



# YILIN MAKALELERİ



# KİSTİK FİBROZİS

Zeynep Seda Uyan  
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

# Sunum Planı

1500'den fazla makale

- Klinik
- Tanı
- Takip
- Tedavi



**Klinik**



## Early severe anemia as the first sign of cystic fibrosis

Tugba Sismanlar<sup>1</sup> · Ayşe Tana Aslan<sup>1</sup> · Mehmet Köse<sup>2</sup> · Sevgi Pekcan<sup>3</sup> ·  
Fatih Süheyl Ezgü<sup>4</sup> · Işıl İrem Budakoğlu<sup>5</sup> · İdil Yenicesu<sup>6</sup>

- Amaç: KF'li hastalarda ağır anemi ile ilişkili faktörleri belirlemek
- Üç merkezde izlenen 231 KF hastası retrospektif olarak taranmış
- Solunum semptomu olmaksızın ağır anemi (Hgb < 7g/dL) ile başvuran **17 hasta** (%7) anemisi olmayıp başka semptomlar ile başvuran 214 hasta ile karşılaştırılmış

- Anemisi olan grupta ortalama Hgb düzeyi: 5.59 ± 0.21 g/dL

**Table 1** Clinical characteristics in the anemia and control groups

|                                    | Anemia group | Control group | P          |
|------------------------------------|--------------|---------------|------------|
| Age (months)                       | 3.15 ± 0.30  | 22.12 ± 2.88  | <0.001*    |
| Gender (f/m)                       | 6/11         | 97/117        | >0.437**   |
| Feeding (b/f/b + f) <sup>§φ</sup>  | 6/1/9        | 78/15/96      | >0.909**   |
| PS/PI                              | 0/17         | 24/197        | >0.228***  |
| Prolonged PT/INR                   | 10           | 7             | <0.001***  |
| Severe/mild mutations <sup>Δ</sup> | 13/0         | 94/21         | >0.125***  |
| Albumin (mg/dl)                    | 2.1 ± 0.16   | 3.7 ± 0.05    | <0.001**** |

\*Mann-Whitney U test, \*\*Chi-square test, \*\*\*Fisher's Exact test, \*\*\*\*Student's t test

- Vitamin A ve E düzeyleri açısından iki grup arasında fark yok

- Ağır anemisi olan hastalar hematoloji ya da genel pediatri polikliniklerine başvurmuşlar
- Anemisi olan hastalarda B12, folik asit, demir eksikliği veya başka bir hematolojik hastalık tespit edilmemiş
- Takipte anemi ile başvuran 14 hastanın solunum semptomları KF tanısı konulduktan ortalama  $6.36 \pm 1.72$  ay sonra başlamış, 3 hastanın ise solunum bulgusu olmamış

# Sonuç olarak...

- KF ilk bulgusu olarak ağır anemi ile başvuran hastaları diğer KF'li hastalarla karşılaştıran literatürdeki ilk çalışma
- Ağır anemi KF'in ilk bulgusu olabilir, solunum semptomları daha sonra başlayabilir
- Bebeklik döneminde ağır anemi ile başvuran hastalarda KF ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır





**Tanı**



# Newborn screening for cystic fibrosis



Carlo Castellani, John Massie, Marci Sontag, Kevin W Southern

Since the late 1970s when the potential of the immunoreactive trypsinogen assay for early identification of infants with cystic fibrosis was first recognised, the performance of newborn blood spot screening (NBS) has been continually assessed and its use has gradually expanded. NBS for cystic fibrosis is a cost-effective strategy and, if standards of care are fully implemented and robust management pathways are in place, has a positive effect on clinical outcomes. In




Lancet Respir Med 2016;  
4: 653-61

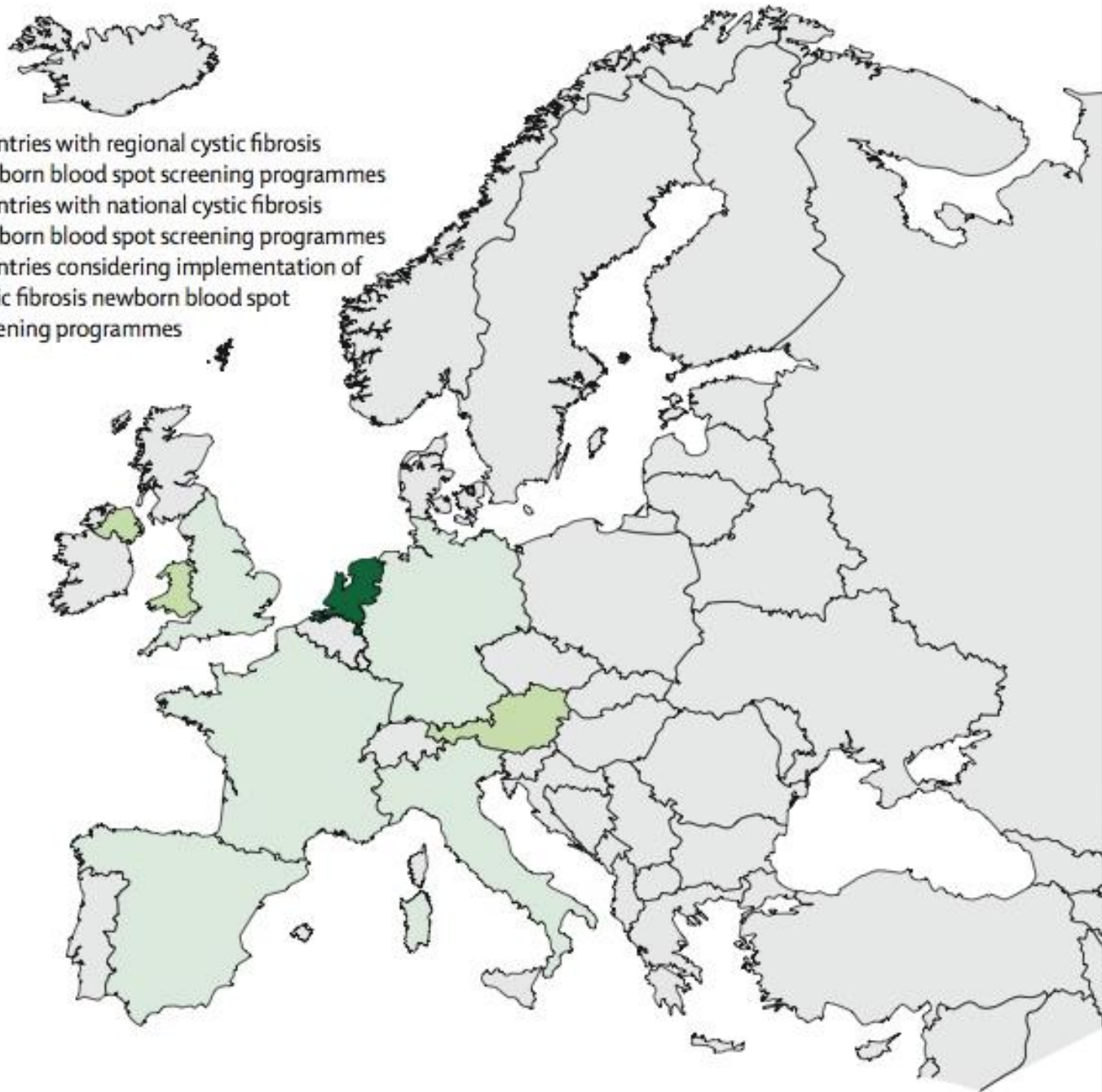
Published Online  
April 1, 2016

İkinci IRT 10-21. günde öneriliyor  
Pozitif prediktif değeri arttırıp ter testine yönlendirilen  
bebek sayısını azaltıyor

|            | Strateji 1 | Strateji 2 | Strateji 3 | Strateji 4 | Strateji 5 | Strateji 6 | Strateji 7 |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 1. basamak | IRT1       | IRT1       | IRT1       | IRT1       | IRT1       | IRT1       | IRT1       |
| 2. basamak | IRT2       | DNA        | DNA        | IRT2       | DNA        | PAP        | PAP        |
| 3. basamak |            |            | EGA        | DNA        | IRT2       | DNA        | DNA        |
| 4. basamak |            |            |            |            |            |            | EGA        |

2000

-  Countries with regional cystic fibrosis newborn blood spot screening programmes
-  Countries with national cystic fibrosis newborn blood spot screening programmes
-  Countries considering implementation of cystic fibrosis newborn blood spot screening programmes







