

Vårdriktlinjer för patienter med Cystisk fibros: en europeisk konsensus

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

för konsensuskommittén

1. Introduktion

Cystisk fibros (CF) orsakas av mutationer i genen cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)¹. Detta leder till dysfunktion av det apikala membranproteinet CFTR som reglerar klorid- och natriumtransporten i de sekretoriska epitelcellerna² vilka kan leda till avvikande jonkoncentrationer i det apikala membranet på dessa celler. De kliniska konsekvenserna innebär multisystemsjukdomar såsom progredierande pulmonella skador som kan leda till respiratorisk insufficiens, pankreasdysfunktion, leversjukdom som kan utvecklas till cirros, mag- och tarmsjukdomar samt förhöjda svetteelektrolyter. Praktiskt taget alla män med CF är infertila på grund av atresi av, eller att de helt saknar, vas deferens.

Cystisk fibros är en komplex sjukdom som kräver ett holistiskt behandlingssynsätt³. Vård på ett center av utbildad och erfaren medicinsk personal är nödvändigt för patienternas välbefinnande och resultatet av vården⁴. Specialistvård på CF-center förknippas med ökad livslängd och förbättrad livskvalitet^{4,5}. Sådan vård innefattar återkommande kliniska utvärderingar och observation för att upptäcka komplikationer. Detta görs av läkare och annan vårdpersonal som är speciellt utbildade i inom CF-vård och tidiga behandlingsinsatser.

Riktlinjerna fastställer de vårdinsatser som krävs för att ge bästa möjliga resultat för patienterna. Det finns gott om riktlinjer för att hjälpa vårdpersonal att följa och observera CF-patienter, upptäcka komplikationer och förebygga klinisk försämring⁶⁻⁹. Dock finns det en brist på enhetlighet i många överenskomna europeiska rekommendationer som till exempel vilken infrastruktur som behövs på ett center, minimistandard för rutinutvärdering och patientbedömning, dokumentation av resultat i en vanlig databas samt hantering av komplikationer. Vi är övertygade om att intensiva behandlingar, både profylaktiska och akuta, minskar dödligheten och ökar livslängden och livskvaliteten.

* Ansvarig utgivare. Tel.: +972 2 5844430; fax: +972 2 5844427.

E-mail adress: ek@cc.huji.ac.il (E. Kerem).

¹ Celeste Barreto, Hospital Santa Maria, Lissabon, Portugal; Diana Bilton, Papworth Hospital, Cambridge, Storbritannien; Andrew Bush, Royal Brompton Hospital, London, Storbritannien; Preston Campbell, USA Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, USA; Carlo Castellani, Azienda Ospedaliera, Verona, Italien; Nicolas Cobos, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spanien; Carla Colombo, University of Milan, Milano, Italien; Steven Conway, Seacroft Hospital, Leeds, Storbritannien; Diana Constantini, University of Milan, Milano, Italien; Christiane De Boeck, University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgien; Jane De vries, Leyenburg Hospital, Haag, Nederländerna; Alistair Duff, St. James University Hospital, Leeds, Storbritannien; Gerd Dfring, University of Tübingen, Tyskland; Stuart Elborn, Belfast City Hospital, Belfast, Storbritannien; Silvia Gartner, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spanien; Manfred Gftz, Wilhelminenspital, Wien, ; Harry Heijerman, Leyenburg Hospital, Haag, Nederländerna; Lena Hjelte, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sverige; Dominique Hubert, Hospital Cochin, Paris, Frankrike; Niels Hbiby, Rigshospitalet, Köpenhamn, Danmark; Marie Johannesson, Uppsala University Hospital, Uppsala, Sverige; Nataliya Kashirskaya, Research Center for Medical Genetics RAMS, Moskva, Ryssland; Eitan Kerem, Hadassah University Hospital, Jerusalem, Israel; Jim Littlewood, Cystic Fibrosis Trust, Bromely, Storbritannien; Sue Madge, Great Ormond Street Hospital for Children, London, Storbritannien; Bruce Marshall, US Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, USA; Gerry McElvaney, Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin, Irland; Alison Morton, Seacroft Hospital, Leeds, Storbritannien; Anne Munck, Hopital Robert Debre', Paris, Frankrike; Sanda Nousia-Arvanitakis, Aristotle University, Thessaloniki, Grekland; Veronika Skalicka, Unitversity Hospital Motol, Prag, Tjeckien; Martin Stern, Universitets-Kinderklinik, Tübingen, Tyskland; Filip Van Ginderdeuren AZ-VUB, Bryssel, Belgien; Thomas Wagner, Klinikum der J.W. Goethe- Universität, Frankfurt am Main, Tyskland; Jaroslaw Walkowiak, Poznan University of Medical Sciences, Poznań, Polen; Kevin Webb, Wythenshawe Hospital, Manchester, Storbritannien.

Syftet med detta konsensusdokument är att fastställa riktlinjerna för rutinundersökning, observation och behandling av CF-patienter i Europa. Vi hoppas att riktlinjerna kommer att bli antagna av alla CF-center i Europa som ett verktyg för kvalitetssäkring och en bas för granskning av CF-vården. Att tillämpa riktlinjerna för utvärdering av center kommer att ge viktiga insikter om praxis vad gäller ett stort antal patienter i Europa och även jämförbara data från olika center.

2. Hur definieras ett center?

Ett CF-center bör ha tillräcklig personalstyrka och tillräckliga resurser för att ge fullständig vård och behandling av alla CF-relaterade komplikationer. Ett center bör vara en integrerad del av ett universitetssjukhus med garanterad finansiering av en huvudman. I länder där vårdansvaret delas av ett CF-center och patientens hemortssjukhus bör centret samordna vården och ha det yttersta ansvaret för patientens behandling och resultatet av denna. Delat vårdansvar kan inte säkert likställas med vård på ett center och bör endast vara till för patienter som bor långt ifrån CF-center eller som på grund av sociala problem inte kan besöka ett center regelbundet. Mottagningar som har delat vårdansvar måste uppnå samma standard som ett huvudcenter, vilket kan kräva hjälp och råd från centrets specialister.

Ett center bör vårda minst 50 patienter. En centraledare bör vara en erfaren CF-läkare som har ett nära samarbete med minst ytterligare en läkare som är kunnig inom CF-medicin. Utöver detta bör CF-center ha ett, i förhållande till patienterna, lämpligt antal specialistsjuksköterskor inom CF, dietister, sjukgymnaster, kuratorer, psykologer, farmaceuter och mikrobiologer. Ett CF-center bör även ha ett nära samarbete med överläkare, på samma sjukhus eller på närliggande sjukhus, som har specialistkompetens inom gastroenterologi, hepatologi, endokrinologi, öron-näsa-hals (ÖNH), allmän, hepatobilär och pediatrik kirurgi, röntgen, obstetrik och gynekologi (inklusive specialister på assisterad befruktning), infektionssjukdomar och infektionskontroll, reumatologi, oftalmologi, och nefrologi. Det bör finnas ett effektivt system för remittering och utvärdering med ett nationellt transplantationscentrum.

Ett center bör ha tillgång till följande utrustning: röntgenavdelning med möjligheter till datortomografi, expertis inom embolisering av bronkialartärer för att åtgärda pulmonell hemorragi, laboratorium för test av lungfunktion, expertis inom insättning av venport, nastrogastisk sond och gastrostomikateter.

Det bör finnas tillgång till tjänster inom mikrobiologi med expertkunskap på att undersöka prover från CF-patienter och kontakt med mikrobiologiskt referenslaboratorium för CF. Det bör finnas komplett kapacitet för diagnostisering, vilket inkluderar pålitligt svetttest och analys av mutationer av CFTR.

Det bör finnas skriftliga riktlinjer och utrustning för behandling av alla CF-relaterade komplikationer såsom: pneumothorax, hemoptys, allergisk bronkopulmonell aspergillos (ABPA), mykobakteriella infektioner, distalt intestinalt obstruktionssyndrom (DIOS), gastrointestinal blödning, portal hypertension, cirros, diabetes mellitus, osteoporos, respiratorisk insufficiens, hjärtsvikt, pankreatit, hörselskada, näspolypos, kronisk sinuit och andra ÖNH-komplikationer.

Patienter bör ha tillgång till ett CF-center dygnet runt för telefonrådgivning, nödsituationer eller övrig konsultation.

3. Vem bör ingå i ett multidisciplinärt team?

Det är nödvändigt att ge multidisciplinär vård till CF-patienter. De som ingår i ett CF-team bör vara en del av ett multidisciplinärt CF-vårdteam. De bör även vara legitimerade hos sin nationella hälsomyndighet och vara auktoriserade för att få arbeta i landet. Varje

medlem inom teamet bör vara ansvarig för att utveckla sin specialistkompetens inom teamets ram och se till att följa med i forskningsframsteg och behandlingsutveckling samt förbättra sin egen forskningsbaserade praktik. Medlemmarna i ett team har ansvar för att upprätthålla och öka sin specialistkunskap genom att delta i fortbildningar, föreläsningar, nationella och internationella konferenser samt genom medlemskap i sina nationella och/eller europeiska CF-grupper.

3.1 Vad krävs av en centraledare?

Ett multidisciplinärt team bör ledas av en centraledare. Eftersom luftvägssjukdomar står för den största delen av patienters sjuklighet och dödlighet bör en centraledare ha en specialistutbildning inom lungmedicin med inriktning på pediatrik- eller vuxenpatienter. Sjukdomens komplexa behandling kräver att en ledares främsta arbetsuppgifter bör vara att behandla CF-patienter och att leda ett center. Centraledarna bör ägna en stor del av arbetsveckan åt CF-vården.

3.1.1 Vilket ansvar har en centraledare?

En centraledares ansvar är att:

- föra patienternas talan,
- hålla sig informerad om evidensbaserade optimala behandlingsmetoder och pågående internationell forskning,
- leda ett multidisciplinärt team och delta i vanliga veckomöten med personalen för att se över patienternas hälsotillstånd samt diskutera alla frågor som har med driften av ett center att göra,
- granska resultat och rutiner vid ett center och medverka i en nationell databas,
- säkerställa att ett centers resultat följs upp och att lämpliga processförändringar införs efter behov,
- upprätta nätverk, på ett center eller närliggande sjukhus, av specialister på icke-lungrelaterade CF-komplikationer till exempel inom obstetrik och gynekologi, fertilitetsproblem, reumatologi, gastroenterologi, etc. som beskrivs ovan,
- säkra tillräckliga resurser för öppenvård och sjukhusvård för patienter på ett center och planera för framtida vårdbehov,
- säkra pålitlig kommunikation med alla patienter och anhöriga, inklusive äldre patienter, och använda feedback som ges på ett centers vård,
- ta initiativ till forskning med lokala kollegor och vara en länk för bidrag till multicenterstudier inom eller utom landet,
- utveckla ett lokalt utbildningsprogram för att utbilda framtida CF-läkare och se till att kunskaperna hos teammedlemmarna är uppdaterade genom deltagande i nationella och internationella möten samt uppdatera kunskaperna hos personal på sjukhus med delat vårdansvar.

3.2 Vad krävs av en CF-specialist?

En centraledare bör samarbeta med minst en överläkare som kan dela det kliniska ansvaret och erbjuda expertis när ledaren är borta samt delta i CF-relaterad forskning. Han/hon bör ha huvudsakligt intresse för lungmedicin eller gastroenterologi och godkänd utbildning i CF-medicin. En CF-specialist bör ägna minst en tredjedel av sin arbetstid åt ett CF-center. En specialist bör ha kunskap om de evidensbaserade optimala behandlingsmetoderna och pågående internationell forskning.

3.3 Vad krävs av en specialistsjuksköterska?

Specialistsjuksköterskor inom CF har ansvar gentemot patienterna, de anhöriga och vårdpersonal som är delaktig i patientvården. Deras fokus bör ligga på vård av CF-patienter och de bör ägna all, eller nästan all, sin arbetstid åt ett center.

3.3.1 Vilket ansvar har specialistsjuksköterskor?

Specialistsjuksköterskornas ansvar är att:

- föra patienternas talan,
- ha kunskap om gällande behandlingsmetoder,
- upprätthålla och lära ut kliniska kompetenser och metoder,
- fortbilda sig,
- ge stöd och råd,
- utbilda och forska,
- sköta förbindelser med patient och anhöriga.

