

23^ο Σεμινάριο Ιατρικής Εκπαίδευσης

26 Φεβ – 2 Μαρ 2018

Ινοκυστική Νόσος Θεραπευτική Αντιμετώπιση



Κωνσταντίνος Κότσιφας
Επιμελητής Β
Πνευμονολογικό Τμήμα

23^ο Σεμινάριο Ιατρικής Εκπαίδευσης

26 Φεβ – 2 Μαρ 2018

Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων με
οποιαδήποτε χορηγό - εταιρεία

Κυστική Ίνωση

Αυτοσωματική υπολειπόμενη νόσος που χαρακτηρίζεται από παχύρρευστες εκκρίσεις στους αεραγωγούς και στο έντερο, υπερβολική έκκριση άλατος με τον ιδρώτα, παγκρεατική ανεπάρκεια από απόφραξη του πόρου με βλέννη, ανδρική στειρότητα και μερικές φορές ηπατική ανεπάρκεια...

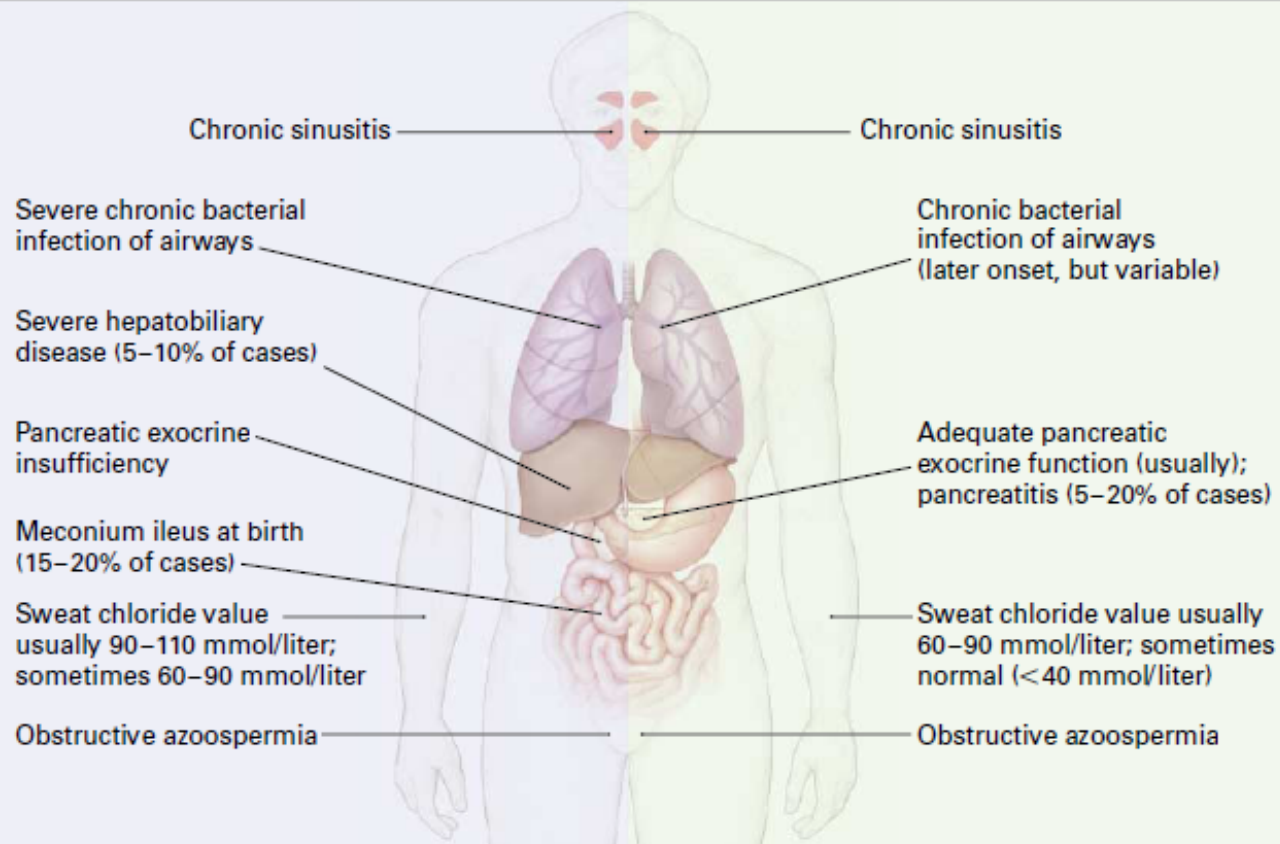
Πολυσυστηματική Νόσος

- Πνεύμονες
- Παραρρίνια
- Γαστρεντερικό
- Πάγκρεας
 - Σακχαρώδης Διαβήτης
- Ήπαρ – Χοληφόρα
- Ιδρωτοποιοί αδένες
- Οστά - Αρθρώσεις
- Γεννητικό
- Ψυχισμός

Classic and Nonclassic Cystic Fibrosis

Classic cystic fibrosis
(no functional CFTR protein)

Nonclassic cystic fibrosis
(some functional CFTR protein,
providing survival advantage)



The New England Journal of Medicine

Οι Πνεύμονες στην Κυστική Ίνωση

Καθολική προσβολή

85-90% της θνητότητας

Γενετική

- Η συχνότερη κληρονομική θανατηφόρος νόσος της λευκής φυλής
- >2000 μεταλλάξεις. Συχνότερη η ΔF508
- $\approx 1 : 2500$ γεννήσεις
- $\approx 5\%$ φορείς
- Αυτοσωμική υπολειπόμενη με ποικίλη διεισδυτικότητα
- Το υπεύθυνο γονίδιο - χρωμόσωμα 7 - κωδικοποιεί την πρωτεΐνη *CFTR*:

*Διαμεμβρανικός Ρυθμιστής Αγωγιμότητας
της Κυστικής Ίνωσης*

Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator

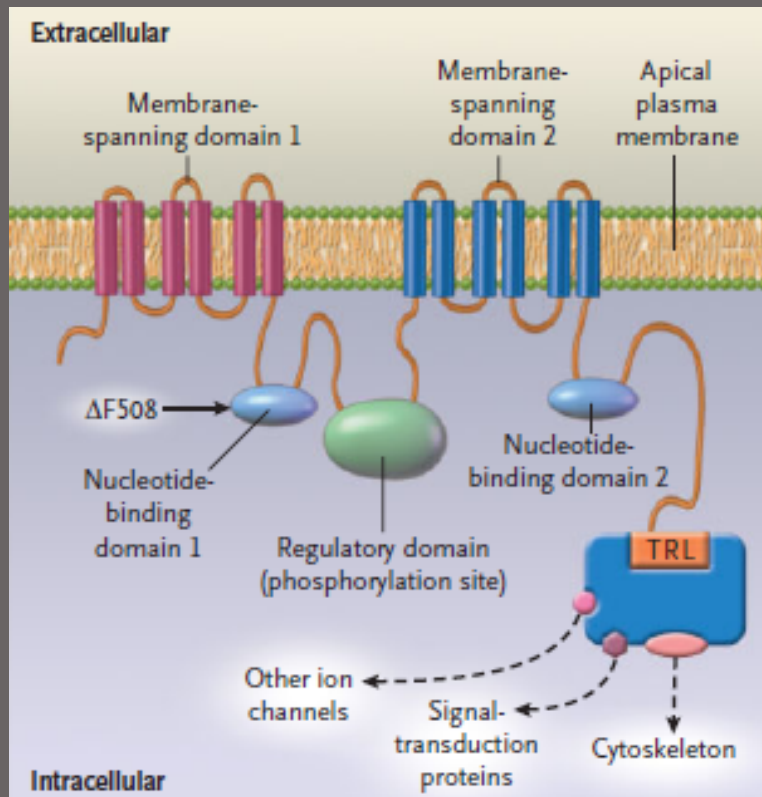


Figure 1. Hypothesized Structure of CFTR.

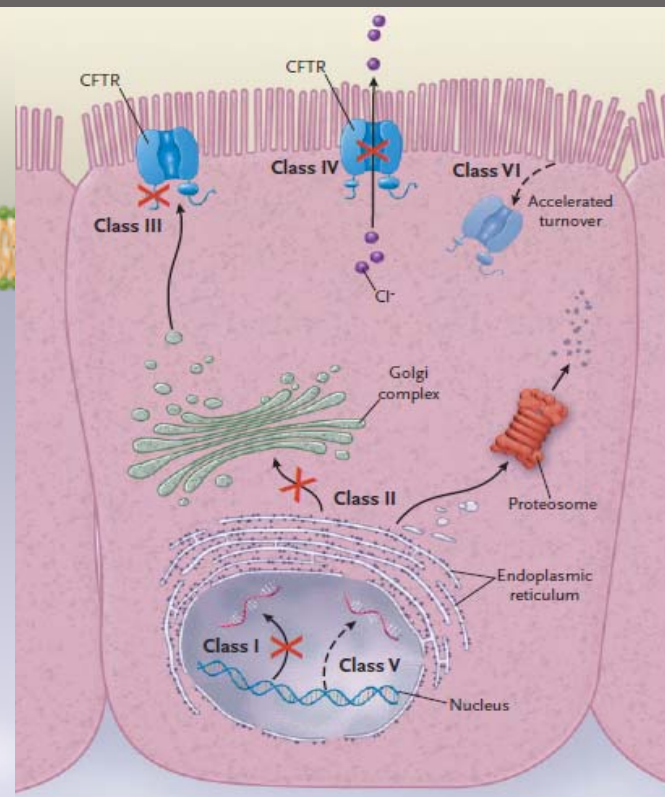
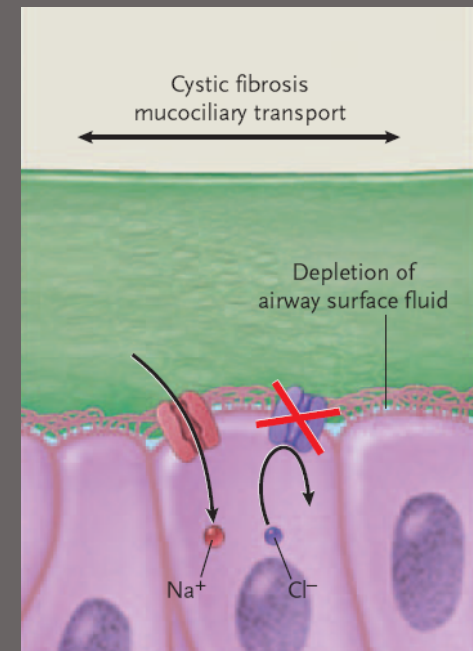
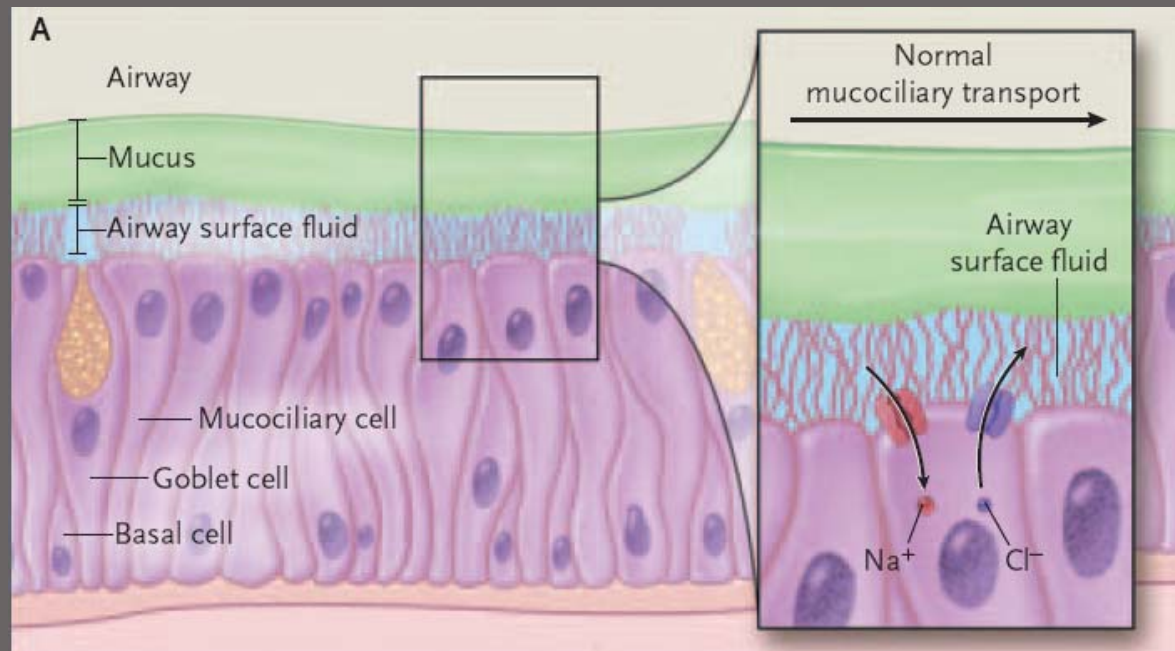


Figure 5. Categories of CFTR Mutations.

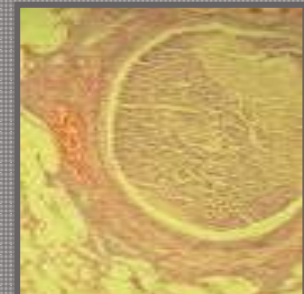
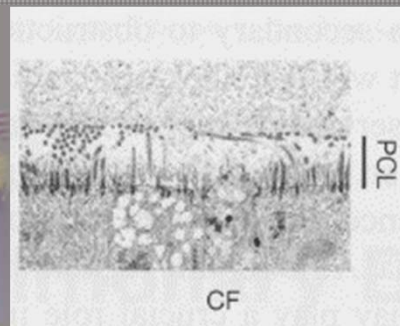
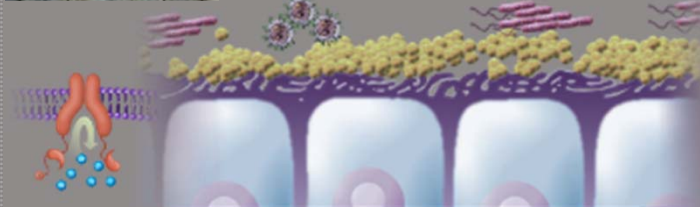
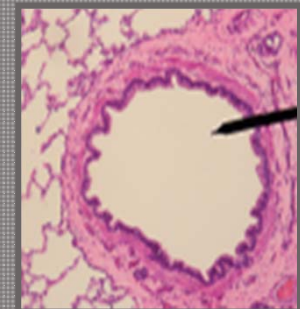
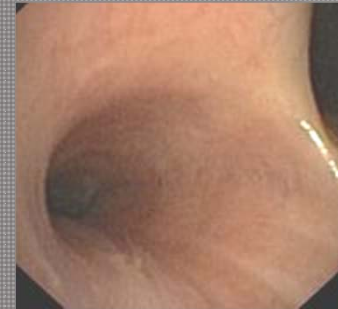
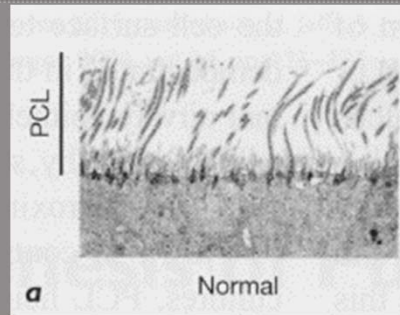
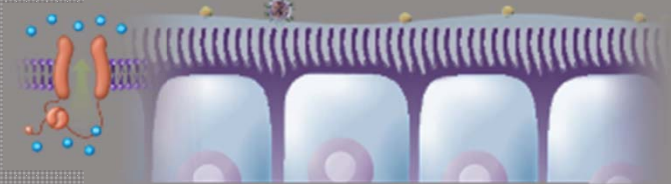
N Engl J Med 2005;352:1992-2001.

