

# **Életminőség és terápiás gyakorlat vizsgálata cisztás fibrózisban Magyarországon**

Doktori értekezés

**Dr. Bodnár Réka**

Semmelweis Egyetem

Gyógyszertudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. habil. Mészáros Ágnes Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Péntek Márta Ph.D., egyetemi docens

Dr. Póder György Ph.D., ny. egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Török Tamás D.Sc., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Tekes Kornélia D.Sc., egyetemi tanár

Dr. Gulácsi László Ph.D., egyetemi tanár

Budapest

2015.

## Tartalomjegyzék

1. Rövidítések, ábrák és táblázatok jegyzéke .....	7
2. Bevezetés.....	12
2.1. A kutatás szakirodalmi háttere .....	14
2.1.1. Cisztás fibrózis .....	14
2.1.1.1. <i>CF pathomechanizmusa</i> .....	14
2.1.1.2. <i>CF tünettana</i> .....	16
2.1.1.3. <i>CF diagnosztikája</i> .....	20
2.1.1.4. <i>Súlyossági állapot, követés</i> .....	21
2.1.1.5. <i>Exacerbáció</i> .....	23
2.1.1.6. <i>CF kezelése</i> .....	23
2.1.1.7. <i>Szövődmények CF-ben</i> .....	27
2.1.1.8. <i>CF ellátás ma Magyarországon</i> .....	30
2.1.1.9. <i>CF kezelésének költsége</i> .....	33
2.1.2. Életminőség-mérés .....	35
2.1.2.1. <i>Egészséggel összefüggő életminőség (HRQoL)</i> .....	35
2.1.2.2. <i>Az életminőség-kérdőívek fajtái</i> .....	35
2.1.2.3. <i>Az életminőség-kérdőívek tulajdonságai</i> .....	36
2.1.2.4. <i>Életminőség-vizsgálatok gyermekkorban</i> .....	37
2.1.2.5. <i>Életminőség-vizsgálatok cisztás fibrózisban</i> .....	42
3. Célkitűzések .....	45
4. Módszerek .....	47
4.1. A magyar CF-es betegek valós esetszámának és az adekvát terápiaiban részesítettek arányának megbecsülése.....	47
4.1.1. <i>A vizsgálat menete</i> .....	47
4.1.2. <i>Adatforrás</i> .....	47
4.1.3. <i>Gyógyszerfogyási adatok</i> .....	47
4.1.3.1. <i>Gyógyszerfogyás inhalatív dornase alpha esetében:</i> .....	48

4.1.3.2.	<i>Gyógyszerfogyás a hasnyálmirigy enzimpótló kezelés során.....</i>	48
4.2.	Beavatkozással nem járó, kérdőíves klinikai vizsgálat, a cisztás fibrózisban szenvedő betegek életminőségének felmérése és az azt befolyásoló tényezők azonosítása.....	51
4.2.1.	<i>A vizsgálat felépítése.....</i>	51
4.2.2.	<i>Kutatás helyszínei .....</i>	51
4.2.3.	<i>Betegek kiválasztásának menete .....</i>	51
4.2.4.	<i>Vizsgálat menete .....</i>	52
4.2.5.	<i>Alkalmazott kérdőívek.....</i>	53
4.2.6.	<i>Légzésfunkciós vizsgálat .....</i>	54
4.2.7.	<i>Klinikai állapot felmérése .....</i>	54
4.2.8.	<i>Statisztikai elemzés .....</i>	55
4.2.8.1.	<i>Általános statisztikai elemzés .....</i>	55
4.2.8.2.	<i>Az életminőséget befolyásoló tényezők azonosítása.....</i>	55
4.2.8.3.	<i>Szülők és gyermekek válaszaik közötti kapcsolat elemzése.....</i>	55
4.3.	Beavatkozással nem járó, kérdőíves klinikai vizsgálat, a cisztás fibrózisban szenvedő magyar és lengyel gyermekek életminőségének összehasonlítása .....	56
4.3.1.	<i>A vizsgálat felépítése.....</i>	56
4.3.2.	<i>Vizsgálat helyszínei.....</i>	56
4.3.3.	<i>Betegek kiválasztásának menete .....</i>	57
4.3.4.	<i>Vizsgálat menete .....</i>	57
4.3.5.	<i>Mérések.....</i>	57
4.3.5.1.	<i>Alkalmazott kérdőív.....</i>	57
4.3.5.2.	<i>Klinikai állapot felmérés .....</i>	58
4.3.6.	<i>Statisztikai elemzés .....</i>	59
4.4.	Beavatkozással nem járó, kérdőíves klinikai vizsgálat, cisztás fibrózisban és asthma bronchialeban szenvedő magyar gyermekek életminőségének összehasonlítása.....	60
4.4.1.	<i>A vizsgálat felépítése.....</i>	60
4.4.2.	<i>Kutatás helyszínei .....</i>	60
4.4.3.	<i>Betegek kiválasztásának menete .....</i>	60

4.4.4.	<i>Vizsgálat menete</i> .....	61
4.4.5.	<i>Mérések</i> .....	61
4.4.6.	<i>Statisztikai elemzés</i> .....	62
5.	<i>Eredmények</i> .....	64
5.1.	<i>A magyar CF-es betegek valós esetszámának és az adekvát terápiaiban részesítettek arányának megbecslése</i> .....	64
5.1.1.	<i>A CF-es betegek száma az OEP betegforgalmi adatai és a betegregiszter adatai alapján (2010-2012)</i> .....	64
5.1.2.	<i>A vizsgált CF-es betegcsoport általános jellemzése</i> .....	64
5.1.3.	<i>A CF-esek közül adekvát terápiaiban részesültek aránya: a betegregiszter és az OEP betegforgalma alapján becsült betegszám gyógyszerfogyásának és az OEP valós gyógyszerkiváltási adatainak összehasonlítása</i> .....	65
5.1.3.1.	<i>Gyógyszerfogyás dornase alpha esetében:</i> .....	65
5.1.3.2.	<i>Gyógyszerfogyás hasnyálmirigy enzimpótló kezelés (PERT) esetében:</i> .....	66
5.1.4.	<i>Az inhalatív és orális gyógyszeres kezelés során tanúsított gyógyszerkiváltási magatartás összehasonlítása</i> .....	66
5.2.	<i>A tisztás fibrózisban szenvedő magyar betegek életminősége: kérdőíves, keresztmetszeti vizsgálat eredményei</i> .....	68
5.2.1.	<i>Demográfiai adatok és klinikai paraméterek</i> .....	68
5.2.2.	<i>Légzésfunkciós vizsgálat eredményei</i> .....	69
5.2.3.	<i>Klinikai állapot</i> .....	69
5.2.4.	<i>Súlyossági felosztás</i> .....	70
5.2.5.	<i>A CF-es betegek életminősége</i> .....	71
5.2.6.	<i>Életminőséget befolyásoló tényezők</i> .....	72
5.2.6.1.	<i>A demográfiai tényezők és az életminőség összefüggése</i> .....	72
5.2.6.2.	<i>Légzésfunkció és az életminőség kapcsolata</i> .....	72
5.2.6.3.	<i>A klinikai paraméterek és az életminőség összefüggése</i> .....	73
5.2.6.3.1.	<i>A betegség súlyossági foka és az életminőség kapcsolata</i> .....	73
5.2.6.3.2.	<i>Pseudomonas aeruginosa fertőzés és az életminőség kapcsolata</i> .....	74
5.2.6.3.3.	<i>Hospitalizáció és az életminőség kapcsolata</i> .....	75
5.2.6.3.4.	<i>A tápláltsági állapot és az életminőség kapcsolata</i> .....	75

5.2.7. A CF-esek életminőségének különbségei korcsoport szerint.....	76
5.2.7.1. Légzésfunkciós vizsgálat.....	77
5.2.7.2. Súlyossági és klinikai állapot .....	77
5.2.7.3. Életminőség .....	77
5.2.8. Szülők és gyermekek válasza közötti összefüggés a 14 éves kor alatti gyermekek életminőségének megítélése szempontjából.....	79
5.3. A cisztás fibrózisban szenvedő magyar és lengyel gyermekek életminőségének összehasonlítása: kérdőíves, keresztmetszeti vizsgálat eredményei.....	80
5.3.1. Demográfia adatok.....	80
5.3.2. A magyar és lengyel CF-es betegek életminőségének összehasonlítása .....	81
5.3.3. Magántanulóság hatása az életminőségre .....	83
5.3.4. A szülők foglalkoztatottsági státuszának hatása a CF-es gyermekek életminőségére .....	84
5.4. A cisztás fibrózisban és asthma bronchialeban szenvedő gyermekek életminőségének összehasonlítása: keresztmetszeti vizsgálat eredményei .....	85
5.4.1. A vizsgálatba bevontak megoszlása.....	85
5.4.2. Demográfiai adatok.....	86
5.4.3. Az asthmás és CF-es gyermekek életminőségének összehasonlítása általános életminőség-kérdőívvel .....	86
5.4.4. CF-es és asthmás betegcsoportban a gyermekek és szülők életminőség megítélése közötti összefüggés.....	90
5.4.5. A CF-es és asthmás gyermekek életminősége és a légzésfunkciós paramétereinek közötti összefüggés.....	90
6. Megbeszélés.....	92
6.1. A magyar CF-es betegek valós esetszámának és az adekvát terápiaiban részesítettek arányának megbecslése.....	92
6.1.1. A CF-es betegek száma az OEP betegforgalmi és a betegregiszter adatai alapján (2010-2012).....	92
6.1.2. A CF-es magyar betegek állapota a nemzetközi viszonylathoz képest .....	95
6.1.3. A CF-esek közül adekvát terápiaiban részesültek aránya: a betegregiszter és az OEP betegforgalma alapján becsült betegszám gyógyszerfogyásának és az OEP valós gyógyszerkiváltási adatainak összehasonlítása.....	95
6.1.4. Limitációk.....	97

6.2. A cisztás fibrózisban szenvedő magyar betegek életminősége: kérdőíves, keresztmetszeti vizsgálat .....	99
6.2.1. A vizsgált CF-es magyar betegpopuláció klinikai állapota.....	99
6.2.2. Életminőség cisztás fibrózisban.....	100
6.2.3. A CF-esek életminőségét befolyásoló tényezők .....	101
6.2.4. CF-esek életminőségének különbségei az eltérő korcsoportokban .....	106
6.2.5. Szülők és gyermekek életminőség megítélése közötti összefüggés.....	106
6.2.6. Limitáció.....	107
6.3. A cisztás fibrózisban szenvedő magyar és lengyel gyermekek életminőségének összehasonlítása: kérdőíves, keresztmetszeti vizsgálat .....	108
6.3.1. Magyar és lengyel CF-esek életminőségének különbségei.....	108
6.3.2. Oktatás típusának hatása az életminőségre.....	110
6.3.3. Szülő foglalkoztatottságának hatása.....	112
6.3.4. Limitáció .....	112
6.4. Cisztás fibrózisban és asthma bronchialeban szenvedő gyermekek életminőségének összehasonlítása: keresztmetszeti vizsgálat.....	113
6.4.1. Asthmás és CF-es betegcsoport összehasonlítása demográfia és klinikai paraméterek szerint .....	113
6.4.2. Asthmás és CF-es gyermekek életminőségének összehasonlítása.....	113
6.4.3. CF-es és asthmás betegcsoportban, a gyermekek és szülők életminőség megítélése közötti összefüggés.....	115
6.4.4. A CF-es és asthmás gyermekek életminősége és a légzésfunkciós paraméterei közötti összefüggés.....	116
7. Következtetések .....	117
8. Összefoglalás.....	120
9. Irodalomjegyzék.....	122
10. Saját publikációk jegyzéke .....	145
11. Köszönetnyilvánítás .....	147
12. Melléklet.....	149

# 1. Rövidítések, ábrák és táblázatok jegyzéke

## Rövidítések

BMI -	Testtömeg index, <b>B</b> ody <b>M</b> ass <b>I</b> ndex
BMI pc -	Testtömeg index percentil
BNO -	<b>B</b> etegségek <b>N</b> emzetközi <b>O</b> sztályozása
CF -	<b>C</b> isztás <b>F</b> ibrózis
CFQoL -	<b>C</b> ystic <b>F</b> ibrosis <b>Q</b> uality of <b>L</b> ife Questionnaire
CFQ-R -	The <b>C</b> ystic <b>F</b> ibrosis <b>Q</b> uestionnaire- <b>R</b> evised
CFRDM -	Cisztás fibrózishoz kapcsolódó diabetes mellitus
CFTR -	<b>C</b> isztás <b>F</b> ibrózis <b>T</b> ranszmembrán <b>R</b> egulátor
CI -	Konfidencia intervallum
COPD -	Krónikus obstruktív tüdőbetegség
DIOS -	<b>D</b> istalis <b>I</b> ntestinalis <b>O</b> bstrukciós <b>S</b> yndroma
ECFS -	Európai Cisztás Fibrózis Egyesület
ENAC -	Epitheliális nátrium csatorna
FEF <sub>25-75%</sub> -	A FVC 25-75%-a közé eső kilégzés alatti áramlásérték
FESS -	Funkcionális endoszkópos melléküreg sebészet
FEV <sub>1</sub> -	Erőltetett kilégzés első másodperce alatt kilégzett térfogat
FVC -	Erőltetett vitálkapacitás
GOR -	<b>G</b> astro- <b>O</b> esophagealis <b>R</b> eflux
HRCT -	<b>H</b> igh <b>R</b> esolution <b>C</b> omputer <b>T</b> omography
HRQoL -	Egészséggel összefüggő életminőség, <b>H</b> ealth- <b>R</b> elated <b>Q</b> uality of <b>L</b> ife
HU -	Magyar
ICC -	Intra-class korrelációs együttható
IRT -	<b>I</b> mmunoreaktív tripszinogén
KS-pipa -	Kilégzést segítő pipa
MCID -	<b>M</b> inimal <b>C</b> linically <b>I</b> mportant <b>D</b> ifference
MRSA -	<b>M</b> ethicillin- <b>R</b> ezisztens <b>S</b> taphylococcus <b>A</b> ureus
MTT -	<b>M</b> agyar <b>T</b> üdógyógyász <b>T</b> ársaság
OEP -	<b>O</b> rszágos <b>E</b> gészségbiztosítási <b>P</b> énztár
OGYI -	<b>O</b> rszágos <b>G</b> yógyszerészeti <b>I</b> ntézet

ORCC -	Külső egyirányú klorid csatorna
PA -	<b>P</b> seudomonas <b>A</b> eruginosa
PACQLQ -	<b>P</b> ediatric <b>A</b> sthma <b>C</b> aregiver's <b>Q</b> uality of <b>L</b> ife <b>Q</b> uestionnaire
PAP -	<b>P</b> ancreatitis-associated <b>p</b> rotein
PAQLQ -	<b>P</b> ediatric <b>A</b> sthma <b>Q</b> uality of <b>L</b> ife <b>Q</b> uestionnaire
PedsQL™ -	<b>P</b> ediatric <b>Q</b> uality of <b>L</b> ife <b>I</b> nventory™
PEF -	Kilégzési csúcsáramlás, <b>P</b> ea <b>k</b> <b>E</b> xpiratory <b>F</b> low
PEG -	<b>P</b> ercutan <b>E</b> ndoscope-os <b>G</b> astrostomia
PEP -	Pozitív kilégzési nyomás, <b>P</b> ositiv <b>e</b> <b>E</b> xpiratory <b>P</b> ressure
PERT -	Hasnyálmirigy enzimpótló kezelés, <b>P</b> ancreas <b>E</b> nzyme <b>R</b> eplacement <b>T</b> herapy
PKA -	cAMP-függő protein kináz
PL -	Lengyel
Ptx -	<b>P</b> neumothorax, légmell
ROMK -	Renális külső medulláris kálium csatorna
SD -	Standard hiba, <b>S</b> tandard <b>D</b> eviation
SK score –	Shwachman-Kulczycki pontszám
TAJ -	<b>T</b> ársadalombiztosítási <b>A</b> zonosító <b>J</b> el
Tbc -	Tuberkulózis
TGN -	Transz-Golgi hálózat
USA -	Amerikai Egyesült Államok, <b>U</b> nited <b>S</b> tates of <b>A</b> merica
VATS -	<b>V</b> ideó- <b>A</b> sszisztált <b>T</b> horacoscope-os <b>S</b> ebészet
WHO -	Egészségügyi Világszervezet, <b>W</b> orld <b>H</b> ealth <b>O</b> rganization



## Ábrák

1. ábra: CF-ben szenvedők átlag életkorának alakulása a 80-as évektől napjainkig.
2. ábra: CFTR csatorna hibás működése CF-ben.
3. ábra: CFTR gén mutációk osztályozása.
4. ábra: A CFTR géndefektus következtében kialakuló tüdőelváltozás sematikus ábrája.
5. ábra: Jellegzetes tünetek cisztás fibrózisban.
6. ábra: Az életminőség általános meghatározása.
7. ábra: CF beteglétszám életkorok szerint 2010.
8. ábra: CF beteglétszám életkorok szerint 2011.
9. ábra: CF beteglétszám életkorok szerint 2012.
10. ábra: A CF-es betegek száma a Magyarországi CF Regiszter és az OEP betegforgalmi adatai alapján.
11. ábra: A magyar CF-es betegek kiválasztásának folyamata.
12. ábra: A vizsgált magyar CF-esek súlyossági állapotának stádium beosztása.
13. ábra: A CF-esek életminősége közötti különbség a PA fertőzött és nem fertőzött betegek saját megítélése alapján.
14. ábra: Hospitalizáció szerint csoportosított CF-esek életminősége, a szülők megítélése alapján.
15. ábra: A CF-es betegek életminőségének összehasonlítása, a betegek válaszaik alapján, korcsoportonként.
16. ábra: A lengyel és magyar CF-es betegek megoszlása.
17. ábra: A magyar CF-es gyermekek betegség-specifikus életminőségének összehasonlítása a lengyel gyermekekével, a betegek megítélése szerint.
18. ábra: A CF-es gyermekek betegség-specifikus életminősége az iskolalátogatási szokásaik alapján.
19. ábra: A CF-es és asthmás betegek beválogatása.
20. ábra: A CF-es és asthmás gyermekek életminősége, a szülők megítélése alapján.
21. ábra: A 8-12 éves CF-es és asthmás gyermekek PedsQL<sup>TM</sup> értéke, a szülők megítélése alapján.
22. ábra: A 13-18 éves CF-es és asthmás gyermekek PedsQL<sup>TM</sup> értéke, a szülők megítélése alapján.

## Táblázatok

1. táblázat: CF diagnosztikai eljárások összefoglalása.
2. táblázat: Gyermekkorai általános életminőség-kérdőívek.
3. táblázat: Gyermekkorai betegség-specifikus kérdőívek.
4. táblázat: CF-es specifikus életminőség-kérdőívek.
5. táblázat: A betegek demográfiai adatai és klinikai paraméterei a Magyarországi CF Regiszter adatai alapján.
6. táblázat: A magyar CF-es betegek mikrobiológiai jellemzőinek adatai 2012-ben.
7. táblázat: Dornase alpha valós gyógyszerfogyása összehasonlítva a betegregiszter és az OEP betegforgalmi adatai alapján kezelt betegek számára becsült gyógyszer-felhasználási számadattal.
8. táblázat: Hasnyálmirigy enzimpótlás gyógyszerfogyása: az OEP adatbázisában detektált, éves gyógyszerfogyás dobozszáma összehasonlítva a CF regiszter betegszáma alapján kalkulált dobozszámmal.
9. táblázat: Adott évben egy TAJ számhoz tartozó gyógyszerkiváltási adatok.
10. táblázat: Az inhalatív és orális gyógyszerek kiváltása, a betegregiszter adatait az OEP betegforgalmi adataival összevetve 2012-ben.
11. táblázat: A CF-esek demográfiai és klinikai adatai (n=59).
12. táblázat: A CF-es gyermekek klinikai paraméterei a tápláltsági állapot függvényében.
13. táblázat: A vizsgált CF-esek betegség-specifikus életminőség adatai.
14. táblázat: A demográfiai, szülői és környezeti tényezők kapcsolata a CF-esek által kitöltött betegség-specifikus életminőséggel, Pearson korrelációs együttható (r) alapján.
15. táblázat: A Pearson korrelációs együttható értéke a *CFQ-R gyermekek részére* ill. *CFQ-R serdülők és felnőttek részére* domének és a klinikai paraméterek között.
16. táblázat: A CF-esek betegség-specifikus életminősége és a tápláltsági állapot összefüggése, a gyermekek megítélése szerint.
17. táblázat: Szülők megítélése alapján, a CF-es gyermekek életminőségének és a tápláltsági állapotnak az összefüggése.

18. táblázat: A CF-es gyermekek demográfiai és klinikai adatai életkor szerinti csoportosításban.
19. táblázat: 8-13 éves CF-es gyermekek és szüleik életminőség megítélése közötti összefüggés.
20. táblázat: 14 éves és annál idősebb CF-es betegek életminősége.
21. táblázat: A magyar és lengyel CF-es gyermekek demográfiai adatai és klinikai paraméterei.
22. táblázat: A magyar és lengyel CF-es gyermekek CFQ-R dimenzióinak átlag értékei.
23. táblázat: Kovariancia elemzés az átlag CFQ-R domén pontszámokkal, mint függő változóval és az iskolába járással, mint független faktorról (ország, mint kovariancia faktor).
24. táblázat: A vizsgálatban részt vett asthmás és CF-es betegek (n=172) jellemzői.
25. táblázat: Asthmás és CF-es gyermekek PedsQL™ átlag értékei, a gyermekek megítélése alapján.
26. táblázat: A 8-12 éves CF-es és asthmás gyermekek PedsQL™ pontszáma a gyermekek megítélése alapján.
27. táblázat: A 13-18 éves CF-es és asthmás gyermekek átlag PedsQL™ értéke, a betegek megítélése alapján.
28. táblázat: A szülők és gyermekek PedsQL™ pontszámai közötti ICC érték a vizsgált betegcsoportokban.
29. táblázat: A légzésfunkciós paraméterek és PedsQL™ közötti Pearson korrelációs együttható értéke asthmás és CF-es betegcsoportok esetében.
30. táblázat: Pearson korrelációs együttható érték (r) a CF-es betegek FEV<sub>1</sub> és CFQ-R domének között, nemzetközi publikációk eredményével összehasonlítva.

## **Melléklet**

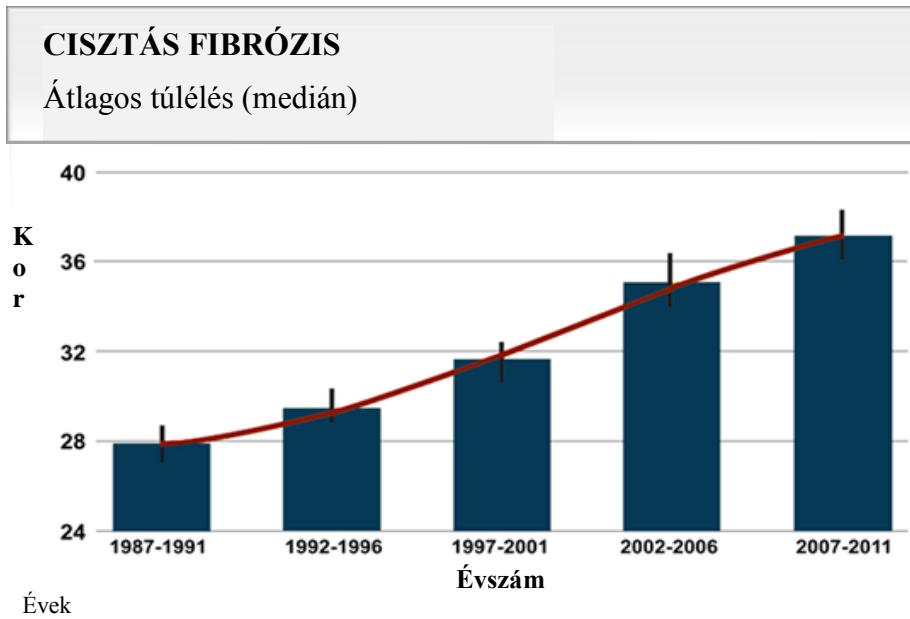
M/1. A tüdőátültetés indikációi és ellenjavallatai.

## 2. Bevezetés

Cisztás fibrózis (CF) az egyik leggyakrabban előforduló ritka genetikai betegség Magyarországon [1-2].

Az autoszomális recesszíven öröklődő kórkép becsült előfordulási gyakorisága hazánkban 1:3500-4000 [3-4]. Bár a genomika tudományának fejlődésével, a Humán Genom Projekt segítségével az elmúlt évtizedben robbanásszerűen megnőtt a CF-fel foglalkozó kutatások száma és jelentős előrelépést tett a tudomány a betegség oki terápiájának kidolgozása felé, azonban CF sajnos még ma is a gyógyíthatatlan, progresszív anyagcsere-betegségek sorába tartozik [5-6]. Míg a 80-as évekig ez a kórkép a gyermekgyógyászok által kezelt betegségek közé tartozott, mára a tudomány fejlődésével, nem csak megélik a betegek a felnőttkor határát, hanem át is lépik azt. Átlagosan a 30-35 éves kort is elérik, ez a szám a nyugati világban a 40 éves kort közelíti meg (*1. Ábra*) [7]. Azonban az élethossz növekedésével, más szempontok is előtérbe kerültek. Ma már nemcsak a túlélés számít a betegeknek, hanem az is, hogy milyen minőségben élik a mindennapjaikat. Kezdetben az orvostudomány kizárólag az objektív diagnosztikus eszközök eredményeire támaszkodott abban, hogy monitorizálja a krónikus betegek állapotát, azonban napjainkban előtérbe került a betegek egyéni, szubjektív életminőség megítélésének szerepe is (Egészségügyi Világszervezet-WHO) [8].

Mindezeket egybevéve, CF területén a gyógyszerkutatás rohamos fejlődésével [9-10], a gyógyszervizsgálatok végkimeneteli pontjainak megtervezésénél, ma már nem kizárólag a klinikai végpontokat veszik figyelembe, hanem fontos az adott gyógyszer életminőségre, annak javítására gyakorolt hatása is [11-12].



*1.Ábra:* CF-ben szenvedők átlag életkorának alakulása a 80-as évektől napjainkig.  
*Forrás:* [www.cff.org](http://www.cff.org)

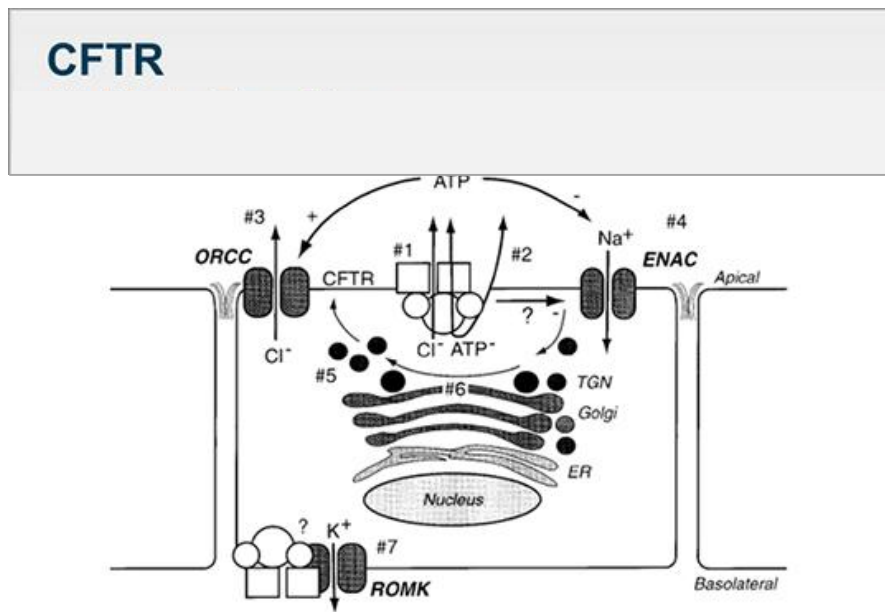
Témaválasztásom aktualitását az adja, hogy míg a nyugati világ országaiban (Amerikai Egyesült Államok-USA, Nyugat-Európa) a gyógyszerkutatás fejlődésével a betegek életkora az egészséges felnőttek átlag életkorához közelít, addig egyre kifejezettebb Kelet-Európa, ezzel együtt Magyarország lemaradása a nyugati típusú CF ellátáshoz képest. Hazánkban még ma is döntően a gyermekeket érintő krónikus betegségnek számít CF (54,4%), bár növekszik az évente felnőtt ellátásba átadott betegek száma (n=27) [13].

Fontos azonosítani, hogy mik a fő hiányosságai a hazai CF ellátásnak, mely pontokon lehetne javítani a gondozás színvonalát. Felmerül a kérdés, hogy a gondozásbeli különbségek hogyan befolyásolják a magyar CF-esek életminőségét, más európai ország CF-esének életminőségéhez képest, vagy egy az országunkban is jól szervezett, nyugat-európai színvonalú ellátásban részesülő betegpopuláció, a gyermekkori asztmások életminőségéhez képest. Mindezen kérdésekre próbálok értekezésemben választ keresni.

## 2.1. A kutatás szakirodalmi háttere

### 2.1.1. Cisztás fibrózis

A betegség hátterében a 7-es kromoszóma hosszú karján (7q31-es régió) található CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) gén mutációja áll, mely a CFTR fehérjét kódolja, ami anion csatornaként (klorid és bikarbonát) funkcionál (2. Ábra).



2.Ábra: CFTR csatorna hibás működése CF-ben. Forrás: Scwiebert EM és mtsai publikációja nyomán [14]. Jelmagyarázat: ENAC-epitheliális nátrium csatorna, ORCC-külső egyirányú Cl<sup>-</sup> csatorna, PKA-cAMP-függő protein kináz, ROMK-renális külső medulláris kálium csatorna, TGN-transz-Golgi hálózat, Nucleus-sejtmag.




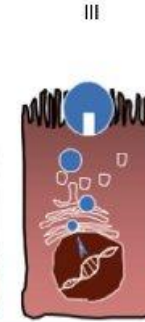
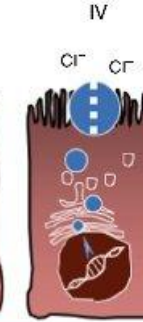
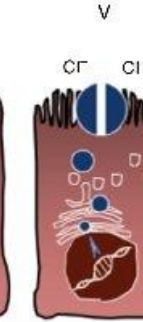
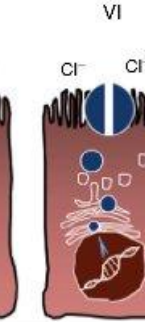
#### 2.1.1.1. CF pathomechanizmusa

Napjainkban a Cisztás Fibrózis Mutációs Adatbázis eredményei alapján közel kétezer (1978-2014.09.26-án) CFTR gént érintő mutációt írtak le, azonban számuk folyamatosan növekszik [15]. A CFTR génmutációk típusait hat csoportba sorolták, melyeket a 3. Ábra foglalja össze.

A CFTR gén mutációja következtében sérül az anion csatornaként funkcionáló CFTR fehérje működése. Ez a fehérje a mirigyek kivezetőcsövének hámjában helyezkedik el. Egy hat transzmembrán régióból álló G fehérjén keresztül érkező jel hatására a ciklikus

AMP (cAMP) szintje megemelkedik, ez aktiválja a protein kináz A fehérjét (PKA), mely foszforilálja és így nyitott állapotba hozza a dimer CFTR csatornát.

### Mutációk osztályozása

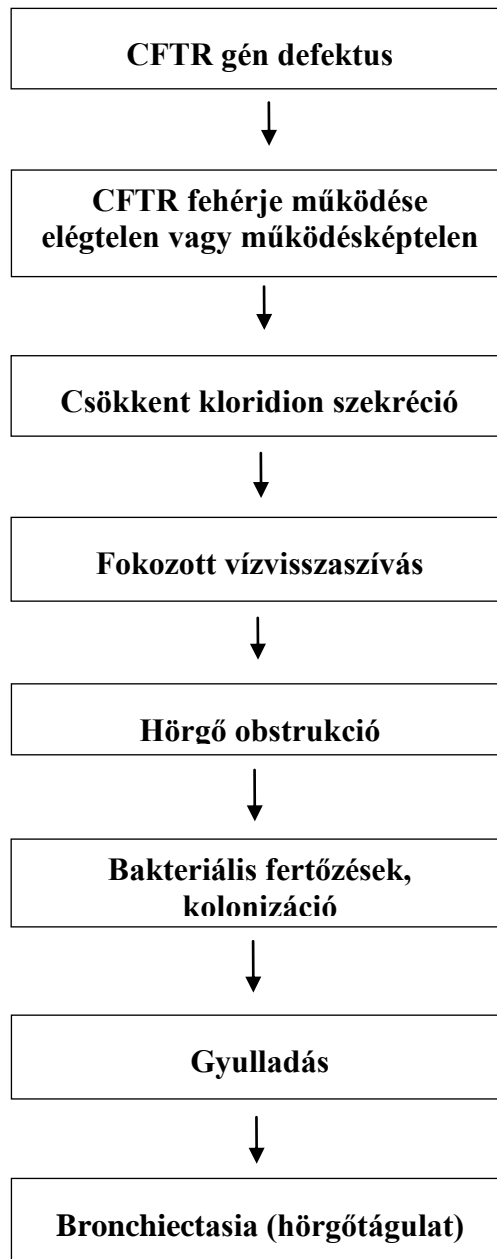
	Normal	I	II	III	IV	V	VI
							
Molekuláris hiba		Nincs szintézis	Szállítás zavara	Reguláció zavara	Vezetési zavar	Csökkent szintézis	Csökkent stabilitás
Működési zavar		Hiányzik a fehérje	Csomagolási defektus	Csatornanyitási defektus	Iontranszport defektus	Csökkent fehérjeszintézis	Csökkent feh. stabilitás
Példák		Gly542X Trp128X Arg553X 621+1G→T	Phe508del Asn1303Lys Ile507del Arg560Thr	Gly551Asp Gly178Arg Gly551Ser Ser549Asn	Arg117His Arg347Pro Arg117Cys Arg334Trp	3849+10kbC→T 2789+5G→A 3120+1G→A 5T	4326delTC Gln1412X 4279insA

3.Ábra: CFTR gén mutációk osztályozása. Forrás: Scriver és mtsai [16]

Normális esetben a CFTR csatornán keresztül kloridionok távoznak a mirigy lumenébe, melyet ugyanolyan mennyiségben víz és nátriumion követ. Így a nyák elnyeri végső viszkozitását.

A betegségben viszont a jeltől megfelelően eljut a rendszer a PKA aktiválásáig, de - a mutáció típusától függően - hiányzik a CFTR fehérje, így nem jut ki kloridion, nátriumion és víz, azaz a nyák besűrűsödik. Az összes olyan szervben, ahol megtalálható CFTR fehérje, ugyanez a folyamat megy végbe, a sűrű nyák elzárja az érintett szervek mirigy kivezetőcsövét, obstrukció alakul ki, mely végül a parenchyma fibrotikus-cisztikus elfajulásához vezet (4. Ábra). [1,17-19].

A leggyakrabban érintett szervek közé tartozik a tüdő, a gastrointestinalis, hepatobiliaris, reproduktív traktus és a verejtékmirigyek [20].



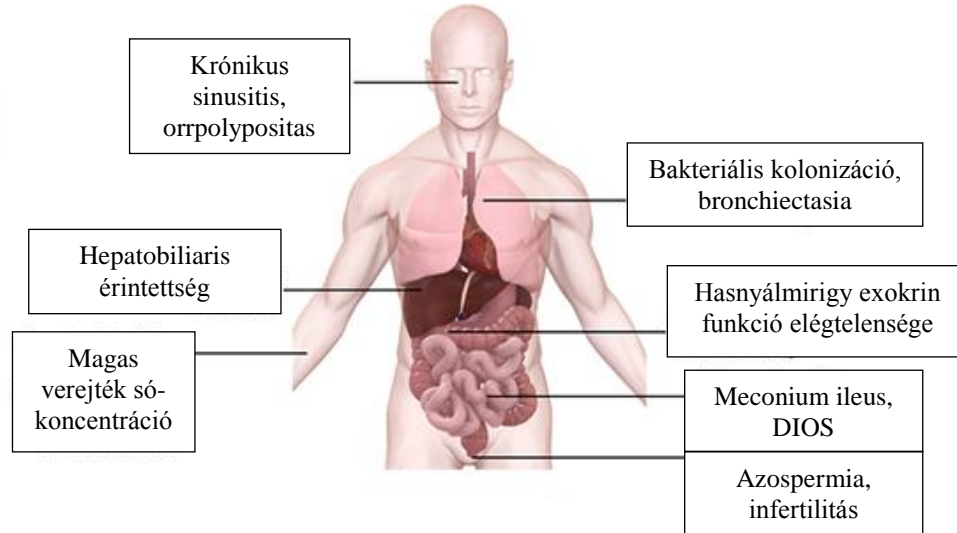
4.Ábra: A CFTR géndefektus következtében kialakuló tüdőelváltozás sematikus ábrája.

#### 2.1.1.2. CF tünettana

A genetikai betegség által érintett szerveket és azok megbetegedéseit az 5. Ábra foglalja össze.



## CF TÜNETEI



5.Ábra: Jellegzetes tünetek cisztás fibrózisban. Forrás: Knowles MR, Durie PR [21]

### Légzőszervi tünetek

CF-ben a betegség progresszióját a tüdőfolyamat határozza meg. A betegek közel 90%-ának vannak légúti tünetei. A tüdőben kialakuló fibrotikus-cisztikus elfajulás sematikus ábráját a 4. Ábra mutatja be.

A tüdőben termelődő sűrű, tapadós váladék ideális táptalajt jelent a jellegzetes baktériumok (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*) megtelepedéséhez. A tüdő állapotának romlását, ezen **baktériumok kolonizációja** segíti elő, melyek közül kiemelt szerepe van a mucoid fenotípusú *Pseudomonas aeruginosa* (PA) kórokozónak. Ez a szaprofita, Gram-negatív baktérium, egészséges immunrendszerűekre veszélytelen kórokozó, azonban a rosszul szellőző CF-es hörgőrendszerben megtelepedve, gyulladós folyamatot, exacerbációt és hosszú távon a tüdő destruktív átépülését okozza. A leggyakrabban előforduló tünet a kínzó, olykor görcsös produktív, köpetürítéssel járó **köhögés**, **nehézlégzés**, emelkedett légzésszám és a csökkent oxigénszaturáció. A krónikus hypoxia jeleként **óraüvegkөрmök**, a csontos mellkasfal kötőszöveti átalakulásának következményeképpen **hordó alakú mellkas** alakul ki. Eltérő lehet a légúti tünetek manifesztációja csecsemőkorban és serdülőknél.

Csecsemőkorban gyakran a kezdeti enyhe pulmonalis eltérések még nem eredményeznek légúti tünetet, később pedig nehezen tanulják meg a megfelelő köpetürítési technikákat, gyakran köpetüket lenyelik, kisdedeknél előfordulhat - exacerbáció kapcsán - hogy olyannyira felszaporodik a légúti váladék mennyisége, hogy az hányást eredményez, másoknál sípoló légzéssel járó obstruktív bronchitishez hasonló epizódok jelentkezhetnek. A tartós hypoxia miatt gyakran fáradékonyak a betegek és ilyenkor csökken a fizikai teljesítőképességük is. A tüdőben zajló gyulladással járó folyamat eredményeként **bronchiectasia** (hörgőtágulat), bronchialis artéria érintettsége esetén **vérköpés** (haemoptoe), **atelectasia** alakulhat ki. A tüdőparenchyma gyulladással járó folyamata és pusztulása miatt subpleuralis bullák (levegővel telt hólyagok) jelenhetnek meg, amelyek súlyos szövődéshez, **pneumothorax** (légmell) kialakulásához vezetnek. Végül a megnövekedett jobb szívfélterhelés miatt, jobb kamra hypertrophia, **cor pulmonale** alakul ki. A végstádiumba került betegek, a tüdő légzőfelületének drasztikus csökkenése miatt tartós oxigénkezelésre szorulnak, hosszabb távú túlélést a tüdőtranszplantáció jelenthet számukra. A halál leggyakrabban a tüdő működésének elégtelensége, cardio-pulmonalis decompensatio miatt következik be.

A génmutáció következtében gyakran felső légúti panaszok, így **otitis media**, **sinusitis** és **oropolyposis** is előfordulhat, melyek részletesen a 2.1.1.7. *Szövődés CF-ben* fejezetben kerülnek tárgyalásra.

