

Obravnava ploda in novorojenčka s cistično fibrozo

Management of the fetus and neonate with cystic fibrosis

Simona Capl, Jasna Rodman Berlot,
Uroš Krivec, Marina Praprotnik, Aneta
Soltirovska Šalamon, Jernej Breclj,
Anja Praprotnik Novak, Anija Orel,
Daša Perko, Majda Oštir, Sandra Cerar

Izvleček

Cistična fibroza (CF) je najpogostejša avtosomno recesivna genetska bolezen, pri kateri so prizadeti številni organski sistemi, predvsem dihala, prebavila, endokrini sistem in reproduktivni organi. Določene morfološke spremembe pri plodu lahko odkrijemo že pred rojstvom. Po rojstvu lahko zaradi zapore prebavil ob mekonijemskem ileusu pride do življenja ogrožujočih zapletov. Bolezen se najpogosteje klinično izrazi v zgodnjem otroštvu, vendar ima lahko že novorojenček pomanjkljivo delovanje trebušne slinavke. CF pri novorojenčkih odkrivamo s presejalnim testiranjem.

Poleg dosedanje obravnave, ki pri bolnikih s CF vključuje respiratorno fizioterapijo, aktivno iskanje in zdravljenje okužb, skrb za primerno prehranjenost ter nadomeščanje encimov, vitaminov in mineralov, pa se je zaradi uvedbe novejših zdravil (modulatorjev regulatorja transmembranske prevodnosti pri CF oz. CFTR modulatorjev) močno spremenil potek bolezni in se izboljšala reproduktivna sposobnost žensk. Ker na potek nosečnosti zaenkrat ni dokazanega pomembnega negativnega vpliva, noseče bolnice pogosto nadaljujejo z zdravljenjem tudi med nosečnostjo. CFTR modulatorji prehajajo preko posteljice in se izločajo z materinim mlekom.

Ker je ob odkritju bolezni pri novorojenčku potrebna obravnava, smo izdelali priporočila. V prispevku opisujemo tudi pogled na zdravljenje ploda s CF že prenatalno in obravnava novorojenčka, ki je bil kot plod izpostavljen zdravilom za CF zaradi zdravljenja matere s CF med nosečnostjo.

Ključne besede: cistična fibroza, plod, novorojenček, nosečnost, CFTR modulatorji, mekonijemski ileus.

Abstract

Cystic fibrosis (CF) is the most common autosomal recessive genetic disorder, affecting multiple organ systems, primarily the respiratory, digestive, endocrine and reproductive systems. Morphological changes in the fetus can be detected antenatally. After birth, life-threatening complications may occur due to intestinal obstruction caused by meconium ileus. The disease usually presents clinically in early childhood, although pancreatic insufficiency may already be present in newborns. CF is diagnosed in newborns through screening programmes.

In addition to respiratory physiotherapy, early detection and treatment of infections, appropriate nutrition, and replacement therapy with enzymes, vitamins and minerals, the introduction of newer medications (CF transmembrane conductance regulator [CFTR] modulators) has significantly altered the course of the disease and improved female reproductive potential. As these medications have not been shown to have significant adverse effects on pregnancy, patients often continue treatment during pregnancy. CFTR modulators cross the placenta and are excreted into breast milk.

As treatment is required upon diagnosis in a newborn, we have developed recommendations. This article also provides an overview of the prenatal management of a fetus with CF and the management of a newborn exposed to CFTR modulators in utero as a result of maternal treatment during pregnancy.

Keywords: cystic fibrosis, fetus, newborn, pregnancy, CFTR modulators, meconium ileus.

Uvod

Cistična fibroza (CF) je v skupini redkih boleznih najpogostejša avtosomno recesivna genetska bolezen (1, 2). Prizadeti so številni organski sistemi, predvsem dihal, prebavila, endokrini sistem in reproduktivni organi (1). Bolezen se kaže s kroničnimi in ponavljajočimi se okužbami dihal, ki imajo za posledico napredujoče slabšanje pljučnega delovanja, nezadostno delovanje trebušne slinavke, slabo prehranjenost in neplodnost. Dihalna odpoved je glavni vzrok obolevnosti in umrljivosti, kar pomembno skrajšuje pričakovano življenjsko dobo oseb s CF (2).

Klinični znaki CF se najpogosteje izrazijo v zgodnjem otroštvu, vendar lahko s pomočjo sodobnih ultrazvočnih preiskav (UZ) odkrijemo določene morfološke spremembe že v prenatalnem obdobju. Tarčni organi ploda s CF so lahko prizadeti že intrauterino, po rojstvu pa lahko zaradi zapore prebavil ob mekonijemskem ileusu pride do življenjsko ogrožujočih zapletov (3).

Odkrivanje bolnikov še pred izraženo klinično sliko omogoča zgodnejše ukrepanje, kar ima ključno vlogo pri izboljšanju dolgoročnega poteka bolezni (4, 5). V zadnjih letih je v presejalne programe novorojenčkov vse več držav, med njimi tudi Slovenija, vključilo presejalno testiranje za CF.

Sodobna multidisciplinarna obravnava oseb s CF in uvedba novejših zdravil – modulatorjev regulatorja transmembranske prevodnosti pri CF (*angl.* modulators of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, modulatorji CFTR) je močno spremenila potek bolezni. Poleg izboljšanja pljučne funkcije, prehranjenosti in kakovosti življenja ter podaljšanja življenjske dobe oseb s CF se je izboljšala tudi njihova reproduktivna sposobnost (6). Mnoge ženske, ki se zdravijo s CFTR modulatorji in so uspele zanositi, se zavestno odločijo za nadaljevanje tovrstnega zdravljenja tudi v času nosečnosti. Zdravilo zaradi svojih farmakokinetičnih lastnosti preha-ja preko posteljice v plodov krvni obtok.