Παθοφυσιολογία

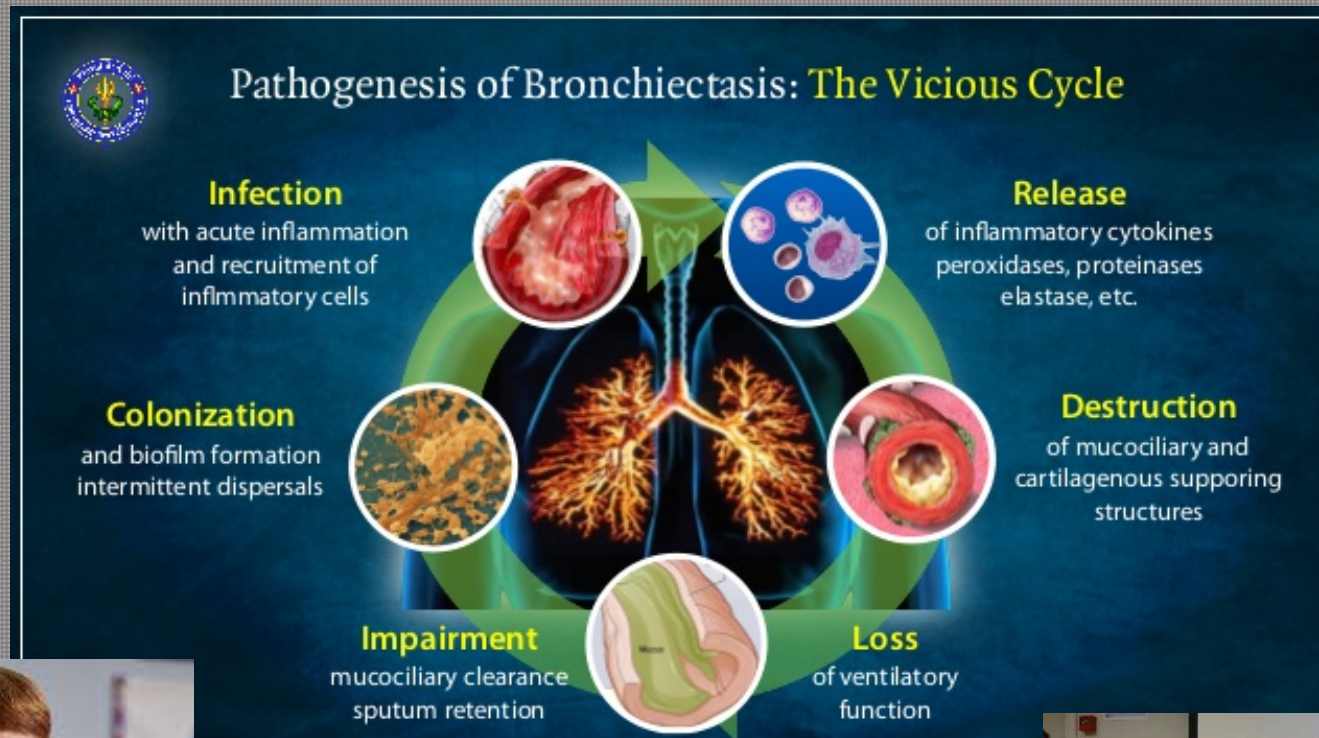


Ratjen F. NEJM 2006

Παθοφυσιολογία



Παθοφυσιολογία

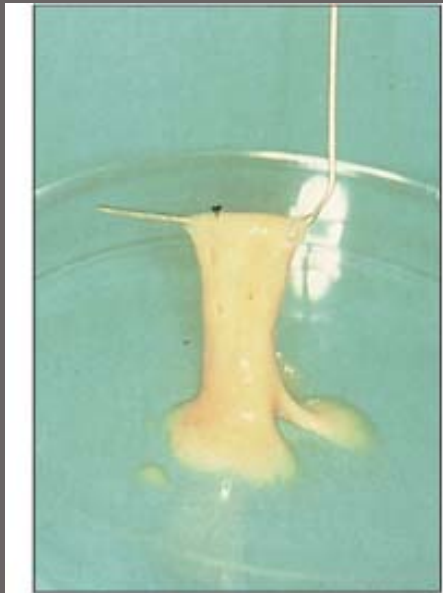


Cystic Fibrosis Foundation

Cysticfibrosis.gr



Πνεύμονες



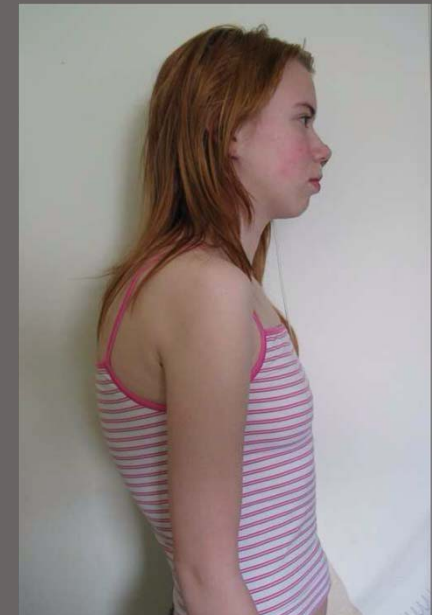
© 2004 Mosby Inc. All rights reserved.



© 2004 Mosby Inc. All rights reserved.

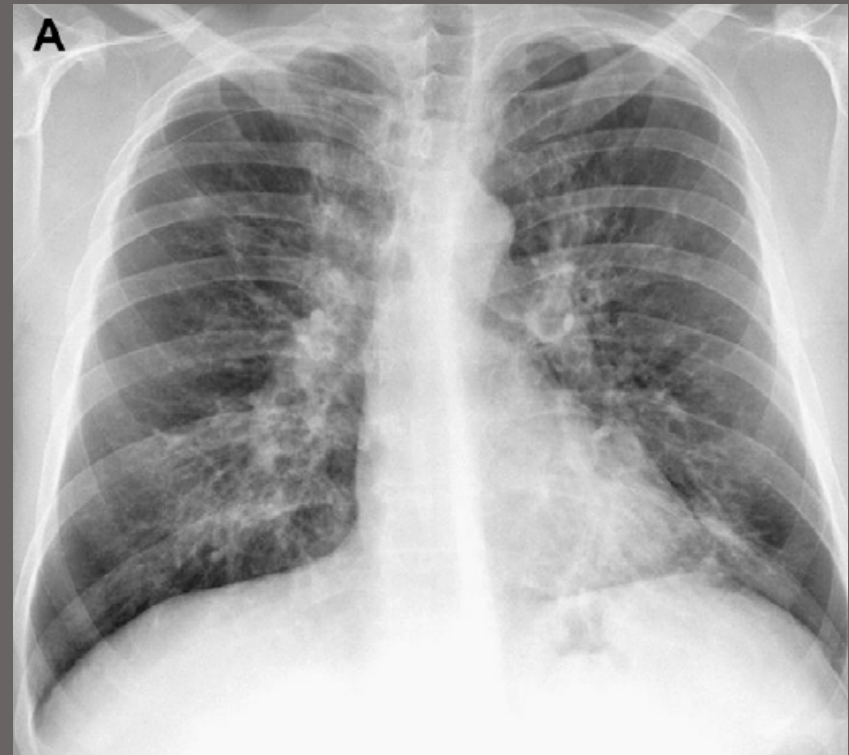
Συμπτώματα/Σημεία

- Βήχας με πυώδη απόχρεμψη
 - Αιμόπτυση
- Δύσπνοια
- Εμπύρετο
- Καταβολή
- Ανορεξία, απώλεια βάρους
- Συμπτώματα από άλλα συστήματα
- Ακροαστικά ευρήματα
 - Τραχείς εισπνευστικοί τρίζοντες
 - Συρίττοντες
- Πληκτροδακτυλία
- Διάπλαση θωρακικού κλωβού

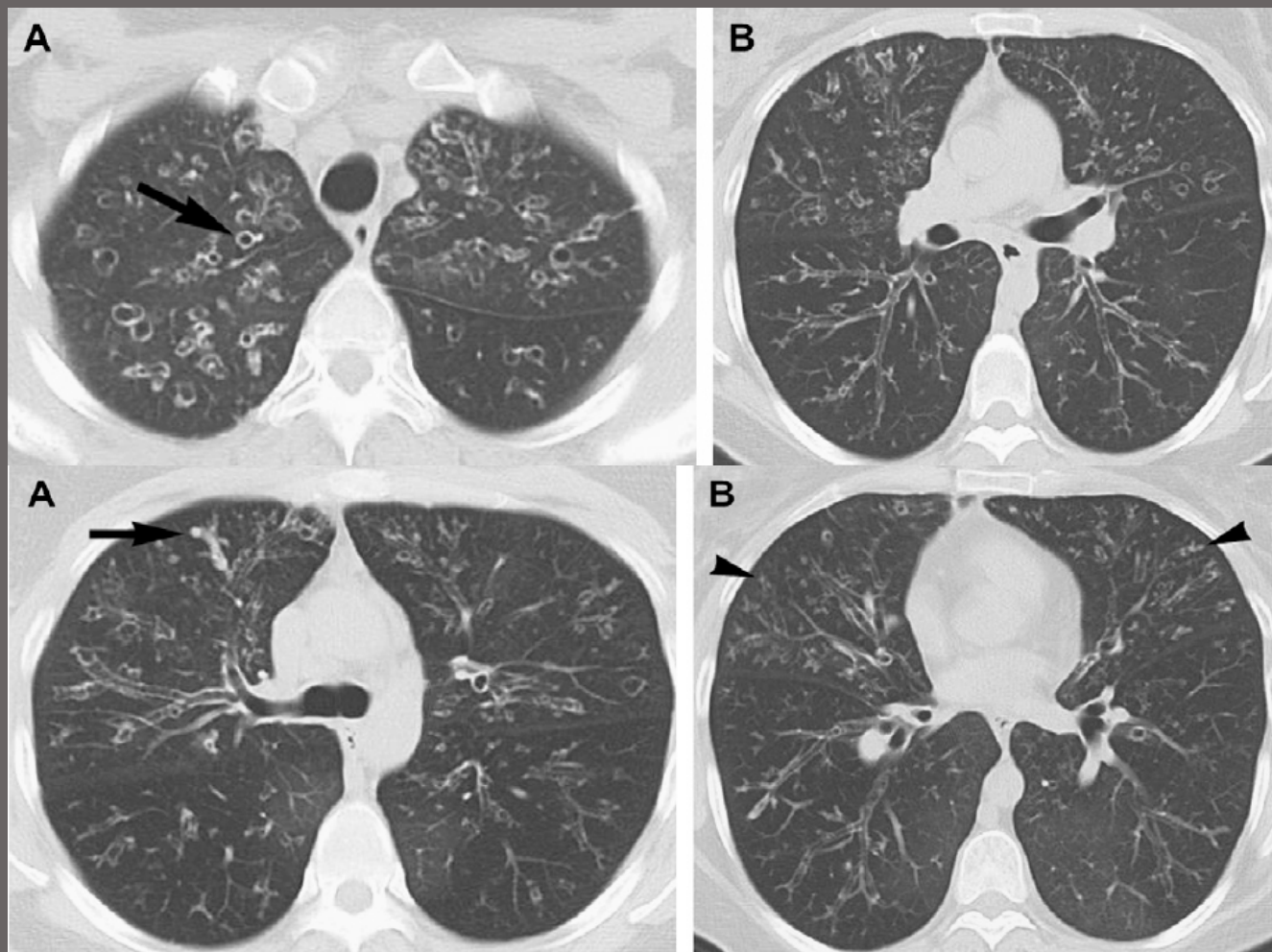


Ακτινολογικά ευρήματα

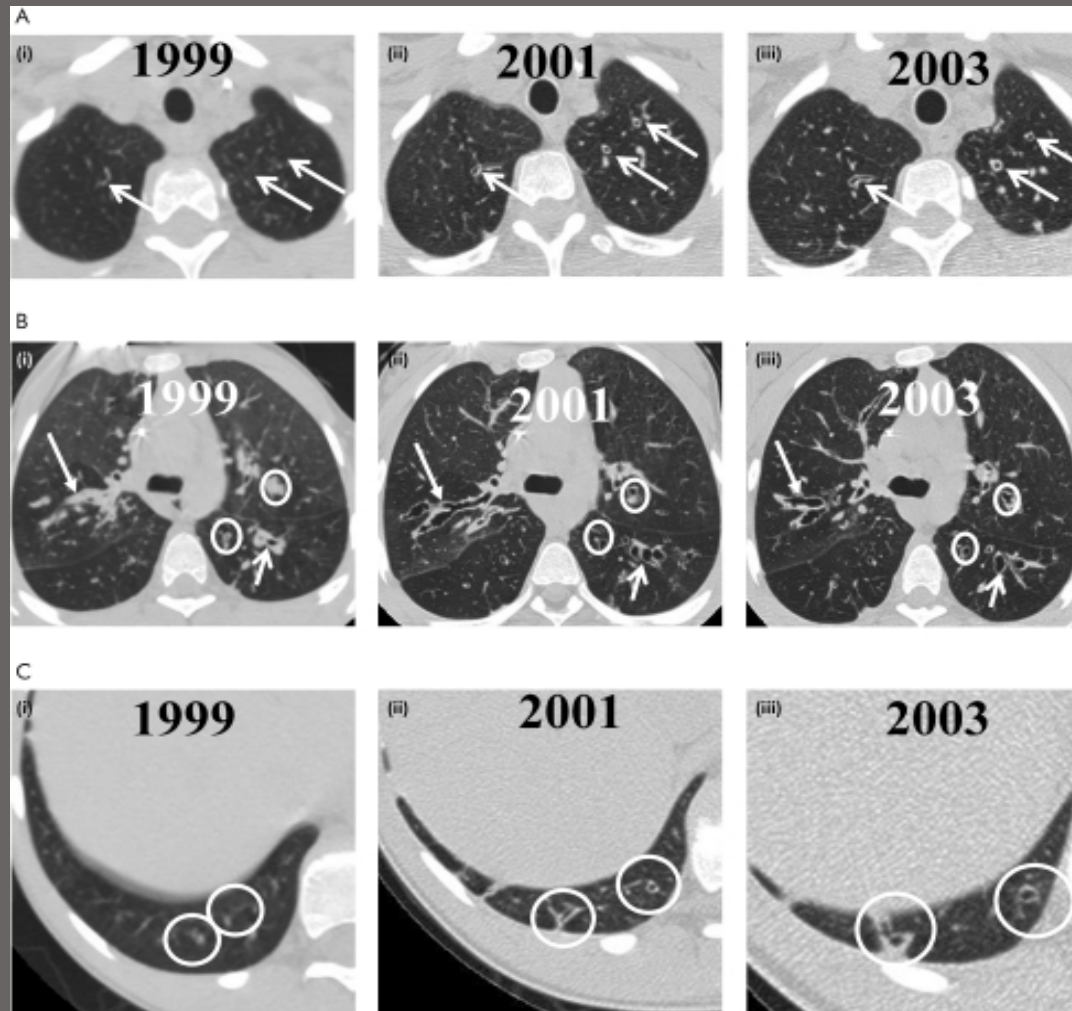
- Α/α φυσιολογική στο 2%
- Υπερδιάταση
- Βρογχιεκτασίες
 - Περιβρογχική πάχυνση
 - Δακτυλιοειδείς σκιάσεις και κύστεις
 - Γραμμοειδείς σκιάσεις – tram lines
 - Βλεννώδης ενσφήνωση
- Ινωτικές περιοχές