Den arbetstid som läggs på var och en av dessa uppgifter samt vilken utbildning som krävs kan skilja sig mellan olika center och länder. Rollen som specialistsjuksköterska bör utvecklas för att tillgodose behov hos patienter på orten.

Specialistsjuksköterskorna bör finnas med vid avgörande tillfällen i patienters och anhörigas liv: när diagnosen ställs, vid planeringen av övergång från pediatrik till vuxenvård, i en första diskussion om lungtransplantation samt i palliativ vård. De bör ge stöd och informera om fertilitet och graviditet och följa upp en sekundär diagnos (till exempel CF-relaterad diabetes).

Cystisk fibros är en krävande sjukdom att hantera för både patient och CF-team. En viktig roll som specialistsjuksköterska är att företräda patient och anhöriga. Patientens välmående och tillfredsställelse är i fokus i sjuksköterskans vård och att hela tiden tillvarata patientens intressen är ett sätt att uppnå detta.

Specialistsjuksköterskorna är aktivt involverade i att fatta beslut om behandling och observation. Utöver praktiskt stöd bistår de med intravenös behandling och enteral sondmatning och är ansvariga för att patienternas behandling individanpassas. Specialistsjuksköterskorna samordnar vården mellan patient och anhöriga, samhällstjänster och sjukhus, både praktiskt och genom att ge stöd och råd. Detta uppnås genom rollen som utbildare, stadigivande vårdgivare och lyssnare¹⁰.

3.4 Vad krävs av en sjukgymnast?

En sjukgymnast på CF-centret bör vara involverad i patientutvärdering, att ge råd om andningsgymnastik, kvalitetssäkring och fortbildning¹¹. De bör utveckla ett individanpassat, rimligt, optimalt, effektivt och verksamt träningsprogram tillsammans med patient och anhöriga. Programmet bör ta hänsyn till alla relevanta fysiska och psykosociala faktorer. Modern CF-sjukgymnastik är först och främst förebyggande och måste göras till en del av patientens dagliga rutin¹². Därför måste sjukgymnastik alltid utföras på ett sätt som möjliggör framtida samarbete och som uppmuntrar följsamhet.

En sjukgymnast på ett center bör utvärdera patienterna mellan varje och var tredje månad eller vid varje öppenvårdsbesök genom att:

- 1) utföra och tolka resultat av lungfunktionstest, respiratoriska symtom och tecken samt utmattningsskapacitet,
- 2) se över karaktär och volym på sputumprov samt grad av dyspné,
- 3) bedöma hållning, bröstkorgens rörelse, muskelstyrka och uthållighet,
- 4) utreda behandlingskvalitet och patientens följsamhet. Fullständig behandlingssession och bedömning av fysisk kapacitet enligt standard bör utföras som en del av en årskontroll. Fullständiga behandlingar kan även ges på en klinik eller under hembesök. Sjukgymnastikprogrammet bör kontinuerligt anpassas efterhand som ålder, behov och omständigheter förändras. Detta kan vara en hjälp för att se till att patienten följer programmet på bästa sätt.

3.4.1 Vilket ansvar har en sjukgymnast?

En sjukgymnast på ett CF-center har en viktig roll i samband med:

1. Inhalationsbehandling:
 - a. att välja lämplig(a) inhalationsutrustning(ar),
 - b. att utbilda patient och anhöriga i hur man använder dessa optimalt,
 - c. att hantera, rengöra och bedöma behov av service och utbyte av apparat.
2. Luftrörsvidgande behandling:
 - a. att välja inhalationsteknik(er),
 - b. att utbilda patient och vårdare i bästa sätt att använda teknikerna.
3. Gymnastik och träning:
 - a. att förse patient och anhöriga med lämpliga och stimulerande gymnastik- och träningsprogram.
4. Utbildning:
 - a. att förbättra och aktualisera patienters, anhörigas och lokalt involverade sjukgymnasters kunskaper om CF och dess behandling.

3.5 Vad krävs av en dietist/nutritionist?

Dietister/nutritionister på ett center har ansvar för att råda och utbilda patienter och vårdpersonal i principerna för att hantera näringsintag vid CF. Principerna innefattar något eller allt av följande: näringsbehov och tillgodoseende av detta vid olika stadier av hälsotillstånd och sjukdom, behandling med pankreasenzymersättning, vitaminbehandling, bedömning av näringsstatus och CF-relaterad diabetes.

Åldersspecifika och individuella råd, näringsåtgärder och individanpassade vårdplaner för näringsstatus och klinisk status bör utarbetas. Råd bör ges vid rätt tid och ha stöd i lämplig litteratur och lämpliga hjälpmedel. Detta är en pågående och föränderlig process och när patienten blir äldre är det en dietists roll att se till att patienten utvecklar självförståelse och egenvård.

En dietist bör även förse både ineliggande patienter och öppenvårdspatienter med råd för att garantera vårdkontinuitet, annars krävs god kommunikation för att förhindra att detaljer i behandlingen blir förbisedda.

Kliniska dietistmetoder bör vara evidensbaserade och avspegla aktuell forskning, gällande kliniska föreskrifter och överenskomna riktlinjer. En specialistdietist inom CF bör delta i mångprofessionell granskning och forskning och vara en resurs inom näringslära för praktik, utbildning och utveckling samt ett stöd för andra som arbetar inom CF-vård. En dietist på ett CF-center bör överblicka patientens näringsintag och regelbundet bedöma alla näringsaspekter samt se över gastrointestinal status^{13,14}. Hur ofta och vilken slags bedömning som görs varierar efter ålder.

En regelrätt dietistbedömning som kombinerar matdagbok och dietistisk intervju bör genomföras minst en gång om året. Denna bör innefatta: granskning av näringsintag, enzymintag inklusive dosering, tidsintervall, skötselmetod och kunskap om justering av dos i förhållande till fettinnehåll i måltider, tarmrörlighet, avföringsfrekvens, symptom/perioder med distalt intestinalt obstruktionssyndrom och förstoppning, tillskottsbehandling, vitamintillskott, mineraltillskott, oral och enteral tillskottsersättning, ört- och alternativbehandling, granskning av diabetesbehandling eller glukosstatus, närvaro eller frånvaro av leversjukdom, förändringar i näringsstatus över tid, kroppsuppfattning och mönster av stort ätbeteende, osteoporos och dess behandling. För vuxna kvinnor är detta också tillfälle att informera om behov av näringsråd vid planering av graviditet¹⁵.

Antropometriska mätningar: vid varje klinikbesök bör exakta mått av vikt (i kilogram), längd (i meter) och huvudomfång (i centimeter) hos spädbarn tas. Värdena bör journalantecknas för sekventiell bedömning av längd och förändring i näringsstatus och för att kunna jämföra med referensvärden¹⁶. Värdena bör skrivas in antingen som percentiler, som procent av normalvärde för åldern, som en standarddeviation (SD) eller som Z-poäng. Procentvikt i förhållande till längd och vikt och längd i förhållande till ålder används ofta för att uttrycka barns näringsstatus även om pålitligheten har ifrågasatts¹⁷. BMI-kurvan bör också användas för barn för att ge en mer exakt tolkning av näringsstatus, speciellt för kortväxta. Eftersom en del patienter kan drabbas av kyfos bör maxuppnådd längd användas för uträkning av BMI. BMI bör räknas ut vid varje klinikbesök för att möjliggöra sekventiell bedömning av näringsstatus.

Bedömning av pankreasfunktion och tarmabsorbering: hos patienter som har pankreasinsufficiens (PI) bör någon slags mätning av tillräcklig tarmabsorbering göras årligen eller oftare om det krävs. Plasmanivåer i de fettlösliga vitaminerna A, D och E bör mätas årligen, även bedömning av K-vitamin-status bör göras genom mätning av protrombintid. Lämplighet av enzymbehandling bör också bedömas. Detta innefattar kunskap om enzymintag, dosering, tidsintervall, skötselmetod och enzymtitrering i förhållande till fettinnehållet i måltider^{18,19}. Hos patienter med pankreasfunktion och CF-genotyper som är kända för att förknippas med pankreasinsufficiens²⁰ bör pankreasfunktion bedömas årligen genom fekalt pankreaselastas-test^{18,19}. För patienter med genotyper som förknippas med förlängd bibehållning av pankreasfunktion kan bedömning ske mer sällan.

Pubertal utveckling kan vara fördröjd hos CF-patienter¹⁵, varför bedömning av pubertalt stadium enligt standardmetod bör göras årligen från tio års ålder. Här bör även uppskattning av skelettåldern ingå för alla barn med hämmad tillväxt eller pubertal fördröjning.

Bentäthetsmätning och kroppskomposition bör bedömas med DXA (dual energy X-ray absorptiometry) -mätningar som bör ingå i en näringsbedömning av alla CF-patienter som är över tio år gamla¹⁶. För tillfället finns det ingen rådande konsensus om lämpliga intervall mellan DXA-mätningarna, men sekventiell information kommer sannolikt att underlätta framtida vårdplanering och bedömning av en framtida konsensus.

3.6 Vad krävs av en kurator?

Kuratorer bidrar med expertis på att hjälpa patienter och anhöriga med emotionella och praktiska behov, framförallt när det krävs extra stöd i svåra situationer, till exempel när diagnos ställs, när hälsan blir sämre, när det förekommer relationsproblem samt i situationer som uppstår kring transplantation och bortgång. En kurator måste ha förståelse för hur sjukdomen påverkar patienternas och de anhörigas liv både i vardagen och på lång sikt. De bör bygga en övergång mellan livet hemma och på sjukhuset genom att göra hembesök när det är möjligt och etablera kontakt med stöd på lokalnivå så att lokala tjänster finns till hands. De kan bidra till att ett CF-team kan bygga upp ett holistiskt synsätt på patientens liv. Detta kan innefatta familjedynamik, frågor om utbildnings- och yrkesval, relationer och andra psykosociala frågor. Kuratorerna kan hjälpa anhöriga att klara av situationer mer effektivt genom att bedöma deras praktiska behov och sedan förse dem med olika tjänster för att tillgodose behoven. De har praktiska kunskaper om komplexa system av förmåner och bidrag och kan föra patienternas talan och samarbeta med andra verksamheter. Väsentligt känslomässigt stöd ges i samband med relationssvårigheter och för att minska känslan av ökad isolering i samband med försämrad hälsa. CF-patienter oavsett ålder och deras anhöriga blir lätt känsliga för psykologisk stress och sociala problem som kan verka oöverkomliga. En kurator har specialistkunskap som kompletterar en psykologs, de arbetar nära patient och anhöriga eller partner för att lösa, eller åtminstone minska problemen.

CF-kuratorer bör ha en arbetslivserfarenhet på minst tre år efter sin utbildning eftersom de bör kunna fatta professionella beslut. Det är även viktigt att de har erfarenhet av att arbeta med både barn och vuxna och kan ta med denna kunskap till ett CF-team. En kurator bör ha god kunskap om social, i motsats till medicinsk, modell så att den kliniska vården blir balanserad och holistisk. Journalerna bör följa varje lands föreskrivna riktlinjer med sammanfattning av varje journalsamling. Standardbedömningsformulär bör användas för att specificera varje patients behov och vara ett stöd för att upprätta en vårdplan.

Kuratorernas fortbildning bör innefatta utbildning om ny lagstiftning som påverkar yrkesrollen samt fortsatt utbildning om CF-komplikationer.

3.7 Vad krävs av en psykolog?

CF-patienter och deras anhöriga är känsliga för en rad psykologiska svårigheter²¹. Sjukdomstillstånd och dess behandling inverkar på barns, ungdomars och vuxnas förmåga att hantera vanliga utvecklingsstadier och särskilda händelser i livet. När sjukdomstillstånd utvecklas kan fysisk försämring ytterligare påverka psykiskt välmående och livskvalitet (QoL). För att en psykologroll ska bli effektiv rekommenderas att en tjänst inte är mindre än 50 % av arbetstiden.

3.7.1 Vilket väsentligt ansvar har en psykolog?

Psykologerna på CF-centret måste vara legitimerade. De måste ha grundlig förståelse för individuell psykologisk utveckling av familjerelationer och utvecklingsstadierna av CF.