V prispevku opisujemo 1. obravnavo novorojenčka s CF, 2. pogled na zdravljenje ploda s CF že prenatalno in 3. obravnavo novorojenčka, ki je bil kot plod izpostavljen zdravilom za CF zaradi zdravljenja matere s CF med nosečnostjo (Slika 1).

Patofiziologija in zdravljenje cistične fibroze

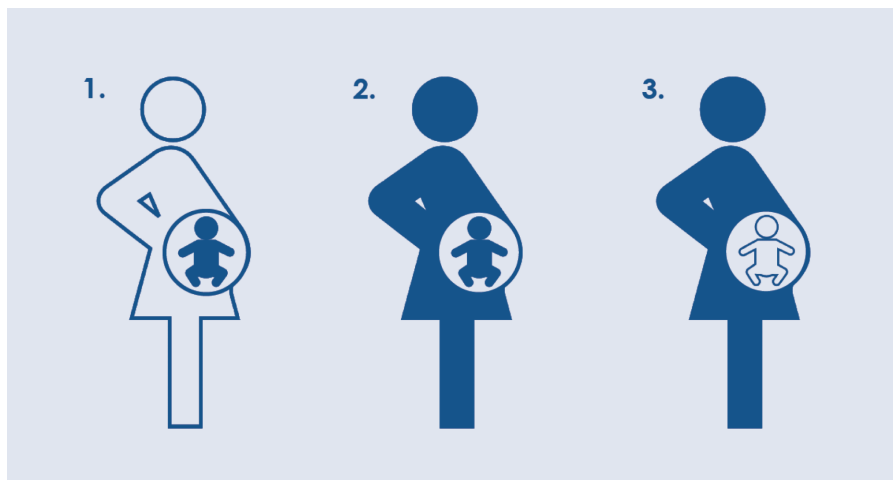
CF je v skupini redkih boleznih najpogostejša avtosomno recesivna genetska bolezen s pojavnostjo v Sloveniji 1 na 4.500 živorojenih otrok. Povzročajo jo patogene različice gena CFTR (*angl.* cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), ki kodira večfunkcijski ionski kanalček na apikalni površini epitelnih celic. Imenuje se regulator transmembranske prevodnosti pri CF in deluje kot kloridni kanalček, ki nadzoruje delovanje nekaterih drugih ionskih kanalčkov in je vključen v ohranjanje ravnotežja vode in ionov v telesnih izločkih (1, 2, 4). Za preprečevanje slabšanja delovanja dihal je pri osebah s CF še vedno ključnega pomena redno čiščenje dihalnih poti s pomočjo respiratorne fizioterapije, inhalacij hipertonične raztopine natrijevega klorida in encimskih zdravil za zmanjševanje viskoznosti izmečka. Pomembno je aktivno iskanje bakterijskih okužb dihal, kar pomeni redne mikrobiološke preiskave kužnin iz spodnjih dihal, preprečevanje in odločno antibiotično zdravljenje okužb, povzročenih zlasti z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa*, saj je kronična okužba s to bakterijo povezana s hitrejšim upadom pljučne funkcije. Primerno prehranjevanje, nadomeščanje encimov trebušne slinavke, vitaminov in mineralov pomembno prispeva k daljšemu preživetju oseb s CF (1, 2).

Poleg sodobne multidisciplinarne obravnave oseb s CF je uvedba modulatorjev CFTR močno spremenila naravni potek bolezni (6). Gre za majhna tarčna zdravila, ki preko različnih mehanizmov popravljajo okvaro pro-

teina CFTR in izboljšajo njegovo funkcionalnost (8). Znanih je več kot 2.000 različnih patogenih različic gena CFTR, ki lahko povzročijo nastanek CF. CFTR modulatorna zdravila so učinkovita le pri določenih različicah. Delijo se na 5 glavnih razredov, izmed katerih se v klinični praksi pri nas trenutno uporabljajo korektorji CFTR in potenciatorji CFTR (4, 9). Ob uporabi modulatorjev CFTR pri bolnikih s CF pride do izboljšanja pljučne funkcije, zmanjšanja števila dihalnih poslabšanj in zmanjšanja potrebe po presaditvi pljuč. Z izboljšanim eksokrinim in endokrinim delovanjem trebušne slinavke pa pride tudi do izboljšane prehranjenosti. Obstaja vse več dokazov, da začetek zdravljenja z modulatorji v zgodnjih fazah bolezni pomembno izboljša dolgoročni izid bolezni in lahko celo prepreči okvaro določenih tarčnih organov (9).

Cistična fibroza pri novorojenčku in otroku

Pri novorojenčkih klinična slika ni nujno izražena, lahko pa se že pokaže s prvimi znaki, kot so mekonijemski ileus, zapora dvanajstnika, podaljšana zlatenica, slabo hranjenje in nezadostno pridobivanje telesne mase, nespuščena moda, zdrs danke navzven (prolaps rektuma) in zgodnje okužbe dihal (2, 10). Približno dve tretjini novorojenčkov se rodita z nezadostnim delovanjem trebušne slinavke (11), kar večinoma postane klinično očitno v prvem letu življenja. Kaže se z nezadostnim pridobivanjem telesne mase, s pogostim odvajanjem smrdečega in mastnega blata, bolečim in napetim trebuhom, zaprtjem in zaporo končnega dela tankega črevesja (12). Pri hujših oblikah se razvije sindrom z izgubo beljakovin in elektrolitov, oteklino, slabokrvnostjo, izgubo las in vnetjem kože. Značilno je pomanjkanje esencialnih maščobnih kislin, beljakovin, vitaminov in cinka (13). V najzgodnejšem obdobju so lahko prizadeta dihal zaradi vnetja, posredovanega z nevtrofilci.