# Yenidođan Tarama Testi İle İlgili Sorunlar

- DNA testinin yer aldığı tarama programlarında taşıyıcıların tespit edilebilmesi
- KFTR ilişkili metabolik sendrom / KF tarama pozitif kesin olmayan tanı vakaları – IRT yüksek + arada ter testi veya KF ile ilişkili ikiden az KFTR gen mutasyonu olan vakalar
- IRT/DNA ile yapılan bazı YD tarama programlarında her iki KF tanısı alan bebek için bir kesin olmayan tanılı bebek bildirilmiş

# Yenidođan Tarama Testi İle İlgili Sorunlar

- Bu vakalarda genişletilmiş sekans analizi yardımcı olabilir
- Takipte bu bebeklerin 10'da birinin 3 yaşına kadar KF tanısı aldığı bildirilmiş
- Rehberler bu bebeklerin düzenli takibini, 6. ayda ve 2 yaşında ter testi tekrarını öneriyor



**Takip**



# Evaluation of Children With Cystic Fibrosis by Impulse Oscillometry When Stable and at Exacerbation

Ayfer Sakarya, MD,<sup>1</sup> Zeynep S. Uyan, MD,<sup>2\*</sup> Canan Baydemir, PhD,<sup>3</sup> Yonca Anık, MD,<sup>4</sup> Ela Erdem, MD,<sup>5</sup> Yasemin Gokdemir, MD,<sup>5</sup> Bulent Karadag, MD,<sup>5</sup> Fazilet Karakoc, MD,<sup>5</sup> and Refika Ersu, MD<sup>5</sup>

**Summary.** Background: Pulmonary function tests are important in the diagnosis and follow-up of airway disease in cystic fibrosis (CF). Conventional spirometry for which repeated forced expiration maneuver are needed is considered as the main method. Impulse oscillometry (IOS) is a non-invasive method, which needs minimal cooperation. We performed a prospective cross-sectional study to determine the pulmonary function in CF children with IOS, and evaluate the IOS measurements during acute exacerbation. We hypothesized that IOS can detect lung function impairment in CF patients and detect changes during acute exacerbations. Methods: CF patients

- Amaç:
- ✓ Stabil KF hastalarında impuls osilometri (IOS) kullanımını değerlendirmek
- ✓ IOS'nin akut alevlenme dönemlerinde solunum fonksiyonlarındaki değişikliği ve tedavi sonrasındaki düzelmeyi tespit edip edemediğini belirlemek

- Prospektif bir çalışma
- 3 – 18 yaş arası KF tanısı ile iki ayrı merkezde izlenen **49 hasta** ile yaş ve cinsiyet uyumlu 45 kontrol
- Hastalar 3 ay ara ile 3 kez değerlendirildi
- Hepsinde IOS sonuçları elde edildi, 6 yaşından büyük olup uyum sağlayabilen 17 hastada spirometri sonuçları da değerlendirildi

**TABLE 2—The Impulse Oscillometry Results of the Patient and the Control Groups**

|                 | Patient (n = 43)          | Control (n = 45)          | P-value |
|-----------------|---------------------------|---------------------------|---------|
|                 | Median (IQR:25–75)        | Median (IQR:25–75)        |         |
| R5 (kPa/(L/s))  | 0.783 (0.607–1.00)        | 0.616 (0.401–0.736)       | 0.003   |
| R10 (kPa/(L/s)) | 0.658 (0.536– 0.806)      | 0.538 (0.389–0.681)       | 0.017   |
| R15 (kPa/(L/s)) | 0.610 (0.506–0.737)       | 0.509 (0.384–0.633)       | 0.035   |
| R20 (kPa/(L/s)) | 0.579 (0.465–0.698)       | 0.491 (0.368–0.596)       | 0.033   |
| x5 (kPa/(L/s))  | –0.283 (–0.358 to –0.186) | –0.192 (–0.267 to –0.138) | 0.003   |
| x10 (kPa/(L/s)) | –0.146 (–0.206 to –0.069) | –0.058 (–0.140 to –0.019) | 0.001   |
| x15 (kPa/(L/s)) | –0.011 (–0.048 to –0.040) | 0.001 (–0.095 to 0.053)   | 0.001   |
| x20 (kPa/(L/s)) | –0.010 (–0.068 to 0.011)  | 0.054 (–0.014 to 0.112)   | < 0.001 |
| Fres (1/s)      | 20.77 (17.6–22.72)        | 15.62 (11.09–20.91)       | 0.001   |
| Z5 (kPa/(L/s))  | 0.842 (0.652–1.060)       | 0.663 (0.470–0.796)       | 0.005   |
| AX (kPa/L)      | 2.01 (1.02–2.70)          | 0.92 (0.49–1.97)          | 0.001   |

**TABLE 3—Correlation of Z-scores of Spirometry Indices and Clinical and Radiological Scores With Observed Values of Impulse Oscillometry**

|                 | FEV <sub>1</sub> (n = 17) | FVC (n = 17) | FEV <sub>1</sub> /FVC (n = 17) | FEF <sub>25-75</sub> (n = 17) | Shwachman-Kulczycki scores (n = 43) | Brasfield scores (n = 43) |
|-----------------|---------------------------|--------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| R5 (kPa/(L/s))  |                           |              |                                |                               |                                     |                           |
| r               | -0.555                    | -0.431       | -0.591                         | -0.524                        | 0.255                               | 0.065                     |
| p               | 0.021                     | 0.084        | 0.012                          | 0.031                         | 0.099                               | 0.679                     |
| R10 (kPa/(L/s)) |                           |              |                                |                               |                                     |                           |
| r               | -0.508                    | -0.375       | -0.464                         | -0.439                        | 0.295                               | 0.148                     |
| p               | 0.037                     | 0.138        | 0.061                          | 0.078                         | 0.58                                | 0.349                     |
| R15 (kPa/(L/s)) |                           |              |                                |                               |                                     |                           |
| r               | -0.470                    | -0.331       | -0.442                         | -0.407                        | 0.304                               | 0.146                     |
| p               | 0.057                     | 0.194        | 0.076                          | 0.105                         | 0.053                               | 0.363                     |
| R20 (kPa/(L/s)) |                           |              |                                |                               |                                     |                           |
| r               | -0.440                    | -0.258       | -0.457                         | -0.397                        | 0.323                               | 0.144                     |
| p               | 0.077                     | 0.318        | 0.065                          | 0.115                         | 0.037                               | 0.364                     |
| x5 (kPa/(L/s))  |                           |              |                                |                               |                                     |                           |
| r               | 0.516                     | 0.389        | 0.454                          | 0.468                         | -0.014                              | -0.056                    |
| p               | 0.034                     | 0.123        | 0.067                          | 0.058                         | 0.932                               | 0.726                     |
| x10 (kPa/(L/s)) |                           |              |                                |                               |                                     |                           |
| r               | 0.562                     | 0.475        | 0.475                          | 0.488                         | -0.097                              | -0.085                    |
| p               | 0.019                     | 0.054        | 0.054                          | 0.047                         | 0.539                               | 0.593                     |
| x15 (kPa/(L/s)) |                           |              |                                |                               |                                     |                           |
| r               | 0.601                     | 0.510        | 0.526                          | 0.560                         | -0.066                              | -0.095                    |
| p               | 0.011                     | 0.036        | 0.030                          | 0.019                         | 0.676                               | 0.549                     |
| x20 (kPa/(L/s)) |                           |              |                                |                               |                                     |                           |
| r               | 0.517                     | 0.384        | 0.391                          | 0.535                         | -0.128                              | -0.150                    |
| p               | 0.034                     | 0.128        | 0.121                          | 0.027                         | 0.420                               | 0.342                     |
| Fres (1/s)      |                           |              |                                |                               |                                     |                           |
| r               | -0.651                    | -0.555       | -0.485                         | -0.600                        | 0.036                               | 0.169                     |
| p               | 0.005                     | 0.021        | 0.049                          | 0.011                         | 0.823                               | 0.284                     |
| Z5 (kPa/(L/s))  |                           |              |                                |                               |                                     |                           |
| r               | -0.541                    | -0.411       | -0.523                         | -0.488                        | 0.283                               | 0.129                     |
| p               | 0.025                     | 0.101        | 0.031                          | 0.047                         | 0.070                               | 0.416                     |
| AX (kPa/L)      |                           |              |                                |                               |                                     |                           |
| r               | -0.595                    | -0.506       | -0.484                         | -0.520                        | 0.109                               | 0.068                     |
| p               | 0.012                     | 0.038        | 0.049                          | 0.033                         | 0.498                               | 0.672                     |