Huvuduppgifter som de bör åta sig är:

- 1) bedömning av, och ingripande i, känslomässiga, beteendemässiga och psykologiska svårigheter genom att använda evidensbaserade behandlingar där det krävs och remittera vidare till andra verksamheter om nödvändigt,
- 2) fullständig bedömning efter diagnostisering, vid årskontroll och stöd, antingen genom ett samtal (föredras) och/eller genom att använda psykometriska test (som alltid innefattar QoL),
- 3) allt psykologarbete i ett CF-teams omgivning (till exempel som att driva parallella kliniker för patienter i öppenvård),
- 4) att delta aktivt i övergångsprogram, både till gymnasiet och vuxenvård,
- 5) att bedöma patienters och anhörigas psykologiska resurser och stödja ingripanden före och efter lungtransplantation.

3.7.2 Vilket önskvärt ansvar har en psykolog?

Tillsammans med andra yrkesgrupper bör psykologer när det är lämpligt ta en ledande roll i hantering av patienter med dålig följsamhet och ge råd om och delta i tillämpning av evidensbaserade synsätt som till exempel KBT-tekniker för att hantera ingreppsrelaterad rädsla²² och ätbeteendeproblem^{23,24}. Utöver detta bör ett centers psykolog bedöma psykologiska faktorer som är kopplade till kronisk smärta och effekter av isolering. En psykolog bör även bistå med råd och stöd för andra medlemmar i CF-teamet samt åta sig att inom ett team informera om de psykologiska effekter som är en följd av att leva med CF.

En psykolog har även ansvar att hjälpa och stödja ett CF-team under rutinvård och vid kriser (till exempel när en patient hastigt försämras och/eller avlider). Detta kan uppnås genom en kombination av formella och informella hjälp- och stödgrupper. Andra yrkesgrupper kan också vara involverade, till exempel sjuksköterskor eller kuratorer.

3.8 Vad krävs av en klinisk farmaceut?

Behandling av CF innefattar många mediciner²⁵. Läkemedelsbehandlingen innehåller ofta luftrörsvidgande läkemedel och antibiotika, vitamintillskott, pankreasenzymer samt insulin för patienter med diabetes. Intravenös antibiotika används rutinmässigt antingen på sjukhuset eller hemma för att behandla pulmonell exacerbation. En klinisk farmaceut bör ge råd om och övervaka potentiella och faktiska medicinpåverkningar i komplexa läkemedelskombinationer.

Inhalationssmediciner: för de flesta inhalationssmediciner är ingen optimal inhalationskombination känd. Det är en klinisk farmaceuts uppgift att tillsammans med andra i teamet (CF-specialisten, sjukgymnaster, specialistsjuksköterskor) komma fram till vilka kombinationer av inhalationsapparater som är lämpligast och vilka mediciner som med säkerhet kan kombineras och administreras.

Intravenös antibiotika: antibiotika med snäv terapeutisk marginal, såsom aminoglykosider, doseras både utifrån kroppsvikt och förväntad renalclearance, men dosen och doseringsintervallen måste individanpassas för maximal medicinsk fördel och minimal förgiftning. Detta görs genom att mäta läkemedelskoncentration och använda mjukvara för

farmakokinetisk analys. Det är en klinisk farmaceuts uppgift att tolka farmakokinetisk information och att beräkna, och råda om, optimal dosering. Med intravenösa antibiotikabehandlingsprogram som utförs i hemmet är det viktigt att intravenös medicin förbereds under aseptiska förhållanden. En del intravenösa mediciner kan, om stabiliteten tillåter, förberedas och dispenserar upp till en vecka av ett apotek som har lämpliga verktyg och erfarenhet.

Oral medicin: patienter måste dagligen ta ett stort antal mediciner. En klinisk farmaceut kan ge råd om kombinationer av olika mediciner som kan minska antalet recept. Där enteral näringssond förekommer kan en klinisk farmaceut ge råd om hur denna kan användas som en metod för att ta mediciner. En klinisk farmaceut bör ge råd om medicinernas påverkan på varandra, potentiella behandlingsbiverkningar, medicin- och näringsämnespåverkan och om alternativa, mindre kostsamma behandlingar om det finns.

Patientutbildning: patienterna är ansvariga för att ta rätt doser av utskrivet läkemedel i rätt tid och ordning. CF-patienter har vanligtvis väldigt komplicerade medicinkombinationer. En klinisk farmaceut kan bistå med att informera patienter om rätt beredning och inhalation av mediciner, och varför det är bäst att ta dem i en viss ordning.

3.9 Vad krävs av en klinisk mikrobiologispecialist?

3.9.1 Mikrobiella patogener i samband med CF

Bakteriella lunginfektioner står för den största delen av sjukligheten och dödligheten hos CF-patienter²⁶⁻²⁹. Lungbakterier kan också orsaka akut exacerbation. En del patienter utvecklar allergisk bronkopulmonell aspergillos (ABPA). Polymikrobiella infektioner förekommer ofta hos lungsjuka Cf-patienter. Infektioners mikrobiologi är ofta en annan än den i liknande infektioner hos patienter utan CF och fenotyper hos en angripande bakterie är ofta atypiska.

De vanligaste bakterierna som isoleras är *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*-komplex inklusive flera besläktade genomovar, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Pandorea apista* och icke-tuberkulösa mykobakterier (NTM). Mer välkända respiratoriska patogener som *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* och *Moraxella catarrhalis* är mindre vanliga men kan spela en viktig roll i samband med patogenerna. Emellanåt kan patienter bli kroniskt koloniserade av arter av Enterobacteriaceae. *Aspergillus fumigatus* och *Candida albicans* isoleras ofta från CF-sputum. Den förra kan resultera i ABPA medan den senare sällan, om någonsin, orsakar sjukdom.

Frekvent antibiotikaanvändning hos CF-patienter främjar utveckling av antimikrobiell resistens. Resistenta patogener kan kräva mottaglighetstest för ovanlig antibiotika och/eller synergitest. Det finns för närvarande inget bevis på att synergitest är kliniskt användbart eller att det finns något samband mellan överkänslighet för antibiotika in vitro och i kliniskt svar³⁰. Omfattande användning av nebuliserad antibiotika i behandlingen innebär att vanliga brytpunkter (känslig – intermediärt känslig – resistent) inte gäller och kan vara missvisande i CF-bakteriologin. Kronisk *P.aeruginosa*-infektion innebär att bakterier växer i biofilm och att de praktiskt taget aldrig utrotas. Syftet med behandlingen är därför att undertrycka kroniska bakterier, en strategi som vanligtvis inte används i andra patientgrupper. Intensiv och tidig antibiotikabehandling används effektivt i många länder för att utrota initial och/eller periodiskt återkommande *P.aeruginosa*-kolonisation inom alla åldersgrupper. Vissa bakteriearter kan korssmitta mellan patienter på CF-center eller under sociala aktiviteter (till exempel läger och träningspass).

3.9.2 Vilka problem kan uppstå i laboratorium?

Mikrobiologin hos CF-patienter är komplicerad och kräver specialistkunskaper och erfarenhet som endast kan fås genom samarbete med stora CF-center. Problem som kan uppstå i laboratorium är följande:

- a) att typiska CF-bakterier eller svamp inte känns igen som patogener (till exempel *B.cepacia* komplexet, *Aspergillus*-arter),
- b) att CF-bakterier feldiagnostiseras pga. atypiskt fenotypiskt utseende (till exempel mukoid *P.aeruginosa*),
- c) att ingen annan mykobakterie än *M. tuberculosis* undersöks,
- d) att förlängt mottaglighetstest som innefattar antibiotika som inte används ofta inom andra patientgrupper inte utförs,
- e) att typning av CF-bakterier för att upptäcka problem med korssmitta inte kan utföras och att det inte finns samarbete med ett referenslaboratorium som kan utföra sådan typning,
- f) ofta förekommande och upprepad administration av potentiellt giftig antibiotika,
- g) att man inte kan se olika farmakokinetik i en stor del av antibiotikan hos CF-patienter och behovet av att övervaka antibiotikakoncentrationen hos enskilda patienter,
- h) att vissa CF-patienter blir koloniserade eller infekterade med *P.aeruginosa* eller andra gramnegativa bakterier under längre perioder. Den kliniska skillnaden mellan kolonisation och infektion kan kräva mätning av specifika antikroppar,
- i) på liknande sätt kräver diagnostisering och observation av ABPA mätning av antikroppar. Dessa problem och möjligheter är inte allmänt kända utanför CF-laboratorier. Om ett vanligt laboratorium identifierar en viktig patogen som *B.cepacia*-komplexet i samband med delat vårdansvar MÅSTE identifikation bekräftas av ett CF-mikrobiologilaboratorium.

3.9.3 Vilket samarbete bör CF-läkare och kliniska mikrobiologer ha?

Komplicerad mikrobiologi kräver att selektiva medier för ovanliga patogener används samt specialistkunskaper om följande:

- a) profylaktiska åtgärder, inklusive förhindrande av korssmitta,
- b) antibiotikabehandling inklusive kombinationer, synergitest etc.,
- c) biofilminfektioner och infektioners kronicitet,
- d) biverkningar av antibiotika.

Specialistkunskaper som de ovan nämnda kan endast tillägnas genom ett nära och långvarigt samarbete med en engagerad klinisk mikrobiolog och läkare på CF-center. Enskilda patienter samt profylaktiska, diagnostiska och terapeutiska problem bör diskuteras regelbundet.

4. Vilka rutiner bör finnas för CF-vården?

4.1 Vilka rutiner bör finnas för öppenvårdspatienter?

Patienter bör besöka centret mellan varje och var tredje månad, helst varje månad. För nydiagnostiserade spädbarn och allvarligt sjuka patienter bör besöken vara oftare. För

patienter med milda fenotyper eller atypisk CF kan besöken vara färre, mellan var tredje och var sjätte månad.

Besök för öppenvårdspatienter bör vara på en mottagning på ett sjukhus. Både CF-läkare och sjuksköterska bör träffa patienten och alla övriga medlemmar i ett CF-team bör finnas tillgängliga. Andra specialister kan också träffa patienten enligt överenskommelser på lokal ort. Varje besök bör innehålla en rutinundersökning: vikt, mätning av pulsoximetri, åldersanpassad lungfunktionsundersökning och odling från sputum eller upphostningsprov. Längd, och hos yngre barn även huvudomfång, bör mätas hos alla barn och antecknas på percentiltabeller. Medicinering bör ses över och ändringar i behandlingen bör diskuteras fullt ut med patient/ anhöriga och vidarebefordras till hemortsläkare. Tillräcklig tid bör avsättas för varje patient.

Öppenvårdsbesök för patienter med *B.cepacia*-komplexet eller MRSA-infektion bör äga rum på en annan dag, vid slutet av dagen eller på en annan plats än vid andra patienters besök. Separat mottagning för patienter med och utan kronisk *P.aeruginosa*-infektion bör övervägas och är numer regel på många CF-center.

Vid behov bör ett center ha möjlighet att ordna inläggning eller intravenös hembehandling som kan börja inom 24-48 timmar. I det senare fallet bör en första antibiotikados ges under medicinsk uppsikt och alla aspekter av hembehandlingen bör uppnå tidigare överenskomna kriterier. Ibland ges intravenösa antibiotikakurer på sjukhuset under ett par dagar för att sedan fortsätta i hemmet. Detta gör det lättare att tidigt observera medicinnivåer i blodet samt eventuella biverkningar.

Patienter bör ha tillgång till ett CF-center dygnet runt, antingen via telefon eller direktkontakt för akutsituationer eller konsultation. För rutinfrågor via telefon rekommenderas att det finns avsatt tid varje dag då patienter kan få prata med specialistläkare eller sjuksköterska.

4.2 Vilka rutiner bör finnas för inneliggande patienter?

Ett CF-center måste ha tillräckligt med sängplatser tillgängliga dygnet runt för att möjliggöra akutinläggning. Varje center bör ha tydliga regler för infektionskontroll. Sängplatserna bör vara i enkelrum, främst för att undvika korssmitta och rummen bör ha eget badrum med toalett. Möjlighet till handtvätt med handsprit måste finnas för varje patient. Patienter med *B.cepacia*-komplexet eller MRSA-infektion måste ha enskilda sängplatser på en separat avdelning. På grund av varierande styrka på olika *B.cepacia*-komplex-genomovar måste alla patienter med infektionen separeras från varandra, dvs. det får inte förekomma någon kontakt mellan de patienterna på sjukhuset. De bör också avrådas från att umgås utanför sjukhuset.

