βασικό πρόβλημα αποτελεί ο μικρός όγκος σπογγώδους οστίου ιστού, με χαμηλό σχηματισμό στο επίπεδο του ιστού και του κυττάρου [57]. Προτείνουμε την εξέταση της οστικής πυκνότητας κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας και κυρίως κατά τη διάρκεια της γρήγορης ανάπτυξης [58, 59]. Τα παιδιά με ΚΙ μπορεί να έχουν μείωση στην οστική πυκνότητα ακόμη και με

κανονική διατροφή και ανάπτυξη [60]. Παράγοντες προδιάθεσης αποτελούν οι ελλείψεις στις βιταμίνες D και K, χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στη διατροφή, μείωση των δυνατοτήτων στη φυσική άσκηση, καθυστέρηση της εφηβείας, υπογοναδισμός, άμεσες συστηματικές επιδράσεις των φλεγμονωδών κυτταροκινών που βρίσκουν δίοδο στην κυκλοφορία του αίματος, εισπνεόμενη ή στοματική θεραπεία στεροειδών και ΚΙΣΔ. Προληπτικές θεραπείες θα πρέπει να αποτελούν μέρος της τακτικής περίθαλψης της ΚΙ και να περιλαμβάνουν μετρήσεις των επιπέδων της βιταμίνης D και αυξημένα συμπληρώματα όπου κριθεί απαραίτητο, καθώς και μια δίαιτα με υψηλές περιεκτικότητες γάλακτος και φυσική άσκηση, δυο τεχνικές που έχουν αποδειχθεί να αυξάνουν την οστική πυκνότητα [61, 62]. Αν και δεν υπάρχουν ερευνητικά δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των συμπληρωμάτων βιταμίνης K στην θεραπεία της ΟΚΙ, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη [63]. Αυξημένη καθυστέρηση της εφηβείας θα πρέπει να αναγνωρίζεται και να θεραπεύεται. Σε ασθενείς με μειωμένη οστική πυκνότητα, θα πρέπει να γίνονται μετρήσεις των επιπέδων των αναπαραγωγικών ορμονών μετά την εφηβεία και να συζητηθεί η θεραπεία με υποκατάστατα σε συνεργασία με ενδοκρινολόγο, αν κριθεί αυτό απαραίτητο. Δεν είναι γνωστή η έκβαση αυτής της θεραπείας για τα επίπεδα οστικής πυκνότητας.

Δεν είναι δυνατό να δοθούν συστάσεις, βασισμένες σε έρευνες, σχετικά με το πότε και πως θα γίνονται οι μετρήσεις της οστικής πυκνότητας. Η οστεοπενία της ΚΙ δεν εκδηλώνεται πριν την εμφάνιση παθολογικού κατάγματος και δεν θα διαγνωστεί αν δεν αναζητηθεί. Μετρήσεις οστικής πυκνότητας είναι αρκετά απλές και με χαμηλό δείκτη ραδιενέργειας. Η οστική πυκνότητα θα πρέπει να μετρηθεί σε πολλά μέρη του σώματος μια και ποικίλει [64]. Σε ασθενείς χαμηλής επικινδυνότητας, η οστική πυκνότητα θα πρέπει να υπολογίζεται κάθε 2-3 χρόνια μετά την ηλικία των 6 ετών ή πιο συχνά αν η πρώτη μέτρηση είναι χαμηλή. Ασθενείς με υψηλή επικινδυνότητα, και συγκεκριμένα, άτομα με σοβαρή αναπνευστική πάθηση, λήψη μεγάλων ποσοτήτων εισπνεόμενων ή στοματικών στεροειδών, με ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη και με οικογενειακό ιστορικό οστεοπόρωσης μπορεί να χρειάζονται πιο τακτικές μετρήσεις. Αν η οστική πυκνότητα πέσει σε σημαντικά χαμηλά επίπεδα και οι μετρήσεις δεν βελτιώνονται με απλές τεχνικές, όπως αλλαγές στη διατροφή και φυσική άσκηση, θα πρέπει να εφαρμοστούν θεραπείες διφωσφονικού οξέος και άλλες πιο ειδικευμένες. Επιπλέον, θα πρέπει να υπάρχει μια ελάχιστη τιμή οστικής πυκνότητας για τη μεταμόσχευση πνεύμονα, γιατί η οστεοπενία μπορεί να χειροτερέψει με τη μεταμόσχευση [65].

## 5.5 ΩΡΛ επιπλοκές

Σχεδόν όλοι οι ασθενείς εμφανίζουν ρινικές παθήσεις με συχνά συμπτώματα [66]. Όλα τα κέντρα ΚΙ θα πρέπει να έχουν άμεση συνεργασία με τμήμα ΩΡΛ για τον έλεγχο και χειρισμό σοβαρής ρινίτιδας ή ρινικού πολύποδα. Υπάρχουν πολλές εγχειρήσεις που θα μπορούσαν να γίνουν όπως πολυπεκτομή, υποβλεννογόνιος εκτομή με ενδοσκοπική ρινική εγχείρηση και άλλες πολύπλοκες εγχειρήσεις. Η χρήση αμινογλυκοσιδών μπορεί να έχει καταστροφικές συνέπειες στο 8<sup>ο</sup> κρανιακό νεύρο. Συνεργασία με ένα τμήμα ακουσολογίας είναι σημαντικό για την παρακολούθηση των ασθενών. Κώφωση των υψηλών συχνοτήτων είναι ένας αρχικός δείκτης της αμινογλυκοδικής τοξικότητας. Ετήσια εξέταση ακοής θα πρέπει να γίνεται σε ασθενείς με συχνή θεραπεία ενδοφλέβιων αμινογλυκοσιδών. Ο ρινικός πολύποδας μπορεί να προκαλέσει άπνοια ύπνου και κατά συνέπεια διαταραχές στο σωματικό βάρος.

## 5.6 Γυναικολογία

Η σεξουαλική υγεία είναι πολύ σημαντική για όλους τους νέους ανθρώπους. Πληροφορίες σχετικά με σωστή υγιεινή πρέπει να δοθούν σε όλους τους ασθενείς οι οποίοι είναι ενεργοί στη σεξουαλική τους ζωή. Πρέπει επίσης να δοθούν συμβουλές ειδικού σχετικά με τα είδη αντισύλληψης και προφύλαξη από τον HIV και άλλα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα. Υπάρχουν κάποια συγκεκριμένα θέματα ειδικά για την ΚΙ που πρέπει να συζητηθούν.

### 5.6.1 Εγκυμοσύνη και ΚΙ

Η γονιμότητα στις γυναίκες με ΚΙ δεν επηρεάζεται συνήθως. Συνεχιζόμενη απώλεια της αναπνευστικής λειτουργίας και χρόνιες λοιμώξεις μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση της γονιμότητας στις γυναίκες. Οι γυναίκες με ΚΙ θα πρέπει να συζητήσουν με τον εξειδικευμένο ινοκυστολόγο, την ομάδα ΚΙ και ένα γυναικολόγο με εμπειρία σε θέματα ΚΙ – μια συνεργασία η οποία πρέπει να υπάρχει σε όλα τα μεγάλα κέντρα ΚΙ. Υπάρχουν δυσκολίες στην εγκυμοσύνη σε γυναίκες με FEV<sub>1</sub> μικρότερο του 50% των προβλεπόμενων τιμών και για αυτό χρειάζεται ένας έμπειρος γυναικολόγος [67]. Γυναίκες με ΚΙ θα πρέπει να μπορούν να συζητήσουν την επιθυμία τους να μείνουν έγκυες με την ομάδα ΚΙ για να τις δοθούν οι απαραίτητες πριν από τη σύλληψη συμβουλές.

### 5.6.2 Γονιμότητα

Όλα τα ζευγάρια στα οποία το ένα ή και τα δυο άτομα έχουν ΚΙ θα πρέπει να συζητήσουν λεπτομερώς με τον εξειδικευμένο ινοκυστολόγο όλα τα θέματα, πρακτικά και ηθικά, που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη. Εξετάσεις και συμβουλευτικές συνεδρίες θα πρέπει να γίνουν με το/την σύζυγο του ατόμου με ΚΙ.

### 5.6.3 Διαταραχές γονιμότητας στις γυναίκες

Οι διαταραχές γονιμότητας στις γυναίκες θα πρέπει να χειριστούν με τον ίδιο τρόπο όπως και για γυναίκες χωρίς ΚΙ.