SLIKA 1. PRI OBRAVNAVI NOVOROJENČKA V POVEZAVI S CISTIČNO FIBROZO (CF) SE SREČAMO S 3 STANJI (POVZETO PO (7)):

1. ZDRAVA NOSEČNICA NOSI PLOD S CF.
2. NOSEČNICA IN PLOD IMATA CF.
3. NOSEČNICA IMA CF, NJEN PLOD PA JE ZDRAV.

FIGURE 1. WHEN CONSIDERING A NEWBORN IN RELATION TO CYSTIC FIBROSIS (CF), WE ENCOUNTER THREE SITUATIONS (SUMMARISED AFTER (7)):

1. A HEALTHY PREGNANT WOMAN CARRIES A FETUS WITH CF.
2. THE PREGNANT WOMAN AND THE FETUS HAVE CF.
3. THE PREGNANT WOMAN HAS CF; HER FETUS IS HEALTHY.

Značilni so kronični produktivni kašelj, ponavljajoče se okužbe dihal (sinuzitisi in pljučnice), bronhiektazije, prisotnost značilnih patogenov v izločkih dihalnih poti (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*) (1, 13, 14). Pljučna funkcija je v primerjavi z zdravimi vrstniki slabša in se postopoma še zmanjšuje; do največjega upada pride običajno v obdobju mladostništva in v zgodnjem odraslem obdobju (1, 15). Zaradi povečanih izgub soli v znoju je pogosta hiponatriemična in hipoklore-mična dehidracija (1, 13, 16).

V zadnjih desetletjih je vse več držav v presejalne programe novorojenčkov vključilo tudi presejanje na CF. Odkrivanje bolnikov še pred izraženo klinično sliko omogoča zgodnejše ukrepanje, kar ima ključno vlogo pri izboljšanju dolgoročnega poteka bolezni (4, 5). Presejalni program za CF v Sloveniji temelji na trisopenjskem pristopu, ki integrira biokemične in genetske preiskovalne metode. Začetni korak predstavlja kvantitativna določitev

imunoreaktivnega tripsinogena (IRT) iz suhe kaplje krvi. Pri novorojenčkih s CF so vrednosti IRT značilno povišane (5). Pozitiven rezultat prve stopnje avtomatično sproži drugo stopnjo testiranja (*angl.* second-tier test), ki vključuje določitev s pankreatitisom povezane ga proteina (PAP). V primeru povišanih vrednosti bioloških označevalcev na drugi stopnji oziroma ultra-visokih vrednosti IRT na prvi stopnji se izvede še genetska analiza na 50 najpogostejših patogenih različic v genu *CFTR* (5). Ob potrjenem pozitivnem rezultatu presejanja specializirani laboratorij nemudoma obvesti center za CF Pediatrične klinike UKC Ljubljana preko zaščitenega elektronskega komunikacijskega sistema.

Sledi strukturirani postopek obveščanja staršev oz. zakonitih skrbnikov ter napotitev novorojenčka na specializirani klinični pregled in znojni test v pulmološko ambulantno Pediatrične klinike Ljubljana za opredelitev diagnoze CF. Starši oziroma zakoniti skrbniki so še isti dan obveščeni o izvidu znoj-nega testa. V primeru povišanih vred-

nosti kloridov v znoju je otrok vabljen na nadaljnjo diagnostično obravnavo in začetek zdravljenja. Obravnava novorojenčka s CF poteka na Kliničnem oddelku za neonatologijo Pediatrične klinike Ljubljana v sodelovanju s timom za CF Pediatrične klinike Ljubljana. Obravnava otroka, ki ima CF in je starejši od 1 meseca, poteka v Službi za pljučne bolezni Pediatrične klinike Ljubljana v sodelovanju s timom CF Pediatrične klinike Ljubljana.

Obρνava novorojenčka s cistično fibrozo

Pri novorojenčku s CF ali s sumom na CF na Kliničnem oddelku za neonatologijo Pediatrične klinike v Ljubljani opravimo klinični pregled z antropometrijo in meritvijo vitalnih funkcij. Seznam preiskav je naveden v Tabeli 1.

Pri 85 % bolnikov s CF je eksokrino delovanje trebušne slinavke pomanjkljivo že v prvem letu življenja (12). Ugotavljamo jo z merjenjem encima pankreatične elastaze v blatu. Jemanje pankreatičnih encimov ne vpliva

na rezultat meritve. Stanje zdravimo z nadomeščanjem pankreatičnih encimov (angl. pancreatic enzymes replacement therapy, PERT). Pri nas je dostopen pripravek, ki vsebuje encime amilaza, lipaza in proteaza (Kreon®) v jakostih 10.000 enot in 25.000 enot lipaze. Običajni začetni odmerek je 500 enot lipaze na 1 g zaužitih maščob (17). Za otroke do starosti 12 mesecev je običajno odmerjanje 2.000–4.000 enot lipaze na 120 ml humanega mleka ali mlečne formule (17). Odmerjanje se lahko kasneje individualno prilagodi potrebam bolnika glede na znake v prebavilih, pridobivanje telesne mase in izvide laboratorijskih preiskav. Bolnik zaužije pankreatične encime na začetku ali kmalu po začetku hranjenja. V kapsulah je granulat z ovojnico, ki encime ščiti pred želodčno kislino, zato granul pred zaužitjem ne smemo drobiti ali raztapljati (1).

