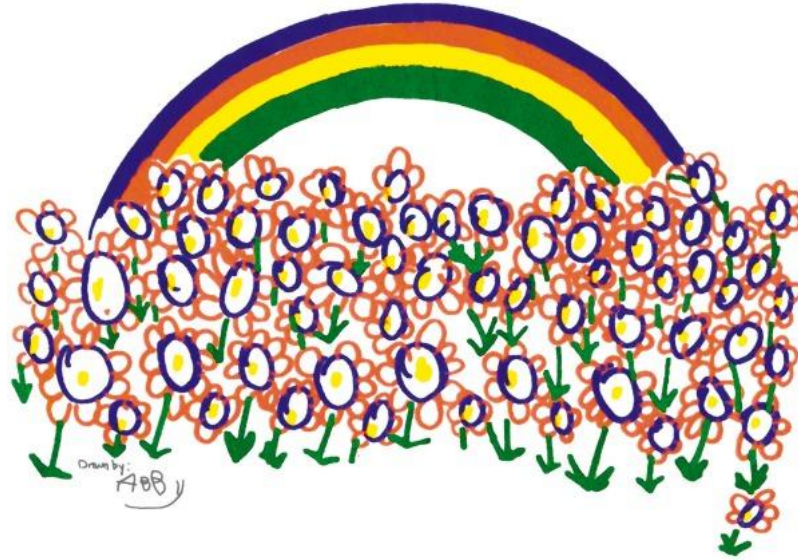


Kistik Fibroziste Egzezerbasyonların Tedavisi



Dr Fazilet Karakoç
Marmara Üniversitesi
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı



KONUŐMA ÖZETİ

- PATOGENEZ
- TANIM
- RİSK FAKTÖRLERİ
- ENFEKSİYON ETKENLERİ & AB TEDAVİSİ
- ATİPİK DURUMLAR
- FİZYOTERAPİ
- NPPV
- NUTRİSYON
- KORUNMA

Kistik Fibrozis akciğer hastalığının patogenezi

KF gen mutasyonu

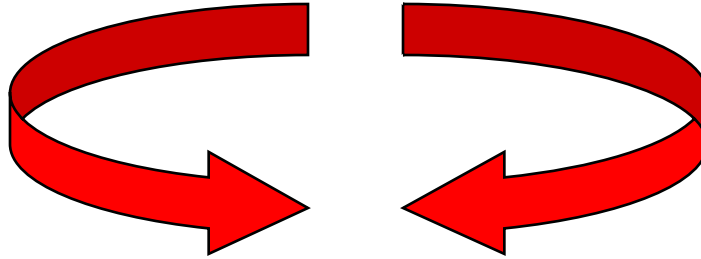


KFTR disfonksiyonu
İon transport anomalileri



Hava yolu sekresyonlarında değişiklikler

ENFLAMASYON

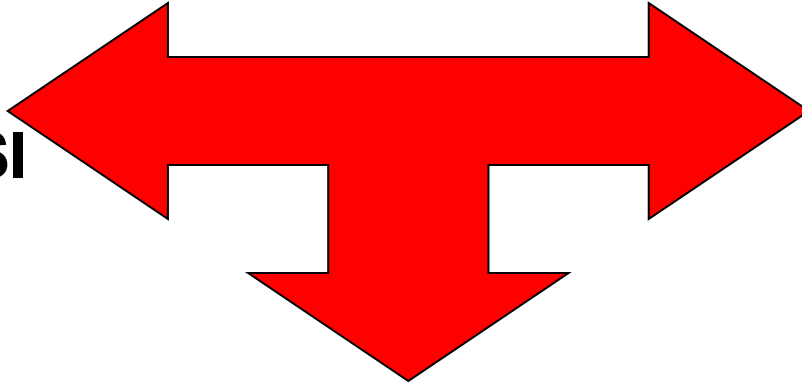


ENFEKSİYON

DOKU HASARI
BRONŞİEKTAZİ

EGZEZERBASYONLARIN PATOGENEZİ

**KONAK
SAVUNMASI**



**HAVA YOLU
MİKROBİYOLOJİSİ**

**BALGAM ÜRETİMİ
HAVA YOLU OBSTRUKSİYONU**

KF egzezerbasyonlarının KF uzun dönem sonuçları

KF 'de solunum sistemi egzezerbasyonları

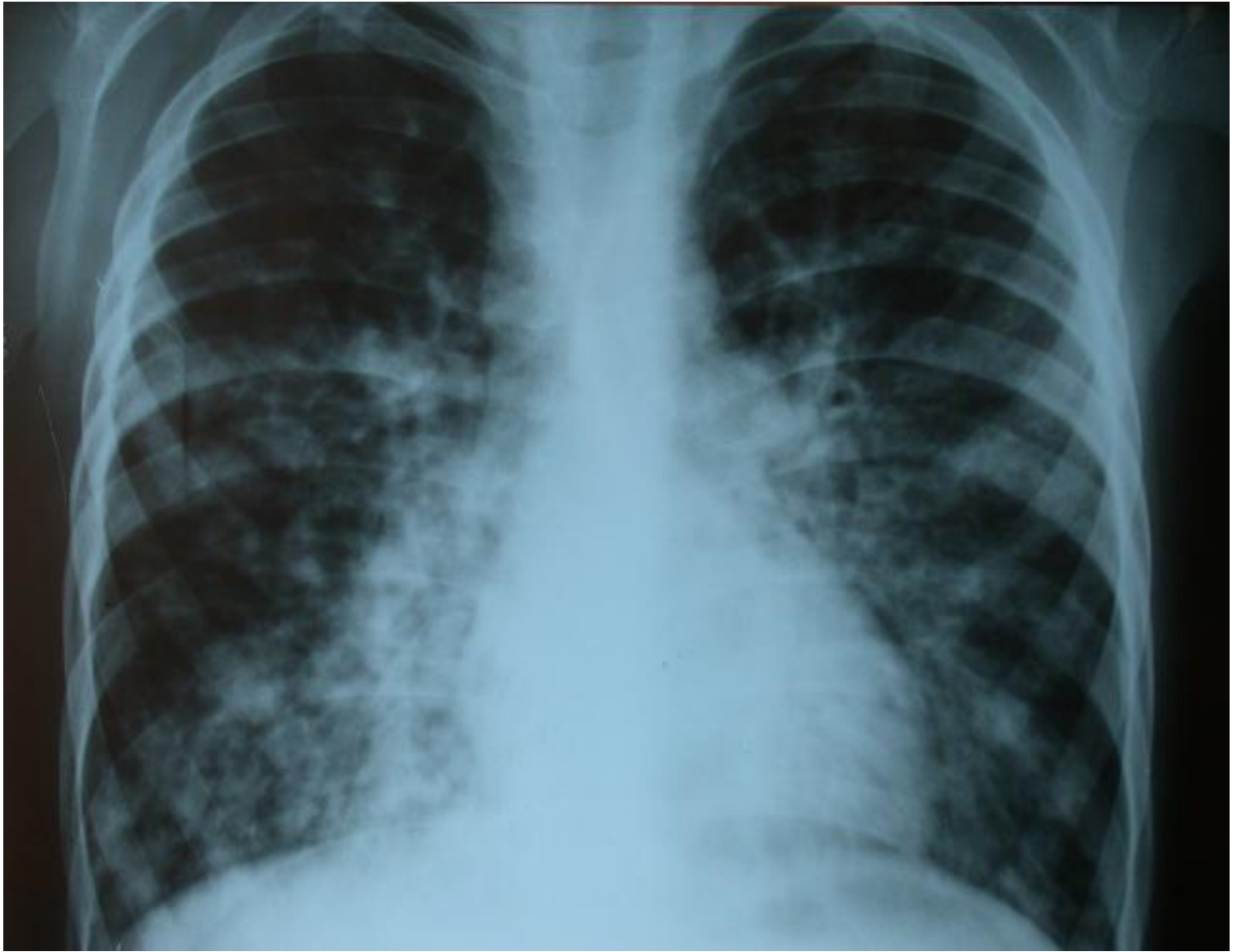
- 2-5 yıllık yaşam süresi ile
- Azalmış SFT ile
- KF ilişkili diabet ile
- Uyku bozuklukları ile ve
- Yaşam kalitesi ile ilişkili bulunmuştur