### **Emésztőrendszeri tünetek**

Az emésztőrendszeri tünetek a pancreas exokrin mirigyműködésének elégtelensége miatt alakulnak ki. Becslések szerint, megszületéskor a CF-es újszülöttek 90%-ában nem működik megfelelően a hasnyálmirigy külső elválasztású szigetecsoportja, mely 1-2 éves korra vezet teljes funkcióvesztéshez [22-28]. A génmutáció következtében, a pancreasban található CFTR fehérje defektusa miatt, szintén sűrű váladék termelődik, mely obstrukcióhoz vezet és megakadályozza az emésztőenzimek (amiláz, lipáz) kijutását a vékonybélbe, így a zsírtartalmú ételek és a bennük oldódó vitaminok nem szívódnak fel. Elsődleges tünet a **zsírszéklelet** (steatorrhea), a **malnutrició**, csecsemőkorban a **híg, gyakori, búzós székleletürítés**, vontatott súlyfejlődés hívja fel leggyakrabban a figyelmet a betegségre. A vitaminok elégtelen felszívódása miatt **hiányállapotok** alakulhatnak ki. A tápanyagok nem megfelelő felszívódása miatt

**hypoproteinaemia, hypalbuminaemia** és ennek következtében **oedema** alakulhat ki. Gyakori csecsemőkorban a **perzisztáló anaemia**. A hasnyálmirigy szerkezete az évek során átépül, a pangó váladék miatt teljes destrukció következik be a külső elválasztású mirigyekben és cystosus üregekké alakulnak át, melyeket fibroticus kötegek vesznek körül, a betegség innen kapta az elnevezését. A gyakori **hasmenések** következtében **végbélelőesés** (rectum prolapsus) a betegek 20%-ában fordul elő [29]. Az újszülöttek 10-20%-ában **meconium ileus** (újszülöttkori bélelzáródás) vagy **elhúzódó sárgaság** (icterus) lehet kórjelző. Emellett a mutáció típusától függően, a betegek 20-30%-ában epeúti érintettség, **besűrűsödött epe** (cholestasis), **epekövek** és az obstrukció eredményeképpen **fokális, biliaris cirrhosis** alakulhat ki. **Zsírmáj** (steatosis hepatis) a betegek 35-70%-ban jelentkezik [30-31]. A **májcirrhosis, portális hypertensio** következtében májtranszplantációra kerülő CF-es betegek száma alacsony, az Európai Májtranszplantációs Regiszter adatai szerint 1997-2001 között összesen 32 betegnél történt májátültetés CF miatt, 15 májtranszplantációs és 62 CF centrum adatai alapján [32-33]. Az életkor előrehaladtával **distalis intestinalis obstrukciós szindróma** (DIOS) fordulhat elő, melynek mechanizmusát leginkább a meconium ileushoz hasonlítják. Ilyenkor a nem megfelelő táplálás és hasnyálmirigy enzimpótlás következtében a bélrendszerben a bélsár széklettrögöket képez, mely elzáródást idéz elő az alsóbb bélszakaszokon, ezáltal görcsös hasi fájdalmat, obstipatiót (székrekedés), hányingert esetleg hányást okozva. **Gastrooesophagealis reflux (GOR)** és **coeliakia** halmozott előfordulása a 2.1.1.7. *Szövődmények CF-ben* fejezetben kerül részletezésre.

Gyakori probléma CF-eseknél az **étvágytalanság**, mely több komponensből épül fel. Egyfelől a felszaporodott légúti váladék, a krónikus gyulladással járó folyamat okozza, másfelől a refluxos, emésztőrendszeri panaszok állhatnak a háttérben.

### **Ioneltérések**

A CFTR gén mutáció következtében, csökkent a verejtékezési képesség ezeknél a betegeknél és jellegzetesen magas a verejték sókoncentrációja, amit a diagnosztikában ki is használunk. Jellegzetes a betegek sós ízű bőre. Csecsemő- és kisdedkorban ún. *sóvesztő szindróma* alakulhat ki. A csatornafunkció elégtelensége miatt **hyponatraemia, hypokalaemia, metabolikus alkalosis** alakulhat ki. Súlyos esetben szívritmuszavart (bradycardia) és sokkos állapotot előidézve.

### **Endokrinológiai és reprodukzív érintettség**

Az életkor előrehaladtával, a pancreas kötőszövetes elfajulása, nemcsak a hasnyálmirigy exokrin, hanem idővel az endokrin mirigyállományának pusztulásához is vezet, következményes cisztás fibrózis-hoz kapcsolódó **diabetes mellitus** (CFRDM-Cystic Fibrosis-Related Diabetes Mellitus) kialakulását előidézve (bővebben a 2.1.1.7. *Szövődmények CF-ben* fejezetben).

Fiúkban a vas deferens-ben található CFTR csatorna elégtelen működése, tapadós, sűrű váladék termelődéséhez, elzáródáshoz és következményes **azospermiához**, ezáltal **infertilitáshoz** vezet.

Lányokban késői szekunder **amenorrhea** az alultápláltság következtében alakul ki.

A **pubertas tarda** (késői pubertás), az elégtelen táplálékfelszívódás miatt kialakult endokrinológiai funkcióra gyakorolt gátlás következtében jön létre.

#### **2.1.1.3. CF diagnosztikája**

CF diagnosztizálásának három fő pillére van: az **újszülöttkori szűrés**, mely a nyugati országokban évtizedek óta bevett szokásnak minősül, azonban hazánkban jelenleg nem elérhető; azoknál a családoknál, akiknek született már CF-es gyermekük a **prenatális szűrés** és a hazánkban is elérhető **verejték- és genetikai vizsgálat** [34-39]. A diagnosztikai vizsgálatok részletezését a 1. Táblázat mutatja be.

1. Táblázat: CF diagnosztikai eljárások összefoglalása.

<b>Módszer</b>	<b>Leírás</b>	<b>Mintavétel időpontja</b>	<b>Mintavétel helye</b>	<b>Magyarországi elérhetőség</b>
<b><i>Antenatális diagnózis</i></b>	Chorionboholy biopszia Amniocentesis Pre-implantációs dg, in vitro fertilisatio során	9-11. terhességi hét 15. terhességi hét	Chorionboholy Amnion	IGEN  IGEN IGEN
<b><i>Újszülöttkori szűrés</i></b>	Immuno-reaktív tripszinogén (IRT) Pancreatitis-associated protein (PAP)	1-5. életnap  IRT-vel kombinációban 1-5. életnap [36]	Sarokból kapilláris vér	NEM  NEM
<b><i>Verejtékteszt</i></b>	Kloridion	Ha felmerül a	Pilocarpin	NEM

	koncentráció $\geq$ 60 mmol/l  Vezetőképesség (nem evidencia) $\geq$ 90 mmol/l	diagnózis vagy újszülöttkori szűrés pozitívítása esetén	iontophoresis segítségével alkar palmaris felszínén	IGEN
<b>Genetikai vizsgálat</b>	A leggyakoribb mutációkra (~30-50)	Ha felmerül a diagnózis, pozitív verejték eredmény esetén	Vérvizsgálat	IGEN
<b>Orr-nyálkahártya potenciálkülönbség mérés</b>	Nem rutinszerű	Ellentmondásos verejték és/vagy genetikai vizsgálat esetén, klinikai vizsgálatokban	Orr-nyálkahártya	NEM

#### 2.1.1.4. Súlyossági állapot, követés

A progresszió megítélése történhet a klinikai kép alapján és eszközös vizsgálatok segítségével.

*Klinikai kép alapján:*

1958-ban *Shwachman és Kulczycki* dolgozott ki egy általános aktivitás (állóképesség, iskolalátogatás), fizikális vizsgálat (légzésszám, vérnyomás, szívfrekvencia, légzési segédizmok használata, óraüvegköröm), tápláltsági állapot (testsúly, testhossz, széklet, izomtónus) és mellkas röntgen vizsgálati (bronchovascularis rajzolat, bronchiectasia, atelectasia) eredményen alapuló 0-100-ig értékelhető pontszám-rendszert, ahol mind a négy területre 5-10-15-20-25 pont adható a beteg állapotától függően. Ez alapján kiváló (86-100), jó (71-85), enyhe (56-70), közepes (41-55) és súlyos ( $\leq$ 40) állapotba sorolhatók a betegek [40-41].

Éjszakai légzésszám mérése, testsúly és testhossz követése, oxigénszaturáció monitorozása is fontos része a gondozásnak.

Leeds-kritérium:

*Pseudomonas aeruginosa* (PA) fertőzöttségi stádium beosztására alkalmazott besorolási rendszer [42-43].

- *Soha*: PA még nem volt kimutatható a beteg légúti váladékából.

- *PA-mentes*: Az elmúlt egy évben PA nem tenyésztett ki a beteg légúti váladékából, de korábban már igen.
- *Intermittáló*: Az elmúlt egy évben leadott légúti váladékminták kevesebb, mint 50%-ából tenyésztett ki PA.
- *Krónikus/Kolonizált*: Az elmúlt egy évben leadott légúti váladékminták 50%-ából vagy még annál is többől tenyésztett ki PA.

#### *Eszközös vizsgálatok:*

A progresszió megítélésére elsősorban a tüdőfunkciót értékelik légzésfunkciós vizsgálattal (FVC-erőltetett vitálkapacitás, FEV<sub>1</sub>-erőltetett kilégzés első másodperce alatt kilégzett térfogat) és a strukturális elváltozások felmérése céljából, képalkotó diagnosztikát alkalmaznak. A képalkotó vizsgálatok közül **mellkas röntgen**, kooperáció nélkül is elvégezhető csecsemőkortól, évente a progresszió felmérésére alkalmas módszer [44-45]. A radiológiai kép értékelésére számos pontrendszert dolgoztak ki, köztük létezik hazai készítésű is (*Lombay-Sólyom* 1984) [4,20]. A bronchiectasia súlyosságának megbecslésére jóval érzékenyebb, de nagyobb sugárterhelést jelentő eljárás a mellkas **High-Resolution Computed Tomography (HRCT)** vizsgálat. Mivel a HRCT kooperációt igényel (mozdulatlanság), rutinszerűen 5-6 éves kor felett végzik először, amikor már nem igényel altatást a gyermek a vizsgálathoz. Általánosságban 2 évente, váratlan légúti szövödmény (ptx-pneumothorax, terápiarezisztens nehézlégzés) esetén akutan elvégzendő vizsgálat.

A tüdő funkcionális állapotának megítélésére és követésére alkalmas módszer a spirometriai vizsgálat. **Légzésfunkció** során információ nyerhető a tüdő vitálkapacitásáról (FVC), a légúti obstrukció (FEV<sub>1</sub>, PEF-kilégzési csúcsáramlás) és a kislégúti obstrukció mértékéről (FEF<sub>25-75%</sub>-a FVC 25-75%-a közé eső kilégzés alatti áramlásérték), mindezek mellett a nyomás-térfogat görbe elemzésével következtethetünk a légzészavar típusára (restriktív, obstruktív, kevert). A vizsgálat fő korlátozottsága, hogy megfelelő kooperációt és jól elsajátított technikát igényel a beteg részéről, másfelől CF-es betegek esetében az eszköz speciális dezinficiálást, a higiéniai szabályok szigorú betartását igényli, a keresztfertőzések elkerülése végett [46-48]. Hosszú távon informatív a tüdőben zajló progresszív folyamat ütemét illetően és fontos

eszköz a tüdőtranszplantáció optimális időpontjának megválasztásához ( $FEV_1 < 30\%$  vagy gyors progresszió) [49].

Elsősorban a hepatobiliaris rendszer állapotának ellenőrzésére, a kis megterhelést és gyakorlatilag kooperációt nem igénylő hasi ultrahang vizsgálatot használják.

#### 2.1.1.5. Exacerbáció

A CF-ben jelentkező légúti exacerbáció tünetei [50-54]:

- Köhögés
- Megváltozott minőségű és mennyiségű köpet (térfogat, szín, állag)
- Véres köpet
- Fokozódó nehézlégzés
- Mellkasi fájdalom
- Gyengeségérzet, letargia
- Láz  $> 38^\circ\text{C}$
- Étvágytalanság, súlyvesztés
- FVC vagy  $FEV_1 > 10\%$ -os csökkenése az előző légzésfunkcióhoz képest
- Tüdő hallgatósági leletében nedves szörtyzörejek megjelenése vagy felszaporodása

#### 2.1.1.6. CF kezelése

##### Inhalatív terápia:

➤ Váladékoldás céljából **hipertóniás (7%) sóoldat** inhalálása javasolt 6 éves kor felett, mely ozmotikus tulajdonságánál fogva segíti elő a köpetürítést [55-56]. A hipertóniás sóoldatos inhalációt fokozatosan kell felépíteni, mivel bronchoconstrictiót okozhat, ez esetben az inhalációt megelőzően inhalatív hörgőtágító (salbutamol) belégzése javasolt [50,57-59]. Alkalmazása közvetlenül a mellkasi fizioterápia előtt szükséges. 6 éves kor alatt **izotóniás (0,9%) sóoldat** használatára van evidencia, mely nem okoz bronchoconstrictiót, de nedvesíti a légutakat és fokozza a mucociliaris clearance-t, ezzel elősegítve a váladékürítést [60]. Az ozmotikus hatása miatt hasonló mechanizmusú **mannitol** szárazpor inhalátor is elérhető egyes országokban [61-64].

➤ Rekombináns DNáz (dornase alpha): **Dornase alpha** egy szintetikus enzim, mely a neutrophil granulocyták DNS-ét hasítja, ezáltal csökkenti a köpet viszkozitását és elősegíti annak kiürítését. Tanulmányok átlagosan 5-8 %-os FEV<sub>1</sub> javulást várnak használatától, de egyes publikációk 20%-os javulásról is beszámoltak [65-66]. Használata 6 éves kortól ajánlott, azoknál a betegeknél, akiknek a FEV<sub>1</sub><85%, nehezen tudnak köpetet üríteni, de az tünetet okoz és perzisztáló nehézlégzésük van. Alkalmazása a délutáni órákban egy órával a mellkasi fizioterápia előtt javasolt.

➤ Amennyiben *Pseudomonas aeruginosa* akut fertőzése vagy kolonizációja áll fenn, inhalatív antibiotikum kezelésben részesítik a beteget. Míg az európai ajánlásokban első helyen az **inhalatív colistimethate** (colomycin) szerepel [44,50,67], USA-ban első választandó inhalatív antibiotikum, a **tobramycin** és **aztreonam lysine** (A evidencia) [60]. Ez utóbbiak használata 6 éves kortól javasolt, bár az USA-ban már 2 éves kortól ajánlják a tobramycin inhalálást [45]. A magyar és a legfrissebb európai CF terápia útmutató nem tesz különbséget, elsővonalon tobramycint vagy colistimethate-ot javasol [20,44]. Az inhalatív antibiotikumokat a korábban hipertóniás sóoldatos inhalálást, majd mellkasi fizioterápiát követő váladékürítést követően javasolt alkalmazni.

*Az inhaláció sorrendje:* Fontos betartani az inhalációk megfelelő sorrendjét (hipertóniás sóoldatos inhaláció-mellkasi fizioterápia- inhalatív antibiotikum), hogy az inhalatív antibiotikum, amennyire lehetséges „váladékmentes” hörgőrendszerbe jusson. Ellenkező esetben a nagy mennyiségű, sűrű, tapadós nyákrétegen az antibiotikum nem tud átdiffundálni és eljutni a hatás helyére. Emellett PA biofilmképző képessége miatt jelentős kihívást jelent a kutatók számára a megfelelő gyógyszerformák kifejlesztése [68].

#### Orális kezelés:

➤ **Hasnyálmirigy enzimpótló kezelés (Pancreas Enzyme Replacement Therapy- PERT):** Az elégtelen hasnyálmirigy működésű betegeknél haladéktalanul meg kell kezdeni az enzimpótlást, a diagnózis felállításának kezdetétől. A pankreatin tartalmú kapszulák lipázt, amilázt és proteázt tartalmaznak, melyet sertés hasnyálmirigy szövetből állítanak elő. 10 000, 25 000 és 40 000 egységes kisserelés van forgalomban



Magyarországon. A gyógyszer lipáz tartalma határozza meg a kapszula egységét. Az adagolás legfelső határa 10 000 egység/kg/nap. Az enzimadagolást testtömegkilogrammonként és étkezésenként 1000 egységnyi lipázzal kell kezdeni 4 éven aluli gyermekek esetében, ill. 500 egységnyi lipázzal 4 éven felülieknél [69-71]. Amennyiben a gyermek súlyfejlődése az enzimpótlás ellenére sem emelkedik, az adagolás felső határát abban az esetben sem javasolt túllépni, mert fibrotizáló colonopathia alakulhat ki [24,45]. Ilyen esetben a PERT dózisának határérték fölé emelése helyett, gastrooesophagealis reflux (GOR) irányába ajánlott vizsgáldni, annak igazolódása esetén savcsökkentő terápia beállítása indokolt. Amennyiben étvágytalanság miatt nem fejlődik a gyermek súlya vashiány vagy cinkhiány irányában ajánlott diagnosztikai beavatkozást elvégezni [45].

- **Májvédő gyógyszerek:** Hepatomegalia, emelkedett májenzim értékek esetében **ursodeoxycholsav kezelés** alkalmazása 10-15 mg/kg/nap dózisban javasolt [22,31,72-74].
- **Tartós orális azithromycin** terápia: Gyulladáscsökkentő hatása miatt szubdózisban heti háromszor 250 mg (< 40 kg) vagy 500 mg (>40kg) tabletta adagolása 6 éves kor felett javasolt infekciós státusztól függetlenül. Azithromycin csökkenti az IL-8 kiáramlást, csökkenti a neutrophil granulocyták számát és a köpet viszkozitását, csökkenti PA légúti adhézióját, lassítja a tüdőfibrózis kialakulását, emellett szinergista hatás mutatkozik a PA ellenes antibiotikumokkal [75-77].
- **Ivacaftor:** A G551D mutációt hordozók számára kifejlesztett CFTR potenciátor (CFTR klorid csatorna nyitási gyakoriságát fokozza). Ezeknél a típusú (III. osztály) mutációknál nem elég gyakran, vagy túl rövid ideig nyit a csatorna. A per os, napjában kétszer alkalmazott tabletta, 6 éves kor felett alkalmazható. Szignifikánsan javítja a légzésfunkciót, az életminőséget, csökkenti a verejték kloridion szintet és testsúlygyarapodást okoz [9,50,78]. Hazánkban ez a gyógyszer nem kapható, de - tudomásom szerint- ilyen típusú mutációval rendelkező beteg sincs országunkban.
- **Zsírban oldódó vitaminok:** A-,D-,E-vitamin és K-vitamin pótlása szükséges a hiányállapotok elkerülése miatt [22,79].

➤ **Táplálékkiegészítők:** CF-ben a napi energiabevitel 120-150%-a ajánlott [4,22,45]. A cél, hogy a tápanyag 40%-a zsír, 30%-a fehérje és 30%-a szénhidrát legyen. Amennyiben emellett sem gyarapszik a gyermek súlya, testtömegkilogramm és életkor szerint speciális tápszerek alkalmazása javasolt, melyekhez PERT adása is szükséges.

Amennyiben a táplálékkiegészítők, PERT megfelelő adagolása mellett sem gyarapszik a gyermek súlya és egyéb társbetegségek (GOR, cinkhiány) megléte is kizárható, akkor jön szóba a **nasogastricus (NG) szondán**, ennek sikertelensége esetén a **percutan endoscope-os gastrostomán (PEG)** keresztüli táplálás, speciális tápszerek segítségével.

**Mellkasi fizioterápiát** a betegeknek napjában többször az inhalációs kezelésekhez igazítva kell elvégezniük. A légút tisztító eljárások életkoronként változnak:

- csecsemő- és kisdedkor: intermittáló mellkas ütögetés (klopfolás) változtatott testhelyzetben, fújható játékok és PEP-maszk használata, asszisztált autogén drenázs (AD),
- 3-4 éves kortól: az előzőeken túl, aktív ciklusos légzési technika,
- 8 éves kortól: az előzőek kombinálása, még több mozgással, fizikai gyakorlattal,
- felnőttek: aktív ciklusos légzés, az autogén drenázs, a pozitív kilégzési nyomás és az oszcillációs pozitív kilégzési nyomás alkalmazása.

*Aktív kilégzési technikák:*

- Aktív ciklusos légzéstechnika: belégzési gyakorlatok, légzési kontroll, erőltetett kilégzés kombinálása.
- Pozitív kilégzési nyomás (PEP): ellenállással szemben, maszkon át végzett kilégzés.
- Oszcillációt biztosító eszközök (Flutter, kilégzést segítő pipa, KS-pipa): oszcilláló pozitív nyomás a kilégzés alatt.
- Autogén drenázs: fokozott kilégzési áramlás, változtatott tüdőterfogatok a váladék leválasztása, összegyűjtése és kiürítése érdekében.
- Posturális drenázs: a testhelyzettel és gravitációval segített váladékürítés.

**Pulmonális exacerbáció** kezelése: Az akut állapotromlások kezelése döntően a beteg mikrobiológiai státusza alapján történik. Fontos tudni, hogy PA kolonizált-e vagy akut

fertőzés áll fenn, ill. ha PA fertőzésmentes, akkor milyen légúti (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*) kórokozó jelenlétét sikerült igazolni korábban a beteg légúti váladékában és annak milyen az antibiotikum érzékenysége. Amennyiben PA első izolációja áll fenn 3 hét ciprofloxacinnal szájon át és 3 hónap colistimethate vagy protokolltól függően tobramycin inhaláció indokolt. Amennyiben erre a terápiára nincs javulás vagy már kiinduláskor jelentősen rossz állapotban van a beteg 10-14 nap intravénás kombinált antibiotikum kezelésben részesítik őket. Az elsőként választandó kombináció tobramycin+ceftazidim [20,50].

Amennyiben *Staphylococcus aureus* vagy *Haemophilus influenzae* nőtt ki a gyermek légúti váladékából, ha jó az általános állapota per os amoxicillin-clavulansav terápiában részesítendő 4 hétig. Terápiarezisztens állapotban vagy rossz állapotú gyermeknél 10-14 nap intravénás meropenem+tobramycin az elsőként választandó kombináció [20,44,50,67].

Átmeneti **oxigénkezelésre** azok a betegek szorulnak, akiknél akut exacerbáció esetén az oxigénszaturáció 92% alá esik. Tartós éjszakai oxigénkezelést igényelnek azok a betegek, akiknél tartósan 90% alatti oxigénszaturációt mérnek, ehhez otthoni pulzoxymeter használata javasolt.

Nem szabad megfeledkezni a betegek folyamatos **pszichés vezetéséről**, gyermekek esetében, különös tekintettel a szülőkre is. A betegség progresszív, gyógyíthatatlan jellege miatt, folyamatos lelki megterhelést jelent a betegeknek éppúgy, mint hozzátartozóik számára [41,80-83].

**Tüdőtranszplantáció** a végstádiumú betegek számára jelent megoldást, amennyiben a tüdő destrukciójának folyamata előrehaladott állapotba került. A tüdőátültetés indikációit és ellenjavallatait a M/1 melléklet foglalja össze [49].

#### **2.1.1.7. Szövődmények CF-ben**

➤ *CF-Related Diabetes Mellitus (CFRDM)*: A hasnyálmirigy endokrin szigetecsoportjának cisztikus-fibrotikus elfajulása miatt kezdetben csökken az inzulin szekréciója, majd teljesen kimerül. A klinikai gyakorlatban 12 éves kor felett évenként elvégzett orális glükóz tolerancia teszttel ellenőrizhető a betegek cukorháztartásának

működése. Kezdetben diétára szorulnak, majd a pancreas endokrin funkciójának teljes kimerülésével, subcutan inzulin terápiában részesülnek a betegek [84].

➤ Osteoporosis, osteopenia: A CF-es felnőttek közel 25%-ában fordul elő osteoporosis [100]. Kialakulásában szerepet játszhat a csökkent fizikai aktivitás, a kortikoszteroid kezelés, a malabsorptio és a krónikus légúti infekció. 12 éves kor felett, kétévente csont densitometria, csontanyagcsere-vizsgálat elvégzése javasolt [20,85]. Megfelelő tápanyagbevitellel, kalcium és D-vitaminpótlással kialakulása megelőzhető [20].

➤ Pneumothorax (ptx): Általában végstádiumú betegeknél jelentkezik, akiknél a tüdőfolyamat progressziója jelentős. CF-ben a tüdőfolyamat előrehaladtával és a tüdőparenchyma pusztulásával subpleuralis bullák alakulhatnak ki, melyek levegővel telt „hólyagoknak” felelnek meg. Leggyakrabban a tüdőcsúcsban helyezkednek el, de előfordulhatnak más lokalizációban is. Ezek megrepedhetnek és csúcsi, súlyosabb esetben köpeny ptx-et okozhatnak. Ennek tünetei: hirtelen fellépő mellkasi szűró jellegű fájdalom, nehézlégzés, megnövekedett oxigénigény. Terápiája: kisebb, mint 2 cm-es ptx, mediastinum dislocatiót és vérgáz-eltérést nem okozó ptx esetén konzervatív terápia (oxigén és pihenés), nagyobbak (>2 cm) esetében mellkas csövezés, annak sikerterelensége, levegőszökés fennállása esetén videó-asszisztált thoracoscope-os (VATS) bullectomia, súlyosabb esetben lobectomy végzendő, thoracotomiás feltárásból [20,50,86]. Sclerotisatio céljából pleurodesis elvégzése nem javasolt, mert a tüdőtranszplantáció abszolút kontraindikációját jelenti (lásd M/1 Melléklet). Ptx fennállása és kezelése alatt fel kell függeszteni az aktív mellkasi fizioterápiát és légzésfunkció elvégzése is tilos. Prevenció céljából intravénás antibiotikum terápia megkezdése és fájdalomcsillapítás szükséges [20].

➤ Haemoptoe: Szintén a tüdőparenchyma pusztulásának következményeként alakul ki, kis mennyiségű általában vércsíkos köpet akut exacerbáció tünete lehet (lásd 23. oldal, 2.1.1.5. Exacerbáció című fejezetnél). Amennyiben fennáll az arteria bronchialis érintettsége, masszív haemoptoe (>250 ml/nap) alakulhat ki. Tünetei: véres köpet, súlyos esetben anaemia. Terápiája: kezdetben konzervatív, gyógyszeres kezelés (ágynyugalom, K-vitamin, friss fagyasztott plazma, intravénás vasopressin, vérpótlás, antibiotikum, etamsylate, tranexamsav). Masszív vérköpés esetén az artéria

sclerotizációja jön szóba. Végző esetben lobectomy. Fontos nem összetéveszteni, a gyakran allergiás bronchopulmonalis aspergillosis tünetével, mely barnára színezi a köpetet. Porta-cath viselése esetén tüdőembóliára is gondolni kell [20,50].

➤ Cor pulmonale: A krónikus tüdőbetegség, tartós jobb szívfél terheléshez, ennek következtében jobb kamra hypertrophiához, tricuspidalis billentyű elégtelenséghez, pulmonális hypertonia kialakulásához vezet, mely végül cor pulmonale, kardialis dekompenzációt okoz. Monitorozására kardiológiai kontroll 1-2 évente szükséges.

➤ Orrpolypositas: Az orrpolyp, az orrnyálkahártya és orrmelléküregek nyálkahártyájának jóindulatú hypertrophiája, mely krónikus gyulladásos alapon alakul ki, nem kizárólag CF-ben. A CF-es betegek 80%-ában fordul elő és nagy gyakorisággal recidiválnak [87]. Leggyakrabban tünetmentes és csak rutin fül-orr-gégészeti vizsgálat, alacsony sugárdózisú arckoponya CT vizsgálat során derül fény a betegségre. Orrdugulás, krónikus orrfolyás, obstruktív alvási apnoe, szaglászvesztés, krónikus fejfájás lehetnek a tünetei. A konzervatív terápiában szteroid tartalmú orrspray-vel lehet próbálkozni, de az esetek 60-90%-ában sebészi beavatkozás (FESS-Functional Endoscope Sinus Surgery) jelenti a végső megoldást [85].

➤ Gastrooesophagealis reflux (GOR): Gyakran fordul elő CF-ben (35-81%), pontos pathomechanizmusa nem ismert, de feltételezhető, hogy funkcionális probléma miatt alakul ki [88]. A legvalószínűbb ok, a nyelőcső alsó sphincterének relaxációja, de elhúzódo gyomorürüléssel, a nyelőcső perisztaltikájának elhúzódo időtartamával és a krónikus köhögés miatti intraabdominális nyomás megnövekedésével is magyarázzák kialakulását. Emellett bizonyos gyógyszerek, így alfa-adrenerg szerek, étrendi szokások (magas zsírtartalmú ételek), a mellkasi fizioterápia során alkalmazott posturalis drenázs is a kiváltó okok közé tartozhat. Kínzó köhögés, hányás, étvágytalanság, rossz szájszag, maró érzés a nyelőcsőben, aspirációs pneumonia, végző esetben nyelőcső vérzés lehet a tünete. Mivel a GOR komoly pulmonális komplikációkat okozhat szükséges minél korábbi diagnosztizálása és terápiájának megkezdése. Kezelésében protonpumpa gátlók, hisztamin-2 típusú receptor blokkolók és prokinetikus szerek alkalmazása ismert. Ha a konzervatív terápia nem célravezető, Nissen-féle fundoplikáció elvégzése szükséges még a tüdőtranszplantáció előtt [89].

➤ *Coeliakia*: CF-es betegek körében a coeliakia gyakoribb előfordulását figyelték meg a normál populációhoz képest. Mivel mindkét betegség malabsorptiót okoz, nehéz a felismerése. Rutin szűrésére a CF-es populációban nincs evidencia, de amennyiben a malabsorptio tünetei a megfelelő PERT kezelés mellett sem javulnak, megfontolandó az ez irányú vizsgálat elvégzése. Vérből anti-endomysium ellenes antitest vizsgálat emelkedett szintje esetén, duodenum biopsziával igazolható a betegség és életen át tartó gluténmentes étrend betartása indokolt [90-91].

#### **2.1.1.8. CF ellátás ma Magyarországon**

A Magyarországon elérhető diagnosztikus és terápiás lehetőségeket a 2014-ben megjelent Európai CF Egyesület ajánlásához hasonlítottam [44].

Az egyesület 2014-es ajánlása alapján evidencia az **újszülöttkori szűrés** azokban a populációkban, ahol CF gyakorisága meghaladja az 1:7000 születési gyakoriságot. Ahogy az a korábbi fejezetben részletezésre került, hazánkban 1:3500-4000 arányban születik évente CF-ben szenvedő gyermek, így ajánlott volna a szűrés, amely 2014-ig nem került bevezetésre. Kitekintésként érdemes megemlíteni, hogy Európában és azon kívül, mely országokban használják CF szűrést a nemzeti újszülöttkori szűrőprogram részeként. Olaszországban a 80-as évek óta zajlik szűrés [92-93], Franciaországban, Ausztriában és Belgiumban 1988-ban kezdték el, míg az Egyesült Királyságban 2004 óta országos szintű a szűrővizsgálat. Kelet-Európában Lengyelországban 1999-ben indították el a pilot-vizsgálatot és 2009-ben terjesztették ki teljes populációra a szűrést [94]. Európán kívüli országokban, így Ausztráliában 1981 óta, Brazília egyes tartományaiban 2000 óta zajlik szűrés a nemzeti program keretén belül. Az Egyesült Államokban a mai napig sem országos szintű a szűrővizsgálat [36,95]. A szomszédos országok közül Csehországban 2009-ben kezdődött pilot study a megfelelő szűrési stratégia és a referencia-értékek megállapítása céljából [96]. Teljes populációt érintő szűrést Szlovákiában 2009-ben vezették be [97]. Oroszországban 2007 óta végeznek CF újszülöttkori szűrést [98]. Horvátországban, Németországban és Ukrajnában jelenleg sincs újszülöttkori szűrés CF-re.

A CF újszülöttkori szűrés jelentősége abban áll, hogy hamarabb kerül a kórkép felismerésre, mintha a tünetek alapján későbbi életkorban diagnosztizálnák. A korai diagnózissal és az idejében megkezdett terápiával megelőzhető a tüdő állapotának korai

romlása és késleltethető a kórokozókkal történő kolonizációja, emellett a tüdőkapacitás szempontjából is fontos, megfelelő tápláltsági állapot és normál ütemű növekedés biztosítható [99].

Elvben, az újszülöttkori szűréssel felfedezett betegeknek a 35-58. életnapon jelentkezniük kell a kijelölt **CF centrumban**, a CF specialistánál [44]. Magyarországon is van törekvés a centralizált ellátás kialakítására, elvben az intravénás antibiotikum terápiának a finanszírozását CF-ben csak a kijelölt ellátóhelyek kaphatják meg E84.0 (cisztás fibrózis) diagnózis alapján [100]. Azonban hazánkban ezek az ellátóhelyek nem felelnek meg a nyugat-európai színvonalú CF centrumoknak. Alapvető feltétel, hogy nem egy általános gyermekgyógyászati vagy gyermek-tüdőgyógyászati osztályon kezeljék a CF-es betegeket, hanem különálló CF részlegen, ahol csak az ilyen típusú páciensekkel foglalkoznak. Példának okáért a milánói CF centrum járóbeteg részlege, teljesen elkülönített az összes többi szakrendeléstől. Egy külön folyosón, külön bejáratral rendelkezik a CF centrum, külön recepcióval, különálló mellékhelységgel, vizsgálókkal, a pszichológus, a dietetikus és a szociális munkás szobájával. A fizioterápia és a légzésfunkció egy szintén elkülönített részlegben található (Személyes tapasztalat tanulmányút kapcsán 2013-ban). Ma Magyarországon ilyen típusú önálló részlegként működő CF centrum nem létezik. Az infekció kontroll és a hatékonyabb team-munka érdekében javasolt volna ilyen, az Európai CF Egyesület ajánlásának megfelelő centrum kialakítása [98-102]. Az egyesület ajánlása alapján CF centrumnak nevezhetőek azok a központok, ahol legalább 50 CF-es beteget gondoznak, elérhetőek a CF specialista orvosok, nővérek, dietetikusok, gyógytornászok, gyógyszerészek, pszichológusok, mikrobiológusok, nem is beszélve a konzíliumot adó egyéb szakterületek jelenlétéről (gasztroenterológus, fül-orr-gégész, hepatológus, endokrinológus, sebész, nőgyógyász, reumatológus, urológus, infektológus, szemész és nefrológus). A követelményeknek megfelelő centrum rendelkezik olyan radiológiai osztállyal, ahol CT vizsgálat elvégzésére van lehetőség. Adott egy olyan laboratórium, ahol verejtékvizsgálat és CFTR génmutáció analízis elvégzése lehetséges. Rendelkezésre áll megfelelő felszereltségű légzésfunkciós laboratórium, arteria bronchialis embolizációjában jártas szakember, PEG és nasogastricus szonda behelyezésében jártas szakorvos. Hozzáférhető az aktuális és érvényben lévő szakmai útmutató és 24 órás telefonos elérhetőség biztosított a betegek számára a CF centrum

szakembereivel, vészhelyzet esetére [103]. Magyarországon nem létezik ilyen, az európai standardoknak megfelelő CF centrum. Kelet-Európa -köztük Magyarország- lemaradásával, a centrumok és a multidiszciplináris team-ek kialakítását illetően számos nemzetközi tanulmány foglalkozott [102-103].

Az Európai CF Egyesület ajánlása alapján, a pozitív újszülöttkori szűréssel kiemelt betegeknél, akik a centrumba kerülnek, **verejték- és genetikai vizsgálat**tal igazolják betegségüket [44]. Ez utóbbi két vizsgálat elérhető hazánkban. A probléma abban rejlik, hogy CF diagnosztizálása viszonylag későn, a klinikai tünetek manifesztálódása esetén történik meg Magyarországon. Mivel nincs újszülöttkorban szűrés, így egyedül a klinikai tünetek alapján merülhet fel a kezelőorvosban CF diagnózisa és ezt követően küldik verejték- vagy genetikai vizsgálatra a beteget. Azonban, ha a kezelőorvosban nem merül fel CF lehetősége és más betegség irányába kezeli a gyermeket, vagy egyszerűen nem találja a betegség okát, mert nem gondol CF-re, a finanszírozó jelentős összegeket költ addig, amíg a végső diagnózis nem kerül bizonyításra. Arról nem is beszélve mekkora az elvesztegetett életévek száma a beteg szempontjából, hiszen amíg nincs helyes diagnózis, addig nem is kapja meg az adekvát terápiát.

CF diagnózisának felállításakor, kiemelten fontos a tüneti kezelés azonnali megkezdése. Ennek egyik legfontosabb pillére a **PERT** beállítása. Ehhez a leggyakrabban használt és javasolt eljárás a széklet elasztáz-1 vizsgálat, annak megítélése céljából, hogy működik-e a hasnyálmirigy exokrin mirigyszigete vagy sem [24,44-45]. Ennek a vizsgálatnak az eredményétől függ, hogy megkezdik-e a PERT terápiát vagy sem. Hazánkban erre a vizsgálatra sincs lehetőség, ezért gyakorlatilag minden CF-es gyermeket automatikusan PERT-re állítanak be. Kivételt jelentenek azok a csecsemők, akik jól fejlődnek és nincs híg zsírszéklet ürítésük. Azonban ezek a gyerekek is előbb-utóbb pancreas-elégtelenné válnak és PERT-ra fognak szorulni. A kérdés az, hogy időben sikerül-e így „vakon”, szubjektív megítéléssel megállapítani, mikortól volna szükségük erre a terápiára.

Az **orrnyálkahártya potenciálkülönbség** mérése hazánkban nem elérhető, bár ezt az európai ajánlások sem tartják a rutin diagnosztika részének [44,50,101].

A diagnosztikában PA azonosítására hasznos kiegészítő vizsgálat a megfelelő minőségű légúti váladékminta mellett, a **PA ellenes antitest** szint mérése, melyet hazánkban az



Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) nem támogat [43,104-105]. Jelenleg sajnos önköltséges a vizsgálat, melynek ára kb. 1100 forint.

Hazánkban csupán néhány kórházban elérhető az **antibiotikum- és a vitaminszintek** mérése, mely hasznos volna mindegyik „centrumként” funkcionáló intézményben, ha erre lenne lehetőség.

A 6 év alattiaknál a tüdőfunkció megítélésére a légzésfunkciós vizsgálat (kooperáció hiánya miatt) nem kivitelezhető, helyette a **lung clearance index** mérését vagy **teljes test pletizmográfiát** javasolják narkózisban, ez utóbbi vizsgálatok csecsemők és kisdetek számára hazánkban nem elérhetőek [106-107].

A **gyógyszeres terápiát** illetően jobb a helyzet hazánkban, mint a diagnosztika terén, hiszen betegeink számára kapható támogatással a PERT, az igen drága dornase alpha és az inhalatív antibiotikumok közül tobramycin és colistimethate is. Aztreonam és ivacaftor jelenleg még nem elérhető. Ez utóbbi azonban hazánkban nem jelent terápiás megoldást, hiszen nincs G551D mutációval rendelkező beteg. Jelenleg mannitol sem hozzáférhető Magyarországon. Azonban a CF-esek számára fontos speciális inhalátor és tápszerek támogatással elérhetőek.

A malabsorptiótól szenvedő gyermekek esetében **PEG beültetésének** gyakorlata hazánkban nem számít rutin eljárásnak; a lehetőségek, az eszközök és a sebészi szaktudás adott volna, azonban mégsem terjedt el a klinikai gyakorlatban.

Hazánkban **tüdőtranszplantációt** nem végeznek, de a betegek számára finanszírozott tüdőátültetés érhető el Bécsben, törekvések vannak a hazai bevezetésére.

Összefoglalva, a terápiás lehetőségek nemzetközi színvonalúak Magyarországon, de a CF centrumok kialakítása és a diagnosztika területén volna hova fejlődni a Nyugat-Európához képest.

#### **2.1.1.9. CF kezelésének költsége**

Számos tanulmány foglalkozott a CF ellátás költségeinek felmérésével.

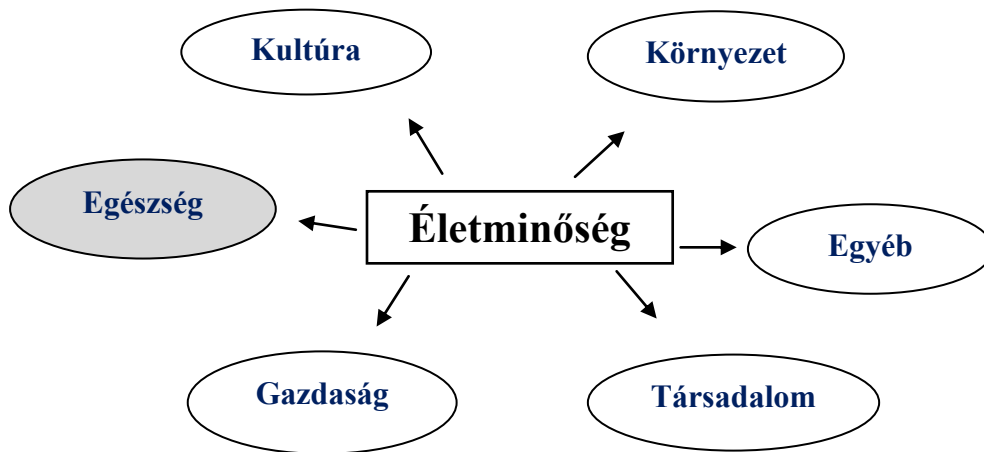
Hazánkban *Péntek és kollégái*, publikációjukban 801 millió forintra becsülték az OEP által kifizetett, CF diagnózisra támogatással adható gyógyszerek költségét 2012-ben

[108]. *Baumann és munkatársai* Németországban a gyermek CF ellátás költségeit becsülték meg, finanszírozói szempontból. Azt találták, hogy az **életkor** és a **betegség súlyosságának** előrehaladásával növekednek a kiadások. **PA kolonizáció** és a **romló légzésfunkció** is predisponáló tényező volt a költségnövekedésre. Érdekes eredmény, hogy a tápláltsági állapot nem befolyásolta a költségeket [109]. *Iles és munkatársai* vizsgálata alapján tobramycin 12 hónapos inhalációja a PA fertőzöttek körében csökkentette a hospitalizációk gyakoriságát, az intravénás antibiotikus kezelések számát és javította a betegek életminőségét [110]. *Lillquist és kollégái* a PA 15 évre visszanyúló eradikációs protokolljának költséghasznosságát vizsgálták. Eredményeik alapján mind a hospitalizáció, az intravénás antibiotikus kezelések száma és a PA pozitív tenyésztések száma is csökkent, valamint javult a betegek FEV<sub>1</sub> értéke. Ezzel együtt a CF-esek ellátása is kevesebbe került [111]. *Colombo és munkatársai* CF teljeskörű ellátásáról publikáltak 2013-ban vizsgálatot az észak-olaszországi CF centrum adatai alapján. Eredményeik megerősítették az előtük részletezett összefüggéseket, úgymint CF terápia költségeit növeli a betegség súlyosságának, az életkornak a növekedése és a romló FEV<sub>1</sub> érték [112]. *van Gool és kollégái* vizsgálata szerint a CF-esek ellátása során a hospitalizáció (58%) okozza a legmagasabb kiadásokat, míg a diagnosztikus beavatkozások (1%) a legkevesebbet [113].