Enskilda rum för varje patient är även nödvändigt för att förstärka följsamhet i sjukgymnastik och i antibiotikainhalation. Åtföljande bedömning och behandling från vårdpersonal (till exempel sjukgymnaster, dietister, kuratorer etc.) bör finnas tillgänglig. Bedömning av hyperglykemi och nattlig oxygensaturation bör utföras vid varje inläggning för smittsam exacerbation. Minst en gång i veckan bör sputumprover odlas och spirometri dokumenteras. Minst två gånger om dagen bör patienterna få sjukgymnastikbehandling som innefattar slemmobilisering. Lokaler för övervakad fysisk aktivitet med pulsoximetri och extra syrgas på plats bör finnas. Tydliga rutiner bör finnas för följande: dosering och administration av antibiotika (inklusive mätning av serumnivåer för antibiotika), näring genom nasogastrisk sond eller gastrostomi, behandling av pneumothorax, hantering av

hemoptys inklusive embolisering av bronkialartärer, diagnostisering och behandling av ABPA och CF-relaterad diabetes.

Alla medlemmar i ett CF-team bör minst en gång i veckan tillsammans med vårdpersonal på avdelningen diskutera både inläggande patienter och de patienter som får hembehandling.

4.3 Vad innebär delat vårdansvar?

En del patienter och anhöriga varken kan eller vill resa långa avstånd för rutinbehandlingar. Därför har metoden med att ett CF-center delar vårdansvar för patienter tillsammans med vårdpersonal på hemortssjukhuset etablerats.

Överenskomna metoder för delat vårdansvar behövs som svar på krav från patienter och föräldrar, men metoderna får inte innebära suboptimal vård. Det finns inte utrymme för läkare som arbetar enskilt och endast har ett fåtal CF-patienter. En CF-satellitenhet som har ett nära samarbete med ett CF-center bör ha minst tjugo patienter och stöd från dietist, sjukgymnast och sjuksköterska med intresse för CF. CF-patienter på en satellitenhet bör besöka CF-center och bör inte inkluderas i allmänna lungmedicinska öppenvårdsbesök för pediatrik- eller vuxenpatienter. Grundläggande vård på en satellitenhet bör vara likställd med den som förekommer på ett center. Endast under speciella omständigheter bör ett CF-center gå med på att dela vårdansvaret med en läkare med endast ett fåtal patienter.

Kontakt med ett center kan ske antingen genom att ett centerteam besöker en satellitenhet eller genom att patienten regelbundet besöker ett CF-center eller båda två, minst en, helst två gånger per år. Ett centerteam bör utföra årskontroll och en centraledare bör ha det yttersta ansvaret för vården.

Delat vårdansvar lämpar sig bättre för barn än för vuxna patienter. Detta eftersom vuxna patienter troligtvis har mer komplexa sjukdomar som kräver råd från andra specialister som är experter på CF-relaterade problem inom sina områden, till exempel obstetrik och gynekologi eller diabetes. Därför får vuxna bättre vård från personal på ett CF-center.

4.4 Hur bör övergången från pediatrik vård till vuxenvård gå till?

Det bör finnas ett system för att se till att övergången från pediatrik vård till vuxenvård på centret är en sammanhängande process. Ålder för övergång till vuxenklirik är 16-18 år, men den bör vara flexibel och återspegla patientens sociala mognad och hälsotillstånd. Det måste finnas ett nära samarbete mellan pediatrik- och vuxenenheter som innefattar utveckling av behandlingsriktlinjer för att garantera livslång vårdkontinuitet³¹⁻³².

Samarbete mellan pediatrik- och vuxenheten är en grund för en framgångsrik övergång. Därför bör samarbetet fokusera på vårdkontinuitet som förenklas genom att anta samma diagnostiserings- och behandlingssystem som är utformade för specifika åldersgrupper. Riktlinjer för infektionskontroll bör vara överenskomna mellan båda enheterna för att undvika att patienter och föräldrar oroar sig över behandlingen efter övergången. Det finns många olika modeller för övergång men ingen har visat sig vara optimal. Det rekommenderas dock att medlemmar från vuxenhetens vårdteam har ett nära samarbete med sina kollegor på pediatrikenhetens team och om möjligt har fått bedöma patient och föräldrar innan vården överlämnas. Personal från vuxenkliniken bör ge en introduktion innan övergången sker. Skillnader i organisation, diagnostisering och behandling mellan pediatrik- och vuxenheten bör tydligt dokumenteras och vidarebefordras till pediatrikpatienten innan övergången.

Eftersom alla medlemmar i ett CF-team kan påverka övergångsprocessen bör alla områden som kan kopplas till pediatrikenheten vid övergången lämna en skriftlig rapport om patienten. Första dagen på vuxenenheten måste CF-specialisten avsätta tid för att välkomna patienten.

4.5 Hur bör en årskontroll gå till?

Det har sedan länge stått klart att ”behandlingens framgång beror på en fullständig bedömning av patient och fortsatta försök att erhålla normal kroppsfunction och behålla denna”³³. En omfattande bedömning bör göras av nyligen remitterade patienter och upprepas årligen³⁴.

En årskontroll bör innehålla följande:

- 1) redogörelse för alla kliniska händelser och händelser i livet som skett sedan patientens senaste årskontroll. (Immuniseringsstatus bör fastställas vid första kontrollen. Föräldrar bör rådas att låta barnen få alla nationella rutinvaccinationer samt årlig influensavaccinering),
- 2) fullständig klinisk undersökning som innefattar registrering av barnens längd och vikt på tillväxtdiagram. Hos yngre barn mäts även huvudomfång,
- 3) bedömning av andningsgymnastik, på vilket sätt och hur ofta sjukgymnastik utförs, och luftrörsmedicin användning (till exempel bronkodilatorer, rhDNase och nebuliserad antibiotika) av en CF-specialiserad sjukgymnast. Tillfälle att undersöka nebulisatorutrustningens funktion och renhet. Reversibilitetstest utförs för patienter med luftvägsobstruktion. En del center genomför också årligt konditionstest,
- 4) spirometriundersökning för patienter som är över fem år, som för ungdomar och vuxna också bör innehålla lungvolymmätning. Yngre barn utför allt oftare spirometriundersökningar utan problem,
- 5) näringsbedömning av en CF-dietist som innefattar diskussioner om:
 - a) nuvarande diet,
 - b) lämplighet för och kunskap om ersättningsbehandling med pankreaszymer, energi och vitamintillskott,
 - c) orala näringstillskott och enteral sondmatning (där så behövs),
 - d) viktprofil och förändring i nutritionsstatus över tid,
- 6) möte med ett centers kurator och/eller psykolog om det krävs,
- 7) blodprover för att undersöka följande: fullständig blodstatus och differentialräkning, järnstatus, vanliga inflammatoriska markörer (d.v.s. EVF, CRP, IgG), serumelektrolyter inklusive natrium, klorid, bikarbonat, kalcium och magnesiumnivåer, glukos, njur- och leverfunktion, nivåer för de fettlösliga vitaminerna A, D och E, protrombintid, IgE, Aspergillus-antikroppar (RAST eller hudtest och precipitiner), *P.aeruginosa*-antikroppar (om de förekommer),
- 8) provtagning: pankreaselastas-test (endast för patienter med pankreasfunktion), fekal fettmikroskopi om det finns belägg för näringsproblem och/eller malabsorption, lungröntgen och leverultraljud, sputum eller hals/upphostningsprov bör också utföras,
- 9) oralt glukostoleranstest för patienter över tio år med pankreasinsufficiens som inte har diabetes,
- 10) Övervakning av bentäthet genom DXA-mätning.

4.6 Vad bör göras för patienter som är nya på ett CF-center?

- 1) upprepa svetttest,

- 2) utför genotypning om det inte redan gjorts,
- 3) fastställ pankreasinsufficiens, även om patienten redan tar pankreasenzymer,
- 4) förse patienten med centrets litteratur och introducera dem för medlemmarna i CF-teamet.

4.7 Lungfunktionstest

Lungfunktion är ett viktigt mått för att kunna mäta sjukdomsgrad och prognos för CF. Spirometri bör mätas vid varje mottagningsbesök. Detta innefattar FVC (forcerad vitalkapacitet), FEV₁ (forcerad expiratorisk volym under första sekunden), FEF max (maximalt forcerade expiratoriska flödet), FEF₂₅₋₇₅ (forcerat expiratoriskt flöde mellan 25 % och 75 % av vitalkapacitet). FEV₁ har visat sig vara den starkaste kliniska förutsägningen av mortalitet³⁶ och har varit den främsta resultatmätningen i många kliniska studier³⁵. Andra mätningar av lungfunktion bör finnas tillgängliga om det kliniska tillståndet kräver det. Lungfunktionsvariabler uttrycks ofta i procent av förväntat värde, det räknas ut genom att använda regressionskvationer som hämtas från en referensbefolkning. Ett antal olika referenskvationer används. Det har dock visat sig att hos CF-patienter kan valet av referenskvation ge kliniskt viktiga skillnader i FEV₁³⁷. Ett stort antal referenskvationer för spirometri som inkluderar barn används för närvarande i Europa³⁸⁻⁴⁰. Sjukdomsgrad och sänkning av värdet kan avspegla valet av referenskvation³⁷. Sänkning av det förväntade procentvärdet men inte av det absoluta värdet kan ses hos ungdomar där förväntade värden ändrades från pediatrikvärden till vuxenvärden.

Lungfunktionstestets roll under spädbarnstiden och i tidig ålder är oklar. Ett flertal undersökningar har visat på förändringar i lungvolym och maximala flöden som tyder på tidig obstruktion i de små luftvägarna. Dock förhindrar brist på standardiserad utrustning och teknik för närvarande att sådana mätningar används rutinmässigt^{41,42}.

Korssmitta från lungfunktionslaboratoriets utrustning har länge varit ett orosmoment. När en patient utför en forcerad expiratorisk manöver frigörs droppar av saliv, som kan innehålla bakterier och virus, i luften. Det rekommenderas därför att lungfunktion testas i ett stort, ventilerat rum med filter och att man använder metoder för att minska korssmitta⁴³ och även skiljer på patienter med olika bakterier.

4.8 Hur bör en pediatrikpatient som är nydiagnostiserad med CF behandlas?

De flesta patienter med CF diagnostiseras innan ett års ålder. Inom 24 timmar efter att diagnos bekräftats bör den CF-läkare som kommer att vara ansvarig för den kliniska behandlingen träffa patient och föräldrar. En detaljerad förklaring av diagnosen bör ges när båda föräldrarna närvarande. Den förbättrade prognosen, framtidsutsikter för ny behandling och behovet av långsiktig uppföljning bör betonas. Det bör betonas att det kliniska teamet åtar sig långsiktig vård och klargöras att det finns möjlighet till rådgivning dygnet runt. Kontaktuppgifter till teammedlemmarna bör delas ut. Patienter behöver utvärderas för sjukdomsgrad, komplikationer och behandlingsprogram. Utbildningen om CF för anhöriga till ett nydiagnostiserat spädbarn, eller för patient och anhöriga om diagnosen fås i senare ålder, måste påbörjas⁴⁴. Detta kan göras när patienterna är inlagda och under ledning av CF-läkare och CF-specialistsjuksköterska eller i hemmet där center har möjlighet till detta.

Den första bedömningen bör innehålla en komplett bakgrundshistoria och undersökning, näringsbedömning och SaO₂-mätning. Lungfunktionstest bör utföras för patienter efter fem till sex års ålder eller vid en yngre ålder när det är möjligt. System för lungfunktionstest för

spädbarn kan användas där det finns tillgängligt. Arteriella blodgaser bör övervägas hos patienter med uppvisad lungsjukdom och även lungröntgen och skanning med högresolutionerad datortomografi (high-resolution computed tomography, HRCT) där det krävs. Sputumprover eller upphostningsprov bör tas. Inducerat sputum eller bronkoskopi med bronkoalveolärt lavage (BAL) kan utföras på en del center hos barn som inte expektorera. Blodprover bör innefatta följande: biokemiska markörer som innefattar serumelektrolyter, lever- och njurfunktion, albumin, fullständig blodstatus, koagulationstester (PK och APTT) och serumnivåer av de fettlösliga vitaminerna A, D och E. Akutfasreaktanter som EVF, CRP eller IgG-nivåer kan användas för att bedöma inflammationsgrad. Bedömning av pankreasfunktion bör ske genom fekalt pankreaselastas-test och förekomst av intestinal malabsorption bör bedömas genom en av de semikvantitativa mätningarna av fett i feces eller gärna genom en tredagars analys av fett i feces om det finns möjlighet.