- Çalışma süresince **16 hasta** akut alevlenme ile başvurdu, bu hastaların hepsinde IOS uygulanabilirken 6'sında spirometri de yapılabildi
- Bu hastaların akut alevlenme ile başvuru sırasında ve 2 haftalık po antibiyotik tedavisi bitiminde solunum fonksiyonları değerlendirildi

**TABLE 5—The Impulse Oscillometry Results (Percent Predicted) of the Patients at Baseline, During, and After the Acute Respiratory Tract Exacerbation (Median (IQR:25–75))**

| IOS (n = 16) | Baseline                    | At exacerbation            | After exacerbation        | P-value <sup>1</sup> | P-value <sup>2</sup> |
|--------------|-----------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------|----------------------|
| R5%          | 112.70 (93.55–145.07)       | 141.51 (121.65–160.87)     | 110.10 (101.75–118.45)    | 0.046                | 0.002                |
| R10%         | 102.80 (81.90–133.90)       | 122.72 (99.17–141.20)      | 101.45 (92.22–111.45)     | 0.116                | 0.010                |
| R15%         | 98.60 (79.37–126.92)        | 109.23 (89.15–131.30)      | 97.65 (86.15–106.70)      | 0.116                | 0.044                |
| R20%         | 95.90 (77.47–122.37)        | 111.93 (92.80–130.95)      | 97.60 (82.87–107.05)      | 0.075                | 0.013                |
| x5%          | 94.96 (56.52–175.07)        | 116.16 (77.40–166.25)      | 111.05 (83.70–169.82)     | 0.600                | 0.796                |
| x10%         | 191.90 (138.27–278.67)      | 282.95 (197.87–363.32)     | 178.45 (142.20–279.47)    | 0.028                | 0.015                |
| x15%         | 113.95 (66.32–172.47)       | 250.88 (83.75–211.00)      | 89.40 (49.45–163.07)      | 0.028                | 0.070                |
| x20%         | –179.40 (–290.72 to –27.10) | –85.92 (–505.50 to –60.37) | –57.75 (–200.07 to –7.95) | 0.046                | 0.013                |
| Z5%          | 112.75 (94.37–142.22)       | 142.43 (122.32–161.17)     | 112.25 (101.10–120.97)    | 0.028                | 0.002                |

<sup>1</sup>Comparison between baseline and at exacerbation.

<sup>2</sup>Comparison between at exacerbation and after exacerbation.

# Sonuç olarak...

- IOS KF hastalarındaki akciğer fonksiyonlarındaki değişikliği tespit edebilir, kötüleşmiş akciğer fonksiyonlarını gösterebilir
- IOS KF'li hastalarda akut alevlenme sırasında akciğer fonksiyonlarındaki kötüleşmeyi tespit edip tedavi sonrasındaki düzelmeyi gösterebilir

# Tedavi





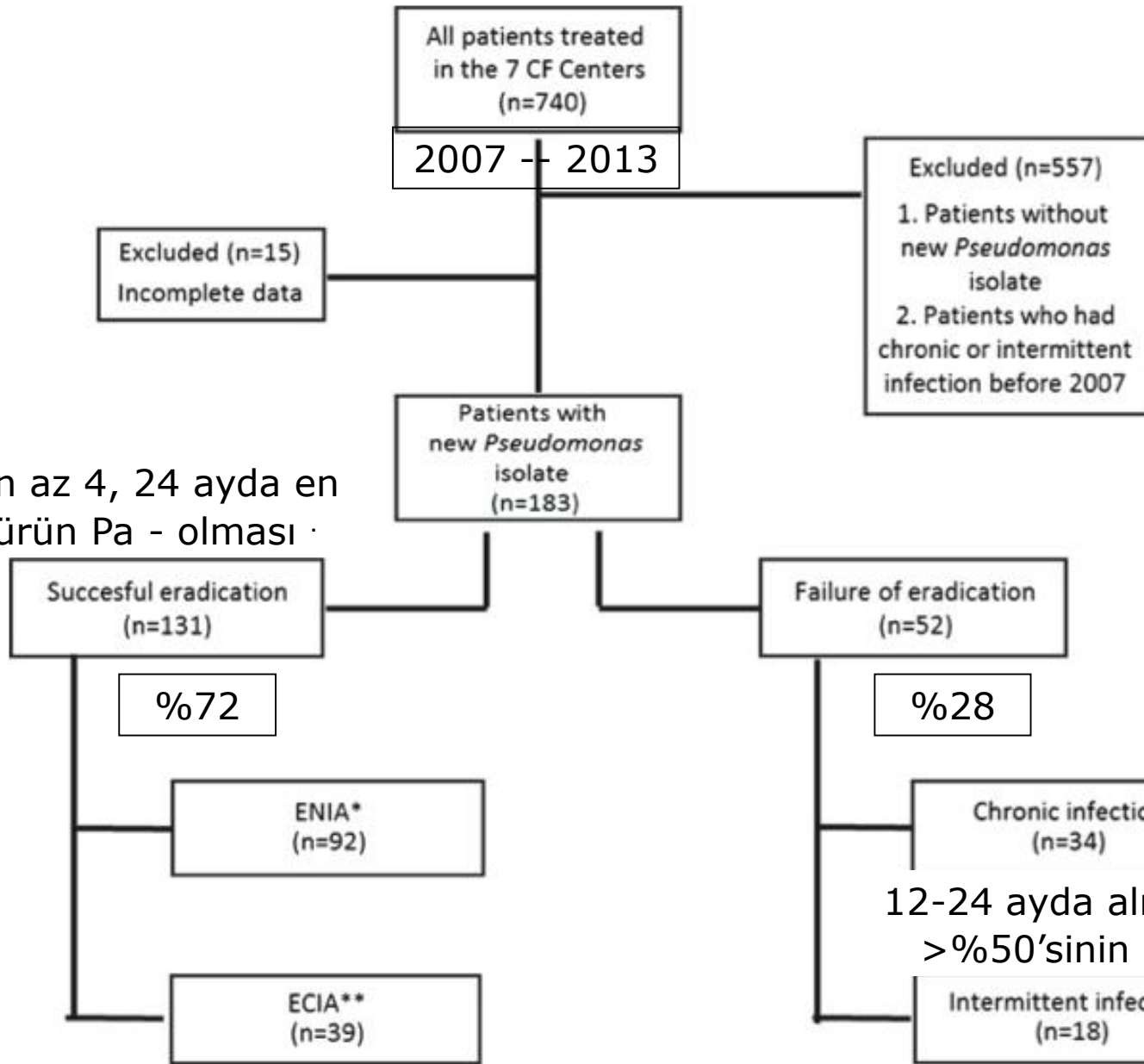
Original Article

# Eradication failure of newly acquired *Pseudomonas aeruginosa* isolates in cystic fibrosis

Malena Cohen-Cymerknoh <sup>a,\*</sup>, Noa Gilead <sup>b,1</sup>, Silvia Gartner <sup>c</sup>, Sandra Rovira <sup>c</sup>, Hannah Blau <sup>d</sup>, Huda Mussaffi <sup>d</sup>, Joseph Rivlin <sup>e</sup>, Michal Gur <sup>e</sup>, Michal Shteinberg <sup>e</sup>, Lea Bentur <sup>f</sup>, Galit Livnat <sup>f</sup>, Micha Aviram <sup>g</sup>, Elie Picard <sup>h</sup>, Ariel Tenenbaum <sup>i</sup>, Shoshana Armoni <sup>a</sup>, Oded Breuer <sup>a</sup>, David Shoseyov <sup>a</sup>, Eitan Kerem <sup>a</sup>

- Amaç:
- ✓ Yeni edinilen *P aeruginosa*'nın eradikasyon başarısızlığı oranını belirlemek
- ✓ Eradikasyon başarısızlığına eşlik eden klinik ve laboratuvar ilişkili faktörleri belirlemek

12 ayda en az 4, 24 ayda en az 6 kültürün Pa - olması .



12-24 ayda alınan kültürlerin >%50'sinin Pa + olması .

12-24 ayda alınan kültürlerin ≤%50'sinin Pa + olması .