Αξονική τομογραφία HR



Αξονική τομογραφία HR

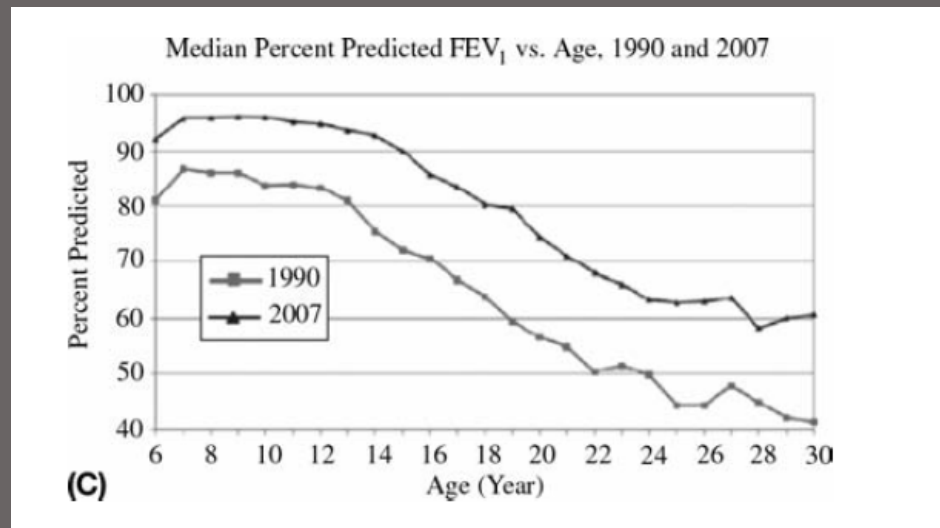


Αξονική τομογραφία HR



Λειτουργικός έλεγχος

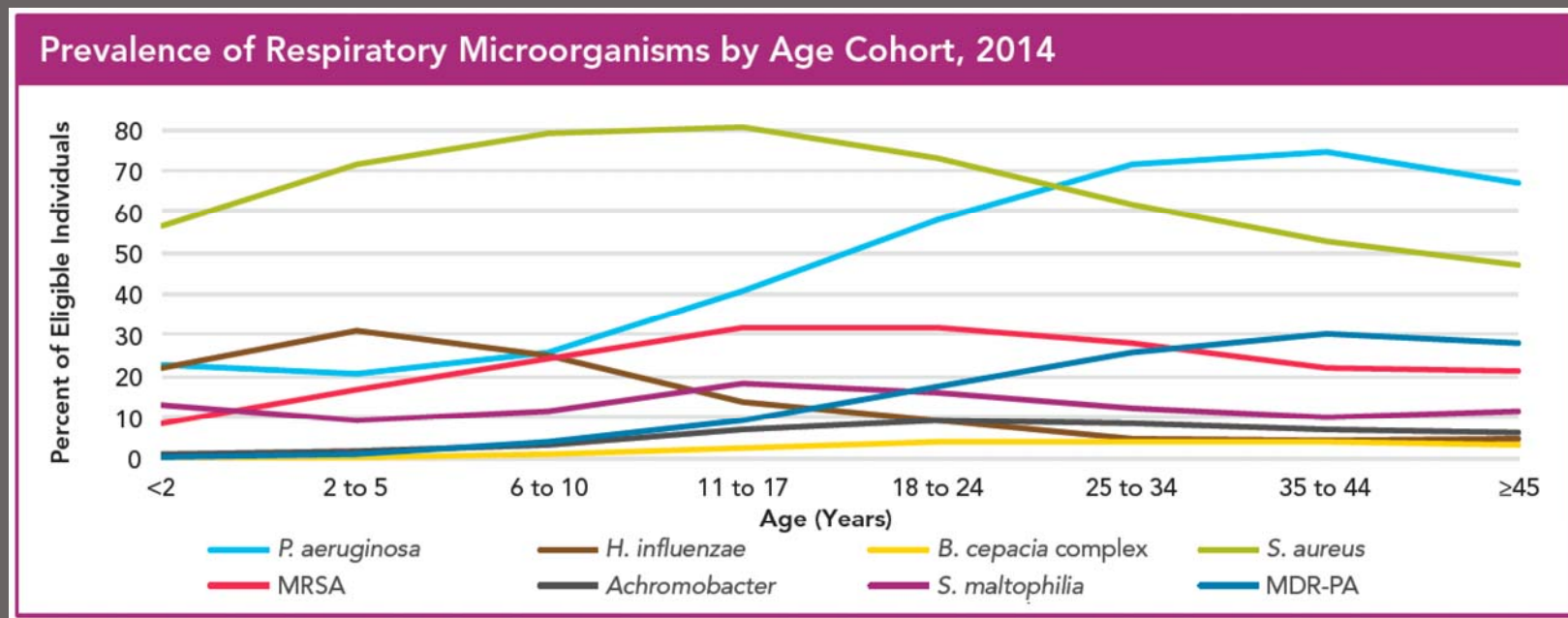
- ↓FVC
 - ↓FEV₁
 - ↓FEF_{25%-75%}
 - ↑RV
 - ↑FRC
 - ↑TLC
- **Αποφρακτικό σύνδρομο**
 - FEV₁ ο καλύτερος δείκτης παρακολούθησης
 - ≈1-3% έκπτωση κατ' έτος



CF bugs: The main players

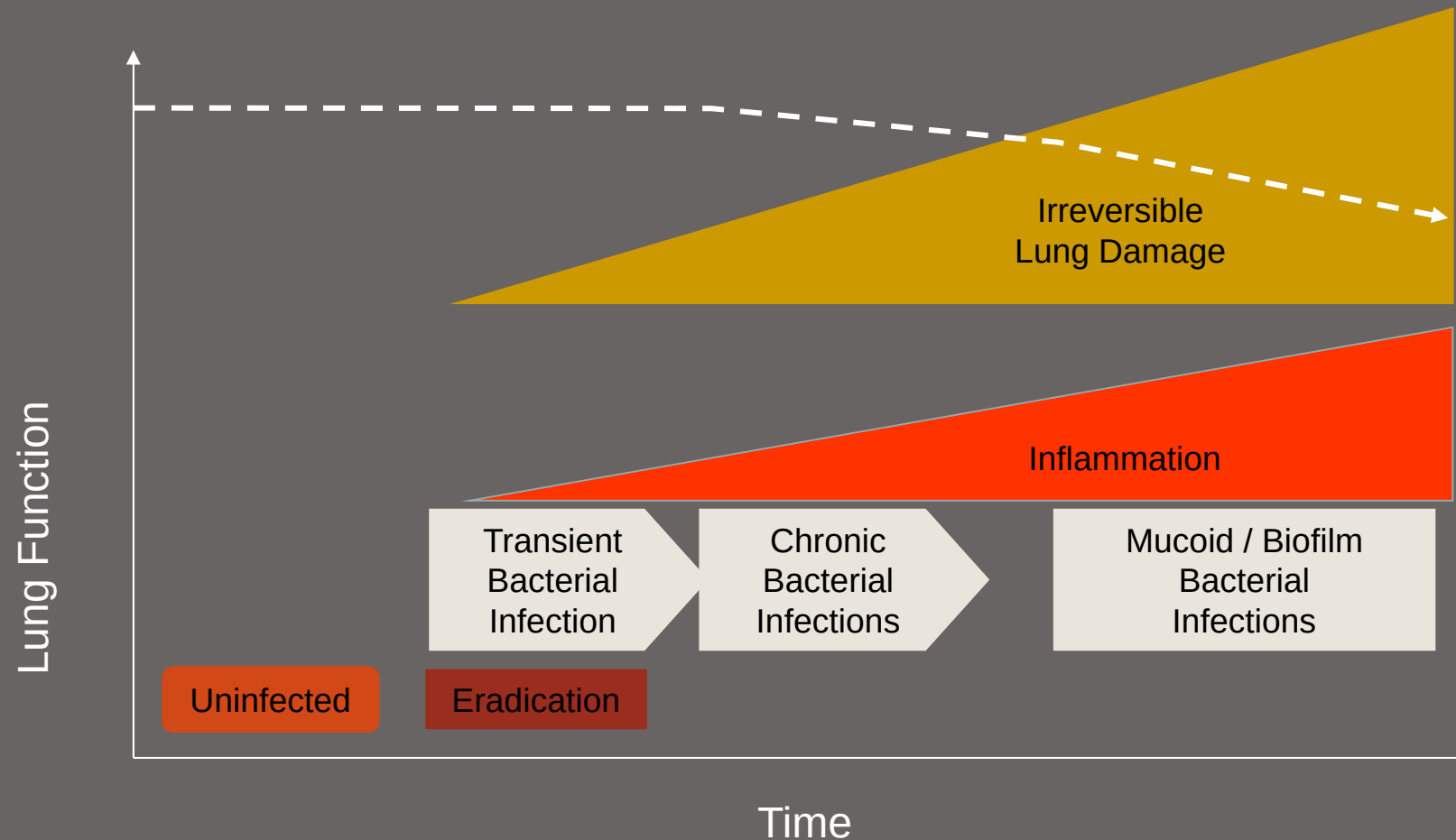


Μικροβιολογία



Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry

Λοίμωξη και εξέλιξη πνευμονοπάθειας



Μικροβιολογία

Λιγότερο συχνά μικρόβια
ή με αμφίβολη κλινική σημασία

- Άλλα gram (-)
- Ralstonia, Pandorea...
- Nocardia
- Aspergillus, Scedosporium...
- Ιοί
- Non Tuberculous Mycobacteria

The Changing Microbial Epidemiology in Cystic Fibrosis

John J. LiPuma*

Clin Micr Rev 2010

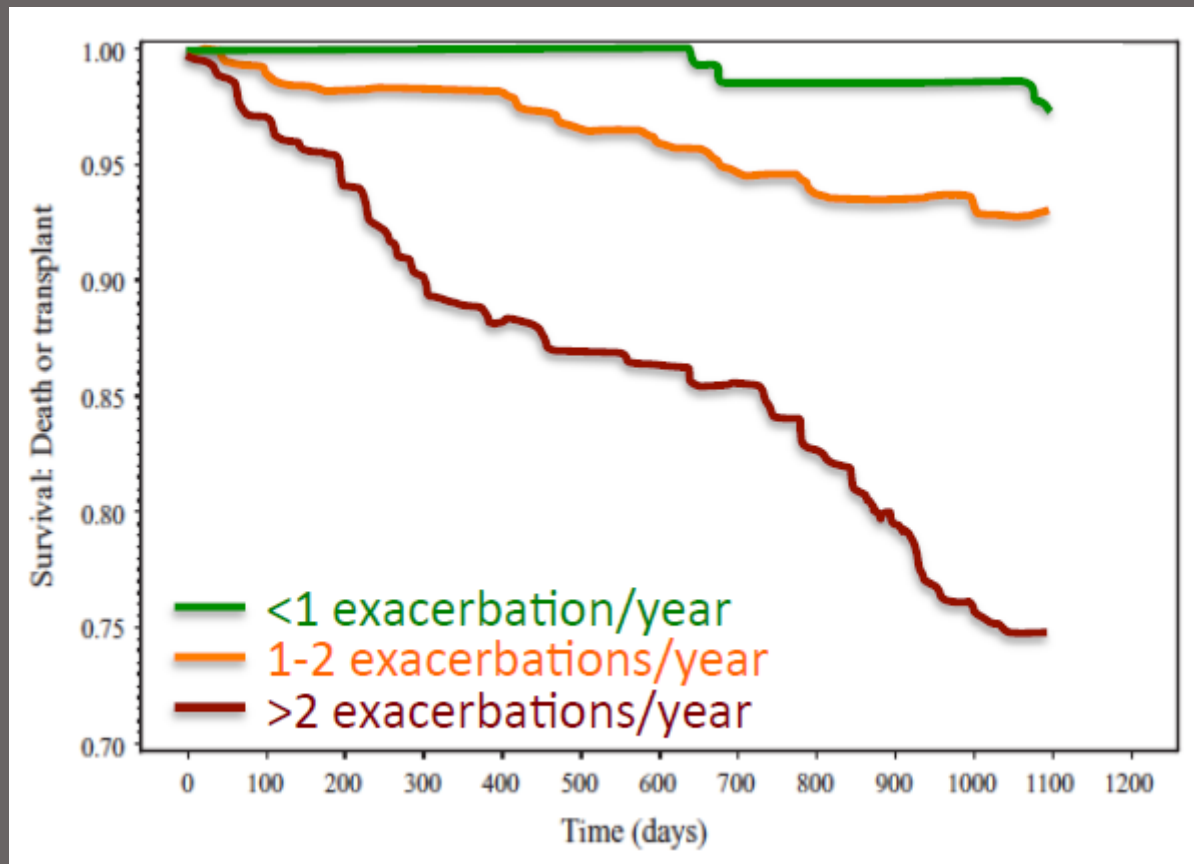
Επιπλοκές

- Πνευμονικές παροξύνσεις
 - Ο μικροβιακός παράγοντας
 - Σπανιότερα μικρόβια, NTM
 - ABPA
- Αιμόπτυση
- Πνευμοθώρακας
- Ατελεκτασία
- Αναπνευστική Ανεπάρκεια

Πνευμονικές Παροξύνσεις

- Ανάγκη αντιβιοτικής αγωγής λόγω αύξησης συμπτωμάτων (πέραν της συνήθους διακύμανσης)
- Ο έλεγχος των παροξύνσεων αποτελεί σπουδαίο κλινικό στόχο
 - Ισχυρή συσχέτιση με την πρόγνωση της νόσου
 - Έκπτωση στην πνευμονική λειτουργία που μπορεί να μην αποκατασταθεί
 - Ποιότητα ζωής

Πνευμονικές παροξύνσεις



De Boer et al. Thorax 2011

Πνευμονικές παροξύνσεις

Clinical need for intravenous antibiotics as indicated by presence of at least 4 of 12 possible signs or symptoms:

- Change in sputum volume or colour
- New or increased haemoptysis
- Increased cough
- Increased dyspnoea
- Increased malaise, fatigue or lethargy
- Temperature over 38°C
- Anorexia or weight loss
- Sinus pain or tenderness
- Change in sinus discharge
- Change in physical findings on examination of the chest
- Decrease in pulmonary function by 10% or more
- Radiographic changes

Fuchs et al. NEJM 1994



Πνευμονικές παροξύνσεις - Αντιμετώπιση

- Νοσηλεία σε σοβαρή παρόξυνση
- Ενίσχυση υποστηρικτικής θεραπείας
 - Οξυγόνο, Ενυδάτωση, Βρογχοδιαστολή κλπ.
 - Φυσιοθεραπεία
 - DNAse x2, HTS x2-3
 - Διαιτητική υποστήριξη, Έλεγχος σακχάρου
- Συστηματική αντιβιοτική αγωγή...

Αντιβιοτική αγωγή

Είδος

Συνδυασμός;

Δόση

Διάρκεια

Μειώνει το μικροβιακό φορτίο και την φλεγμονή

po / iv

Σπίτι /
Νοσοκομείο

Επιλογή αντιβιοτικών

- Καλλιέργεια πτυέλων

&

- Test Ευαισθησίας ...

- Μέτριας επαναληψιμότητας

Foweraker et al, JAC 2005

- Δεν προβλέπει την κλινική ανταπόκριση

Smyth et al, Chest 2003

Επιλογή αντιβιοτικών

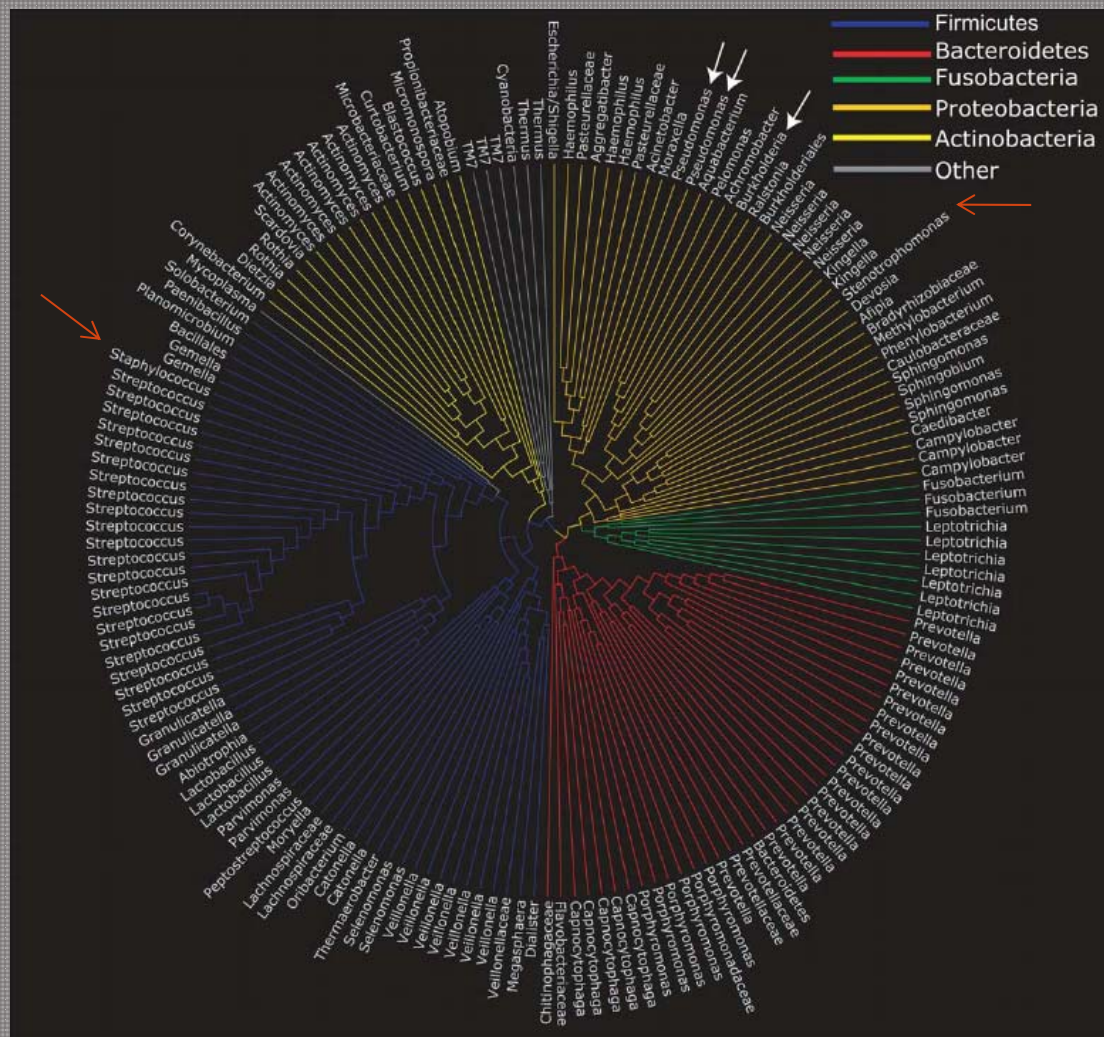
- Στοχεύουμε πάντοτε Ψευδομονάδα και Σταφυλόκοκκο
- Σε απουσία αυτών ή σε μη ανταπόκριση, τα λοιπά μικρόβια (Stenotrophomonas, Achromobacter...)
- Συνδυασμός 2 αντιβιοτικών για Ψευδομονάδα
 - Συνήθως β-λακτάμη και αμινογλυκοσίδη
- Διάρκεια 10-21 ημέρες
 - Συνήθως 14 ημέρες