Chest 2002,Thorax 2007

Egzezerbasyonun Tanımı

Fuchs HU 1994, Pulmozyme çalışması

- **12 bulgudan 4 ya da daha fazlası olan hastalar**
- **egzezerbasyon olarak kabul edilip parenteral**
- **AB tx uygulanmıştır**
- Dispne ve artış
- Halsizlik, yorgunluk
- Ateş > 38 C
- İştahsızlık, kilo kaybı
- Sinuslerde ağrı ,hassasiyet
- Solunum sistemi muayenesinde değişiklik
- SFT'de \geq %10 azalma
- Pulmoner enfeksiyonu düşündüren radyolojik değişiklikler



Egzezerbasyonun Tanımı

Ramsey BW ,1999

- Ateş (oral > 38C)
- Öksürüğün sıklığında artış (% 50 artış)
- Balgamda artış (% 50 artış)
- İştah kaybı
- Kilo kaybı (En az 1 kg)
- Hastalık nedeni ile okul ya da iş kaybı (3-7 gün)
- USYE semptomları

Bu semptomlar aşağıdaki kriterlerin en az bir tanesi ile birlikte olmak zorundadır

- FVC'de en az % 10 azalma
- SS da en az 10 /dk artış
- WBC≥15 000

Pulmoner egzezerbasyon için en güvenilir kriterler

- Egzersiz kapasitesinde azalma
- Öksürükte artış
- Balgamda artış
- Okul ya da işe gidememek
- SS muayenesinde ek seslerin duyulması
- İştahın azalması

US Foundation

Tanısal faktörler ile ilgili olarak klinisyenler arasında tam bir anlaşma yoktur

Okul öncesi çocuklar

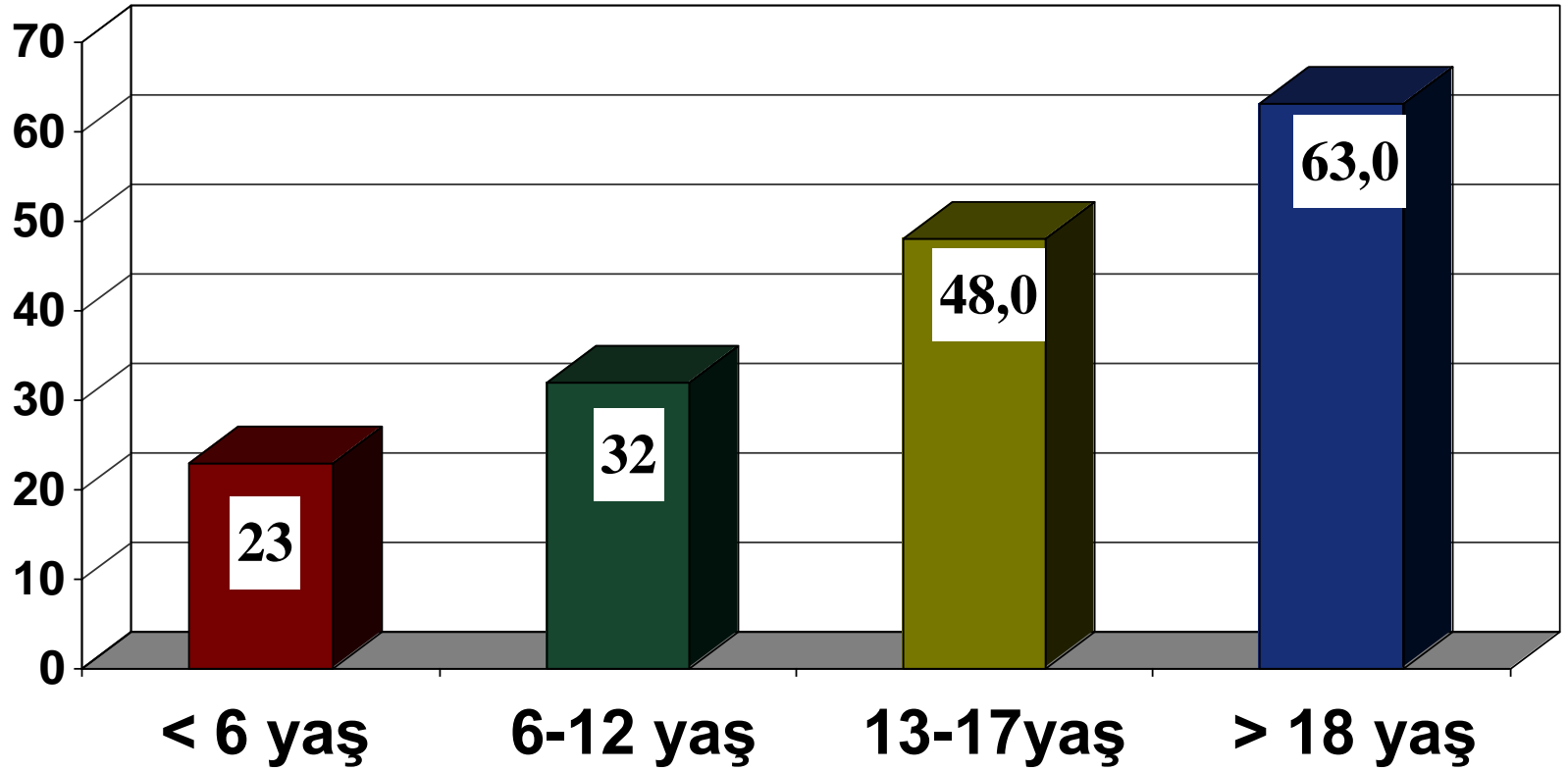
- Balgam çıkaramazlar ,
- SFT yapamazlar
- Öksürükten çok wheezing ön planda olabilir



Egzezerbasyonları kolaylaştıran faktörler

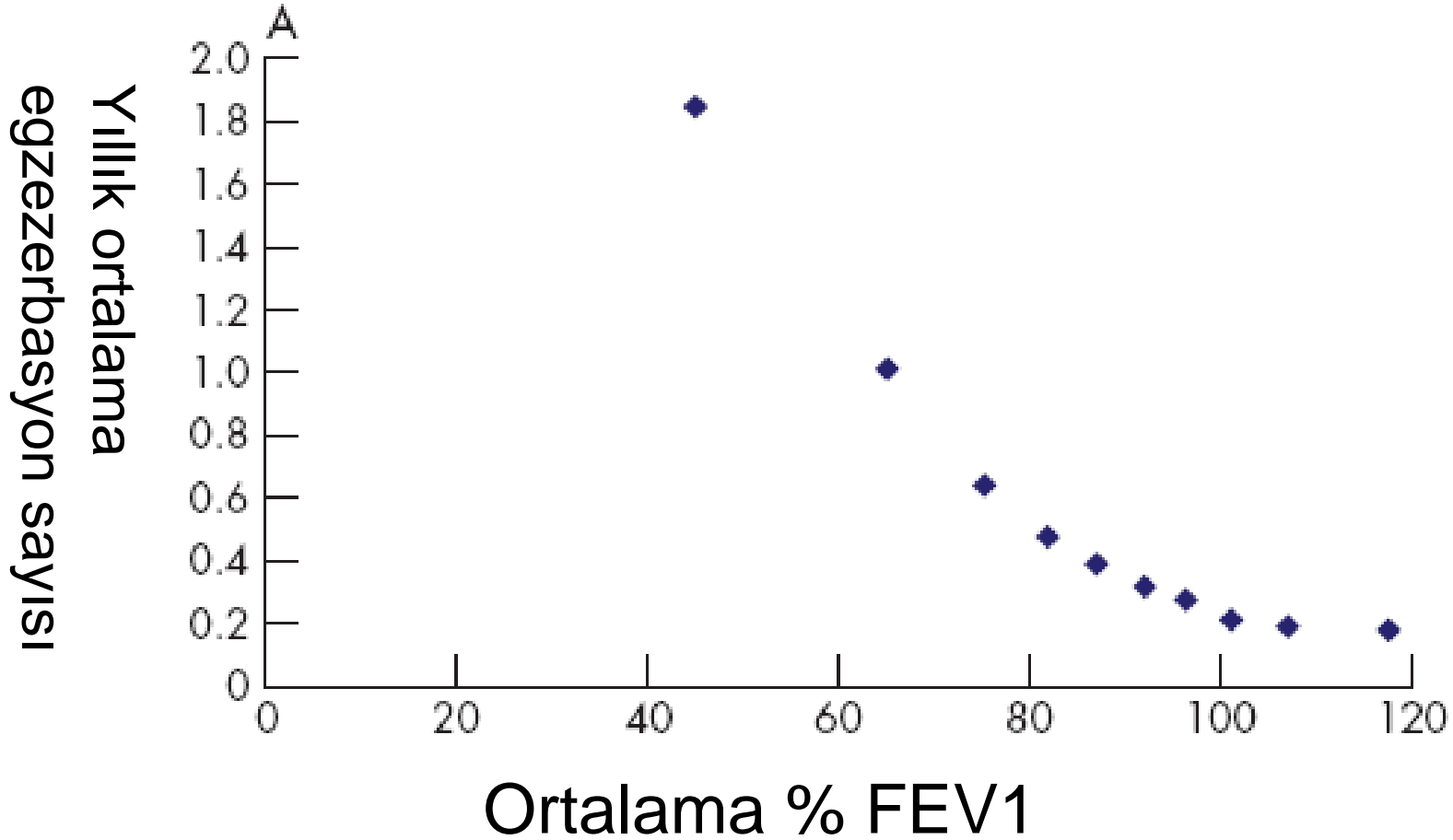
- Devam tedavisine uyumsuzluk
- İlerlemiş yaş
- Düşük FEV1
- Hava kirliliđi
- Reaktif hava yolu hastalığı
- Düşük sosyo-ekonomik durum
- Viral enfeksiyonlar: RSV, Influenza A
- P.Aeruginosa ile enfeksiyon