Bolniki s CF in pomanjkljivim delovanjem trebušne slinavke potrebujejo večji vnos v maščobi topnih vitaminov (A, D, E, K), zato vsem bolnikom s CF, ki imajo ugotovljeno pomanjkanje, dodajamo te vitamine v visokih odmerkih glede na skupna priporočila, ki so jih objavila 3 evropska združenja (ESPE, ESPGHAN in ECFS) (1, 17). Uporablja se pripravek sirup DEKAs Plus® v začetnem odmerku 1 ml na dan.

Večina bolnikov s CF ima pomembno povečane potrebe po energiji v primerjavi z zdravimi vrstniki. To poleg zmanjšane absorpcije hranil pomembno prispeva k tveganju za počasnejše pridobivanje telesne mase in rast in lahko pri teh bolnikih vodi v kronično podhranjenost. Slednja pomembno vpliva na izid bolezni pri osebi s CF. Zato je pomembno redno spremljanje napredka antropometričnih parametrov in prehranskega vnosa pri bolnikih s CF, saj je hitro ukrepanje ključnega pomena.

Pri novorojenčkih s CF se običajno svetuje hranjenje z materinim mlekom ali klasično mlečno formulo. Kadar novorojenček oz. dojenček slabo pridobiva

Laboratorijske preiskave vzorca krvi	Hemogram, retikulociti, diferencialna krvna slika, krvni sladkor, ionogram, sečnina, kreatinin, AST, ALT, GGT celokupni in direktni bilirubin, alkalna fosfataza in žolčne kisline, proteini, albumini, vitamini A, E, vitamin 25(OH)D3, cink, selen, PČ, APTČ, INR.
Preiskave vzorca blata	Pankreatična elastaza.
Radiološke preiskave	Rentgenogram prsnega koša. Ultrazvočna preiskava trebuha.
Funkcionalne preiskave	Iontoforeza (znojni test). Meritev pljučne funkcije. Meritev kostne gostote. Meritev sestave telesa.
Konziliarni pregledi	Neonatolog. Pulmolog. Oftalmolog (če je bil otrok intrauterino izpostavljen modulatorju CFTR). Gastroenterolog. Klinični dietetik. Respiracijski fizioterapevt. Klinični psiholog. Socialni delavec.
Poučevanje staršev	Diplomirana medicinska sestra s specialnimi znanji o cistični fibrozi.

TABELA 1. SEZNAM PREISKAV, KI JIH OPRAVIMO PRI NOVOROJENČKU S CISTIČNO FIBROZO.

TABLE 1. TESTS CONDUCTED ON A NEWBORN DIAGNOSED WITH CYSTIC FIBROSIS.

telesno maso in raste počasneje, se lahko klinični dietetik v dogovoru s timom ob ugotovitvi ustreznega encimskega pokritja odloči za uporabo obogatitve materinega mleka ali uporabo mlečne formule z višjo energijsko gostoto, da se zagotovi ustrezen vnos.

Dobro sodelovanje članov zdravstvene tima, ki se ukvarja s CF, in staršev novorojenčka s CF je ključnega pomena pri zaviranju napredovanja bolezni. Življenje družine novorojenčka in otroka s CF je v določenih obdobjih zahtevnejše kot v ostalih družinah. Obremenitve lahko neugodno vplivajo na duševno zdravje in dobrobit posameznih članov družine. Starše oz. skrbnike podpremo pri grajenju lastne odpornosti. Učinkovita skrb zase preprečuje negativne učinke trajnega stresa in lahko ščiti pred nastankom resnejših čustvenih motenj. S skrbjo zase starši tudi postavijo dober zgled svojim otrokom in jih tako učijo ceniti sebe, svoje zdravje in počutje. Tudi sorojenci potrebujejo čas in podporo, da se prilagodijo na zdravstvene potrebe brata ali sestre ter najdejo svoje mesto in svojo vlogo v spremenjenem družinskem delovanju (1).

Cistična fibroza pri plodu

Raziskave kažejo, da lahko s pomočjo UZ preiskav ploda prve znake CF odkrijemo že pred rojstvom (3). Značilne najdbe so vezane na vnetje črevesne stene, zaporo črevesja, motenega izločanja žolča in sokov trebušne slinavke, kar se kaže s povečano ehogenostjo črevesne stene, razširitvijo črevesja pred zaporo in odsotnostjo žolčnika (3, 18–21).

Naštete radiološke značilnosti so nespecifični znaki. Med njimi ima najvišjo napovedno vrednost hiperehogenost črevesa. Le-ta je lahko prisotna tudi pri določenih kromosomskih nepravilnostih, prirojenih okužbah, prirojenih nepravilnostih črevesa, po znotrajmaterničnem zastoju rasti, po zaužitju krvave plodovnice po krvavitvi v amnijsko tekočino ali pa je lahko zgolj

naključna najdba pri sicer zdravem plodu (3, 21). Pri plodovih s hiperehogenim črevesjem kot izolirano najdbo poročajo, da jih ima CF 0,5–9,9 % (3) oz. do 13 % (21). Hiperehogenost črevesja ob sočasno prisotnih razširjenih črevesnih vijugah zviša verjetnost za CF za 17 % (20). Razširjenost črevesnih vijug je najpogosteje vidno pri zapori prebavil zaradi drugih vzrokov ali zaradi funkcionalne bolezni prebavil ob prirojeni okužbi ali kromosomski nepravilnosti (3, 19). Odsotnost žolčnika je lahko najdba ob njegovi nerazvitosti zaradi boleznih žolčnih vodov ali pri plodu s kromosomopatijo (3). Redkejša najdba, ki pri plodu kažejo na CF, so izolirani ascites ali mekonijski peritonitis (3).