Ezen vizsgálatok adatai is azt mutatják, hogy jelentős társadalmi és finanszírozói költségterhet jelent a CF ellátás, ám fontos megemlíteni a betegek oldalán jelentkező költségterhet is.

## 2.1.2. Életminőség-mérés

Az életminőség, önmagában egy nehezen meghatározható, szubjektív, rendkívül komplex fogalom. Önmagába foglalja az emberi élet összes aspektusát. Két életminőség koncepciót különíthetünk el, általánosat és egészséggel összefüggőt, ez utóbbi egy szűkebb fogalom, melyet az egészségügyben használunk és melyről a továbbiakban szó lesz. Az életminőséget befolyásoló tényezőket a 6. Ábra mutatja be.



6.Ábra: Az életminőség általános meghatározása.

### 2.1.2.1. Egészséggel összefüggő életminőség (HRQoL)

Az egészséggel összefüggő életminőség koncepciójának alapját, már a WHO 1948-as okmányában lefektették [114]. Eszerint: „az egészség a teljes fizikai, mentális és szociális jólét állapota, és nem csupán betegség vagy fogyatékoság hiányát jelenti.” A HRQoL tehát egy multifaktoriális fogalom, mely szomatikus állapotot és működést, pszichés státuszt és szociális működést foglal magába [115]. Ennek figyelembevételével *Testa és Simonson* a HRQoL-t a következőképpen fogalmazta meg: „Az életminőség és specifikusan az egészséggel kapcsolatos életminőség fogalma az egészség testi, pszichológiai és szociális doménjét foglalja magába annak figyelembevételével, hogy ezek elkülönülő, a páciens tapasztalatai, hiedelmei, elvárásai és percepciója által alapvetően befolyásolt területek.” [116].

### 2.1.2.2. Az életminőség-kérdőívek fajtái

Mivel az életminőség egy meglehetősen szubjektív fogalom, mérésére kérdőíveket fejlesztettek ki.

Általános és betegség-specifikus kérdőíveket különböztetünk meg.

Általános életminőség-kérdőívek: Nem speciálisan egy betegségre fókuszálnak, hanem olyan területekre, melyek minden betegségben előfordulhatnak, így a fizikai aktivitás, érzelmi állapot, szociális funkciók, fájdalom, önellátás vagy alvás. Általános tulajdonsága a kérdőíveknek, hogy a különböző betegségben szenvedők életminősége, összehasonlíthatóvá válik. Hátrányuk, hogy pontosan ez utóbbi ok miatt az adott betegségre nem kellően érzékenyek. Ilyen típusú kérdőív: Euroqol-5D, Nottingham Health Profile, Short Form-36 [117-118].

Betegség-specifikus kérdőívek: Az adott betegségre jellemző tünetcsoportokat (domén) nagyobb mélységgel veszik figyelembe, érzékenységük ez által nagyobb, mint az általános típusú kérdőíveké, a kis változásokat is képesek kimutatni. Hátrányuk, hogy más betegségben szenvedők életminőségével nem hasonlíthatóak össze és gyakran a kismértékű egészségnyereséget felnagyítják. Ilyen típusú kérdőív: az Asthma Quality of Life Questionnaire, Cystic Fibrosis Questionnaire, Rheumatoid Arthritis Quality of Life [117-118].

Profilok és indexek: Ha a kérdőíveket az eredmények összegzésének metodikája szerint csoportosítjuk, beszélhetünk profil típusú kérdőívekről vagy életminőség-indexszel rendelkező kérdőívekről [117]. Az életminőség-indexek egy mutatóval (számmal) jellemzik az életminőséget (Pediatric Quality of Life Questionnaire<sup>TM</sup>). Azt fejezik ki, hogy az egészségi állapot mennyit ér a teljes egészséghez, a halálhoz vagy egy meghatározott egészségi állapothoz képest. Az életminőség-profilok, a különböző vizsgált doméneket mutatják be és arról nyújtanak információt, hogy a beteg számára mely életminőség-terület érintett a leginkább (Cystic Fibrosis Questionnaire).

### **2.1.2.3. Az életminőség-kérdőívek tulajdonságai**

Az életminőség-kérdőíveknek meghatározott minőségi kritériumoknak kell eleget tenniük, melyekre a kérdőívek kifejlesztésekor különös figyelmet kell fordítani.

1. Validitás: Valóban azt méri-e a kérdőív, amire ki lett fejlesztve. Több fajtája létezik: Ezen belül a **kritérium validitás** azt jelenti, hogy a jól elkülöníthető csoportokba sorolt betegek életminősége különbözik-e a mérések során. A **konvergencia validitás** azt jellemzi, hogy egy korábban már validált kérdőív eredményeihez képest hogyan

korrellálnak a validálandó kérdőív értékei. A **divergencia validitás** pontosan ennek az ellentettje, hogy a kérdőív értékei mennyire nem korrellálnak egy már korábban validált kérdőív értékeivel. A **tartalmi validitás** arra utal, hogy a kérdőív tartalmazza-e a releváns fogalmakat. Erre vonatkozik a kérdőívek nemzetközi validálásakor a kulturális és társadalmi különbségek figyelembevétele is [116-119].

2. Megbízhatóság, reprodukálhatóság: Ez a tulajdonság arra vonatkozik, hogy megismételt méréskor, ha a beteg egészségi állapota változatlan maradt, akkor a mérés eredményének is azonosnak kell lennie. Másfelől, hogy az egymással összefüggő kérdésekre adott válaszok nem mondanak-e ellent egymásnak [115,117-119].

3. Érzékenység: Mekkora az az egészségi állapot változás, amit már képes kimutatni a kérdőív egy adott területen. Klinikai szempontból jelentős-e az az egészségi állapotváltozás, amit a kérdőív már ki tud mutatni? A klinikailag jelentős egészségi állapotváltozások statisztikailag szignifikáns változást mutatnak-e az életminőségben [115,117-119]?

#### **2.1.2.4. Életminőség-vizsgálatok gyermekkorban**

Az életminőség-mérés gyermekkori alkalmazásának jelentősége -a klinikai vizsgálatok területén- folyamatosan növekszik. Azonban a mindennapi gyakorlat részeként -a betegségek monitorozása során- az objektív paraméterek vizsgálata mellett még ma is elhanyagolt szerep jut a szubjektív mérőmódszerek számára a klinikai gyakorlatban. Annak ellenére, hogy az 1989-ben a gyermekek jogairól alkotott nemzetközi egyezmény hangsúlyozza, biztosítani kell a gyermekek jóllétéhez szükséges védelmet és gondoskodást; a szellemileg vagy fizikálisan sérült gyermekeknek is joguk van a számukra megfelelő és teljes értékű élethez, a speciális ellátáshoz. Joguk van a számukra legmagasabb szinten elérhető egészségi állapothoz és a betegségek kezelésének, rehabilitációnak a hozzáférésére, véleményük szabad kifejezéséhez és ahhoz, hogy ezt számításba is vegyék [120].

Gyermekeknél is általános és betegség-specifikus kérdőíveket különíthetünk el, melyek különféle dimenziókban vizsgálják az egészséggel összefüggő életminőséget (2.-3. Táblázat). A gyermekkori életminőség-kérdőívek kifejlesztése komoly módszertani kihívással jár [121]. A felnőtteknél használatos kérdőívek gyermekkorban nem

alkalmazhatók, az életkori és életeseménybeli, fejlettségi állapot szerinti, nyelvi készség miatti különbözőség miatt [122-124]. Gyermekes és serdülők esetében speciális (iskolai teljesítményre, iskolai hiányzásra vonatkozó) dimenziók, sőt kisgyermekes esetében képek alkalmazására is szükség lehet [124-125].

A gyermekkorban használható betegség-specifikus életminőség-kérdőíveket döntően krónikus kórképekben szenvedő páciensek számára fejlesztették ki. Napjainkban a krónikus betegek életminőség vizsgálatára alkalmas kérdőívek száma folyamatosan gyarapszik, egyre nő a magyar nyelvre validált kérdőívek mennyisége is. Betegség-specifikus gyermekkori életminőség-kérdőív elérhető asthmában, cisztás fibrózisban, allergiás kórképekben, bőrbetegségekben, szájüregi megbetegedésben, szemészeti betegségekben, étkezési problémák esetén, diabetes mellitusban, juvenilis rheumatoid arthritisben, daganatos betegségekben, pszichiátriai kórképekben, epilepsziában és hemofiliában (3. Táblázat).

2. *Táblázat: Gyermekkorai általános életminőség-kérdőívek.*

<b>Kérdőív</b>	<b>Korcsoport</b>	<b>Dimenziók</b>	<b>Kérdések száma</b>
Child Health and Illness Profile (CHIP)	gyermek: 6-11 év serdülők: 12-17 év	elégedettség kényelem rugalmasság kockázatkerülés serdülők: teljesítmény, zavaró tényezők is	gyermek: 45 serdülő: 108
Child Health Questionnaire (CHQ)	5-18 év	fizikai aktivitás szociális tényezők fájdalom viselkedés mentális állapot önbecsülés egészség-felfogás egészségváltozás szülői hatás családi aktivitás családi összetartás	szülő: 50 és 28 serdülő: 87
Kidscreen	8-18 év	testmozgás és egészség közérzet hangulat önmaga megítélése szabadidő családi kapcsolat és	Kidscreen-52: 52 Kidscreen-27: 27 Kidscreen-10: 10

		otthoni élet pénzügyi háttér szociális támogatás iskola elfogadás	
Pediatric Quality of Life Inventory™ (PedsQL™)	kisded: 2-4 év kisgyermek: 5- 7 év gyermek: 8-12 év serdülő: 13-18 év ifjú: 18-25 év	egészség és tevékenység érzelmi állapot társas kapcsolatok iskola	kisded: 21 kisgyermek/gyer mek/serdülő: 23 rövidített verzió: 15 ifjú: 23

A kérdőívek fajtái lehetnek önkitöltős, kérdezőbiztos által kitöltendő változat, szülők által gyermekük életminőségét megítélő kérdőív (proxy-report).

A legtöbb gyermekkorra specifikus életminőség-kérdőív rendelkezik gyermek által kitöltendő (self-report) és szülői változattal (proxy-report) is.

### 3. Táblázat: Gyermekkorai betegség-specifikus kérdőívek.

<b>Kérdőív</b>	<b>Korcsoport</b>	<b>Dimenziók</b>	<b>Kérdések száma</b>
About My Asthma (AMA)	gyermek: 6-12 év	tünetek stressz	55
Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI)	5-16 év	tünetek és érzelmek napi aktivitás szabadidő iskola társas kapcsolat kezelés	10
Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ)	gyermek: 6-13 év serdülő: 14 év felett	<i>Gyermekek:</i> fizikai aktivitás, érzelmi állapot, szociális funkciók, testkép, étkezési zavarok, kezelés terhe, légúti és emésztési tünetek <i>Serdülők:</i> fentiek+szerepek betöltése, vitalitás, testsúly, egészségfelfogás <i>Szülők:</i> fizikai aktivitás, érzelmi állapot, testkép, étkezési zavarok, kezelés terhe, légúti és emésztési tünetek, vitalitás, iskolai	gyermek: 35 szülő: 44 serdülő/ felnőtt: 48 vagy 50

		aktivitás, testsúly	
Diabetes Quality of Life for Youth scale (DQOLY)	gyermek serdülő	mindennapi élet aggodalom elégedettség a kezeléssel elégedettség az étellel egészségi állapot megítélése	52
Juvenile Arthritis Quality of Life Questionnaire (JAQQ)	gyermek serdülő	durva motoros funkciók finom motoros funkciók pszichoszociális tényezők szisztémás tünetek	74
Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ)	gyermek: 7-17 év	tevékenység korlátozása tünetek érzelmi állapot	23
Paediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (PRQLQ)	gyermek: 6-12 év serdülő: 12-17 év	orr tünetek szem tünetek gyakorlati gondok egyéb tünetek cselekvésbeli korlátozottság	23

A gyermekkorban alkalmazott életminőség-mérés komoly kihívását az életkori sajátosságok okozzák. Az általános és betegség-specifikus kérdőívek meghatározott korcsoportra validáltak. Fontos szempont és az egyik legvitatottabb kérdés, a kérdőívet kitöltő személye: a szülő, a gyermek vagy mindkettő. Több tanulmány bizonyította, hogy a gyermekek egészségi állapotukra vonatkozó megítélése a szülőkétől jelentős mértékben eltérhet [125-126]. *Cremeens és munkatársai* vizsgálatukban arra mutattak rá, hogy a gyermekek helyett megkérdezett szülők véleménye (proxy-report) és a gyermekek önkitöltős kérdőívekre (self-report) adott válaszai között jelentős különbségek adódhatnak. Az eltérés oka lehet és befolyásolhatja az egészségi állapot szubjektív megítélését a gyermek életkora, a vizsgált terület és a szülő saját életminősége. A szülő által megítélt és a gyermek által véleményezett válaszok között szignifikáns korrelációt találtak az összpontszámokban és a pszichológiai dimenzióban az idősebb korosztálynál (7,5 - 8,5 év), a fizikális paraméterekre vonatkozó doménben a fiatalabb korosztálynál (5,5 - 6,5 év) [127]. *Varni és munkatársai* által közel 8600, öt és tizenhat év közötti gyermek bevonásával készített vizsgálat szerint, 5 éves kor felett megbízható és érvényes eredmény nyerhető az önkitöltős kérdőívek segítségével [128]. *Guyatt és munkatársai* asthmás gyermekeket vizsgálva azt találták, hogy a 11 évesnél fiatalabbak esetében a tüneti pontszám változása szorosan korrelál az életminőséggel,



azonban nem korrelál az asthma kontrollal és a légúti obstrukció mértékével. A szülők gyermekük tüneteire vonatkozó pontszáma a gyermekek életminőségével nem, azonban az asthma kontrollal és a légúti obstrukció mértékével szorosan összefüggött [129]. A 11 évesnél idősebb kamaszoknál, az asthma tüneti pontszámok az összes klinikai paraméterrel szorosabban korreláltak, mint a szülők pontszáma. Szintén *Varni és munkatársainak* több mint 13 ezer szülő bevonásával készített felmérése szerint a szülők gyermekük életminőségére vonatkozó észlelései a 2-16 éves korosztályban érvényesek, megbízhatók és felhasználhatók. *Varni* munkájában felhívja a figyelmet arra, hogy az egészségügyi ellátás igénybevételének mértékét alapvetően az befolyásolja, hogy a gondviselő hogyan ítéli meg gyermeke egészségi állapotát [130]. Ezért a legtöbb klinikai vizsgálatban mind a gyermek mind a szülő által kitöltött formulát alkalmazzák [124,127].

Hasonlóan a felnőttkori idült kórképekhez, a krónikus gyermekkori betegségekben is az objektív paraméterek mellett, a szubjektív mutatók mérése szintén fontos szempont [124-125,130-132]. Gyermekkorban az asthma diagnosztizálására és állapotmonitorozására használt légzésfunkciós vizsgálatok és az életminőség közötti korreláció gyenge [124,130,133-135]. A *Global Initiative for Asthma* (GINA) protokollja szerint ma az asthma kezelésének és monitorozásának alappilléret jelentő asthma kontrollal mind a szülők által megítélt, mind a gyermekek által meghatározott szubjektív életminőség-mutatók szoros korrelációt mutatnak [125]. Ez az eredmény arra utal, hogy némely esetben kiváló légzésfunkciós értékek mellett a gyermek életminősége átlagon aluli, illetve a súlyos asthmás gyermekek között is található olyan, akinek életminőség mutatói kifejezetten jó értékeket prezentálnak. Míg a legtöbb objektív paraméter a vizsgálat adott pillanatában a páciens véleményétől függetlenül ítéli meg az egészségi állapotot, addig az életminőség-kérdőívek meghatározott időszakra (1 hét-1 hónap) vonatkozóan mérik azt, hogy a beteg önmaga hogyan ítéli meg egészségi állapotát. A kezelőorvos által, kizárólag az objektív paraméterek alapján indukált gyógyszerkezeléssel nem biztos, hogy elnyerhető a beteg terápiás együttműködése. Farmakoökonómiai vizsgálatok bizonyítják, ha elvész az adherencia annak jelentős költségnövelő szerepe lehet az egészségügyi kiadások területén [136-138].

Gyermekkori krónikus betegségekben az életminőség mérése különösen fontos, hiszen a kórkép meghatározza a gyermekek mindennapi életét, iskolai teljesítményét, későbbi pályaválasztásukat és családtagjaik életminőségét is.

A gyermekkori életminőség-kérdőívek használata a mindennapi klinikai gyakorlatnak jelenleg még nem rutinszerű része. Alkalmazásuk a járóbeteg-szakellátás területén jelentősen megnövelné a betegellátás időtartamát, azonban a házi gyermekorvosok, gyógyszerészek és egészségügyi szakdolgozók bevonásával a ráfordított idő mérsékelhető volna és a krónikusan beteg gyermekek számára is lehetővé válna, hogy egészséges társaikhoz hasonlóan teljes értékű életet éljenek.

#### ***2.1.2.5. Életminőség-vizsgálatok cisztás fibrózisban***

Az életminőség-vizsgálatok száma jelentősen megszorodott az elmúlt tíz esztendőben CF-ben. Az OvidMedline-ban 2014-ben indított keresés „cystic fibrosis” és „quality of life” szavak segítségével 916 vizsgálatot eredményezett, a PubMed adatbázisában ugyanez 1055-öt találatot adott, ebből 2004-ben csupán 371 találatot eredményezett a keresés. Ez a növekedés rávilágít a CF-ben történő életminőség-vizsgálatok dinamikus fejlődésére. Míg kezdetben döntően keresztmetszeti vizsgálatok készültek, ma már egyre növekszik az utánkövetéses vizsgálatok száma is és a klinikai vizsgálatok elsődleges vagy másodlagos végpontként alkalmazzák az életminőség-mérést CF-ben [9-10].

Napjainkban rohamosan fejlődnek a kezelési lehetőségek CF-ben; korábban gyógyszerbiztonsági szempontból és objektív orvosi paraméterek segítségével értékelték az adott terápia hatásosságát, figyelmen kívül hagyva, hogy milyenek a beteg érzései, tapasztalatai az új gyógyszerrel kapcsolatban. Krónikus betegség esetében, élethosszig tartó terápiánál egyre fontosabbá vált a kezelés hatása a CF-es beteg és családja mindennapjaira is [139-140]. Az életminőség-vizsgálatok segítségével CF-ben is lehetővé vált a különböző terápiák hatékonyságának összehasonlítása, a betegek értékelései alapján és a döntéshozók számára is fontos információt nyújtanak, egy új terápia bevezetését illetően [141].

CF-ben is alkalmazhatunk általános vagy betegség-specifikus kérdőíveket, attól függően, hogy mi a vizsgálat célja. Ha egy másik betegcsoporttal kívánjuk

összehasonlítani a CF-esek életminőségét, akkor jönnek szóba az általános kérdőívek, míg ha CF-specifikus hatásokat szeretnénk kellő érzékenységgel vizsgálni, érdemes a betegség-specifikus kérdőíveket választani. Ez utóbbiakból jelenleg három kérdőív érhető el, közülük is csak egyet (The Cystic Fibrosis Questionnaire) validálták magyar nyelvre (4. Táblázat) [142-144].

4. Táblázat: CF-specifikus életminőség-kérdőívek.

Kérdőívek	Kérdések száma	Domének	Korosztály	Kitöltési idő
<i>Cystic Fibrosis Quality of Life Questionnaire (CFQoL)</i>	n=52	n=9: fizikai aktivitás, szociális funkció, kezelés hatása, mellkasi panaszok, érzelmi állapot, aggodalom a jövőért, interperszonális kapcsolatok, testkép és karrier	14 éveskortól serdülők és felnőttek	Nem határozták meg
<i>Cystic Fibrosis Questionnaire Revised (CFQR)</i>	Gyermekek n=35 Serdülők/felnőttek n=50 Szülők n=44	Gyermekek esetében n=8: fizikai aktivitás, érzelmi állapot, szociális funkciók, testkép, étkezési zavarok, kezelés terhe, légúti és emésztési tünetek Serdülők n=12 fentiek+szerepek betöltése, vitalitás, testsúly, egészségfelfogás Szülők n=11: fizikai aktivitás, érzelmi állapot, testkép, étkezési zavarok, kezelés terhe, légúti és emésztési tünetek, vitalitás, iskolai aktivitás, testsúly	6-13 éves gyermekek 14 éves és annál idősebb serdülők és felnőttek 6-13 éves gyermekek szülei	15 perc
<i>Questions on Life Satisfaction Cystic Fibrosis</i>	n=9	n=9: légzési problémák/köhögés, hasi fájdalom/emésztési	16 éves kortól serdülők és felnőttek	5 perc

		gondok, étkezés, alvás, rutin kezelés, adherencia a napi kezeléshez, megértés, más dolgok fontossága, előnytelen dolgoktól megszabadulás		
--	--	--	--	--

CFQ-R kérdőívet fordították le a legtöbb nyelvre (n=35) és a legtöbb klinikai vizsgálatban is ezt a kérdőívet használják [143]. Egyedül CFQ-R esetében határozták meg a klinikai szignifikancia (MCID) értékét [144].

A nemzetközi vizsgálatok eredménye alapján CF jelentősen rontja a betegek életminőségét [145-151].

CF-ben kimutatták, hogy a betegség súlyosságának, a tüdőfunkciónak a romlásával az életminőség is romlik [152]. Továbbá a légzésfunkció és az életminőség között közepes fokú korreláció igazolódott ( $r=0,42-0,51$  *Fizikai aktivitás* domén és  $FEV_1$  között) [145,152-155].

### 3. Célkitűzések

PhD munkám célja a hazai CF gondozás színvonalának a vizsgálata volt.

Ennek keretén belül felmértem a cisztás fibrózisban szenvedő magyar gyermekek és fiatalok életminőségét kérdőíves, keresztmetszeti vizsgálattal. Célom volt megbecsülni, hogy a magyar CF-es betegek megkapják-e az európai standardoknak megfelelő ellátást, életminőségüket milyen tényezők befolyásolják; milyen az életminőségük egy hasonló történelmű és gazdasági helyzetű kelet-európai ország CF-es gyermekeinek életminőségéhez képest.

Ezen célok elérése érdekében az alábbi vizsgálatokat végeztem:

1. A magyar CF-es betegek valós esetszámának megbecsülése:
  - a) a Magyarországi CF Regiszter és az OEP gyógyszerkiváltási adataiból kapott betegszám összehasonlítása,
  - b) felmérni, hogy a betegek mekkora hányada részesül adekvát terápiaiban a klinikai útmutatók irányelveihez képest.
2. A CF-ben szenvedő gyermekek és fiatal felnőttek életminőségének vizsgálata:
  - a) betegség-specifikus kérdőív segítségével felmérni a magyarországi 8-30 év közötti CF-ben szenvedő gyermekek és fiatal felnőttek életminőségét,
  - b) meghatározni a CF-esek életminőségét leginkább befolyásoló tényezőket,
  - c) az objektív légzésfunkciós paraméterek és a szubjektív életminőség-mérés közötti összefüggések meghatározása,
  - d) gyermekek életminőségét adekvátan megítélő, kompetens személy meghatározása.
3. A magyar és lengyel CF-es gyermekek életminőségének összehasonlító elemzése:
  - a) betegség-specifikus kérdőív alapján meghatározni a 6-18 év közötti CF-es gyermekek életminőségét,

- b) az életminőséget befolyásoló szociális és szülői tényezők szerepének azonosítása és a különbségek feltérképezése.

4. Az asthmás és CF-es gyermekek életminőségének összehasonlítása:

- a) általános gyermekkori életminőség-kérdőív segítségével a 8-18 éves asthma bronchialeban és CF-ben szenvedő gyermekek életminőségének vizsgálata,
- b) meghatározni a szülő-gyermek életminőség megítélése közötti összefüggés mértékét,
- c) az objektív klinikai paraméterek és a szubjektív életminőség kapcsolatának vizsgálata.

## **4. Módszerek**

### **4.1. A magyar CF-es betegek valós esetszámának és az adekvát terápiaiban részesítettek arányának megbecsülése**

#### ***4.1.1. A vizsgálat menete***

Retrospektív vizsgálat során hasonlítottam össze, a magyar CF-es betegek esetszámát a Magyarországi CF Regiszter és az OEP gyógyszerkiváltási adatai alapján, 2010-2012 között.

#### ***4.1.2. Adatforrás***

A nemzeti CF betegregiszter adatai, publikusak, melyet a regiszter készítőitől, elektronikus formában igényeltem [156-158].

Betegforgalmi és gyógyszerfogyási adatokat, három évre (2010,2011,2012) vonatkozóan igényeltem az OEP-től: A betegforgalmi adatokhoz az OEP biztosította azokat a betegeket, akik a Betegségek Nemzetközi Osztályozása (BNO) érvényben lévő 10. verziójának (BNO-10) kódjai alapján E84-*fibrosis cystica* diagnózissal szerepeltek a rendszerben [159-160]. Adott évben, egy adott társadalombiztosítási azonosító jel (TAJ számot) csupán egy alkalommal került figyelembevételre. A gyógyszerfogyási adatokat PERT-re és dornase alpha-ra vonatkozóan kaptam meg. Az adatokat aggregált formában értem el.

#### ***4.1.3. Gyógyszerfogyási adatok***

Összesített gyógyszerfogyási adatokat a vizsgált három adott évben (2010,2011,2012) dobozszámban kaptam meg, E84 BNO-10 CF diagnózisra vonatkoztatva. Ezek alapján külön elemeztem a kiváltott per os (PERT) és inhalatív (dornase alpha) gyógyszerek gyógyszerfogyási adatait, dobozszámra lebontva, évenként. Az inhalatív terápiához olyan gyógyszert választottam (dornase alpha), amelyiket a magyar ajánlás minden 5 év feletti, a nemzetközi minden 6 év feletti CF-es betegnek javasol a tüdőfunkció javításának elérése érdekében [20,44,50,60,65]. A per os gyógyszerhez olyan készítményt (PERT) választottam, amelynek alkalmazásában – hazánkban a

hasnyálmirigy elégtelenség megítélésére alkalmas diagnosztikus módszer hiányában – minden betegnek részesülnie kell [20].

#### 4.1.3.1. **Gyógyszerfogyás inhalatív dornase alpha esetében:**

Dornase alpha rendszeres inhalációját a nemzetközi guideline-ok 6 éves kor felett ajánlják [44,60,65]. Az Országos Gyógyszerészeti Intézet (OGYI) gyógyszer alkalmazási előirata szerint naponta egy alkalommal egy ampulla inhalálása ajánlott [161], illetve 5 éves kor alatt kevés a tapasztalat a gyógyszerrel, mivel klinikai hatásossági vizsgálatot nem végeztek. A Magyar Tüdőgyógyász Társaság (MTT) CF protokollja nem határoz meg alsó korhatárt dornase alpha alkalmazásában, de figyelembe véve az OGYI ajánlást és a mindennapi klinikai gyakorlatot, vizsgálatomban az 5-18 éves korosztály gyógyszerfelhasználását vettem figyelembe.

1 doboz dornase alpha 30 ampullát tartalmaz, tehát egy beteg egy hónapban 1 dobozzal kell, hogy inhaláljon. A betegregiszter és az OEP betegforgalmi adatai alapján kapott betegszámból (adott évre vonatkoztatva) levontam az 5 év alattiakat. Az így kapott betegszámot megszoroztam 12-vel, hogy megkapjam az éves gyógyszerfelhasználást. Majd összehasonlítottam a betegregiszter adatai és az OEP betegforgalmi adatai alapján becsült gyógyszerfogyást, az OEP által adott évben nyilvántartott, dornase alpha-ra vonatkozó valószínű kiváltott gyógyszerdobozok számával.

**Éves gyógyszerfogyás (dornase alpha)** =  $[\sum \text{Betegszám adott évben (Regiszter vagy OEP alapján)} - 5 \text{ év alatti betegek száma, adott évben}] \times 12$

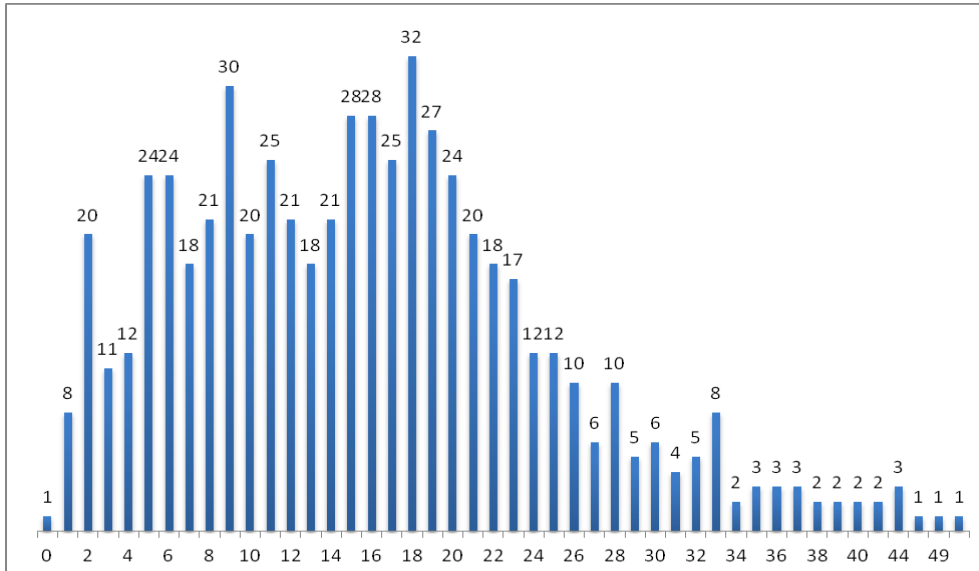
#### 4.1.3.2. **Gyógyszerfogyás a hasnyálmirigy enzimpótló kezelés során**

PERT esetében átlag populációs gyógyszerfogyás nem számolható, hiszen az adagolás függ a beteg testtömegétől és az étel zsírtartalmától.

Éves gyógyszerfogyás becslésemet, egy 3-10 testtömeg percentil közötti, átlagos 12 éves CF-es gyermek és egy 50 kg súlyú CF-es felnőtt esetére modelleztem. A Magyarországon kapható PERT 10 000 egységes kiszerezése 50 kapszulát, míg a 25 000 egységes 100 kapszulát tartalmaz. Meghatároztam -a testtömeg alapján- a 12 éves gyermek és az 50 kg súlyú felnőtt napi maximális PERT dózist (testtömeg x 10 000 IU) és figyelembe vettem, hogy a főétkezésekhez több, míg a köztes, kis étkezésekhez

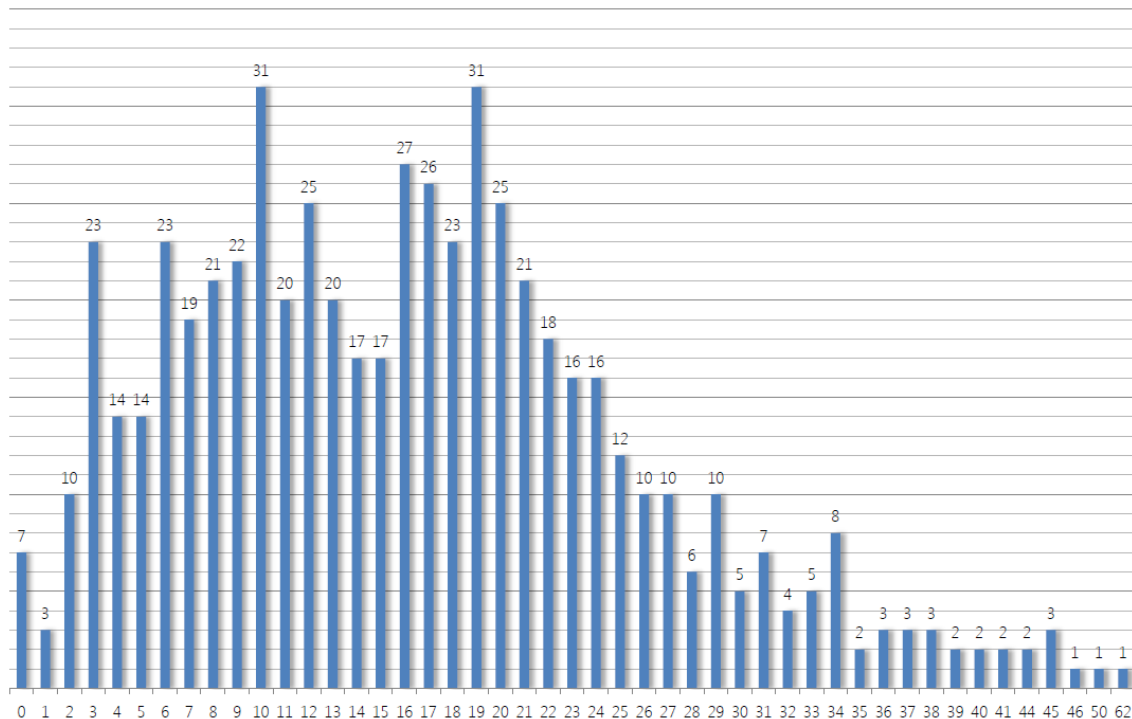


kevesebb PERT igényük van. Ezt követően ellenőriztem a Nemzeti CF Regiszter korfa táblázatában, hogy a 12 éves, ill. a felnőtt (>18 év) kategóriába adott évben hány beteg tartozott, majd a kapott betegszámmal megszoroztam az egy betegre kiszámolt gyógyszeradagot, éves szinten (7.,8.,9.Ábra).



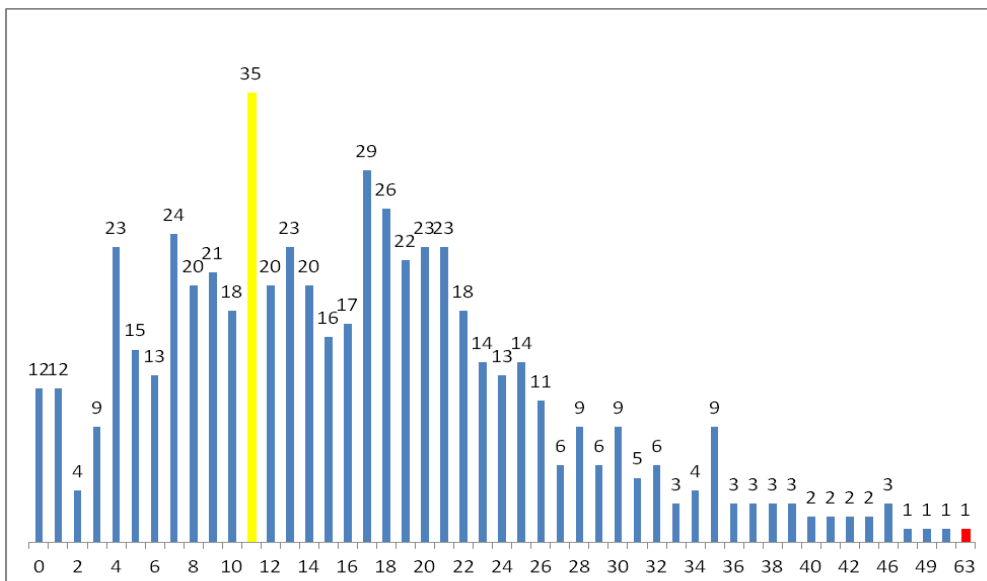
7.Ábra: CF beteglétszám életkorok szerint 2010.

Forrás: Marsal Géza és Hornyák Attila engedélyével a 2010-es Magyarországi CF Regiszter adataiból. Vízszintes tengelyen az életkor, függőleges tengelyen a betegszám szerepel.



8.Ábra: CF beteglétszám életkorok szerint 2011.

Forrás: Marsal Géza Hornyák Attila engedélyével a Magyarországi CF Regiszter 2011 adataiból. Vízszintes tengelyen az életkor, függőleges tengelyen a betegszám szerepel.



9.Ábra: CF beteglétszám életkorok szerint 2012.

Forrás: Marsal Géza Hornyák Attila engedélyével a Magyarországi CF Regiszter 2012 adataiból. Vízszintes tengelyen az életkor, függőleges tengelyen a betegszám szerepel.

Végül összehasonlítottam a kiszámolt eredményt, az OEP-től kapott, adott évről vonatkozó, valós PERT fogyasztással, dobozszámban kifejezve.

A fent leírt módszer alapján egy 12 éves, 3-10 testtömeg index percentil (BMI z-score:-1.78) közötti, átlagos CF-es leány és egy 50 kg súlyú CF-es felnőtt férfi esetére modelleztem az éves PERT fogyasztást. A 12 éves 32 kg-os lánynál alkalmazható maximális dózis:  $32 \times 10\,000$  egység = 320 000 egység PERT/nap. Főétkezéshez:  $3 \times 75\,000$  egység (9 kapszula), kis étkezéshez:  $2 \times 35\,000$  egység (3 kapszula), összesen 12 kapszulát jelent (300 000 egység) naponta, ami egy hónapban 360 kapszulát, egy évben pedig 4320 kapszulát jelent. Mivel a 25 000 egységű PERT 100 darabos kiszerelésű, így egy évben 43,2 doboz fogyasztást okozza.

Egy 50 kg súlyú CF-es esetben a napi maximális PERT dózis:  $50 \times 10\,000$  egység, azaz 500 000 egység. Főétkezéshez:  $3 \times 5$  db 25 000 egység (15 kapszula), kis étkezéshez:  $2 \times 2,5$  db 25 000 egység (5 kapszula) PERT fogyasztást jelent. Így összesen naponta 20 kapszula PERT 25 000 egység fogy, ami havonta 600 kapszulát, évente 7200 kapszulát, azaz 72 dobozt jelent.

Vizsgálatomban csak a 25 000 egységű PERT fogyasztással számoltam.

## **4.2. Beavatkozással nem járó, kérdőíves klinikai vizsgálat, a cisztás fibrózisban szenvedő betegek életminőségének felmérése és az azt befolyásoló tényezők azonosítása**

### **4.2.1. A vizsgálat felépítése**

2010 szeptembere és 2011 októbere között több centrumú, kérdőíves, beavatkozással nem járó, keresztmetszeti, prospektív vizsgálatot végeztem. A felmérést a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi és Kutatásetikai Bizottsága támogatta (118/2010). A betegek beválogatását, kikérdezését, a kérdőívek adatainak feldolgozását és kiértékelését is saját magam végeztem.

### **4.2.2. Kutatás helyszínei**

- Pest Megyei Tüdőgyógyintézet Gyermek-pulmonológiai Szakrendelés, Törökbálint
- Heim Pál Gyermekkorház, Mucoviscidosis Szakrendelés, Budapest
- Semmelweis Egyetem I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest
- Kaposi Mór Oktató Kórház Gyermek-tüdőgyógyászati és Gyermek Rehabilitációs Egység, Mosdós
- Velkey László Gyermekegészségügyi Központ, Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórház, Gyermek-endokrinológiai és Anyagcsere betegségek Szakrendelés, Miskolc

### **4.2.3. Betegek kiválasztásának menete**

**Beválasztási kritériumok:** 8-30 év közötti életkor, cisztás fibrózis szakorvos által véleményezett diagnózisa, egy szülő jelenléte és a beleegyező nyilatkozat kitöltése.

**Kizáró okok:** CF akut exacerbációja, CF-fel egyidejűleg fennálló egyéb krónikus betegség, kooperáció hiánya, mentális retardáció.

Vizsgálatomba azon betegek kerültek bevonásra, akik a fenti kritériumrendszernek eleget tettek. A vizsgálatban való részvétel önkéntes alapon történt. A betegek és szüleik

is a kérdőívek kitöltése előtt szóbeli és írásbeli tájékoztatásban részesültek a vizsgálatról. A kérdőívek kitöltése név nélkül történt.