Pulmoner egzezerbasyonların epidemiyolojisi



Moskowitz ,2005

Akut egzezerbasyonlar ile SFT arasındaki ilişki



Hava kirliliği ve KF egzezerbasyonları arasındaki ilişki

	Ods ratio	P
PM 10 $\mu\text{g}/\text{mm}^3$	1.08	0.014
PM 2.5 $\mu\text{g}/\text{mm}^3$	1.21	0.001
O ₃ ppb	1.10	0.005
NO ₂ ,ppb	0.98	0.719
SO ₂ , ppb	0.83	0.068
CO,ppm	1.02	0.867



KİSTİK FİBROZİSTE ENFEKSİYON ETKENLERİ VE TEDAVİSİ

RSV

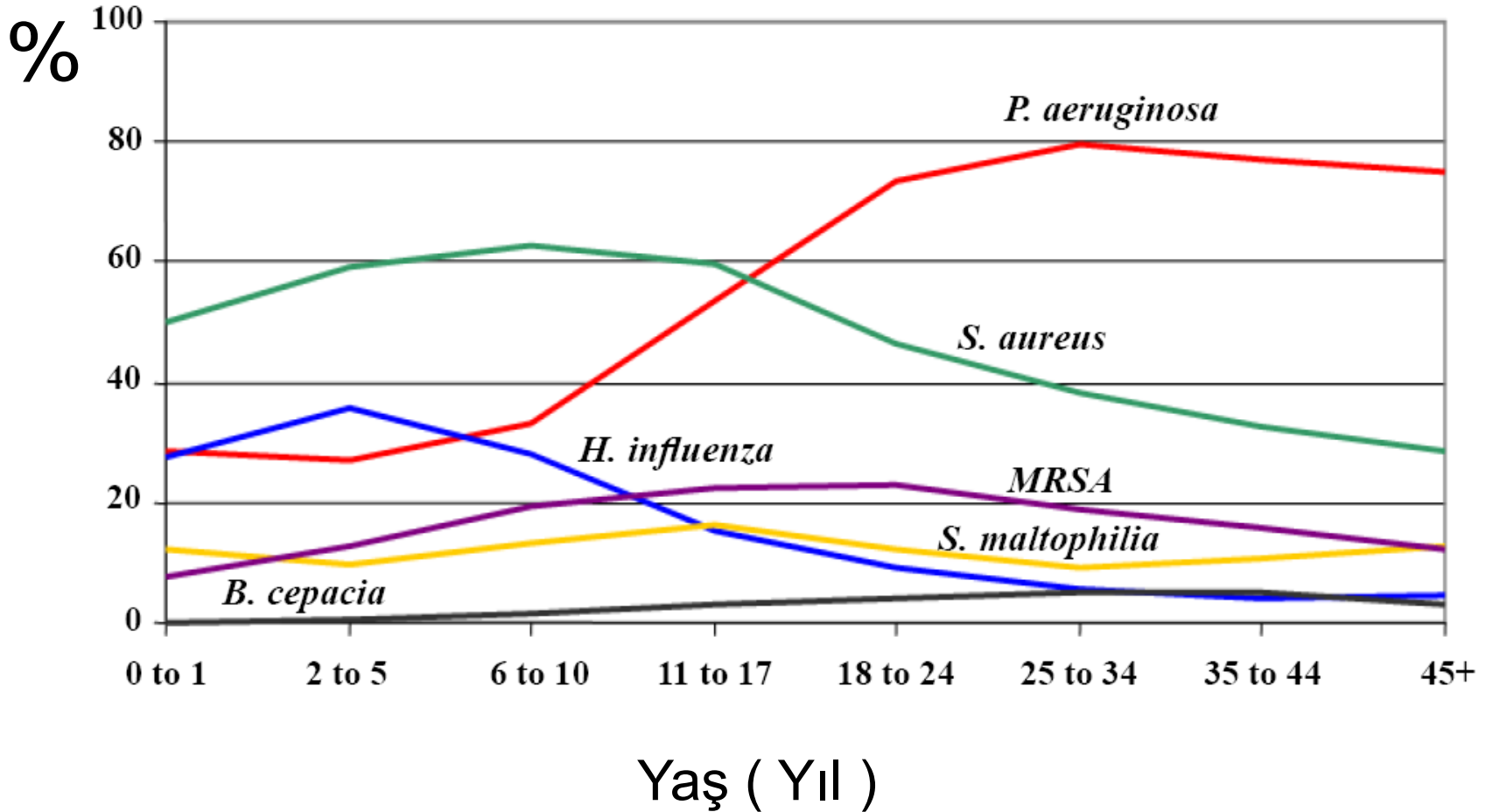
- KF'li küçük bebeklerde bronşiolitin en sık sebebidir
- Aylık palivizumab profilaksisi ??? (Kesin bir tavsiye yoktur)
- Tx: Destekleyicidir, IV AB tx için eşik düşüktür
- RSV enfeksiyonu P. Aeruginosa edinilmesi arasında ilişki saptanmıştır

Influenza A

- KF'li hastalarda şiddetli egzezerbasyonlara yol açabilir
- Yıllık Influenza aşısı tavsiye edilmektedir (Yeterli kanıt mevcut değildir)
- Antibiyotik tedavisi ve destekleyici tx önerilir
- Antiviral ajan Zanamivir?

Semptomların başlamasından sonraki 48 saat içinde başlanması öneriliyor

KF'de enfeksiyon etkenleri & yaş



Kronik P.Aeruginosa enfeksiyonu varlığında egzezerbasyon

- Egzezerbasyon öncesi son kültür sonuçlarına göre
- Ampirik Tedavi
- Aminoglikozid+ β laktam antibiotik

IV Antibiotik

AB	Doz	Doz sayısı	Maximum
Tobramisin	10 -12 mg/kg/gün	tek	600 mg
Gentamisin	10 -12 mg/kg/gün	tek	600 mg
Amikasin	20-30 mg/kg/gün	tek	
Seftazidim	150 mg/kg/gün	3	
Tazosin	> 2 ay 90 mg/kg /doz	4	4.5 gr (4 doz)
Kolistin	5-7.5 mg/kg/gün	3	
Meropenem	20-40 mg/kg/doz	3	2gr
Siprofloksasin	20-60 mg/kg/gün	3-4 doz	8
Aztreonam	75 mg/kg	3	
Vankomisin	10-20 mg/kg/doz	8 saatte bir	

KF egzezerbasyonunda IV AB tedavisinde ideal süre ??

- Hastalar tipik olarak 2-3 hafta IV AB ile tedavi edilirler

10-gün (Hodson 2000, Mclaughlin 1983)

14-gün (CF Trust 2002, Doring 2000)

21-gün (Gibson 2003, Ramsey 2006)

Kistik Fibrozis egzezerbasyonlarında PO AB ile IV AB karşılaştırılması

	IV - AB	PO- AB
Hodson 1987	Azlosilin+ Gentamisin	Cipro
Richard 1997	Ceftazidim+ Tobramisin	Cipro
Wang 1988	Azlosilin/Tikarsilin +Tobramisin	Cipro
Jensen 1987	PO Ofloxacin	Cipro

KF egzezerbasyonlarında tek AB ile kombine AB kullanımının karşılaştırılması

2-8 haftada artmış AB direnci?
Rehberler 2 antipseudomonal AB kullanımını öneriyor

- Akciğer fonksiyonları;
- Semptom skorları;
- Yan etkiler; ve
- Bakteriyolojik sonuçlar.