Pri plodu s CF so že pred rojstvom prizadeti tudi drugi tarčni organi. V pljučih so dokazali povišane vrednosti vnetnih beljakovin, ki so povezane z neustreznim uravnavanjem ionskega transporta v dihalnih poteh in ne s prebolevanjem okužb (22). Fibroza trebušne slinavke se zaradi gostejših izločkov pri približno 85 % bolnikov začne že prenatalno, po rojstvu pa hitro napreduje do popolne izgube eksokrine funkcije (11). Pogosto je pri moških moten razvoj semenovodov, ki se zaradi gostih izločkov zamašijo in atrofirajo, v nekaterih primerih že pred rojstvom (23).

Obravnavanje ploda s cistično fibrozo

UZ najdbe, sumljive za CF pri plodu, so vezane predvsem na prebavila. Običajno se znaki pojavijo oziroma so odkriti v 2. ali 3. trimesečju nosečnosti.

Značilne najdbe so hiperehogeno črevo, razširjene črevesne vijuge in odsotnost žolčnika (3, 18–21). Visoka napovedna vrednost za CF je sočasna najdba vseh 3 znakov (3), se pa vsaka od teh najdb lahko pojavi posamično ali v povezavi z drugimi nepravilnostmi (3).

Hiperehogenost črevesja je definirana z ehogenostjo, ki je enaka ali višja kot ehogenost kostnine ploda. Ocena ehogenosti velja za subjektivno in je raznolika med preiskovalci (21). Priporočena je uporaba nizkofrekventne UZ sonde

(≤ 5 MHz) in nastavitvev na nizko splošno občutljivost na signale toka (*angl.* »gain«) (18).

Ob ultrazvočni najdbi hiperehogenega črevesja pri plodu je potreben natančen UZ pregled za iskanje nepravilnosti ostalih organskih sistemov, izključitev aneuploidij in serološka opredelitev prirojene okužbe s citomegalovirusom. Ob najdbi hiperehogenega črevesja se priporoča redno spremljanje plodove rasti z namenom zaznavanja zastoja rasti (21).

Ob izključenih ostalih vzrokih hiperehogenosti črevesja pri plodu je glede na možno povezavo te nepravilnosti in CF potrebno z genetskimi preiskavami opredeliti prenašalstvo za CF pri starših (18). Starša sta prenašalca za CF, če sta pri obeh starših prisotni in znani patogeni različici v genu *CFTR* na vsaj 1 od obeh alelov. Staršem je potrebno ponuditi genetsko svetovanje in predstaviti možnost invazivne preiskave za genotipizacijo ploda (pridobivanje plodove DNK s pomočjo amniocenteze) (21, 24). Ginekolog nosečnici izda 2 napotnici, in sicer napotnico za genetski posvet v ambulanti za klinično genetiko in napotnico za poseg amniocenteze v specializirani ginekološki ambulanti, ki opravlja posege amniocenteze. Če se v genu *CFTR* pri plodu odkrije patogene različice na obeh alelih, lahko CF pri plodu potrdimo (3). Ob potrjeni bolezni pri plodu nadaljnja obravnava nosečnice poteka v sodelovanju lečečega ginekologa, perinatologov in tima za CF.

Vsem staršem, ki pričakujejo ali že imajo otroka s CF, je potrebno omogočiti genetsko svetovanje (24). Le-to predstavlja ključni del multidisciplinarnе obravnave družine, saj ima pomembno vlogo pri podajanju strokovno utemeljenih, a razumljivih informacij o ugotovljeni bolezni. Staršem omogoča informirane odločitve glede invazivnih preiskav (amniocenteze), nadaljevanja nosečnosti, boljše obravnavo ploda in novorojenčka ter reproduktivno svetovanje staršem glede prihodnjih nosečnosti (24, 25).

Glede na raziskave imajo modulatorji CFTR potencial za vpliv na potek bolezni pri plodu in novorojenčku s CF. Modulatorji CFTR so relativno majhne molekule, ki dobro prehajajo preko posteljice k plodu. Na podlagi preučevanja nosečnic, ki imajo CF in nosijo plod s CF, je bilo ugotovljeno, da lahko uporaba modulatorjev CFTR pri nosečnicah pozitivno vpliva na razvoj plodovih organov in omili izraženo bolezen že pred rojstvom. Uvedba modulatorjev CFTR zdravi nosečnici, ki nosi plod z antenatalno znano CF, ravno tako vpliva na delovanje tarčnih organov bolnega ploda (7).

Opisani so posamezni primeri, ko se je pri plodu s patogeno različico $\Delta F508$ (p.Phe508del) v homozigotni obliki, torej pri plodu s CF, razrešila zapora prebavil zaradi mekonijskega ileusa, ko je nosečnica prejela modulatorje CFTR (26, 27). Poročilo o prenatalnem prejemanju modulatorjev CFTR pri treh materah prenašalkah, katerih plodi so imeli CF in UZ znake mekonijskega ileusa, navaja dobro prenašanje zdravila brez pojava stranskih učinkov tako pri nosečnicah kot pri plodih in novorojenčkih. Pri enem od plodov se je mekonijski ileus razrešil že pred rojstvom, pri drugem novorojenčku so bili po rojstvu potrebni minimalno invazivni ukrepi za razrešitev mekonijskega čepa, tretji primer pa je zaradi nerazrešenega ileusa potreboval jejunostomo. Slednji plod je bil modulatorjem CFTR izpostavljen krajši čas (28).