\*ENIA: eradication and no inhaled antibiotics

\*\*ECIA: eradication and continuous inhaled antibiotics

Table 1  
 Patients' characteristics prior and at the time of new *P. aeruginosa* isolation.

|  | All<br>(n = 183)  | Eradication<br>(n = 131) | Eradication failure<br>(n = 52) | p value  |
|--|-------------------|--------------------------|---------------------------------|----------|
| Median age at new PAI, years (range)   | 8.7<br>(0.1–57)   | 8.3<br>(0.3–31.6)        | 9.3<br>(0.1–57)                 | 0.01 *   |
| Median age at CF diagnosis, months (range).1 missing                                   | 2 (0.1–564)       | 1 (0.1–162)              | 7 (0.1–564)                     | <0.001 * |
| Mean n of cultures taken 1 year prior to the new PAI (SD), 16 missing                  | 5.5 (3.2)         | 5.8 (3.2)                | 4.6 (3.3)                       | 0.026 †  |
| Mean BMI% at new PAI (SD), 16 missing  | 38.9 (26.3)       | 38.7 (25.7)              | 39.4 (28.3)                     | 0.9 †    |
| Mean value of best FEV <sub>1</sub> , 1 year prior to the new PAI (SD) (n), 56 missing | 93.8 (17.3) (127) | 96 (16.3) (82)           | 89.5 (18.4) (45)                | 0.04 †   |
| Mean value of FEV <sub>1</sub> at new PAI (SD) (n), 55 missing                         | 87.1 (18.1) (128) | 89 (16.4) (83)           | 83.5 (20.6) (45)                | 0.1 †    |
| Females, n (%)   | 86 (47)           | 63 (48)                  | 23 (44)                         | 0.64 ‡   |
| Pancreatic sufficiency, n (%)  | 33 [18]           | 21 [16]                  | 12 [23]                         | 0.26 ‡   |
| CFRD, n (%)  | 12 [7]            | 9 [7]                    | 3 [6]                           | 0.8 ‡    |
| Type of PA   |                   |                          |                                 |          |
| Sensitive, n (%)   | 160 (87)          | 121 (92)                 | 39 (75)                         | 0.006 §  |
| Multi-resistant, n (%)   | 13 [7]            | 6 [5]                    | 7 [13]                          |          |
| Pan-resistant, n (%)   | 10 [6]            | 4 [3]                    | 6 [12]                          |          |
| Past history of PAI, n (%) 3 missing   | 103 (57)          | 72 (55)                  | 31 (62)                         | 0.4 §    |

PA, *P. aeruginosa*; PAI, *P. aeruginosa* isolation; SD, standard deviation; n, number; BMI%, body mass index percentile; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 s % predicted; CFRD, CF-related diabetes.



Table 3  
Comparison of treatment approaches.

|  | All ( <i>n</i> = 183) | ENIA<br>( <i>n</i> = 92) | ECIA<br>( <i>n</i> = 39) | Intermittent<br>( <i>n</i> = 18) | Chronic infection<br>( <i>n</i> = 34) | <i>p</i> value |
|--|-----------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|----------------|
| <i>First eradication regimen</i>                 |                       |                          |                          |                                  |                                       |                |
| All treatments                                   | 183                   |                          |                          |                                  |                                       |                |
| Quinolone PO + inh. aminoglycoside, <i>n</i> (%) | 138 (76)              | 70 (76)                  | 30 (77)                  | 13 (72)                          | 25 (73)                               | 0.63           |
| Quinolone PO + inh. colistin, <i>n</i> (%)       | 30 [16]               | 14 [15]                  | 7 [18]                   | 5 (28)                           | 4 [12]                                |                |
| IV Abx treatment, <i>n</i> (%)                   | 13 [7]                | 6 [7]                    | 2 [5]                    | 0                                | 5 [15]                                |                |
| Other, <i>n</i> (%) <sup>a</sup>                 | 2 [1]                 | 2 [2]                    | 0                        | 0                                | 0                                     |                |
| <i>Second eradication regimen</i>                |                       |                          |                          |                                  |                                       |                |
| All treatments                                   | 68                    |                          |                          |                                  |                                       |                |
| Quinolone PO + inh. aminoglycoside, <i>n</i> (%) | 20 [11]               | 5 [5]                    | 5 [13]                   | 4 [22]                           | 6 [18]                                | 0.52           |
| Quinolone PO + inh. colistin, <i>n</i> (%)       | 15 [8]                | 5 [5]                    | 2 [5]                    | 1 [6]                            | 7 [21]                                |                |
| IV Abx treatment, <i>n</i> (%)                   | 33 [18]               | 10 [11]                  | 4 [10]                   | 2 [11]                           | 17 (50)                               |                |
| <i>Third eradication regimen</i>                 |                       |                          |                          |                                  |                                       |                |
| All treatments                                   | 26                    |                          |                          |                                  |                                       |                |
| Quinolone PO + inh. aminoglycoside, <i>n</i> (%) | 5 [3]                 | 1 [1]                    | 0                        | 0                                | 4 [12]                                | 0.84           |
| Quinolone PO + inh. colistin, <i>n</i> (%)       | 7 [4]                 | 2 [2]                    | 0                        | 0                                | 5 [15]                                |                |
| IV Abx treatment, <i>n</i> (%)                   | 14 [8]                | 1 [1]                    | 1 [3]                    | 2 [11]                           | 10 (29)                               |                |

# Sonuç olarak...

- Yeni edinilmiş P aeruginosa enfeksiyonunun

Sık tekrarlanan rutin balgam kültürleri ile erken izolasyon ve tedavinin zamanında başlanması önemli

- ✓ Hastanın KF tanısını geç almış olması









## The success of the different eradication therapy regimens for *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis

N. Emiralioglu\* MD, E. Yalcin\* MD, A. Meral† MD, B. Sener‡ MD, D. Dogru\* MD, U. Ozcelik\* MD and N. Kiper\* MD

\*Department of Pediatric Pulmonology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, †Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, and ‡Department of Clinical Microbiology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

- Amaç:
- İlk P aeruginosa enfeksiyonunda farklı eradikasyon tedavilerinin etkinliğini değerlendirmek
- Tedavi başarısını etkileyen faktörleri belirlemek

- Retrospektif çalışma
- 1994 – 2014 yılları arasında izlenen 630 KF hastasından
- Balgam veya boğaz sürüntüsünde ilk P aeruginosa üremesi olan 146 hasta (Ortalama yaş: 71,5 ay)

- Eradikasyon: 12 ayda en az 1 ay arayla en az 3 kültürde üreme olmaması
- Kronik enfeksiyon: 1 yılda %50'den fazla kültürde Pa üremesi
- İntermitan enfeksiyon: 1 yılda %50'den az kültürde Pa üremesi
  
- Hastaların
  - ✓ %32'sinde eradikasyon
  - ✓ %28'inde intermitan kolonizasyon
  - ✓ %40'ında kronik kolonizasyon



**Table 2.** Different antipseudomonal eradication therapy regimens and treatment success

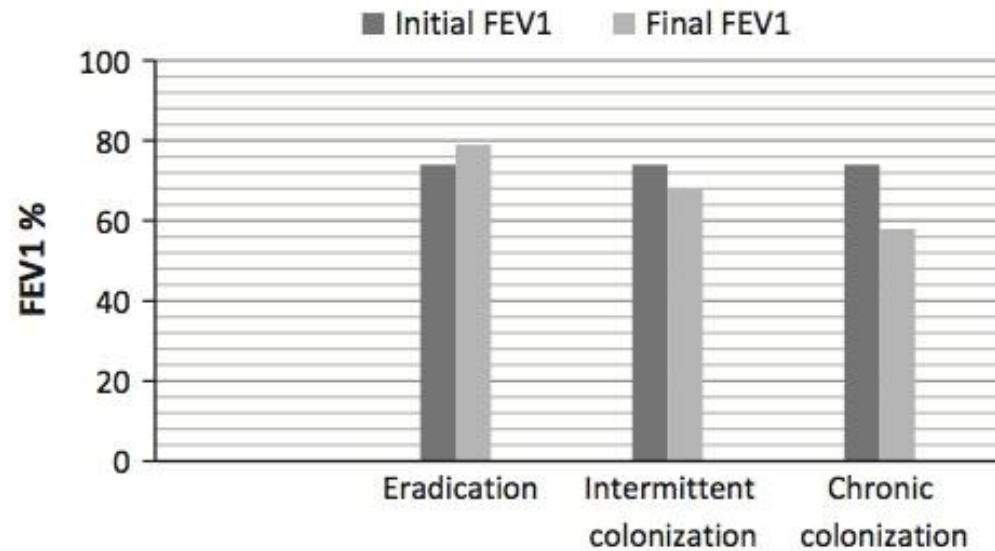
|  | Participants,<br><i>n</i> (%) | Treatment Success<br>of Participants, <i>n</i> (%) |
|--|-------------------------------|--|
| Inhaled antibiotics  |                               |  |
| Inhaled gentamycin<br>(3 months)+oral<br>ciprofloxacin (3 weeks) | 37 (25.3)                     | 12 (32) →  |
| IV antibiotics (14 days)   |                               |  |
| Ceftazidim+amikacin  | 67 (45.9)                     | 26 (38) →  |
| Meropenem+amikacin   | 5 (3.4)                       | 2 (40)   |
| Imipenem+amikacin  | 8 (5.5)                       | 3 (37.5)   |
| Cefepim+amikacin   | 3 (2.1)                       | 0 (0)  |
| Piperacillin-tazobactam+amikacin                                 | 1 (0.7)                       | 1 (100)  |
| Ciprofloxacin+amikacin   | 5 (3.4)                       | 0 (0)  |
| Ceftazidim+ciprofloxacin   | 2 (1.4)                       | 0 (0)  |
| Oral antibiotics (14 days)                                       |                               |  |
| Oral ciprofloxacin alone   | 12 (8.2)                      | 2 (16.7)   |