## 5.7 Διαταραχές γονιμότητας στους άνδρες

Ο χειρισμός θεμάτων διαταραχών γονιμότητας στους άνδρες έχει αλλάξει ριζικά με την ανάπτυξη της τεχνικής αναρρόφησης σπέρματος από την επιδιδυμίδα και ενδοκυτταρική έγχυση των ωαρίων (ICSI) [68]. Το κέντρο ΚΙ θα πρέπει να μπορεί να φέρει σε επαφή με κάποιον ειδικό έναν άνδρα για περαιτέρω συζήτηση των διαδικασιών και οικονομικών που απαιτούνται για αυτή την τεχνική.

## 5.8 Γενετική συμβουλευτική

Όλες οι οικογένειες με διάγνωση θα πρέπει να έχουν πρόσβαση στη γενετική συμβουλευτική. Ο γενετικός σύμβουλος θα πρέπει να εξηγήει τους γενετικούς κινδύνους για μελλοντικές εγκυμοσύνες και θα πρέπει να οργανώνει συναντήσεις της άμεσης οικογένειας. Ο γενετικός σύμβουλος θα πρέπει να εργάζεται σε μια υπηρεσία κλινικής γενετικής και να επιτρέπει την ενεργό συμμετοχή των εμπλεκόμενων μελών

στις συζητήσεις. Θα πρέπει να δίνει γραπτή πληροφόρηση στα μέλη της οικογένειας που μπορεί να χρειάζονται περαιτέρω εξετάσεις [69-71].

### 5.9 Ανάγκες απεικόνισης

Η απεικόνιση είναι μια πολύ σημαντική υπηρεσία για τη διάγνωση και το χειρισμό ασθενών με ΚΙ. Η απεικόνιση είναι απαραίτητη κυρίως για το θώρακα, αλλά και εύρεση επιπλοκών στο ΓΕΣ, ήπαρ και ουροποιογεννητικό σύστημα. Πρόσβαση σε εγκαταστάσεις εξοπλισμένες με ακτινολογικά μηχανήματα, υπολογιστικούς τομογράφους, μηχανήματα υπερήχων, μηχανήματα DEXA και αγγειογραφιών είναι απαραίτητη.

#### 5.9.1 Ακτινογραφίες θώρακος

Οι ακτινογραφίες θώρακος είναι απαραίτητες για την αξιολόγηση των παιδιών και ενηλίκων με ΚΙ. Λόγω της βελτιωμένης πρόγνωσης των ατόμων με ΚΙ, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της έκθεσης σε ιονίζουσα ακτινοβολία. Είναι βασικό τα παιδιά να εκτίθενται στο ελάχιστο δυνατό ποσό ακτινοβολίας. Τα παιδιά και οι ενήλικες με ΚΙ θα πρέπει να κάνουν μια ακτινογραφία ετησίως και επιπλέον ακτινογραφίες θα πρέπει να γίνονται μόνο σε περιπτώσεις παρουσίασης νέων καταστάσεων, όπως πνευμονική πύκνωση, πνευμοθώρακας, ΑΒΠΑ, ή αλλά ανεξήγητα αναπνευστικά προβλήματα. Με την επιδείνωση της ασθένειας, η ακτινογραφία γίνεται όλο και λιγότερο ευαίσθητη σε αλλαγές. Διάφορα συστήματα αξιολόγησης υπάρχουν. Προτείνουμε τη χρήση του Northern CF Score, το οποίο απαιτεί τη χρήση μόνο μιας ακτινογραφίας.

#### 5.9.2 Αξονικός τομογράφος

Αξονική τομογραφία υψηλής ανάλυσης διακριτικής ικανότητας είναι πολύ χρήσιμη για τον έλεγχο της σοβαρότητας και της εξάπλωσης δυσλειτουργίας των πνευμόνων σε ασθενείς με ΚΙ. Ο αξονικός τομογράφος είναι πολύ πιο ευαίσθητος στη διάγνωση αρχικής και συνεχιζόμενης αναπνευστικής ασθένειας [73]. Δεν είναι ξεκάθαρο, όμως, σε ποια ηλικία θα πρέπει να γίνεται και πόσο συχνά.

Απεικόνιση αξονικού τομογράφου είναι πολύ σημαντική στη διάγνωση και αξιολόγηση άτυπης λοίμωξης μυκοβακτηρίου και πνευμοθώρακα. Αξονική αγγειογραφία απαιτείται για τον έλεγχο των πνευμονικών αγγείων σε περιπτώσεις αιμόπτυσης και πιθανότητας πνευμονικής εμβολής. Επίσης, ο αξονικός τομογράφος χρειάζεται για την αξιολόγηση της ρινικής ασθένειας.

#### 5.9.3 Πνευμονική αγγειογραφία

Εικοσιτετράωρη διαθεσιμότητα πνευμονικής αγγειογραφίας και εμβολισμού είναι απαραίτητη για την αντιμετώπιση μείζονος αιμόπτυσης. Επειδή αυτή είναι μια επείγουσα κατάσταση, κατάλληλοι διακανονισμοί χρήσης των εγκαταστάσεων πρέπει να γίνουν εκ των προτέρων.

#### 5.9.4 Απεικόνιση ΓΕΣ και παθήσεων ήπατος

Απλές ακτινογραφίες της κοιλιακής χώρας, καθώς και ακτινογραφίες του παχέος εντέρου, είναι συνήθως χρήσιμες για τη διάγνωση περιπτώσεων ειλεού.

Υποκλυσμοί με urografin/gastrografin είναι συνήθως επείγουσες διαδικασίες και θα πρέπει να είναι διαθέσιμες άμεσα.

Απεικόνιση του ήπατος είναι πολύ σημαντική. Τακτικά υπερηχογραφήματα πρέπει να γίνονται για τη δυνατότητα έγκαιρης διάγνωσης παθήσεων του ήπατος. Για πολυπλοκότερα προβλήματα, αξονικές τομογραφίες και σπινθηρογραφήματα μπορεί να είναι χρήσιμα.

#### 5.9.5 Παθήσεις ουροποιογεννητικού συστήματος

Υπερηχογραφήματα του σπερματικού πόρου μπορούν να βοηθήσουν στην επιβεβαίωση της διάγνωσης άτυπης ΚΙ.

#### 5.9.6 Καθετηριασμός αγγείων

Σε κάποια κέντρα ΚΙ, υπάρχει η δυνατότητα επεμβατικής ακτινολογίας, η οποία δίνει τη δυνατότητα εισαγωγής περιφερειακών καθετήρων με την καθοδήγηση υπέρηχου ή εμφύτευσης καθετήρων μακράς διάρκειας. Σε πολλά κέντρα, τα τελευταία θα τοποθετηθούν από χειρουργούς με ειδικευση στα παιδιά ή από αγγειοχειρουργούς. Είναι σημαντικό να υπάρχουν ένας με δυο έμπειροι χειρουργοί σε παρόμοιες επεμβάσεις. Αυτές οι επιλογές θα πρέπει να είναι δυνατές σε όλα τα κέντρα ΚΙ.

#### 5.9.7 Ηχοκαρδιογράφημα

Απεικόνιση της καρδιάς είναι πολύ σημαντική στην αξιολόγηση πνευμονικής υπέρτασης. Επίσης, απαιτείται για αξιολόγηση μεταμόσχευσης πνεύμονα. Δυσκολίες με εμφυτευμένους καθετήρες μακράς διάρκειας μπορούν να αξιολογηθούν με διαθωρακική ή διοισοφαγογική ηχοκαρδιογραφία.

### 6. Κόστος περίθαλψης και ανάγκες προσωπικού για το κέντρο ΚΙ

Ο χρόνος επιβίωσης για όλα σχεδόν τα παιδιά-ασθενείς με ΚΙ έχει επεκταθεί μέχρι την ενηλικίωση και πολλοί ασθενείς φτάνουν τα 40 και τα 50 έτη ζωής. Η ΚΙ δεν είναι πλέον μόνο μια παιδιατρική ασθένεια. Η σωστή και υψηλής ποιότητας περίθαλψη απαιτεί επαρκές προσωπικό και εγκαταστάσεις για τον αριθμό ασθενών που νοσηλεύονται στο κέντρο. Το κόστος της περίθαλψης για κάθε ασθενή διαρκεί ισοβίως, άρα η μειωμένη θνησιμότητα συνεπάγεται και αυξημένο κόστος.