Επιλογή αντιβιοτικών

- Χρησιμοποιούμε ό,τι έχει επιτύχει στο παρελθόν
- Ζητάμε τη συμβουλή του ασθενούς



Το Μικροβίωμα



PLOS-ONE 2012

Το μικροβίωμα

Cystic Fibrosis Lung Microbiome: Opportunities to Reconsider Management of Airway Infection

Lindsay J. Caverly, MD, Jiangchao Zhao, PhD, and John J. LiPuma, MD

Ped Pulm 2015

ANAEROBES ARE FREQUENTLY DETECTED IN AIRWAY COMMUNITIES

BACTERIAL COMMUNITY DIVERSITY DECREASES WITH AGE AND LUNG DISEASE PROGRESSION

CHANGES IN BACTERIAL COMMUNITY STRUCTURE ASSOCIATED WITH PULMONARY EXACERBATION

Ατελεκτασία

- Τμήματος ή Λοβού
από βύσμα βλέννης
- Υποχωρεί με φυσιοθεραπεία και
φαρμακευτική αγωγή
 - Σπάνια χρειάζεται βρογχοσκόπηση
- Εάν η διάγνωση διαφύγει, η
ατελεκτασία γίνεται χρόνια και
καθίσταται εστία διαπύησης



Πνευμοθώρακας

- Ετήσια επίπτωση 0.64%
- 3.4% των ασθενών στη διάρκεια της ζωής τους
- Κυριότερος προδιαθεσικός παράγοντας η σοβαρή αποφρακτική νόσος
- Πιθανότητα υποτροπής 50-90%



Πνευμοθώρακας

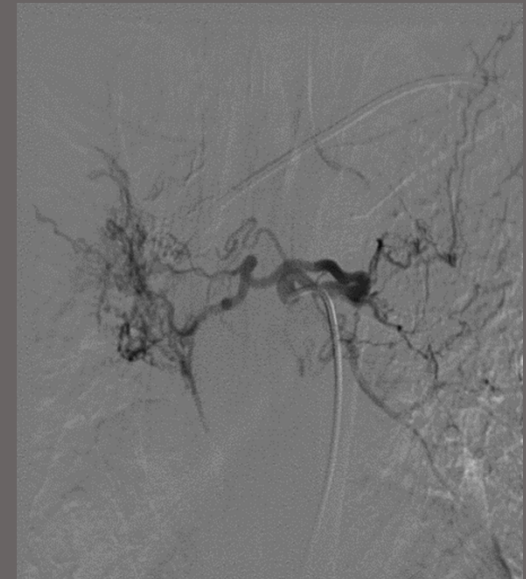
- Σημαντική νοσηρότητα
 - Πόνος, Δύσπνοια, Αδυναμία απόχρεμψης – φυσιοθεραπείας, Αναπνευστική Ανεπάρκεια
- Θνητότητα: 6-14%
- Προγνωστική σημασία: 2ετής επιβίωση 50%
- Συνήθως απαιτείται χειρουργική αντιμετώπιση – πλευροδεσία

Αιμόπτυση

- Η χρόνια φλεγμονή ευθύνεται για την υπερτροφία των βρογχικών αρτηριών και την αγγειογένεση. Η διάβρωση του τοιχώματος ενός αγγείου προκαλεί την διαρροή αίματος στους αεραγωγούς.
- Αιμόφυρτα πτύελα είναι συχνή επιπλοκή
 - Συνήθως παράλληλα με παρόξυνση της πνευμονοπάθειας
- Μέτρια αιμόπτυση (30-60cc) κατά κανόνα απαιτεί νοσηλεία

Μαζική Αιμόπτυση

- **Μαζική αιμόπτυση** >240cc σε 24h ή >100cc/d για ημέρες
 - Ετήσια επίπτωση 0.87%
 - 4.1% των ασθενών κατά τη διάρκεια ζωής τους
- Συνήθως σε προχωρημένη πνευμονοπάθεια
 - Αλλά στο 22% μόνο ήπια λειτουργική επιβάρυνση
- Σημαντική νοσηρότητα
- Θνητότητα 5.8-13.1%
- Θεραπεία εκλογής ο **εμβολισμός**
 - αν και συχνά υποτροπιάζει



Αναπνευστική Ανεπάρκεια

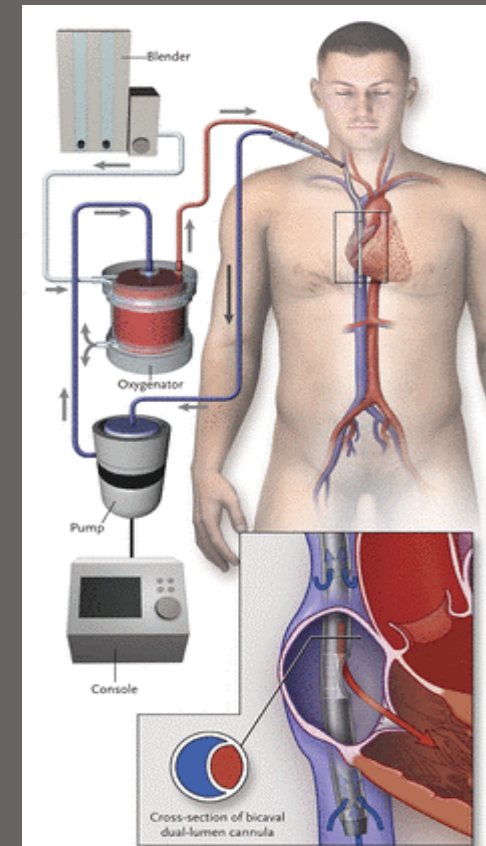
Η φυσική ιστορία της νόσου είναι η προοδευτική καταστροφή των πνευμόνων και η έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας.

- Υποξυγοναιμία σε $FEV_1 < 30\%$
 - Αρχικά στις παροξύνσεις
- Πνευμονική υπέρταση επιβαρύνει την πρόγνωση
 - Wells et al. Lancet Respir Med 2016
- Υπερκαπνία στα τελικά στάδια, δύσκολα αναστρέψιμη

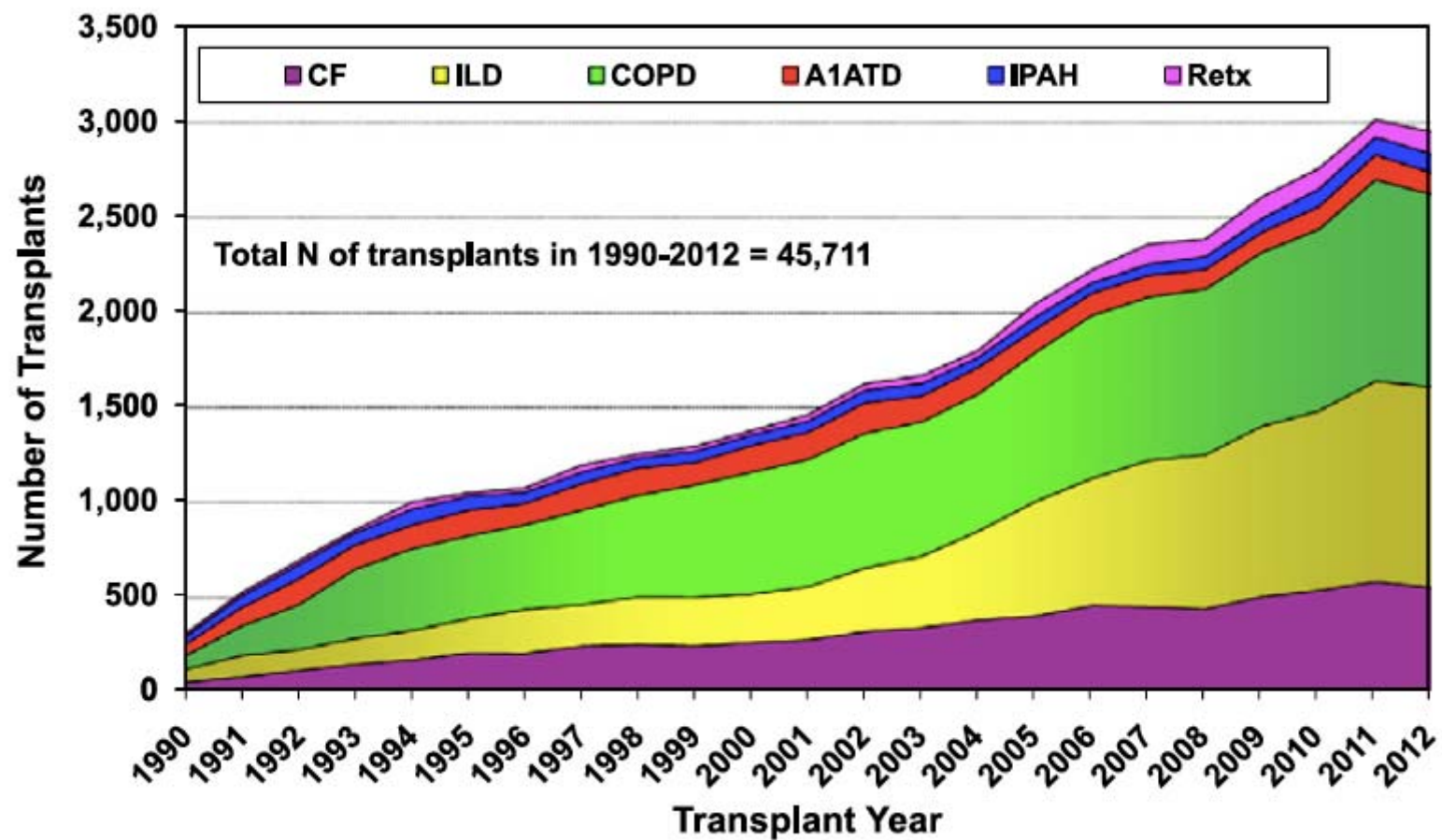


Αναπνευστική Ανεπάρκεια Αντιμετώπιση

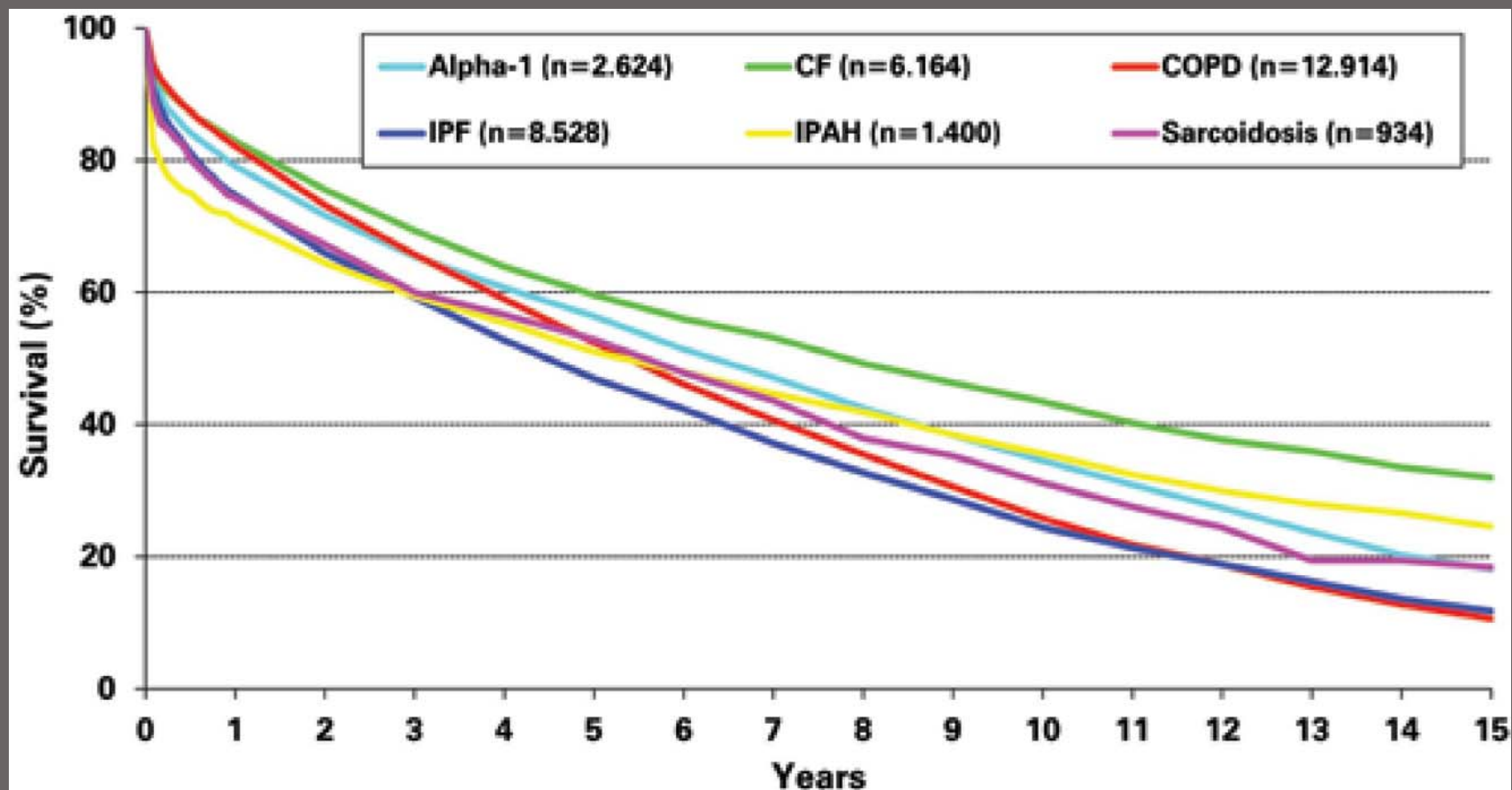
- Εντατικοποίηση υποστηρικτικής θεραπείας
- Μη Εμεμβατικός Μηχανικός Αερισμός
- Εξωσωματική Αποβολή CO₂ (iLA)
- Εξωσωματική Κυκλοφορία (ECMO)
 - Ως γέφυρα προς μεταμόσχευση
- Μηχανικός Αερισμός
 - Απογοητευτικά αποτελέσματα



Μεταμόσχευση Πνευμόνων



Μεταμόσχευση Πνευμόνων



Μεταμόσχευση Πνευμόνων

Αναμονή σε λίστα

✓ median waiting time

- Austria 107 days
- Belgium 194 days
- France 110 days
- Germany 244 days
- Netherlands 594 days
- Spain 180 days
- UK 412 days

✓ mortality on waiting list 5-25%



Μεταμόσχευση Πνευμόνων

Η ύστατη λύση

- Παράταση επιβίωσης
 - Επιτυχής χρονισμός παραπομπής
- Βελτίωση ποιότητας ζωής
- Επιλογή υποψηφίων
- Επιλογή χρόνου παραπομπής
- Επιλογή κέντρου
- Οικονομική κάλυψη

- **Μετα-μεταμοσχευτική παρακολούθηση**

Στη νοσολογία της Κυστικής Ίνωσης στα υπόλοιπα όργανα προστίθεται η παθολογία του μεταμοσχευμένου πνεύμονα και της ανοσοκαταστολής



Θεραπεία Συντήρησης

- Βλεννολυτικά
- Ωσμωτικά
- Αντιφλεγμονώδη
- Αντιβιοτικά
- Φυσιοθεραπεία
- Άσκηση
- Διαιτητική υποστήριξη
- Θεραπεία λοιπών συστημάτων