Utbildningsprogrammet bör inledas med en detaljerad diskussion om sjukdomen inklusive dess patofysiologi, organpåverkan, komplikationer, syfte med behandlingen, genetik och prognos för mortalitet och överlevnad. Det är viktigt att reda ut missförstånd om sjukdomen och att ta upp särskilda frågor. Det bör också hållas specifika möten med barnet när det är gammalt nog. Utbildningen bör underlättas med hjälp av visuella hjälpmedel och broschyrer. Adresser till internetsidor med bra information om sjukdomen bör ges till patienter och anhöriga för ytterligare läsning med försäkring om att teamet är villigt att besvara alla frågor. Det är viktigt att betona teamets tillgänglighet, därför bör telefonnummer för daglig kontakt och nödsituationer lämnas ut. Behandlingsstrategin bör presenteras på ett optimalt sätt med betoning på framgången med att förebygga eller åtminstone fördröja komplikationer. Nuvarande situation inom insatsen i världsforskningen och dess framtida riktning bör diskuteras för att på ett realistiskt sätt höja motivation och hopp. Hela familjen kan behöva utvärderas av kurator och psykolog och speciellt stöd bör ges om det är nödvändigt. En öppen diskussion inom familjen och med CF-teamet om att leva med CF bör uppmuntras. Syskon bör svettestas (genotypning av syskon medför viktiga, etiska problem d.v.s. de ska ha rätt att tala om huruvida de vill veta anlagsstatus när de är äldre och mer ansvarsfulla). Anhöriga till CF-patienter bör erbjudas remittering till genetisk rådgivning och screening.

Behandlingsprogram bör planeras och påbörjas omedelbart efter den första bedömningen. Det bör innefatta ersättning med pankreasenzym och tillskott av fettlösliga vitaminer för patienter med pankreasinsufficiens samt korrigerande av eventuella näringsbrister. Om patienten har tecken på lungproblem (produktiv hosta, tachypné, hyperinflation av lungorna, låga saturationer etc.), berättigar det ofta till användning av intravenös antibiotika. Behandling med beta-agonister, antibiotika, mucolytika och kortikosteroider kan användas under en begränsad tidsperiod eller fortsätta om det är lämpligt. Patienter bör ha sin egen inhalationsmedicin och de och/eller deras anhöriga bör veta hur den används. Utöver detta bör sjukgymnastiktekniker som är lämpliga för patientens ålder läras ut och tekniken bör ses över innan föräldrarna tar över ansvaret för behandlingen. Centrets sjukgymnast bör, om det är nödvändigt, kontakta en sjukgymnast som finns närmare patientens hem för att behandlingen ska kunna fortsätta efter utskrivning från sjukhuset.

4.9 Hur bör nydiagnostiserade vuxenpatienter eller patienter med atypisk CF behandlas?

Patienter som diagnostiseras i vuxen ålder har vanligtvis en mildare sjukdomstyp med bibehållen pankreasfunktion. Vuxna har ofta haft symtom i många år och varit oroliga på grund av bristen på en diagnos och behandling. CF-diagnosen kan väcka chockartade känslor

eftersom den associeras med en för tidig död. Missförstånd bör redas ut och speciella orosmoment bör diskuteras. Patienten bör få en detaljerad syn på CF, och prognosen bör diskuteras. Prognosen bör ta hänsyn till den sena diagnostiseringen som ofta associeras med en mildare sjukdomstyp. Den första bedömningen kan ofta göras som öppenvårdspatient och bör likna den bedömning som görs för pediatrikpatienter. Bedömningen bör innefatta mätning av serum IgE-nivåer, RAST och precipitiner för att testa för förekomst av ABPA (eller som baslinjemätning), en dokumentation av pankreasfunktion genom 72-timmars avföringsprov eller fekalt pankreaselastas-test och glukostoleranstest för patienter med känd pankreasinsufficiens. Fertilitetstest (spermaanalis) bör föreslås för män som från en fertilitetsklinik ännu inte fått en detaljerad förklaring till orsaken till infertiliteten eller information om vilka metoder som finns för att uppnå fertilitet.

4.10 Hur bör patienter med atypisk CF behandlas?

Diagnosen atypisk CF kan ges till vuxna med mild sjukdom som drabbar ett enda organ såsom medfödd dubbelsidig avsaknad av vas deferens (Congenital Bilateral Absence of the Vas Deferens, CBAVD), sinuit, näspolypos, diffus bronkiektasi, akut och återkommande eller kronisk pankreatit^{45,46}. Atypisk CF innebär inte samma börda av sjuklighet och dödlighet som den som associeras med den klassiska CF-diagnosen. Där endast en mutation i CFTR identifieras kan en omfattande analys av CFTR-genomen för att söka efter en andra mild mutation eller en polymorfism vara av akademiskt intresse men är troligtvis inte indikerat eftersom det sannolikt inte förändrar den kliniska vården.

Nästan 75 % av männen med CBAVD har åtminstone en spårbar vanlig mutation i CFTR⁴⁷. De bör erbjudas bärarscreening innan de genomgår tekniker för assisterad befruktning och det är lika viktigt att deras partner genomgår screening för mutation i CFTR.

Behandlingen av atypisk CF måste vara individanpassad. Det är viktigt att patienterna observeras noga för tidig utveckling av komplikationer och att de får rätt behandling i ett tidigt skede. Tills man vet mer om naturhistorien hos lungsjukdom hos patienter med atypisk CF (isolerat CF-kännetecken och ingen lungsjukdom till exempel CBAVD och pankreatit) bör dessa patienter undersökas var 6 -12 månad på ett CF-center och rapportera till centret om de utvecklar några nya respiratoriska eller gastrointestinala symtom.

5. Vilken roll bör andra specialister ha i CF-vården?

5.1 Gastroenterologi

Bedömning av exokrin pankreasfunktion: bedömningen av exokrin pankreasfunktion är en obligatorisk undersökning vid diagnostiseringsstillfället för att avgöra om patienten ska få ersättning med pankreasenzymer. Stimulering med sekretin och kolecystokinin är ”gold standard” men har många nackdelar. Indirekta tester såsom exkretion av fekalfett, andningstester, serumenzymer eller bedömning av feces kan användas. Pankreas fekal elastas-test är en icke-invasiv och enkel indirekt metod för att studera exokrin pankreasfunktion. Huruvida ersättningsbehandlingen med pankreasenzym är effektiv kan bestämmas genom bedömning av näringsstatus och utvärdering av tecken och symtom på malabsorption som kompletteras med avföringsprov där det krävs och semikvantitativ bedömning av absorption.

Pankreatit: patienter med pankreasfunktion kan ha återkommande perioder med pankreatit. Orsaken till buksmärter hos dessa patienter bör undersökas genom mätning av

serumen amylas och lipas. Beroende på patientens genotyp kan gradvis försämring av exokrin pankreasfunktion påvisas. Därför bör de observeras genom årligt pankreas fekal elastas-test och om värdet ligger på gränsen till eller är abnormt, genom kvantitativ eller semikvantitativ exkretion av fett i feces⁴⁸.

Mekonium-ileus rapporteras hos 10-15 % av nyfödda med CF och är vanligtvis, men inte alltid, relaterad till exokrin pankreasinsufficiens. Hos de flesta spädbarn kan denna intestinala obstruktion behandlas med hyperosmolärt lavemang. Hos ungdomar och vuxna kan subakut partiell obstruktion, distalt intestinalt obstruktionssyndrom (DIOS), utvecklas. När patienter lider av buksmärtor bör de observeras för avföringskonsistens och frekvens. Vanlig bukröntgen kan visa vidgade små tarmslingor, gas-vätskenivåer, och en utvidgad grovtarm fylld med fekalt material. Skanning med datortomografi kan vara till hjälp för att utesluta appendicit, periappendikulär abscess och intussusception.

Andra tillstånd som kan orsaka symtom innefattar gastroesofageal refluxsjukdom (GERD) och fibrotiserande kolopati⁴⁹. Celiaki, inflammatorisk tarmsjukdom, striktur och adhesion efter operation samt korttarmssyndrom kan imitera gastrointestinala CF-symtom.

5.2 Hepatologi

Vid varje besök på ett center bör palpation av lever och mjälte ingå som tidig observation och regelbunden uppföljning av hepatobiliär påverkan. En årskontroll bör innehålla biokemiska leverfunktionstest (aminotransferaser, bilirubin, alkalisk fosfat, gamma-GT, albumin, protrombintid, glukos) och fullständig blodstatus för evidens för hypersplenism. Leverultraljud bör utföras årligen och innefatta bedömning av oregelbundet hepatiskt parenkym, periportal fibros och levers noduli^{50, 51}. Dopplerultraljud kan ge information om blodflöde. I speciella situationer är ytterligare utvärdering som innehåller MRCP, ERCP, hepatobiliär skintigrafi, övre gastrointestinal endoskopi och leverbiopsi användbart⁵². Bedömning och regelbunden uppföljning av CF-relaterade leversjukdomar bör innefatta ett multidisciplinärt team som består av pediatrikläkare eller specialist på invärtesmedicin, gastroenterolog/hepatolog, dietist, radiolog och en kirurg med erfarenhet av CF. CF-centret bör ha kontakt med ett transplantationscentrum.

Behandling av kroniskt hepatobiliära problem innefattar förebyggande och korrigerande av näringsbrist, tidig behandling med ursodeoxicholsyra, specifik behandling av portal hypertension och leversvikt samt levertransplantation. Det är viktigt att det finns tillgång till akututrustning för att kunna behandla stora gastrointestinala blödningar samt att det finns efterföljande skleroterapi eller gummibandsligatur.

5.3 Endokrin pankreasfunktion

Prevalensen för CF-relaterad diabetes mellitus (CFRD) ökar markant med åldern och förekommer endast hos patienter med exokrin pankreasdysfunktion⁵³. Den främsta patogeniska faktorn tros vara störd öarkitektur på grund av fibros och fettansamling i pankreas. Patienter med milda mutationer är mindre benägna att utveckla diabetes. En bedömning av glukosmetabolismen hos patienter över 10 år med pankreasinsufficiens bör göras årligen eller oftare om det kliniska tillståndet kräver⁵³. Oralt glukostoleranstest är ”gold standard” för diagnostisering av diabetes mellitus och accepterat screening-test för CF-relaterad diabetes⁵⁴. Patienter med fastställd diabetes bör få lämpligheten av sin kontroll mätt genom HbA_{1c}. Rutinbedömning och översikt över nuvarande läkemedels/insulinbehandling, resultat från glukosmätningar gjorda i hemmet, frekvens, tider för och orsaker till

hyperglykemi och hyperglykemiska perioder och förståelse för CFRD bör också utföras regelbundet. En årskontroll bör göras och denna bör innefatta screening för komplikationer. En endokrinolog med intresse för CFRD bör medverka.

Början till CFRD är oftast kliniskt predicerad av viktminskning och sänkt lungfunktion vilket sammankopplas med kvarvarande insulinsekretion^{55,56}. Endast ett fåtal CFRD-patienter har symtom av hyperglykemi vid diagnostisering. Eftersom insulinopeni orsakar CFRD är insulin den behandling som föredras. Beslut om påbörjad insulinbehandling baseras på blodglukosprofiler och klinisk status. Behandling innebär viktökning och ökad lungfunktion, men livslängden är fortfarande reducerad⁵³. Smittsamma exacerbationer, systemisk behandling med steroider och graviditet är alla associerade med ökat insulinbehov på grund av insulinbrist. Det finns begränsad långtidserfarenhet av behandling med medel som stimulerar betaceller. CFRD-patienter är inte skyddade från senare diabeteskomplikationer som de regelbundet måste observeras för⁵².