Tudi v našem centru za CF imamo izkušnje z zdravljenjem ploda s CF. Pri plodu s CF, ki je imel UZ znake mekonijskega ileusa, je nosečnica od 31. tedna nosečnosti prejela modulatorje CFTR. Od 39. tedna nosečnosti plodove črevesne vijuge niso bile več razširjene in tudi po rojstvu novorojenček ni imel znakov črevesne zapore. Kljub razrešitvi zapore prebavil pa je bila v novorojenčkovem vzorcu blata raven encima pankreatične elastaze nizka, kar kaže na moteno delovanje trebušne slinavke že ob rojstvu. Opisani pa so bili tudi posamezni primeri, ko je bila po uvedbi modulatorjev CFTR nosečnicam, ki so

nosile plod s CF, ugotovljeno ohranjeno eksokrino delovanje trebušne slinavke pri novorojenčku (26).

Klinično in biokemično stanje novorojenčka, ki ima CF in je bil pred rojstvom preko matere izpostavljen modulatorjem CFTR, se lahko razlikuje od novorojenčka s CF brez antenatalnega zdravljenja. Zaradi pozitivnega vpliva modulatorjev CFTR na razvoj in funkcijo trebušne slinavke pri plodu imajo lahko novorojenčki normalno raven IRT in zato negativni rezultat presejalnega testiranja (29).

Čeprav so podatki o varnosti modulatorjev CFTR med nosečnostjo in dojenjem in o vplivu na razvijajoči se osrednji živčni sistem ploda zaenkrat še nepopolni (7), pa imajo modulatorji CFTR potencial za vpliv na potek bolezni pri plodu in novorojenčku s CF. Tovrstni način zdravljenja je zaenkrat individualno prilagojen in uveden na podlagi multidisciplinarnе obravnave nosečnice, ki nosi plod s CF.

Aplikacija CFTR modulatorjev nosečnici za dobrobit ploda s CF odpira mnoga etična vprašanja (7, 30). Če želimo zdraviti plod, ki je bolan, moramo zdraviti zdravo nosečnico. Potencialni ugodni učinki za plod se lahko dosežejo le preko materinega telesa, v katerega aktivno posegamo (30). Temeljno načelo sodobne medicinske etike in prava je zagotavljanje nosečnici kot vsaki odrasli osebi, da se lahko prostovoljno odloča o posegih, preiskavah in zdravljenju. Spoštovanje avtonomije posameznika omogoča izbiro med sprejemanjem in zavračanjem določenega zdravljenja. Za dobrobit ploda bi bila nosečnica lahko izpostavljena pritiskom k določeni izbiri s strani njene okolice in tudi zdravstvenega osebja (7).

Zdravila modulatorji CFTR niso odobrena za zdravljenje CF pri osebah, mlajših od 1 meseca, torej tudi ne za zdravljenje ploda. Modulatorji CFTR niso registrirani za jemanje v času nosečnosti ne pri zdravih nosečnicah in tudi ne pri tistih s CF, prav tako ne za jemanje pri zdravih osebah ali zdravih prenašalcih

(7, 30). Eden od izzivov zdravljenja ploda s CFTR modulatorji je pomanjkanje trdnih dokazov o prednostih takega pristopa (20, 31). Trenutno je le malo znana o mehanizmih, ki preprečujejo ali omogočajo vstop modulatorjev CFTR preko materinega krvnega obtoka k plodu. Čeprav trenutno tudi ni dokazov o škodljivosti, so podatki o vplivu na plodovo razvijajoče se osrednje živčevje in dolgoročno zdravje matere in ploda pomanjkljivi, postopek pa za nobenega od njiju ni brez tveganja (7).

Novorojenček, ki je bil kot plod zdravljen zaradi CF, ne glede na klinično sliko po rojstvu, potrebuje obravnavo, opisano v poglavju 1.1 in v nadaljevanju.

Obravnavanje novorojenčka, ki je bil pred rojstvom izpostavljen zdravilom za cistično fibrozo

Izboljšave v obravnavi in zdravljenju oseb s CF so vplivale na njihovo daljšo življenjsko dobo. Danes je več kot polovica populacije bolnikov s CF že odraslih (32, 33). Pri ženskah so modulatorji CFTR poleg izboljšanega preživetja dramatično izboljšali njihovo plodnost (8). Prekinitev zdravljenja pri noseči ženski s CF bi lahko ogrozila ne le njeno zdravje, temveč tudi zdravje njenega še nerojenega otroka (7). Ker na potek nosečnosti zaenkrat nimajo dokazane pomembnega negativnega vpliva, noseče bolnice pogosto nadaljujejo z zdravljenjem tudi med nosečnostjo (32). Modulatorji CFTR so sorazmerno majhne molekule, ki dobro prehajajo preko posteljice, v nižjih koncentracijah pa se izločajo tudi z materinim mlekom. Na živalskih modelih teratogenosti niso zaznali (7, 34). Pri uporabi modulatorjev CFTR pri nosečnici je pri plodu možen nastanek prirojene obojestranske sive mreže (katarakte), ki se lahko razvije v blagi obliki še 6 mesecev po rojstvu (34). Možen je vpliv na jetrno funkcijo. Smiselno bi bilo določiti ravni modulatorjev CFTR v materi-

Laboratorijske preiskave vzorca krvi	Hemogram, retikulociti. Diferencialna krvna slika. Krvni sladkor. Ionogram. Sečnina in kreatinin. AST, ALT, GGT. Celokupni in direktni bilirubin. Alkalna fosfataza, žolčne kisline. Proteini, albumini. PČ, APTČ, INR.
Genetske preiskave	
Laboratorijske preiskave blata	Pankreatična elastaza.
Funkcionalne preiskave	Iontoforeza.
Konziliarni pregledi	Neonatolog. Oftalmolog. Pulmolog.