Βλεννολυτικά

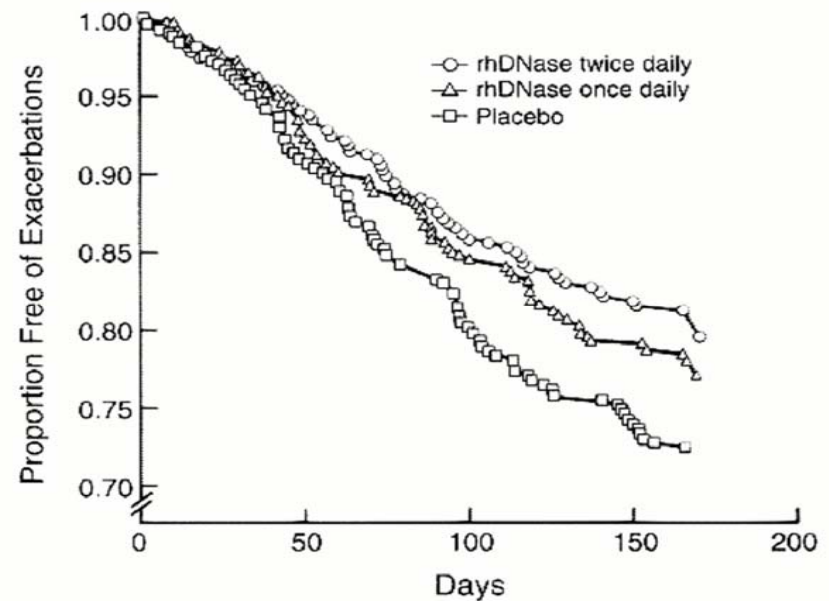
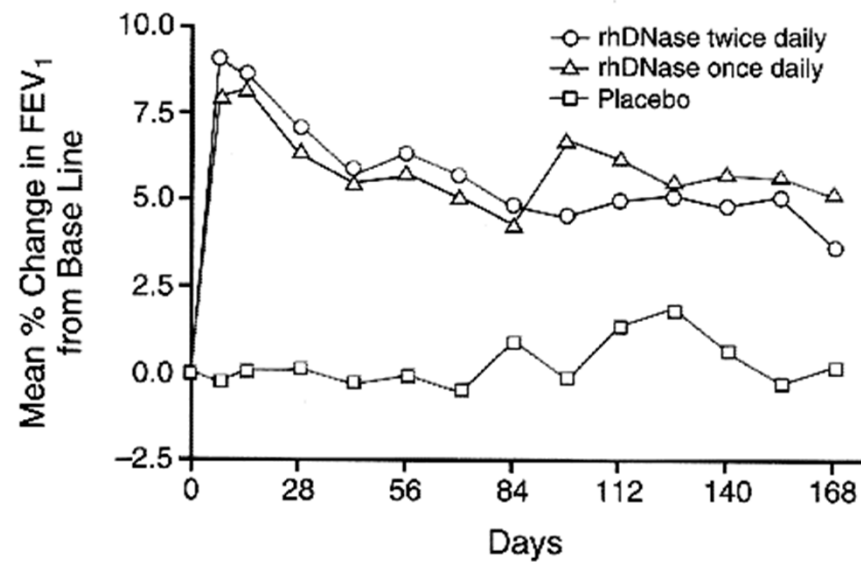
Dornase alfa

- Βιοσυνθετική μορφή της Ανθρώπινης Δεοξυριβονουκλεοσιδάσης I... (rhDNAse)
- Διασπά το εξωκυττάριο DNA (από τα φλεγμονώδη κύτταρα)
- Ελαττώνει το ιξώδες των πτυέλων



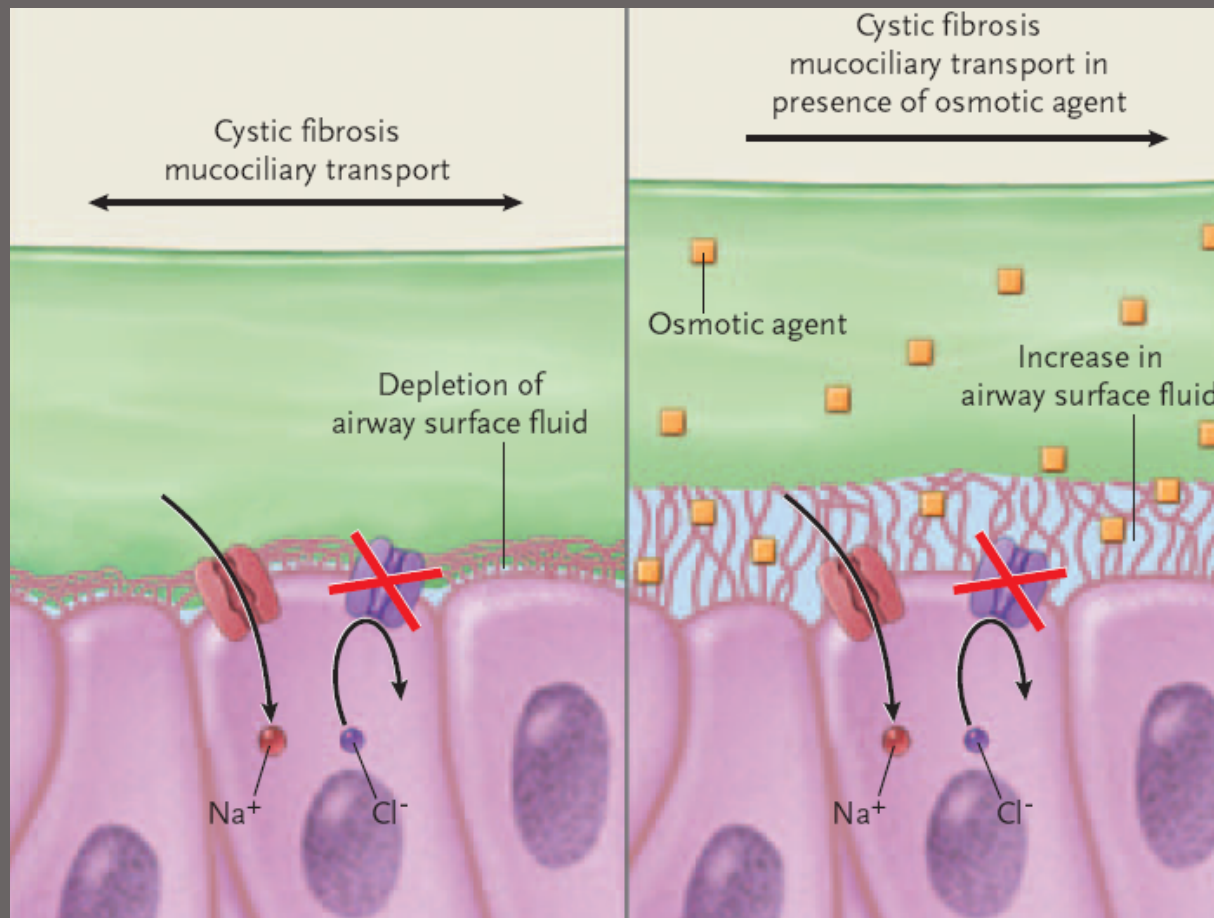
Ένδειξη σε κάθε στάδιο βαρύτητας της νόσου

Dornase alfa



Fuchs et al. NEJM 1994

Osmotic agents in CF

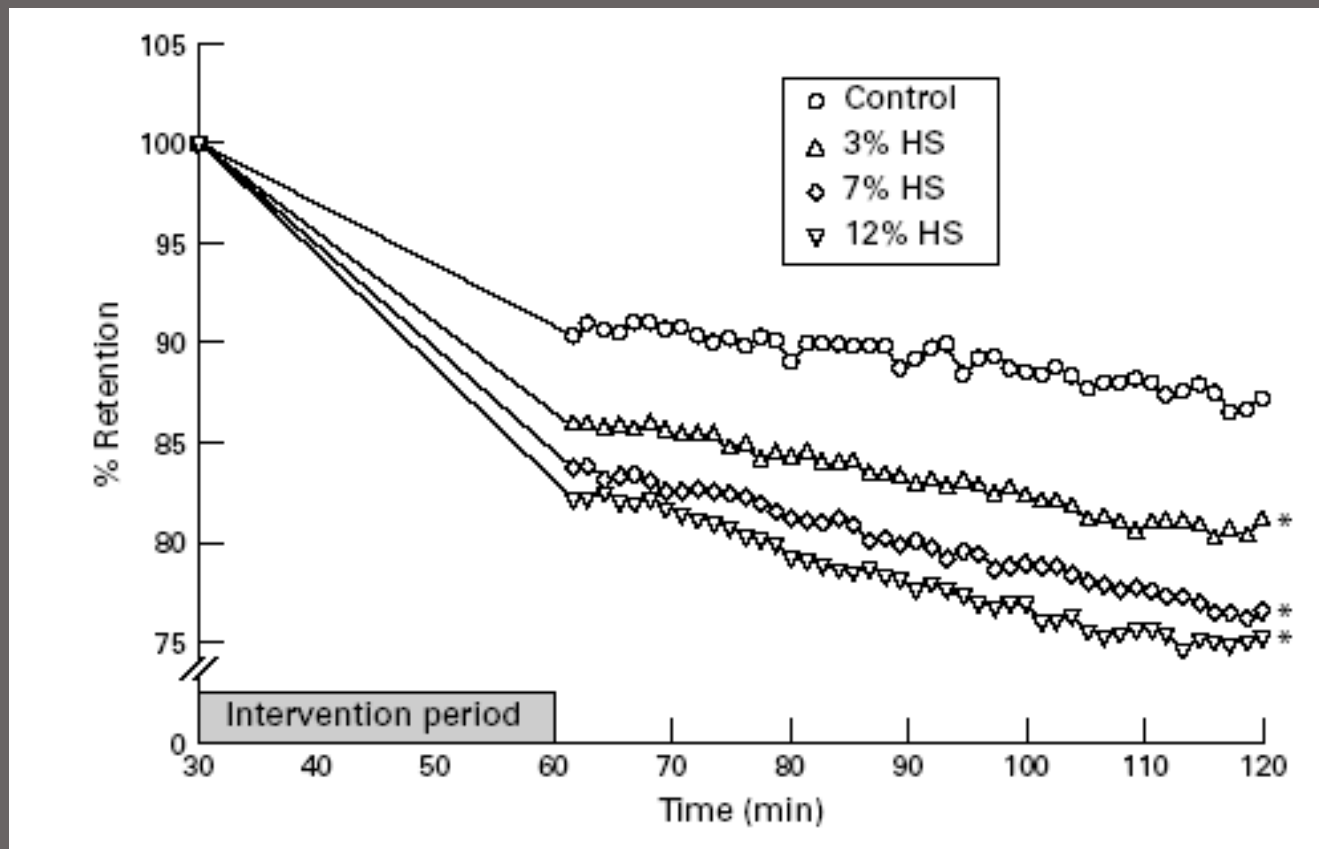


Ratjen et al. NEJM 2006

Hypertonic Saline

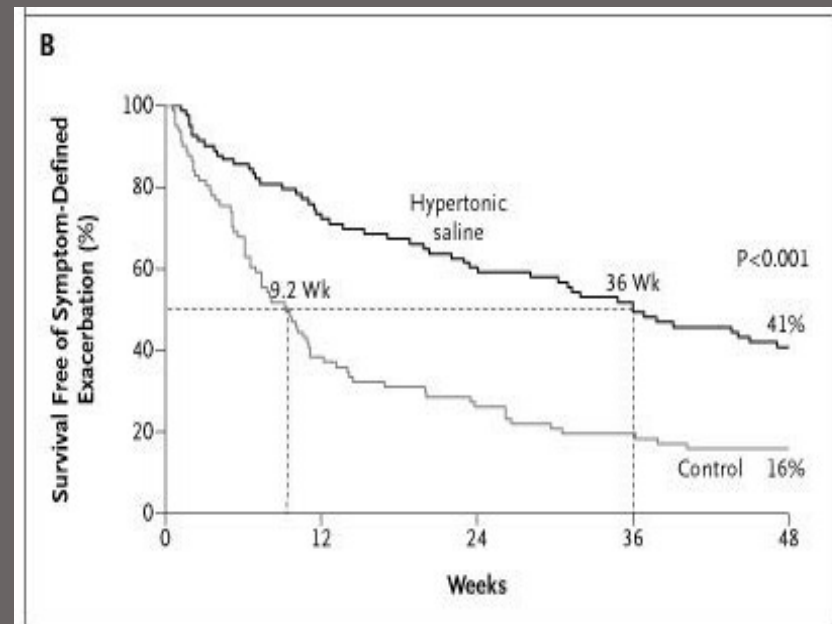
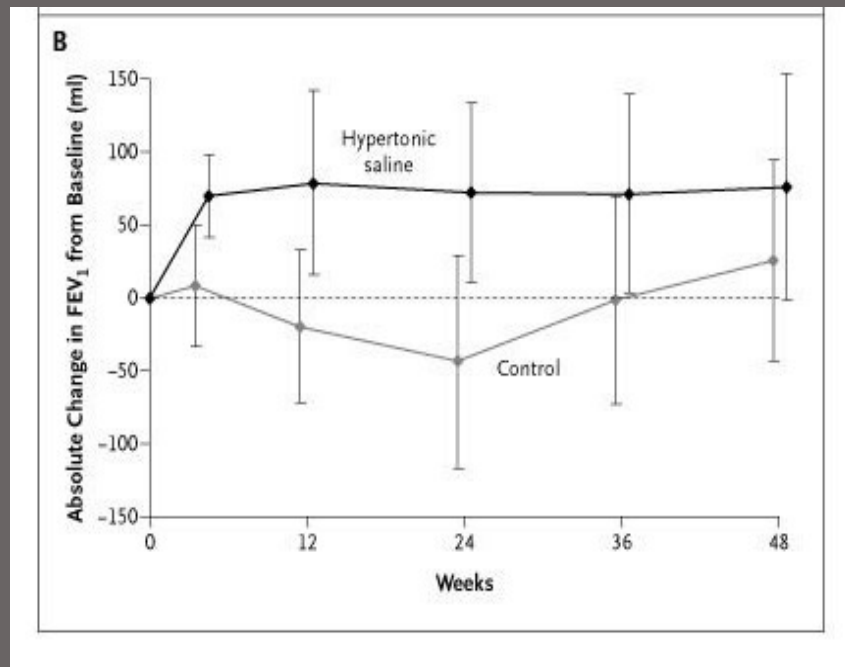


Hypertonic saline



Robinson et al. 1997 Thorax

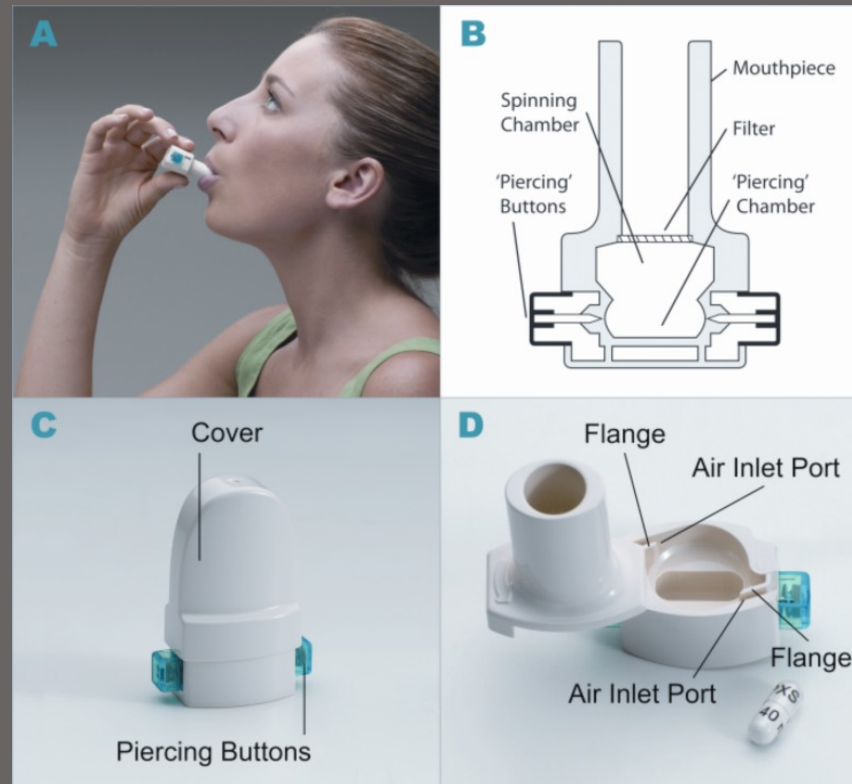
Hypertonic saline



Elkins et al. NEJM 2006

Mannitol

- Οσμωτικά δραστικό σάκχαρο
- Ήπρη σκόνη
- Σωματίδια 3 μ m
- Caps 40mg x 10 BID



Mannitol

Study	Change from Baseline (mL)	% Change from Baseline
DPM-CF-201	121	7.0
DPM-CF-202	150	8.8
DPM-CF-203	83	6.4
DPM-CF-301 (wk 6-26)	118	6.2
DPM-CF-302 (wk 6-26)	107	8.2

Mannitol

DPM-CF-303

- 423 adults, 126 sites - 21 countries
- Mannitol 400mg BID vs Placebo (Mannitol 40mg) x 26w
- ΔFEV_1 : 54mL +2.24% p=0.020
- No secondary endpoints achieved
- Similar AEs, SAEs
- Mannitol tolerance test fail: 6.6%
- Withdrawal rate 12.4% vs 11.2%