Το κύριο μέρος του κόστους περίθαλψης είναι από την ισόβια και ακριβή χρήση αντιβιοτικών, είτε στοματικών, είτε εισπνεόμενων, είτε ενδοφλέβιων. Έχει αποδειχθεί ότι ασθενείς με χρόνια λοίμωξη ψευδομονάδας έχουν χειρότερα αποτελέσματα από αυτούς χωρίς χρόνια λοίμωξη [74]. Επιθετική θεραπεία εισπνεόμενων αντιβιοτικών χρησιμοποιείται στο πρώτο επεισόδιο λοίμωξης, με σκοπό την αποφυγή χρόνιας λοίμωξης ψευδομονάδας. Ασθενείς σε καλή κατάσταση λαμβάνουν εισπνεόμενα αντιβιοτικά και Pulmozyme ισοβίως για την ελαχιστοποίηση ή καθυστέρηση εξέλιξης της ασθένειας [75]. Για ασθενείς με χρόνια λοίμωξη ψευδομονάδας, εφαρμόζονται κάθε 3-4 μήνες θεραπείες ενδοφλέβιων αντιβιοτικών, ετησίως, για τη διατήρηση της αναπνευστικής λειτουργίας [76]. Με την επιδείνωση της υγείας, ενδοφλέβια αντιβιοτική θεραπεία δίνεται σε πολλούς ενήλικες, αρκετές φορές το χρόνο, για τη σταθεροποίηση της υγείας τους. Ασθενείς οι οποίοι βρίσκονται σε αναμονή για μεταμόσχευση πνεύμονα μπορούν να παραμείνουν

ζωντανοί με συχνές εισαγωγές στο κέντρο, συνεχή ενδοφλέβια αντιβιοτικά, οξυγονοθεραπεία κατά τη διάρκεια της νύχτας, μη-επεμβατική υποστήριξη αναπνοής και παροχή θρεπτικών συστατικών μέσω εντερικού σωλήνα. Το κόστος της περίθαλψης της ΚΙ είναι υψηλό και έλλειψη των απαραίτητων χρηματοδοτήσεων μπορεί να έχει τραγικές συνέπειες.

Δυο μελέτες έχουν υπολογίσει το κόστος περίθαλψης που απαιτείται σε παιδιατρικά κέντρα και κέντρα ΚΙ ενηλίκων [77, 78]. Αν και η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε σε κάθε μελέτη ήταν διαφορετική, τα συμπεράσματα ήταν παρόμοια στο γεγονός ότι η επιδείνωση της ασθένειας συνεπάγεται και μεγαλύτερο κόστος περίθαλψης. Το κόστος περίθαλψης των ασθενών με χρόνια λοίμωξη ψευδομονάδας ήταν τριπλάσιο, λόγω επιδείνωσης της αναπνευστικής λειτουργίας. Το κόστος περίθαλψης δεν επηρεάζεται από την ηλικία των ασθενών, αν δεν υπάρχει λοίμωξη ψευδομονάδας, ή από τη διατροφική κατάσταση.

Η διαδικασία χρηματοδότησης των κέντρων ΚΙ είναι διαφορετική από χώρα σε χώρα και εξαρτάται από τα διαφορετικά συστήματα υγείας σε διαφορετικές χώρες. Το Υπουργείο Υγείας της Μεγάλης Βρετανίας έχει αποδεχθεί και εφαρμόσει ένα σύστημα ζωνών ανάλογα με το βαθμό σοβαρότητας της ασθένειας στα κέντρα ΚΙ ενηλίκων. Όμως αυτό το σύστημα δεν εφαρμόζεται σε παιδιατρικά κέντρα ΚΙ ή σε όλα τα κέντρα ενηλίκων. Μια έρευνα στα κέντρα ΚΙ άλλων χωρών ανέδειξε τη μεγάλη διαφορά χρηματοδότησης της περίθαλψης της ΚΙ σε διαφορετικές χώρες: στη Δανία δεν υπάρχουν περιορισμοί, στη Μεγάλη Βρετανία υπάρχει το σύστημα ζωνών ανάλογα με τη βαθμό σοβαρότητας της ασθένειας, στην Αυστραλία δίνεται ένα συγκεκριμένο ποσό από το νοσοκομείο. Χώρες με ανεπαρκή χρηματοδότηση είναι η Γερμανία, όπου το κόστος καλύπτεται από ασφάλειες υγείας και τοπικούς παράγοντες, η ΗΠΑ με κάλυψη από ιδιωτικές ασφάλειες υγείας ή κοινωνική ασφάλιση (για τα άτομα με αναπηρία) ή από το ίδρυμα ΚΙ.

Είναι σχετικά εύκολο να οριστεί ένα συγκεκριμένο ποσό για τη λειτουργία του κέντρου ΚΙ. Κάθε ασθενής θα πρέπει να εγγράφεται στο μητρώο ασθενών. Επειδή η ασθένεια είναι χρόνια, κάθε ασθενής θα πρέπει να υπάγεται σε μια κατηγορία ανάλογα με τις απαιτήσεις θεραπείας του, οι οποίες εξαρτώνται από τη σοβαρότητα της ασθένειας. Ο αριθμός προσωπικού της πολυκλαδικής ομάδας θα εξαρτηθεί από τον αριθμό των ασθενών του κέντρου. Ο προϋπολογισμός του κέντρου μπορεί τότε να υπολογιστεί με την άθροιση των εξόδων της νοσοκομειακής περίθαλψης, των φαρμάκων και του προσωπικού. Αυτή η μέθοδος αξιολόγησης του κόστους θα αποτελέσει τη βάση για την εύρεση χρηματοδοτήσεων. Επειδή αυτή τη στιγμή δεν υπάρχει ένα ενιαίο σύστημα χρηματοδότησης των κέντρων ΚΙ μέσα σε μια χώρα ή μεταξύ χωρών, η χρηματοδότηση θα πρέπει να βασίζεται σε τοπικές οργανώσεις (συνήθως κυβερνητικές παροχές ή ατομική ασφάλεια ασθενών). Σε γενική βάση, η χρηματοδότηση των κέντρων ΚΙ είναι ανεπαρκής.

Οι ασθενείς αισθάνονται πιο άνετα όταν το θεράπον προσωπικό είναι εξειδικευμένο για την πάθησή τους. Η ΚΙ είναι μια πολύπλοκη ασθένεια και η εμπειρία και εξειδίκευση του προσωπικού είναι απαραίτητη προϋπόθεση εργασίας σε κέντρο ΚΙ. Ο αριθμός του προσωπικού εξαρτάται από τον αριθμό των ασθενών του κέντρου. Το προσωπικό θα πρέπει να αυξάνεται αν αυξηθούν και οι ασθενείς του κέντρου.

#### Πίνακας 1

Προτεινόμενο ποσοστό απασχόλησης προσωπικού πλήρους απασχόλησης που απαιτείται για 50 ασθενείς πλήρους περίθαλψης (Το 100% ισοδυναμεί με ένα άτομο που αφιερώνει το 100% του χρόνου στο κέντρο)

Ειδικότητα προσωπικού	Παιδιατρικό κέντρο	Κέντρο ενηλίκων
Ιατρός 1	50	50
Ιατρός 2	20-30	20-30
Προσωπικό	40	60
Υπεύθυνος μητρώου	50	50
Νοσηλευτικό προσωπικό	100-150	100-150
Φυσιοθεραπευτής	50-100	100
Διαιτολόγος	40	40
Κοινωνικός λειτουργός	40	40
Ψυχολόγος	40	40
Γραμματέας	100	100
Φαρμακοποιός	30	30

Πίνακας 1: Απεικονίζει το ποσοστό απασχόλησης προσωπικού αν 50 ασθενείς για τα ειδικά παιδιατρικά κέντρα ΚΙ και κέντρα ενηλίκων, σύμφωνα με τις εισηγήσεις της επιτροπής ΚΙ της Μεγάλης Βρετανίας [6]. Ανεπαρκής χρηματοδότηση συνήθως έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του προτεινόμενου αριθμού.

#### Παράρτημα Α. Σημαντικές ερωτήσεις και απαντήσεις

Οι ορισμοί βρίσκονται στον πίνακα 2.