Cochrane 2005

Kistik Fibrozisli hastalarda günde tek doz ve çoklu doz Aminoglikozid tedavisinin karşılaştırılması

4 çalışma, 328 hasta

- Tek doz ve çoklu doz arasında FEV1
- FVC
- Ototoksisite Farklılık YOK....
- Daha az nefrotoksikite

Çok ilaca Dirençli P.Aeruginosa

- Tekrarlayan Ab kullanımını ile birlikte KF'li hastalarda ilaç dirençleri gelişir
- Multirezistan P.Aeruginosa genellikle ağır akciğer hastalığı ile birlikte dir
- FEV1 de daha hızlı azalma
- Son dönem akciğer hastalığına ilerleme
- Daha uzun süreli IV AB ihtiyacı
- Yıllık IV AB ihtiyacında artış

Tedavi nerede yapılmalıdır?

Ev (Hastane ile eşit)

- Eur Respir J 1997
n=31
- Eur Respir J 1994
n=51
- Acta Paediatr 1992
n=31
- Arch Dis Child 1988
n=40
- Infection 2002 n=58

Hastane daha iyi

- Pediatr Pulmonol 2008
n=1164
- Pediatr Pulmonol 1997
n=60
- Thorax 2004 n=116
- J Clin Nurse 2006 n=30
- Pediatr Pulmonol 2006
n=143

Tedaviye cevabın monitorize edilmesi

- Hastanın semptomlarındaki subjektif iyileşme
- SFT monitorizasyonu
- Ağırlığın izlenmesi
- İnflamasyon parametrelerinin takibi (Arginase)

Burkholderia Cepacia kompleks

- Gr (-) patojen
- Şiddetli akciğer hastalığına yol açar
- Fulminan Cepacia sendromu
- Sıklıkla kullanılan AB karşı dirençlidir
- Meropenem & Doripenem etkilidir
- Karbapenemlere rezistan suşlar
Tobramisine hassas olabilir

Metisilin –Rezistan S.Aureus

- Hastanede daha çok zaman geçiren
- Ciprofloksasin ve sefalosporin sık kullanan
- Aspergillusu olan hastalarda daha sıktır

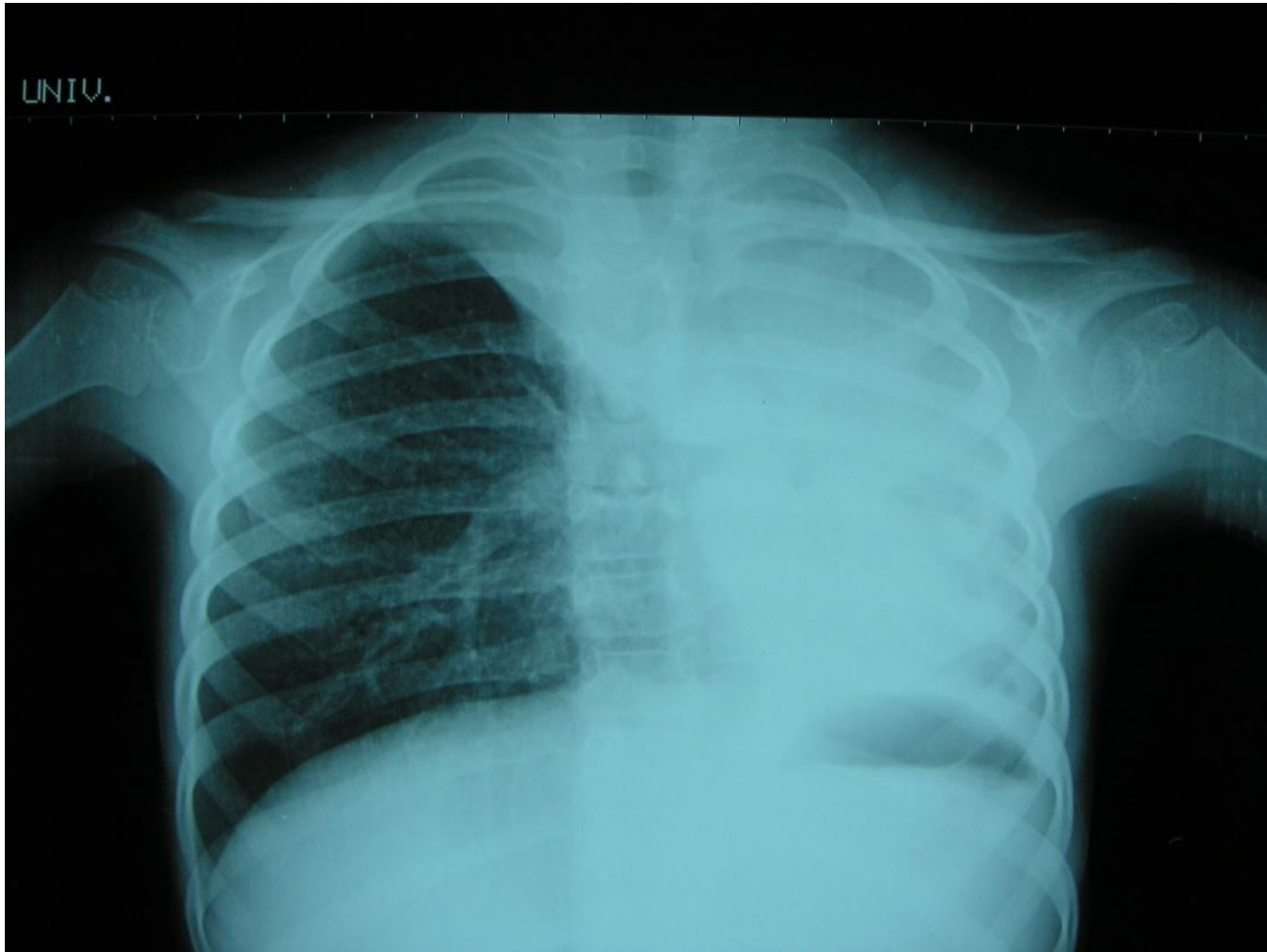
Tedavi

- Nebulize Vankomisin+ PO rifampisin
- IV :Teikoplanin
- PO:Doksisiklin ya da linezolid

Konvansiyonel tedaviye cevap iyi değil ise...

- Mukus plugları (lobar/ segmental kollaps)
- Akciğer Absesi
- Allerjik bronkopulmoner aspergillozis
- Atipik mikobakteri enfeksiyonu (MAK, M. Absesus, M.Kansaii)