Tervezett betegszám: 100 fő

#### **4.2.4. Vizsgálat menete**

Az életminőség-vizsgálatot a fent említett öt CF centrum járóbeteg ambulanciáján végeztem. A betegek a gyermekgyógyással történő diagnózis-egyeztetést követően kerültek beválasztásra. A gyermekek légzésfunkciós vizsgálaton estek át, a váróteremben történő várakozás során kerestem fel őket és szüleiket, tájékoztatást adtam vizsgálatom céljáról és menetéről. Ha a vizsgálatba beleegyeztek és ezt írásos formában is megerősítették, akkor egy időben, de szeparált körülmények között töltötte ki a szülő és gyermeke a kérdőíveket. A 12 éves vagy annál idősebb gyermekek és fiatal felnőttek a kérdőív önállóan kitöltendő változatát kapták meg. 14 év feletti gyermekek és fiatal felnőttek esetében, a szülő nem töltött ki életminőség-kérdőívet. A 8-11 éves gyermekekkel egy csendes, külön szobában ültem le és az életminőség-kérdőív, kérdezőbiztos által kitöltendő formáját a megadott útmutató szerint töltöttük ki. A gyermekek a válaszadáshoz három színes kártyát kaptak. A kérdésfeltevés végén minden alkalommal jeleztem melyik színű kártyáról kell kiválasztani a választ. Amíg a gyermekkel dolgoztam, a hozzátartozó a váróteremben önállóan kitöltötte a saját kérdőívét. A szülő az életminőség-kérdőíven felül egy egyoldalas saját készítésű brosúrát is kitöltött a rokonsági kapcsolatra, hospitalizációra, a szülő iskolázottságára, krónikus betegségére és passzív dohányzásra vonatkozó kérdésekkel. A felmérés kb. 15-20 percet vett igénybe. A beteg aktuális spirometriai értékét rögzítettem és a kezelőorvossal konzultáltam, hogy fennáll-e akut exacerbáció a betegnél, mely a vizsgálatból való kizárást jelentette. Ezt követően a szakorvos értékelte a beteg aktuális állapotát egy speciálisan CF súlyossági állapot felmérésére kifejlesztett klinikai score rendszer a *Shwachman-Kulczycki* (SK) pontszám segítségével [40]. A betegek kórlapjaiból rögzítettem a genetikai mutációra, testméretekre, oxigén szaturációra és légzésfunkciós értékekre vonatkozó adatait. Kiszámoltam a 18 év feletti betegek testtömeg indexét (**B**ody **M**ass **I**ndex-BMI) értékét és a 18 év alattiak BMI percentil értékét. *Pseudomonas aeruginosa* (PA) fertőzöttségi státuszukat osztályoztam és a

kizárási okként szereplő társbetegségekre utaló leleteket ellenőriztem, úgymint CFRDM, orrpolypositas, osteoporosis, cor pulmonale, máj- és epeúti eltérések.

Mivel a CF-es fiatal felnőtt betegek átadása a felnőtt ellátásba, nemzetközi szinten is vontatottan halad, azokat a 18 év felettieket válogattuk vizsgálatunkba, akik még a gyermekgyógyászati intézménybe jártak gondozásra.

#### **4.2.5. Alkalmazott kérdőívek**

A járóbeteg ambulancián megforduló CF-es gyermekek és szüleik, CF-es fiatal felnőttek az alábbi kérdőívcsomagot töltötték ki:

- *Általános demográfiai adatokat* (születési dátum, nem) tartalmazó kérdőív a gyermekekre és a szülőre (életkor, iskolázottság, dohányzási szokás) vonatkozóan. A kérdőívben szerepeltek a kórtörténeti adatokra vonatkozó kérdések is: aktuális felső légúti fertőző betegség, egyéb krónikus betegség, hospitalizáció az elmúlt egy évben; a szülőre vonatkozóan: krónikus betegség megléte.
- Betegség-specifikus életminőség meghatározására a magyar nyelvre validált, *The Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)* gyermekek számára és szülők számára kifejlesztett, kérdezőbiztos által és önállóan kitöltendő verzióját alkalmaztam [151-153,162-163].

#### **Cisztás Fibrózis Kérdőív (CFQ-R)**

Vizsgálatomban a kérdőív négy változatát alkalmaztam:

- *CFQ-R gyermekek részére:* kérdezőbiztos segítségével tölthető ki 6-11 éves korban, 35 kérdést tartalmaz és nyolc doménre tagolható (Fizikai aktivitás, Érzelmi állapot, Szociális funkciók, Testkép, Étkezési zavarok, Kezelés terhe, Légúti és Emésztési tünetek).
- *CFQ-R gyermekek részére:* 12-13 éves gyermekek önálló kitöltésére használható. 35 kérdést és a fent említett 8 domént tartalmazza.
- *CFQ-R serdülők és felnőttek részére:* 14 éves és annál idősebb CF-esek önálló kitöltésére alkalmas. 50 kérdést és a fent említett 8 doménon kívül, további négyet (Szerepek betöltése, Testsúly, Egészségfelfogás, Vitalitás) tartalmaz.

➤ *CFQ-R szülők részére:* 6-13 éves gyermekek szülei által önállóan kitölthető kérdőív. 44 kérdést és 12 domént tartalmaz (Fizikai aktivitás, Érzelmi állapot, Szociális funkciók, Iskolai aktivitás, Vitalitás, Testkép, Étkezési zavarok, Kezelés terhe, Légúti és Emésztési tünetek, Testsúly és Egészségfelfogás).

CFQ-R egy profil típusú kérdőív, a pontszámok 0-100-ig terjednek, ahol a magasabb érték jelzi a jobb életminőséget. A válaszokat egy négy pontos Likert-skálán lehet megadni (1=mindig, 4=soha; 1=sok nehézség, 4=nem volt nehézség, 1=jelentős mértékben, 4=egyáltalán nem), rekódolást követően kapjuk meg a pontszámot 0 és 100 között. A klinikai szignifikanciát (MCID-**M**inimal **C**linically **I**mportant **D**ifference) csak a légúti tünetek dimenzióban határozták meg, ennek értéke 4,0 pont [151]. MCID jelenti azt a legkisebb különbséget a pontszámok között, amit a betegek, mint klinikai hasznot érzékelnek.

A kérdőív magyar nyelvre validált változatát a tulajdonos engedélyével használtam.

#### **4.2.6. Légzésfunkciós vizsgálat**

A betegek légzésfunkciós vizsgálata során az erőltetett kilégzés első másodperce alatt kilégzett térfogatot (FEV<sub>1</sub>) mértem.

#### **4.2.7. Klinikai állapot felmérése**

- *Shwachman-Kulczycki pontszám* (SK-pontszám): CF súlyosságának a megítélésére a fentebb részletezett pontrendszert alkalmaztam (lásd 21. oldal, 2.1.1.4. *Súlyossági állapot, követés* című fejezet) [40].
- *Testtömeg index percentil* (**B**ody **M**ass **I**ndex **p**ercentile-BMI pc) és *testtömeg index* (**B**ody **M**ass **I**ndex-BMI): A tápláltsági állapot megítélésére 18 éves kor felett BMI értéket (testtömeg [kg]/testmagasság [m]<sup>2</sup>), míg 18 éves kor alatt BMI percentil értéket számoltam. Gyermekek esetében (<18 év) nem megfelelő tápláltsági állapotnak tartottam, ha a BMI pc < 25 percentil volt, míg megfelelően tápláltnak BMI pc > 25 pc esetén osztályoztam a gyermeket. A főbb kategóriákat < 3 BMI pc, 3-25 BMI pc, 25-75 BMI pc és 75-97 BMI pc jelentette. Felnőttek esetében malnutríciónak a WHO ajánlása alapján BMI < 18,5 [kg/m<sup>2</sup>] értéket tekintettem [164-165].
- *Pseudomonas aeruginosa* (PA) fertőzöttségi állapot: A betegek kórlapja alapján detektáltam, hogy fennáll-e PA fertőzés aktuálisan vagy sem.

- *Hospitalizáció* gyakoriságát az elmúlt egy évre vonatkozóan számszerűsítettem.

#### 4.2.8. Statisztikai elemzés

##### 4.2.8.1. Általános statisztikai elemzés

Az adatok kiértékelését a *Statistical Package for the Social Sciences for Windows version 15.0* (SPSS 15.0) statisztikai program segítségével végeztem. Az eredmények átlag±standard hiba (SD) vagy gyakoriság (%) formában lettek megadva. Pearson korrelációs együtthatót ( $r$ ) az összefüggések erősségének kifejezésére használtam. A korrelációs együtthatót gyengének tartottam, ha  $r < 0,3$ , közepesnek, ha  $r = 0,3-0,7$  és erősnek, ha  $r > 0,7$  [166]. Statisztikailag szignifikánsnak tartottam az eltérést, ha  $p \leq 0,05$ .

##### 4.2.8.2. Az életminőséget befolyásoló tényezők azonosítása

Megvizsgáltam, hogy a tápláltsági állapot (BMI, BMI pc), a hospitalizáció, PA fertőzöttség, passzív dohányzás vagy gyermekek esetében a szülő edukációjának foka és a beteg egyes életminőség területei között van-e szignifikáns kapcsolat. Egyváltozós próbával elemeztem az életminőség és a fenti tényezők közötti kapcsolatot. Pearson-féle  $\chi^2$  próbát alkalmaztam a kategorikus változóknál, hogy a szignifikáns különbségeket azonosíthassam az alábbi alcsoportok között: Nem (fiú, lány), BMI pc (nem megfelelően táplált/megfelelően táplált), hospitalizáció (Igen, Nem), aktuális PA fertőzöttségi állapot (PA-fertőzött, Nem-fertőzött), passzív dohányzás (Igen, Nem) és a szülők edukációjának foka (alap, közép, felső). Mann-Whitney U tesztet használtam a folytonos változók esetében (életkor, FEV<sub>1</sub>, SK-pontszám) a szignifikáns eltérések detektálására. Második lépésben a legfontosabb életminőséget befolyásoló tényezők azonosítására többváltozós regressziós elemzést készítettem.

##### 4.2.8.3. Szülők és gyermekek válaszai közötti kapcsolat elemzése

A szülők és a gyermekek válaszai közötti összefüggést intra-class korrelációs együttható (ICC-Intra-Class Correlation coefficient) segítségével értékeltem [167]. Gyengének tekintettem a kapcsolatot, ha  $ICC \leq 0,4$ ; közepesnek, ha  $ICC = 0,41-0,6$ ; jónak, ha  $ICC = 0,61-0,8$  és  $ICC = 0,81-1,0$  jelentette a tökéletes kapcsolatot [168-170].

### **4.3. Beavatkozással nem járó, kérdőíves klinikai vizsgálat, a cisztás fibrózisban szenvedő magyar és lengyel gyermekek életminőségének összehasonlítása**

#### **4.3.1. A vizsgálat felépítése**

Egyéves időtartam alatt, lengyel-magyar közös együttműködés eredményeképpen végeztem több centrumú, kérdőíves, beavatkozással nem járó, keresztmetszeti, prospektív vizsgálatot. A magyar CF-es betegek betegség-specifikus életminőségének felmérése a korábban 4.2.4. fejezetben részletezett (lásd 52. oldal) körülmények között zajlott. A lengyel CF-es gyermekek életminőségét *Urszula Borawska – Kowalczyk*, a varsói Anya és Gyermekek Intézet CF centrumának pszichológusa végezte.

A felmérést a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi és Kutatásetikai Bizottsága (118/2010) és a varsói Anya és Gyermekek Intézet Bioetikai Bizottsága is támogatta (10/2007). A magyar betegek beválasztását, kikérdezését és a kérdőívek adatainak feldolgozását is saját magam végeztem. A lengyel betegek beválogatását, kikérdezését és a kérdőívek adatainak feldolgozását *U. Borawska – Kowalczyk* végezte. A lengyel és magyar adatok összehasonlítását *U. Borawska – Kowalczyk*-kal közösen végeztük, eredményeinket ő is saját doktori értekezésében részletezni fogja, azonban a következtetéseket mindketten önállóan vontuk le.

#### **4.3.2. Vizsgálat helyszínei**

Öt magyarországi CF centrum járóbeteg szakrendelésén (Heim Pál Gyermekkórház Mucoviscidosis Szakrendelés, Budapest; SE I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest; Törökbálinti Tüdőgyógyintézet Gyermekosztály, Törökbálint; Kaposi Mór Oktató Kórház Gyermek-tüdőgyógyászati és Gyermek Rehabilitációs Egység, Mosdós; Velkey László Gyermekegészségügyi Központ, Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórház, Miskolc) és a varsói Anya és Gyermekek Intézet CF centrumának járóbeteg ambulanciáján zajlott a vizsgálat.



#### 4.3.3. *Betegek kiválasztásának menete*

**Beválasztási kritériumok:** 6-18 éves életkor, cisztás fibrózis diagnózisa az Európai CF Egyesület ajánlása szerint [44,12], egy szülő jelenléte és a beleegyező nyilatkozat kitöltése.

**Kizáró okok:** CF akut exacerbációja, CF-fel egyidejűleg fennálló egyéb krónikus betegség, kooperáció hiánya, mentális retardáció és dyslexia.

A vizsgálatba azok a betegek kerültek bevonásra, akik a fenti kritériumrendszernek eleget tettek. A vizsgálatban való részvétel önkéntes alapon történt. A betegek és szüleik is a kérdőívek kitöltése előtt szóbeli és írásbeli tájékoztatásban részesültek a vizsgálatról. A kérdőívek kitöltése név nélkül történt.

Tervezett betegszám: 200 fő

#### 4.3.4. *Vizsgálat menete*

A vizsgálat mente a korábban, a 4.2.4. fejezetben részletezett körülmények között zajlott mindkét országban (lásd 52. oldal). Légzésfunkciós vizsgálat és tápláltsági állapot felmérése is történt a vizsgálat során.

#### 4.3.5. *Mérések*

A vizsgálat során rögzítettem a demográfiai adatokat, klinikai paramétereiket és felmértem a CF-es gyermekek életminőségét. A betegek dokumentációjából jegyeztem fel a genetikai mutációjuk típusát, aktuális testsúlyát, testmagasságát és a *Pseudomonas aeruginosa* fertőzöttségi státuszukat a *Leeds-kritériumok* szerint osztályoztam [42-43]. PA kolonizáltak tartottam azokat a betegeket, akiknek az adott évben leadott légúti váladékmintájának minimum 50%-ából vagy annál többit kitenyésztett a kórokozó [42].

##### 4.3.5.1. *Alkalmazott kérdőív*

Betegség-specifikus életminőség meghatározására a magyar és lengyel nyelvre validált, *The Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R) gyermekek számára és szülők számára kifejlesztett, kérdezőbiztos által és önállóan kitöltendő verzióját alkalmaztam

[151-153,162-163,171]. A kérdőív részletes leírását a 4.2.5. fejezet tartalmazza (lásd 53-54. oldal).

Az életminőség-kérdőív általános része tartalmazza az életkorra, nemre, iskolai állapotra és a szülők foglalkoztatottsági státuszára vonatkozó adatokat.

#### 4.3.5.2. *Klinikai állapot felmérés*

A betegség súlyosságát az aktuális légzésfunkciós vizsgálat eredményéből és a tápláltsági állapot megbecsülésével értékeltem.

- Légzésfunkciós vizsgálat:

FEV<sub>1</sub> %-ban kifejezett arányát vettem figyelembe, a nemre, testmagasságra és testsúlyra vonatkoztatott normál populációs referencia-értékhez képest. Ha FEV<sub>1</sub> ≥ 70%, akkor a károsodást enyhének, ha FEV<sub>1</sub> = 41%-69% közepesen súlyosnak, ha FEV<sub>1</sub> ≤ 40% súlyosnak tartottam [154].

- Tápláltsági állapot:

A tápláltsági állapot megbecsüléséhez BMI z-score értéket számoltam, mivel a WHO ajánlása szerint gyermekkorban (<18 év) önmagában a BMI értéket nem lehet figyelembe venni a tápláltsági státusz megítélésére. Felnőttkorban a BMI relative konstans érték, kivéve, ha sokat hízik vagy fogy az egyén. Gyermekkorban a BMI alakulása bonyolultabb, mert a fejlődés során változik az értéke, ugyanezen az elven a fejlődés a fiúk és leányok között eltérő mértékben zajlik. Ezért ahhoz, hogy értékelni tudjuk egy gyermek BMI értékét, figyelembe kell venni az életkorát és a nemét. Hiszen a gyermekek BMI-je természetes körülmények között növekszik a megszületéstől felnőttkorig. Ezért fix BMI érték kalkulációja helyett, egy határértéket használnak (z-score), ezt a küszöbértéket az adott nemzet referencia populációjának átlag BMI értékéből származtatják életkorra és nemre számítva [172-173]. A BMI z score tulajdonképpen azt mutatja, hogy hány egységgel van az adott gyermek BMI értéke, a nemre, életkorra vonatkoztatott átlag BMI érték alatt vagy felett.

$$BMI\ z\ score = \frac{\text{mért BMI} - \text{életkori, nem szerint referencia átlag BMI}}{\text{életkori referencia átlag BMI standard hibája (SD)}}$$

A WHO osztályozás szerint malnutríció áll fenn, ha BMI z-score: -1 és -2 SD, és súlyos malnutríció áll fenn ha BMI z-score  $>-2$  SD [173].

#### **4.3.6. Statisztikai elemzés**

Az adatok kiértékelését a *Statistical Package for the Social Sciences for Windows version 15.0* (SPSS 15.0) statisztikai program segítségével végeztem. Az eredmények átlag+standard hiba (SD), konfidencia intervallum (CI) vagy gyakoriság (%) formában lettek megadva.

Az adatok normalitását a többváltozós Shapiro-Wilk próbával értékeltem. Student *t*-próbát használtam, hogy az átlag értékeket összehasonlítsam. Statisztikailag szignifikánsnak tekintettem az eltérést, ha  $p \leq 0,05$ .

Intra-class korrelációs együtthatót (ICC) számoltam a gyermek-szülő válaszok közötti összefüggés megítélésére. Gyengének tekintetem a kapcsolatot, ha  $ICC \leq 0,4$ ; közepesnek, ha  $ICC=0,41-0,6$ ; jónak, ha  $ICC=0,61-0,8$  és  $ICC=0,81-1,0$  jelentette a tökéletes kapcsolatot [168-170].

Kovariancia elemzést készítettem, hogy értékeljem az életminőség (függő változó) és a gyermekek iskolába járása vagy magántanulósága (független változó) közötti kapcsolatot; ill. az életminőség (függő változó) és a szülők foglalkoztatottságának vagy munkanélküliségének hatását (független változó), kovariancia faktorként az országot alkalmazva.

#### **4.4. Beavatkozással nem járó, kérdőíves klinikai vizsgálat, cisztás fibrózisban és asthma bronchialéban szenvedő magyar gyermekek életminőségének összehasonlítása**

##### **4.4.1. A vizsgálat felépítése**

2010 szeptembere és 2011 októbere között, öt magyarországi CF centrumban végeztem kérdőíves, beavatkozással nem járó, keresztmetszeti, prospektív vizsgálatot. Az asthmás betegek életminőségének felmérését a Törökbálinti Tüdőgyógyintézet Gyermekosztályának járóbeteg szakrendelésén végeztem. A vizsgálatot a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi és Kutatásetikai Bizottsága támogatta (118/2010). A betegek beválogatását, kikérdezését, a kérdőívek adatainak feldolgozását és kiértékelését is saját magam végeztem.

##### **4.4.2. Kutatás helyszínei**

- Pest Megyei Tüdőgyógyintézet Gyermek-pulmonológiai Szakrendelés, Törökbálint
- Heim Pál Gyermekkórház, Mucoviscidosis Szakrendelés, Budapest
- Semmelweis Egyetem I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest
- Kaposi Mór Oktató Kórház Gyermek-tüdőgyógyászati és Gyermek Rehabilitációs Egység, Mosdós
- Velkey László Gyermekegészségügyi Központ, B-A-Z Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórház, Gyermek-endokrinológiai és Anyagcsere betegségek Szakrendelés, Miskolc

##### **4.4.3. Betegek kiválasztásának menete**

**Beválasztási kritériumok:** 8-18 év közötti életkor, cisztás fibrózis/asthma bronchiale szakorvos által véleményezett diagnózisa, egy szülő jelenléte és a beleegyező nyilatkozat kitöltése.

**Kizáró okok:** Az alapbetegség exacerbációja, akut légúti infekció, az alapbetegséggel egyidejűleg fennálló egyéb krónikus betegség, kooperáció hiánya, mentális retardáció.

Vizsgálatomba azok a betegek kerültek bevonásra, akik a fenti kritériumrendszernek megfeleltek. A vizsgálatban való részvétel önkéntes alapon történt. Betegek és szüleik is a kérdőívek kitöltése előtt szóbeli és írásbeli tájékoztatásban részesültek vizsgálatomról. A kérdőívek kitöltése név nélkül történt.

Tervezett betegszám: 200 fő

#### **4.4.4. Vizsgálat menete**

A betegeket, szakorvossal történő diagnózis-egyeztetést követően választottam ki. A gyermekek légzésfunkciós vizsgálaton estek át és a váróteremben történő várakozás során kerestem fel őket és szüleiket, tájékoztattam őket vizsgálatom céljáról és menetéről. Ha a vizsgálatba beleegyeztek és ezt írásos formában is megerősítették, akkor egy időben, de külön szobában töltötte ki a szülő és gyermeke a kérdőíveket. Az általános életminőség-kérdőív önállóan kitöltendő verzióját kapták meg a betegek. A hozzátartozó a váróteremben szintén önállóan töltötte ki a gyermekek életminőségének szülői kérdőívét (proxy-report). Amikor végeztünk utána kerültek sorra a tüdőgyógyászhoz. A felmérés kb. 6-8 percet vett igénybe. A beteg aktuális spirometriai értékét rögzítettem és a kezelőorvossal konzultáltam, hogy fennáll-e akut légúti fertőzés vagy exacerbáció a betegnél.

#### **4.4.5. Mérések**

##### *4.4.5.1. Alkalmazott kérdőív*

Ahhoz, hogy két különböző krónikus légúti kórképben szenvedő betegcsoport életminőségét összehasonlítsam, egy kifejezetten gyermekpopulációra kifejlesztett és magyar nyelvre validált általános életminőség-kérdőívet a *Pediatric Quality of Life Inventory<sup>TM</sup> Version 4.0 (PedsQL<sup>TM</sup> 4.0)* használtam.

PedsQL<sup>TM</sup> a 2-18 éves gyermekek és serdülők életminőség vizsgálatára széles körben alkalmazott általános életminőség-kérdőív [174-176].

A PedsQL<sup>TM</sup> 4.0 23 kérdésből áll, tartalmaz egy 8 kérdéses fizikai funkcióra és egy 15 kérdéses pszichoszociális tényezőkre vonatkozó egységet. A pszichoszociális domén, további három aldoménre oszlik: egy 5 kérdéses érzelmi funkcióra, egy 5 kérdéses szociális funkcióra és egy 5 kérdéses iskolai funkcióra vonatkozó egységet tartalmaz.

Az egyes kérdésekre 0-4-ig adhattak választ a gyermekek, ill. szüleik, ahol 0=soha, 1=szinte soha, 2=néha, 3=gyakran, 4=majdnem mindig választ jelentette. A kérdések az elmúlt egy hónapra vonatkoztak. A kérdőívek feldolgozása során, ezek a pontszámok újrakódolásra kerültek és a kérdésekre adott pontszámok összegét a kérdések számával elosztva kaptam meg az összpontszámot 0 és 100 között. A domének pontszámát is kiszámoltam az adott területre vonatkozó kérdésekre adott pontszámok átlag értékéből. Ha a kérdésekre adott válaszok több mint 50%-a hiányzott, akkor az adott domén értékét nem vehettem figyelembe.

PedsQL™-nek két fő formája, a gyermekek által kitöltendő és a szülők által kitöltendő verziója létezik. Vizsgálatomban a kérdőív gyermekek által önállóan kitöltendő (8-12 évesek, 13-18 évesek számára kifejlesztett) és szülők által kitöltendő verzióját használtam [177-181].

A klinikai szignifikancia értéket (MCID), az összpontszám esetében 4,4 pontban határozták meg, a gyermekek által kitöltendő verzióban, míg a szülői változatban 4,5 pontban. [182]

#### 4.4.5.2. *Klinikai állapot felmérése*

- Légzésfunkciós vizsgálat:

A betegek légzésfunkciós vizsgálata során az erőltetett vitálkapacitást (FVC), az erőltetett kilégzés első másodperce alatt kilégzett térfogatot (FEV<sub>1</sub>) és a FVC 25-75%-a közé eső kilégzés alatti áramlásértéket (FEF<sub>25-75%</sub>) vettem figyelembe.

#### 4.4.6. *Statisztikai elemzés*

Az adatok kiértékelését a *Statistical Package for the Social Sciences for Windows version 15.0* (SPSS 15.0) statisztikai program segítségével végeztem.

Leíró statisztikát (átlag, standard hiba és gyakoriság) alkalmaztam a demográfiai adatok, légzésfunkciós paraméterek és a PedsQL™ domének értékének meghatározására. Pearson korrelációs együtthatót (r) használtam az összefüggések erősségének megbecsülésére. A korrelációs együtthatót gyengének tartottam, ha  $r < 0,3$ , közepesnek, ha  $r = 0,3-0,7$  és erősnek, ha  $r > 0,7$  [166]. Statisztikailag szignifikánsnak tartottam az eltérést, ha  $p \leq 0,05$ .

A két betegcsoport közötti különbségek megítélésében, a kategorikus változók esetében Pearson-féle  $\chi^2$  próbát, míg a folytonos változók esetében Mann-Whitney U próbát alkalmaztam.

A PedsQL™ szülők által és gyermekek által adott válaszaik közötti összefüggés mértékét intra-class korrelációs együttható (ICC) számításával határoztam meg [167].  $ICC \leq 0,4$  gyenge összefüggést;  $ICC=0,41-0,6$  közepes mértékű összefüggést,  $ICC=0,61-0,8$  jó kapcsolatot és  $ICC=0,81-1,0$  jelentette a tökéletes kapcsolatot [168-170].

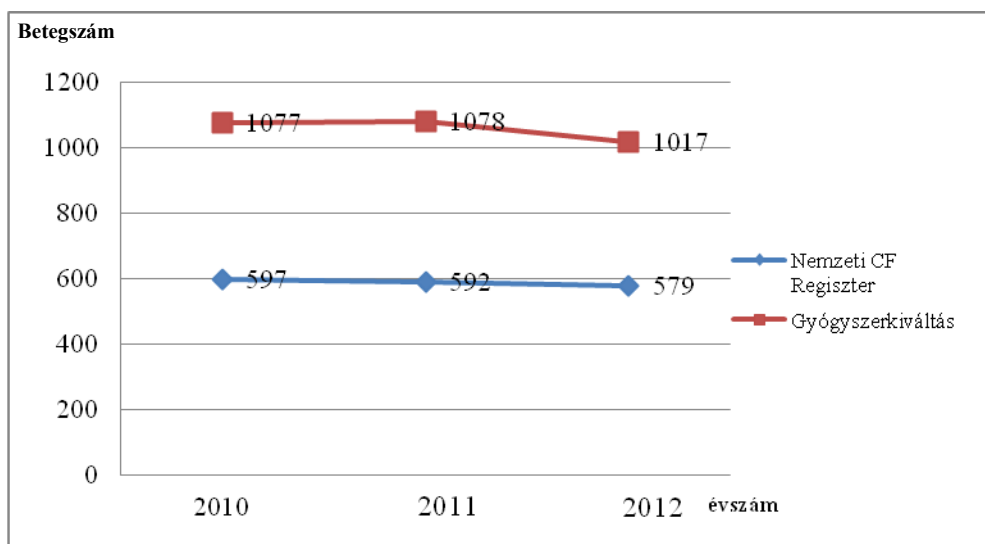
PedsQL™ pontszámok összehasonlítása a két életkori korcsoport között (8-12 éves gyermekek és 13-18 éves serdülők) ANOVA teszttel történt.

## 5. Eredmények

### 5.1. A magyar CF-es betegek valós esetszámának és az adekvát terápiában részesítettek arányának megbecslése

#### 5.1.1. A CF-es betegek száma az OEP betegforgalmi adatai és a betegregiszter adatai alapján (2010-2012)

Az OEP adatai alapján, CF diagnózissal gyógyszerrel kiváltott betegek száma közel duplája a Magyarországi CF Regiszterben található betegszámhoz képest, a vizsgálat három évben (2010,2011,2012). Ez a különbség konstansnak tűnik a vizsgált időszakban (10. Ábra).



10.Ábra: A CF-es betegek száma a Magyarországi CF Regiszter és az OEP betegforgalmi adatai alapján.

#### 5.1.2. A vizsgált CF-es betegcsoport általános jellemzése

A magyar CF-es betegek demográfiai és klinikai adatait az 5. Táblázatban ismertetem.

5. Táblázat: A betegek demográfiai adatai és klinikai paraméterei a Magyarországi CF Regiszter adatai alapján [156-158].

	2010	2011	2012
Életkor, évek (medián)	15,8	16,2	16,4
Felnőttek, n (%)	209 (35%)	253 (42,3%)	248(42,8%)
Nem, férfiak n (%)	356 (59,6%)	328 (55,4%)	318 (54,9%)
Felnőtt ellátásba átlépő betegek száma, n (%)	32 (5,3%)	25 (4,2%)	26 (4,5%)
Elhunyt betegek	6	3	3
<i>P. aeruginosa</i> kolonizáltak, n (%)	Nincs adat	Nincs adat	189 (32,6%)



A betegek 2012-es évi mikrobiológiai eredményeinek elemzését a 6. *Táblázat* foglalja össze.

6. *Táblázat*: A magyar CF-es betegek mikrobiológiai jellemzőinek adatai 2012-ben.

<b>Össz-betegszám (2012)</b>	<b>579</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> kolonizáltak, n (%)	189 (32,6%)
<i>Staphylococcus aureus</i> kolonizáltak, n (%)	153 (26,4%)
<i>Burkholderia cepacia</i> complex kolonizáltak, n (%)	18 (3,1%)
Atípusos Mycobacterium, n (%)	5 (0,8%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , n (%)	14 (2,4%)
MRSA, n (%)	17 (2,9%)

**5.1.3. A CF-esek közül adekvát terápiaiban részesültek aránya: a betegregiszter és az OEP betegforgalma alapján becsült betegszám gyógyszerfogyásának és az OEP valós gyógyszerkiváltási adatainak összehasonlítása**

5.1.3.1. Gyógyszerfogyás dornase alpha esetében:

Összehasonlítottam a valósan kiváltott gyógyszerdobozok éves számát (OEP gyógyszerfogyási adat), azzal az adattal, amit a Magyarországi CF Regiszter betegsége alapján és az OEP betegforgalmi adatai (betegszám alapján kalkulált gyógyszerfogyás) alapján becsültem éves szinten, dornase alpha fogyasztásra (7. *Táblázat*). A Magyarországi CF Regiszter betegszámához képest, 2,7-2,9-szer kevesebb míg, az OEP betegforgalmi adatai alapján, nagyjából 6-szor kevesebb gyógyszert váltottak ki a CF-es betegek, mint az várható lett volna.

7. *Táblázat*. Dornase alpha valós gyógyszerfogyása összehasonlítva a betegregiszter és az OEP betegforgalmi adatai alapján kezelt betegek számára becsült gyógyszer-felhasználási számadattal.

<b>Gyógyszerfogyás (dobozszám)</b>			
	<b>Magyarországi CF Regiszter adatai alapján becsült</b>	<b>OEP betegforgalmi adatai alapján becsült</b>	<b>OEP valós gyógyszerkiváltási adatai</b>
Dornase alpha (2010)	6540	12 720	2214
Dornase alpha (2011)	6420	12 636	2328
Dornase alpha (2012)	6228	11 904	2218

5.1.3.2. Gyógyszerfogyás hasnyálmirigy enzimpótló kezelés (PERT) esetében:

Számításaim alapján (8. Táblázat.), a Magyarországi CF Regiszter fentebb bizonyítottan alulbecsült CF-es betegadataihoz képest (10. Ábra) is 3,5-3,9-szer kevesebb PERT került kiváltásra évről évre, ha csak a felnőtt CF-eseket vesszük figyelembe, mint arra a betegek prevalenciája szerint szükségük lett volna.

8. *Táblázat.* Hasnyálmirigy enzimpótlás gyógyszerfogyása: az OEP adatbázisában detektált, éves gyógyszerfogyás dobozszáma összehasonlítva a CF regiszter betegszáma alapján kalkulált dobozszámmal.

Gyógyszerfogyás (dobozszám)						
	2010		2011		2012	
	CF Regiszter betegszáma alapján becsült	Az OEP adatbázisában regisztrált	CF Regiszter betegszáma alapján becsült	Az OEP adatbázisában regisztrált	CF Regiszter betegszáma alapján becsült	Az OEP adatbázisában regisztrált
12 éves, 32 kg-os, CF-es leány	907,2	4295	1080	4639	864	4970
50 kg-os felnőtt, CF-es férfi, BMI=17,3kg/m <sup>2</sup>	15 048	4295	18 216	4639	17 856	4970

**5.1.4. Az inhalatív és orális gyógyszeres kezelés során tanúsított gyógyszerkiváltási magatartás összehasonlítása**

Az OEP adatbázisa szerint, CF diagnózissal 2-2,5-szer több PERT került kiváltásra, mint dornase alpha. Ha az 5 év alatti korosztályt figyelmen kívül hagyjuk, dornase alpha esetében akár 2,5-3-szoros különbség is detektálható az inhalatív terápia és a per os PERT fogyási adatai alapján (9. Táblázat).

9. *Táblázat.* Adott évben egy TAJ számhoz tartozó gyógyszerkiváltási adatok.

Évszám	PERT (betegszám)	Dornase alpha (betegszám)	PERT és dornase alpha (betegszám)	Dornase alpha használata 5 éves kor alatt (%) (betegszám)
<b>2010</b>	739	298	267	17 (5,7)
<b>2011</b>	721	321	288	25 (7,8)
<b>2012</b>	674	330	295	25 (7,6)

Dornase alpha-t a CF-es betegek 5-7%-a használja 5 éves kor alatt is, akiknél nincs evidencia az alkalmazására [60].

Azon betegek száma akik, a hasnyálmirigy enzimpótlót és dornase alpha-t is kiváltották, a nemzeti regiszter betegszámához képest 2-2,2-szer kevesebben voltak, az OEP betegforgalmi adataihoz képest pedig 3,4-4-szer kevesebben, mint ahányuknak szükségük lett volna a gyógyszerre (10. Ábra).

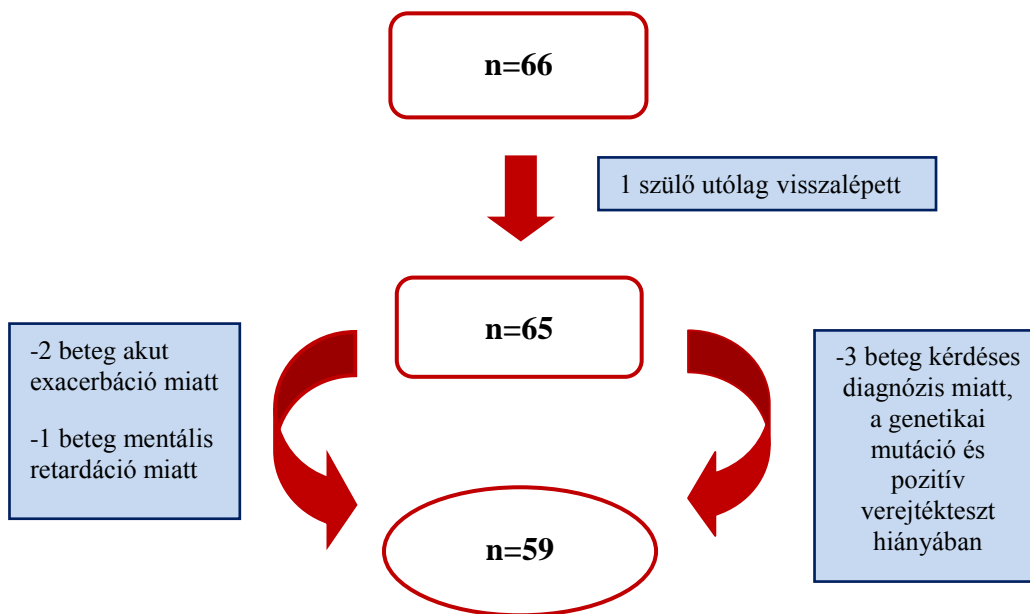
A betegregiszter adatai alapján, a kezelőorvosok kevesebb betegnek javasolták a hasnyálmirigy enzimpótló kezelést és az inhalatív terápiát, mint ahányan kiváltották a gyógyszert (10. Táblázat). Összességében, a 2012-ben jelentett betegek 51%-ának (297/579) javasoltak dornase alpha terápiát a regiszter betegszámához képest, nem hagyva figyelmen kívül az 5 év alattiakat. Eközben a hasnyálmirigy enzimpótló kezelést, a betegregiszter adatai alapján 82,3%-nak (477/579) javasolták. Ha az OEP betegforgalmi adatai alapján CF miatt kezelt betegek számát vesszük, akkor a betegek 32,4%-a (330/1017) váltott ki 2012-ben dornase alphát, míg hasnyálmirigy enzimpótló kezelést 99%-uk (1007/1017). Az erre vonatkozó adatokat a 10. Táblázat foglalja össze.

10. Táblázat: Az inhalatív és orális gyógyszerek kiváltása, a betegregiszter adatait és az OEP betegforgalmi adataival összevetve 2012-ben.

	<b>Magyarországi CF Regiszter adatai n=579 (betegszám)</b>	<b>OEP betegforgalmi adatai n=1017 (betegszám)</b>
Inhalatív antibiotikum használat	217	Tobramycin:207 Colomycin:96 Összesen: <b>303</b>
Dornase alpha használat	297	330
PERT használat	477	10 000 egységes:502 25 000 egységes:505 Összesen: <b>1007</b>

## 5.2. A cisztás fibrózisban szenvedő magyar betegek életminősége: kérdőíves, keresztmetszeti vizsgálat eredményei

Vizsgálatomba 100 főt terveztem bevonni, azonban a 13 hónapos vizsgálati időtartam alatt az öt magyarországi CF centrumban 66 beteget tudtam vizsgálni. Közülük a vizsgálatból kizárásra kerültek miatt végül 59 beteg vett részt vizsgálatomban (11. Ábra).



11.Ábra: A magyar CF-es betegek kiválasztásának folyamata.

A kérdőívek kitöltése során egy 10 éves kisfiú nem töltötte ki a *CFQ-R gyermekek részére* kifejlesztett kérdőívet, azonban szülője kitöltötte a *CFQ-R-szülők* részére kifejlesztett verzióját, ezért a gyermekek esetében 58 kérdőívet tudtam feldolgozni.

### 5.2.1. Demográfiai adatok és klinikai paraméterek

A betegek demográfiai adatait és fontosabb klinikai paramétereit a 11. Táblázat ismerteti.

A betegeknél alcsoportelemzést készítettem PA fertőzöttség, hospitalizáció, tápláltsági állapot és korcsoport szerint.

11. Táblázat. A CF-esek demográfiai és klinikai adatai (n=59).

Jellemzők	N	%	M (terjedelem)	SD
Életkor években	59		14,0 (8,0-30,0)	4,8
Nem, fiú	28	47,5		
±Etnikum, Kaukázusi	54	93,1		
Homozigóta p.Phe508del	30	50,8		
*BMI percentil <25 pc	22	37,0		
BMI kg/m <sup>2</sup>	14		20,4 (16,5-25,1)	2,4
FEV <sub>1</sub> (% )	59		77,9 (24,0-122,0)	23,7
Shwachman-Kulczycki pontszám	59		78,0 (35,0-100,0)	13,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> pozitív	33	55,9		
Hospitalizáció az elmúlt 12 hónapban Igen	17	32,1		

±Rendelkezésre álló adat: n=58 \*18 éves kor alatt, Rendelkezésre álló adat: n=44; N-betegszám, M-Mean-átlag

### 5.2.2. Légzésfunkciós vizsgálat eredményei

A teljes vizsgált populáció átlag FEV<sub>1</sub> értékét a 12. Táblázat prezentálja. Alcsoportelemzéssel meghatároztam, a PA fertőzöttség, hospitalizáció és tápláltsági állapot szerint csoportosított betegek légzésfunkciós eredményeit, melyben szignifikáns különbségeket tapasztaltam.

PA fertőzöttek (FEV<sub>1</sub>=70,4%±22,7) körében szignifikánsan alacsonyabb légzésfunkciót észleltem a PA-val nem fertőzöttek csoportjához képest (FEV<sub>1</sub>=87,5%±21,7), (p<0,01).

A hospitalizáltak csoportja (FEV<sub>1</sub>=63,6%±24,0) szintén alacsonyabb légzésfunkciós eredményt produkált, a nem hospitalizáltakhoz képest (FEV<sub>1</sub>=84,7%±21,0) (p<0,01).

A nem megfelelően táplált csoport FEV<sub>1</sub> értéke szignifikánsan alacsonyabb volt (p<0,001) megfelelően táplált társaikéhoz képest (12. Táblázat).

### 5.2.3. Klinikai állapot

A betegek közül 33 (55,9%) légúti váladékából tenyésztett ki PA (PA fertőzött csoport) és 26 (44,1%) légúti mintájából nem tenyésztett ki a kórokozót (PA-val nem fertőzött). A nem megfelelően táplált betegek (<25 BMI pc) szignifikánsan többször feküdtek

kórházban ( $p < 0,001$ ), többük légúti váladéka volt kolonizálva PA-val ( $p < 0,05$ ) megfelelően táplált társaikhoz képest ( $>25$  BMI pc).

Az elmúlt egy évben CF miatt hospitalizált betegek közül 12-nek (70,6%) volt PA fertőzése, míg a nem hospitalizált csoportban 17 (47,2%) betegnek.

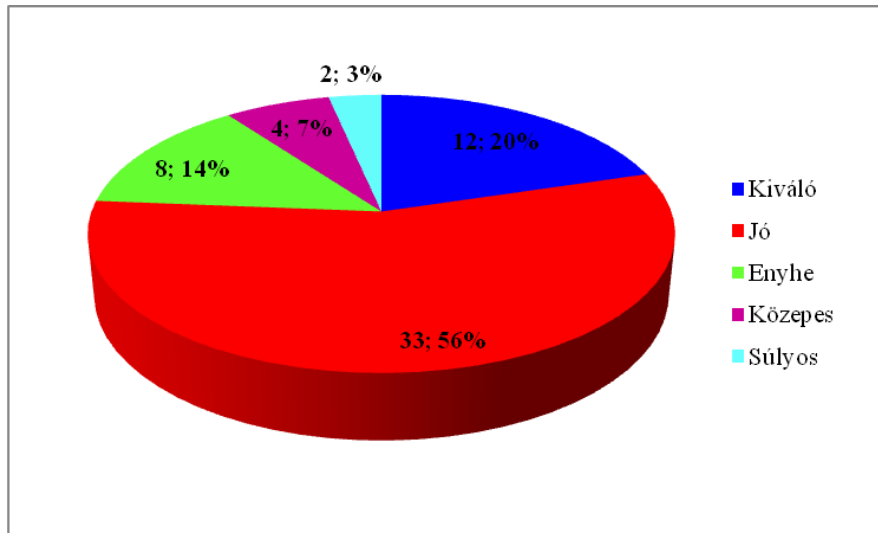
A betegek klinikai paraméterei és a tápláltsági állapotuk közti összefüggést a 12. Táblázat ismerteti.