TABELA 2. SEZNAM PREISKAV PRI NOVOROJENČKU, KI JE BIL KOT PLOD (IN KOT NOVOROJENČEK OB DOJENJU) IZPOSTAVLJEN MODULATORJEM CFTR.

TABLE 2. LIST OF INVESTIGATIONS IN A NEWBORN EXPOSED TO CFTR MODULATORS IN UTERO AND DURING BREASTFEEDING.

ni in popkovnični krvi (32, 33). Zdravila se izločajo z materinim mlekom, vendar so podatki o vplivu modulatorjev CFTR na dojenega novorojenčka zaenkrat še močno omejeni (32, 33). Ob izpostavljenosti modulatorjem CFTR preko materinega mleka so opisani posamezni primeri prehodnega povišanja ravni bilirubina in jetrnih testov pri novorojenčku (33). Trenutno poteka obsežna prospektivna multicentrična raziskava MAYFLOWER (31), ki sistematično preučuje potek nosečnosti pri ženskah s CF z zdravljenjem z modulatorji CFTR ali brez zdravljenja, spremlja razvoj ploda in vrednoti klinično stanje novorojenčka po rojstvu. Dokler rezultati te pomembne študije niso na voljo, priporočamo, da se pri novorojenčku, ki je bil kot plod (in kot novorojenček ob dojenju) izpostavljen modulatorjem CFTR, izvede diagnostična obravnava s preiskavami in kliničnimi pregledi, ki so podrobno navedeni v Tabeli 2.

Ključno je poudariti, da lahko prenatalna izpostavljenost ploda tem modulatorjem pomembno vpliva na zanesljivost presejanja za CF pri novo-

rojenčku, kar lahko privede do lažno negativnih rezultatov. Zaradi tega je priporočljivo sistematično spremljanje otroka v specializirani pulmološki ambulanti, kjer se glede na klinično sliko individualno oceni potreba po dodatni diagnostični obravnavi, ki lahko vključuje znojni test, analizo pankreatične elastaze v vzorcu blata in genetsko testiranje. Takšen celovit pristop omogoča pravočasno odkrivanje morebitnih pojavov značilnih za to bolezen kljub spremenjenim laboratorijskim parametrom zaradi znotrajmaternične izpostavljenosti zdravilom.

Zaključek

Zgodnje odkrivanje CF še pred izraženo klinično sliko in multidisciplinarna obravnava novorojenčka s CF omogočata zgodnejše zdravljenje, kar bistveno izboljša napoved izida in kakovost življenja oseb s CF. Pomembno vlogo imata prehranska podpora in respiratorna fizioterapija ob sodelovanju družine in zdravstvenega tima.

Obetavno novost predstavlja zdravljenje ploda s CF z uporabo modulatorjev CFTR pri nosečnicah, ki same nosijo patogeno različico gena ali pa tudi ne. Čeprav gre za področje, ki je še v fazi raziskav, so prvi rezultati obetavni in nakazujejo možnost zdravljenja ploda s CF že pred rojstvom.

Literatura

1. Krivec U, Praprotnik M, Breclj J et al. Priročnik za obravnavo otrok in mladostnikov s cistično fibrozo. Pediatrična klinika Služba za pljučne bolezni. 2022 (2. izdaja): 8-66. Dosegljivo na: www.kclj.si/publikacije/prirocnik_cf.pdf
2. Yu E, Sankari A, Sharma S. Cystic Fibrosis. StatPearls 2024. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493206/>
3. Mekki C, Aissat A, Mirlesse V et al. Prenatal Ultrasound Suspicion of Cystic Fibrosis in a Multiethnic Population: Is Extensive CFTR Genotyping Needed? Genes 2021; 12(5).
4. Drnovšek A, Praprotnik M, Krivec U et al. Review and assessment of disease indicators in children and adolescents with cystic fibrosis in Slovenia. Zdravniški Vestnik 2023; 92(7-8): 285-92.
5. Castellani C, Massie J, Sontag M, Southern KW. Newborn screening for cystic fibrosis. Lancet Respir Med 2016; 4(8): 653-61.
6. Balfour-Lynn IM, King JA. CFTR modulator therapies: effect on life expectancy in people with cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev 2022; 42: 3-8.