Asemptomatik veya hafif semptomlu hastalarda en sık kullanılan

Ağır alevlenmede en sık kullanılan

Dosing regimens: Gentamycin (inhaled): <5 ages, 2 × 40 mg, 5–10 ages, 2 × 80 mg, >10 ages, 2 × 160 mg; Ceftazidim (IV): 150–200 mg/kg/day (3 doses); Meropenem (IV): 120 mg/kg/day (3 doses); Imipenem (IV): 100 mg/kg/day (4 doses); Cefepim (IV): 150 mg/kg/day (3 doses); Amikacin (IV): 20–30 mg/kg/day (3 doses); Piperacillin-tazobactam (IV): 400 mg/kg/day (4 doses); Ciprofloxacin (PO, IV): 30 mg/kg/day (2 doses).

**Table 3.** Changes in the fev1% between groups of eradication, intermittent colonization and chronic colonization after the treatment



|   | Mean ± SD | Min | Max | <i>P</i>                 |
|---|-----------|-----|-----|--------------------------|
| Initial FEV1 (%)                        | 74 ± 22.6 | 19  | 109 |                          |
| Final FEV1 (%) (After 12 months)        |           |     |     |                          |
| Eradication group (FEV1%)               | 79 ± 21.3 | 36  | 118 | 0.12 <sup>a</sup>        |
| Intermittent colonization group (FEV1%) | 68 ± 21.3 | 31  | 103 | 0.28 <sup>b</sup>        |
| Chronic colonization group (FEV1%)      | 58 ± 24.8 | 10  | 117 | <b>0.006<sup>c</sup></b> |

<sup>a</sup>Difference in initial FEV1% and last FEV1% in eradication group.

<sup>b</sup>Difference in final decline of FEV1% between eradication group and intermittent colonization group.

<sup>c</sup>Difference in final decline of FEV1% between eradication group and chronic colonization group.

**Table 4.** Clinical factors affecting eradication success

|  | Univariate analysis |            |              | Multivariate analysis |             |              |
|--|---------------------|------------|--------------|-----------------------|-------------|--------------|
|  | Odds ratio          | %95 CI     | P            | Odds ratio            | %95 CI      | P            |
| Female gender                            | 1.24                | 0.6, 2.55  | 0.54         | 1.21                  | 0.53, 2.78  | 0.64         |
| Age <2 years                             | 2.74                | 1.33, 5.62 | <b>0.005</b> | 2.99                  | 1.33, 6.75  | <b>0.008</b> |
| at first <i>Pa</i> isolation             |                     |            |              |                       |             |              |
| CFTR mutation type group B               | 0.85                | 0.40, 1.79 | 0.67         | 1.02                  | 0.45, 2.29  | 0.95         |
| No symptom at first <i>Pa</i> isolation  | 5.62                | 1.6, 19.3  | <b>0.005</b> | 3.31                  | 0.79, 13.75 | 0.09         |
| Malnutrition                             | 0.42                | 0.14, 1.24 | 0.12         | 0.98                  | 0.22, 4.3   | 0.98         |
| No coinfection with other microorganisms | 0.95                | 0.47, 1.90 | 0.88         | 0.85                  | 0.38, 1.91  | 0.7          |

# Sonuç olarak...

- P aeruginosa enfeksiyonununun erken tedavisi önemli
- İdeal tedavi protokolü ve tedavi süresi belirlenmiş değil
- Türkiye'de tedaviye eklenebilecek Tobi gibi nebulize antibiyotikler ile P aeruginosa eradikasyon oranları artabilir









Contents lists available at ScienceDirect

## Respiratory Medicine

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/rmed](http://www.elsevier.com/locate/rmed)

CrossMark

## Long-term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis

Clémentine Samson<sup>a, b</sup>, Aline Tamalet<sup>a</sup>, Hoang Vu Thien<sup>c</sup>, Jessica Taytard<sup>a, f</sup>,  
 Caroline Perisson<sup>a</sup>, Nadia Nathan<sup>a</sup>, Annick Clement<sup>a, d</sup>, Pierre-Yves Boelle<sup>d, e</sup>,  
 Harriet Corvol<sup>a, d, f, \*</sup>

<sup>a</sup> AP-HP, Hôpital Trousseau, Pediatric Pulmonology Department, Paris, France

<sup>b</sup> Besançon Hospital, Pediatric Department, Besançon, France

<sup>c</sup> AP-HP, Hôpital Trousseau, Bacteriology Department, Paris, France

<sup>d</sup> Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, Paris, France

<sup>e</sup> AP-HP, Hôpital Saint Antoine, Biostatistic Department, INSERM U1136, Paris, France

<sup>f</sup> INSERM, Centre de Recherche Saint-Antoine (CRSA), F-75012, Paris, France

- Amaç: 12 aydan uzun süre düşük doz azitromisin kullanımının etkisini değerlendirmek

# Kistik Fibrozis Tedavisinde Makrolidler

- 6 ay azitromisin kullanımı sonrası
- ✓ akciğer fonksiyonlarında iyileşme,
- ✓ pulmoner alevlenmede azalma,
- ✓ oral antibiyotik ihtiyacında azalma,
- ✓ kilo alımında artış,
- ✓ solunum kültürlerinde S aureus üremesinde azalma,
- ✓ makrolid rezistansında artış



**Cochrane  
Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

**2012**

**Macrolide antibiotics for cystic fibrosis (Review)**

Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, Patel L

Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, Patel L.  
Macrolide antibiotics for cystic fibrosis.  
Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 11. Art. No.: CD002203.  
DOI: 10.1002/14651858.CD002203.pub4.



# Kistik Fibrozis Tedavisinde Makrolidler

- 6 aydan sonrası için veriler net olmamakla birlikte pulmoner alevlenmedeki azalma devam ediyor
- 6 aylık kullanım güvenli görünüyor
- Makrolid rezistansı gelişme endişesi mevcut



**2012**

**Macrolide antibiotics for cystic fibrosis (Review)**

Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, Patel L

- Retrospektif bir çalışma
- 68 KF'li hasta

**Table 1**

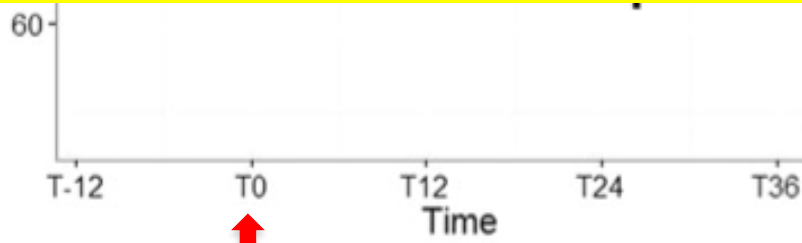
Baseline characteristics of the patients.