5.4 CF-relaterad bensjukdom (CFRBS)

CF-relaterad bensjukdom visar sig genom bentäthet (BMD) >2 , Z-poäng under genomsnitt för åldern eller genom en eller flera patologiska frakturer. Det underliggande problemet är låg trabekulär benvolym, med låg benformation på vävnads- och cellnivå⁵⁷. Det rekommenderas att bentäthet fastställs under barndomen och speciellt under tillväxten i puberteten^{58,59}. Trots normalt näringsintag och tillväxt kan barn med CF ha en oroande reduktion av bentäthet⁶⁰. Möjliga predisponerade faktorer innefattar brister av D- och K-vitamin, lågt intag av kalcium, fysiologiskt eller patologiskt reducerad träningsförmåga, fördröjd pubertet, hypogonadism, omedelbara systemiska effekter av proinflammatoriska cytokiner som frisätts från luftvägarna in i cirkulationen, inhalerad och oral steroidbehandling samt CFRD. Förebyggande strategier, som bör vara en del av rutinvården, innefattar årlig mätning av D-vitaminnivåer och ökat tillskott av det då det krävs samt uppmuntran till diet med mycket mjölk och belastande träning. Detta har visat sig öka bentätheten i andra sammanhang^{61,62}. Rutinmässig tillskottsbehandling med K-vitamin bör övervägas även om det inte finns bevis för att ett sådant tillskott har effekt på CF-relaterad bensjukdom⁶³. Mycket fördröjd pubertet bör upptäckas och behandlas. För patienter med reducerad bentäthet bör postpubertala könshormonnivåer mätas och ersättningsbehandling övervägas i samråd med en specialistendokrinolog. Det är inte känt om detta kommer att förbättra bentätheten.

Det är inte möjligt att ge evidensbaserade rekommendationer för när och hur ofta bentäthet bör mätas. CF-osteoporos är tyst fram till att patienten har fått en patologisk fraktur och kommer att missas om den inte eftersöks aktivt. Mätning av bentäthet med DXA är väl tolererat och har låg strålningsrisk. Bentäthet bör mätas på olika platser eftersom det kanske inte blir överensstämmande resultat mellan platserna⁶⁴. För patienter med låg risk bör bentäthet mätas med 2-3 års mellanrum med en början runt 6 års ålder, med tätare mätningar om bentätheten är låg vid första undersökningen. Högriskgrupper, speciellt de som har svåra lungsjukdomar ($FEV_1 < 50$ % av förväntat värde), tar höga ackumulerade doser av inhalerade eller orala steroider, har diabetes som kräver insulin och de med osteoporos i släkten kan behöva mer regelbundna mätningar. Om bentätheten reduceras märkbart och det inte finns respons på vanliga metoder som ändringar i diet och träning bör bisfosfonater och andra specifika behandlingar övervägas. Eftersom osteoporos kan förvärras efter lungtransplantation och vara till nackdel för resultatet⁶⁵ bör det finnas en låg tröskel för behandling av transplantationskandidater.

5.5 ÖNH-komplikationer

Nästan alla patienter med CF kommer att få nässjukdomar och sinuit som ofta är symtomatiska⁶⁶. Alla center bör ha ett samarbete med en ÖNH-klinik för undersökning och behandling av allvarlig sinuit och näspolypos. Ett antal operationer, som polypektomi, septoplastik som inkluderar endoskopisk sinuskirurgi och andra komplicerade åtgärder, kan övervägas. Användning av aminoglykosider kan ha skadlig effekt på den åttonde kranialnerven. Samarbete med audiolog är viktigt för observation av patienter, högfrekvent hörselnedsättning är ett tidigt tecken på aminoglykosidförgiftning. En årlig audiologisk bedömning bör övervägas för alla patienter som har haft återkommande behandling med intravenös antibiotika med aminoglykosider. Näspolyper kan orsaka obstruktiv sömnapné vilket kan bidra till försämrad viktuppgång.

5.6. Obstetrik och gynekologi

Sexuell hälsa är viktigt för alla unga människor. God generell hälsoinformation måste förmedlas till alla patienter som kan vara sexuellt aktiva. Expertråd om preventivmedel, inklusive skyddsmedel för att undvika HIV och andra sexuellt överförbara sjukdomar, bör också finnas tillgängligt. Det finns specifika problem relaterade till CF som behöver tas upp.

5.6.1 Graviditet och CF

Många kvinnor med CF är troligtvis lika fertila som de utan CF. Med progredierande förlust av lungfunktion och kroniska infektioner finns det en reduktion av kvinnlig fertilitet. Kvinnor med CF bör ha tillgång till rådgivning från sin CF-läkare, CF-teamet och en obstetriker med erfarenhet av att hantera graviditet hos CF-patienter - ett samarbete som bör finnas på alla stora CF-center. Graviditet är svårare för dem som har FEV₁ under 50 % av förväntat värde och en erfaren obstetriker är en viktig teammedlem under denna tid⁶⁷. Kvinnor med CF bör uppmuntras att diskutera sin önskan om att bli gravid med ett CF-team så att rådgivning inför planering av graviditet kan ges.

5.6.2 Fertilitet

Alla par där en eller båda har CF bör med en CF-läkare ha en diskussion som täcker alla aspekter, inklusive praktiska och etiska, som är relaterade till graviditet. Test och rådgivning bör erbjudas partnern till CF-patienten.

5.6.3 Kvinnlig infertilitet

Kvinnlig infertilitet bör behandlas på samma sätt som för kvinnor som inte har CF.

5.7 Manlig infertilitet

Behandling av manlig infertilitet har förändrats i och med introduktionen av spermieaspiration från epididymis och intracytoplasmatisk spermainjektion (ICSI)⁶⁸. CF-center bör ha möjlighet att remittera vidare par där mannen har CF till ytterligare diskussion som är relaterad till svårigheter med och kostnaderna för denna metod.

5.8 Genetisk rådgivning

Genetisk rådgivning bör finnas tillgänglig för nydiagnostiserade familjer och deras anhöriga. Rådgivning bör finnas tillgänglig för att förklara vilken genetisk risk som framtida graviditeter kan innebära. Rådgivning bör även organiseras för familj och släkt och information och stöd bör ges på ett interaktivt sätt. Det bör finnas tillgång till skriftligt informationsmaterial som anhöriga kan ta med hem för eget bruk och även vidarebefordra till andra medlemmar i familjen som kan behöva ytterligare provtagning⁶⁹⁻⁷¹.

5.9 Behov av röntgenbilder

Röntgenbilder är ett viktigt stöd i samband med diagnostisering och bedömning av alla CF-patienter. De fokuserar främst på bilder av thorax men gastroenterologiska, lever- och urogenitala CF-komplikationer kräver också röntgenbilder. Alla CF-center bör ha tillgång till konventionell röntgen, datortomografi, ultraljud, DXA samt möjlighet till angiografi.

5.9.1 Lungröntgen

Lungröntgen är viktigt i samband med bedömning av vuxna och barn med CF. Med förbättrad prognos för CF bör risken balanseras mot nyttan av att utsättas för joniserande strålning upprepade gånger. Det är viktigt att barn utsätts för minimal strålning. Både barn och vuxna med CF bör göra en årlig lungröntgen och ytterligare röntgenbilder bör endast tas när det finns stark klinisk misstanke om nya utvecklingar så som konsoliderad lunga, pneumothorax, ABPA eller oförklarliga respiratoriska symtom. När lungsjukdomen progredierar blir lungröntgen mindre känslig för förändring. Det finns olika poängsystem tillgängliga. Vi rekommenderar att Northern CF score, som endast kräver att PA film, används⁷².

5.9.2 Datortomografi

Högupplöst datortomografi (High-resolution computed tomography, HRCT) är ett värdefullt hjälpmedel för att bestämma utsträckning och tillstånd av lungproblem hos CF-patienter. Studier tyder på att HRCT kan vara känsligare än lungröntgen och upptäcka tidig och progredierande lungsjukdom⁷³. Det är dock oklart vid vilken ålder datortomografi bör starta och hur ofta det bör göras.

Datortomografibilder är även viktigt i diagnostisering och bedömning av atypisk mykobakteriell infektion och pneumothorax. Datortomografisk angiografi kan krävas för diagnostisering av aortopulmonella kollateralkärl, i fall av hemoptyis och när lungemboli misstänks. Bedömning av sinuit kräver också datortomografibilder.

5.9.3 Lungangiografi

Tillgänglighet till lungangiografi och embolisering dygnet runt är mycket viktigt för behandling av svår hemoptyis. Eftersom detta ofta krävs som akutåtgärd bör planering för jour göras.

5.9.4 Röntgenbilder för gastrointestinal- och leversjukdom

Konventionella bilder av buken kan vara användbara för diagnostisering av DIOS. Tillgång till röntgen av nedre tarmen är också viktigt för diagnostisering och behandling av sjukdomen. Behandling med urogratin/gastrogratin är ofta akutåtgärder och bör finnas tillgängliga med kort varsel.

Röntgenbilder av levern är viktigt. Regelbundna ultraljud bör göras för att tidigt kunna upptäcka leversjukdom. För mer komplicerade leverproblem kan datortomografibilder och/eller scintigrafi också vara värdefulla.

5.9.5 Urogenital sjukdom

Ultraljudsbilder av vas deferens kan vara användbart för att fastställa CF-diagnos hos atypiska patienter.

5.9.6 Tillgång till venkateter

På en del center placerar interventionella radiologer, under guidning av ultraljud, perifer venkateter eller hjälpmedel för permanent intravenös tillgång. På många CF-center placerar pediatrik- eller vaskulärkirurger de senare. Det är viktigt att en eller två kirurger blir skickliga och erfarna på denna procedur. Dessa möjligheter bör finnas tillgängliga på alla CF-center.

5.9.7 Ekokardiografi

Bilder på hjärtat är värdefullt i bedömning av pulmonell hypertension. Det krävs även för lungtransplantationsbedömning. Svårigheter med centralvenkateter (CVK) kan bedömas genom transtorakal- eller transesophageal ekokardiografi.

6. Vilka är kostnaderna för ett CF-center och hur ser personalstyrkan ut?

Nästan alla pediatrikpatienter överlever långt in i vuxen ålder och CF-patienter blir nu 40-50 år. Det är inte längre en sjukdom med dödlig utgång under barndomsåren. Tillgång till vårdriktlinjer med hög standard kräver tillräckligt med personal och lokaler för antalet patienter som behandlas på centret. Vårdkostnaden för varje patient är livslång och ökar när överlevnaden förbättras.

Störst kostnad för CF-vård beror på livslång, dyr läkemedelsanvändning, speciellt oral, nebuliserad och intravenös antibiotika. Det är bevisat att patienter med kronisk *P.aeruginosa* (PA) har sämre prognos än patienter utan infektionen⁷⁴. Aggressiv behandling med nebuliserad antibiotika syftar därför till att utrota PA första gången den uppkommer. Symtomfria patienter får ofta utskrivet livslång antibiotika och Pulmozyme för att minska och fördröja sjukdomens progrediering⁷⁵. För patienter med kronisk PA har en del center behandlingspolicy med tre till fyra månaders intervall med intravenös antibiotika per år för att upprätthålla pulmonell funktion⁷⁶. När sjukdomen försämras behöver många vuxna intravenös antibiotika många gånger om året för att upprätthålla hälsostatus. Patienter som väntar på transplantation kan hållas vid liv i flera år med täta inläggningar, fortsatt intravenös antibiotika, nattlig syrgas, icke-invasivt ventilatorstöd och sondmatning. Vårdkostnaden för CF är följaktligen väldigt hög och att inte kunna ge finansiering och tillgång till bra vård kan innebära en sämre utgång.

Två studier har speciellt utvärderat kostanden av vård på ett CF-center för pediatrikpatienter och vuxna patienter^{77,78}. Metoden för kostnadsberäkningen var olika i de två undersökningarna men slutsatserna var likartade på grund av att det blev en större kostnad i takt med att sjukdomsgraden försämrades. Kostanden ökade trefaldigt för patienter med kronisk PA och korrelerade med försämrad lungsjukdom. Kostnaden relaterades inte till ökad ålder om patienter inte hade PA och förvånansvärt inte heller till näringsstatus.