A.1 Ποιες είναι οι ελάχιστες υπηρεσίες ενός μικροβιολογικού εργαστηρίου σε κέντρο ΚΙ;

Το εργαστήριο θα πρέπει να έχει τη δυνατότητα ταυτοποίησης και εκτέλεσης εξετάσεων ανθεκτικότητας για τους χαρακτηριστικούς παθολογικούς μικροοργανισμούς που σχετίζονται με την ΚΙ χρησιμοποιώντας ειδικά θρεπτικά υλικά και έχοντας υπόψη τους ασυνήθιστους και πολλαπλούς μικροοργανισμούς. Θα πρέπει να υπάρχει πρόσβαση σε μια Βιβλιοθήκη Αναφοράς για την επιβεβαίωση της ταυτοποίησης των ασυνήθιστων μικροοργανισμών, της ταυτοποίησης του γονότυπου, και των εξετάσεων αντισωμάτων όπου ενδείκνυται, αν αυτές οι υπηρεσίες δεν είναι διαθέσιμες. Από τη στιγμή της διάγνωσης, καλλιέργειες πνευμονικών υγρών θα πρέπει να γίνονται σε κάθε επίσκεψη του ασθενούς στο κέντρο και σε καταστάσεις οξείας επιδείνωσης της υγείας [AIII].

A.2. Σε ποιες περιπτώσεις θα πρέπει να διαχωρίζονται οι ασθενείς;

Ασθενείς με ΚΙ και με μολύνσεις μικροοργανισμών για τους οποίους έχει αποδειχθεί η δυνατότητα διασταύρωσης μολύνσεων (π.χ. το σύμπλεγμα *B. Cereacia*, κάποια είδη ψευδομονάδας, MRSA) θα πρέπει να διαχωρίζονται από άλλους ασθενείς με ΚΙ μέσα και έξω από το νοσοκομείο [AII].

A.3. Σε ποιο βαθμό θα πρέπει να γίνεται διαχωρισμός των νοσηλευόμενων ασθενών στο θάλαμο του νοσοκομείου;

Ασθενείς, των οποίων η κατάσταση λοίμωξης δεν είναι γνωστή, θα πρέπει να απομονώνονται από άλλους ασθενείς με ΚΙ. Κατά προτίμηση, θα πρέπει να παραμένουν σε μονόκλινα δωμάτια. Όταν η κατάσταση της μόλυνσής τους γίνει γνωστή και δεν υπάρχει διαθεσιμότητα μονόκλινων δωματίων, τότε ασθενείς με παρόμοιες μικροβιολογικές μολύνσεις, όπως φαίνεται από πρόσφατες εξετάσεις

καλλιιεργειών πτυέλων, θα μπορούν να νοσηλεύονται στο ίδιο δωμάτιο, μια πρακτική που δεν είναι πολύ αξιόπιστη λόγω της πιθανότητας εμφάνισης μεταδιδόμενων μολύνσεων [AII]. Ασθενείς με ΚΙ μπορούν να νοσηλεύονται στο ίδιο δωμάτιο με ασθενείς χωρίς ΚΙ και χωρίς μεταδιδόμενες ασθένειες. Σε κάθε περίπτωση, θα πρέπει να λαμβάνονται τα μέγιστα πρότυπα υγιεινής.

A.4. Σε ποιο βαθμό θα πρέπει να γίνεται διαχωρισμός των ασθενών στα εξωτερικά ιατρεία;

Οι ασθενείς που προσέρχονται στα εξωτερικά ιατρεία θα πρέπει να διαχωρίζονται ανάλογα με το είδος των μολύνσεών τους (βλέπε 2) – κατά προτίμηση σε ξεχωριστές μέρες [AIII].

A.5. Θα πρέπει να γίνεται επιβεβαίωση υποψίας *B. ceracia* σε εργαστήριο αναφοράς;

Όλοι οι μικροοργανισμοί που ανήκουν στο σύμπλεγμα της *B. ceracia* θα πρέπει να επιβεβαιώνονται σε εργαστήριο αναφοράς όπου θα γίνεται η ταυτοποίηση του είδους ώστε να προληφθεί μεταβίβαση της λοίμωξης [AIII].

A.6 Είναι απαραίτητη η ταυτοποίηση του είδους της ψευδομονάδας για την επιβεβαίωση παρουσίας επιδημικού είδους;

Κάτω από ιδανικές καταστάσεις, θα πρέπει να γίνεται ταυτοποίηση γονότυπων των ειδών της ψευδομονάδας για κάθε ασθενή με χρόνια λοίμωξη [AIII].

A.7 Ποιος είναι ο ρόλος του μικροβιολόγου μέσα στη ομάδα περίθαλψης της ΚΙ;

Εκτός από την παροχή της εργαστηριακής του υπηρεσίας και των συμβουλών σε θέματα ελέγχου λοιμώξεων, ο μικροβιολόγος θα πρέπει να συμμετέχει σε τακτικές συναντήσεις με τα άλλα μέλη της ομάδας περίθαλψης της ΚΙ για τη συζήτηση θεμάτων σχετικά με τον κάθε ασθενή [AIII].

A.8. Υπάρχει καλύτερη πρόγνωση για τους ασθενείς που νοσηλεύονται σε κέντρα ΚΙ σε σχέση με τους ασθενείς των οποίων η περίθαλψη γίνεται από κάποιο παιδίατρο ή άλλο ιατρό;

Ναι. Ενήλικες ασθενείς των οποίων η περίθαλψη έχει γίνει σε παιδιατρικά κέντρα και κέντρα ενηλίκων για την ΚΙ έχουν σημαντικά καλύτερα σκορ FEV<sub>1</sub>, BMI και CXR σε σχέση με ασθενείς των οποίων η περίθαλψη δεν γίνεται σε ειδικά κέντρα [BIII]. Λήψη περίθαλψης στο κέντρο συσχετίζεται με μειωμένη θνητότητα [BIII].

A.9. Θα έπρεπε να γίνεται ο έλεγχος των νεογνών για ΚΙ παντού;

Ναι.

Νεογνά τα οποία έχουν ελεγχθεί έχουν διατροφικά και πνευμονολογικά πλεονεκτήματα. Το βάρος, το ύψος και η περίμετρος της κεφαλής θα είναι σε φυσιολογικά επίπεδα, και το διατροφικό πλεονέκτημα υπάρχει σε όλη την παιδική ηλικία [BIII]. Η έγκαιρη ταυτοποίηση της ασθένειας συνεπάγεται την έγκαιρη

πρόσβαση του ασθενούς στο κέντρο ΚΙ με αποτέλεσμα την έναρξη της κατάλληλης θεραπείας άμεσα με όλα τα συνεπάγοντα πλεονεκτήματα [ΑΙ, ΒΙΙΙ].

Έγκαιρη διάγνωση δίνει τη δυνατότητα λήψης γνωστικών αποφάσεων και οικογενειακού προγραμματισμού.

Α.10. Ποια πρέπει να είναι η συχνότητα των προγραμματισμένων επισκέψεων των ασθενών με ΚΙ στο κέντρο;

Η συχνότητα της κλινικής εξέτασης από την ομάδα ΚΙ είναι ανάλογη της ηλικίας του ασθενούς και της σοβαρότητας της ασθένειας. Ένας ασθενής θα πρέπει να εξετάζεται τακτικά κάθε 1-3 μήνες. Συχνότερη παρακολούθηση στο κέντρο ΚΙ συσχετίζεται με καλύτερα αποτελέσματα [ΒΙΙΙ]. Διαγνωσμένα πρόσφατα νεογνά ή ασθενείς με επιδείνωση της ασθένειας θα πρέπει να εξετάζονται εβδομαδιαίως. Ενήλικες ασθενείς με άτυπη ΚΙ και φυσιολογική αναπνευστική λειτουργία μπορούν να εξετάζονται πιο αραιά [ΑΙΙΙ].

Α.11. Πρέπει να γίνονται οι Ετήσιες Αξιολογήσεις στο κέντρο ΚΙ;

Ναι. Η Ετήσια Αξιολόγηση θα πρέπει να γίνεται στο κέντρο ΚΙ. Η Ετήσια Αξιολόγηση επιτρέπει τη εξέταση των ασθενών από ειδικό ιατρικό και παραϊατρικό προσωπικό και τον έλεγχο, για παράδειγμα, των τεχνικών φυσιοθεραπείας, των πρακτικών καθαρισμού των εισπνεόμενων συσκευών, της διατροφής, και της δόσης της αντικατάστασης ενζύμων [ΑΙΙΙ].