Mukus plakları segmental ya da lobar kollapsa yol açabilir





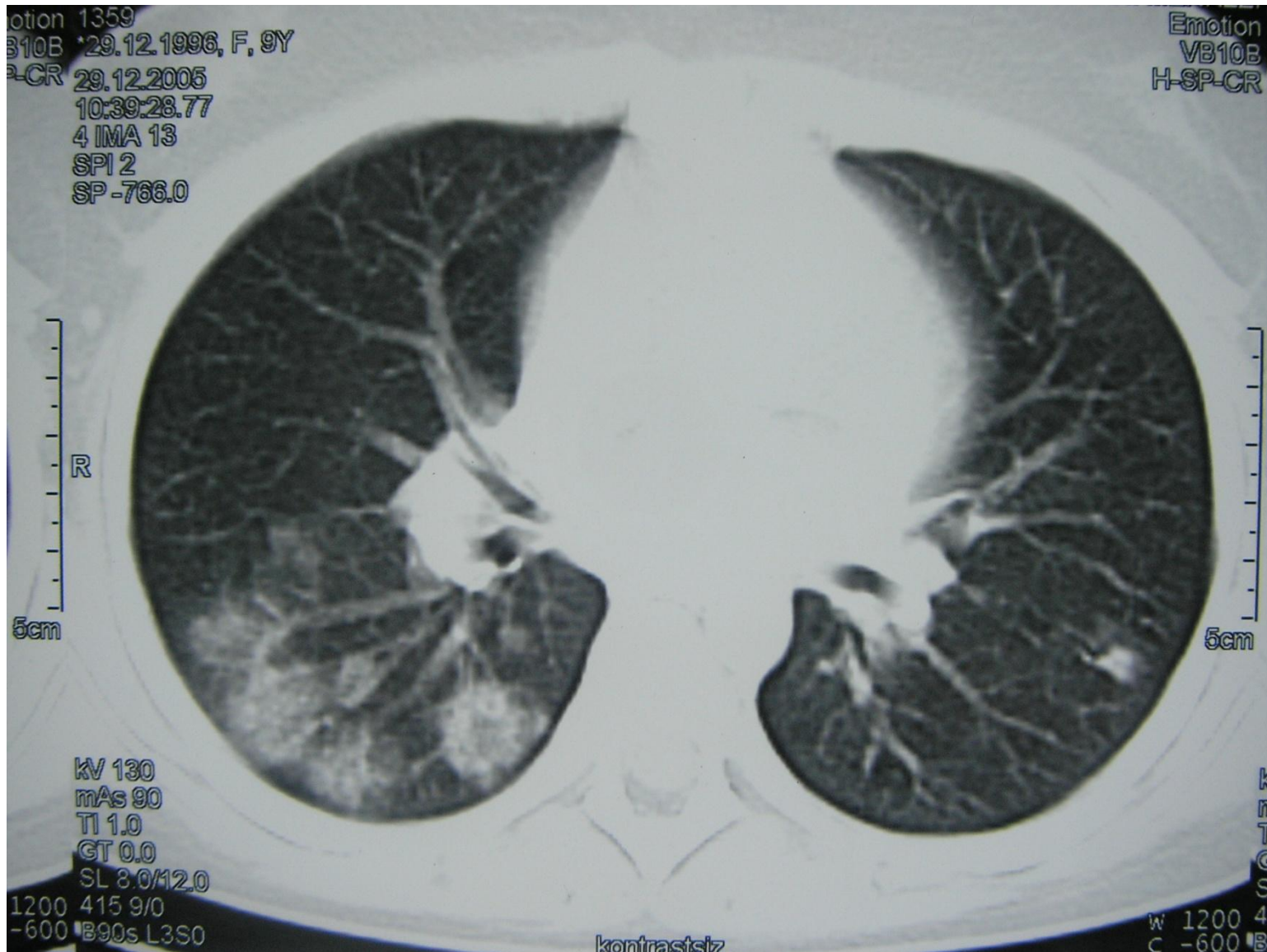
Segmental/lobar kollaps tedavisi

- Kollabe olmuş loba yönelik IV antibiyotik ve fizyoterapi
- Dornase alfa (pulmozyme)
- Prednisolon? (Mukozal ödemi azaltır)
- Fleksibl bronkoskopi
- Fleksibl bronkoskopi sırasında Dornase alfa verilmesi

ABPA

- ABPA KF'li hastalarda en sık karşılaşılan fungal komplikasyondur (Sıklık %6)
- Klinik bulgular pulmoner egzezerbasyona benzeyebilir
- IgE'de dört kat artış vardır
- Pozitif aspergillus presipitinler
- Klinik ve radyolojik bulgularda kötüleşme