7. Qiu F, Habgood M, Schneider-Futschik EK. The Balance between the Safety of Mother, Fetus, and Newborn Undergoing Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Treatments during Pregnancy. *ACS Pharmacol Transl Sci* 2020; 3(5): 835.
8. Regard L, Martin C, Da Silva J, Burgel PR. CFTR Modulators: Current Status and Evolving Knowledge. *Semin Respir Crit Care Med* 2023; 44(2): 186–95.
9. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine. *Front Pharmacol* 2020; 10.
10. Tobias J, Tillotson M, Maloney L, Fialkowski E. Meconium Ileus, Distal Intestinal Obstruction Syndrome, and Other Gastrointestinal Pathology in the Cystic Fibrosis Patient. *Surg Clin North Am* 2022; 102(5): 873–82.
11. O'Sullivan BP, Baker D, Leung KG, Reed G, Baker SS, Borowitz D. Evolution of pancreatic function during the first year in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2013; 162(4).
12. Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros* 2017; 16(2): S70–8.
13. Castellani C, Assael BM. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cell Mol Life Sci* 2017; 74(1): 129–40.
14. Pillarisetti N, Williamson E, Linnane B et al. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184(1): 75–81.
15. Ranganathan SC, Hall GL, Sly PD, Stick SM, Douglas TA. Early Lung Disease in Infants and Preschool Children with Cystic Fibrosis. What Have We Learned and What Should We Do about It? *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(12): 1567–75.
16. Praprotnik M, Kalan G, Bratina N et al. Hiponatremična hipokloremična dehidracija pri otrocih s cistično fibrozo v Sloveniji; pogostost in priporočila za preprečevanje in zdravljenje. *Zdravniški vestnik* 2015; 84(4): 287–93.
17. Turck D, Braegger CP, Colombo C et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr* 2016; 35(3): 557–7.
18. Prabhu M, Kuller JA, Biggio JR. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #57: Evaluation and management of isolated soft ultrasound markers for aneuploidy in the second trimester. *Am J Obstet Gynecol* 2021; 225(4): B2–15.
19. Mangione R, Voirin-Mathieu E, Yvert M et al. Fetal intestinal loop dilatation: Follow-up and outcome of a series of 133 consecutive cases (the DILDIG study). *Prenat Diagn* 2023; 43(3): 328–38.
20. Muller F, Simon-Bouy B, Girodon E, Monnier N, Malinge MC, Serre JL. Predicting the risk of cystic fibrosis with abnormal ultrasound signs of fetal bowel: results of a French molecular collaborative study based on 641 prospective cases. *Am J Med Genet* 2002; 110(2): 109–15.
21. Vena F, Mazza A, Bartolone M et al. Hyperechogenic fetal bowel: Current evidence-based prenatal diagnosis and management. *J Clin Ultrasound* 2023; 51(7): 1172–8.
22. Verhaeghe C, Delbecq K, de Leval L, Oury C, Bours V. Early inflammation in the airways of a cystic fibrosis fetus. *J Cyst Fibros* 2007; 6(4): 304–8.
23. Normal vas deferens in fetuses with cystic fibrosis - PubMed. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9302172/>
24. Bieth E, Nectoux J, Girardet A et al. Genetic counselling for cystic fibrosis: A basic model with new challenges. *Archives de Pédiatrie* 2020; 27:eS30–4.
25. Grosek Š, Lučovnik M, Smrkolj Š. Plod in novorojenček s sumom na genetsko bolezen - pogled gene-

tika. Oskrba ploda med porodom in novorojenčka v porodnišnici. 2022; 523–30.

26. Padmakumar N, Khan HS. A foetus with cystic fibrosis - To treat or not to treat? *Respir Med Res* 2023; 83.
27. Gómez-Montes E, Salcedo Lobato E, Galindo Izquierdo A et al. Prenatal Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy: A Promising Way to Change the Impact of Cystic Fibrosis. *Fetal Diagn Ther* 2023; 50(2): 136–42.
28. Metcalf A, Martiniano SL, Sagel SD, Zaretsky MV, Zemanick ET, Hoppe JE. Outcomes of prenatal use of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in carrier mothers to treat meconium ileus in fetuses with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2024.
29. Westphal AP. Cystic Fibrosis: Treatment with CFTR Modulators. Master's thesis. University of Rijeka, Faculty of Medicine; 2023. Dosegljivo na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:380526>
30. Bennett R, Frith L. Editorial – The ethical implications of treating a pregnant woman to benefit the fetus. *Journal of Cystic Fibrosis* 2022; 21(4): 558–9.
31. Jain R, Magaret A, Vu PT et al. Prospectively evaluating maternal and fetal outcomes in the era of CFTR modulators: the MAYFLOWERS observational clinical trial study design. *BMJ Open Respir Res* 2022; 9(1).
32. Trimble A, McKinzie C, Terrell M, Stringer E, Esther CR. Measured fetal and neonatal exposure to Lumacaftor and Ivacaftor during pregnancy and while breastfeeding. *Journal of Cystic Fibrosis* 2018; 17(6): 779–82.
33. Jain R, Taylor-Cousar JL. Fertility, Pregnancy and Lactation Considerations for Women with CF in the CFTR Modulator Era. *J Pers Med* 2021; 11(5).
34. Gur M, Pollak M, Bar-Yoseph R, Bentur L. Pregnancy in Cystic Fibrosis-Past, Present, and Future. *J Clin Med* 2023; 12(4).

Simona Capl

Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Jasna Rodman Berlot

Služba za pljučne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija
Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

Uroš Krivec

Služba za pljučne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija
Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

Marina Praprotnik

Služba za pljučne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Aneta Soltirovska Šalamon

Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija
Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

Jernej Breclj

Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija
Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

Anja Praprotnik Novak

Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Anija Orel

Služba za dietoterapijo in bolniško prehrano, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija
Biotehniška fakulteta Ljubljana, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

Daša Perko

Klinični inštitut za specialno laboratorijsko diagnostiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Majda Oštir

Služba za pljučne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Sandra Cerar

(kontaktna oseba / *contact person*)
Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija
Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija
e-naslov: sandra.cerar@kclj.si

Capl S, Rodman Berlot J, Krivec U, Praprotnik M, Soltirovska Šalamon A et al. Obravnava ploda in novorojenčka s cistično fibrozo. *Slov Pediatr* 2025; 33(1): 15–22. <https://doi.org/10.38031/slovpediatr-2026-1-03>.

prispelo / *received*: 27. 7. 2025
sprejeto / *accepted*: 5. 11. 2025