Α.12. Που θα πρέπει να γίνονται όλες οι εργαστηριακές εξετάσεις;

Οι εξετάσεις από αιματολογικά δείγματα μπορούν να γίνουν σε μικροβιολογικά εργαστήρια γενικών νοσοκομείων. Οι καλλιέργειες πτυέλων θα πρέπει να γίνονται ετησίως στο κέντρο ΚΙ και κάθε φορά που υπάρχει υποψία λοίμωξης από κάποιο ασυνήθιστο μικροοργανισμό ή από το σύμπλεγμα της *B. ceracia* [ΑΙΙΙ].

Α.13. Ποιος είναι υπεύθυνος για τους ασθενείς που επισκέπτονται συνεργαζόμενες κλινικές;

Η συνεργασία άλλων γενικών κλινικών με το κέντρο απαιτεί αποτελεσματική επικοινωνία μεταξύ του κέντρου και της κλινικής. Η καθημερινή περίθαλψη θα πρέπει να γίνεται με την ευθύνη ενός τοπικού ιατρού. Το κέντρο θα πρέπει να εμπλέκεται στο αρχικό στάδιο, σε περιπτώσεις μη ανταπόκρισης στη θεραπεία, και σε περιπτώσεις που εμφανίζονται επιπλοκές. Σε τέτοιες περιπτώσεις, θα πρέπει να γίνεται μεταφορά του ασθενούς στο κέντρο [ΑΙΙΙ].

Α.14. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται τα διεθνή πρότυπα για τις εξετάσεις αναπνευστικής λειτουργίας;

Η χρήση των διεθνών προτύπων για τις εξετάσεις αναπνευστικής λειτουργίας είναι απαραίτητη προϋπόθεση για τη σύγκριση μεταξύ κέντρων και για τη σωστή λειτουργία μιας Ευρωπαϊκής βάσης δεδομένων. Τα εθνικά κέντρα θα πρέπει να χρησιμοποιούν την ίδια μεθοδολογία. Τα συμφωνημένα πρότυπα έχουν δημοσιευθεί [ΑΙΙΙ].

A.15. Ποια πρέπει να είναι τα πρωταρχικά μέλη μιας ομάδας ΚΙ;

- Παιδίατρος ή άλλος ιατρός: Ο διευθυντής του κέντρου συν ένας εξειδικευμένος ινοκυστολόγος (πνευμονολόγος ή γαστρεντερολόγος)
- Ειδικό νοσηλευτικό προσωπικό για την ΚΙ
- Φυσιοθεραπευτής
- Διαιτολόγος
- Κοινωνικός λειτουργός
- Ψυχολόγος
- Κλινικός φαρμακοποιός
- Μικροβιολόγος
- Γραμματέας/Υπεύθυνος βάσης δεδομένων

[AIII]

A.16. Θα πρέπει όλοι οι ασθενείς με εξωκρινή παγκρεατική ανεπάρκεια να εξετάζονται τακτικά από ένα γαστρεντερολόγο;

Όχι τακτικά. Σε γενικές γραμμές, ο χειρισμός της παγκρεατικής ανεπάρκειας μπορεί να γίνει από τον εξειδικευμένο ινοκυστολόγο γιατρό και το διαιτολόγο [AIII].

A.17. Θα πρέπει οι ασθενείς με παγκρεατική επάρκεια να παρακολουθούνται για εξωκρινή παγκρεατική λειτουργία; Αν ναι, πως και πόσο συχνά;

Ναι. Μέχρι την ηλικία των 4 ετών, έλεγχος της εξωκρινής παγκρεατικής λειτουργίας θα πρέπει να γίνεται κάθε 6 μήνες σε ασθενείς με παγκρεατική επάρκεια. Σε μεγαλύτερα παιδιά, η εξωκρινής παγκρεατική λειτουργία θα πρέπει να ελέγχεται όταν υπάρχει επιδείνωση της υγείας, απώλεια βάρους ή συμπτώματα με υποψία δυσαπορρόφησης. Μέτρηση των επιπέδων της ελαστάσης-PMN κοπράνων είναι το προτεινόμενο τεστ ελέγχου. Ο τακτικός έλεγχος θα πρέπει να είναι μέρος της Ετήσιας Αξιολόγησης [AIII].

A.18. Υπάρχει ανάγκη ελέγχου της αποτελεσματικότητας της ενζυματικής θεραπείας σε ασθενείς με εξωκρινή παγκρεατική ανεπάρκεια; Αν ναι, πως;

Ναι. Τακτικός έλεγχος των συμπτωμάτων δυσαπορρόφησης είναι απαραίτητος. Ένας έλεγχος ισορροπίας λιπιδίων είναι ο καλύτερος τρόπος εξέτασης της αποτελεσματικότητας της ενζυματικής θεραπείας. Αν και τα ημι-ποσοτικά τεστ, όπως ο μικροσκοπικός έλεγχος των λιπιδίων στα κόπρανα, είναι λιγότερα αξιόπιστα, είναι πιο πρακτικά για τακτικό έλεγχο της αποτελεσματικότητας της ενζυματικής θεραπείας [AII].

A.19. Ποιος τακτικός έλεγχος θα πρέπει να γίνεται για τις παθήσεις ήπατος σχετικά με την ΚΙ; Πόσο συχνά πρέπει να γίνονται;

Η ψηλάφηση και επίκρουση του ήπατος και της σπλήνας πρέπει να γίνεται σε κάθε επίσκεψη στο κέντρο. Βιοχημικός έλεγχος πρέπει να γίνεται ετησίως σε όλους τους ασθενείς και να περιλαμβάνει μετρήσεις μετρήσεις αμινοτρανσφεράσεων, χολερυθρίνης, αλκαλικής φωσφατάσης, γάμμα GT, αλβουμίνης και χρόνου προθρομβίνης. Μια γενική εξέταση αίματος πρέπει να γίνεται για την αξιολόγηση

υπερτροφίας του σπλήνα. Άλλες αιτίες παθήσεων του ήπατος πρέπει να αποκλειστούν. Ένα υπερηχογράφημα ήπατος θα μπορούσε να γίνεται ετησίως [AII].

A.20. Πότε, πως, και πόσο συχνά θα πρέπει να γίνεται έλεγχος για σακχαρώδη διαβήτη;

Ασθενείς με ΚΙ και με εξωκρινή παγκρεατική ανεπάρκεια πρέπει να ελέγχονται ετησίως για σακχαρώδη διαβήτη, από 10 ετών και άνω, με το τροποποιημένο τεστ ανοχής της στοματικής γλυκόζης. Όμως, έχει βρεθεί ανεπάρκεια ινσουλίνης και σε ασθενείς κάτω των 10 ετών. Ενδείξεις για αξιολόγηση της γλυκαιμικής κατάστασης μεταξύ Ετήσιων Αξιολογήσεων μπορούν να δοθούν σε περιπτώσεις ανεξήγητης απώλειας βάρους, επιδείνωσης της αναπνευστικής λειτουργίας, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία στεροειδών ή διατροφής μέσω εντερικού σωλήνα, και σε γυναίκες που προγραμματίζουν να μείνουν έγκυες, όπως επίσης και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (πριν της 28<sup>η</sup> εβδομάδα) [AII].

A.21. Θα πρέπει οι ασθενείς να ελέγχονται για ασθένειες οστών που σχετίζονται με την ΚΙ;

Οι μετρήσεις οστικής πυκνότητας είναι απαραίτητες από 10 ετών και άνω με τη μέθοδο DEXA. Οι μετρήσεις πρέπει να γίνονται κάθε 2-3 χρόνια ή πιο συχνά αν κριθεί απαραίτητο [AII].

A.22. Πότε και πως πρέπει να γίνει μετάβαση των ασθενών σε κέντρο ενηλίκων;

ΠΟΤΕ;

Η μετάβαση στο κέντρο ενηλίκων θα πρέπει να γίνει κατά τη διάρκεια της εφηβείας, μεταξύ 16-19 ετών.

Η ηλικία της μετάβασης πρέπει να είναι ευέλικτη, αλλά να έχει ολοκληρωθεί μέχρι την ηλικία των 19.

Η μετάβαση μπορεί να καθυστερεί ή να επιταχύνεται σε ειδικές περιπτώσεις για ψυχολογικούς, κοινωνικούς ή ιατρικούς λόγους, π.χ. μεταμόσχευση ή καθυστέρηση ανάπτυξης [AIII].