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| Total (n)                         | 68          |
| Age (yrs), mean (SD)              | 9.95 (3.61) |
| Sex (male/female)                 | 35/33       |
| CFTR genotype                     |             |
| F508del/F508del                   | 41          |
| F508del/others                    | 20          |
| Others                            | 7           |
| BMI z score (SD)                  | -0.3 (1.8)  |
| Pancreatic insufficiency (n, %)   | 66 (97%)    |
| Colonized by <i>P. aeruginosa</i> | 13 (19%)    |
| Colonized by MSSA                 | 29 (43%)    |
| Colonized by MRSA                 | 13 (19%)    |
| NTM infection                     | 1 (1%)      |

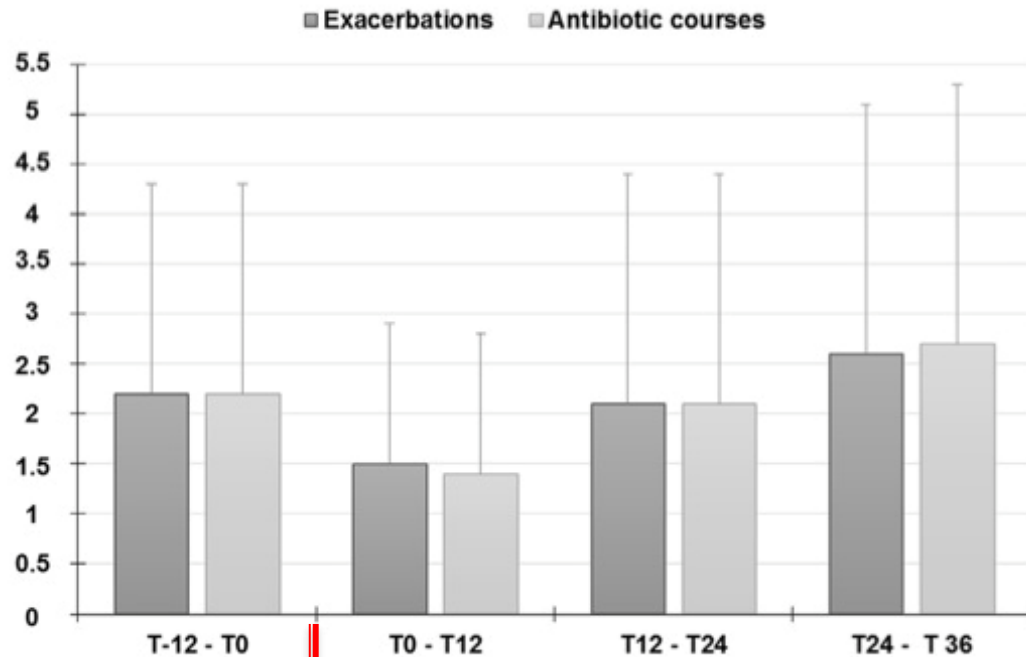
- 12 ayda uzun süre azitromisin 250-500 mg haftada 3 gün (Hastanın <40 veya >40 kg olmasına göre) kullanan hastalar
- Azitromisin başlamadan önceki 12 ay (T-12), azitromisin başlama zamanı (T0) ve sonrasındaki her 12 ayda bir (T12, T24, T36) hastalar değerlendirilmiş
- 50 hasta azitromisin tedavisi başladıktan sonra 2 yıl boyunca, 46'sı 3 yıl boyunca takip edilmiş



6 aylık azitromisin tedavisi sonrasında bütün S aureus suşları (MSSA ve MRSA) makrolidlere direnç geliştirmiş ve takip edilen 3 yıl boyunca da devam etmiş



T0 - Azitromisin başlanma zamanı



Azitromisin öncesi ←

→ Azitromisin

# Sonuç olarak...

- Haftada 3 gün 12 ay süreyle azitromisin kullanımı ile akut alevlenme sayısı ve antibiyotik kullanımı anlamlı olarak azalmış
- Ancak; bu olumlu etki azitromisin tedavisine 12 aydan sonra devam edildiğinde kaybolmuş ve akut alevlenme sayısı ile antibiyotik kullanımı artmış
- SFT'deki düşme üzerine herhangi bir etkisi görülmemiş

# Sonuç olarak...

- 6 aylık kullanımdan sonra bütün MSSA ve MRSA suşlarının makrolide direnç geliştirdiği ve bu durumun takip edilen 3 yıl boyunca devam ettiği görülmüş
- NTM oranında artış görülmemiş

KF'li hastalarda uzun dönem makrolid kullanımının klinik yararları bir yıldan sonra görülmüyor ve 6 aylık kullanımdan sonra makrolid rezistansı geliyor







## Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis (Review)

Balfour-Lynn IM, Welch K

Balfour-Lynn IM, Welch K.

Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 8. Art. No.: CD001915.

DOI: 10.1002/14651858.CD001915.pub5.

[www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com)

- KF'de ICS kullanımını ile ilgili Cochrane derlemeleri: 2000 – 2009 – 2012 – 2014 – 2016
- KF'te IKS kullanımının yararı ile ilgili yeterli veri yok, ancak kullananlarda kesilmesi güvenli
- Uzun dönem kullanımının akciğer inflamasyonunu azaltıp azaltmadığı bilinmiyor
- ICS yalnızca semptomatik wheezingi olan ve yararı kanıtlanmış hastalarda öneriliyor





# Efficacy and safety of lumacaftor/ivacaftor combination therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del *CFTR* by pulmonary function subgroup: a pooled analysis

*J Stuart Elborn, Bonnie W Ramsey, Michael P Boyle, Michael W Konstan, Xiaohong Huang, Gautham Marigowda, David Waltz, Claire E Wainwright, for the VX-809 TRAFFIC and TRANSPORT study groups\**

## Summary

**Background** Lumacaftor/ivacaftor combination therapy has shown clinical benefits in patients with cystic fibrosis homozygous for the Phe508del *CFTR* mutation; however, pretreatment lung function is a confounding factor that potentially affects the efficacy and safety of this therapy. We aimed to assess the efficacy and safety of lumacaftor/ivacaftor therapy in these patients, defined by specific categories of lung function.

*Lancet Respir Med* 2016

Published Online

June 10, 2016

[http://dx.doi.org/10.1016/](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30121-7)