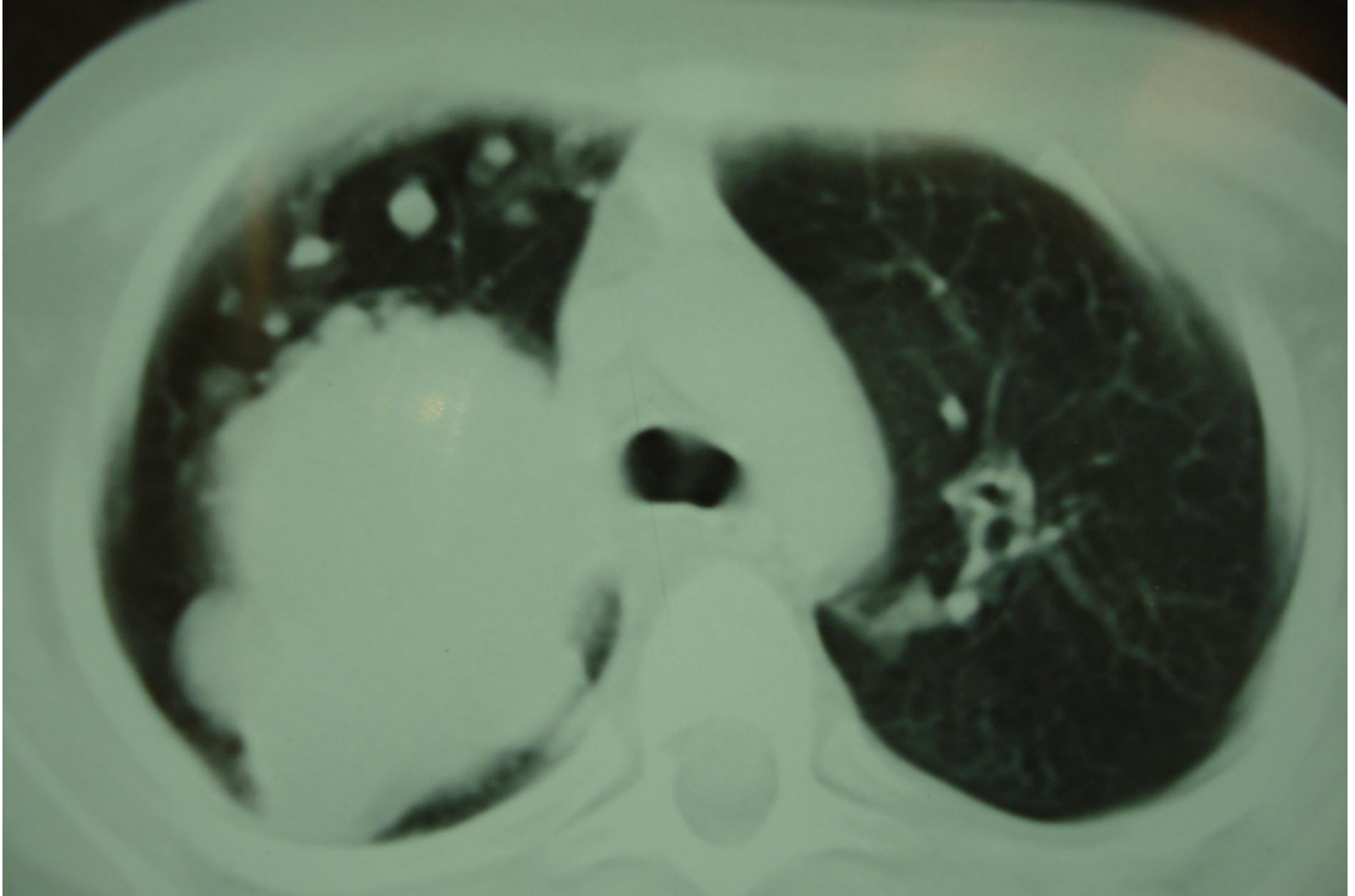
Kistik Fibrozis-ABPA



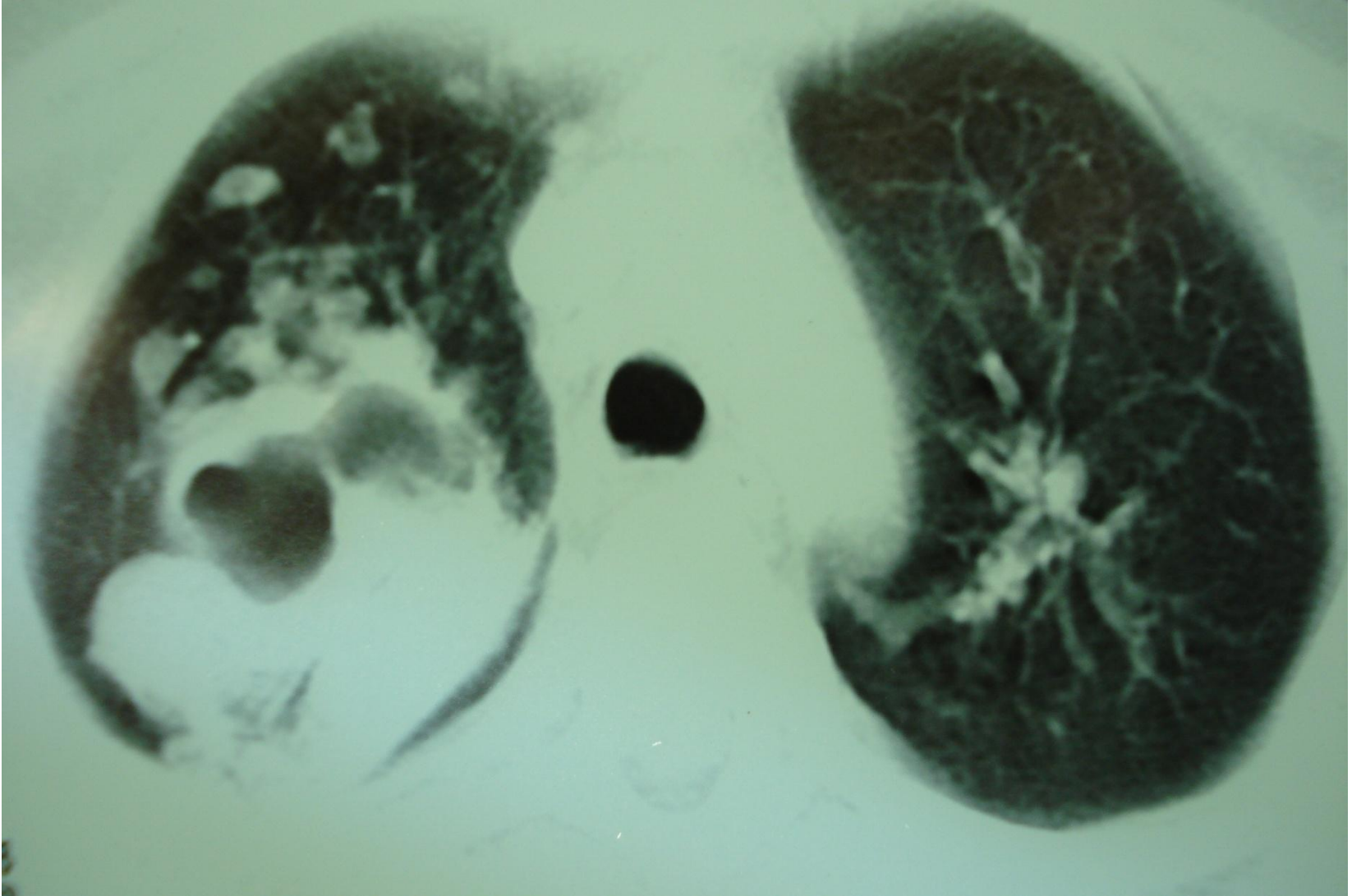
ABPA Tx

- Oral prednisolon 0.5- 1 mg/kg/gün , 2-3 hafta verilir aynı doz alterne doz olarak 2-3 ay devam edilir
- Tedaviye Itrakanzol eklenmesi ABPA rekürrenslerini önleyebilir ve steroid dozunun azaltılmasına yardımcı olur

Invaziv aspergillozis



Invaziv aspergillozis



Atipik Mikobakteri

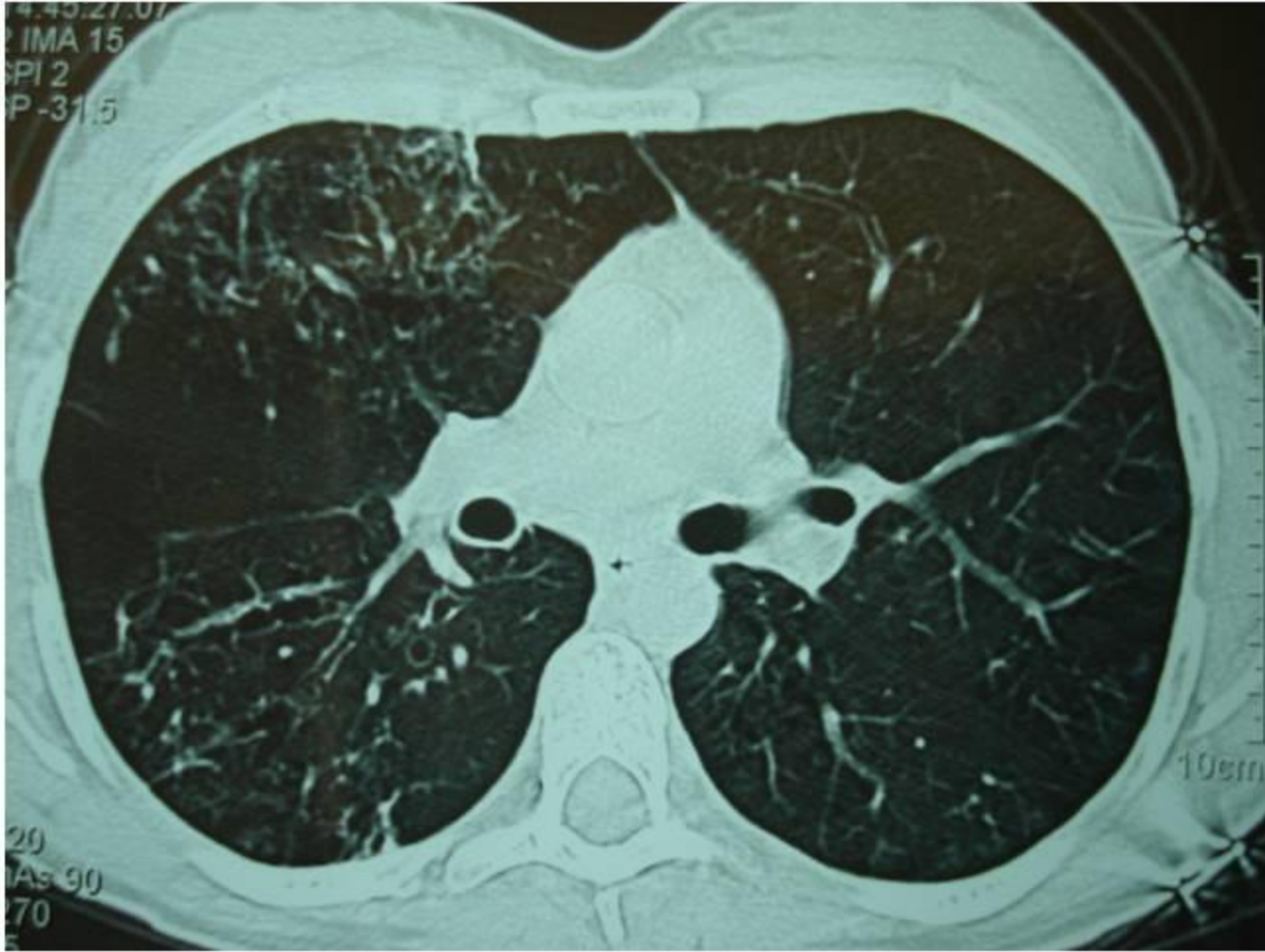
- Sıklığı % 7-24 arasındadır
- MAK 72 % / M.Absesus 16 %
- Pulmoner egzazerbasyon semptomlarına yol açabilir
- Atipik mikobakteri enfeksiyonu olan KF hastalar genellikle iyi SFT sahiptir ve yaşları büyüktür
- P.Aeruginosa enfeksiyonu olan hastalarda daha az sıklıkla rastlanır



KF'li bir hastanın mikobakteri enfeksiyonu olmadan önceki tomografisi



Hastanın M.Absesus tanısı aldığı sırada çekilen tomografisi



Hastanın M.Absesus tx tamamlandıktan sonra çekilen tomografisi



SOLUNUM FİZYOTERAPİSİ

GELENEKSEK FİZYOTERAPİ YÖNTEMLERİ

- Perküsyon/Vibrasyon
- Nefes egzersizleri
- Postural drenaj

YENİ TEKNİKLER

- Flutter VALVE
- Positive expiratory pressure mask (PEP)
- Vest (High frequency chest compression)

IV anti-pseudomonal AB ile Plasebo karşılaştırılması

- Semptom skorunun iyileşmesi
- Kilo alma
- Solunum Fonksiyon Testleri
- Çalışma sonrasındaki 6-24 aylık takip süresinde