ΠΩΣ;

Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερωθεί για την ιδέα της μετάβασης σε κέντρο ενηλίκων λίγο μετά τη διάγνωση. Όλοι οι ασθενείς και οι γονείς τους θα πρέπει να έχουν τη δυνατότητα να συναντηθούν με την ομάδα ΚΙ ενηλίκων πριν τη μετάβαση. Μια γραπτή και κοινή διαδικασία θα πρέπει να γίνει από κοινού μεταξύ των κέντρων ενηλίκων και των παιδιατρικών κλινικών. Κοινές εξετάσεις των δυο ομάδων για ασθενείς ηλικία 16-19 είναι μια πολύτιμη μεταβατική τακτική. Μια αναφορά μετάβασης με όλες τις λεπτομέρειες της διάγνωσης και της επακόλουθης περίθαλψης από όλα τα πρωταρχικά μέλη της ομάδας και με θέματα πρωτεύοντα σημασίας στον ασθενή και τους γονείς πρέπει να δοθεί στο κέντρο ενηλίκων [AIII].

A.24. Θα πρέπει οι γιατροί στο κέντρο ενηλίκων να εμπλέκονται στην ομάδα ΚΙ του παιδιατρικού κέντρου;

Όταν υπάρχει κέντρο ενηλίκων, οι περιπτώσεις παρατεταμένης περίθαλψης στο παιδιατρικό κέντρο ΚΙ είναι δεκτές μόνο σε περιπτώσεις που βρίσκονται στα τελευταία στάδια [AIII].

A.25. Ποιος έχει την ευθύνη ίδρυσης κέντρων ενηλίκων ΚΙ;

Μια ομάδα που να αποτελείται από γιατρούς/παιδιάτρους, γονείς, ενήλικες με ΚΙ, συλλόγους γονέων και κηδεμόνων και εθνικούς ιατρικούς και επιστημονικούς συλλόγους θα πρέπει να συνεργαστεί με τους τοπικούς παρόχους υπηρεσιών υγείας για την ίδρυση κέντρων ενηλίκων με ΚΙ. Η ίδρυση του κέντρου είναι συνήθως ευθύνη του πνευμονολόγου που έχει εξειδικευτεί στην ασθένεια της ΚΙ [ΑΙΙΙ].

A.26. Υπάρχει ανάγκη ενός γενικού ιατρού ή γενικού παιδίατρου στην περίθαλψη της ΚΙ;

Επειδή η ΚΙ είναι πολύπλοκη ασθένεια με την ανάγκη εξειδικευμένων ιατρών, η θέση του γενικού ιατρού στην ομάδα περίθαλψης είναι μικρή. Ο γενικός γιατρός μπορεί να προσφέρει με την υποστήριξη της οικογένειας του ασθενούς. Θα πρέπει να υπάρχει καλή επικοινωνία μεταξύ του γενικού ιατρού και του κέντρου. Όλες οι αλλαγές στην περίθαλψη του ασθενούς με ΚΙ θα πρέπει να εγκρίνονται από το κέντρο ΚΙ [ΑΙΙΙ].

Τοπικοί γενικοί παιδίατροι ή γενικοί γιατροί μπορούν να προσφέρουν υποστηρικτικό ρόλο στην περίθαλψη του ασθενούς με την εύρεση λύσεων σε πρακτικά κυρίως θέματα και κάτω από την ασπίδα του κέντρου ΚΙ.

A.27. Πως πρέπει να καταγράφονται τα αποτελέσματα ακτινογραφιών; Γραπτώς ή με σύστημα βαθμολόγησης;

Μακροχρόνια σύγκριση των ακτινογραφιών θώρακος είναι πολύ σημαντική και μπορεί να επιτευχθεί με την εξέταση των ακτινογραφιών και τη χρήση ενός συστήματος βαθμολόγησης [ΑΙΙ].

A.28. Με ποιο τρόπο ελέγχεται η εξέλιξη της αναπνευστικής νόσου σε διαφορετικές ηλικίες;

---

0-6 ετών

---

Σε κάθε επίσκεψη  
Συμπτώματα αναπνευστικής νόσου  
Μετρήσεις ύψους και βάρους  
Καλλιέργεια πτυέλων και φλέγματος  
Σπειρομετρία, όσον το δυνατό πιο σύντομα  
Κορεσμός οξυγόνου

Ετησίως  
Ακτινογραφία θώρακος  
Τεστ αναπνευστικής λειτουργίας νεογνών, αν είναι διαθέσιμα

Πάνω από 6 ετών  
Σε κάθε επίσκεψη  
Συμπτώματα αναπνευστικής νόσου  
Μετρήσεις ύψους και βάρους  
Καλλιέργεια πτυέλων και φλέγματος  
Σπειρομετρία, όσον το δυνατό πιο σύντομα

---

---

Όταν το FEV<sub>1</sub> είναι κάτω του 50% της προβλεπόμενης τιμής, τότε μετρήσεις SaO<sub>2</sub> επιβάλλονται

Ετησίως

Όγκος πνευμόνων

Όταν το FEV<sub>1</sub> είναι κάτω του 50% της προβλεπόμενης τιμής, τότε μετρήσεις PaO<sub>2</sub> ενδείκνυνται

---

Ακτινογραφία θώρακος

---

[AIII]

A.29 Πόσους ασθενείς μπορεί να επιβλέπει ένας εξειδικευμένος ινοκυστολόγος με πλήρη απασχόληση ή τα άλλα μέλη της ομάδας ΚΙ;

Ένα άτομο πλήρους απασχόλησης ισοδυναμεί σε 50-100 ασθενείς ανάλογα με την ηλικία τους, την πολυπλοκότητα της ασθένειας, και των απαιτήσεων της περίθαλψης [AIII].

A.30. Ποιο θα πρέπει να είναι το ελάχιστο μέγεθος ενός κέντρου ΚΙ;

Ένα κέντρο ΚΙ θα πρέπει να είναι αρκετά μεγάλο για να μπορεί να προσφέρει και να δικαιολογήσει την ύπαρξη της πολυκλαδικής ομάδας, της 24ωρης θεραπείας και της παροχής έρευνας, εκπαίδευσης και εξειδίκευσης στην ΚΙ. Για τη σωστή ανάπτυξη της εξειδίκευσης στην ΚΙ, το κέντρο θα πρέπει να έχει τουλάχιστο 50 παιδιά ή ενήλικες [AIII].

A.31. Ποιες είναι οι άμεσες δαπάνες για την περίθαλψη της ΚΙ;

Οι δαπάνες για την περίθαλψη της ΚΙ περιλαμβάνουν:

Διατήρηση της πολυκλαδικής ομάδας της ΚΙ και των εγκαταστάσεων

Παροχή υπηρεσιών στην κλινική και στα εξωτερικά ιατρεία

Τακτικές ιατρικές και διατροφικές θεραπείες

Νοσοκομειακή εισαγωγή (σε επιδεινώσεις υγείας, χειρουργεία, ψυχολογική και κοινωνική θεραπεία, περίθαλψη προ και μετα-γεννητικά, κλπ)

Μεταμόσχευση οργάνων

Δαπάνες περίθαλψης υγείας ανάλογα με την ηλικία και τη σοβαρότητα της ασθένειας

A.32. Πως πρέπει να χρηματοδοτούνται τα κέντρα ΚΙ;

Η χρηματοδότηση του κέντρου ΚΙ θα πρέπει να περιλαμβάνει νοσοκομειακές και κοινωνικές δαπάνες. Η περίθαλψη της ΚΙ γίνεται ολοένα και πιο δαπανηρή λόγω της πολυπλοκότητάς της και τον αυξημένο αριθμό ενηλίκων ασθενών. Η περίθαλψη της ΚΙ δεν θα πρέπει να επιβαρύνει τους ασθενείς αλλά να αποτελεί εθνική ευθύνη. Ο τρόπος εξασφάλισης επαρκούς χρηματοδότησης εξαρτάται από το σύστημα υγείας κάθε χώρας [AIII].

A.33. Πρέπει το κέντρο ΚΙ να έχει μια βάση δεδομένων;

Η βάση δεδομένων είναι απαραίτητη στο χειρισμό της ΚΙ. Κάθε ασθενής με ΚΙ θα πρέπει να είναι μέρος μιας τοπικής και εθνικής βάσης δεδομένων και η ομάδα ΚΙ θα πρέπει να έχει πρόσβαση σε προηγούμενες πληροφορίες για την σωστή λήψη αποφάσεων και δυνατότητα διεξαγωγής έρευνας [ΑΙΙ].