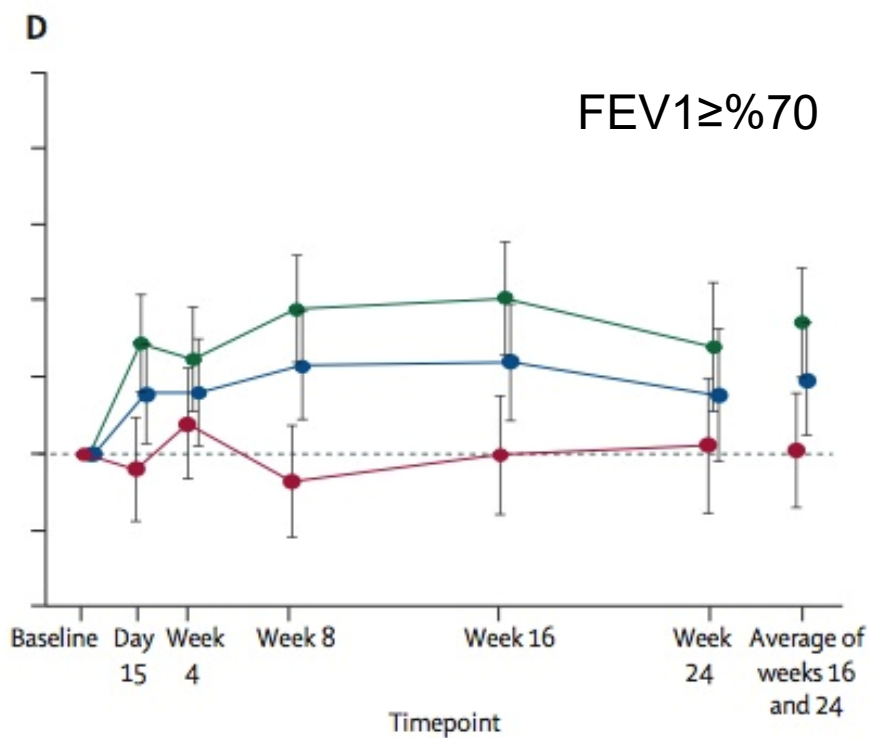
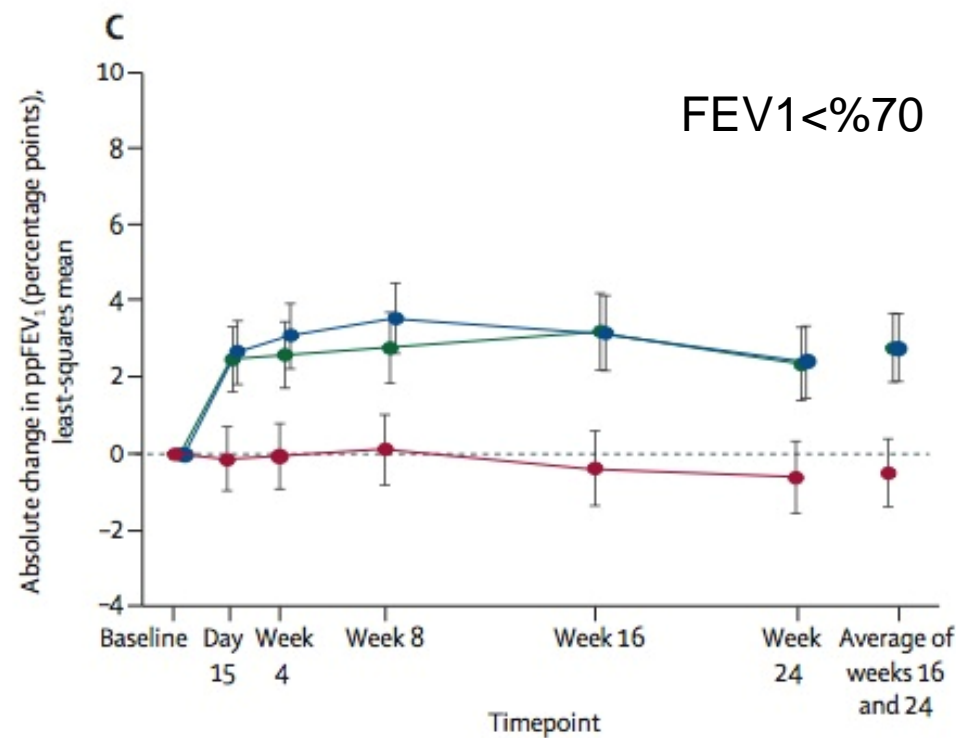
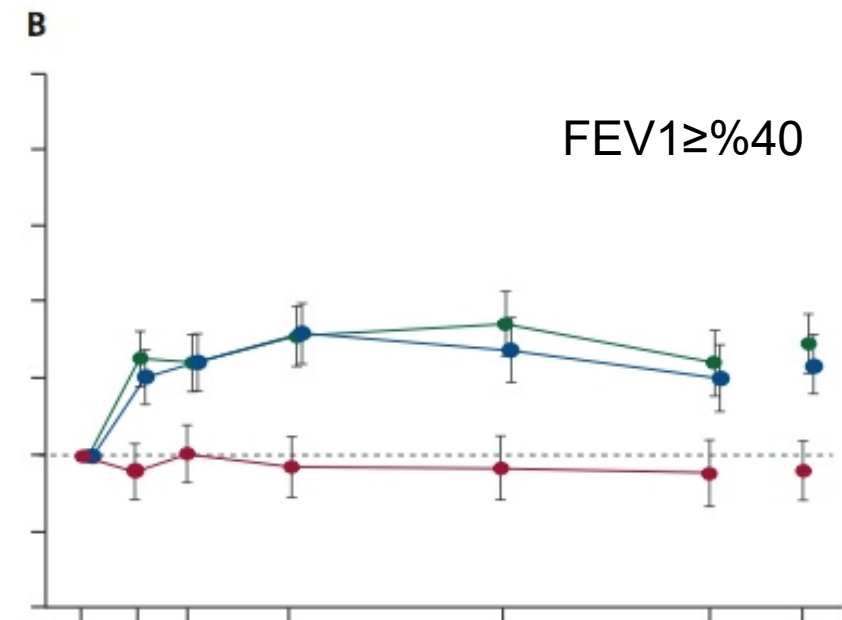
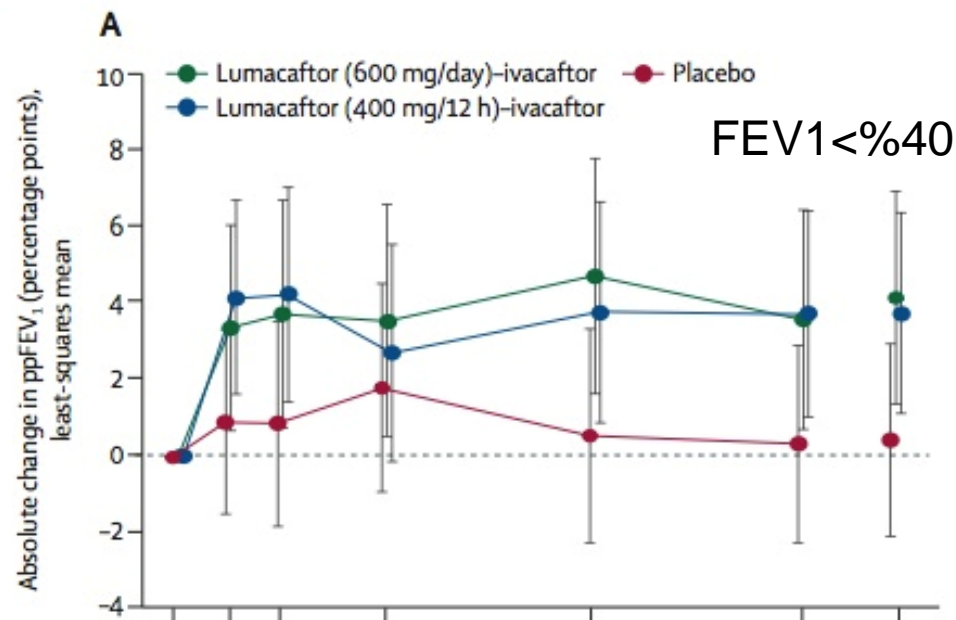
[S2213-2600\(16\)30121-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30121-7)

- Amaç: Lumacaftor/ ivacaftor tedavisinin hastaların tedavi başlangıcındaki akciğer fonksiyonlarına göre etkinliği ve güvenliğini değerlendirmek

- TRAFFIC ve TRANSPORT çalışmalarının sonuçları bu analize dahil edilmiş
- Her ikisi de randomize, çift kör, paralel grup, faz 3 çalışması
- 187 ülkeden 12 yaşından büyük, FEV1'i %40-90 arasında olan Phe508del KFTR homozigot KF tanılı hastalar
- 1108 hasta



- Hastalar 3 gruba randomize edilmişler:
- ✓ Plasebo
- ✓ lumacaftor (600mg/gün) + ivacaftor (250mg 12 saatte bir)
- ✓ lumacaftor (400mg/gün) + ivacaftor (250mg 12 saatte bir)
- 24 hafta süre ile takip edilmişler
- FEV1 <%40 ile ≥%40 ve FEV1 <%70 and ≥%70 olacak şekilde gruplar halinde sonuçlar değerlendirilmiş



|   | Lumacaftor 600 mg daily/ivacaftor 250 mg every 12 h |                                  | Lumacaftor 400 mg every 12 h/ivacaftor 250 mg every 12 h |                                  |
|---|---|----------------------------------|--|----------------------------------|
|   | ppFEV <sub>1</sub> * <40 (n=24)                     | ppFEV <sub>1</sub> * ≥40 (n=342) | ppFEV <sub>1</sub> * <40 (n=29)                          | ppFEV <sub>1</sub> * ≥40 (n=336) |
| Pulmonary exacerbation events                   | 0.47 (0.24-0.93)                                    | 0.73 (0.58-0.92)                 | 0.59 (0.33-1.05)   | 0.61 (0.48-0.77)                 |
| p value   | <u>0.030</u>  | <u>0.007</u>                     | 0.074  | <u>&lt;0.0001</u>                |
| Events requiring intravenous antibiotic therapy | 0.41 (0.17-0.98)                                    | 0.57 (0.43-0.77)                 | 0.56 (0.27-1.17)   | 0.42 (0.30-0.58)                 |
| p value   | <u>0.046</u>  | <u>0.0003</u>                    | 0.122  | <u>&lt;0.0001</u>                |
| Events requiring hospital admission             | 0.43 (0.14-1.33)                                    | 0.63 (0.44-0.89)                 | 0.67 (0.27-1.65)   | 0.36 (0.23-0.54)                 |
| p value   | 0.142   | <u>0.009</u>                     | 0.382  | <u>&lt;0.0001</u>                |