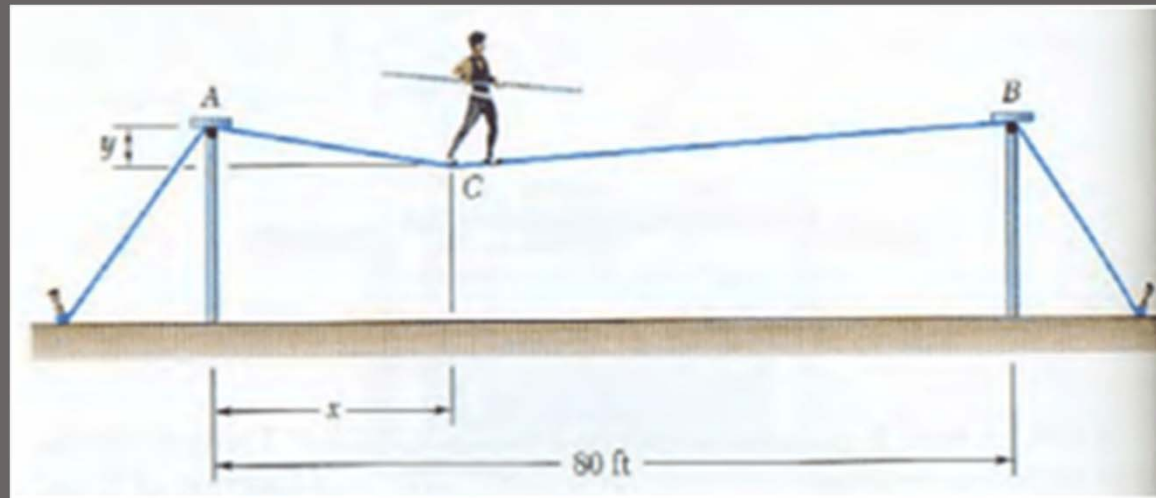
Φλεγμονή

- Η φλεγμονή είναι αποκλειστικά αποτέλεσμα λοίμωξης;
- Ή*
- Η δυσλειτουργία του CFTR δημιουργεί προφλεγμονώδες περιβάλλον;



Φλεγμονή

Ποια είναι η σωστή ισορροπία μεταξύ
λοίμωξης και φλεγμονής;

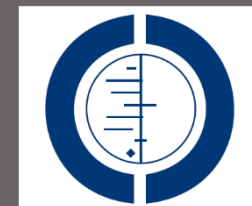


Αντιφλεγμονώδη

- *Στεροειδή συστηματικά*
 - πιθανώς ωφέλιμα αλλά μειονέκτημα παρενεργειών
- *Στεροειδή εισπνεόμενα*
 - μη δραστικά
 - Εξαίρεση: Άσθμα, ABPA*
- *Ιβουπροφένη*
 - Περισσότερα δεδομένα σε παιδιά: μειωμένη έκπτωση αναπνευστικής λειτουργίας
 - Φόβος παρενεργειών
- *Αζιθρομυκίνη...*

Αζιθρομυκίνη

- Αντιμικροβιακή και αντιφλεγμονώδης δράση
 - Δράση έναντι της ψευδομονάδας
- 500mg 3/w
- Ανεξαρτήτως λοίμωξης από Pseudomonas
- Βελτίωση αναπνευστικής λειτουργίας ως 6%
- Μείωση παροξύνσεων ως 50%
- Επιτήρηση για NTM
- Μακροχρόνια επίδραση στο μικροβίωμα;



Cochrane 2012

Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines

Chronic Medications for Maintenance of Lung Health

Treatment	Recommendation	Certainty of Net Benefit	Estimate of Net Benefit	Recommendation
Dornase alfa—moderate to severe disease*	For individuals with CF, 6 years of age and older, with moderate to severe lung disease, the CF Foundation strongly recommends the chronic use of dornase alfa to improve lung function, improve the quality of life, and reduce exacerbations.	High	Substantial	A
Dornase alfa—mild disease*	For individuals with CF, 6 years of age and older, with asymptomatic or mild lung disease, the CF Foundation recommends the chronic use of dornase alfa to improve lung function and reduce exacerbations.	High	Moderate	B
Inhaled hypertonic saline	For individuals with CF, 6 years of age and older, the CF Foundation recommends the chronic use of inhaled hypertonic saline to improve lung function and quality of life and reduce exacerbations.	Moderate	Moderate	B
Azithromycin with <i>P. aeruginosa</i>	For individuals with CF, 6 years of age and older, with <i>P. aeruginosa</i> persistently present in cultures of the airways, the CF Foundation recommends the chronic use of azithromycin to improve lung function and reduce exacerbations.	High	Moderate	B
Chronic use of ibuprofen (age < 18 yr)	For individuals with CF, between 6 and 17 years of age, with an FEV ₁ ≥ 60% predicted, the CF Foundation recommends the chronic use of oral ibuprofen, at a peak plasma concentration of 50–100 µg/ml, to slow the loss of lung function.	Moderate	Moderate	B
Chronic use of ibuprofen (age ≥ 18 yr)	For individuals with CF, 18 years of age and older, the CF Foundation concludes that the evidence is insufficient to recommend for or against the chronic use of oral ibuprofen to slow the loss of lung function or reduce exacerbations.	Low	—	I
Azithromycin without <i>P. aeruginosa</i>	For individuals with CF, 6 years of age and older, without <i>P. aeruginosa</i> persistently present in cultures of the airways, the CF Foundation recommends the chronic use of azithromycin should be considered to reduce exacerbations.	Moderate	Small	C
Inhaled corticosteroids	For individuals with CF, 6 years of age and older, without asthma or allergic bronchopulmonary aspergillosis, the CF Foundation recommends against the routine use of inhaled corticosteroids to improve lung function or quality of life and reduce pulmonary exacerbations.	High	Zero	D
Oral corticosteroids	For individuals with CF, 6 years of age and older, without asthma or allergic bronchopulmonary aspergillosis, the CF Foundation recommends against the chronic use of oral corticosteroids to improve lung function, quality of life or reduce exacerbations.	High	Negative	D

Εισπνεόμενα αντιβιοτικά

- Υψηλή συγκέντρωση στους βρόγχους
 - Δράση στην εστία της λοίμωξης
- Χαμηλή συγκέντρωση στο αίμα
 - Λιγότερες συστηματικές παρενέργειες

Εισπνεόμενα αντιβιοτικά

Ενδείξεις

1. Περιορισμός του μικροβιακού φορτίου και της φλεγμονής (suppressive treatment)
 - Έπιβράδυνση της φθοράς των βρόγχων και των πνευμόνων
2. Εκρίζωση ψευδομονάδας
3. Αντιμετώπιση παροξύνσεων
 - Σε ήπιες παροξύνσεις επικουρικά με per os
 - Ενίοτε επικουρικά της Ενδοφλέβιας αγωγής

Ποιά εισπνεόμενα αντιβιοτικά διαθέτουμε

– Τομπραμυκίνη

- Διάλυμα (TIS)
- Σκόνη (TIP)

– Κολιστίνη

- Διάλυμα
- Σκόνη

– Αζτρεονάμη

- AZLI

Εισπνεόμενα αντιβιοτικά

Κατασταλτική θεραπεία

Ενδείξεις

- Σε αποικισμό από ψευδομονάδα
- Σε κάθε βαρύτητα νόσου
 - Περισσότερα δεδομένα σε Μέτρια προς Σοβαρή Νόσο
 - Επιφυλακτικά σε $FEV_1 < 25\%$

Στόχος

- Βελτίωση, ή έστω διατήρηση της πνευμονικής λειτουργίας
- Καλύτερος έλεγχος των συμπτωμάτων
- Περιορισμός της ανάγκης για ενδοφλέβια αντιβιοτική θεραπεία

Θεραπεία Εκρίζωσης

- Tobramycin (TIS) x 1m
- Colistin sol inh x 1-3m $\pm$
Ciprofloxacin per os x 2w – 3m
- Aztreonam Lysine (AZLI) x 1m
- IV (συνδυασμός 2 αντιψευδομοναδικών) x 2w

Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis

Simon C Langton Hewer¹, Alan R Smyth²

¹Paediatric Respiratory Medicine, Bristol Royal Hospital for Children, Bristol, UK. ²Department of Child Health, E Floor East Block, Queens Medical Centre, Nottingham, UK

Trial	Year	n	Age	Regimen A	Regimen B	Duration	% neg A	% neg B	Outcome
Valerius	1991	26	2-9y	Colistin cipro	No treatment	3w	86	42	24m
Wiesemann	1998	22	4-18y	TSI (80mg bd)	Placebo	12m	87	0	12m
Gibson	2003	21	6m-6y	TSI	Placebo	28d	100	8	0m
Ratjen	2010	88	>6m	TSI 28d	TSI 56d		93	92	1m
Taccetti	2012	223	1-35y	Colistin cipro	TSI cipro	28d	63	65	*
Proesmans	2013	58	<18y	TSI 28d	Colistin cipro	3m	79	90	0m



Cochrane 2017

Τομπραμυκίνη

- Διάλυμα (TIS)

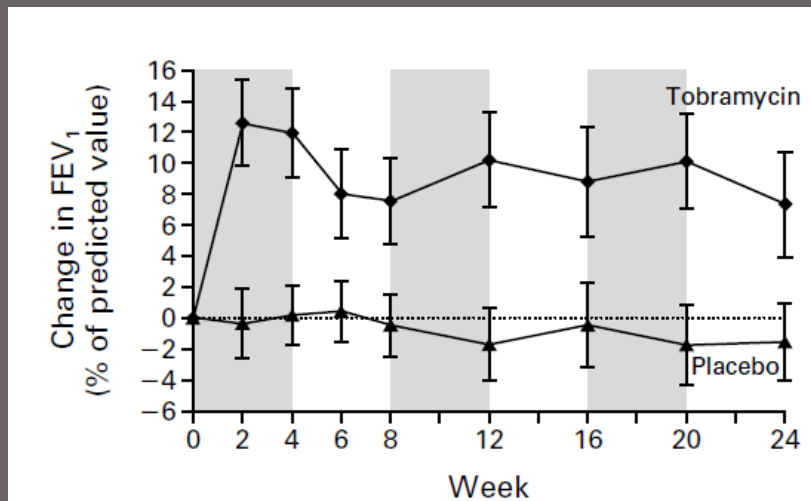
- Το φάρμακο αναφοράς
- On/ Off (28d)

- Σκόνη (TIP)



- Άδεια το 2013

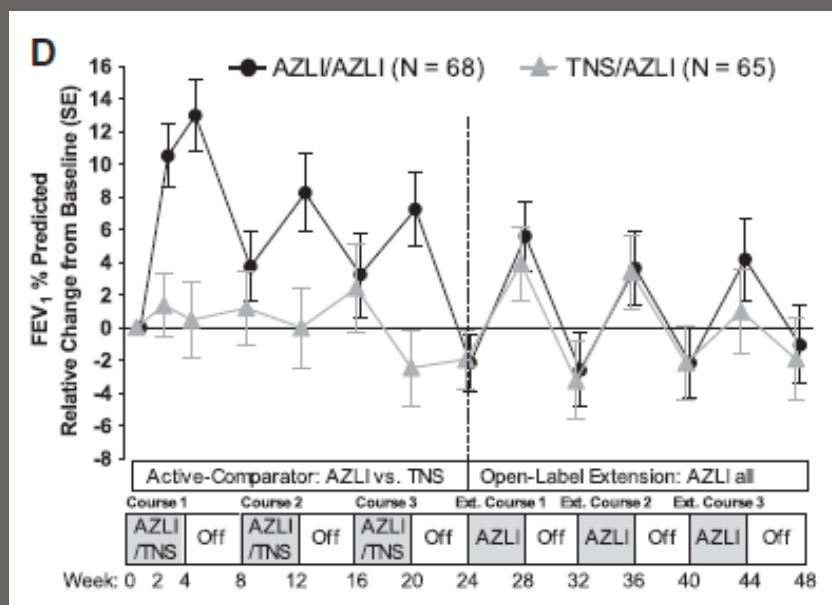
- Ισοδύναμο με το διάλυμα αλλά πιο εύκολο στην λήψη



Ramsey et al. NEJM 1999

Αζτρεονάμη

- Άδεια κυκλοφορίας το 2010
- Τρεις (3) εισπνοές την ημέρα. On/ Off (28d)
 - Αν και διάρκεια εισπνοής μόνο 2-3 min



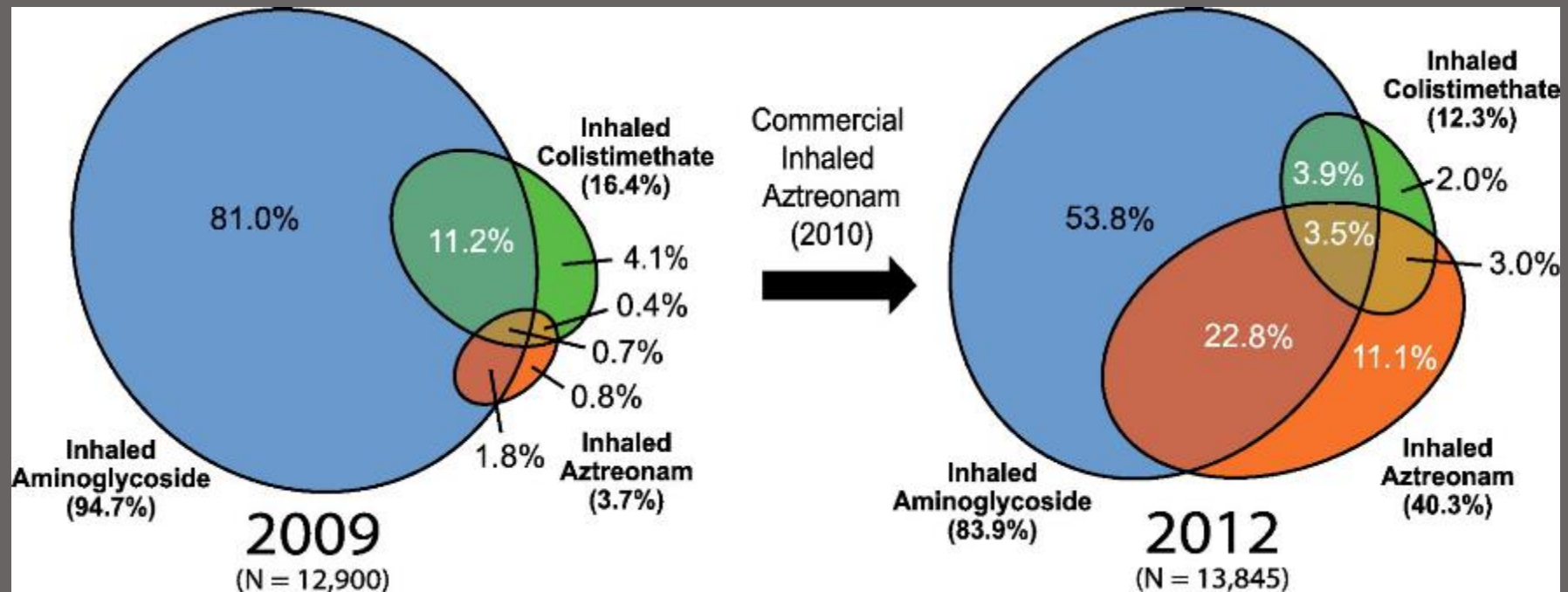
- Ανώτερη της Τομπραμυκίνης (;)
 - *AZLI vs TOBI: J Cystic Fibrosis 2013*

Κολιστίνη

- Το παλαιότερο αλλά με την μικρότερη τεκμηρίωση
- Διάλυμα (χρήση από το 1986)
 - Υποδεέστερο της Τομπραμυκίνης (*Hodson et al. ERJ 2002*)
- Σκόνη (έγκριση στην Ευρώπη το 2012)
 - Ισοδύναμο της Τομπραμυκίνης (*Schuster et al. Thorax 2013*)
 - Δύο εισπνοές ημερησίως
 - Δίχως «ελεύθερο» μήνα



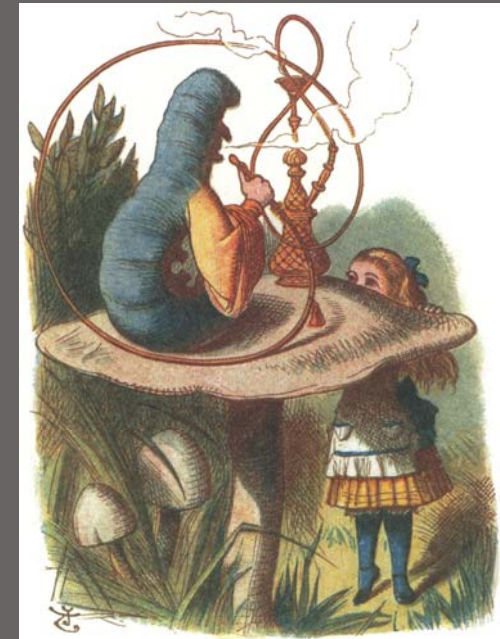
Στην κλινική πράξη...