12. Táblázat: A CF-es gyermekek klinikai paraméterei a tápláltsági állapot függvényében.

Jellemzők	<3 BMI pc	3-25 BMI pc	25-75 BMI pc	75-97 BMI pc	p-érték
Betegszám, (%)	11 (25)	11 (25)	16 (36,4)	6 (13,6)	-
Életkor, év±SD	12,2±3,1	10,5±2,5	11,8±3,0	13,2±2,8	0,32
SK-pontszám±SD	55,0±11,2	81,8±3,4	82,2±7,5	90,8±9,2	0,001
PA pozitív, n (%)	9 (81,8)	4 (36,4)	7 (43,8)	1 (16,7)	0,04
Hospitalizált, n(%)	9 (81,8)	4 (50)	2 (14,3)	0 (0)	0,001
FEV <sub>1</sub> ±SD	48,5±18,0	83,3±16,6	89,0±12,9	105,3±14,0	0,001

#### 5.2.4. Súlyossági felosztás

A betegek klinikai állapotának beosztását, SK-pontszám alapján a 12. Ábra mutatja be.



12.Ábra: A vizsgált magyar CF-esek súlyossági állapotának stádium beosztása. Betegszám; gyakoriság (%).

Külön megvizsgálva a PA fertőzöttek, hospitalizáltak és nem megfelelően tápláltak alcsoportjait a súlyossági beosztás szerint, lényeges különbségeket észleltem.

PA fertőzöttek és nem fertőzöttek között, a súlyossági stádiumok alapján eltérés nem igazolódott, mindkét csoport betegei a jó kategóriába tartoztak. Azonban az SK-pontszám szignifikánsan alacsonyabb volt a PA fertőzött csoportban (SK-pontszám=73,6±15,1), mint a PA-val nem fertőzöttek (SK-pontszám=83,5±9,5), ( $p<0,01$ ) esetében.

A hospitalizált betegek súlyossági besorolása enyhe (SK-pontszám=67,3±17,7), míg a nem hospitalizáltaké jó volt (SK-pontszám=81,9 ±9,2), ( $p<0,001$ ).

A <3 BMI pc gyermekek betegségének súlyossági besorolása enyhe, a 3-75 BMI pc közöttieké jó, míg akiknél >75 BMI pc-t detektáltam, kiváló volt a betegség súlyossága szerinti besorolás, SK-pontszám alapján (12. Táblázat).

### 5.2.5. A CF-es betegek életminősége

A betegek életminőség megítélése szerint a *Légúti tünetek* jelentették a legjelentősebb problémát, míg az *Étkezési zavarok* a legkisebb mértékűt. A szülők megítélése alapján, gyermekük életminőségében, a *Testsúly* és *Kezelés terhe* okozta a fő problémát, míg az *Érzelmi állapot* a legkevésbé érintett területet CF által, gyermekük életminőségében (13. Táblázat).

13. Táblázat: A vizsgált CF-esek betegség-specifikus életminőség adatai.

CFQ-R domének	Betegek		Szülők		r
	Betegszám	Átlag±SD	Betegszám	Átlag±SD	
<b>Fizikai aktivitás</b>	58	75,8±23,4	32	76,4±26,3	<b>0,77**</b>
<b>Érzelmi állapot</b>	58	75,4±14,4	32	78,3±14,6	0,05
<b>Szociális funkciók</b>	58	70,8±15,3	-	-	-
<b>Iskolai aktivitás</b>	-	-	32	78,1±24,4	-
<b>Étkezési zavarok</b>	58	83,1±22,2	32	72,9±28,6	<b>0,64**</b>
<b>Kezelés terhe</b>	58	73,9±23,5	32	60,4±21,5	0,18
<b>Testkép</b>	58	68,8±27,6	32	75,2±23,9	0,34
<b>Légúti tünetek</b>	57	67,8±18,0	32	74,7±18,6	<b>0,49**</b>
<b>Emésztési tünetek</b>	57	82,6±19,4	32	70,3±16,9	<b>0,40*</b>
<b>Testsúly</b>	-	-	32	60,4±38,3	-

Magasabb CFQ-R érték jelenti a jobb életminőséget. \* $<0,05$  \*\* $<0,01$

### 5.2.6. Életminőséget befolyásoló tényezők

#### 5.2.6.1. A demográfiai tényezők és az életminőség összefüggése

Egyedül az *Étkezési zavarok*, ill. a *Kezelés terhe* domének mutattak gyenge korrelációt az életkorral (14. Táblázat).

Nem tudtam igazolni jelentős összefüggést a gyermekek életminősége és a szülők edukációjának foka között [ $r$  érték tartománya a CFQ-R domének és az oktatási szint között  $r=-0,29-(+0,32)$ ,  $p>0,05$ ], ill. a gyermekek életminősége és a szülők krónikus betegsége között [ $r=-0,27-(+0,33)$ ,  $p>0,05$ ], a szülők válasza alapján (*CFQ-R szülők részére*).

14. Táblázat: A demográfiai, szülői és környezeti tényezők kapcsolata a CF-esek által kitöltött betegség-specifikus életminőséggel, Pearson korrelációs együttható ( $r$ ) alapján.

CFQ-R domének	Életkor	Nem	Szülők edukációs foka	Szülők krónikus betegsége	Passzív dohányzás
<b>Fizikai aktivitás</b>	0,08	-0,20	0,09	-0,11	-0,05
<b>Érzelmi állapot</b>	-0,09	-0,04	-0,11	0,02	0,04
<b>Szociális funkciók</b>	0,05	-0,09	0,28	0,23	-0,16
<b>Étkezési zavarok</b>	<b>0,28*</b>	-0,12	0,00	-0,12	-0,20
<b>Kezelés terhe</b>	<b>-0,26*</b>	-0,12	-0,02	0,10	-0,00
<b>Testkép</b>	-0,24	0,06	0,22	0,18	-0,01
<b>Légúti tünetek</b>	-0,10	-0,17	0,03	-0,17	-0,24
<b>Emésztési tünetek</b>	-0,07	-0,02	-0,07	0,01	-0,16

\* $<0,05$

#### 5.2.6.2. Légzésfunkció és az életminőség kapcsolata

Közepes mértékű korrelációt igazoltam a *Fizikai aktivitás* és  $FEV_1$  ( $r=0,42$ ,  $p<0,01$ ), a *Légúti tünetek* és  $FEV_1$  ( $r=0,37$ ,  $R^2=0,17$ ,  $p<0,01$ ) között, a betegek válasza nyomán. Gyenge korrelációt mértem *Testkép* és  $FEV_1$  ( $r=0,30$ ,  $p<0,05$ ) között.

Gyenge korrelációt találtam az *Emésztési tünetek* és  $FEV_1$  ( $r=-0,27$ ,  $R^2=0,08$ ,  $p<0,05$ ), közepes mértékűt pedig a *Fizikai aktivitás* és  $FEV_1$  között ( $r=0,56$ ,  $p<0,01$ ) a szülők megítélés alapján.



### 5.2.6.3. A klinikai paraméterek és az életminőség összefüggése

#### 5.2.6.3.1. A betegség súlyossági foka és az életminőség kapcsolata

Közepes mértékű korrelációt igazoltam a betegség súlyossága és *Fizikai aktivitás* ( $r=0,55$ ,  $p<0,01$ ), *Testkép* ( $r=0,41$ ,  $p<0,01$ ), *Légúti tünetek* ( $r=0,43$ ,  $p<0,01$ ) domének között, a betegek megítélése alapján (15. Táblázat).

15.Táblázat: A Pearson korrelációs együttható értéke a CFQ-R gyermekek részére ill. CFQ-R serdülők és felnőttek részére domének és a klinikai paraméterek között.

CFQ-R domének	SK-pontszám	BMI pc	FEV <sub>1</sub>	PA	Hospitalizáció
<b>Fizikai aktivitás</b>	<b>0,55**</b>	0,18	<b>0,42**</b>	-0,22	<b>0,36**</b>
<b>Érzelmi állapot</b>	0,20	0,06	0,09	-0,16	0,16
<b>Szociális funkciók</b>	0,02	-0,01	-0,03	0,00	-0,01
<b>Étkezési zavarok</b>	0,25	<b>0,47**</b>	0,21	0,07	0,18
<b>Kezelés terhe</b>	0,09	0,17	0,18	0,18	0,21
<b>Testkép</b>	<b>0,41**</b>	<b>0,34*</b>	<b>0,3*</b>	<b>-0,34**</b>	0,16
<b>Légúti tünetek</b>	<b>0,43**</b>	0,14	<b>0,37**</b>	<b>-0,28*</b>	0,26
<b>Emésztési tünetek</b>	-0,13	-0,14	<b>-0,27*</b>	0,07	-0,12

\* $<0,05$  \*\* $<0,01$

A korrelációs táblázat elemzése alapján többváltozós regressziós elemzést végeztem a páciensek adataira lépcsőzetes modellel. A függő változók az egyes CFQ-R értékek voltak, míg a független változók minden esetben az életkor, SK-pontszám, nem, BMI pc, hospitalizálás, FEV<sub>1</sub> és PA volt.

Többváltozós regressziós elemzés alapján, a *Fizikai aktivitás* életminőség-terület pontszámát szignifikánsan csak SK-pontszám befolyásolta 0,589 standardizált együtthatóval ( $p<0,001$ ),  $R^2=0,347$  (a változók modellből való kivételének sorrendje: életkor, PA, FEV<sub>1</sub>, hospitalizálás, nem, BMI pc).

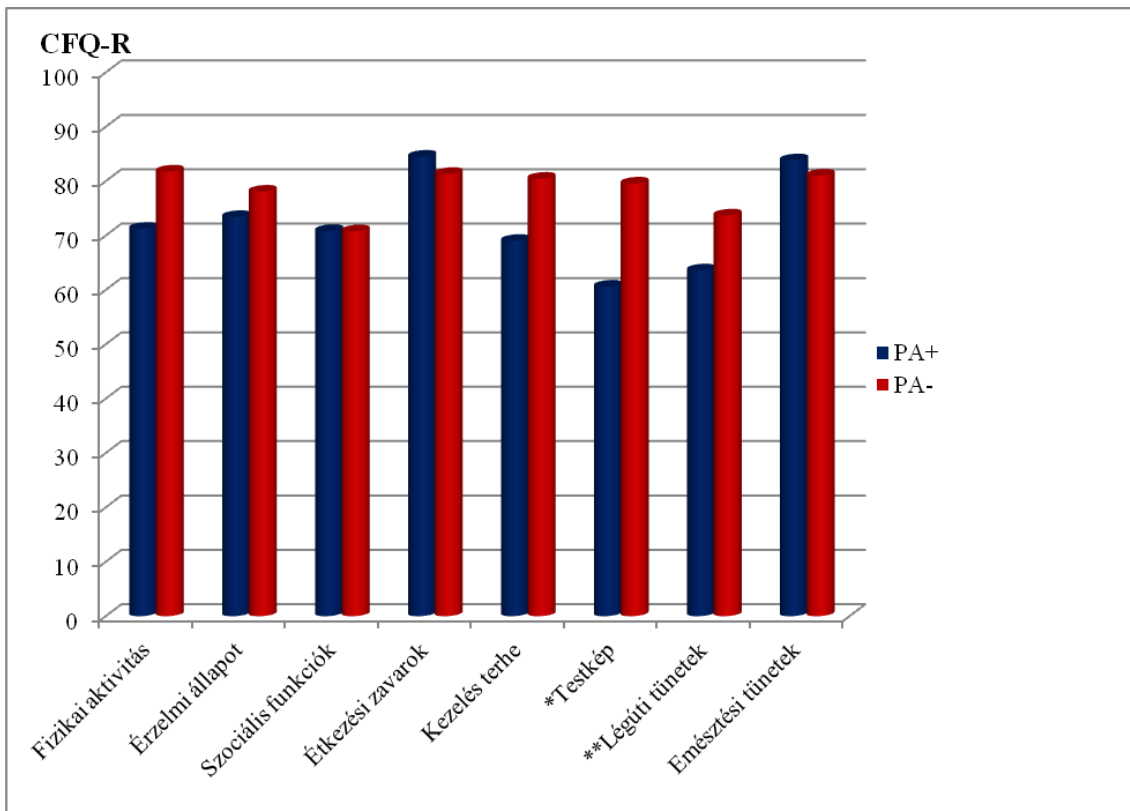
A *Testkép* domént szignifikánsan az SK-pontszám és PA változók befolyásolták 0,340 ( $p=0,013$ ) illetve -0,295 ( $p=0,029$ ) standardizált együtthatóval,  $R^2=0,278$  (a változók modellből való kivételének sorrendje: nem, FEV<sub>1</sub>, hospitalizálás, kor, BMI pc).

A szülők megítélése alapján, szintén közepes mértékű korrelációt találtam az alábbi életminőség-területek és az SK-pontszám között: *Fizikai aktivitás* ( $r=0,67$ ,  $p<0,01$ ), *Kezelés terhe* ( $r=0,39$ ,  $p<0,05$ ), *Egészségfelfogás* ( $r=0,43$ ,  $p<0,05$ ), *Testsúly* ( $r=0,59$ ,  $p<0,01$ ) és *Légúti tünetek* ( $r=0,60$ ,  $p<0,01$ ).

### 5.2.6.3.2. Pseudomonas aeruginosa fertőzés és az életminőség kapcsolata

A 13. Ábra demonstrálja, hogy a legtöbb beteg -akinek nem volt aktuálisan PA fertőzése- magasabb pontszámmal értékelte az életminőségét, PA fertőzött társaihoz képest, kivéve a *Szociális funkciók*, *Étkezési zavarok* és az *Emésztési tünetek* doménben. Szignifikáns eltérést észleltem a két csoport CFQ-R értékei között a *Testkép* ( $p<0,01$ ) és a *Légúti tünetek* ( $p<0,05$ ) doménekben, a betegek megítélése szerint.

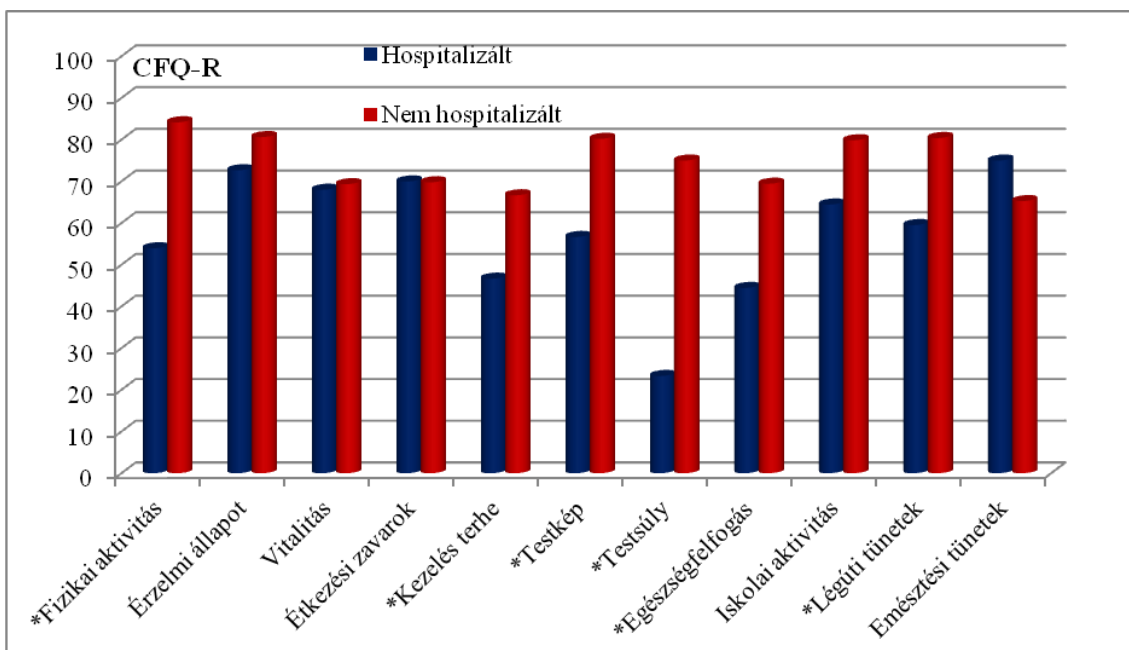
A többváltozós regressziós elemzés alapján csak a *Testkép* életminőség-domént befolyásolta a PA fertőzöttség, SK-pontszámmal együtt 0,340 ( $p=0,013$ ) illetve -0,295 ( $p=0,029$ ) standardizált együtthatóval,  $R^2=0,278$  (a változók modellből való kivételének sorrendje: nem, FEV<sub>1</sub>, hospitalizálás, kor, BMI pc), a betegek megítélése szerint. A szülők válaszadásai nyomán, az *Iskolai aktivitás*ban detektáltam szignifikánsan alacsonyabb pontszámot a PA fertőzöttek körében ( $p<0,001$ ), szemben a PA-val nem fertőzöttekkel.



13.Ábra A CF-esek életminősége közötti különbség a PA fertőzött és nem fertőzött betegek saját megítélése alapján. \* $<0,01$ ; \*\* $<0,05$

### 5.2.6.3.3. Hospitalizáció és az életminőség kapcsolata

Két csoportra osztottam a betegeket, azokra, akik az elmúlt egy évben feküdtek CF miatt kórházban (hospitalizált) és azokra, akik nem igényeltek fekvőbeteg-ellátást (nem hospitalizáltak) az elmúlt egy évben. Kizárólag *Fizikai aktivitás* domén tekintetében tudtam szignifikáns kapcsolatot feltárni a hospitalizált (CFQ-R=62,9±30,2) és a nem hospitalizált csoport között (CFQ-R=80,9±18,0), a betegek megítélése szerint ( $p<0,05$ ). A 14. Ábra illusztrálja a két csoport közötti CFQ-R domének átlag pontszámának alakulását a szülők megítélése alapján.



14.Ábra: Hospitalizáció szerint csoportosított CF-esek életminősége, a szülők megítélése alapján. \* $\leq 0,01$

### 5.2.6.3.4. A tápláltsági állapot és az életminőség kapcsolata

A 18 éves kor alatt a gyerekeket ( $n=44$ ), BMI percentil értékük alapján csoportosítottam. A betegek életminősége és tápláltsági állapota közti összefüggést a 16. Táblázat foglalja össze. Többváltozós regressziós elemzés alapján, egyedül az *Étkezési zavarok* domén értékét befolyásolta szignifikánsan BMI pc, 0,473 standardizált együtthatóval ( $p<0,001$ ),  $R^2=0,224$ . A változók modellből való kivételének sorrendje: nem, FEV<sub>1</sub>, SK-pontszám, hospitalizálás, kor, PA volt, ahol a függő változó a CFQ-R domén és a független változók az életkor, SK-pontszám, nem, BMI pc, hospitalizálás, FEV<sub>1</sub> és PA voltak.

16. Táblázat: A CF-esek betegség-specifikus életminősége és a tápláltsági állapot összefüggése, a gyermekek megítélése szerint.

<i>CFQ-R domének (Pontszám±SD)</i>	<b>&lt;3 BMI pc n=11</b>	<b>3-25 BMI pc n=11</b>	<b>25-75 BMI pc n=16</b>	<b>75-97 BMI pc n=6</b>	<b>p-érték</b>
<b>Fizikai aktivitás</b>	55,2±29,3	81,2±11,1	80,1±21,4	78,9±18,8	0,02
<b>Érzelmi állapot</b>	70,1±9,2	76,4±12,4	79,1±12,4	79,2±7,3	0,19
<b>Szociális funkciók</b>	68,1±12,9	73,5±14,8	72,5±16,6	63,2±13,6	0,50
<b>Étkezési zavarok</b>	68,7±21,0	70,0±32,3	91,0±16,8	90,7±10,9	0,02
<b>Kezelés terhe</b>	65,7±22,5	70,0±26,2	84,7±12,7	81,5±16,7	0,07
<b>Testkép</b>	47,5±28,1	73,3±27,3	80,6±22,8	87,0±14,8	0,005
<b>Légúti tünetek</b>	53,6±21,3	74,5±16,5	67,8±14,5	79,7±12,4	0,01
<b>Emésztési tünetek</b>	90,0±14,3	83,3±22,4	81,9±24,0	83,3±18,3	0,80

A nem megfelelően táplált gyermekek szignifikánsan alacsonyabb pontszámmal értékelték életminőségüket a *Fizikai aktivitás*, *Étkezési zavarok*, *Testkép* és *Légúti tünetek* doménekben ( $p < 0,05$ ), a betegek megítélése alapján. A szülők véleményezése szerint, a *Fizikai aktivitás*, *Étkezési zavarok*, *Testsúly* és a *Légúti Tünetek* doménekben alacsonyabb az életminőség pontszámuk a nem megfelelően táplált gyermekeknek (<3 BMI pc). A gyermekek tápláltsági állapota szerinti CFQ-R értékeit a 17. Táblázat foglalja össze.

17. Táblázat: Szülők megítélése alapján, a CF-es gyermekek életminőségének és a tápláltsági állapotnak az összefüggése.

<i>CFQ-R domének (Pontszám±SD)</i>	<b>&lt;3 BMI pc n=11</b>	<b>3-25 BMI pc n=11</b>	<b>25-75 BMI pc n=16</b>	<b>75-97 BMI pc n=6</b>	<b>p-érték</b>
<b>Fizikai aktivitás</b>	46,8±33,1	91,2±10,6	87,3±14,1	67,9±2,1	0,001
<b>Érzelmi állapot</b>	76,7±16,3	84,1±5,7	76,9±18,2	71,1±13,9	0,53
<b>Vitalitás</b>	66,7±16,3	76,7±14,2	70,0±11,5	60,0±6,7	0,27
<b>Étkezési zavarok</b>	64,6±31,4	74,07±39,2	79,2±21,5	66,7±0,0	0,02
<b>Kezelés terhe</b>	44,4±19,7	64,2±14,5	65,7±18,0	70,4±42,1	0,10
<b>Testkép</b>	61,1±26,6	76,5±23,2	85,2±19,1	68,5±27,4	0,16
<b>Testsúly</b>	29,2±37,5	40,7±32,4	86,1±17,2	100,0±0,0	0,001
<b>Iskolai aktivitás</b>	66,7±30,9	86,4±17,4	77,8±23,7	85,2±25,7	0,39
<b>Egészségfelfogás</b>	50,0±31,4	69,1±22,1	70,4±19,7	70,4±17,0	0,26
<b>Légúti tünetek</b>	58,1±21,8	79,8±18,0	80,9±10,3	79,9±19,1	0,03
<b>Emésztési tünetek</b>	75,0±19,5	74,7±13,9	63,9±15,8	70,4±23,1	0,42

### 5.2.7. A CF-esek életminőségének különbségei korcsoport szerint

A vizsgált betegpopulációt -a kérdőívek felosztása szerint- két életkori csoportra bontva is elemeztem. Külön vizsgáltam a 8-13 éves korú betegek és a 14 éves vagy annál

idősebbek életminőségét. Az alapvető demográfiai és klinikai adatok tekintetében csupán az életkor és a nem tekintetében találtam szignifikáns eltérést (18. Táblázat). A 8-13 éves csoportban a lányok, míg a 14 éves vagy annál idősebb csoportban a fiúk előfordulása volt gyakoribb.

#### 5.2.7.1. Légzésfunkciós vizsgálat

Nem mértem szignifikáns eltérést a két vizsgált betegcsoport FEV<sub>1</sub> értékében.

#### 5.2.7.2. Súlyossági és klinikai állapot

SK-pontszám alapján mindkét csoportba tartozó CF-esek súlyossági állapota jónak mondható. *Pseudomonas aeruginosa* (PA) pozitívitas az idősebb korcsoportban magasabb arányban (63%) fordult elő, mint a fiatalabb CF-eseknél (50%). Fekvőbeteg-ellátásra a fiatalabb korcsoportba tartozók szorultak magasabb százalékban (38,5% vs 25,9%) (18. Táblázat).

18.Táblázat: A CF-es gyermekek demográfiai és klinikai adatai életkor szerinti csoportosításban.

	<b>8-13 éves CF-esek n=32</b>	<b>14 éves és annál idősebb CF- esek n= 27</b>	<b>p- érték</b>
<b>Átlag életkor <math>\pm</math> SD</b>	10,2 $\pm$ 1,5	18,5 $\pm$ 3,2	0,001
<b>Nem, n (%) fiú</b>	9 (28,1%)	19 (70,4%)	0,001
<b><math>\Delta</math>F508 homozigóta n (%)</b>	17 (53,1%)	13 (48,1%)	0,77
<b>SK pontszám <math>\pm</math> SD</b>	76,2 $\pm$ 16,4	80,0 $\pm$ 9,5	0,3
<b>Átlag FEV<sub>1</sub><math>\pm</math>SD (%)</b>	77,7 $\pm$ 27,1	78,3 $\pm$ 19,5	0,92
<b>PA pozitívitas n (%)</b>	16 (50%)	17 (63%)	0,33
<b>Kórházi bennfekvés az elmúlt 1 évben, Igen n (%)</b>	10 (38,5%)	7 (25,9%)	0,34

#### 5.2.7.3. Életminőség

##### 8-13 éves CF-es korosztály

A gyermekek válaszai szerint, a legalacsonyabb életminőség-pontszámot a *Légúti tünetek* doménben (CFQ-R=69,2 $\pm$ 17,9), míg a legmagasabbat az *Emésztési tünetek* doménben (CFQ-R=82,2 $\pm$ 22,7) érték el (19. Táblázat).

A szülők a legalacsonyabb életminőség-pontszámot a *Kezelés terhe* (CFQ-R=60,4±21,5) és a *Testsúly* területen (CFQ-R=60,4±38,3) adták, míg a legkevésbé terhelt területnek gyermekük *Érzelmi állapotát* (CFQ-R=78,3±14,6) és *Iskolai aktivitásukat* (CFQ-R=78,1±24,4) tartották (19. Táblázat).

19. Táblázat: 8-13 éves CF-es gyermekek és szüleik életminőség megítélése közötti összefüggés.

CFQ-R domén	Gyermekek	Szülők	Korreláció (ICC)
Fizikai aktivitás	73,1±25,2	76,4±26,3	0,77
Érzelmi állapot	76,2±12,5	78,3±14,6	0,07
Szociális funkciók	70,3±16,2	-	-
Étkezési zavarok	76,3±24,3	72,9±28,6	0,51
Kezelés terhe	79,9±17,3	60,4±21,5	0,21
Testkép	74,9±26,5	75,2±23,9	0,54
Egészségfelfogás	-	64,9±24,1	-
Testsúly	-	60,4±38,3	-
Iskolai aktivitás	-	78,1±24,4	-
Vitalitás	-	69,9±13,6	-
Légúti tünetek	69,2±17,9	74,7±18,6	0,49
Emésztési tünetek	82,2±22,7	70,3±16,9	0,40

p<0,001

#### 14 éves és annál idősebb korosztály

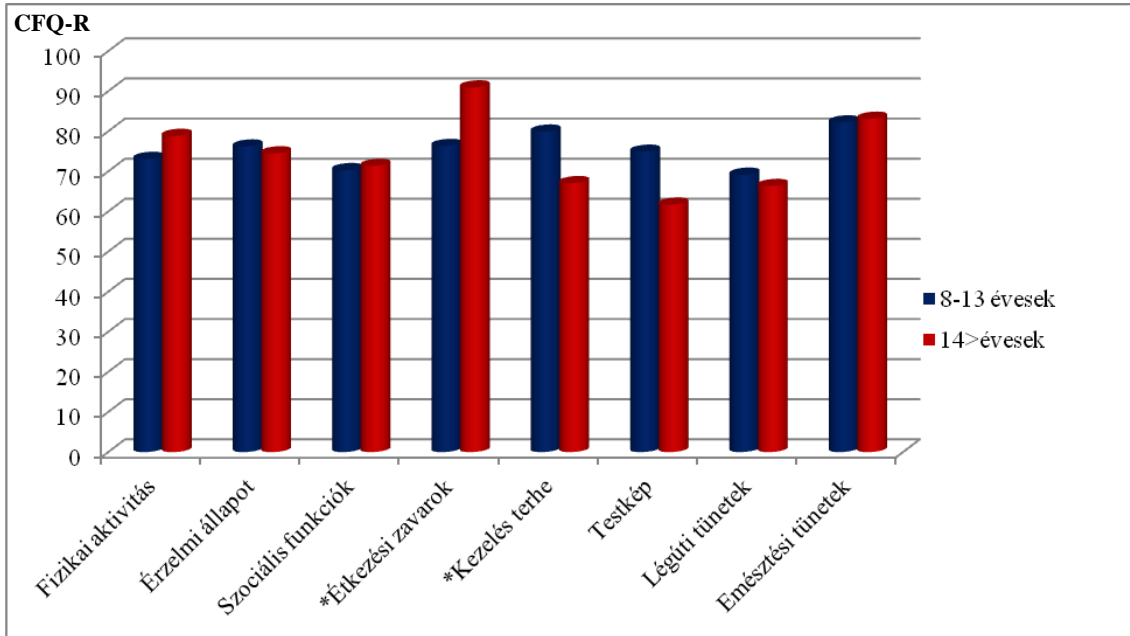
Ebben a korcsoportban a legalacsonyabb életminőség-pontszámot a *Testkép* domén (CFQ-R=61,73±27,79) eredményezte. Legmagasabb értéket az *Étkezési zavarok* (CFQ-R=90,95±16,89) dimenzió kapta (20. Táblázat).

20. Táblázat: 14 éves és annál idősebb CF-es betegek életminősége.

CFQ-R domén	Gyermekek
Fizikai aktivitás	78,9±21,2
Érzelmi állapot	74,5±16,5
Szociális funkciók	71,4±14,5
Étkezési zavarok	90,9±16,9
Kezelés terhe	67,1±27,8
Testkép	61,7±27,8
Légúti tünetek	66,4±18,4
Emésztési tünetek	83,1±15,2

A két korosztály válasza közötti összefüggés

Szignifikáns különbséget csupán az *Étkezési zavarok* ( $p=0,01$ ) és a *Kezelés terhe* ( $p=0,04$ ) doménban találtam a két korcsoport között (15. Ábra).



15.Ábra: A CF-es betegek életminőségének összehasonlítása, a betegek válasza alapján, korcsoportonként.\* $<0,05$

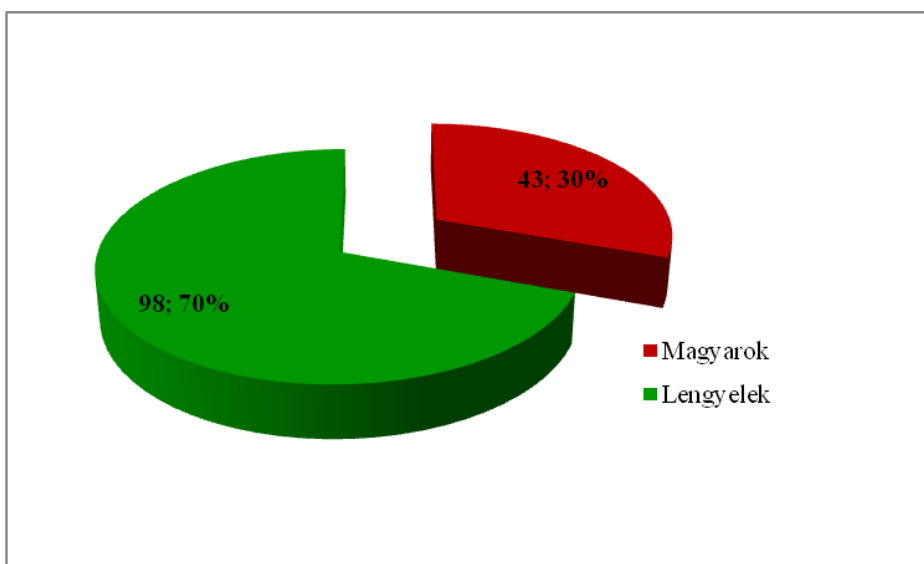
### 5.2.8. Szülők és gyermekek válasza közötti összefüggés a 14 éves kor alatti gyermekek életminőségének megítélése szempontjából

Gyermekek és szüleik válasza között, erős összefüggést csupán a *Fizikai aktivitás* doménban mértem ( $ICC=0,77$ ), közepes kapcsolatot találtam az *Étkezési zavarok* ( $ICC=0,51$ ), a *Testkép* ( $ICC=0,54$ ) és a *Légúti tünetek* ( $ICC=0,49$ ) doménban. Gyenge volt az összefüggés az *Érzelmi állapot* ( $ICC=0,07$ ), *Kezelés terhe* ( $ICC=0,21$ ) és az *Emésztési tünetek* ( $ICC=0,40$ ) dimenzióban (19. Táblázat).

### 5.3. A cisztás fibrózisban szenvedő magyar és lengyel gyermekek életminőségének összehasonlítása: kérdőíves, keresztmetszeti vizsgálat eredményei

#### 5.3.1. Demográfia adatok

161 CF-es gyermeket (n=48 Magyarország, n=113 Lengyelország) terveztünk a vizsgálatba bevonni, végül betegkizárást követően 141 (43 magyar és 98 lengyel) CF-es gyermek és 102 szülő (6-13 éves gyermekek esetében) vett részt vizsgálatomban (16. *Ábra*). A szülők többsége édesanya (83,3%) volt.



16. *Ábra*: A lengyel és magyar CF-es betegek megoszlása. Betegszám, gyakoriság (%)

A lengyel gyermekek átlag életkora  $14,4 \pm 2,6$  év, míg a magyaroké  $11,9 \pm 2,9$  év volt ( $t=5,17$ ;  $p<0,001$ ). Nem mértem szignifikáns különbséget a két betegcsoport között a betegség súlyosságát ( $FEV_1$  és BMI z-score), *Pseudomonas aeruginosa* kolonizációjának mértékét és a genetikai mutáció típusát illetően. A magyar és lengyel betegek leíró statisztikáját a 21. *Táblázat* foglalja össze.



21. Táblázat: A magyar és lengyel CF-es gyermekek demográfiai adatai és klinikai paramétereit.

	<b>BETEGEK, n=141</b>	
	<b>MAGYAR n=43</b>	<b>LENGYEL n=98</b>
<b>Átlag életkor±SD</b>	13,6±2,9	
	11,9±2,9*	14,4±2,6*
<b>Nem, n (%)</b>	59 (41,8) fiú, 82 (58,2) lány	
	15 (34,9) fiú, 28 (65,1) lány	44 (44,9) fiú, 54 (55,1) lány
<b>FEV<sub>1</sub>, átlag (%)</b>	73,82	79,33
	n=43	n=97
	>70 30 (69,7)	55 (56,7)
	41-69 7 (16,3)	28 (28,9)
<40 6 (14,0)	14 (14,4)	
<b>BMI z-score, átlag (%)</b>	-0,72	-0,42
	>+1 3 (7,0)	3 (3,1)
	-1 és +1 26 (60,4)	53 (54,1)
	-1 és -2 14 (32,6)	36 (36,7)
	>-2 0 (0)	6 (6,1)
<b><i>P. aeruginosa</i> kolonizáltak (%)</b>	48,8	46,9
<b>delta F 508 homozigóták (%)</b>	48,8	38,8

\* &lt; 0,001

### 5.3.2. A magyar és lengyel CF-es betegek életminőségének összehasonlítása

A legmagasabb életminőség-pontszámmal az *Emésztési tünetek* területet értékelték mind a magyar (CFQ-R=82,4±23,9), mind a lengyel betegek (CFQ-R=76,8±22,2), a gyermekek válaszadásai alapján. Legalacsonyabb pontszámmal értékelték az életminőségüket a magyar gyermekek a *Légúti tünetek* doménben (CFQ-R=66,2±20,9), míg a lengyel gyermekek a *Kezelés terhe* dimenzióban (CFQ-R=64,4±18,2) (17. Ábra). A magyar gyermekek szignifikánsan magasabb életminőség-pontszámmal jellemezték a *Kezelés terhe* domént (t=3,30; p<0,05), lengyel társaikhoz képest. A 22. Táblázat tartalmazza a CFQ-R domének átlag értékeit, a lengyel és magyar gyermekek és szüleik életminőség megítélése szerint.

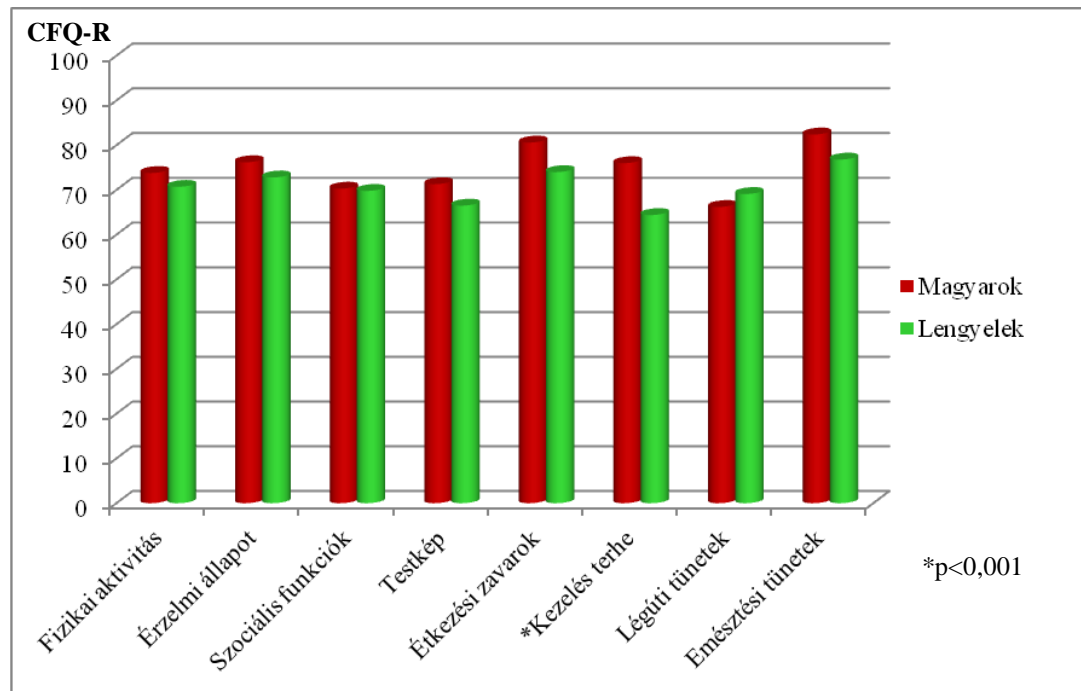
A lengyel szülők válasza szerint, a legkevésbé terhelt terület gyermekük életminőségében az *Emésztési tünetek* (CFQ-R=78,4±18,9), míg a magyar szülők az *Érzelmi állapot* (CFQ-R=78,3±14,6) területet értékelték a legjobbra gyermekük életminőségében. Mindkét betegcsoport esetében a legalacsonyabb átlag pontszámot a *Kezelés terhe* domén (PL=46,3±23,2; HU=60,4±21,5) eredményezte. Összességében a

magyar szülők pontszámai szignifikánsan magasabbak voltak a lengyelekénél, az alábbi életminőség területeken: *Érzelmi állapot* ( $t = 3,18$ ;  $p < 0,01$ ), *Étkezési zavarok* ( $t = 2,03$ ;  $p < 0,05$ ) és *Kezelés terhe* ( $t = 3,00$ ;  $p < 0,01$ ). Ezzel szemben a lengyel szülők jobbra értékelték gyermekük életminőségét az *Emésztési tünetek* területen ( $t = 2,16$ ;  $p < 0,05$ ), magyar társaikhoz képest (22. Táblázat).

22. Táblázat: A magyar és lengyel CF-es gyermekek CFQ-R dimenzióinak átlag értékei.

	Betegek megítélése			Szülők megítélése		
	Lengyel	Magyar	t	Lengyel	Magyar	t
	M±SD	M±SD		M±SD	M±SD	
<b>Fizikai aktivitás</b>	70,7±24,4	73,8±23,7	0,70	76,6±23,1	76,4±26,3	-0,04
<b>Érzelmi állapot</b>	72,8±18,2	76,2±11,3	1,33	67,5±18,5	78,3±14,6	<b>3,18**</b>
<b>Vitalitás</b>	-	-	-	62,8±16,3	67,7±18,2	1,37
<b>Iskolai funkciók</b>	-	-	-	71,3±23,3	78,1±24,4	1,36
<b>Szociális funkciók</b>	69,8±17,3	70,3±14,8	0,16	-	-	-
<b>Étkezési zavarok</b>	74,0±23,6	80,6±23,7	1,50	59,5±35,4	72,9±28,6	<b>2,03*</b>
<b>Testkép</b>	66,5±28,3	71,3±27,9	0,92	70,8±27,6	75,2±23,9	0,77
<b>Kezelés terhe</b>	64,4±18,2	76,0±20,7	<b>3,30*</b>	46,3±23,2	60,4±21,5	<b>3,00**</b>
<b>Egészség-felfogás</b>	-	-	-	56,8±22,1	64,9±24,1	1,66
<b>Légúti tünetek</b>	69,1±20,2	66,2±20,9	-0,79	75,9±19,1	74,7±18,6	-0,28
<b>Emésztési tünetek</b>	76,8±22,2	82,4±23,9	1,34	78,4±18,9	70,3±16,9	<b>2,16*</b>
<b>Testsúly</b>	-	-	-	58,1±35,3	60,4±38,3	0,30

\* $< 0,05$ ; \*\* $< 0,01$ .