Anlamlı bir fark saptanmamıştır

Gold R, 1987 J Pediatr

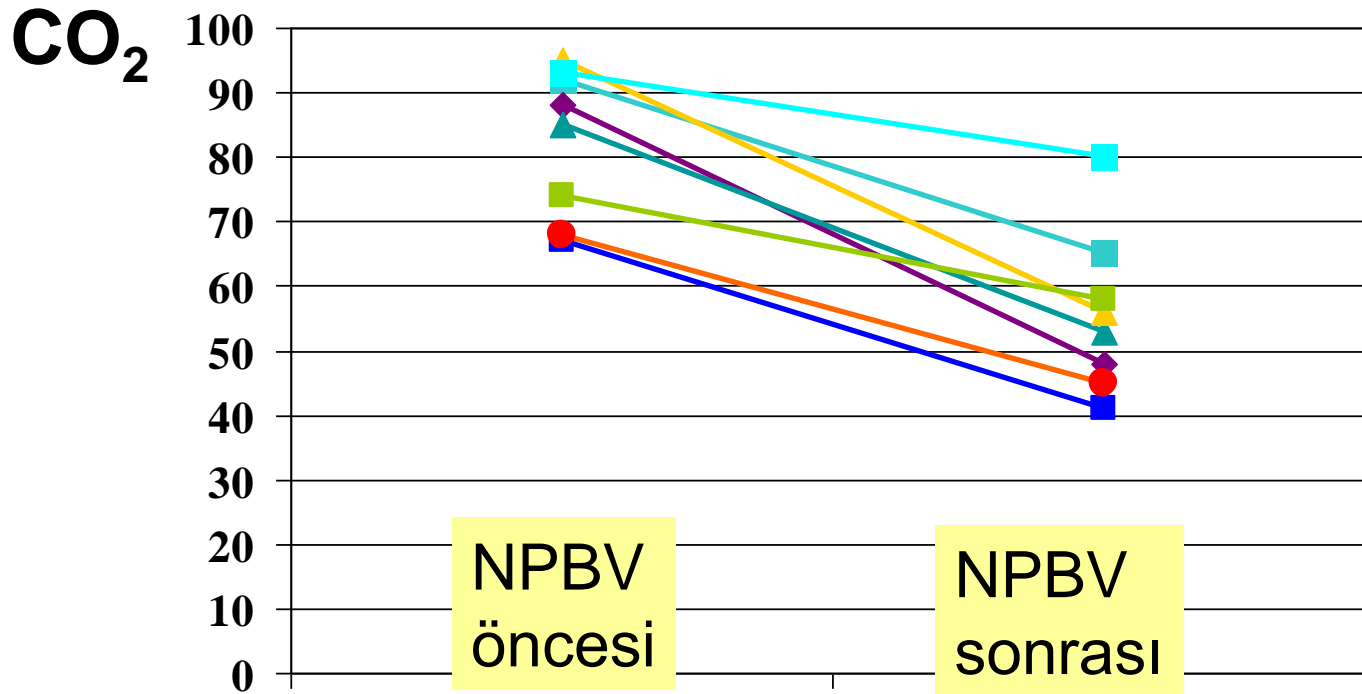
Solunum Fizyoterapisi

- Karşılaştırmalı çalışmalar bir solunum fizyoterapisi tekniğinin diğerine üstünlüğünü göstermiştir
- Hastanın tercihi ve yöntemin kolay uygulanabilir olması tercihi belirler

Solunum Fizyoterapisi & NPPV

- Şiddetli akciğer hasarı olan bazı hastalar mukus plakları ve ventilasyon-perfüzyon anormallikleri nedeni ile solunum fizyoterapisini tolere edemezler ve belirgin hipoksemi geliştirirler
- Bu hastalarda Solunum fizyoterapisi sırasında NPPV kullanılması önerilmektedir

Kistik Fibrozisli hastalarda &NPBV



Madden BP, Eur Resp J, 2002
Hill AT, Respir Med, 1998
Cooper DM, Pediatr Pulmonol, 1995

Home Ventilation for Children with Chronic Respiratory Failure in Istanbul

S. Oktem^a R. Ersu^a Z.S. Uyan^a E. Cakir^a F. Karakoc^a B. Karadag^a G. Kiyan^b
E. Dagli^a

^aDivision of Pediatric Pulmonology and ^bDepartment of Pediatric Surgery, Marmara University, Istanbul, Turkey

		pH (Medyan)	PCO₂ (Medyan)	HCO₃ (Medyan)
Non- invaziv	Ventilasyon Öncesi	7.35	57.5	31
	Ventilasyon Sırasında	7.39	44	26.7
	p değeri	0.01	0.001	0.001

İnvaziv mekanik Ventilasyon

- Kistik Fibrozisli bir çok hasta solunum yetersizliği nedeni ile kaybedilir
- Endotrakeal entübasyon ve ventilatör tedavisi özellikle acil endikasyonlar sırasında yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir.
- Beş yaşın altındaki çocuklar daha iyi prognoz ve yaşam süresine sahiptir

KF egzezerbasyonlarında PO steroid kullanımı

24 hasta , Randomize plasebo kontrollü çalışma

Steroid / Plasebo arasında

- FEV1'deki artış
- Balgamda inflamasyon parametreleri ve
- Semptom skorları arasında farklılık yoktur

Nutritisyonel Destek

Bir çok hasta egzezerbasyonlar sırasında kilo kaybeder

- İştah kötüdür
- Artmış solunum işi
- İnflamasyonun kařektik etkisi

Smyth A ,2008

Supplemental nutrition

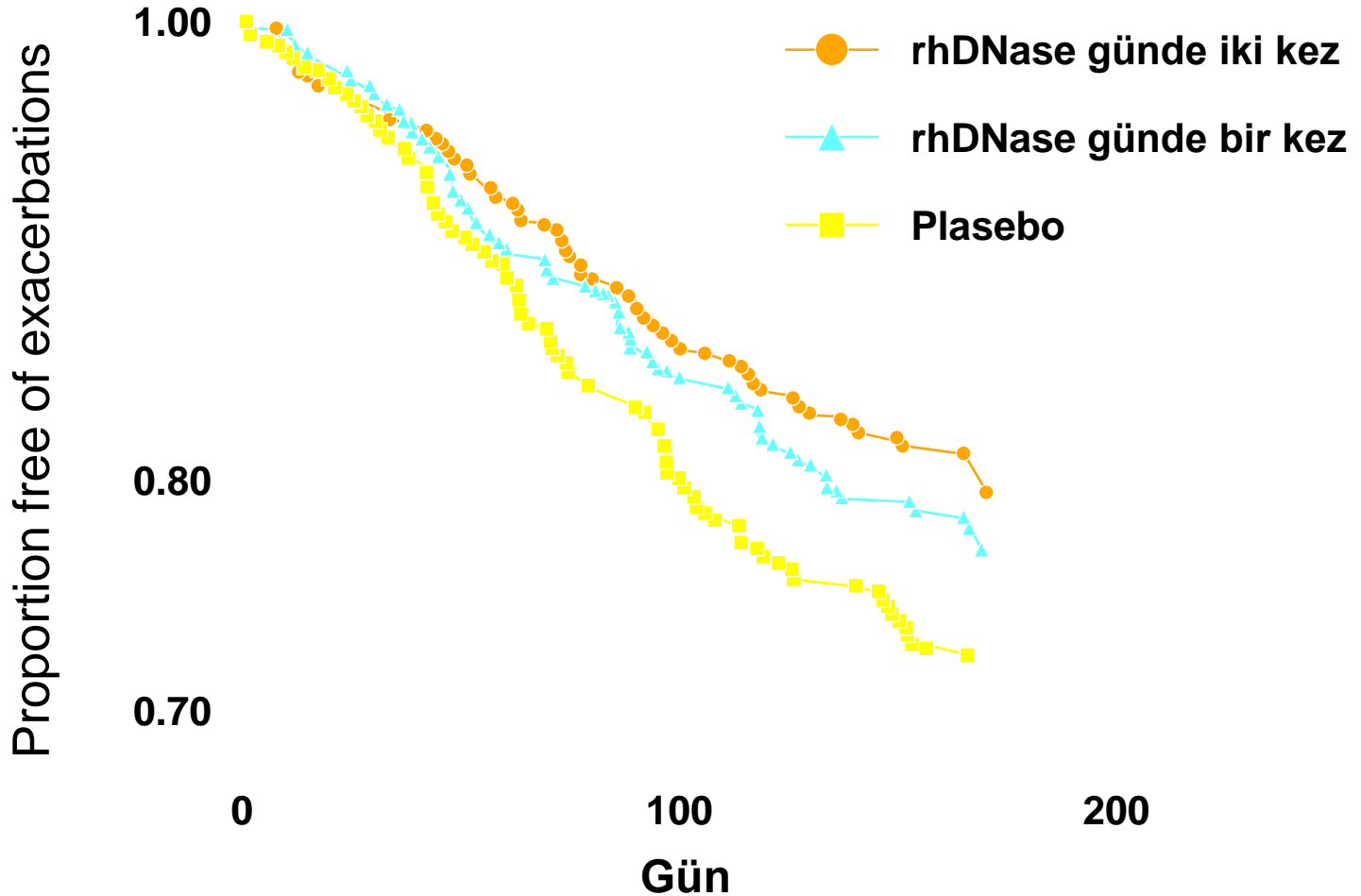
- Significantly fewer pulmonary infections
- Significant improvements in clinical score
- Significant improvement pulmonary function