Dasenbrook et al. JCF 2015

Παρενέργειες εισπνεόμενων

- Βήχας
- Βρογχόσπασμος
 - Σπироμέτρηση προ και μετά την 1^η δόση
- Αιμόπτυση
 - Διακοπή επί μαζικής αιμόπτυσης
- Δυσάρεστη γεύση
- Φαρυγγίτις
- Βράγχος φωνής
- Αλλεργικές αντιδράσεις



Παρενέργειες εισπνεομένων

- Συστηματική απορρόφηση – τοξικότητα ...θεωρητική
 - Αμινογλυκοσίδες: Νεφροτοξικότητα, Ωτοτοξικότητα
 - Κολιστίνη: Νεφροτοξικότητα, Νευροτοξικότητα
- Επαγωγή αντοχής
 - Κλινική σημασία (;)
- Τροποποίηση χλωρίδας
 - Stenotrophomonas
 - Aspergillus
 - Staphylococcus



Νεφελοποιητές

- Jet
- Ultrasonic
- Mesh



- Προσοχή στις οδηγίες χρήσης - συντήρησης - καθαρισμού

Νέα εισπνεόμενα

- Λιποσωμιακή Αμικασίνη (Arikace) - Discontinued
- Λεβοφλοξασίνη (Quinsair) - Market
- Βανκομυκίνη (AeroVanc) - Φάση III
 - MRSA
- Φωσφομυκίνη/Τομπραμυκίνη - Φάση II

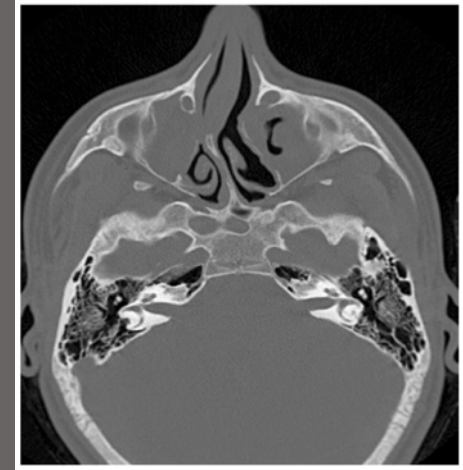
<http://www.cff.org/treatments/Pipeline>



Εξωπνευμονικές επιπλοκές - θεραπείες

Παραρρίνια

“One airway – One disease”



- **Καθολική προσβολή**
 - η ένταση των συμπτωμάτων ποικίλει
- Ρινικοί πολύποδες στο 30 - 45%
 - τάση υποτροπής μετά από εκτομή
- Η μικροβιολογία αντανακλά αυτήν του κατώτερου αναπνευστικού
 - Ο καθαρισμός των παραρρινίων βοηθά στην εκρίζωση της ψευδομονάδας, στην ελάττωση των παροξύνσεων και στην επιβίωση του πνευμονικού μοσχεύματος

Διαιτολογική Υποστήριξη

Θρέψη ↔ Πνευμονική Λειτουργία



- Αυξημένη ανάγκη θερμίδων
 - 3 γεύματα & 3 snacks
 - 120-200% θερμίδων - 40% λίπος
- **Στόχος BMI ♀ 22 / ♂ 23**
 - Στενή συσχέτιση με πνευμονική λειτουργία και επιβίωση
- Αναγκαία η συμβολή διαιτολόγου
 - Παγκρεατικά ένζυμα, βιταμίνες
 - Σακχαρώδης διαβήτης, Οστεοπόρωση, Ηπατοπάθεια
 - Ψυχολογικά εμπόδια

Σακχαρώδης Διαβήτης

- Η σταδιακή καταστροφή του παγκρέατος τελικά προσβάλλει και τα νησίδια του Langerhans
- Αρχικά διαταραγμένη ανοχή στην γλυκόζη
 - Ύπουλη εισβολή με $\downarrow$ FEV₁
 - Σπάνια πολυουρία, πολυδιψία, κετοξέωση
- Ως και 50% των ασθενών άνω των 30 ετών.
 - Αντίκτυπο στην θρέψη, την πνευμονική λειτουργία και την πρόγνωση των ασθενών**
- Διακριτή οντότητα από τύπου 1 και 2
 - Όχι διαιτητικοί περιορισμοί
 - Θεραπεία με ινσουλίνη

Ψυχολογικές επιπτώσεις

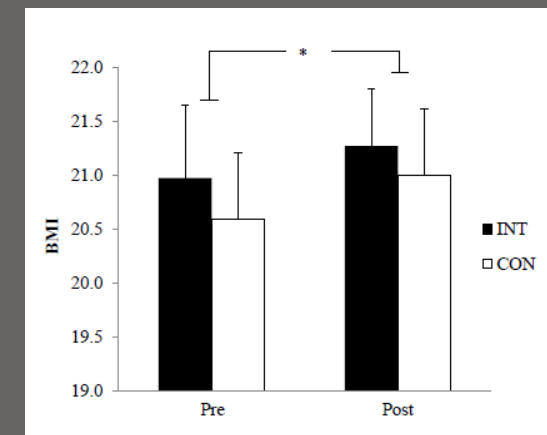
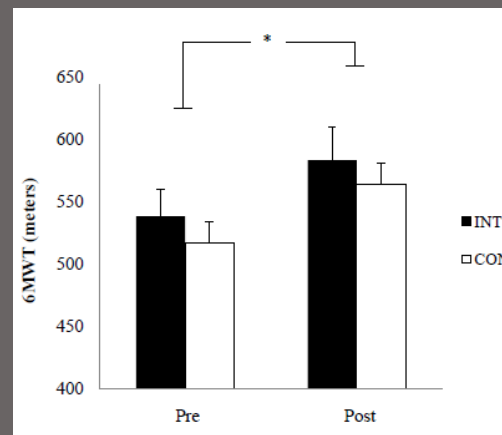
Άγχος και κατάθλιψη

10-30%

- ο Περιορίζουν την συμμόρφωση στη θεραπεία
 - ο Φαρμακευτική αγωγή
 - ο Φυσιοθεραπεία
 - ο Σωματική άσκηση
 - ο Διατροφή
- ο Επιβαρύνουν την πρόγνωση
- ο Σημασία στην αναγνώριση και την συμβολή κλινικού ψυχολόγου

Άσκηση

- Ενδυνάμωση
- Αυξημένη αντοχή στην κόπωση
- Ευεργετική επίδραση στον ψυχισμό
- Πρόσληψη βάρους
- Βελτίωση της σπироμέτρησης
 - Προ και μετά άσκηση
 - Μακροχρόνια



Φυσιοθεραπεία

Βασικός πυλώνας της θεραπείας

- Αποβολή εκκρίσεων
- Τεχνικές αναπνοής
 - ο Έλεγχος δύσπνοιας
- Έκπτυξη θώρακα και άνω άκρων
 - ο Διάπλαση, Στάση σώματος
- Άσκηση
- Χρονοβόρα και δυνητικά κοπιαστική
 - ο Αυτογενής
 - ο Με φυσιοθεραπευτή
 - ο Με βοήθεια συσκευών
 - ο Νεφελοποιήσεις



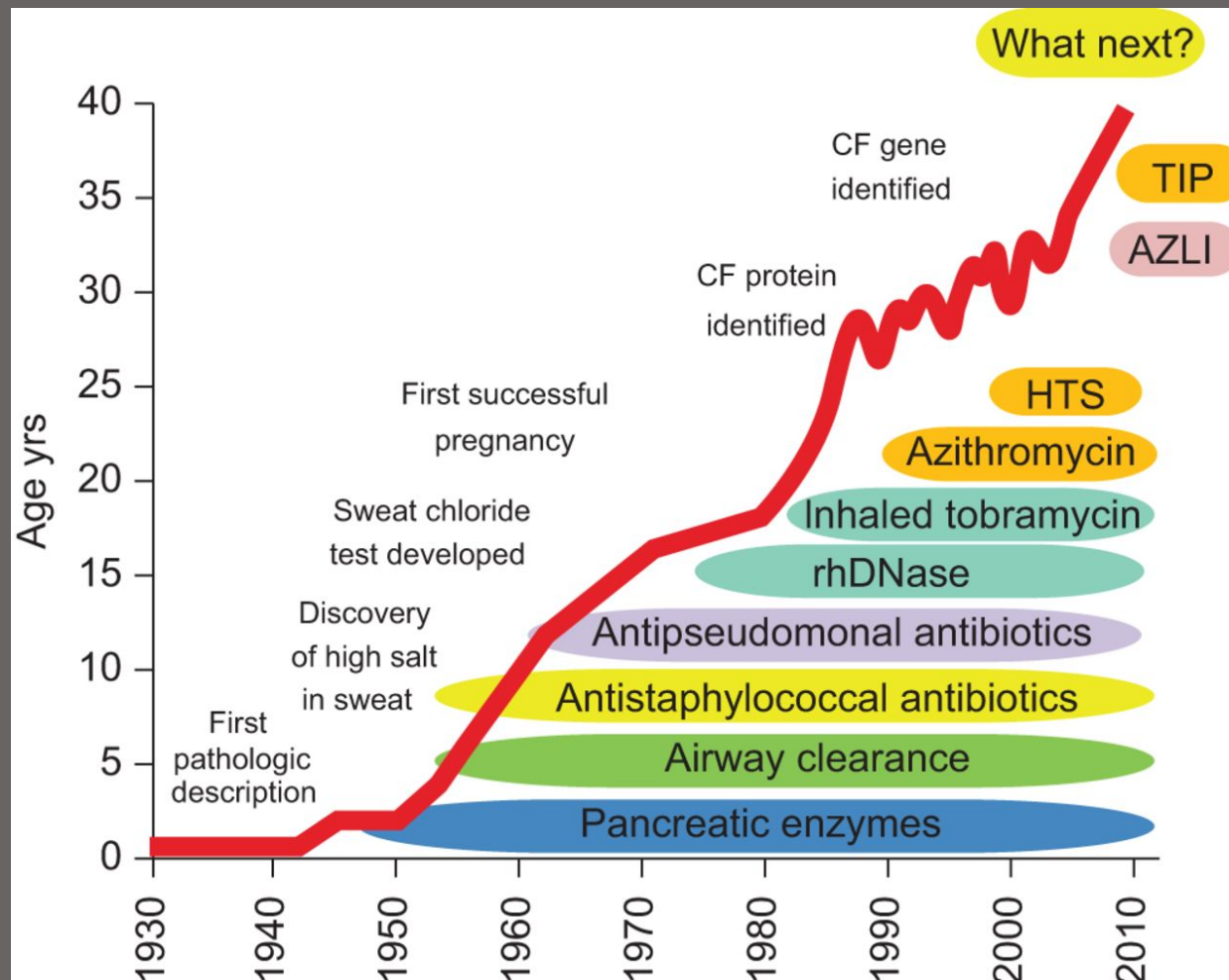
Φυσιοθεραπεία



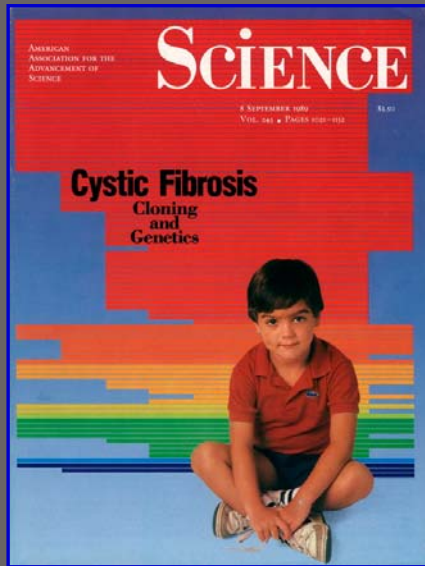
?

Η περισσότερο αποδοτική και λιγότερο κοπιαστική μέθοδος για κάθε ασθενή

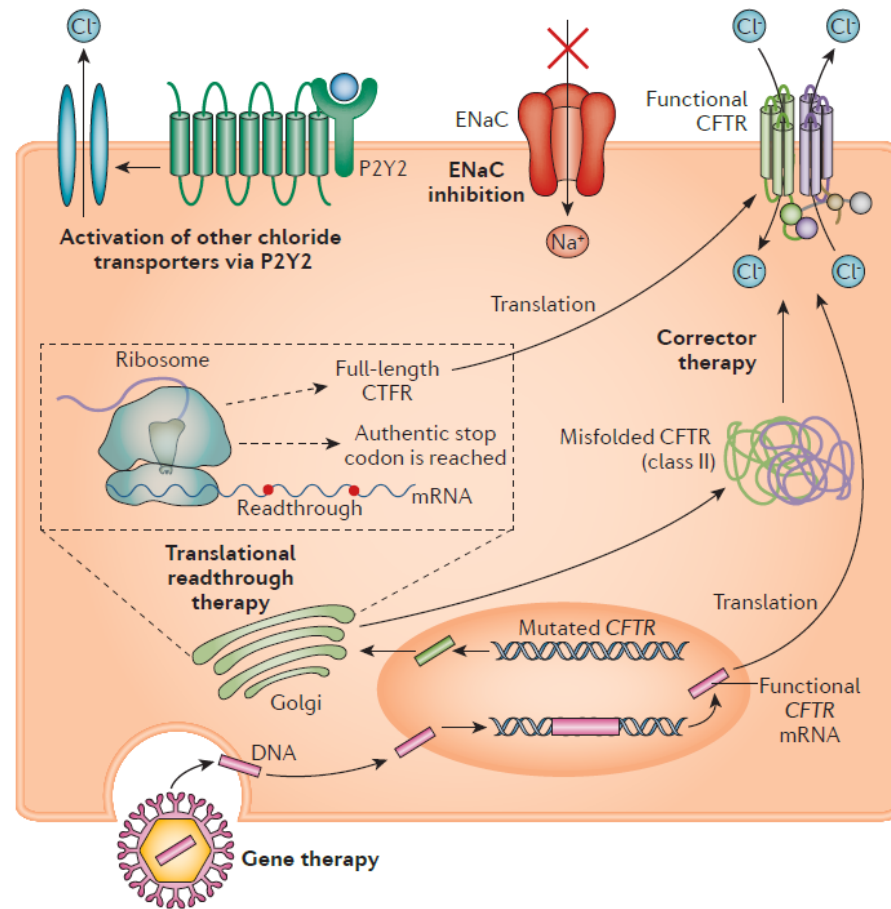
Κεφαλαιώδης η καλή σχέση με τον φυσιοθεραπευτή ?



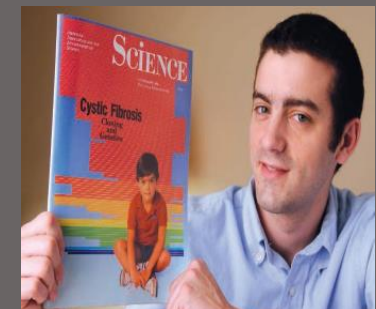
What next ?



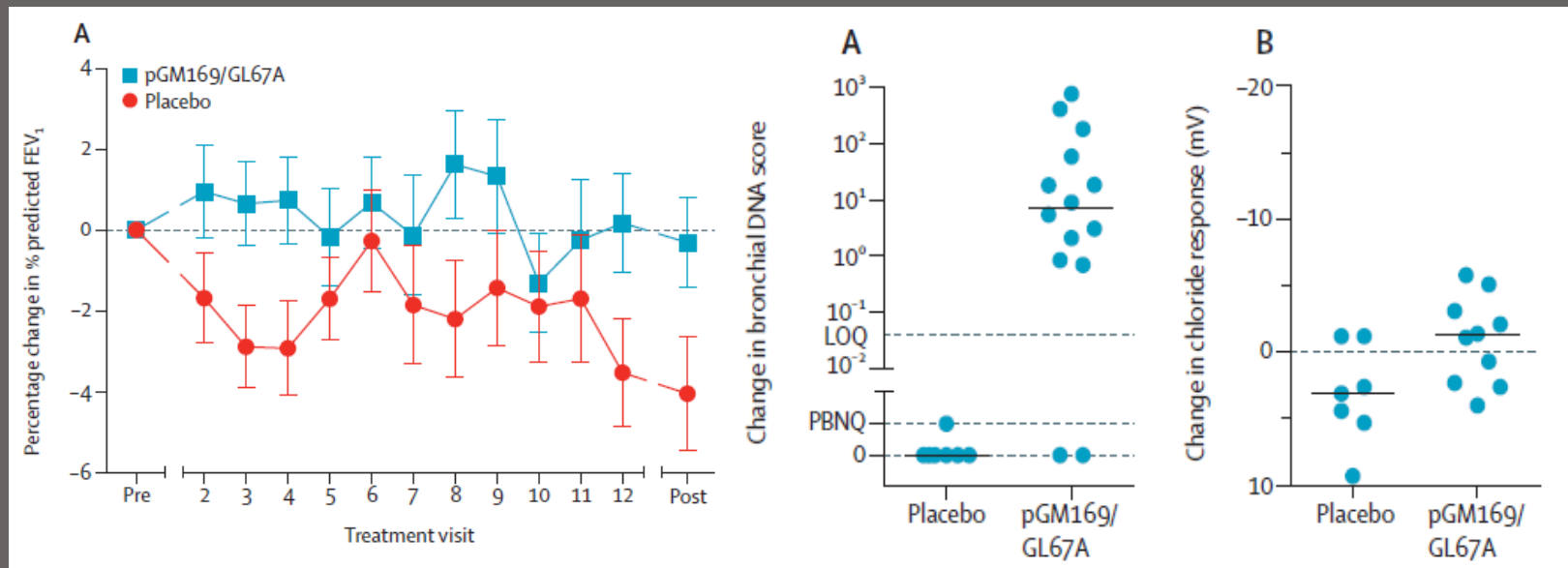
08 Sep 1989



Nature Reviews | Disease Primers



Repeated nebulisation of non-viral *CFTR* gene therapy in patients with cystic fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial