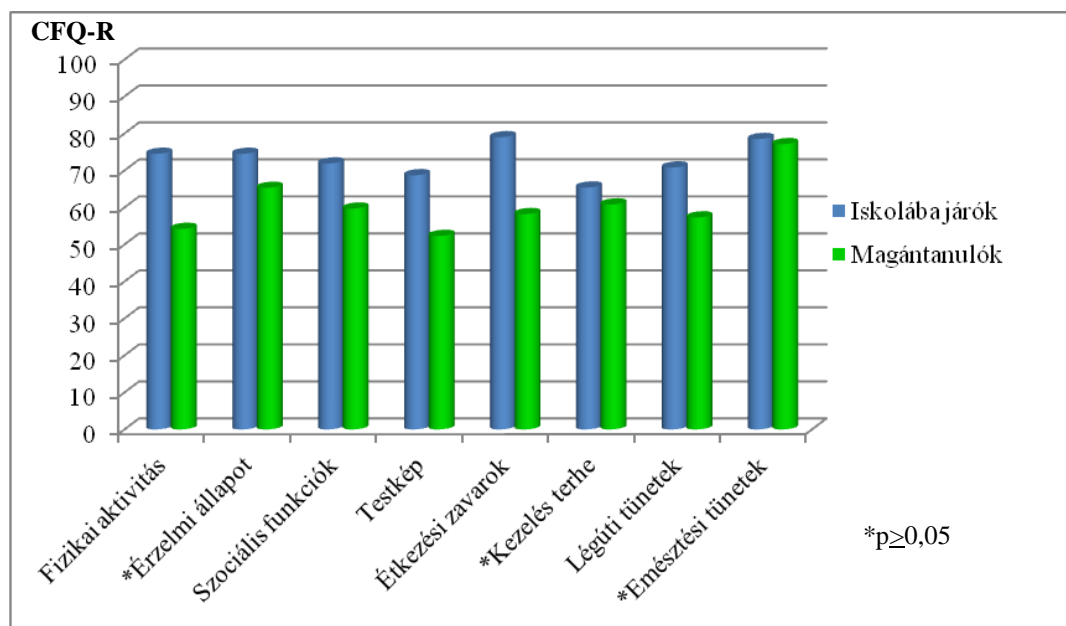
17. Ábra: A magyar CF-es gyermekek betegség-specifikus életminőségének összehasonlítása a lengyel gyermekekével, a betegek megítélése szerint.

### 5.3.3. Magántanulóság hatása az életminőségre

Eredményeim alapján, az iskolába járás egy fontos tényező a CF-es gyermekek életminőségében, mely majdnem minden életminőség-domén esetében szignifikáns összefüggést mutatott (23. Táblázat). Szignifikáns kapcsolat igazolódott az iskolába járás és az alábbi életminőség-területek között: *Fizikai aktivitás* ( $F=10,73$ ;  $p=0,01$ ), *Szociális funkciók* ( $F=8,10$ ;  $p=0,01$ ), *Testkép* ( $F=5,33$ ;  $p=0,02$ ), *Étkezési zavarok* ( $F=10,45$ ,  $p<0,01$ ), *Légúti tünetek* ( $F=7,43$ ;  $p=0,01$ ) és *Érzelmi állapot* ( $F=3,91$ ;  $p=0,05$ ) (18. Ábra).

23.Táblázat: Kovariancia elemzés az átlag CFQ-R domén pontszámokkal, mint függő változóval és az iskolába járással, mint független faktorral (ország, mint kovariancia faktor).

	M±SD		F	p	$\eta^2$
	Iskolába járók CFQ-R	Magántanulók CFQ-R			
<b>Fizikai aktivitás</b>	74,5±20,9	54,2±31,5	10,73	0,01	0,09
<b>Érzelmi állapot</b>	74,5±16,2	65,3±21,5	3,91	0,05	0,04
<b>Szociális funkciók</b>	71,9±14,4	59,7±23,5	8,10	0,01	0,07
<b>Testkép</b>	68,7±26,7	52,3±34,9	5,33	0,02	0,05
<b>Étkezési zavarok</b>	79,0±21,3	58,2±28,5	10,45	0,01	0,09
<b>Kezelés terhe</b>	65,4±19,2	60,8±18,5	0,75	0,39	0,01
<b>Légúti tünetek</b>	70,8±18,6	57,3±24,9	7,43	0,01	0,07
<b>Emésztési tünetek</b>	78,5±21,8	77,1±22,4	0,01	0,95	0,01



18.Ábra: A CF-es gyermekek betegség-specifikus életminősége az iskolalátogatási szokásaik alapján.

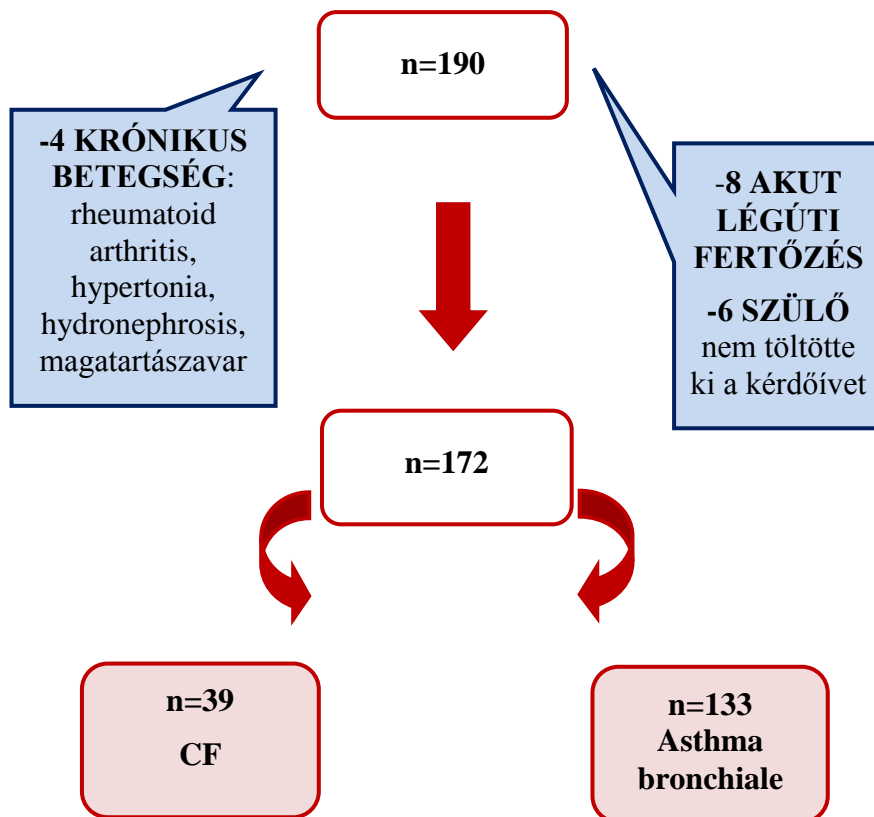
**5.3.4. A szülők foglalkoztatottsági státuszának hatása a CF-es gyermekek életminőségére**

Egyedül az *Emésztési tünetek* doménben értékelték gyermekük életminőségét magasabb pontszámmal azok a szülők, akik nem dolgoztak ( $F=4,60$ ;  $p=0,04$ ).

## 5.4. A cisztás fibrózisban és asthma bronchialéban szenvedő gyermekek életminőségének összehasonlítása: keresztmetszeti vizsgálat eredményei

### 5.4.1. A vizsgálatba bevontak megoszlása

190 beteget kértem fel a vizsgálatra, közülük nyolcan (4,2%) akut légúti fertőzésben, négyen (2,1%) egyéb krónikus betegségben is (juvenilis rheumatoid arthritis, borderline hypertonia, hydronephrosis és egy gyermeknél magatartászavar, fluktuáló tudatzavar, cavernoma és splenomegalia) szenvedtek. Hat (3,2%) gyermek szülője végül nem töltötte ki a kérdőívet időhiányra hivatkozva ill., mert időközben meggondolta magát. Végül 172 (90,5%-os részvételi arány) CF-es és asthmás gyermek és szüleik vettek részt vizsgálatomban (19. Ábra).



19.Ábra: A CF-es és asthmás betegek beválogatása.

#### 5.4.2. Demográfiai adatok

A gyermekek átlag életkora  $11,6 \pm 2,5$  év (életkori tartomány: 8-18 év) volt és többségben (54,7%) fiúk vettek részt a vizsgálatban. A válaszadó szülők 78,9%-a az édesanya volt, a szülők átlag életkora  $38,9 \pm 6,0$  év (életkori tartomány: 26-62 év). A betegek általános demográfiai adatait és főbb klinikai paramétereit a 24. Táblázat mutatja be.

24. Táblázat: A vizsgálatban részt vett asthmás és CF-es betegek (n=172) jellemzői.

	<b>Asthma bronchiale</b> (n=133)	<b>Cisztás fibrózis</b> (n=39)	<b>p- érték</b>
<b>Betegek</b>			
Életkor éveiben, Átlag±SD	11,5±2,5	11,8±2,8	0,71 <sup>1</sup>
Nem, n (%) Fiú	83 (62,4%)	11 (28,2%)	<b>0,001</b> <sup>2</sup>
FVC (%), átlag (tartomány)	109,3(78,0-162,0)	92,1(33,0-136,0)	<b>0,001</b> <sup>1</sup>
FEV <sub>1</sub> (%), átlag (tartomány)	100,7(65,0-139,0)	80,6(24,0-121,0)	<b>0,001</b> <sup>1</sup>
FEF <sub>25-75%</sub> (%), átlag (tartomány)	85,8(37,0-166,0)	64,6(7,0-124,0)	<b>0,001</b> <sup>1</sup>
Fekvőbeteg ellátás az elmúlt 1 évben			
Igen, n (%)	24 (18,3)	15 (40,5)	<b>0,005</b> <sup>2</sup>
<b>Szülők</b>			
Nem, n (%) Nő	104 (78,8)	31 (79,5)	0,93 <sup>2</sup>
Oktatás			
Alapfokú n (%)	36 (27,5)	10 (25,6)	0,31 <sup>2</sup>
Középfokú n (%)	62 (47,3)	17 (43,6)	
Felsőfokú n (%)	33 (25,2)	11 (28,2)	
Krónikus betegség			
Igen, n (%)	30 (23,1)	6 (15,4)	0,30 <sup>2</sup>
Dohányzás			
Igen, n (%)	38 (29,2)	4 (10,3)	<b>0,02</b> <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mann-Whitney U-próba <sup>2</sup>Pearson Chi-négyzet-próba

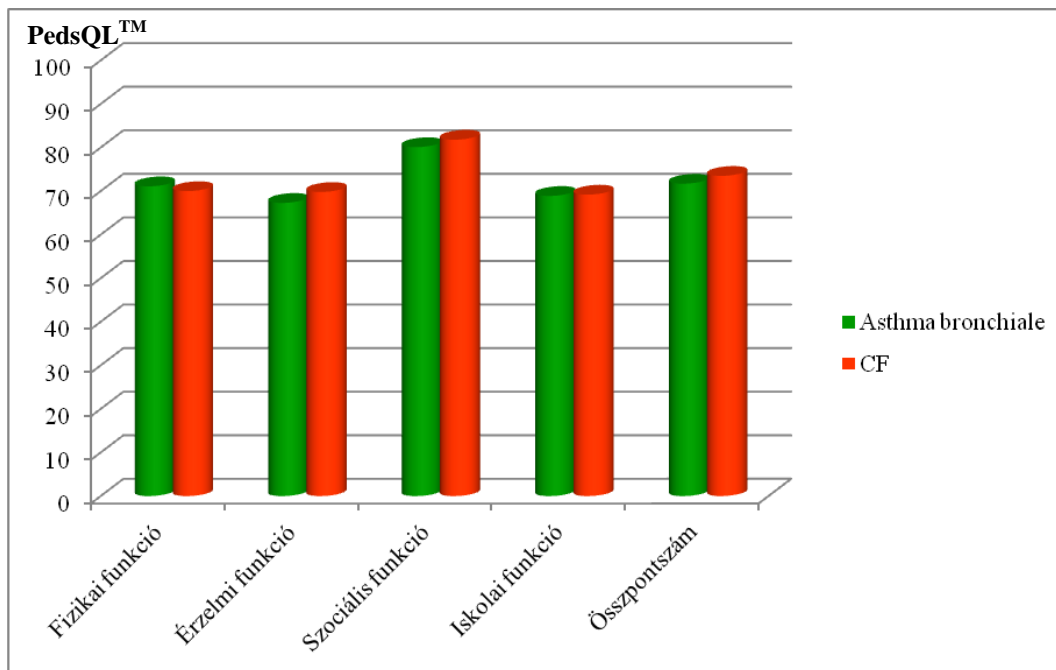
#### 5.4.3. Az asthmás és CF-es gyermekek életminőségének összehasonlítása általános életminőség-kérdőívvel

A cisztás fibrózisban szenvedő gyermekek életminősége majdnem az összes doménben szignifikánsan rosszabb volt, mint asthmás társaiké, a gyermekek megítélése szerint, kivéve a *Fizikai funkció* és a *Szociális funkció* domént (25. Táblázat). A szülők megítélése alapján, nem volt mérhető különbség a gyermekek életminőségében a két betegcsoport között (20. Ábra).

25. Táblázat: Asthmás és CF-es gyermekek PedsQL™ átlag értékei, a gyermekek megítélése alapján.

PedsQL™ domének	Asthma bronchiale		Cisztás fibrózis		p-érték*
	Betegszám	Átlag±SD	Betegszám	Átlag±SD	
<b>Fizikai funkció</b>	133	79,1±14,9	39	72,9±17,4	0,061
<b>Pszichoszociális funkció</b>	133	80,6±13,6	39	75,3±14,0	<b>0,028</b>
<b>Érzelmi funkció</b>	133	78,6±17,6	39	70,4±17,3	<b>0,005</b>
<b>Szociális funkció</b>	133	85,0±18,4	39	85,0±16,6	0,778
<b>Iskolai funkció</b>	133	78,3±15,3	39	70,5±14,6	<b>0,002</b>
<b>Összpontszám</b>	133	80,2±13,0	39	74,7±14,0	<b>0,023</b>

\*Mann-Whitney U-próba



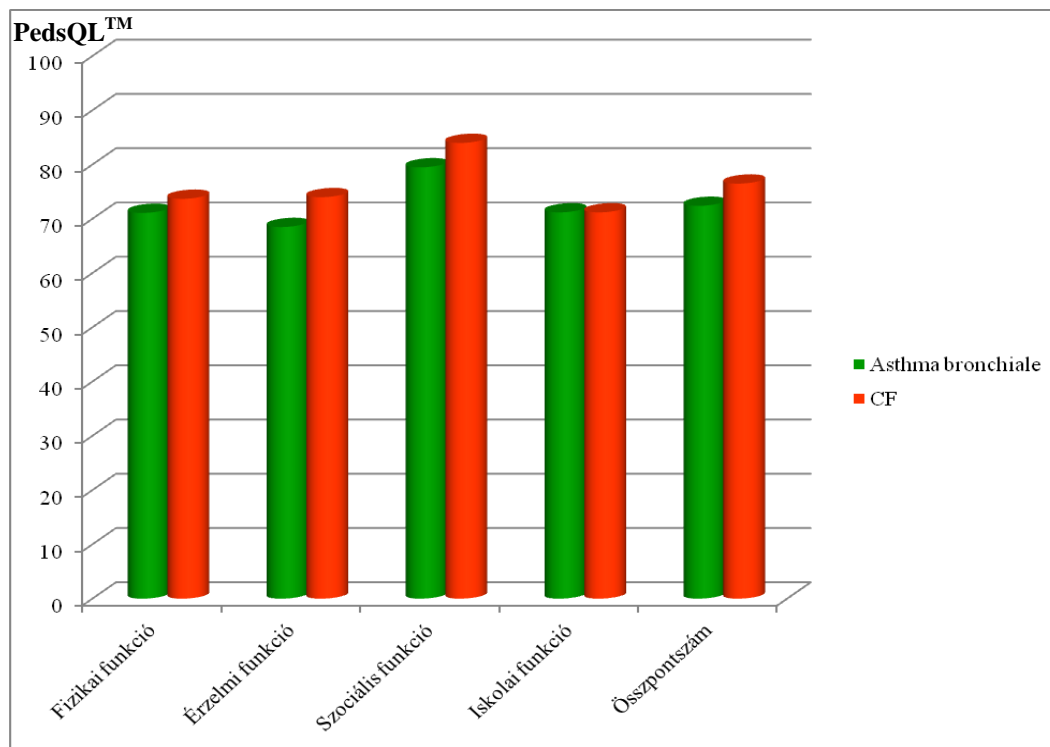
20. Ábra: A CF-es és asthmás gyermekek életminősége, a szülők megítélése alapján.  $p > 0,5$

CF-esek és asthmások életminőségét a kérdőív felosztása szerint két korcsoportban (8-12 évesek, 13-18 évesek) is elemeztem. 8-12 éves gyermekek saját megítélése alapján, a CF-ben szenvedők életminősége csak az *Iskolai funkció* területen volt rosszabb, asthmás társaikhoz képest, ezt a 26. Táblázat foglalja össze.

26. Táblázat A 8-12 éves CF-es és asthmás gyermekek PedsQL™ pontszáma a gyermekek megítélése alapján.

PedsQL™ domének	Asthma bronchiale		Cisztás fibrózis		p-érték
	Betegszám	Átlag±SD	Betegszám	Átlag±SD	
<b>Fizikai funkció</b>	84	79,4±15,0	27	73,8±18,1	0,22
<b>Pszichoszociális funkció</b>	84	79,6±14,7	27	76,2±14,2	0,19
<b>Érzelmi funkció</b>	84	78,4±18,9	27	71,7±18,3	0,07
<b>Szociális funkció</b>	84	82,4±21	27	87,0±14,9	0,48
<b>Iskolai funkció</b>	84	78,1±16,2	27	69,6±15,9	<b>0,009</b>
<b>Összpontszám</b>	84	79,6±13,8	27	75,4±14,0	0,16

Ugyanebben a korosztályban a szülők véleménye alapján, a 8-12 éves CF-es és asthmás gyermekek életminősége között nem volt különbség, a szülők megítélése alapján ( $p>0,5$ ). A 8-12 évesek életminőségének szülői megítélését a 21. Ábra mutatja be.



21. Ábra: A 8-12 éves CF-es és asthmás gyermekek PedsQL™ értéke, a szülők megítélése alapján.  $p>0,1$

A 13-18 éves korcsoportban, a serdülők megítélése alapján életminőségük szignifikánsan rosszabb volt asthmás társaikhoz képest a *Pszichoszociális funkció*

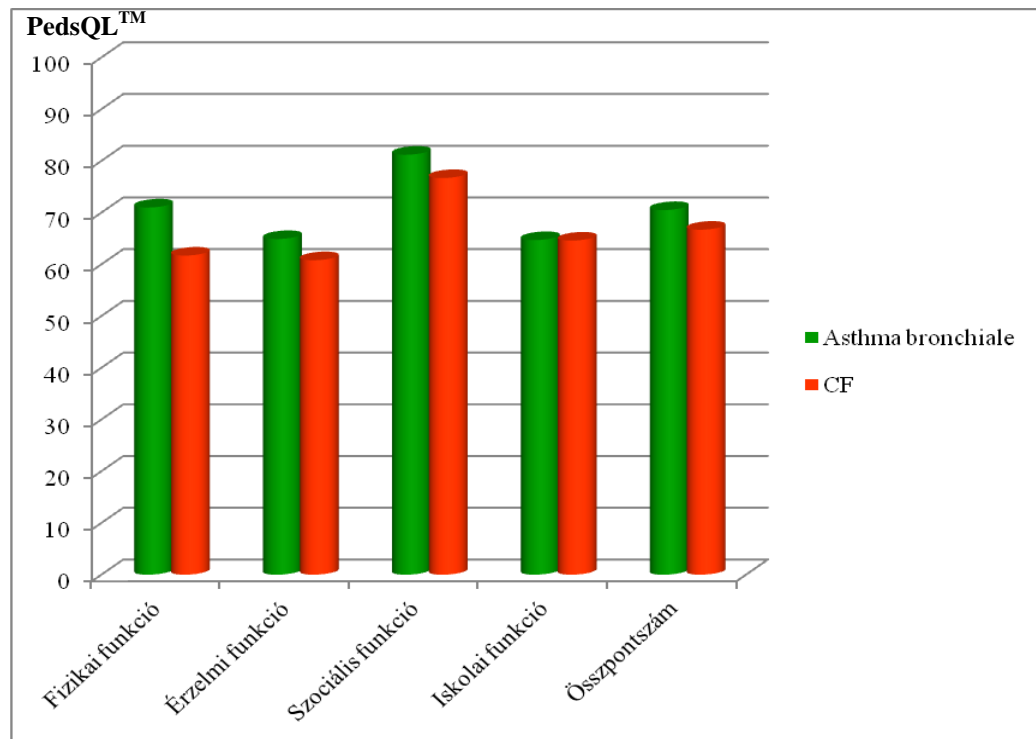


területen, ezen belül is az *Érzelmi funkció* doménben és az életminőség összpontszámában (27. Táblázat).

27.Táblázat: A 13-18 éves CF-es és asthmás gyermekek átlag PedsQL™ értéke, a betegek megítélése alapján.

PedsQL™ domének	Asthma bronchiale		Cisztás fibrózis		p-érték
	Betegszám	Átlag±SD	Betegszám	Átlag±SD	
<b>Fizikai funkció</b>	49	78,7±14,9	12	70,8±16,3	0,12
<b>Pszichoszociális funkció</b>	49	82,2±11,2	12	73,5±13,7	<b>0,04</b>
<b>Érzelmi funkció</b>	49	78,9±15,2	12	67,5±15,1	<b>0,02</b>
<b>Szociális funkció</b>	49	89,3±11,9	12	80,4±19,7	0,15
<b>Iskolai funkció</b>	49	78,7±13,9	12	72,5±11,6	0,13
<b>Összpontszám</b>	49	81,3±11,6	12	73,0±14,0	<b>0,04</b>

Ugyanebben a korcsoportban, a szülők megítélése szerint, a CF-es serdülők életminőségében nem volt mérhető szignifikáns különbség az asthmásokéhoz képest. Ez utóbbi eredményt a 22. Ábra prezentálja.



22.Ábra: A 13-18 éves CF-es és asthmás gyermekek PedsQL™ értéke, a szülők megítélése alapján.  $p > 0,1$

#### 5.4.4. CF-es és asthmás betegcsoportban a gyermekek és szülők életminőség megítélése közötti összefüggés

Az intra-class korrelációs együttható értékeket, a szülők és gyermekek válaszaik között a 28. Táblázat ismerteti. CF-esek esetében közepes mértékű korrelációt mértem az összes életminőség-területen gyermekek és szülők életminőség megítélése között ( $ICC_{CF}=0,39-0,59$ ), ezzel szemben asthmásoknál csak gyenge összefüggés volt kimutatható ( $ICC_{asthma}=0,29-0,37$ ).

28.Táblázat: A szülők és gyermekek PedsQL™ pontszámai közötti ICC érték a vizsgált betegcsoportokban.

Betegcsoport	Fizikai funkció	Pszicho szoc. funkció	Érzelmi funkció	Szociális funkció	Iskolai funkció	Össz-pontszám
<b>Asthma bronchiale</b> (n=133)	0,35	0,34	0,29	0,31	0,33	0,37
<b>Cisztás fibrózis</b> (n=39)	0,59	0,47	0,39	0,39	0,42	0,47

Minden ICC érték  $p<0,001$

#### 5.4.5. A CF-es és asthmás gyermekek életminősége és a légzésfunkciós paramétereinek közötti összefüggés

CF-ben mind a 8-12 éves, mind a 13-18 éves korosztályban a *Fizikai funkció* közepes mértékű kapcsolatot mutatott majdnem az összes vizsgált spirometriai értékkel, kivéve a 13-18 éves korosztályban a szülők életminőség-megítélése szerint (29. Táblázat).

Továbbá, 13-18 éveseknél az *Iskolai funkció* és  $FEV_1$ , ill  $FEF_{25-75\%}$  között mértem közepes mértékű kapcsolatot, a gyermekek megítélése szerint. A szülők életminőség megítélése alapján, csak a 8-12 éves korosztály összpontszáma és FVC, ill.  $FEV_1$  között találtam közepes fokú összefüggést.

Asthmásoknál gyenge, negatív korrelációt mutattam ki az *Iskolai funkció* és a kislégúti obstrukcióra utaló  $FEF_{25-75\%}$  és egy ízben a  $FEV_1$  paraméterrel összefüggésben, de összességében nem találtam kapcsolatot a légzésfunkciós értékek és az asthmások életminősége között.

29. Táblázat: A légzésfunkciós paraméterek és PedsQL™ közötti Pearson korrelációs együttható értéke asthmás és CF-es betegcsoportok esetében.

PedsQL™ domének	Asthma bronchiale			Cisztás fibrózis		
	FVC	FEV <sub>1</sub>	FEF <sub>25-75%</sub>	FVC	FEV <sub>1</sub>	FEF <sub>25-75%</sub>
<b>Gyermekek megítélése (8-12 évesek)</b>						
Fizikai funkció	0,01	-0,01	-0,08	<b>0,46*</b>	<b>0,49**</b>	<b>0,43*</b>
Pszicho-szociális funkció	-0,59	-0,18	<b>-0,26*</b>	0,34	0,31	<b>0,40*</b>
Érzelmi funkció	-0,05	-0,18	<b>-0,23*</b>	0,17	0,15	0,26
Szociális funkció	0,03	-0,03	-0,10	0,37	0,31	0,30
Iskolai funkció	-0,14	<b>-0,26*</b>	<b>-0,32**</b>	0,29	0,30	<b>0,43*</b>
Összpontszám	-0,05	-0,15	<b>-0,23*</b>	0,35	0,31	0,36
<b>Szülők megítélése (8-12 évesek)</b>						
Fizikai funkció	-0,03	0,14	0,15	<b>0,58**</b>	<b>0,54**</b>	<b>0,43*</b>
Pszicho-szociális funkció	-0,04	0,06	0,34	0,30	0,30	0,29
Érzelmi funkció	-0,12	-0,04	-0,03	0,38	0,37	0,34
Szociális funkció	0,08	0,13	0,07	0,19	0,22	0,21
Iskolai funkció	-0,05	0,08	0,06	0,11	0,12	0,17
Összpontszám	-0,02	0,14	0,12	<b>0,41*</b>	<b>0,41*</b>	0,37
<b>Gyermekek megítélése (13-18 évesek)</b>						
Fizikai funkció	0,18	0,04	-0,12	0,29	<b>0,58*</b>	<b>0,70*</b>
Pszicho-szociális funkció	0,06	-0,13	-0,22	0,14	0,36	0,34
Érzelmi funkció	0,09	-0,09	-0,18	-0,14	0,12	0,29
Szociális funkció	0,08	-0,09	-0,15	0,28	0,43	0,28
Iskolai funkció	-0,04	-0,16	-0,22	0,20	0,40	0,33
Összpontszám	0,11	-0,08	-0,20	0,17	0,43	0,46
<b>Szülők megítélése (13-18 évesek)</b>						
Fizikai funkció	0,11	-0,03	-0,13	0,43	0,43	0,20
Pszicho-szociális funkció	-0,05	-0,10	-0,10	0,24	0,04	-0,29
Érzelmi funkció	0,02	-0,11	-0,20	0,14	-0,08	-0,30
Szociális funkció	0,05	0,04	0,02	0,26	0,06	-0,34
Iskolai funkció	-0,20	-0,17	-0,06	0,14	0,16	0,04
Összpontszám	-0,01	-0,09	-0,12	0,27	0,17	-0,08

\*&lt;0,05, \*\*&lt;0,01

## 6. Megbeszélés

### 6.1. A magyar CF-es betegek valós esetszámának és az adekvát terápiában részesítettek arányának megbecslése

A 2010 és 2012 között végzett, retrospektív elemzésben a Magyarországi CF Regiszter és az OEP betegforgalmi adataira támaszkodva hasonlítottam össze a cisztás fibrózisban Magyarországon kezelt betegek arányát. Továbbá felmértem a valós gyógyszerkiváltási magatartást -orális és inhalatív gyógyszerek esetében- az OEP gyógyszerfogyási adatainak, a betegregiszterben szereplő betegszámok és az OEP betegforgalmi adatai alapján kalkulált, várható gyógyszerfogyás adatainak a tükrében.

#### 6.1.1. A CF-es betegek száma az OEP betegforgalmi és a betegregiszter adatai alapján (2010-2012)

Vizsgálatom eredményei, megdöbbentő különbségre hívták fel a figyelmet a betegregiszterben nyilvántartott és az OEP betegforgalmi adatai alapján, E 84 BNO-10 kóddal gyógyszert kiváltó betegek számát illetően. A betegregiszter adatbázisában fele annyi CF-es beteg szerepel, mint ahányan CF diagnózissal gyógyszert váltottak ki az OEP adatbázisa alapján. Fontos hangsúlyozni, hogy az OEP-től kapott adatok esetében egy adott TAJ számot, az adott évben csak egy alkalommal vettem figyelembe.

A különbség hátterében több tényező állhat:

Egyfelől, jellemezheti a magyar orvosoknak a betegregiszter irányába tanúsított bejelentési magatartását, azaz a nem kellően precíz adatszolgáltatás fals képet nyújt a magyar CF-es betegek epidemiológiájáról, megnehezíti a hiteles összehasonlítást a nemzetközi adatokkal. Mindez megváltoztatható volna és segítené a regiszter készítőinek heroikus munkáját, ha a magyar tuberkulózis surveillance-hez vagy a Nemzeti Rákregiszterhez hasonlóan központi irányítású, kötelezően bejelentendő és nem önkéntes alapon történő betegnyilvántartási regiszter jönne létre [183-184]. A tuberkulózis surveillance egy központi betegnyilvántartó és követő rendszer, ahol a páciensekről folyamatos adatgyűjtés történik. A surveillance központ egy adott betegre a különböző forrásokból származó adatokat összegyűjti, feldolgozza és egyezteti. Visszajelzéseket küld az ellentmondó adatokról, a szakmai ajánlástól eltérően kezelt

betegekről, ezáltal konkrét betegutak válnak követhetővé [185]. Emellett a tbc-s betegek prevalenciájára és incidenciájára vonatkozó adatok, minden évben a Korányi Bulletin folyóiratban jelennek meg, így bárki (akár betegek) számára az adott évre vonatkozóan, egyszerűen hozzáférhetőek. A jelenlegi CF regiszter is elérhető, a készítőik megkeresésével lehet hozzájutni, de mivel folyóiratban az adatok publikálásra nem kerülnek és honlapról sem letölthetőek, így a hozzáférés gyakorlatilag egy meghatározott körön belül zajlik zökkenőmentesen, de kívülállóknak, pl: orvostanhallgatók, gyógyszerképviselők számára nehézkes a hozzáférhetősége. Az Európai CF Egyesület ajánlása szerint a betegregisztert mindenki számára könnyen elérhetővé kell tenni (pl: interneten) [99]. A fentebb említett folyóiratban a tbc surveillance mellett, asthma bronchiale, rhinitis allergica, COPD és tüdőrák epidemiológiai adatai is évente közlésre kerülnek [186].

Hasonló elven működik a Nemzeti Rákregiszter, melynek működtetését 1999 óta törvény írja elő, jelentéseiket évente teszik közzé, hogy ezzel segítsék átláthatóbbá tenni a daganatos betegek statisztikáját, az adatgyűjtésen túl ellenőrzik az adatok minőségét és visszajelzést küldenek az adatszolgáltatók számára az ellátás minőségének javítása céljából [183].

Tekintettel, hogy 2007 óta tagja vagyunk az Európai CF Egyesület (ECFS) betegregiszterének, így nemcsak a hazai kívánalmak miatt, hanem adatainknak az európai országokkal való összemérhetősége miatt is kívánatos volna a pontos szám adatok prezentálása. Emellett fontos segédeszköz lehetne, hogy meg tudjuk becsülni betegeink várható életkilátásait és hosszú távú következtetéseket tudjunk levonni bizonyos intervenciók bevezetéséről (pl: újszülöttkori szűrés). A Magyarországi CF Regiszter készítői nehéz helyzetben vannak az Európai Regiszter irányába is, hiszen a legutolsó, jelenleg elérhető 2010-es ECFS regiszterben is látható, hogy Magyarországról hiányoznak a légzésfunkció, egyes mikrobiológiai adatok eredményei, máj és epeúti szövődményekre, a komplett gyógyszeres terápiára és az oxigénhasználatra vonatkozó adatok. Ez alapján nem lehet összehasonlítani betegeink státuszát, azokat a főbb pontokat, ahol az ellátás színvonalát fontos volna javítani az európai országokhoz képest és a hazai gondozás hiányosságait sem lehet azonosítani [187]. Mindezek eléréséhez olyan betegregiszterre volna szükség, melyben a betegek végkimeneteli pontjai (BMI, FEV<sub>1</sub>, baktérium kolonizáció) az európai standardoknak

megfelelőek. Természetesen a részletes nemzeti regiszterek készítéséhez megfelelő pénzügyi háttérre volna szükség [99].

Másfelől megközelítve a kérdést, feltételezhető, hogy hazánkban a jogszabályi törekvések ellenére, még mindig jelentős a száma azoknak a betegeknek, akik kicsúsznak a megfelelő szakellátás látószögéből, azért mert nem kiemelt „centrumban” kezelik őket. Amennyiben a betegeket nem „centrumban” kezelik, valószínűleg nem is jelentik le őket a regiszterbe egyrészt azért, mert nincsenek rá kötelezve, másfelől valószínűleg a kezelőorvosok tisztában vannak a centralizált ellátás előnyeivel, mégsem szeretnék elveszíteni azt a néhány CF-es beteget, akiket gondoznak. Ennek a „kiskapunak” a hátránya azonban, hogy a betegek olyan ellátó helyekre kerülhetnek, ahol jóval kevesebb a tapasztalat a CF-es beteg gondozásával kapcsolatban, mely tény magában rejti annak a veszélyét, hogy egyes betegeket, akiknél a diagnózis nem egyértelmű, félre-diagnosztizálhatnak, tévesen asthmásként vagy gasztroenterológiai betegként kezelhetnek. Mindez egyfelől jelentős költségterhelést jelenthet a finanszírozó számára, másrészt, a minél későbbi életkorban felállított diagnózis és a késleltetve megkezdett terápia, a betegek átlag életkorának csökkenéséhez vezet és a betegség gyors progresszióját okozza.

Hazánkban is el kellene fogadni, azt az általános nézetet, miszerint a CF-esek gondozása nem egy szakterülethez vagy szakvizsgálathoz kötődik kizárólag, hiszen a betegeknek nem csak tüdőgyógyászati, hanem gasztroenterológiai, diabetológiai, reumatológiai és fül-orr-gégészeti problémáik is lehetnek, ezért volna fontos a komplex ellátást nyújtó csúcshintézményekben, kizárólag centralizáltan kezelni a betegeket. Olyan intézményekbe kellene irányítani a CF-eseket, ahol adott a háttérszakmák jelenléte (gyógytornász, pszichológus, dietetikus) és évekre visszamenőleg, nagy betegforgalommal rendelkeznek a CF-es betegek ellátása területén.

Harmadik lehetőség, ami miatt az OEP betegforgalmi és a betegregiszter adatai különbözhetnek, az az OEP oldalán jelentkező túldiagnosztizálás. Ismeretes az a tény, hogy azoknál a betegeknél, akiknél a verejtékvizsgálat eredménye határérték zónában van (konduktivitás esetén 60-90 mmol/l, kloridion esetében: 40-60 mmol/l) és csupán egy CFTR gén mutációjuk mutatható ki, éveket követés alatt állnak és gyakran CF-eseként kezelődnek, hasonlóan az atípusos CF-hez. Ezek a betegek CF diagnózist

kapnak, ám elképzelhető, hogy évek múltán ez a diagnózis kizárásra kerül. Hasonló elven működik az atípusos CF fogalma, ahol nem egyértelműek a tünetek, pozitív diagnosztikus vizsgálatok mellett és ezeket a betegeket is CF diagnózissal megfigyelik, követik, de létszámuk nem olyan mértékű, ami magyarázná ezt a jelentős különbséget.

### **6.1.2. A CF-es magyar betegek állapota a nemzetközi viszonylathoz képest**

A gyógyszeres terápia fejlődését megelőző időszakban, CF gyermekbetegségnek számított, hiszen a páciensek nem érték meg a felnőttkort. Mára azonban megváltozott a helyzet. A CF ellátás egyik minőségi indikátora, a felnőtt ellátásba átlépő betegek száma, mely Magyarországon 42% körül mozog, ez az európai viszonyokhoz képest, középmezőnyt jelent [187]. Hasonló indikátor a PA kolonizáltak aránya, ami hazánkban 32,6%, mely megfelel az európai átlagnak (Nagy Britannia 35,4%; Svájc 35,2%, Skandinávia 36%) [99,187]. A nem teljes populációra kiterjedő felmérések esetén alacsonyabb 18,1-24,5%-os kolonizációs arányról számoltak be [42,188], míg a nagyobb betegszámú, de izolált vizsgálatokban a saját vizsgálatom eredményéhez hasonló arányt igazoltak (Milánó 36%, Utrecht 31%, Leuven 31%) [43,112,189].

Egyéb kórokozók, így *Burkholderia cepacia* (3,1%), *Staphylococcus aureus* (26,4%) kolonizációjának tekintetében, kevéssel az átlag feletti előfordulási gyakoriságot mutattak a magyar betegek [158,187].

### **6.1.3. A CF-esek közül adekvát terápiában részesültek aránya: a betegregiszter és az OEP betegforgalma alapján becsült betegszám gyógyszerfogyásának és az OEP valós gyógyszerkiváltási adatainak összehasonlítása**

*Gyógyszerfogyás dornase alpha esetében:*

Vizsgálati eredményeim alapján, az inhalatív rekombináns DNase kezelés során a nemzeti betegregiszter adataihoz képest minden harmadik (33,8%-36,3%), míg az OEP adatbázisa szerint regisztrált CF-esek száma alapján, csupán minden hatodik (17,4%-18,6%) beteg kapja meg az adekvát terápiát. Egy magyar, nem gyógyszerkiváltási adatokon alapuló, hanem kérdőíves, keresztmetszeti vizsgálat eredményei szerint a hazai betegek 57%-a használt 2012-ben dornase alphasat [108]. Az általunk észlelt jóval kisebb arányú gyógyszeralkalmazás nemcsak a várt terápiás hatás elmaradása miatt,

hanem költséghatékonysági szempontból sem előnyös. Hiszen azoknál a betegeknél, akiknek dornase alpha terápiában részesülniük kellett volna, de mégsem váltották ki vagy nem írták fel számukra a gyógyszert, a dornase alpha által okozott egészségnyereség elmarad. A rosszabb állapotú CF-es betegek ellátása költségesebb, mint a jó kondícióban lévőké. Rövidtávon a tüdő állapotromlásának prevenciója kevesebb költséget eredményez, mint egy korai tüdőtranszplantációé. Más megközelítésből értékelve, azonban ha megfelelő számban volnának kezelve a betegek az rövidtávon komoly költségnövekedést okozna a finanszírozó számára, hiszen dornase alpha meglehetősen drága gyógyszer. Éppen ezért számos országban speciális finanszírozás alá kerül a használata. Ausztráliában 1996 óta csak azoknak írható fel támogatással a készítmény, akiknél egy hónapos napi 2,5 mg dornase alpha használatot követően a FEV<sub>1</sub> érték minimum 10%-ot javul, klinikailag stabil állapotúak és a FVC-jük >40%. Adatainkat tovább rontja az a tény, hogy a receptkiváltás nem feltétlenül jelenti azt, hogy valóban be is veszik és megfelelően használják a betegek a gyógyszert [136,138].

Vizsgálati eredményem szerint, az ötéves kor alatti populáció 5-7 %-a használ dornase alphet, melynek alkalmazására ebben a korcsoportban nincs evidencia [44,50,60,65]. Központosított ellátással, a hazai CF útmutató megújításával és a nem evidencia alapján kezelő orvosok felé történő visszajelzéssel, ezen terápiás hibák kiküszöbölhetőek volnának. Az CF ellátás színvonalát javíthatnánk, ha a vitás kérdéseket, az új kutatási eredményeket, a terápiát érintő közös hazai konszenzus kialakítását egy önálló szekcióként működő CF szakmai kongresszuson, évenként megvitathatnánk, a már létező CF Munkacsoport esetbemutatói mellett.

#### *Gyógyszerfogyás hasnyálmirigy enzimpótló kezelés (PERT) esetében:*

A felnőtt beteget figyelembe véve, minden negyedik CF-es részesült per os hasnyálmirigy enzimpótlásban, a hazai betegregiszter adataihoz képest. Tekintettel arra, hogy felnőttkorra gyakorlatilag minden CF-es beteg hasnyálmirigyének az emésztőenzimek termeléséért felelős külső elválasztású része működésképtelenné válik, ezáltal a zsírok és az abban oldódó vitaminok felszívódás elégtelen lesz, következményes malnutrícióhoz, gyakori híg zsírszéklet ürítéshez és fogyáshoz vezetve, ez a terápiás arány elkésztítő és lesújtó eredmény a magyar CF gondozás színvonalára nézve.