J Pediatr 1980/ J Pediatr 1986

Prevention of exacerbations



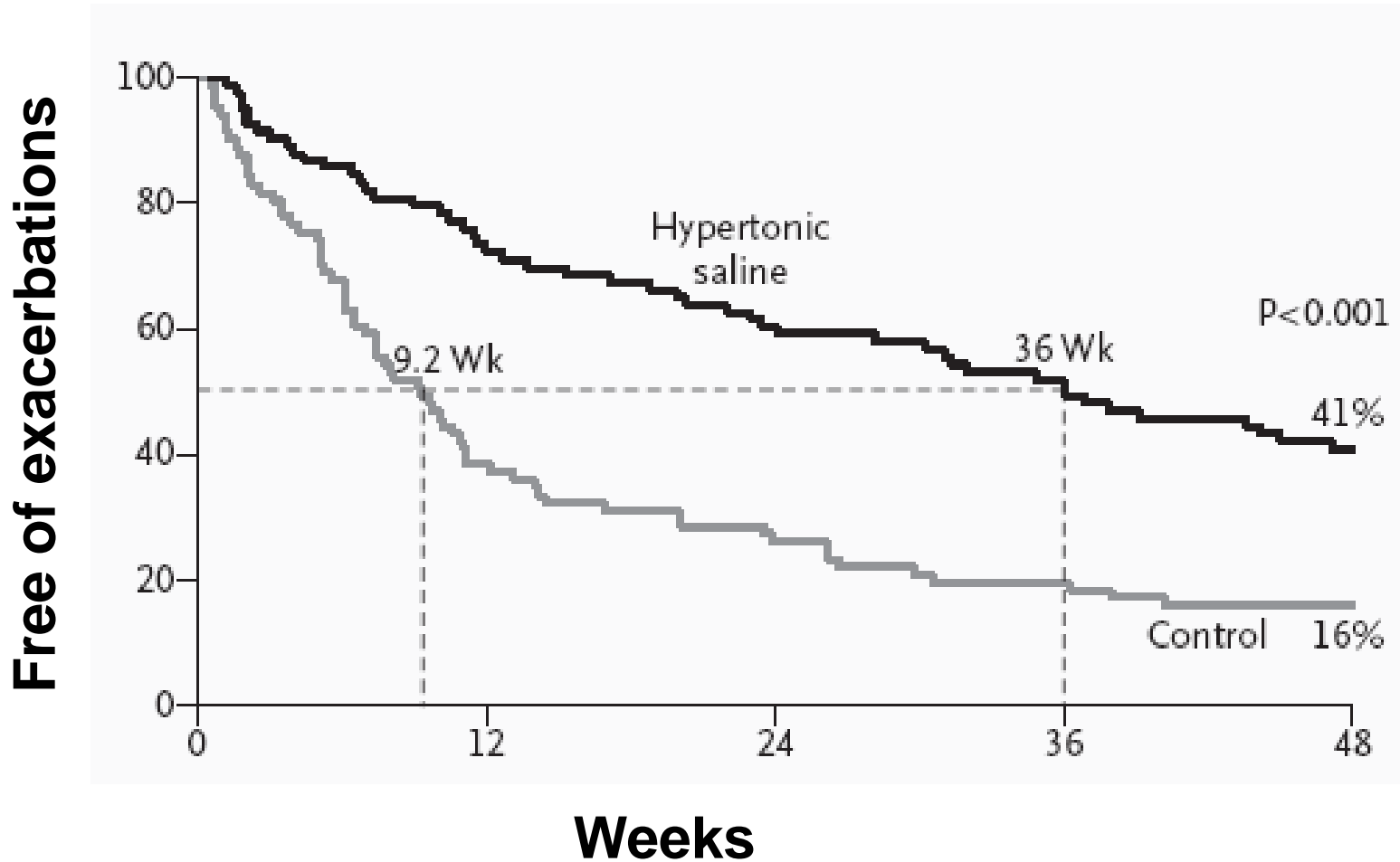
Dornase Alfa alevlenmeyi azaltır



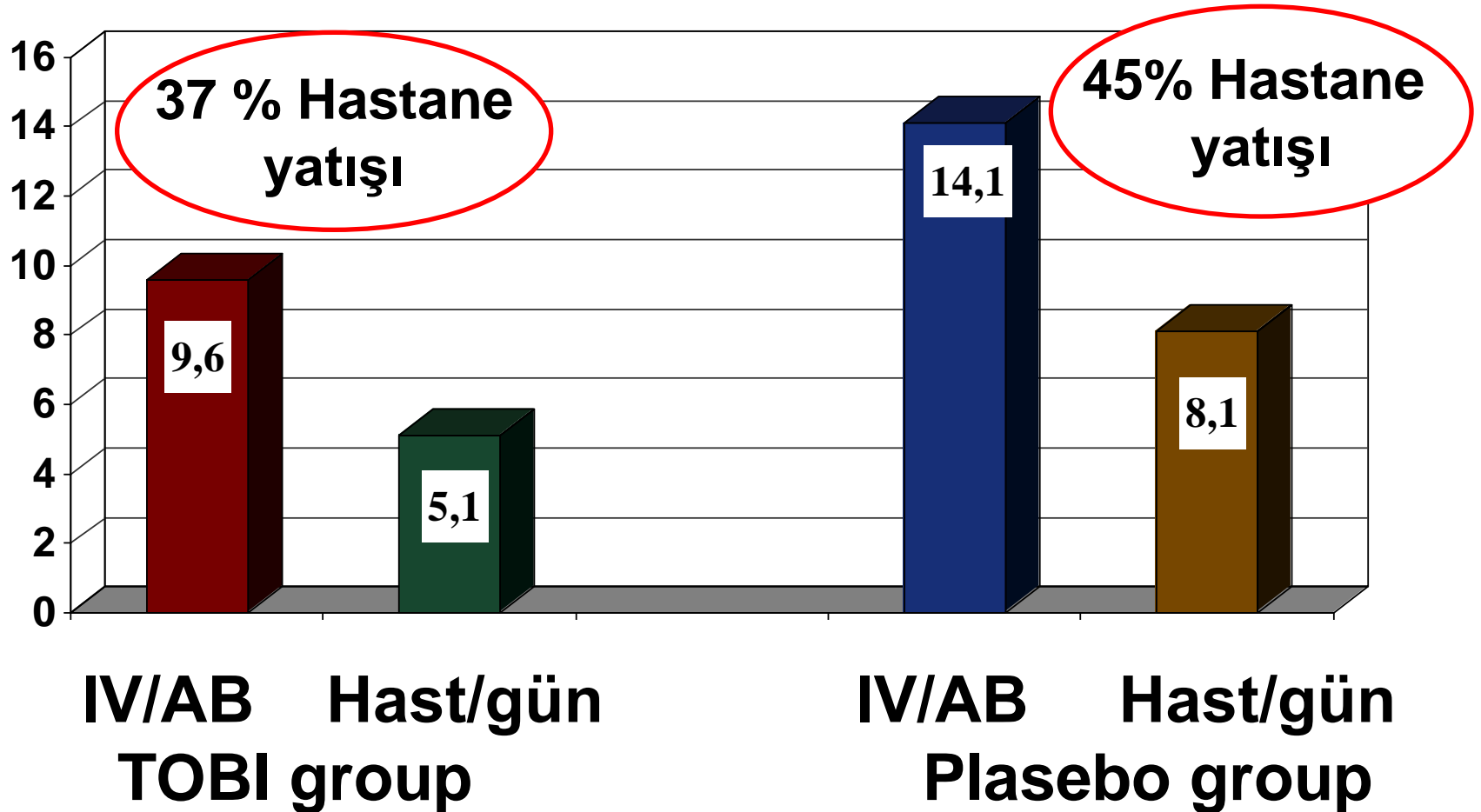
* $P < 0.01$ dornase alfa vs placebo

Fuchs HJ, et al. *N Engl J Med.* 1994.

Nebulize Hypertonic Salin



Inhale Tobramisinin pulmoner egzezerbasyonlar üzerine etkisi



Kistik Fibrozisli Hastalarda makrolidlerin etkinliğinin araştırılması

	DOZ	n	süre	FEV1 'Δ
Wolter J. Thorax 2002	250 mg /gun	60 erişkin	3 ay	% 3.6
Equi A. Lancet 2002	250- 500 mg/gün	41 çocuk > 8 yaş	6 ay	% 5.4
Saiman L. J Am Med Assoc 2003	250-500 mg 3 kez/hafta	185 çocuk > 6 yaş+erişkin	6 ay	% 6.2

Kistik Fibrozisli çocuklarda aşılanma

- KF'li hastalar ulusal aşılanma programlarını takip etmelidir
- Suçiçeği aşısı seronegatif olan adolesanlar ve ve transplant adayları için yapılmalıdır
- Influenza aşısı > 6 ay olan KF'li hastalara yıllık olarak önerilmektedir
- Pnömonok aşısı KF hastalarda genellikle endikedir
- Çift-kör, randomize plasebo kontrollü yapılan faz 3 çalışmaları Antipseudomonal aşının etkin olmadığı göstermiştir.

J Cyst Fibros 2005, Thorax 2007