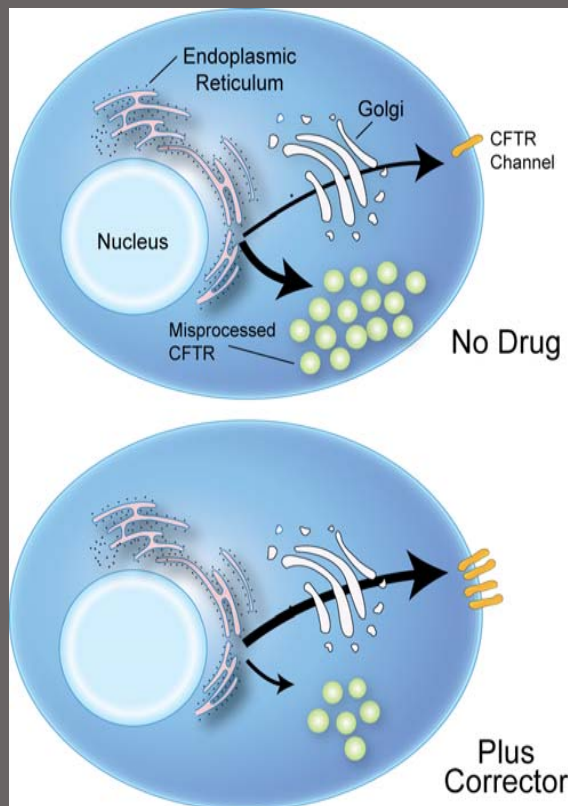


- + 3.7% διαφορά FEV₁
- Ανίχνευση DNA

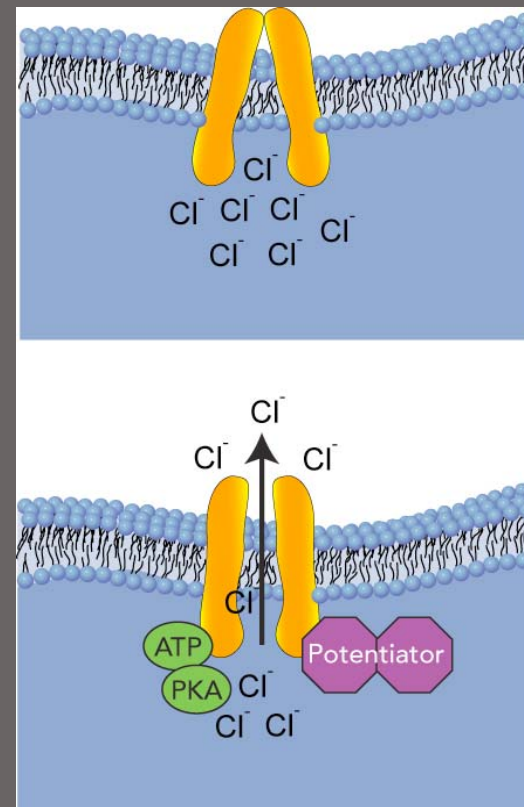
- Μη ανίχνευση mRNA
- Μη σημαντική διαφορά στα ρινικά δυναμικά

Correctors & Potentiators

Designed to Restore Defective CFTR Function

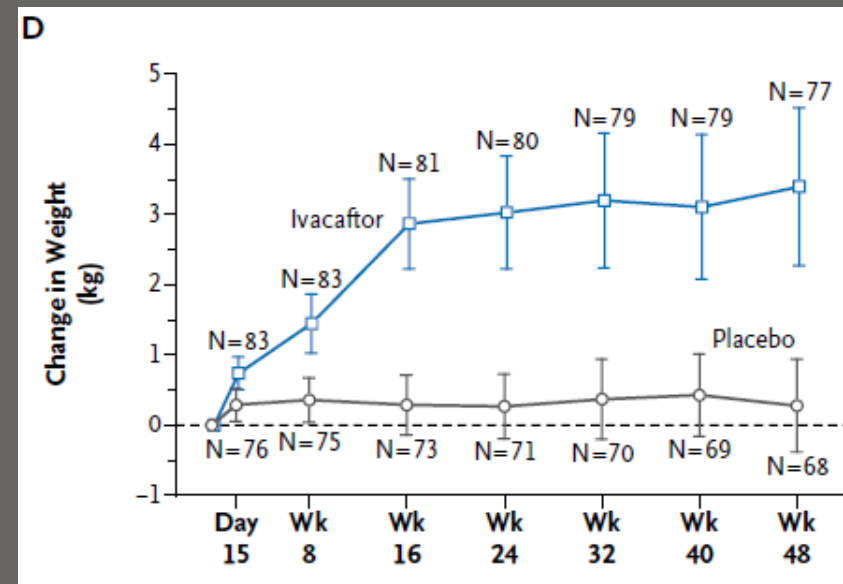
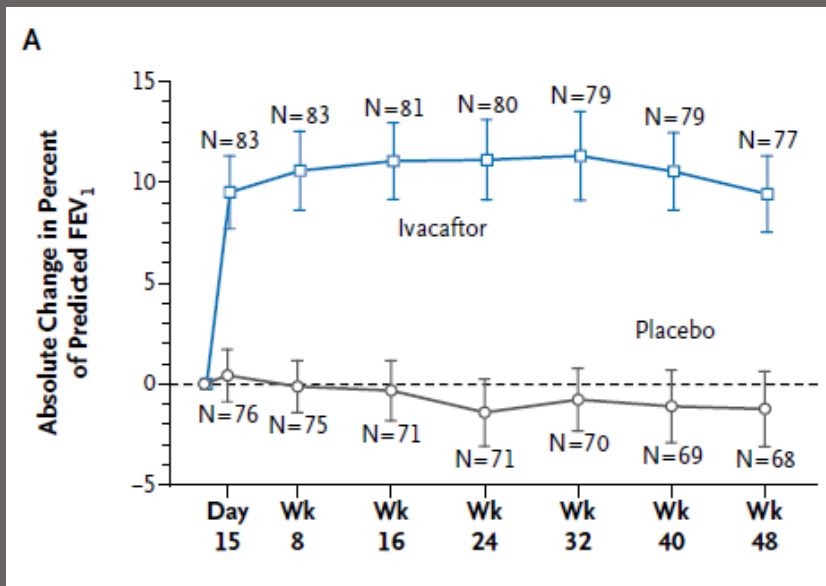


Correctors increase CFTR trafficking



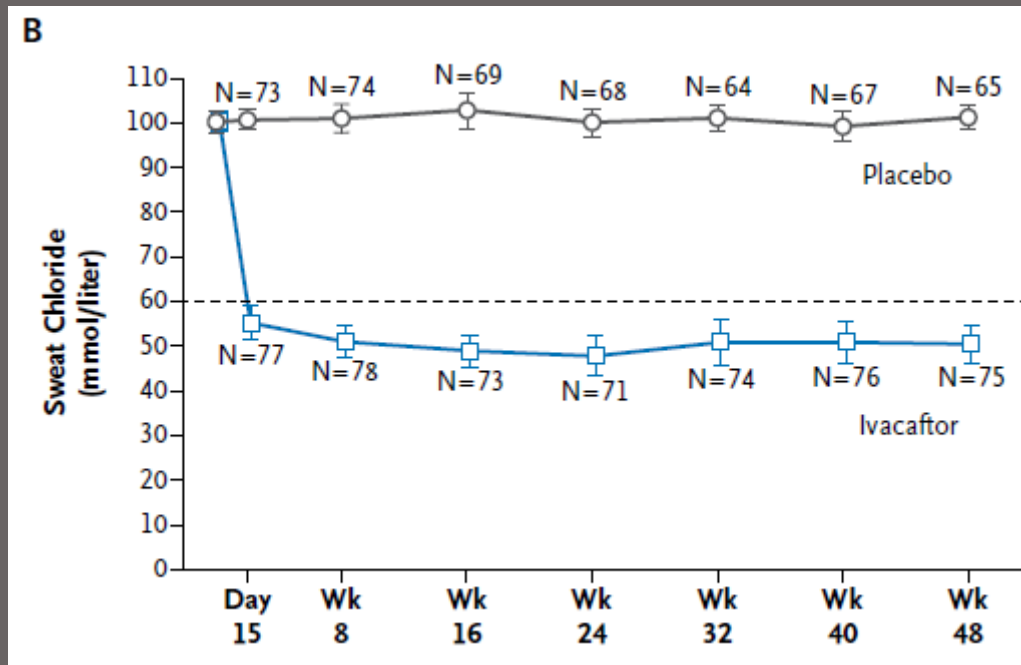
Potentiators increase CFTR gating

A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation



Ramsey B et al. NEJM 2011

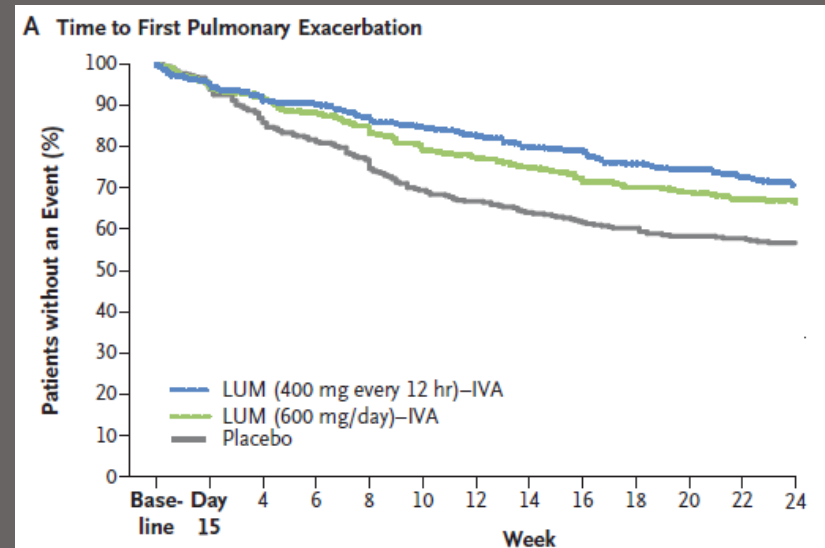
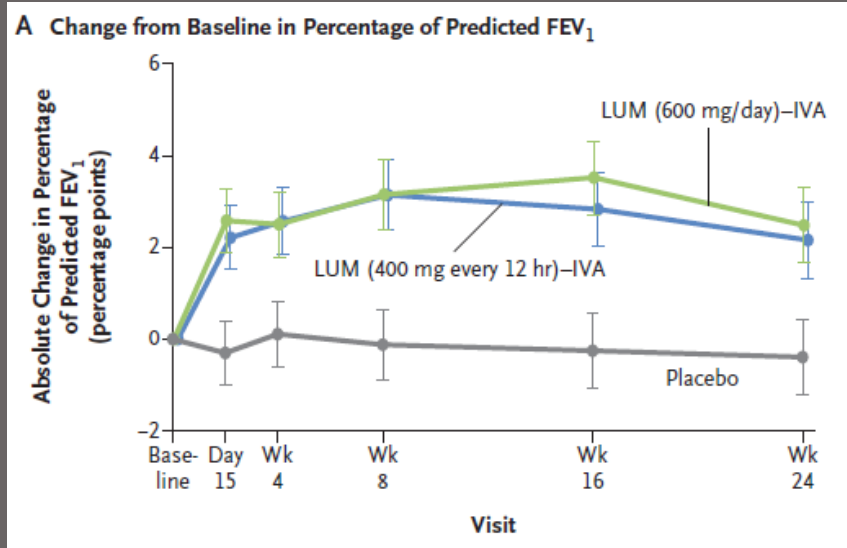
A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation



Ramsey B et al. NEJM 2011



Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del *CFTR*



Wainwright C et al. NEJM 2015



Bloomberg

Markets

Tech

Pursuits

Politics

Opinion

Businessweek

Cystic Fibrosis Foundation Sells Drug Royalties for \$3B

by David Risser and Kelly Gilblom

November 19, 2014 – 7:58 AM EST Updated on November 19, 2014 – 4:59 PM EST



The Cystic Fibrosis Foundation will sell royalties it gets from Vertex Pharmaceuticals Inc. for \$3.3 billion to Royalty Pharma, taking a profit from charitable investments made to fight the fatal lung disease.

The Cystic Fibrosis Foundation plans to reinvest the money into new research efforts, said foundation Chief Executive Officer Robert J. Beall.

"These new funds give us a tremendous opportunity to supercharge our efforts to develop lifesaving new therapies" and pursue opportunities to find a permanent cure, he said in a statement announcing the deal.



We will aggressively fund research until CF stands for : “cure found”



≈150.000-260.000\$/year





Ελληνική Εταιρεία για την Ινώδη Κυστική νόσο

www.cysticfibrosis.gr



η κάθε μας ανάσα,
ένα βήμα πιο κοντά
στα όνειρά μας!

www.cysticfibrosis.gr



Ευρωπαϊκή εβδομάδα Κυστικής Ίνωσης 2014

1^η Ημερίδα 

Κυστικής ίνωσης

ανοιχτή
για το κοινό

ΓΝ Παιδων «Η Αγία Σοφία»

10 Μαρτίου 2018

DIVANI
CARAVEL
HOTEL



συνέδρα:
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΗ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΗ

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Τηλ: 2610 432.200

Url: www.synedra.gr

Η θέση του πνευμονολόγου





Η θέση του ασθενή

- ο Φυσιοθεραπεία 1-2 φορές την ημέρα x 30-45min
- ο Άσκηση 3-7 φορές την εβδομάδα x 45-60min
- ο 3 γεύματα + 3 snacks με αντίστοιχα παγκρεατικά ένζυμα και ινσουλίνη.
 - ο Μετρήσεις σακχάρου
- ο Εισπνοές 3-5 φορές την ημέρα 30-60 min.
 - ο Φροντίδα νεφελποιητή.



Η θέση του ασθενή

ο Κοινωνική ζωή

ο Σπουδές

ο Επάγγελμα

ο Γάμος

ο Τεκνοποίηση

ΕΚΒΑΣΗ ΚΥΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ: ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΑΠΟ ΤΗ ΜΟΝΑΔΑ ΚΥΣΤΙΚΗΣ ΙΝΩΣΗΣ ΕΝΗΛΙΚΩΝ ΓΝΑ ΣΙΣΜΑΝΟΓΛΕΙΟΥ

Αντωνογιαννάκη Ε-Μ, Κότσιφας Κ, Διαμαντέα Φ, Ιγγλέζος Η

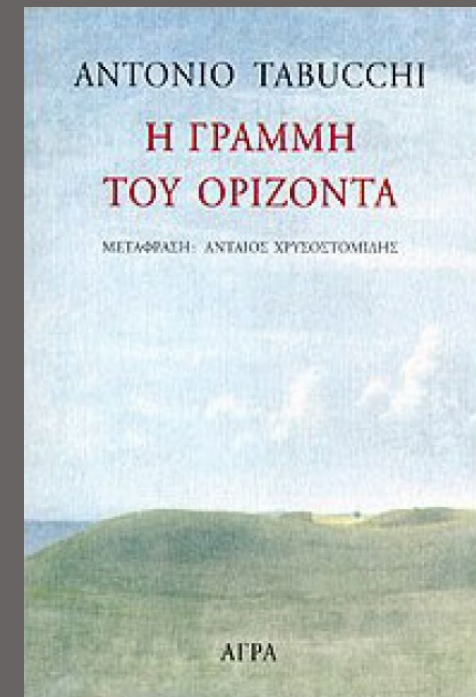
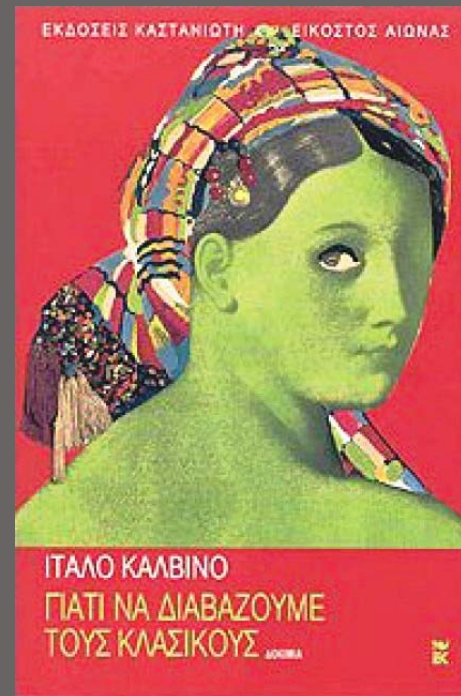
- 14 μητέρες
- 15 παιδιά
 - ο 1-22 ετών
 - ο υγιείς φορείς

24^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΟ
ΣΥΝΕΔΡΙΟ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC SOCIETY

Βιβλιογραφία



Ευχαριστώ για την προσοχή σας