A.34. Θα πρέπει το κέντρο ΚΙ να προσφέρει ενδοφλέβια αντιβιοτική θεραπεία στο σπίτι;

Τα κέντρα ΚΙ θα πρέπει να προσφέρει ενδοφλέβια αντιβιοτική θεραπεία στο σπίτι και να ορίσουν τα κριτήρια χρήση της. Όταν κρίνεται απαραίτητο, η ενδοφλέβια αντιβιοτική θεραπεία στο σπίτι μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα ζωής, να μειώσει τους κινδύνους διασταύρωσης μολύνσεων και να μειώσει το κόστος θεραπείας [ΑΙΙ].

A.35. Ποια είναι η ευθύνη του κέντρου ΚΙ όταν παιδιά ή ενήλικες ασθενείς δεν προσέρχονται στα προγραμματισμένα ραντεβού τους συχνά;

Το κέντρο ΚΙ έχει την ευθύνη να καταλάβει και να προσπαθήσει να επιλύσει τις οποιεσδήποτε αιτίες για την συχνή ακύρωση επισκέψεων.

Οι ενήλικες ασθενείς είναι ελεύθεροι να αποφασίζουν μόνοι τους αλλά πρέπει να καταλάβουν τις συνέπειες των πράξεών τους.

Στην περίπτωση παιδιών, αν ο κοινωνικός λειτουργός και ο ψυχολόγος της ομάδας ΚΙ αποτύχουν στην επίλυση του προβλήματος, τότε το κέντρο ΚΙ είναι υποχρεωμένο να επικοινωνήσει με υπηρεσίες κοινωνικής πρόνοιας [ΑΙΙΙ].

## Πίνακας 2

Ορισμός των κατηγοριών για ή κατά τη χρήση, βασισμένες σε επιστημονικά δεδομένα

- A Καλά αποτελέσματα υποστήριξης της χρήσης
- B Ικανοποιητικά αποτελέσματα υποστήριξης της χρήσης
- Γ Όχι καλά αποτελέσματα υποστήριξης της χρήσης
- Δ Ικανοποιητικά ή καλά αποτελέσματα κατά τη χρήση
- E Καλά αποτελέσματα κατά τη χρήση

Κατηγορίες για την ποιότητα των αποτελεσμάτων στα οποία βασίζονται οι συστάσεις.

- | Βαθμός | Ορισμός                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I      | Αποτελέσματα από τουλάχιστο μια σωστά οργανωμένη και κλινική έρευνα με ομάδες ελέγχου και τυχαία λήψη δειγμάτων                                                                                                                                                                                               |
| II     | Αποτελέσματα από τουλάχιστο μια σωστά οργανωμένη και κλινική έρευνα χωρίς τυχαία λήψη δειγμάτων, με δείγματα από αναλυτικές μελέτες ελεγχόμενων περιπτώσεων (κατά προτίμηση με δείγματα από παραπάνω από ένα κέντρα), από χρονικές μελέτες, ή από εξαιρετικά σημαντικά αποτελέσματα σε μη ελεγχόμενες μελέτες |
| III    | Αποτελέσματα από γνώμες γνωστών επιστημόνων, βασισμένες σε κλινική εμπειρία, περιγραφικές μελέτες, ή αναφορές ειδικών επιτροπών                                                                                                                                                                               |

## Βιβλιογραφία

- [1] Welsh MJ, Tsui L, Boat T, et al. Cystic fibrosis. In: Scriver C, Beaudet AL, Valle D, editors. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995. p. 3799–876.
- [2] Riordan JR, Rommens JM, Kerem BS, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245: 1066–73.
- [3] Walters S. Doctor–patient relationship in cystic fibrosis— a patient’s perspective. *Holist Med* 1990; 6: 157–62.
- [4] Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, et al. Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. *BMJ* 1998; 316: 1771–5.
- [5] Johnson C, Butler SM, Konstan MW, et al. Factors influencing outcomes in cystic fibrosis. A center based analysis. *Chest* 2003; 123: 20–7.
- [6] Cystic Fibrosis Trust Clinical Standards and Accreditation Group. *Standards for the clinical care of children and adults with cystic fibrosis in the UK*. London: Cystic Fibrosis Trust; 2001.
- [7] Schidlow DV, Taussig LM, Knowles MR. Cystic Fibrosis Foundation consensus conference report on pulmonary complications of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1993; 15: 187–98.
- [8] Doring G, Conway SP, Heijerman HG, et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J* 2000; 16: 749–67.
- [9] Consensus conference. Management of patients with cystic fibrosis. Observation, nutrition, gastroenterology and metabolism. *Arch Pediatr* 2003; 10 (Suppl. 3): 382s–97s.
- [10] The UK CF Nurse Specialist Group. *National consensus standards for the nursing management of cystic fibrosis*. London, UK: Cystic Fibrosis Trust; 2001.
- [11] International Physiotherapy Group for Cystic Fibrosis (IPG/CF). *Physiotherapy in the treatment of cystic fibrosis*. 3rd version, 2002. [www.cfww.org](http://www.cfww.org).
- [12] Lannefors L, Button BM, McIlwaine M. Physiotherapy in infants and young children with cystic fibrosis: current practice and further developments. *JR Soc Med* 2004; 97 (Suppl. 44): 8–25.
- [13] Beker LT, Russek-Cohen E, Fink RJ. Stature as a prognostic factor in cystic fibrosis survival. *J Am Diet Assoc* 2001; 101: 438–42.
- [14] Collins CE, MacDonald-Wicks L, Rowe S, et al. Normal growth in cystic fibrosis associated with a specialized centre. *Arch Dis Child* 1999; 81: 241–6.
- [15] Johannesson M, Gottlieb C, Hjelte L. Delayed puberty in girls with cystic fibrosis despite good clinical status. *Pediatrics* 1997; 99: 29–34.
- [16] Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros* 2002; 1: 51–75.
- [17]

- PoustieVJ,WatlingRM,AshbyD,etal.Reliabilityofpercentageidealweightforheight.ArchDisChild2000;83:183–4.
- [18] LittlewoodJM,WolfeSP.Controlofmalabsorptionincysticfibrosis.PaediatrDrugs,vol.2.AdisInternational;2000.p.205–22.
- [19] WaltersMP,KelleherJ,GilbertJ,etal.Clinicalmonitoringofsteatorrhoeaincysticfibrosis.ArchDisChild1990;63:99–102.
- [20] KristidisP,BozonD,CoreyM,etal.Geneticdeterminationofexocrinepancreaticfunctionincysticfibrosis.AmJHumGenet1992;50:1178–84.
- [21] BlairC,CullaA,FreemanCP.Psychosocialfunctioningofyoungadultswithcysticfibrosisandtheirfamilies.Thorax1994;49:798–802.
- [22]DuffAJA.Incorporatingpsychologicalapproachesintoroutinepaediatricvenepuncture.ArchDisChild2003;88:931–7.
- [23] StarkLJ,JelalianE,PowersSW,etal.Parentandchildmealtimebehaviorinfamiliesofchildrenwithcysticfibrosis.JPediatr2000;136:195–200.
- [24] PowersSW,PattonSR,ByarsKC,etal.Caloricintakeandeatingbehaviorininfantsandtoddlerwithcysticfibrosis.Pediatrics2002;109(5):E75-5.
- [25] Sterner-AllisonJL.Managementofadolescentandadultinpatientswithcysticfibrosis.AmJHealth-SystPharm1999;56:158–60.
- [26]HbibyN,FrederiksenB.Microbiologyofcysticfibrosis.In:HodsonME,GeddesDM,editors.Cysticfibrosis.London7Arnold,2000.p.83–107.
- E.Keremetal./JournalofCysticFibrosis4(2005)7–26
- [27] SaimanL,SiegelJ,CysticFibrosisFoundationConsensusConferenceonInfectionControlParticipants.Infectioncontrolrecommendationsforpatientswithcysticfibrosis.Microbiology,importantpathogens,andinfectioncontrolpracticestopreventpatient-to-patienttransmission.InfectControlHospEpidemiol2003;24:S1–52[Suppl.].
- [28] deBoeckK.Improvingstandardsofclinicalcareincysticfibrosis.EurRespirJ2000;16:585–7.
- [29]DoringG,HoibyN,ConsensusStudyGroup.Earlyinterventionandpreventionoflungdiseaseincysticfibrosis:aEuropeanconsensus.JCystFibros2004;3:67–91.
- [30] FielSB.Earlyaggressiveinterventionincysticfibrosis:isitimetoredefineour"bestpractice"strategies?Chest2003;123:1–3.
- [31]MadgeS,ByronM.Amodelfortransitionfrompediatrictoadultcareincysticfibrosis.JPediatrNurs2002;283–8.
- [32] FlumePA,TaylorLA,AndersonDL,etal.Transitionprogramsincysticfibrosiscenters:perceptionsofteammembers.PediatrPulmonol2004;37:4–7.
- [33] CrozierDN.Cysticfibrosis:anotsofataldisease.PediatrClinNorthAm1974;21:935–48.