Processen för finansiering av vård på ett CF-center varierar stort inom och mellan länder och regleras av ländernas olika sjukvårdssystem. I Storbritannien finns ett system utifrån hur

allvarlig sjukdomsgraden är. Systemet används av CF-center för vuxna och är godkänt av hälsodepartementet. Detta system gäller dock inte för pediatrik CF-center och inte heller för alla vuxna CF-center. En undersökning från CF-center i andra länder visade att det fanns stor variation på hur vården finansierades: Danmark: inga begränsningar, Storbritannien: system efter sjukdomsgrad, Australien: finansiering från sjukhuset, bristfällig finansiering, Tyskland: försäkring och lokala stödgrupper, USA: privat försäkring, sjukförsäkringen Medicare (om funktionshindrad), CF-föreningen enligt vårdriktlinjer.

Det är ganska enkelt att definiera kostnaderna för att driva ett CF-center. Varje patient registreras vanligtvis i en databas. Patienterna har en kronisk sjukdom och varje patients kostnad kan kategoriseras efter behandlingskrav som beror på sjukdomsgrad. Antalet vårdpersonal som krävs för ett multidisciplinärt team beror på antalet patienter på centret. Den årsbudget som krävs för att driva ett center kan räknas ut genom att lägga ihop kostnaderna för inläggning, läkemedel och vårdpersonal. Den här metoden formar basen för att räkna ut behovet av finansiering. Då det för närvarande inte finns något universellt system för att kunna finansiera CF-center inom eller mellan länder beror inkomsten som CF-centret får på lokala beräkningssystem (vanligtvis finansiering från regeringen eller patientförsäkring). Generellt finansieras CF-center bristfälligt.

Patienter känner sig trygga om de får vård från personal som har erfarenhet av deras tillstånd. CF är en komplicerad sjukdom och erfarenhet och specialistkunskap fås endast av vårdpersonal som arbetar på ett CF-center. Antalet personal som ett center behöver beror på antalet patienter på det centret. Personalstyrkan behöver utökas i takt med att antalet patienter ökar.

Tabell 1 visar hur mycket personal som krävs för 50 patienter för både pediatrik- och vuxen CF-center så som CF Trust UK⁶ rekommenderar. Begränsade resurser leder vanligtvis till att det rekommenderade antalet inte kan uppnås.

Tabell 1
Rekommenderat antal heltidsanställd personal som krävs för
50 patienter som får fullständig vård

Personal	Specialistcenter för pediatrikpatienter	Specialistcenter för vuxenpatienter
Överläkare 1	0.5	0.5
Överläkare 2	0.2-0.3	0.2-0.3
Läkare	0.4	0.6
Receptionist	0.5	0.5
Specialistsjuksköterska	1.0–1.5	1.0–1.5
Sjukgymnast	0.5 – 1.0	1.0
Dietist	0.4	0.4
Kurator	0.4	0.4
Psykolog	0.4	0.4
Sekreterare	1.0	1.0
Farmaceut	0.3	0.3

Kommentar

Detta dokument är resultat av en europeisk konsensuskonferens som hölls i Aritimino, Toscana i Italien i mars 2004. I konferensen deltog 36 experter på Cystisk fibros och den organiserades av European Cystic Fibrosis Society och sponsrades av Chiron, Forest Laboratories, Roche, AxcanPharma, Genesis Pharma, Bayer, Genentech. Syftet med konferensen var att utveckla ett konsensusdokument med riktlinjer för vården av patienter med Cystisk fibros som baserats på nuvarande bevis.

Bilaga A. Viktiga frågor och svar

Definitioner kan ses i tabell 2.

A1. Vilken är den minsta diagnostiska mikrobiologiservicen för ett center?

Laboratoriet bör, med hjälp av selektiv media, identifiera och utföra känslighetstest för de karaktäristiska patogener som CF-patienter har, med hänsyn till de ofta ovanliga och stora antalet patogener. Det bör finnas tillgång till ett referenslaboratorium som kan bekräfta identifikationen av patogener och utföra genotypning och antikroppstest där det krävs, om inte denna typ av service finns tillgänglig lokalt. Från och med diagnostiseringstillfället bör respiratoriska odlingar tas vid varje besök och vid tillfällena med respiratoriska exacerbationer [AIII].

A2. Under vilka omständigheter bör CF-patienter separeras från varandra?

CF-patienter som är infekterade med en patogen som har visat sig vara förknippad med kors smitta (dvs. *B.cepacia*-komplexet, vissa sorter av *P.aeruginosa*, MRSA) bör separeras från andra med CF både utanför och innanför sjukhus [AII].

Tabell 2

Definition av kategorier som återspeglar grad av vetenskaplig rekommendation för eller mot användning*

Kategori	Definition
A	Bra evidens för att stödja rekommendation för användning
B	Måttligt evidens för att stödja rekommendation för användning
C	Dåligt evidens för att stödja rekommendation för eller mot användning
D	Måttligt eller bra evidens för att stödja rekommendation mot användning
E	Bra evidens för att stödja en rekommendation mot användning

Kategorier som avspeglar kvaliteten på evidensen på vilka rekommendationerna baseras*

Gradering	Definition
I	Evidens från minst en randomiserad, kontrollerad undersökning.

II	Evidens från minst ett väl utformad klinisk undersökning som inte är randomiserad, från kohort eller analytisk fall-kontroll-studie (företrädesvis från mer än ett center), från olika tidsserieundersökningar, eller från dramatiska resultat från okontrollerade experiment.
III	Evidens från åsikter från respekterade myndigheter, baserat på kliniska erfarenheter, deskriptiva studier eller rapporter från expertkommittéer.

A3. I vilken utsträckning bör CF-patienter separeras från varandra när de är inlagda på en avdelning?

När infektionsstatus är okänd bör patienterna isoleras från andra CF-patienter. De bör helst vara i enkelrum. När infektionsstatus är känd och det inte finns tillgång till enkelrum, kan patienter samma mikrobiologiska status enligt väldigt nytagna sputumprover (kohort isolering) dela rum, även om uppkomst av överförbara bakteriesorter kan göra kohort isolering opålitlig [AII]. CF-patienter kan dela rum med patienter utan CF som inte smittar. I samtliga fall bör högsta hygienstandard hållas.

A4. I vilken utsträckning bör CF-patienter separeras från varandra på en öppenvårdsmottagning?

Patienter som går på mottagningen bör separeras efter sin mikrobakteriella status (se 2) – helst bör patienterna besöka mottagningen på olika dagar [AIII].

A5. Bör misstänkta B.cepacia-komplex organismer bekräftas av ett referenslaboratorium?

Alla organismer som identifieras som tillhörande B.cepacia-komplexet bör bekräftas av ett referenslaboratorium och deras genomvar bör fastställas för att kunna förhindra korssmitta [AIII].

A6. Bör alla P.aeruginosa isoleringar genomgå typning för att fastställa närvaro av en epidemisk sort?

Företrädesvis bör P.aeruginosa från alla kroniskt infekterade patienter genomgå genotypning [AIII].

A7. Vilken roll har en mikrobiolog i ett CF-team?

Utöver att bistå med laboratorieservice och råd om infektionskontroll bör mikrobiologen delta i regelbundna möten tillsammans med andra teammedlemmar för att diskutera behandlingen av enskilda patienter [AIII].

A8. Har patienter som får vård på ett CF-center bättre prognos än patienter som behandlas av allmänna pediatrikläkare och läkare?

Ja. Vuxna med CF som har fått både pediatrik och vuxen centervård har betydligt bättre FEV₁, BMI och lungröntgen jämfört med dem som inte har fått centervård[BIII]. Centervård förknippas med förbättrad överlevnad [BIII].

A9. Bör neonatalscreening vara universellt tillgängligt?

Ja.

Screenade spädbarn har ett försprång när det gäller näring och lungfunktion. Vikt, längd och huvudomfång förväntas ligga inom normalkurvan och näringsövertaget tycks fortsätta genom barndomen [BIII]. Identifikation genom neonatalscreening innebär tidig remittering till ett CF-center för att försäkra att rätt behandling påbörjas, vilket är viktigt om fördelarna med screening ska accepteras [AI, BIII].

Tidig diagnostisering ger möjlighet för föräldrarna att fatta genomtänkta beslut med hänsyn till ytterligare planering av familj.

A10. Hur ofta bör CF-patienter genomgå rutinundersökning?

Hur ofta patienten besöker mottagningen beror på ålder och sjukdomsgrad. Patienten bör bedömas mellan varje och var tredje månad. Tätare observation på ett CF-center förknippas med bättre resultat [BIII]. Nydiagnostiserade spädbarn eller patienter med allvarligare sjukdomsgrad kan behöva bedömas med veckointervall. Vuxna patienter med atypisk CF och normal lungfunktion kan bedömas mer sällan [AIII].

A11. Måste alla årskontroller göras på ett CF-center?

Ja. En årskontroll bör göras på ett CF-center. Detta möjliggör specialistråd från CF-teamet med expertbedömning av till exempel sjukgymnastiktekniker, nebulisatorrengöring, diet och pankreasenzymdosering [AIII].

A12. Var bör alla laborietester utföras?

Där det finns nationella riktlinjer för laborietester kan testresultat som baserats på blodprov från sjukhus utan ett center vara pålitliga. Sputum-mikrobiologi bör utföras på ett godkänt CF-center åtminstone en gång per år och även när en ovanlig organism eller patogener såsom *B.cepacia*-komplexet isoleras [AIII].

A13. Vem är ansvarig för patienter som får delat vårdansvar?

Delat vårdansvar kräver effektiv kommunikation mellan sätelitenheten och centret. Ansvar för den vardagliga vården har hemortsläkaren. Centret bör ingripa tidigt när patienten inte svarar på rutinbehandling eller när det förekommer komplikationer. Vid sådana tillfällen bör förflyttning av patienten till centret övervägas [AIII].

A14. Bör vi använda universella riktlinjer för lungfunktionstest?

Universella riktlinjer för lungfunktionstest är en viktig förutsättning för jämförelse mellan center och för betydelsefull informationsnotering i en europeisk databas. Nationella center måste använda samma metoder. Överenskomna metoder finns publicerade [AIII].

A15. Vilka bör vara de huvudsakliga medlemmarna i ett CF-team?

- pediatrikläkare eller vuxenläkare: centralledare + CF-specialist (lungmedicin/gastroenterologi),
 - sjuksköterska specialiserad på CF,
 - sjukgymnast,
 - dietist,
 - kurator,
 - psykolog,
 - klinisk farmaceut,
 - mikrobiolog,
 - sekreterare/databashanterare
- [AIII]

A16. Bör alla patienter med exokrin pankreasinsufficiens rutinmässigt besöka en gastroenterolog?

Inte rutinmässigt. Vanligtvis kan behandling av pankreasinsufficiens hanteras av CF-läkare och CF-dietist [AIII].

A17. Bör patienter med fungerande pankreas rutinmässigt utvärderas för exokrin pankreasfunktion? Om ja, på vilket sätt och hur ofta?

Ja. Upp till 4 års ålder bör ett test för exokrin pankreasfunktion göras var sjätte månad hos patienter med fungerande pankreas. För äldre barn bör pankreasfunktion utredas om de inte utvecklas, om de minskar i vikt eller visar symtom som tyder på malabsorption. Fekalt pankreaselastas-test är den metod som används för detta syfte. Rutinbedömning bör vara del av en årskontroll [AIII].

A18. Bör vi observera effektiviteten av enzymbehandling hos patienter med exokrin pankreasinsufficiens? Om ja, hur?

Ja. Regelbunden bedömning av symtom och tecken på malabsorption är obligatoriskt. ”Gold standard” för bedömning av effektivitet av pankreasenzymbehandling är en undersökning av fettbalansen. Även om semikvantitativa test som till exempel fekal fettmikroskopi är mindre pålitliga så är de mer praktiska för rutinbedömningen av effektivitet av ersättningsbehandling med pankreasenzym [AII].

A19. Vilka rutinscreeningar bör användas för CF-relaterad leversjukdom? Hur ofta bör de göras?

Palpation och perkussion av levern och mjälten bör göras vid varje mottagningsbesök. Biokemisk utvärdering bör göras årligen på alla patienter och innefatta aminotransferaser, bilirubin, alkalisk fosfatas, gamma-GT, albumin och protrombintid. Fullständig blodstatus bör tas för att bedöma evidens för hypersplenism. Andra orsaker till leversjukdom bör uteslutas. Leverultraljud bör övervägas årligen [AII].

A20. När, hur och hur ofta bör patienter undersökas för diabetes mellitus?