Data are rate ratio (95% CI), unless otherwise specified. ppFEV<sub>1</sub>= percent predicted FEV<sub>1</sub>. \*ppFEV<sub>1</sub> calculated at baseline; 81 patients had ppFEV<sub>1</sub> that decreased to lower than 40 between screening and baseline

**Table 4: Pulmonary exacerbation events through to week 24 by ppFEV<sub>1</sub> baseline subgroup and treatment group**

|   | Lumacaftor 600 mg daily/ivacaftor 250 mg every 12 h |                                  | Lumacaftor 400 mg every 12 h/ivacaftor 250 mg every 12 h |                                  |
|---|---|----------------------------------|--|----------------------------------|
|   | ppFEV <sub>1</sub> * <70 (n=241)                    | ppFEV <sub>1</sub> * ≥70 (n=119) | ppFEV <sub>1</sub> * <70 (n=245)                         | ppFEV <sub>1</sub> * ≥70 (n=114) |
| Pulmonary exacerbation events                   | 0.74 (0.57-0.95)                                    | 0.55 (0.35-0.85)                 | 0.65 (0.50-0.84)   | 0.51 (0.32-0.80)                 |
| p value   | <u>0.018</u>  | <u>0.007</u>                     | <u>0.001</u>   | <u>0.003</u>                     |
| Events requiring intravenous antibiotic therapy | 0.53 (0.39-0.73)                                    | 0.53 (0.27-1.01)                 | 0.49 (0.36-0.68)   | 0.22 (0.09-0.55)                 |
| p value   | <u>&lt;0.0001</u>                                   | 0.052                            | <u>&lt;0.0001</u>  | <u>0.001</u>                     |
| Events requiring hospital admission             | 0.59 (0.40-0.85)                                    | 0.53 (0.27-1.06)                 | 0.48 (0.32-0.71)   | 0.09 (0.02-0.37)                 |
| p value   | <u>0.005</u>  | 0.072                            | <u>0.0002</u>  | <u>0.001</u>                     |

Data are rate ratio (95% CI), unless otherwise specified. ppFEV<sub>1</sub> = percent predicted FEV<sub>1</sub>. \*ppFEV<sub>1</sub> calculated at screening.

**Table 5: Pulmonary exacerbation events through to week 24 by ppFEV<sub>1</sub> screening subgroup and treatment group**



|   | Placebo                        |                                | Lumacaftor/ivacaftor*          |                                | Placebo                         |                                | Lumacaftor/ivacaftor*          |                                |
|---|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|   | ppFEV <sub>1</sub> at baseline | ppFEV <sub>1</sub> at baseline | ppFEV <sub>1</sub> at baseline | ppFEV <sub>1</sub> at baseline | ppFEV <sub>1</sub> at screening | ppFEV <sub>1</sub> at baseline | ppFEV <sub>1</sub> at baseline | ppFEV <sub>1</sub> at baseline |
|   | <40<br>(n=28)                  | ≥40<br>(n=337)                 | <40<br>(n=53)                  | ≥40<br>(n=679)                 | <70<br>(n=243)                  | ≥70<br>(n=109)                 | <70<br>(n=487)                 | ≥70<br>(n=233)                 |
| Patients who had any adverse event  | 28 (100%)                      | 322 (96%)                      | 52 (98%)                       | 649 (96%)                      | 235 (97%)                       | 102 (94%)                      | 466 (96%)                      | 224 (96%)                      |
| Adverse events reported in ≥10% of patients in any subgroup of placebo or total lumacaftor/ivacaftor* |                                |                                |                                |                                |                                 |                                |                                |                                |
| <u>Infective pulmonary exacerbations of cystic fibrosis</u>   | 20 (71%)                       | 162 (48%)                      | 27 (51%)                       | 248 (37%)                      | 125 (51%)                       | 53 (49%)                       | 211 (43%)                      | 59 (25%)                       |
| <u>Cough</u>  | 7 (25%)                        | 140 (42%)                      | 21 (40%)                       | 203 (30%)                      | 94 (39%)                        | 47 (43%)                       | 153 (31%)                      | 68 (29%)                       |
| Dyspnoea  | 4 (14%)                        | 25 (7%)                        | 14 (26%)                       | 88 (13%)                       | 26 (11%)                        | 3 (3%)                         | 83 (17%)                       | 17 (7%)                        |
| Increased sputum  | 8 (29%)                        | 62 (18%)                       | 13 (25%)                       | 94 (14%)                       | 49 (20%)                        | 18 (17%)                       | 80 (16%)                       | 25 (11%)                       |
| Headache  | 5 (18%)                        | 52 (15%)                       | 10 (19%)                       | 103 (15%)                      | 42 (17%)                        | 14 (13%)                       | 74 (15%)                       | 36 (15%)                       |
| Pyrexia   | 5 (18%)                        | 29 (9%)                        | 8 (15%)                        | 59 (9%)                        | 28 (12%)                        | 6 (6%)                         | 51 (10%)                       | 15 (6%)                        |
| Diarrhoea   | 2 (7%)                         | 29 (9%)                        | 7 (13%)                        | 73 (11%)                       | 19 (8%)                         | 10 (9%)                        | 62 (13%)                       | 16 (7%)                        |
| Nausea  | 3 (11%)                        | 25 (7%)                        | 7 (13%)                        | 67 (10%)                       | 18 (7%)                         | 9 (8%)                         | 56 (11%)                       | 17 (7%)                        |
| Fatigue   | 2 (7%)                         | 27 (8%)                        | 6 (11%)                        | 57 (8%)                        | 21 (9%)                         | 7 (6%)                         | 48 (10%)                       | 15 (6%)                        |
| Haemoptysis   | 7 (25%)                        | 43 (13%)                       | 6 (11%)                        | 95 (14%)                       | 42 (17%)                        | 8 (7%)                         | 81 (17%)                       | 18 (8%)                        |
| Nasopharyngitis   | 2 (7%)                         | 37 (11%)                       | 6 (11%)                        | 65 (10%)                       | 30 (12%)                        | 8 (7%)                         | 49 (10%)                       | 20 (9%)                        |
| Oropharyngeal pain  | 1 (4%)                         | 29 (9%)                        | 6 (11%)                        | 61 (9%)                        | 17 (7%)                         | 11 (10%)                       | 43 (9%)                        | 24 (10%)                       |
| Upper respiratory tract infection   | 0                              | 19 (6%)                        | 6 (11%)                        | 53 (8%)                        | 12 (5%)                         | 5 (5%)                         | 39 (8%)                        | 18 (8%)                        |
| Nasal congestion  | 1 (4%)                         | 43 (13%)                       | 5 (9%)                         | 52 (8%)                        | 22 (9%)                         | 21 (19%)                       | 34 (7%)                        | 23 (10%)                       |
| Abnormal respiration  | 1 (4%)                         | 21 (6%)                        | 4 (8%)                         | 68 (10%)                       | 19 (8%)                         | 2 (2%)                         | 49 (10%)                       | 22 (9%)                        |
| Blood creatinine phosphokinase increased  | 1 (4%)                         | 19 (6%)                        | 2 (4%)                         | 39 (6%)                        | 7 (3%)                          | 12 (11%)                       | 24 (5%)                        | 16 (7%)                        |
| Viral upper respiratory tract infection   | 4 (14%)                        | 20 (6%)                        | 2 (4%)                         | 48 (7%)                        | 15 (6%)                         | 8 (7%)                         | 34 (7%)                        | 16 (7%)                        |

ppFEV<sub>1</sub> = percent predicted FEV<sub>1</sub>. \*Pooled data for the lumacaftor 600 mg daily/ivacaftor 250 mg every 12 h and lumacaftor 400 mg every 12 h/ivacaftor 250 mg every 12 h groups.

**Table 6: Summary of treatment-emergent adverse events**

# Sonuç olarak...

- Lumacaftor/ ivacaftor tedavisinin farklı akciğer fonksiyonlarına sahip Phe508del KFTR homozigot KF tanılı hastalarda benzer etkiye ve yan etkilere sahip olduğu görülmüş
- İlacın her iki doz grubunda da
  - ✓ FEV1 değerlerinde iyileşme
  - ✓ Vücut kitle indeksinde artış
  - ✓ Pulmoner alevlenme sayısında azalma görülmüş

# Sonuç olarak...

- Lumacaftor/ ivacaftor tedavisi farklı derecelerde akciğer fonksiyon bozukluğu olan Phe508del KFTR homozigot KF tanılı hastalarda faydalı bulunmuş



**DİKKATİNİZ İÇİN TEŞEKKÜRLER...**