*Per os és inhalatív terápia során mutatott gyógyszerkiváltási magatartás*

Mind a per os, mind az inhalatív kezelés során az elvárhatónál kevesebb gyógyszerkiváltást tapasztaltam. Azonban, összességében az orális kezelést több beteg használta, mint az inhalatív terápiát, ahogy ezt korábban számos tanulmány igazolta [56,190-195].

Szakmai kontroll és érvényben lévő hazai ajánlás hiányával magyarázható, hogy az inhalatív dornase alpha terápiát csupán a betegek közel felének javasolta kezelőorvosa, míg per os enzimpótlásban a betegek több mint 80%-át részesítették, a nemzeti betegregiszter adatai alapján. Mindez összességében lesújtó eredmény a nemzetközi gyakorlathoz képest, egy amerikai tanulmány eredményei alapján a 7 év feletti betegek 95%-ának írnak fel dornase alpha terápiát [195]. A jelenség magyarázata abban lehet, hogy Magyarországon a CF-es betegeket gyakorlatilag hasnyálmirigy elégtelennek tartjuk, mivel nincs objektív mérőmódszer a hasnyálmirigy exokrin funkciójának megbecsülésére, ezért kívülről szükséges az enzimek bevitele. Amennyiben ez nem történik meg a betegeknek gyakori, híg zsírszéklet ürítéssel és jelentős súlyvesztéssel kell megküzdeniük. Azonban a légúti tünetek kezdetben lappangva jelentkeznek, főleg a jó kondícióban lévő fiatal betegeknél, gyermekeknél gyakran inkább az emésztőrendszeri tünetek dominálnak szemben a légzőszervivel. Főleg kisebb gyermekek esetében fordul az elő, ha van is köpetük, nem köhögik fel vagy lenyelik és 6 éves kortól, amikor a légzésfunkciós vizsgálat már kivitelezhető, még nem igen észlelhető hanyatlás a tüdőfunkcióban. Így ha a fizikális vizsgálat során nem igazolható a tüdő érintettsége és a gyermeknek jó az általános állapota, könnyen elsikkadhat dornase alpha beállításának rutinja. Ezen ellátásbeli problémák feltárására és kiküszöbölésére az Európai CF egyesület javaslata alapján a CF ellátásban dolgozók számára rendszeres továbbképzések megszervezése, fiatalok oktatása, rendszeresen megújuló nemzeti protokollok és megfelelő színvonalú betegregiszter készítése szükséges [12,44].

**6.1.4. Limitációk**

Vizsgálatom értékelése során az alábbi korlátokat találtam.

Tanulmányomban nem mértem a klinikai útmutatók által ajánlott gyógyszeres terápia és az életminőség közvetlen összefüggését, azonban feltételeztem, hogy az adekvát

terápiával javul az életminőség is. Azonban, ahogy azt a későbbi fejezetben vizsgálatom is igazolta, jelentős terhet ró a CF-esekre a mindennapi kezelésük, így az egyenes arányúnak feltételezett kapcsolat korántsem mondható egyértelműnek. Irodalomkutatásom során csak kevés publikációt találtam ebben a kontextusban [196], külön-külön számos tanulmány fellelhető, de egymás összefüggését kevés vizsgálta. Annak a hátterében, hogy ez egy viszonylag kevésbé feltérképezett terület, az állhat, hogy a CF-es betegek számtalan gyógyszert szednek, többféle gyógyszerkiszárlást alkalmaznak és a gyógyszeres terápia mellett a mellkasi fizioterápia, vitaminpótlás és táplálék-kiegészítők használata is fontos terápiás elem. Így, ha adherenciát akarunk mérni, külön kell választani, hogy melyik tüneti terápiánál kívánjuk ezt tenni: az inhalatív váladékoldó, inhalatív dornase alpha, inhalatív antibiotikum, per os hasnyálmirigy enzimpótló, per os váladékoldó, per os ursodeoxycholsav (hepatopathia kezelése), per os antibiotikum, per os zsírban oldódó vitaminok, szükség esetén subcutan inzulin, mellkasi fizioterápia vagy a táplálékkiegészítő alkalmazása során. Azonban más krónikus betegségek kapcsán nyert adatok ellentmondásos összefüggésekre hívják fel a figyelmet [138,197]. Asthma és COPD terápiájában egyes tanulmányok semmilyen kapcsolatot nem találtak az adherencia és az életminőség között [197-198], míg mások az adherencia fokozásával az életminőség javulását tudták kimutatni [199-201].

További limitáció, hogy a hasnyálmirigy enzimpótlás esetében, mivel azt testtömeg szerint és az étel zsírtartalmától függően adagoljuk, nem tudtam egy teljes CF-es populációra kiterjesztett teljes körű becslést végezni, hiszen minden CF-es beteg testsúlyra vonatkozó adata nem állt rendelkezésemre.

## **6.2. A cisztás fibrózisban szenvedő magyar betegek életminősége: kérdőíves, keresztmetszeti vizsgálat**

Kutatásom során, öt magyarországi CF Szakrendelésén megjelent 8-30 év közötti CF-ben szenvedő gyermek és fiatal felnőtt betegség-specifikus életminőségét vizsgáltam, 13 hónapos időtartam alatt.

### **6.2.1. A vizsgált CF-es magyar betegpopuláció klinikai állapota**

Az Európai (22 ország adatait tartalmazó) CF Regiszter 2010-es adataival összehasonlítva, a vizsgált magyar CF-esek nemi aránya, genetikai mutáció típusa az európai betegek átlagához hasonló eredményt mutatott. Azonban átlag FEV<sub>1</sub> értékük (77,9%) jelentősen rosszabb volt az európai átlaghoz képest (76,2%-103,1%) [188]. Az általam vizsgált betegpopuláció, *Pseudomonas aeruginosa* fertőzöttség (55,9%) tekintetében hasonló megoszlást mutatott a külföldi életminőség-vizsgálatok demográfiai eredményével (Colombo-56%, Goldbeck 84%, Sawiczki 31-46%, Quittner-46,4-73,3%) [112,148-149,152].

Vizsgálatom igazolta, azt az ismert megfigyelést, hogy PA fertőzöttség, a fekvőbeteg-ellátások számának növekedése és alultápláltság esetén rosszabbak a CF-esek légzésfunkciós paraméterei [43,202-206].

Az alultápláltság gyakoribb fekvőbeteg-ellátást eredményezett és a betegek ezen csoportjánál több alkalommal tenyésztett ki PA a légúti váladékukból, mint a megfelelően táplált CF-es gyermekek és fiatalok esetében, a külföldi vizsgálatok eredményéhez hasonlóan [207-209]. Az alultáplált gyermekek szignifikánsan rosszabb állapotban voltak SK-pontszám szerint (<3BMI pc), mint a megfelelően táplált társaik.

Azon betegek körében, akik gyakrabban voltak hospitalizálva szintén több volt a PA-val fertőzöttek száma, hiszen egyfelől a gyakori kórházi kezelés növeli annak a rizikóját, hogy nosocomiális úton PA-val fertőzödjének, másfelől azok a betegek, akik gyakran kerülnek kórházi felvételre akut exacerbáció miatt, általában nagyobb számban kolonizáltak PA-val és emiatt szorulnak hospitalizációra [208-209]. A hospitalizált betegek súlyossági besorolása rosszabb volt, az elmúlt évben kórházban nem kezelt társaikhoz képest.

A CF-esek többsége (56%) jó állapotban volt az SK-pontszám szerinti súlyossági besorolás alapján, nemzetközi tekintetben hasonló eredményeket publikáltak (Freire-80,9 pont, Dorlöchter-75,3 pont, Ziegler-79 pont, Uyuan-72,5 pont) [210-213].

### 6.2.2. *Életminőség tisztás fibrózisban*

Cisztás fibrózis, mint több szervet érintő, progresszív, letális kimenetelű betegség rontja a betegek életminőségét [108,145-149].

Életminőség eredményeimnek, nagyszámú nemzetközi, keresztmetszeti vizsgálattal való összehasonlítása nehéz volt, mivel a legtöbb publikációban a CFQ-R kérdőív korcsoport szerinti felosztása alapján (6-13 év, 14 éves és annál idősebb) értékelték a CF-esek életminőségét. Azonban a vizsgálati periódus 13 hónapja alatt is csak 59 beteget tudtam beválogatni és a viszonylag kis elemszám miatt nem osztottam további csoportokra a betegeket, első lépésben. Az adataim kombinálásához a kérdőív kifejlesztője *Prof. Alexandra L. Quittner* írásbeli engedélyét kaptam és a CF-ben zajló életminőség-vizsgálatok iránymutatója is engedélyezi, az azonos domének összehasonlítását felnőtt és gyermek CF-esek esetében, a viszonylag kis betegszám miatt, igaz nem ajánlja keresztmetszeti vizsgálatokhoz [162].

A gyermekkori életminőség-vizsgálatokban mindig kérdéses, hogy ki a **kompetens személy** a gyermek életminőségének megítélésében. Vizsgálatom eredménye is ellentmondást tükröz, más területeket jelöltek meg a gyermekek és másokat a szülők, annak tekintetében, hogy mely életminőség-domént befolyásolja a leginkább a gyermek betegsége. Érthető és számos korábbi publikáció is igazolta, hogy a „megfigyelhető” területek tekintetében (*Fizikai aktivitás, Légzési tünetek, Emésztési tünetek*) szoros a korreláció a gyermekek és szüleik válaszai között, míg a pszichoszociális domének (*Érzelmi állapot, Testkép, Szociális állapot*) esetében gyenge az összefüggés [144,167,214]. Ezt az eredményt vizsgálatom is megerősítette, hiszen a szülők szerint a betegség legkevésbé befolyásolja gyermekük *Érzelmi állapotát*. Szintén érdekes eredmény, hogy a gyermekek véleménye szerint a legkisebb gondot az *Étkezési zavarok* okozzák számukra. Azért is különös eredmény ez, hiszen a CF-esek mindennapi ellátása során központi kérdés a testsúly és az, hogy milyen az étvágyuk. Gyakorlatilag majdnem minden CF-es, napjában -életkortól függően- egy-kettő-három doboz

táplálékkiegészítőt fogyaszt, roborálás céljából. Azonban hasonlóak a nemzetközi tapasztalatok is: *Quittner és munkatársai* is azt találták, hogy az *Étkezési zavarok* jelentik a legkisebb, míg *Szyndler és mtsai* vizsgálatában a *Légúti tünetek* jelentették a legjelentősebb problémát, a gyermekek életminőség megítélése szerint [152,215-216], ahogy ezt az eredményt igazolta vizsgálatom is a magyar CF-es gyermekek esetében.

*Riekert és mtsai*, ill. *Ashish és mtsai* vizsgálata szerint is az *Étkezési zavarok* jelentették a legkisebb problémát az általuk vizsgált CF-es populációban [217-218]. Azonban sem, az amerikai, sem a brit vizsgálat eredményei szerint, nem a *Légúti tünetek* jelentették a legjelentősebb problémát betegek számára, hanem a briteknél a *Vitalitás* [218], míg az amerikaiaknál súlyossági állapottól függően a *Fizikai aktivitás*, *Kezelés Terhe*, *Egészségfelfogás*, *Érzelmi állapot*, *Szerepek betöltése* területen következett be a legjelentősebb életminőség-romlás [217]. Ez az eredmény a hazai CF ellátás számára jelzésértékű lehet. Hiszen hazánkban a CF-esek vezető tünete a légúti panasz, amin javíthat a kezelőorvos és a CF team amennyiben megfelelő inhalatív, -szükség esetén- szájon át adott váladékoldó, antibiotikum kezelésben és mellkasi fizioterápiában részesítik. Természetesen a betegek panaszai teljes mértékben -még a gyógyszeres terápiával- sem szüntethetők meg, de lehet és kell is ezen a területen az életminőségüket javítani.

### **6.2.3. A CF-esek életminőségét befolyásoló tényezők**

Kutatásom eredményei alapján a demográfiai tényezők közül, csupán az **életkor** mutatott gyenge korrelációt a betegek életminőség megítélésével, az is kifejezetten ellentmondásos módon. Míg az *Étkezési zavarok* és az életkor pozitív korrelációt mutatott, addig a *Kezelés terhe* és az életkor negatív. Ennek az eredménynek a magyarázata az lehet, hogy ahogy felnőnek a CF-esek, egyre inkább tudatosul bennük, hogy a megfelelő testsúllyal, kevesebb szövődmény léphet fel náluk, lassabban romlik a tüdőkapacitásuk és hosszú távon jobb általános állapotban maradhatnak, mint az alultáplált társaik. A fiatalabb gyermekek, iskolások számára állandó napi probléma az étkezés és a szülők folyamatosan próbálják jó kondícióba hozni gyermeküket, ezért az evés és a súlygyarapodás/vesztés általában központi téma. Mindez jelentős napi küzdelmet jelent számukra, hiszen gyakran rossz az étvágyuk, egyeseknél refluxos panaszok lépnek fel, állandó probléma a hasnyálmirigy enzimpótló mennyiségének

megfelelő beállítása, ha ez nem jól történik meg, hiába eszik sokat a páciens, akkor sem gyarapszik a súlya, ami a betegek számára stressz faktort jelenthet. Ezért volna fontos a megfelelő szintű gondozás, a szoros orvosi és dietetikusi felügyelet, hogy a teamben bármikor segítséget tudjon kérni akár a CF-es gyermek szülője, akár a kezelőorvosa, ha táplálási zavarok merülnek fel egy gyermeknél és nem utolsó sorban a megfelelő pszichés támogatásnyújtásnak is elérhetőnek kell lennie az ilyen betegeket ellátó centrumokban.

Nem meglepő eredmény volt, hogy a *Kezelés terhe* az életkor emelkedésével, fokozódik a betegek megítélése alapján. Ennek az összefüggésnek a háttérében a kórkép természetes lefolyása állhat, hiszen az életkor előrehaladtával és a betegség progressziójával, a tüdőtranszplantáció felé tartó úton egyre több gyógyszert kell használniuk, oxigénre szorulnak, előbb-utóbb kolonizálttá válnak PA-val és megszaporodnak a szövödmények (CFRDM, osteoporosis, cor pulmonale), amelyek szintén kezelésre szorulnak.

A **szülők edukációjának foka**, ill. a **szülők krónikus betegségének** megléte vagy hiánya nem befolyásolta a szülők megítélését gyermekük életminőségét illetően. Ennek háttérében állhat az alacsony mintaszám (n=32), hiszen a gyermekkori életminőség-méréseken alapuló vizsgálatok a kutatásom eredményével ellentéteset igazoltak, azaz ha a szülők magasabban képzetek voltak, annak pozitív hatását találták a gyermekek életminőségének észlelése terén [219-221].

Mind a szülők, mind a gyermekek megítélése alapján közepes mértékű az összefüggés a **légzésfunkció** és a *Fizikai aktivitás* domén között. A külföldi CF-specifikus életminőség-vizsgálatok eredményeivel történt összehasonlítás alapján *Sawicki és mtsainak* vizsgálatának kivételével, a „megfigyelhető” domének (*Fizikai aktivitás, Légúti tünetek*) esetében szintén közepes fokú korrelációt igazoltak [149,152-155,217] (30. Táblázat). Egy másik CF-specifikus kérdőív a CFQoL esetében (2.1.2.5. *Életminőség-vizsgálatok cisztás fibrózisban* fejezet, 4. Táblázat, 43. oldal) is közepes fokú korrelációt igazoltak a *Fizikai aktivitás* ( $r=0,58$ ;  $p>0,05$ ) és a *Mellkasi panaszok* ( $r=0,52$ ;  $p>0,05$ ) domének esetében [148,162].

30. Táblázat: Pearson korrelációs együttható érték (r) a CF-es betegek FEV<sub>1</sub> és CFQ-R domének között, nemzetközi publikációk eredményével összehasonlítva. [149,152-155,217,222]

	<i>Fizikai aktivitás</i>	<i>Légúti tünetek</i>	<i>Testkép</i>
Bodnár és mtsai (2014)	0,42	0,37	0,30
Sawicki és mtsai (2011)	0,13-0,27	0,17-0,2	-
Quittner és mtsai (2005)	0,42	0,39	0,38
Quittner és mtsai (2012)	0,51	0,42	0,29
Gee és mtsai (2003)	0,25(nők), 0,50(férfiak)	0,21(nők), 0,38(férfiak)	0,25(nők), 0,41(férfiak)
Riekert és mtsai (2007)	0,57	0,39	0,38
Wenninger és mtsai (2003)	0,51	0,47	0,46

Az összes korreláció szignifikáns  $p < 0,05$ .

Ha a CF-es gyerekeknél romlik a tüdőfunkció, fáradékonyabbá válnak, csökken a fizikai terhelhetőségük, nem fognak tudni szaladni, lépcsőn járni és nehézlégzés jelentkezik. Mindez rendkívül látványos állapotromlás, melyet a szülő ugyanúgy észlel, mint gyermeke. Az szintén nem meglepő, hogy semmilyen mértékű kapcsolatot nem tudtam kimutatni az objektív légzésfunkciós vizsgálat és a pszichoszociális domének között, sem a gyermekek sem a szülők megítélése alapján. Nyilvánvaló, hogy egy légzésfunkciós vizsgálat eredménye alapján nem tudhatjuk meg, mi játszódik le a gyermekek lelkében, mitől szoronganak leginkább a betegségük miatt és ezáltal azt sem tudjuk meg, hogy mely életminőség-területeket korlátozza a leginkább betegségük. Ezért volna fontos legalább évente egy alkalommal felmérni a CF-es gyermekek életminőségét, majd a későbbi vizitek alkalmával követni azt és összehasonlítani, meghatározni, hogy aktuálisan mely területen volna szükség beavatkozásra, támogatásra. Sajnos korunk rohanó medicinájában hajlamosak vagyunk csak az objektív tünetekre és vizsgálati eredményekre támaszkodni és kizárólag ezek alapján megítélni betegeink állapotát, azonban ahogy értekezésem is mutatja mindez nem elegendő. Hiszen a légzésfunkciós vizsgálati eredményből, egy orvos sem tudja megmondani, hogy mekkora problémát okoz CF-es betegek számára a kezelés terhe. A szakirodalomban vannak törekvések a jelenlegi helyzet megváltoztatására, és *Kerem és mtsai* ajánlása szerint évente egyszer a CF team pszichológusának fel kell mérnie a CF-es betegek életminőségét, majd a későbbi vizitek alkalmával annak követése ajánlott [103].

A klinikai paraméterek közül, a **betegség súlyossága** szintén közepes korrelációt mutatott az egyes, leginkább „megfigyelhető” életminőség-területekkel, mind a betegek,

mind a szülők életminőség megítélése alapján. Ami természetesen nem meglepő eredmény, hiszen várható volt, ha egy CF-es gyermek állapota romlik, azzal egyenesen arányosan az életminősége is rosszabb lesz. Azonban fontosnak tartom hangsúlyozni, hogy a súlyossági állapot meghatározására használt *Shwachman-Kulczycki pontszám* nagy hangsúlyt fektet a fizikai aktivitás, tápláltság és mellkas röntgen eredményekre a súlyosság megítélésében, így nem meglepő, hogy az életminőség-kérdőív *Fizikai aktivitás*, *Légúti tünetek*, *Testkép* vagy *Testsúly* dimenziója mutatott szignifikáns korrelációt a CF-esek súlyossági állapotával. A szakirodalomban, ebben a témakörben megjelent vizsgálatok hasonlóan jó összefüggést igazoltak a betegség súlyossága és az életminőség között [154-155,223]. Vizsgálati eredményeim alapján, azokban a szegény, elmaradott, fejlődő országokban, ahol nincs lehetőség CF centrum kialakításra és életminőség-mérésre, az SK pontszám alapján megbízható következtetést lehet levonni a betegek életminőségére vonatkozóan is, általánosságban.

Ahogy az várható volt *Pseudomonas aeruginosa* fertőzés rontotta a CF-esek életminőségét. Ahogy az az eredményem sem okozott meglepetést, hogy szignifikánsan a *Légúti tünetek* és a *Testkép* területnél tapasztaltam különbséget az életminőség megítélésben, PA fertőzöttek és nem fertőzöttek között. Hiszen PA kolonizáció elsősorban a légzésfunkció és a légúti tünetek romlását, az exacerbációk számának megszorodását és a tüdő progresszív folyamatának előrehaladását okozza. Ebben a stádiumban a betegek, többek között a krónikus fertőzés miatt, állandó alultápláltsággal is küzdenek és a pubertás késése, lányoknál a menses elmaradása, amenorrhoea is jellemezheti állapotukat. *Ashish és mtsai* a „megfigyelhető” doméneken túl, a pszichoszociális domének tekintetében is életminőség-romlást tapasztaltak PA fertőzöttek körében [218]. Ezzel együtt még számos vizsgálatban támasztották alá, az általam is igazolt összefüggést [151,153,206,224].

**Hospitalizáció**, azaz az elmúlt egy évben fekvőbeteg-ellátásban való részvétel is rontotta a CF-esek életminőségét. Vizsgálatommal bizonyítottam azt is, hogy nem csupán a CF centrumba járó ambuláns betegek életminőségét érdemes monitorizálni, ahogy arra korábbi publikációk rávilágítottak [103], hanem a fekvőbeteg-ellátás során is szükséges a CF-esek pszichés támogatása és ennek keretén belül, a kórházi kezelés során leginkább érintett életminőség-területek feltérképezése, szükség esetén



intervenció megkezdése. Triviálisnak tűnik a kijelentés, hogy a hospitalizáció rontja a betegek életminőségét, azonban nem mindegy, hogy mely területet és hogy ezen tudunk-e akár a terápia változtatásával, akár pszichés támogatással segíteni. Véleményem szerint fontos volna, ha az általában 10-14 napig tartó intravénás kezelések első napjaiban, a terápia alatt és a hazabocsájtás előtt is felmérenék a betegek életminőségét és megítélnék a legkritikusabb életminőség-területet. Nemcsak az adott bennfekvés során, de akár a korábbi hospitalizációk alkalmával mért életminőség-pontszámokat is össze tudnánk hasonlítani és egy „kezelési tervet” kidolgozni, hogy a következő bennfekvéskor mely életminőség-területekre érdemes már a kezdetektől nagyobb hangsúly fektetni, mindez természetesen betegenként változhat, így az egyénre szabott terápia részévé válhatna az életminőség-mérés. Általános az a nézet, hogy a klinikumban nincs idő arra, hogy egy 35-50 kérdéses életminőség-kérdőívet töltsünk ki a betegekkel. Azt gondolom, hogy a járóbeteg-rendeléseken ez valós problémát jelent, de a 10-14 napos bennfekvés során odaadni a CF-es gyermeknek és szülőjének a kérdőívet, majd a team tagjaival együtt kiértékelni, nem vesz igénybe 10 percnél hosszabb időt és ezzel javíthatnánk a betegek komfortérzetét és hozzájárulhatnánk a gyorsabb állapotjavulásukhoz.

A hospitalizáció vizsgálatokor szembesültünk azzal a fontos szemponttal is, hogy CF-esek esetében nem elegendő kizárólag a gyermekek életminőség megítélésére támaszkodnunk, hiszen ők csak egy doménben jeleztek életminőség-romlást, míg a szülők hat érintett területen.

A **nem megfelelő tápláltsági állapot** is szignifikánsan rontotta a CF-es gyermekek életminőségét mind a gyermekek, mind a szülők egybehangzó véleménye alapján. Az *Étkezési zavarokra*, *Testképre* vonatkozó domének mellett, érthetően a *Fizikai aktivitásra* és *Légúti tünetekre* vonatkozó területek is érintettek voltak. Hiszen az alultáplált gyermekek fizikai teljesítőképessége sem olyan, mint a megfelelően tápláltaké. Mivel a testsúlycsökkenés szorosan összefügg a tüdő állapotának romlásával és PA kolonizációval, ill. közismert a pozitív korreláció a testsúly és a légzésfunkciós paraméterek között [206,225-227], így nem meglepő, hogy a *Légúti tünetek* domén szignifikánsan rosszabbnak bizonyult az alultáplált CF-esek körében.

#### **6.2.4. CF-esek életminőségének különbségei az eltérő korcsoportokban**

Két korcsoport (8-13 évesek, 14 év feletti) betegség-specifikus életminőség megítélése döntően nem különbözik, tehát ugyanazon területek terheltek kivéve, két domént. Az *Étkezési zavarok*, a fiatalabb (8-13 éves) korosztály számára szignifikánsan nagyobb problémát jelentenek, ami érthető, hiszen klinikai tapasztalatom alapján ez a korosztály még nem teljesen érti meg, hogy fontos a jó tápláltsági állapot elérése és megőrzése, szemben a serdülő korosztállyal. A fiatalabb korcsoportnál, inkább a szülők ösztönzik a gyermekeket, hogy rossz étvágyuk ellenére fontos a megfelelő mennyiségű és minőségű étkezés, a kisebb korosztály számára ezért központi, napi téma az étkezés. Ezzel szemben az idősebb korcsoport számára a kóros soványság gyakran már kellemetlen az egészséges osztálytársaikhoz képest, ezért igyekeznek minél többet megtenni a megfelelő testsúly eléréséért, ill. megértik, hogy a tüdőfunkció és az általános állapot megőrzése érdekében fontos a megfelelő tápláltsági állapot. A serdülőknél sokkal jelentősebben érintett életminőség-terület a *Kezelés terhe*, a fiatalabb korosztályhoz képest. Ahogy idősödnek, sajnos egyre gyakoribbá válnak a CF okozta szövődmények, így a CF-related diabetes mellitus, osteoporosis, cor pulmonale, krónikus kolonizáció, multirezisztens kórokozókkal. Mindez azt eredményezi, hogy az életkor előrehaladtával egyre több gyógyszert kell szedniük, ezáltal egyre több időt kell fordítaniuk -a szabadidő vagy az alvás terhére- a tüneti terápiára [191], ezért érthető, hogy szignifikánsan rosszabb az életminőségük ezen a területen.

#### **6.2.5. Szülők és gyermekek életminőség megítélése közötti összefüggés**

Szoros ill. közepes mértékű kapcsolatot, a gyermekek és szülők életminőség megítélése között csak a kívülről „**megfigyelhető**” **doménekb**en (pl: *Fizikai aktivitás*) mértem és az olyan életminőség-területeken, mint a gyermek *Érzelmi állapota* gyenge mértékű kapcsolat igazolódott, hasonlóan több nemzetközi vizsgálat eredményéhez [144,147,152,167,214]. Kijelenthető, hogy a CF-es betegcsoport 8-13 éves korosztályában, ahol a gyermekek megítélése mellett a szülők életminőség megítélésére is van lehetőség, önmagában nem elegendő a szülő értékelése. Hiszen azt, hogy a gyermekben mi játszódik le a betegségével kapcsolatban, egyáltalán nem biztos, hogy a szülő felé kommunikálja is. Viszont önmagában nem tartom elegendőnek -vizsgálati eredményeim alapján- a gyermekek életminőség megítélését sem, hiszen éppen a

hospitalizáció befolyásoló hatásának vizsgálatokor észleltem (6.2.3. fejezet), hogy a gyermekek csak néhány doménben jelezték életminőségükben a romlást, míg a szülők jóval több területet is problémásnak jelöltek meg. Természetesen felmerülhet a kérdés, hogy a szülők nem vetítették-e ki saját félelmeiket, amikor a gyermekek életminőségét értékelték. Ezt nem tudom teljes bizonyossággal alátámasztani, de a szakirodalomban *Creemens és mtsai* bizonyították ezt a feltételezést [127].

A szakirodalomban a szülők és gyermekek életminőség megítélését illetően ellentmondásos eredmények kerültek publikálásra. *Britto és mtsai* vizsgálata alapján a szülők a legtöbb életminőség-területen rosszabbra értékelik CF-es gyermekük életminőségét, mint azt a tinédzserek sajátmaguk teszik [228]. Azonban *Jozefiak és munkacsoportja* egészséges norvég gyermekeken végzett életminőség vizsgálata szerint, a szülők szignifikánsan jobbra becsülték gyermekük életminőségét, mint maguk a gyermekek és alacsony-közepes korrelációt mértek a válaszaik között [229]. Ez utóbbihoz hasonló eredményre jutott *Eiser és mtsai* és *Creemens munkacsoportja* is [127,167].

Összességében, vizsgálatom alapján azt gondolom, hogy CF-ben mind a szülő, mind a gyermek választát szükséges figyelembe venni a CF-es gyermek életminőségének megítélése esetében.

#### **6.2.6. Limitáció**

Vizsgálatom limitációja egyfelől, hogy kevés beteget tudtam bevonni a kutatásba, másfelől a felmérés keresztmetszeti jellege.

Továbbá nem mértem közvetlenül a hospitalizáció hatását az életminőségre, mivel fekvőbeteg-osztályon lévő CF-esekre nem terjedt ki a vizsgálatom. Azonban a kutatás megkezdése előtt -a szisztémás irodalomkutatás alapján- feltételeztem, hogy az akut exacerbáció és a szövődmények jelentősen rontják az életminőséget, ezért ezek kizáró okként lettek megállapítva. Mivel fekvőbeteg-ellátásra döntően ez utóbbi két probléma miatt kerülnek a betegek, így nem jöhetett létre esetükben az életminőség-mérés.

### **6.3. A cisztás fibrózisban szenvedő magyar és lengyel gyermekek életminőségének összehasonlítása: kérdőíves, keresztmetszeti vizsgálat**

Az egyéves vizsgálati időtartam alatt, öt magyarországi és egy varsói CF szakrendelésen megjelent 6-18 éves gyermekek betegség-specifikus életminőségét vizsgáltam.

Kutatásomban a lengyel CF-es gyermekek részvételi dominanciája uralkodott. Azonban az alapvető klinikai paraméterek tekintetében nem volt mérhető különbség a két nemzet betegcsoportjai között.

A kórkép előfordulási gyakorisága a két országban hasonló, míg 2012-ben Magyarországon 579 CF-es beteget regisztráltak közel 10 millió lakosra, addig Lengyelországban 1620 CF-est tartottak nyilván közel 38 millió lakosra [158,230].

#### **6.3.1. Magyar és lengyel CF-esek életminőségének különbségei**

Összességében, a gyermekek megítélése alapján, nincs különbség a magyar és lengyel CF-es gyermekek életminőségében, leszámítva a *Kezelés terhét*. A szülők megítélése alapján, azonban markánsabb különbségek adódtak. Az *Érzelmi állapot*, *Étkezési zavarok* és *Kezelés terhe* doménben is rosszabb a lengyel CF-es gyermekek életminősége, magyar társaikhoz képest. Egyedül a *Kezelés terhe* terület volt az, amelyben egyöntetűen a lengyel gyermekek és szülők válasza is megegyeztek, jelentősen rosszabbra értékelték a CF-es gyermekek életminőségét a magyar betegtársaikhoz képest. A magyarázatot, a magyar és lengyel gyógyszer finanszírozási rendszer eltérő karakterében kell keresni. Magyarországon, CF diagnózissal (BNO-10 kód E84) kiemelt támogatásban részesülnek a betegek, valamint közgyógyellátásra jogosultak [231]. Bizonyos gyógyszerekhez normatív támogatással juthatnak hozzá a betegek, de amennyiben közgyógyellátásban részesülnek, közgyógykeretükből ezen gyógyszerek ára levonódik, így optimális esetben nem kell fizetniük az adott gyógyszerért [232]. Lengyelországban merőben más a helyzet. CF diagnózisa nem jelenti azt, hogy minden gyógyszerhez „ingyen” vagy legalábbis jelképes összegért juthatnak hozzá a betegek. Bizonyosakat támogat a biztosítási rendszerük, míg másokat nem. Így például a *Pseudomonas aeruginosa* fertőzés eradikációja, a hazai és nemzetközi guideline-ok ajánlása alapján is inhalatív antibiotikum kezelést igényel,

egyes ajánlások szerint preferálandó inhalatív tobramycin<sup>1</sup> használata [20,44-45,60]. Míg Magyarországon a CF-esek dobozdíj fejében hozzájuthatnak a gyógyszerért, addig Lengyelországban, első körben csak a colistimethate inhalatív használata támogatott. Ezen betegek számára tobramycin nem támogatott gyógyszer és teljes árban kell megvásárolniuk, ha ezt a gyógyszert szeretnék használni. Amennyiben a légúti váladékból kitenyészett PA rezisztens colistimethate-ra, abban az esetben kérvényezhetnek támogatást inhalatív tobramycin használatára. Éppen ezért az említett varsói kórházban gondozott CF-esek közül, csak egy gyermek részesül tobramycin inhalációban, amit például a magyar PA-val kolonizált betegek 1/3-a használ. Természetesen ennek a szigorúan szabályozott rendszernek az oka, hogy tobramycin rendkívül drága és inkább egy olyan alternatív inhalatív antibiotikumot támogat a lengyel egészségbiztosítási rendszer, ami jóval olcsóbb, de régebbi gyógyszer. A más ok, ami miatt a lengyel betegek számára nagyobb lehet kezelésük terhe a magyar betegekhez képest, az amivel a Varsói Anya és Gyermekek Intézet CF-es gyermekeket ellátó Gyermekosztályán tett látogatásom során szembesültem, a magyarországinál jóval rosszabb körülmények. A jelenleg felújítás alatt álló épületet évtizedekkel korábban építették. Nincsen ott sem, külön működő CF osztály vagy centrum. Sajnos arra sincs lehetőségük, hogy külön kórtermeket biztosítsanak a betegek számára. Általános gyakorlat, hogy a fekvőbeteg-osztályon, ahol négyágyasak a kórtermek, egy CF-es beteg kerül három más típusú beteggel egy szobába, hiszen a CF-eseket a keresztfertőzések (PA) elkerülése végett nem szabad egy kórteremben elhelyezni [101,103,233-234]. Ezzel szemben Magyarországon a legtöbb CF-es gyermeket kezelő kórházi osztályon, külön fürdőszobás, szeparált elhelyezést biztosítunk, általában kétágyas kórtermekben.

Szignifikánsan gyengébb volt a magyar CF-es gyermekek életminősége az *Emésztési tünetek* doménben lengyel betegtársaikhoz képest. Ennek a különbségnek az okát a széklet zsírürítés mértékének objektív meghatározását szolgáló eljárások hiányában látom Magyarországon. Ugyanis jelentősen megnehezíti a CF-esekkel foglalkozó orvosok, dietetikusok és betegek helyzetét, hogy a hasnyálmirigy enzimpótlás

---

<sup>1</sup>Tobramycin két formában érhető el Magyarországon Tobi 300 mg/5ml és Bramitob 300 mg/4ml mindkettő támogatás nélkül 514 061 Ft-ba, kerül. Ezzel szemben Colomycin (colistimethate) 1 000 000 NE ára támogatás nélkül 9162 Ft. 2013/1 Pharmindex alapján.

szükségességét nem tudjuk objektívan meghatározni. Már a diagnózis felállításakor szükséges volna, a külföldi guideline-ok alapján általánosan elfogadott és használt módszer a széklet elasztáz-1 vizsgálat alkalmazására, mellyel objektívan meg lehet becsülni, hogy a hasnyálmirigy külső elválasztású mirigyszigeteinek működése elégséges (pancreas sufficient) vagy elégtelen (pancreas insufficient). Az Európai és USA guideline alapján egy újszülöttkori szűréssel vagy (Magyarország esetében) tünetek alapján frissen diagnosztizált CF-es betegnél annak megítélésére, hogy működik-e a hasnyálmirigy külső elválasztású része és kell-e kívülről pótolni az emésztőenzimeket vagy sem, a széklet elasztáz-1 vizsgálat a legalkalmasabb módszer [24,45,103,235]. Mivel erre hazánkban, tudomásom szerint egyik ellátóhelyen sincs lehetőség, a betegek többségénél vizsgálat nélkül, a diagnózis felállítását követően hasnyálmirigy enzimpótlás kerül beállításra. A már enzimpótlásban részesülteknél, kénytelenek vagyunk szubjektívan, a táplálék zsírtartalma és a széklet makroszkópos külleme, állaga és a székletürítés gyakorisága, valamint a testsúly alakulása alapján megbecsülni, hogy kellő mennyiségű enzimpótlást kap-e a CF-es gyermek. Ezeknek a terheknek a döntő része a CF-es gyermekek szüleinek a vállára helyeződik, hiszen ők azok, akik megfigyelik otthon a gyermek székletürítési szokásait. Így, nem meglepő az az eredmény, miszerint a szülők megítélése alapján, a magyar CF-es gyermekek életminősége az *Emésztési tünetek* területen rosszabb lengyel társaikhoz képest, ahol mind az újszülöttkori szűrés, mind széklet elasztáz-1 vizsgálat elérhető.

### **6.3.2. Oktatás típusának hatása az életminőségre**

Vizsgálatom eddig nem ismert összefüggésre hívja fel a figyelmet a CF-es gyermekek mindennapi életét, életminőségét illetően. Majdnem minden életminőség-területre szignifikáns hatása van annak az egyszerű ténynek, hogy magántanuló-e vagy iskolai közösségbe jár-e a CF-es gyermek. A pszichoszociális domének, így a *Szociális funkciók*, *Testkép* domének esetében nem meglepő, hogy az iskolába járó gyermekek számára kevesebb problémát jelentenek, hiszen az iskolai közösség aktív tagjai, ahol kortársaikkal együtt tölthetik az időt, „normális” életet élhetnek. A *Fizikai aktivitás* és a *Légúti tünetek* területen mért rosszabb életminőség a **magántanulók** esetében adódhat abból a megfigyelésből, hogy azok, akik ez utóbbira szorulnak, általában a kritikus, végstádiumú, tüdőtranszplantáció előtt álló betegeket jelentik. Ezeknél a gyermekeknél

nem meglepő, ha nem olyan a fizikai aktivitásuk, mint a jobb állapotú betegeké vagy számukra megterhelőbbek a légúti tünetek. Ezzel szemben érdekes eredménynek tartom, hogy a *Kezelés terhe* doménben nem volt különbség a betegek válaszai között. Mindez abból adódhat, hogy bár a rosszabb állapotú betegek számára egyre több gyógyszert kell szedniük a szövődmények miatt és tartós otthoni oxigénterápiára szorulhatnak, azonban az iskolai közösségbe járó társaik számára jelentős megterhelést jelent az iskolába menetel előtti korai felkelés, azért hogy a kezeléseket elvégezzék, vagy a két hetes intravénás antibiotikum kúra miatti kiesés az iskolából. Valószínűleg így mindkét betegcsoport számára jelentős komplikációt jelent a terápiájuk, ezért nincs mérhető különbség. Mivel az *Emésztési tünetek* általában a végstádiumban nem súlyosbodnak tovább, ellentétben a légúti panaszokkal, ezért nem mérhető különbség ezen a területen sem a két vizsgált csoport között.

Az *Érzelmi állapot* domén érintettségében sem találtam eltérést a két vizsgált csoport között, ami merőben meglepő eredmény. Azt feltételeztem, hogy a közösségbe járó gyermekek érzelmi területen kevésbé terheltek, mint magántanuló betegtársaik. Azonban nem szabad figyelmen kívül hagyni azt a tényt, hogy a CF-es gyermekek, jelenleg még egy gyógyíthatatlan, halálos betegségben szenvednek, mely az iskolába járástól függetlenül mindkét csoportot érinti. A két csoport eredményeit az egyensúlyozhatja ki, hogy az iskolába járók, nap mint nap szembesülhetnek azzal a komoly érzelmi megterheléssel, hogy egészséges társaikhoz képest kérdéses a jövőképük és fizikai korlátozottságaik vannak. A magántanulók *Érzelmi állapota* a második legmagasabb pontszámot elérő életminőség-terület volt, mely adódhat a napi iskolai stressz hiányából vagy éppen abból, hogy negálják a pszichés érintettségüket.

Vizsgálati eredményem igazolta, hogy a végstádiumba kerülő, magántanulóvá váló CF-es gyermekek életminősége jelentősen rosszabb a még aktív, iskolai közösségbe járó betegtársaikhoz képest. Ezért fontos, esetükben is az életminőség monitorozása és a betegségük által leginkább érintett területek feltérképezése. Szaksegítség nyújtásával még a rossz állapotú betegek is megérdemelnék, hogy kielégítő életminőséggel éljenek, még akkor is, ha a szervi panaszokon enyhíteni már nem tudunk.

### **6.3.3. Szülő foglalkoztatottságának hatása**

Vizsgálatom eredményei alapján, nem befolyásolja a CF-es gyermek életminőségét, hogy szülője teljes-, részmunkaidőben dolgozik vagy éppen háztartásbeli, esetleg munkanélküli. Mindez azt mutatja, hogy a CF-es betegek mindennapi kezelése, rutinja olyan jól szervezett, hogy az sem befolyásolja, ha a szülő teljes állásban dolgozik vagy otthon ápolja gyermekét.

### **6.3.4. Limitáció**

Vizsgálatom egyik fő korlátja a lengyel betegek számának túlsúlya volt, a magyar CF-es gyermekekkel szemben. Másik limitáció a vizsgálat keresztmetszeti jellege volt, azonban a jövőben utánkövetéses vizsgálatot tervezünk folytatni.



## **6.4. Cisztás fibrózisban és asthma bronchialéban szenvedő gyermekek életminőségének összehasonlítása: keresztmetszeti vizsgálat**

A 13 hónapos vizsgálati időtartam alatt, öt CF szakrendelésről és egy gyermek-tüdőgyógyászati szakrendelésről beválogatott, 8-18 év közötti CF-ben és asthma bronchialéban szenvedő gyermekek életminőségét hasonlítottam össze, általános gyermekkori életminőség-kérdőívvel.