CF-patienter med exokrin pankreasinsufficiens bör undersökas årligen för diabetes mellitus från 10 års ålder med oralt glukostoleranstest. Insulinbrist har dock förekommit före 10 års ålder. Bedömning av glukosstatus kan indikeras mellan årskontroller hos patienter med oförklarlig viktninskning eller försämrad lungfunktion, de som får steroider eller sondmatning och hos kvinnor som planerar graviditet. Undersökning för diabetes bör även göras under graviditeten (innan vecka 28) [AII].

A21. Bör patienter undersökas för CF-relaterad bensjukdom?

Bentäthetsmätning kan vara nödvändigt från 10 års ålder. Bedömning av bensjukdom kan göras genom DXA-mätning. Mätningar bör göras med två till tre års mellanrum eller oftare om det indikeras [AII].

A22. När och hur bör en CF-patient övergå till en vuxenmottagning?

NÄR?

Övergång till vuxenvård bör ske under de senare ungdomsåren, 16 – 19 år.

Ålder vid övergången bör vara flexibel men fulländad vid 19 år.

Övergången kan ibland fördröjas eller påskyndas på grund av psykosociala eller kliniska anledningar som till exempel transplantation eller försening i utvecklingen [AIII].

HUR?

Syftet med övergång till vuxenvård bör introduceras snart efter diagnostisering. Alla patienter och deras föräldrar bör ha möjlighet att möta vuxenvårdens team innan övergången. En gemensam policy bör utvecklas mellan vuxencenter och remitterande pediatrikmottagningar. Sammanslagna mottagningar mellan teamen från åldern 15-19 är en värdefull övergångsmetod. En övergångsrapport som innehåller detaljer om diagnos och efterföljande vård från alla huvudpersoner i teamet och även information om problem som är särskilt viktiga för patient och föräldrar bör finnas tillgänglig [AIII].

A23. Under vilka omständigheter är vård på en pediatrikmottagning acceptabelt för en äldre patient?

Där det finns tillgång till ett vuxencenter är förlängd vård på ett pediatrikcenter endast acceptabelt i fall med terminal sjukdom [AIII].

A24. Bör läkare för vuxna vara en del av det pediatrika CF-teamet?

En läkare som behandlar vuxna och som ingår i det pediatrika CF-teamet är inte en acceptabel ersättning för ett vuxencenter. Ett nära samarbete mellan pediatrik- och vuxenteam är obligatoriskt [AIII].

A25. Vem har ansvaret för att utveckla center för vuxna?

Ett samarbete mellan läkare/pediatrikläkare, föräldrar, vuxna med CF, patientföreningar och nationella kliniska och vetenskapliga samfund bör arbeta med de som finansierar lokal hälsovård för att utveckla vuxencenter. För utvecklingen av centret ansvarar vanligtvis en läkare inom lungmedicin som har specialistutbildning i CF-medicin [AIII].

A26. Finns det en roll för allmänläkare eller läkare inom allmänpediatrik i vården av CF-patienter?

Eftersom sjukdomen är komplex och kräver specialistvård är den direkta rollen för allmänläkare i behandlingen av CF begränsad. Allmänläkaren kan ha en viktig roll i att stödja familjen. God kommunikation mellan sjukhus och allmänläkare är viktigt. Alla ändringar i behandlingen bör godkännas av CF-centret [AIII].

Under ledning av CF-centret kan lokala pediatriker, läkare och allmänläkare vara en del av en stödjande roll genom att ge praktiska arrangemang för hur vården ska utföras.

A27. Hur bör röntgenresultat dokumenteras? Genom fri text eller poängsystem?

Longitud jämförelse av lungröntgenbilder är viktigt. Detta görs med direkt inspektion av röntgenbilder och kan kompletteras med ett poängsystem [AII].

A28. På vilket sätt bör progrediering av lungsjukdom bedömas rutinmässigt i olika åldersgrupper?

0-6 år

Varje besök

Symtom och tecken på lungsjukdom

Längd- och viktkurva

Sputumodling/upphostningsprov

Spirometri så snart som möjligt

Syresaturation

Årligen

Lungröntgen (poängsystem)

Lungfunktionstest för spädbarn där det finns

Över 6 år

Varje besök

Symtom och tecken på lungsjukdom

Spirometri

När FEV₁ <50 % av förväntat är SaO₂ obligatoriskt

Vikt och längd

Sputumodling eller upphostningsprov

Årligen
Lungvolym
När FEV₁ är <50 % av förväntat indikeras kapillärläsa PaCO₂-mätning
Lungröntgen (poängsystem)

A29. Hur många patienter kan en heltidsanställd CF-läkare eller annan teammedlem ha ansvar för?

En per 50-100 patienter beroende på patienternas ålder, sjukdomsgrad och vad som krävs för öppenvårdspatienter och inneliggande patienter [AIII].

A30. Hur litet kan ett CF-center vara?

Ett CF-center bör vara tillräckligt stort för att kunna rättfärdiga det multidisciplinära teamets tillgänglighet till vård dygnet runt och det bör även kunna bedrivas forskning, praktik och utbildning. För att expertis ska kunna utvecklas bör kliniken ha minst 50 patienter [AIII].

A31. Vilka är de direkta kostnaderna för CF-vården?

Kostnaderna för CF-vården består av följande:

- Uppehåll av team och lokaler,
- den service som ges under rutinbesök och i öppenvård,
- rutinbehandlingar inom medicin/nutrition,
- sjukhusinläggningar (exacerbationer, kirurgiska ingrepp, psykosocial vård, pre/post natalvård etc.),
- palliativ vård,
- organtransplantation

Vårdkostnader relateras till ålder och sjukdomsgrad [AIII].

A32. Hur bör ett CF-center finansieras?

Finansiering av ett CF-center bör täcka sjukhus- och samhällskostnader. CF-vård ökar i kostnad på grund av den komplexa sjukdomen och ökad vuxen befolkning som har sjukdomen. Finansieringen av ett CF-center och vård bör inte ligga på patienter och det bör vara ett nationellt ansvar. Hur detta ska uppnås beror på sjukvårdssystemet i varje land [AIII].

A33. Behöver alla CF-center ha en databas?

Databasen är ett viktigt verktyg i behandling av CF. Alla CF-patienter bör ingå i en lokal och en nationell databas och CF-teamet bör ha tillgång till tidigare information för att kunna fatta beslut på lokalnivå och för att kunna forska [AII].

A34. Bör alla CF-center erbjuda hembehandling med intravenös antibiotika?

Ett CF-center bör erbjuda hembehandling med intravenös antibiotika och fastställa kriterier för dess användning. När det krävs kan hembehandling med intravenös antibiotika förbättra livskvaliteten och minska risken för korssmitta och även minska vårdkostnader [AII].

A35. Vilket ansvar har ett CF-center när pediatrikpatienter eller vuxna patienter upprepade gånger uteblir från undersökningar?

Det är ett CF-centers ansvar att försöka förstå och lösa underliggande problem som innebär att patienter uteblir från undersökningar.

Vuxna patienter får fatta sina egna beslut men de måste bli informerade om de potentiella konsekvenser som deras beslut kan få.

När ett ingripande från det pediatrika CF-teamets kurator och psykolog inte kan lösa problemet bör centret rådfråga sociala myndigheter [AIII].

Referenser

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 York7 McGraw-Hill, 1995. s. 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 specializing 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. London7 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, UK7 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.
12. Lannefors L, Button BM, McIlwaine M. Physiotherapy in infants and young children with cystic fibrosis: current practice and further developments. *J R 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. Poustie VJ, Watling RM, Ashby D, et al. Reliability of percentage ideal weight for height. *Arch Dis Child* 2000;83:183–4.
18. Littlewood JM, Wolfe SP. Control of malabsorption in cystic fibrosis. *Paediatr Drugs*, vol. 2. Adis International; 2000. s. 205–22.
19. Walters MP, Kelleher J, Gilbert J, et al. Clinical monitoring of steatorrhea in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1990;63:99–102.
20. Kristidis P, Bozon D, Corey M, et al. Genetic determination of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *Am J Hum Genet* 1992;50:1178–84.
21. Blair C, Cull A, Freeman CP. Psychosocial functioning of young adults with cystic fibrosis and their families. *Thorax* 1994;49:798–802.
22. Duff AJA. Incorporating psychological approaches into routine paediatric venepuncture. *Arch Dis Child* 2003;88:931–7.
23. Stark LJ, Jelalian E, Powers SW, et al. Parent and child mealtime behavior in families of children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2000;136:195–200.
24. Powers SW, Patton SR, Byars KC, et al. Caloric intake and eating behavior in infants and toddlers with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2002;109(5):E75–5.
25. Sterner-Allison JL. Management of adolescent and adult inpatients with cystic fibrosis. *Am J Health-Syst Pharm* 1999;56:158–60.
26. Høiby N, Frederiksen B. Microbiology of cystic fibrosis. In: Hodson ME, Geddes DM, editors. *Cystic fibrosis*. London: Arnold, 2000. s. 83–107.
27. Saiman L, Siegel J, Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference on Infection Control Participants. Infection control recommendations for patients with cystic fibrosis. Microbiology, important pathogens, and infection control practices to prevent patient-to-patient transmission. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:S1–52 [Suppl.].
28. de Boeck K. Improving standards of clinical care in cystic fibrosis.

- Eur Respir J 2000;16:585– 7.
29. Doring G, Hoiby N, Consensus Study Group. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2004;3:67– 91.
30. Fiel SB. Early aggressive intervention in cystic fibrosis: is it time to redefine our "best practice" strategies? *Chest* 2003;123:1 – 3.
31. Madge S, Byron M. A model for transition from pediatric to adult care in cystic fibrosis. *J Pediatr Nurs* 2002;283– 8.
32. Flume PA, Taylor LA, Anderson DL, et al. Transition programs in cystic fibrosis centers: perceptions of team members. *Pediatr Pulmonol* 2004;37:4–7.
33. Crozier DN. Cystic fibrosis: a not so fatal disease. *Pediatr Clin North Am* 1974;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. s. 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. Philadelphia7 W.B. Saunders Co., 1971. s. 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 out-patient spirometry. *Arch Dis Child* 1995;72:156– 8.
44. Sawyer SM, Glazner JA. What follows newborn screening? An evaluation 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-opathiesQ: 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, Lanng S. Other organ systems. In: Hodson ME, Geddes DM, editors. *Cystic fibrosis*. London7 Arnold, 2000. p. 314– 38.
53. Lanng 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 U. *Management of cystic fibrosis related diabetes*. London7 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. Van der 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. *Otolaryngol Clin North Am* 2000;33:1333– 41.
67. Edenborough F. Women with cystic fibrosis and their potential for reproduction. *Thorax* 2001;56:649–55.
68. McCallum PJ, Milunski JM, Cunningham DL, et al. Fertility in men with cystic fibrosis. *Chest* 2000;118:1059– 62.
69. Skirton H, Patch C. Genetics for healthcare professionals. Oxford7 BIOS Scientific Publishers, 2002. p. 33–44.
70. Connor M, Ferguson-Smith M. Essential medical genetics. London7 Blackwell Science, 1997. s. 105– 7.
71. Wille MC, Weitz B, Kerper P, et al. Advances in preconception genetic counseling. *J Perinat Neonatal Nurs* 2004;18:28– 40.
72. Conway SP, Pond MN, Bowler I, et al. The chest radiograph in cystic fibrosis: a new scoring system compared with the Chrispin-Norman and Brasfield scores. *Thorax* 1994;49:860– 2.
73. de Jong PA, Nakano Y, Lequin MH, et al. Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2004;23:93 – 7.
74. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, et al. Pseudomonas aeruginosa and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:91 – 100.
75. Quan JM, Tiddens HAWM, Sy J, et al. A two-year randomised, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr* 2001;139: 813– 20.
76. Frederiksen B, Lanng S, Koch C, et al. Improved survival in the Danish centre treated cystic fibrosis patients: results of aggressive treatment. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:153–8.
77. Robson M, Abbott J, Webb K, et al. A cost description of an adult cystic fibrosis unit and cost analyses of different categories of patients. *Thorax* 1992;47:684– 9.
78. Bauman U, Stocklossa C, Greiner W, et al. Cost of care and clinical condition in paediatric cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2003;2: 84– 90.