- [34] Littlewood JM. Value of comprehensive assessment and investigation in the management of cystic fibrosis. In: Escobar H, Basquero L, Suarez L, editors. *Clinical ecology of cystic fibrosis*. Elsevier, 1993. p. 181–7.
- [35] Ramsey  
BW, Boat TF. Outcome measures for clinical trials in CF: summary of a cystic fibrosis conference. *J Pediatr* 1994; 124: 177–92.
- [36] Kerem E, Reisman J, Corey M, et al. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 1187–91.
- [37] Rosenfeld M, Pepe MS, Longton G, et al. Effect of choice of reference equation on analysis of pulmonary function in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 227–37.
- [38] Wang X, Dockery DW, Wypij D, et al. Pulmonary function between 6 and 18 years of age. *Pediatr Pulmonol* 1993; 15: 75–88.
- [39] Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, et al. Changes in normal maximal expiratory flow–volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 725–34.
- [40] Polgar  
G, Promadhat V. *Pulmonary Function Testing in Children: Techniques and Standards*, vol. 254. Philadelphia 7W. B. Saunders Co., 1971. p. 170–80.
- [41] Sharp  
JK. Monitoring early inflammation in CF infant pulmonary function testing. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002; 23: 59–76.
- [42] Gappa M, Ranganathan SC, Stocks J. Lung function testing in infants with cystic fibrosis: lessons from the past and future directions. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 228–45.
- [43] Marchant J, Bush A. Prevention of cross-infection during outpatient spirometry. *Arch Dis Child* 1995; 72: 156–8.
- [44] Sawyer  
SM, Glazner JA. What follows newborn screening? Anevaluation of a residential education program for parents of infants with newly diagnosed cystic fibrosis. *Pediatrics* 2004; 114: 411–6.
- [45] Noone PG, Knowles MR. bCFTR-opathies Q: disease phenotypes associated with cystic fibrosis transmembrane regulator gene mutations. *Respir Res* 2001; 2: 328–32.
- [46] Gan KH, Geus WP, Bakker W, et al. Genetic and clinical features of patients with cystic fibrosis diagnosed after the age of 16 years. *Thorax* 1995; 50: 1301–4.
- [47] Chillo´n M, Casals T, Mercier B, et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *N Engl J Med* 1991; 332: 1475–80.
- [48] Walkowiak J, Nousia-Arvanitakis S, Agguridaki C, et al. Longitudinal follow-up of exocrine pancreatic function in pancreatic sufficient cystic fibrosis patients using fecal elastase-1 test. *JPGN* 2003; 36: 474–8.
- [49] Smyth RL, van  
Velzen D, Smyth A, et al. Fibrosing colonopathy in cystic fibrosis: results of a case control study. *Lancet* 1995; 346: 1247–51.
- [50] Williams SG, Evanson JE, Barrett N, et al. An ultrasound scoring system for the diagnosis of liver disease in cystic fibrosis. *J Hepatol* 1995; 22: 513–21.

- [51] Williams SM, Goodman R, Thomson A, et al. Ultrasound evaluation of liver disease as part of an annual assessment clinic: a 9 year review. *Clin Radiol* 2002; 57: 365–70.
- [52] Koch C, Lannig S. Other organs systems. In: Hodson ME, Geddes DM, editors. *Cystic fibrosis*. London: Arnold, 2000. p. 314–38.
- [53] Lannig S. Diabetes mellitus in cystic fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 744–7.
- [54] Milla CE, Warwick WJ, Moran A. Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 891–5.
- [55] Koch C, Rainisio M, Madessani U, et al. Presence of cystic fibrosis-related diabetes mellitus is tightly linked to poor lung function in patients with cystic fibrosis: data from the European epidemiological registry of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 343–50.
- [56] Cystic Fibrosis Trust Management of Cystic Fibrosis Related Diabetes Mellitus Group UK. *Management of cystic fibrosis related diabetes*. London: Cystic Fibrosis Trust; 2004.
- [57] Elkin SL, Vedi S, Bord S, et al. Histomorphometric analysis of bone biopsies from the iliac crest of adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1470–4.
- [58] Vander Sluis IM, de Ridder MA, Boot AM, et al. Reference data for bone density and body composition measured with dual energy x-ray absorptiometry in white children and young adults. *Arch Dis Child* 2002; 87: 341–7.
- [59] Fewtrell MS, British Paediatric and Adolescent Bone Group. Bone densitometry in children assessed by dual x-ray absorptiometry: uses and pitfalls. *Arch Dis Child* 2003; 88: 795–8.
- [60] Henderson RC, Madsen CD. Bone mineral content and body composition in children and young adults with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27: 80–4.
- [61] Bonjour JP, Chevalley T, Ammann P, et al. Gain in bone mineral mass in prepubertal girls 3.5 years after discontinuation of calcium supplementation: a follow-up study. *Lancet* 2001; 358: 1208–12.
- [62] MacKelvie KJ, Khan KM, Petit MA, et al. A school-based exercise intervention elicits substantial bone health benefits: a 2-year randomized controlled trial in girls. *Pediatrics* 2003; 112: e447.
- [63] Conway SP, Wolfe S, Brownlee KG, et al. Vitamin K status in children with cystic fibrosis and its relationship to bone mineral density and bone turnover. *Pediatrics* [in press].
- [64] Haworth CS, Selby PL, Horrocks AW, et al. A prospective study of change in bone mineral density over one year in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2002; 57: 719–23.
- [65] Aris RM, Lester GE, Renner JB, et al. Efficacy of pamidronate for osteoporosis in patients with cystic fibrosis following lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 941–6.
- [66] Hulka GF. Head and neck manifestations of cystic fibrosis and ciliary dyskinesia. *Oto*

- laryngolClinNorthAm2000;33:1333–41.
- [67]Edenborough  
F. Womenwithcysticfibrosisandtheirpotentialforreproduction. Thorax2001;56:649–55.
- [68]  
McCallumPJ, MilunskiJM, CunninghamDL, etal. Fertilityinmenwithcysticfibrosis. Chest2000;118:1059–62.
- [69]  
SkirtonH, PatchC. Geneticsforhealthcareprofessionals. Oxford7BIOSScientificPublishers, 2002. p.33–44.
- [70] ConnorM, Ferguson-SmithM. Essentialmedicalgenetics. London7BlackwellScience, 1997. p.105–7.
- [71]  
WilleMC, WeitzB, KerperP, etal. Advancesinpreconceptiongeneticcounseling. JPerinatNeonatalNurs2004;18:28–40.
- [72]ConwaySP, PondMN, BowlerI, etal. Thechestradiographincysticfibrosis: anewscoringssystemcomparedwiththeChrispin-NormanandBrasfieldscores. Thorax1994;49:860–2.
- [73]  
deJongPA, NakanoY, LequinMH, etal. Progressivedamageonhighresolutioncomputedtomographydespitestablelungfunctionincysticfibrosis. EurRespirJ2004;23:93–7.
- [74]  
EmersonJ, RosenfeldM, McNamaraS, etal. Pseudomonasaeruginosaandotherpredictorsofmortalityandmorbidityinyoungchildrenwithcysticfibrosis. PediatrPulmonol2002;34:91–100.
- E. Keremetal. /JournalofCysticFibrosis4(2005)7–26
- [75]Quan JM, TiddensHAWM, SyJ, etal. Atwo-yearrandomised, placebo-controlledtrialofdornasealfainyoungpatientswithcysticfibrosiswithmildlungfunctionabnormalities. JPediatr2001;139:813–20.
- [76]  
FrederiksenB, LanngS, KochC, etal. ImprovedsurvivalintheDanishcentretreatedcysticfibrosispatients: resultsofaggressivetreatment. PediatrPulmonol1996;21:153–8.
- [77]  
RobsonM, AbbottJ, WebbK, etal. Acostdescriptionofanadultcysticfibrosisunitandcostanalysesofdifferentcategoriesofpatients. Thorax1992;47:684–9.
- [78]  
BaumanU, StocklossaC, GreinerW, etal. Costofcareandclinicalconditioninpaediatriccysticfibrosispatients. JCystFibros2003;2:84–90.