### ***6.4.1. Asthmás és CF-es betegcsoport összehasonlítása demográfia és klinikai paraméterek szerint***

A két vizsgált betegpopuláció esetében, nem tekintetében az asthmás csoportban fiú dominanciát észleltem, ami egybevág azzal a megfigyeléssel, hogy a gyermekkori asthma előfordulása fiúkban gyakoribb [236-237]. Elvárható eredmény volt, hogy a CF-es csoport összes vizsgált légzésfunkciós paramétere szignifikánsan rosszabb legyen asthmás betegtársaikhoz képest. Ezzel szemben félrevezetőnek tűnhet az az eredmény, miszerint jóval több asthmás részesült fekvőbeteg-ellátásban az elmúlt egy évben, mint CF-es. Ha közelebbről áttekintjük ezt az eredményt, rájöhethetünk, hogy az asthmás csoportba háromszor annyi beteg került beválogatásra, mint a CF-es csoportba -a betegség előfordulási gyakoriságának megfelelően- így nem meglepő, ha ebben a csoportban gyakrabban fordult elő exacerbáció miatti fekvőbeteg-ellátás. Jelentős megfigyelés, hogy az asthmás populációban szignifikánsan magasabb arányú volt a szülői dohányzás előfordulása, ami szomorú tény, hiszen közismert a passzív dohányzás asthmás gyermekek légútjaira kifejtett negatív hatása. Kutatásomnak ezen megfigyelése felhívhatja a figyelmet a még gondosabb beteg/szülő oktatás jelentőségére gyermekkori asthmában.

### ***6.4.2. Asthmás és CF-es gyermekek életminőségének összehasonlítása***

CF-es gyermekek életminősége rosszabb az asthma bronchialéban szenvedő gyermekekénél, a legtöbb életminőség-terület tekintetében, a betegek megítélése alapján. Biztató látni azt az eredményt, hogy a *Szociális funkció* és *Fizikai funkció* területen nem igazolódott különbség a két betegpopuláció között, pedig a CF-esek jóval korlátozottabbak betegségük miatt.

Meglepő eredménye volt kutatásomnak, hogy a szülők megítélése szerint nincs különbség a CF-es és asthmás gyermekek életminősége között. Egyfelől ezzel az eredménnyel igazoltam, hogy a 8-18 éves korosztályban nem elegendő a gyermekkori életminőség-vizsgálat során egyedül a szülőt megkérdezni, hanem fontos a gyermek önértékelését is figyelembe venni, ahogy mindez igaz a mindennapi betegellátás gyakorlatára is. Másfelől felhívja a figyelmet, hogy az asthmások ellátása során nagyobb figyelmet kellene fordítani az asthmás gyermekek szüleinek oktatására, felvilágosítására. Korábbi publikációk igazolták a betegoktatás pozitív hatását az életminőségre asthmában [238-240]. Fontos volna, hogy a rutin vizitek során a szülők és természetesen a gyermekek is feltárhassák kétségeik, aggályaikat asthmájukkal, kezelésükkel kapcsolatban. Kutatásomnak az az eredménye, hogy az asthmás gyermekek szülei ugyanolyan rossznak tartják gyermekük életminőségét, mint a jelenleg még gyógyíthatatlan betegségben szenvedő CF-es gyermekekét, fontos beavatkozást igénylő feladatra hívja fel a figyelmet. A magyarázat a két betegség eltérő természetéből adódhat. Hiszen CF egy progresszív betegség, mely a tüdő állapotának lassú, de folyamatos romlásával jár. Ebben a betegségben a szülőket az első döbbenet a diagnózis kimondásakor éri, majd a sok gyógyszer és inhalálás bevezetésekor a második. Innentől kezdve viszont hozzászoknak egy új napi ritmushoz és évekig ugyanolyan ütemben zajlik az életük, az évenkénti lassú állapotromlást ugyan időnként exacerbációk szakíthatják meg, de összességében együttélnék gyermekük korlátozottságaival. Talán ezért nem tartják CF-es gyermekük életminőségét az asthmásokénál rosszabbnak. A másik megközelítés az asthmás szülők szempontja, hiszen egy jól kontrollált asthmás ugyanolyan teljes értékű életet élhet, mint egészséges kortársa [125], ráadásul a gyermekkori asthma jelentős hányada kinőhető [241-242], tehát nem feltétlenül élethosszig tartó betegségről van szó és a kezelés terhe is jóval kisebb, mint CF-ben [191]. Mindezzel együtt ki kell hangsúlyozni, hogy a részben kontrollált vagy nem kontrollált asthmásoknál, az exacerbációk meglehetősen rémisztőek lehetnek a szülők számára, főleg ha kórházi kezelést igényelnek, átmenetileg oxigénre, szisztémás szteroid kezelésre és többféle hörgőtágítóra szorulhatnak. Fontos hangsúlyozni, hogy az akut exacerbáció kutatásom során kizáró ok volt, mégis azt gondolom, hogy ezek az exacerbációk hosszú távon nyomot hagytak a szülők

emlékezetében. Ezt a magyarázatot támaszthatja alá az a tény is, hogy az asthmás gyermekek jóval gyakrabban voltak hospitalizálva a CF-es betegpopulációhoz képest.

Az asthmás gyermekek és szüleik válaszait összehasonlítva, eredményeim alapján önmagában a szülő nem tudja helyesen megítélni gyermeke életminőségét. Nem elegendő kiemelni a beteg-szülő oktatás jelentőségét asthmás gyermekek esetében és azt a fontos tény, hogy a szülő, aki nem önmaga éli meg a betegséget, mennyire tévesen tudja megítélni a gyermekkori asthma életminőségre gyakorolt hatását.

#### **6.4.3. CF-es és asthmás betegcsoportban, a gyermekek és szülők életminőség megítélése közötti összefüggés**

CF-ben közepes mértékű korrelációt tudtam igazolni az összes vizsgált életminőség-területen, a szülők és gyermekek válaszai között. A legmagasabb ICC értéket a *Fizikai funkció* doménben elérve, a legalacsonyabbat pedig az *Érzelmi funkció* és *Szociális funkció* doménben. Mindez megerősíti azt a korábbi megfigyelést [147,152,167], hogy a „megfigyelhető” domének tekintetében szoros összefüggés bizonyítható gyermekek és szüleik válaszai között, azonban a pszichoszociális doméneket a szülők nem tudják kellően megítélni, hiszen azt nem saját maguk élik meg. Éppen ezért az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerüggyekért Felelős Hatóságának (Food and Drug Administration) ajánlása gyermekkori patient-reported outcome típusú vizsgálatokban az, hogy a szülő általi életminőség-megítélést csak azokon a területen használják, ahol a hozzátartozó meg tudja figyelni a gyermeket (tünetek, fizikai aktivitás), azonban a pszichoszociális területeket mindig a gyermek válaszai alapján érdemes értékelni, ha van rá lehetőség [11].

Asthmások esetében a CF-esekhez képest jóval gyengébb összefüggést sikerült igazolnom szülők és a gyermekek válaszai között, függetlenül a domének típusától (megfigyelhető/nem megfigyelhető). Hasonló eredményre jutottak *Silva és mtsai* is bár korrelációs értékeikhez (ICC=0,32-0,47) képest, vizsgálatomban gyengébb mértékű kapcsolat igazolódott [243]. Korábbi publikációk, egészséges gyermekek esetében azt találták, hogy az életkor egy fontos befolyásoló faktor a gyermek-szülő válaszok egyezőségét illetően. *Creemens és mtsai* azt találták, ahogy idősebbé válnak a gyermekek, egyre inkább szeretnék érvényesíteni autonómiájukat, ennek köszönhető-

serdülő korosztályban- a nagyobb egyet nem értés, szülő és gyermeke között a gyermek életminőségének a megítélésében [127]. *Stelmach* szintén közepes kapcsolatot tudott igazolni, a Juniper-féle gyermekkori asthma életminőség-kérdőív (PACQLQ, PAQLQ) szülői és gyermek válaszai között [244]. *Petsios és mtsai* vizsgálata alapján az édesanyák túlbecsülik asthmás gyermekük életminőségét, míg az édesapák kevésbé teszik ezt, így ők validabb válaszadónak számítanak [245]. Mivel kutatásomban a szülők közül 79%-ban az édesanyák válaszoltak, ilyen jellegű felmérést nem állt módomban elvégezni a női túlsúly miatt.

#### ***6.4.4. A CF-es és asthmás gyermekek életminősége és a légzésfunkciós paraméterei közötti összefüggés***

Míg CF-ben a légzésfunkció és az életminőség *Fizikális funkció* területe között pozitív, közepes mértékű korrelációt találtam, addig asthmában nem tudtam kimutatni ilyen összefüggést FEV<sub>1</sub> és az életminőség között. A kislégúti obstrukcióra utaló paraméter FEF<sub>25-75%</sub> mutatott gyenge, negatív korrelációt az életminőséggel. CF-ben hasonló eredményekről számoltak be a nemzetközi szakirodalomban [162,217-218]. Azonban fontosnak tartom megjegyezni, ez az eredmény nem azt jelenti, hogy a légzésfunkció alapján következtetni lehetne a CF-esek életminőségére. Ugyan CF-ben a hanyatló légzésfunkció az életminőség romlását is okozza, azonban ez csak a fizikális doménre vonatkozik, a pszichoszociális doménekre nem. Így nem elégedhetünk meg csupán a spirometriai vizsgálattal, ha teljes körű állapotfelmérésre vagyunk kíváncsiak, hiszen az nem nyújt elegendő információt a beteg átfogó életminőségéről és nem tudjuk megítélni, mely terület érintett leginkább, a betegség által.

## 7. Következtetések

A 3. fejezetben leírt célkitűzéseimnek megfelelően az alábbi következtetésekre jutottam az értekezéshez kapcsolódó kutatómunka elvégzése során:

1. a, PhD munkám eredménye alapján a Magyarországi CF Regiszter adatai nem tükrözik hitelesen a hazánkban CF miatt kezelt betegek esetszámát. Az OEP betegforgalmi adatai szerint közel kétszer annyi beteget kezelnek CF diagnózissal Magyarországon, mint ahány beteg a regiszter felé lejelentésre került. Erre a diszkrepanciára elsőként vizsgálatom hívta fel a figyelmet.

b, Vizsgálatom célja volt felmérni, hogy a CF-es betegek mekkora hányada részesül adekvát terápiában Magyarországon. Inhalatív pulmonális és orális emésztőenzim-pótló kezelés gyógyszerfogyási adataira támaszkodva igazoltam, hogy a magyar CF-esek közül minden harmadik beteg részesül inhalatív dornase alpha terápiában, míg emésztőenzim pótlásban minden negyedik. Ezek az eredmények, jelentősen rosszabbak a nemzetközi viszonylatokhoz képest.

A kezelőorvosok, csupán a betegek felének javasolták az inhalatív dornase alpha terápiát, viszont hasnyálmirigy enzimpótlásban 80%-ukat részesítették. Az ötéves kor alatti populációban, a gyermekek 5-7%-a használ dornase alphet, mely alkalmazásra nincs evidencia ebben az életkorban. Ezen eredményeim rávilágítanak az egységesen elfogadott, használt és betartatott nemzeti protokoll hiányára és a szigorúbb szakmai ellenőrzések, továbbképzések szükségességére.

2. Vizsgálatom volt az első több centrumú, hazai CF-es gyermekek és fiatal felnőttek betegség-specifikus életminőségét felmérő tanulmány.

a, Elsőként igazoltam, hogy a magyar CF-es betegek számára a legjelentősebb problémát a *Légúti tünetek* jelentették, míg a legkevésbé érintett életminőség-terület az *Étkezési zavarok* volt, a betegek szemszögéből. A szülők megítélése alapján, a *Testsúly* és a *Kezelés terhe* jelentette a fő megterhelést, míg az *Érzelmi állapot* a legkevésbé érintett területet CF által, gyermekük életminőségében.

b, Elsőként azonosítottam a hazai CF-esek életminőségét befolyásoló tényezőket. A demográfiai tényezők, szülők edukációjának foka és krónikus

betegsége nem befolyásolta a CF-es gyermekek életminőségét. Az életkor és az életminőség között kismértékű összefüggést igazoltam. A betegség súlyossága és a megfigyelhető életminőség-területek között közepes mértékű kapcsolatot tártam fel, a szülők és a gyermekek életminőség megítélése alapján egyaránt. *Pseudomonas aeruginosa* fertőzöttség, hospitalizáció az elmúlt egy évben és a nem megfelelő tápláltsági állapot is rontotta a CF-esek életminőségét.

c, A *Fizikai aktivitás* és tüneti életminőség-területek közepes mértékű korrelációja igazolódott a légzésfunkcióval ( $FEV_1$ ), a gyermekek véleménye alapján. Azonban a pszichoszociális területek nem mutattak összefüggést a légzésfunkcióval. Ezért a teljes körű CF gondozás során nem elegendő csak az objektív paraméterek figyelembevétele, hanem szükséges a szubjektív életminőség-monitorozás is.

d, A CF-es gyermekek életminőségének megítélésekor, a szülők és gyermekek válaszai között csak a „megfigyelhető” életminőség-területekben találtam közepes mértékű vagy szoros kapcsolatot. Azonban a gyermekek emocionális funkciójára vonatkozó doménben nem igazolódott összefüggés, gyermekek és szüleik válaszai között. Vizsgálati eredményeim alapján CF-ben mind a szülők, mind a gyermekek megítélését együttesen kell értékelni, a 14 évesnél fiatalabb gyermekek életminőség felmérése során.

3. Vizsgálatom az első összehasonlító tanulmány, mely a magyar CF-esek életminőségét, más nemzet CF-es betegeinek életminőségével mérte össze.

a, Eredményeim alapján, nincs különbség a két nemzet CF-esek életminőségében, a gyermekek megítélése szerint. Szülők véleménye alapján a magyar CF-es gyermekek életminősége az *Emésztési tünetek* területen jelentősen rosszabb, lengyel betegtársaikénál.

b, Vizsgálatom eddig fel nem ismert összefüggést tárt fel a CF-es gyermekek magántanulói státusza és az életminőség között. Elsőként igazoltam lengyel kolléganőmmel, hogy a magántanuló CF-esek életminősége rosszabb azon társaikénál, akik rendszeres iskolalátogatók. Ezzel szemben a szülők

foglalkoztatottsági státuszának nem volt hatása a CF-es gyermekek életminőségére.

4. a, CF-ben szenvedő gyermekek életminősége rosszabb asthmás betegtársaikhoz képest, a gyermekek megítélése szerint. Azonban a szülők véleménye alapján nincs különbség a két betegcsoport életminősége között. Ez utóbbi eredménnyel is megerősítve azt a feltételezést, hogy gyermekkori életminőség-vizsgálatokban nem elegendő csak a szülő általi életminőség-megítélésnek a figyelembevétele.

b, CF-ben közepes mértékű kapcsolatot tudtam igazolni a gyermekek és szüleik válaszai között, a gyermek életminőségére vonatkozóan. Asthmában gyenge kapcsolat igazolódott, kevés területen a szülők és gyermekek válaszadásai között, a gyermekek életminőségére vonatkozóan. Ezzel is megerősítve a fentebb (4.a, pont) részletezett következtetést.

c, Míg CF-esek esetében a *Fizikális funkció* domén és légzésfunkció között közepes mértékű összefüggést találtam, addig asthmában nem tudtam kimutatni összefüggést az életminőség és a  $FEV_1$  között. Azonban a pszichoszociális domének és a légzésfunkció között CF-ben és asthmában sem tudtam kimutatni jelentős összefüggést, mely alapján a spirometria elvégzése önmagában nem kellően informatív a CF-es gyermek aktuális állapotáról. Annak teljes körű megítéléséhez szükséges a gyermek életminőségének szubjektív ismerete is a gondozás során.

## 8. Összefoglalás

Cisztás fibrózis egy, több szervet érintő, progresszív, letális betegség, mely Magyarországon a leggyakrabban előforduló ritka genetikai betegségek közé tartozik.

Vizsgálatommal rávilágítottam a hazai CF ellátás gyenge pontjaira és hiányosságaira. Azonosítottam, hogy jelenleg csak megbecsülni tudjuk az érintett betegek számát, mivel a betegregiszter adatai csak részben fedik a valóságot. Hiányzik a betegek bejelentésére vonatkozó, betegregiszterek munkáját segítő szabályozás, a nyugat-európaihoz hasonló színvonalú CF centrumok, CF teamek kialakítása.

Azonosítottam, hogy a betegek feltételezett esetszáma alapján, nem megfelelő számban részesülnek az orális hasnyálmirigy enzimpótló és az inhalatív dornase alpha terápiában. Minősítve ezzel a hazai CF ellátás színvonalát.

Vizsgálatom során elsőként mértem fel a CF-ben szenvedő magyar gyermekek és fiatal felnőttek betegség-specifikus életminőségét. Igazoltam, hogy életminőségük rosszabb az azonos életkorú asthmás társaikéhoz képest. Azonosítottam az életminőségükben leginkább terhelt területeket, ezzel feltérképezve azt, hol lehetne javítani a betegek életminőségén. Vizsgálatom feltárta a CF-esek életminőségét leginkább befolyásoló faktorokat, így a *Pseudomonas aeruginosa* fertőzöttséget, hospitalizációt, a betegség súlyosságát, malnutríciót és az iskolalátogatási szokásokat.

Elsőként hasonlítottam össze a magyar CF-esek életminőségét egy másik nemzet CF-es gyermekeinek életminőségével. Igazoltam, hogy a gyermekek életminőség megítélése alapján nincs különbség a két nemzet között, azonban a szülők válaszási alapján sikerült azonosítani azokat a nemzet-specifikusan érintett életminőség-területeket, amelyek beavatkozásra szorulnak.

Igazoltam, hogy CF-ben a gyermekek életminőség vizsgálata során, szükséges mind a gyermekek, mind a szülők életminőség megítélésének figyelembevétele.

Összegezve értekezésem eredményeit, a magyar CF-ben szenvedő gyermekek életminőségében és az ellátásukban is vannak területek, melyek fejleszthetőek volnának, javítva ezzel a beteg gyermekek és családjaik életszínvonalát, mindennapjait, hogy korlátozott életkilátásuk mellett is közel teljes értékű életet élhessenek.



## Summary

Cystic fibrosis is a multi-organ, progressive and lethal disease which is one of the most common rare genetic disorder in Hungary.

My study identified the weaknesses of the Hungarian CF care. I revealed the fact that currently we can only estimate the number of Hungarian CF patients, reliable registry does not exist. The regulation of patient notification and the regulation that can help the work of the patient registries, the configuration of CF centres and CF teams like in Western Europe are absent in Hungary.

The study identified that patients do not receive the adequate oral pancreas enzyme replacement therapy and inhaled dornase alpha therapy, according to the supposed prevalence of CF patients. These aspects qualified the level of Hungarian CF care.

I was the first to measure disease-specific, health-related quality of life (HRQoL) of children and young adults suffering from CF. I identified that their HRQoL is worse than asthmatic children's. I identified the most impacting domains, discovered where it is possible to improve patients' HRQoL. My study discovered the most affecting factors in HRQoL of CF patients such as infection with *Pseudomonas aeruginosa*, hospitalization, disease severity, malnutrition, and school attendance.

I was the first to compare Hungarian CF patients' HRQoL to the HRQoL of another countries' children suffering from CF. I identified that according to self-report there is no difference between the estimation of children's HRQoL between the two countries, however, according to parents' answers, those country-specific HRQoL domains and the influencing factors which need intervention were identified.

I identified that in the course of CF patients' HRQoL measuring, it is necessary to consider both children's and parents' answers.

To summarize the results of my thesis, there are fields in the Hungarian CF patients' HRQoL and care which could be improved, through developing the sick children's and their families' standard of living and every-day life to live an almost sterling life even if they have a limited life expectancy.

## 9. Irodalomjegyzék

1. Oláh É. Autosom Recesszív (AR) öröklődésű kórképek. In: Oláh É (szerk.), A klinikai genetika alapjai. Medicina, Budapest,2003:48-58.
2. Ádány A., V. Hajdú P. A nem fertőző betegségek epidemiológiája. In: Ádány R (szerk.), Megelőző orvostan és népegészségtan. Medicina, Budapest,2006:115-204.
3. Holics K. CF-könyv szülőknek és fiataloknak. Semmelweis Kiadó, Budapest,2012:6-7.
4. Gyurkovits K. Cystás fibrosis (mucoviscidosis). In: Cserhádi E, Gyurkovits K, Nagy B, Novák Z (szerk.), Gyermekkori légzőszervi megbetegedések. Medicina, Budapest,2012:361-380.
5. International Human Genom Sequencing consortium. (2001) Initial sequencing and analysis of the human genome.Nature, 409: 860-921.
6. The Human Genom Project. (2001) The sequence of the human genome. Science,291:1145-1434.
7. <http://health.howstuffworks.com/diseases-conditions/respiratory/life-expectancy-cystic-fibrosis.htm>, <http://www.cff.org/aboutcf/faqs/>
8. WHO definition of health. <http://www.who.int/about/definition/en/print.html>
9. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, Boyle MP, Dunitz JM, Durie PR, Sagel SD, Hornick DB, Konstan MW, Donaldson SH, Moss RB, Pilewski JM, Rubenstein RC, Uluer AZ, Aitken ML, Freedman SD, Rose LM, Mayer-Hamblett N, Dong Q, Zha J, Stone AJ, Olson ER, Ordo CL, Campbell PW, Ashlock MA, Ramsey BW. (2010) Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation.N Engl J Med,363:1991-2003.
10. Bilton D, Robinson P, Cooper P, Gallagher CG, Kolbe J, Fox H, Jaques A, Charlton B. (2011) Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study.Eur Respir J,38:1071-1080.
11. FDA Guidance for industry. (2009) Patient-reported outcomes measures:use in medical product development to support labelling claims. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM193282>.

12. Stern M, Bertrand DP, Bignamini E, Corery M, Dembski B, Goss CH, Pressler T, Rault G, Viviani L, Elborn JS, Castellani C. (2014) European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: quality management in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*,13:S43-S59.
13. Marsal Géza, Hornyák Attila “Magyarországi Cisztás Fibrózis Regiszter” 2013. (a készítőktől elkérhető)
14. Schwiebert EM, Benos DJ, Egan ME, Stutts MJ, Guggino WB. (1999) CFTR is a conductance regulator as well as a chloride channel. *Physiol Rev*,79:S145-S166.
15. <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/StatisticsPage.html>
16. Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly WS, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B. *Metabolic and molecular bases of inherited diseases*. McGraw-Hill, New York, 1995:3799-3876.
17. Santis G. Basic molecular genetics. In: Hodson ME, Geddes DM (szerk.), *Cystic Fibrosis*. Chapman & Hall, London, 1995:15-34.
18. Conway SP, Littlewood JM, Brownlee KG, Peckham DG. *Cystic Fibrosis in children and adults*, Forest Laboratories UK, Leeds, 2003:6-9.
19. Holics K. CF-könyv szülőknek és fiataloknak. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2012:7-9.
20. Kovács, L, Veres, G., Csiszér, E. (2011) Irányelvek a cisztás fibrózis diagnosztikájáról és kezeléséről.  
[www.iranyelvek.hu/iranyelvek/pulmonologia/Cisztasfibrosis.pdf](http://www.iranyelvek.hu/iranyelvek/pulmonologia/Cisztasfibrosis.pdf)
21. Knowles MR, Durie PR. (2002) What is cystic fibrosis. *N Engl J Med*,347:439-442.
22. Gastrointestinal and nutritional care. In: *Clinical guidelines: care of children with cystic fibrosis*. Royal Brompton Hospital. 2014: 100-114. [www.rbht.nhs.uk/childrencf](http://www.rbht.nhs.uk/childrencf)
23. Goodchild MC, Watson E. Diagnostic methods and screening. In: Hodson ME, Geddes DM (szerk.), *Cystic Fibrosis*. Chapman & Hall, London, 1995:179-180.
24. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. (2002) Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*,35(3):246-259.
25. MedLine Plus: Questions and Answers: Delayed-Release Pancreatic Enzyme Product Receives FDA Approval.  
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm149337.htm>.

26. Durno C, Corey M, Zielenski J, Tullis E, Tsui LC, Durie P. (2002) Genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis. *Gastroenterology*,123(6):1857-64.
27. Ooi CY, Dorfman R, Cipolli M, Gonska T, Castellani C, Keenan K, Freedman SD, Zielenski J, Berthiaume Y, Corey M, Schibli S, Tullis E, Durie PR. (2011) Type of CFTR mutation determines risk of pancreatitis in patients with cystic fibrosis. *Gastroenterology*,140(1):153-61.
28. Walkowiak J, Lisowska A, Blaszczynski M. (2008) The changing face of the exocrine pancreas in cystic fibrosis: pancreatic sufficiency, pancreatitis and genotype. *Eur J Gastroenterol Hepatol*,20(3):157-60.
29. Sheppard MN. Pathology of cystic fibrosis. In: Hodson ME, Geddes DM (szerk.), *Cystic Fibrosis*. Chapman & Hall, London, 1995:131-149.
30. Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, Morabito A, Constantini D, Padoan R, Giunta A. (2002) Liver disease in cystic fibrosis: a prospective study on incidence, risk factors and outcome. *Hepatology*,36:1374-1382.
31. Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C (2011) Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros*,10:S29-36.
32. Melzi ML, Kelly DD, Colombo C. (2006) Liver transplant in cystic fibrosis: a poll among European centers. A study from the European Liver Transplant Registry. *Transplant International*,19(9):726–731.
33. Mendizabal M, Reddy KR, Cassuto J, Olthoff KM, Faust TW, Makar GA, Rand EB, Shaked A, Abt PL. (2011) Liver transplantation in patients with cystic fibrosis: analysis of United Network for Organ Sharing data. *Liver Transpl*,17(3):243-50.
34. Roberts G, Stanfield M, Black A, Redmond A. (1988) Screening for cystic fibrosis: a four year regional experience. *Arch Dis Child*,63:1438-1443.
35. Kloosterboer M, Hoffman G, Rock M, Gershan W, Li Z, Farrell PM. (2009) Clarification of Laboratory and Clinical Variables That Influence Cystic Fibrosis Newborn Screening With Initial Analysis of Immunoreactive Trypsinogen. *Pediatrics*,123:e338.
36. C Castellani, Southern KW, Brownlee K, Dankert Roelse J, Duff A, Farrell M, Mehta A, Munck A, Pollitt R, Sermet-Gaudelus I, Wilcken B, Ballmann M, Corbetta C,

de Monestrol I, Farrell P, Feilcke M, Férec C, Gartner S, Gaskin K, Hammermann J, Kashirskaya N, Loeber G, Macek M Jr, Mehta G, Reiman A, Rizzotti P, Sammon A, Sands D, Smyth A, Sommerburg O, Torresani T, Travert G, Vernooij A, Elborn S. (2009) European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros*,8:153-173.

37. Rosenstein BJ, Cutting GR. (1998) The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. *J Pediatr*,132:589-595.

38. Pollitt RJ, Dalton A, Evans S, Hughes HN, Curtis D. (1997) Neonatal screening for cystic fibrosis in the Trentregion (UK): two-stage immunoreactive trypsin screening compared with a three-stage protocol with DNA analysis as an intermediate step. *J MedScreen*,4:23-8.

39. Sarles J, Barthelémy S, Férec C, Iovanna J, Roussey M, Farriaux JP, Toutain A, Berthelot J, Maurin N, Codet JP, Berthézène P. (1999) Blood concentrations of pancreatitis associated protein in neonates: relevance to neonatal screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*,80:118-122.

40. Shwachman H, Kulczycki LL. (1958) Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *AMA J Dis Child*,96:6-15.

41. Hafen GM, Ranganathan SC, Robertson CF, Robinson PJ. (2006) Clinical scoring systems in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*,41:602-617.

42. Lee TW, Brownlee KG, Conway SP, Denton M, Littlewood JM. (2003) Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*,2:29–34.

43. Proesmans M, Balinska-Miskiewicz W, Dupont L, Bossuyt X, Verhaegen J, Hoiby N, de Boeck K. (2006) Evaluating the „Leeds criteria” for *Pseudomonas aeruginosa* infection in a cystic fibrosis centre. *Eur Respir J*,27:937-943.

44. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, Kashirskaya N, Munck A, Ratjen F, Schwarzenberg SJ, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Taccetti G, Ullrich G, Wolfe S. (2014) European Cystic Fibrosis Society standards of care: best practice CF guidelines. *J Cyst Fibros*,13.S23-S42.

45. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, Spear SL, Michel SH, Parad RB, White TB, Farrell PM, Marshall BC, Accurso FJ. (2009) Cystic

Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*,155:S73-S93.

46. Kendrick AH, Johns DP, Leeming JP. (2003) Infection control of lung function equipment: a practical approach. *Respir Med*,97(11):1163-1179.
47. Saiman L, Siegel J. (2004) Infection control in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev*,17(1):57–71.
48. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Enright P, van der Grinten CPM, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J. (2005) General consideration for lung function testing. *Eur Respir J*,26:153–161.
49. Csiszer E, Barna E, Böszörményi Nagy Gy. (2004) A tüdőtranszplantáció indikációi, a beteg kiválasztás szempontjai, adminisztratív teendők. A Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium és az Egészségügyi Minisztérium által elfogadott irányelvek, Tüdőtranszplantációs Bizottság, Budapest, OKTPI protokoll
50. Respiratory care. In: Clinical guidelines: care of children with cystic fibrosis. Royal Brompton Hospital. 2014: 52-99. [www.rbht.nhs.uk/childrencf](http://www.rbht.nhs.uk/childrencf)
51. Rosenfeld M, Emerson J, Williams-Warren J, Pepe M, Smith A, Montgomery B, Ramsey B. (2001) Defining a pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *J Pediatr*,139(3):359-365.
52. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, Rosenstein BJ, Smith AL, Wohl ME. (1994) Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med*,331(10):637–642.
53. Ramsey BW, Boat TF. (1994) Outcome measures for clinical trials in cystic fibrosis. Summary of a Cystic Fibrosis Foundation consensus conference. *J Pediatr*,124(2):177–192.
54. Goss CH, Burns JL. (2007) Exacerbations in cystic fibrosis 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax*,62(4):360-367.
55. Rosenfeld M, Ratjen F, Brumback L, Daniel S, Rowbotham R, McNamara S, Johnson R, Kronmal R, Davis SD. (2012) Inhaled hypertonic saline in infants and children younger than 6 years with cystic fibrosis. *JAMA*,307(21):2269-2277.

56. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB, Belousova EG, Xuan W, Bye PTP. (2006) A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*,354:229-240.
57. Kussek P, Rosario Filho NA, Cat M. (2006) Bronchial hyperresponsiveness to hypertonic saline challenge in children and adolescents. *J Bras Pneumol*,32(3):195-201.
58. Suri R, Marshall LJ, Wallis C, Metcalfe C, Shute JK, Bush A. (2003) Safety and use of sputum induction in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*,35(4):309-13.
59. Eng PA, Morton J, Douglass JA, Riedler J, Wilson J, Robertson CF. (1996) Short-term efficacy of ultrasonically nebulized hypertonic saline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*,21(2):77-83.
60. Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiliadis D, Hoag JB, Lubsch L, Hazle L, Sabadosa K, Marshall B. (2013) Cystic Fibrosis Pulmonary guidelines: Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*,187(7):680-689.
61. Jennings G, Jonsson PF, George E, Adler AI. (2013) NICE guidance on inhaled mannitol for treatment of cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*,1(1):e19-20.
62. Bilton D, Bellon G, Charlton B, Cooper P, De Boeck K, Flume PA, Fox HG, Gallagher CG, Geller DE, Haarman EG, Hebestreit HU, Kolbe J, Lapey A, Robinson P, Wu J, Zuckerman JB, Aitken ML (2013) Pooled analysis of two large randomised phase III inhaled mannitol studies in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*,12(4):367-76.
63. Trapnell BC. (2012) Inhaled dry powder mannitol: a solution for cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*,185(6):596-8.
64. Aitken ML, Bellon G, De Boeck K, Flume PA, Fox HG, Geller DE, Haarman EG, Hebestreit HU, Lapey A, Schou IM, Zuckerman JB, Charlton B. (2012) Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an international randomized study. *Am J Respir Crit Care Med*,185(6):645-52.
65. McCoy K, Hamilton S, Johnson C. (1996) Effects of 12-week administration of dornase alfa in patients with advanced cystic fibrosis lung disease. Pulmozyme Study Group. *Chest*,110(4):889-95.
66. Fitzgerald DA, Hilton J, Jepson B, Smith L. (2005) A crossover, randomized, controlled trial of dornase alfa before versus after physiotherapy in cystic fibrosis. *Pediatrics*,116(4):e549-54.

67. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group. (2009) Antibiotic treatment for cystic fibrosis. [https://www.cysticfibrosis.org.uk/media/82010/CD\\_Antibiotic\\_treatment\\_for\\_CF\\_May\\_09.pdf](https://www.cysticfibrosis.org.uk/media/82010/CD_Antibiotic_treatment_for_CF_May_09.pdf)
68. Emődy L, Pál T. Gram-negatív pálcák. In: Gergely L (szerk.), Orvosi mikrobiológia, Alliter Kiadói és Oktatásfejlesztő Alapítvány, Budapest, 2003:205-207.
69. Kreon 10 000 egység gyomornedv ellenálló keménykapszula alkalmazási előirat [http://www.ogyi.hu/gyogyszeradatbazis/index.php?action=process&freetext=kreon&product\\_name=0](http://www.ogyi.hu/gyogyszeradatbazis/index.php?action=process&freetext=kreon&product_name=0)
70. Kreon 25 000 egység gyomornedv ellenálló keménykapszula alkalmazási előirat [http://www.ogyi.hu/gyogyszeradatbazis/index.php?action=process&freetext=kreon&product\\_name=0](http://www.ogyi.hu/gyogyszeradatbazis/index.php?action=process&freetext=kreon&product_name=0)
71. Kreon 40 000 egység gyomornedv ellenálló keménykapszula alkalmazási előirat [http://www.ogyi.hu/gyogyszeradatbazis/index.php?action=process&freetext=kreon&product\\_name=0](http://www.ogyi.hu/gyogyszeradatbazis/index.php?action=process&freetext=kreon&product_name=0)
72. Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, Morabito A, Costantini D, Padoan R, Giunta A. (2002) Liver disease in cystic fibrosis: A prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology*, 36(6):1374-82.
73. Colombo C, Russo MC, Zazzeron L, Romano G. (2006) Liver disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 43 1:S49-S55
74. Colombo C. (2007) Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*, 13(6):529-36.
75. Willekens J, Eyns H, Malfroot A. (2014) How long should we maintain long-term azithromycin treatment in cystic fibrosis patients? *Pediatr Pulmonol*, doi: 10.1002/ppul.22981. [Elektronikus publikálás, nyomtatás alatt]
76. Fleet JE, Guha K, Piper S, Banya W, Bilton D, Hodson ME. (2013) A retrospective analysis of the impact of azithromycin maintenance therapy on adults attending a UK cystic fibrosis clinic. *J Cyst Fibros*, 2(1):49-53.
77. Wilms EB, Touw DJ, Heijerman HG, van der Ent CK. (2012) Azithromycin maintenance therapy in patients with cystic fibrosis: a dose advice based on a review of pharmacokinetics, efficacy, and side effects. *Pediatr Pulmonol*, 47(7):658-65.



78. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A, Mainz JG, Rodriguez S, Li H, Yen K, Ordoñez CL, Ahrens R. (2013) Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med*,187(11):1219-25.
79. Holics K. CF-könyv szülőknek és fiataloknak. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2012:38.
80. Besier T, Goldbeck L. (2011) Anxiety and depression in adolescents with CF and their caregivers. *J Cyst Fibros*,10:435-442.
81. Goldbeck L, Fidika A, Herle M, Quittner AL. (2014) Psychological interventions for individuals with cystic fibrosis and their families. *Cochrane Database Syst Rev*, 6:CD003148.
82. Nobili RM, Duff AJ, Ullrich G, Smrekar U, Havermans T, Bryon M, Borawska-Kowalczyk U, Malmborg MS. (2011) Guiding principles on how to manage relevant psychological aspects within a CF team: interdisciplinary approaches. *J Cyst Fibros*,2:S45-52.
83. Driscoll KA, Schatschneider C, McGinnity K, Modi AC. (2012) Application of dyadic data analysis in pediatric psychology: cystic fibrosis health-related quality of life and anxiety in child-caregiver dyads. *J Pediatr Psychol*, 6:605-11.
84. Kelly A, Moran A. (2013) Update on cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros*,12:318-31.
85. Other non-pulmonary complications of CF. In: *Clinical guidelines:care of children with cystic fibrosis*. Royal Brompton Hospital. 2014: 115-135. [www.rbht.nhs.uk/childrencf](http://www.rbht.nhs.uk/childrencf)
86. Csiszér E, Csekeő A. (2001) A légmell kezelése cystás fibrózisban. *LAM*,11:214-218.
87. Majoros T, Nagy E, Darva Zs, Katona G. (2011) Különböző eredetű orrpolipózis immunológiai hátterének vizsgálata, IL1 és IL5-szint meghatározásával gyermekeknél. *Gyermekorvos Továbbképzés* 10(5):3-10.
88. Robinson NB, DiMango E. (2014) Prevalence of gastroesophageal reflux in cystic fibrosis and implications for lung disease. *Ann Am Thorac Soc*,11(6):964-968.

89. Mousa HM, Woodley FW. (2012) Gastroesophageal reflux in cystic fibrosis: current understandings of mechanisms and management. *Curr Gastroenterol Rep*,14(3):226-35.
90. Davidson AGF. Gastrointestinal and pancreatic disease. In: Hodson ME, Geddes DM (szerk.), *Cystic fibrosis*. Chapman & Hall, London,1995:259-280.
91. Fluge G, Olesen HV, Gilljam M, Meyer P, Pressler T, Storrösten OT, Karpati F, Hjelte L. (2009) Co-morbidity of cystic fibrosis and celiac disease in Scandinavian cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*,8(3):198-202.
92. Perobelli S, Zanolla L, Tamanini A, Rizzotti P, Maurice Assael B, Castellani C. (2009) Inconclusive cystic fibrosis neonatal screening results: long-term psychosocial effects on parents. *Acta Pediatr*,98(12):1927-34.
93. Fondazione IRCCS Ca Granda Ospedale Maggiore Policlinico. Centro di riferimento per la fibrosi cistica della regione Lombardia Report annuale delle attività. 2012.
94. Sobczyńska-Tomaszewska A, Oltarzewski M, Czerska K, Wertheim-Tysarowska K, Sands D, Walkowiak J, Bal J, Mazurczak T. (2013) Newborn screening for cystic fibrosis: Polish 4 years' experience with *CFTR* sequencing strategy. *Eur J Hum Genet*,21:391–396.
95. Rodrigues R, Gabetta CS, Pedro KP, Valdetaro F, Fernandes MIM, Magalhães PKR, Januário JN, Maciel LMZ. (2008) Cystic fibrosis and neonatal screening. *Cad. Saúde Pública*,24(4):S475-S484.
96. Krulišová V, Balaščaková M, Skalická V, Piskáčková T, Holubová A, Paděrová J, Křenková P, Dvořáková L, Zemková D, Kračmar P, Chovancová B, Vávrová V, Stambergová A, Votava F, Macek M Jr. (2012) Prospective and parallel assessments of cystic fibrosis newborn screening protocols in the Czech Republic: IRT/DNA/IRT versus IRT/PAP and IRT/PAP/DNA. *Eur J Pediatr*,171(8):1223-1229.
97. Dluholucký S, Knapková M. (2013) Newborn screening in Slovakia. From 1985 till today. *Acta Facultatis Pharmaceuticae Universitatis Comenianae*,60(8):32–36.
98. <http://www.cf-rf.ru/content/en/home.html>
99. Döring G, Hoiby N. (2004) Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros*, 3:67-91.

100. 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet az egészségügyi szakellátás társadalombiztosítási finanszírozásának egyes kérdéseiről. [http://www.hbcs.hu/jogszabaly/file/9\\_1993.pdf](http://www.hbcs.hu/jogszabaly/file/9_1993.pdf)
101. Standards for the clinical care of children and adults with cystic fibrosis in the UK. 2011.  
[https://cysticfibrosis.org.uk/media/82070/CD\\_Standards\\_of\\_Care\\_Dec\\_11.pdf](https://cysticfibrosis.org.uk/media/82070/CD_Standards_of_Care_Dec_11.pdf)
102. Colombo C, Littlewood J. (2011) The implementaton of standards of care in Europe: State of the art.J Cyst Fibros,10:S7-S15.
103. Kerem E Conway S, Elborn S, Heijerman H. (2005) Standards of care for patients with cystic fibrosis A European Consensus.J Cyst Fibros,4:7-26.
104. West SE, Zeng L, Lee BL, Kosorok MR, Laxova A, Rock MJ, Splaingard MJ, Farrell PM. (2002) Respiratory infections with Pseudomonas aeruginosa in children with cystic fibrosis: early detection by serology and assessment of risk factors.JAMA,287(22):2958-67.
105. Yamashita M, Hida Y, Sugimoto H, Takahashi N, Kimura H, Nakatomi Y, Yoshida H, Ishizaki T. (2010) A specific serum IgA antibody discriminates pneumonia from colonization state in patients with Pseudomonas aeruginosa in sputum culture.J Microbiol Methods,82(3):198-204.
106. Davies JC, Cunningham S, Alton EFWF. (2008) Lung clearance index in CF: a sensitive marker of lung disease severity.Thorax,63:96-97.
107. Duncan JA, Aurora P. (2014) Monitoring early lung disease in cystic fibrosis: whereare we now?Breathe,10(1):35-47.
108. Péntek M, Kosztolányi Gy, Melegh B, Halász A, Pogány G, Baji P, Brodszky V, Vártokné HN, Boncz I, Gulácsi L. (2014) Cystás fibrosissal élő betegek és gondozóik életminősége és betegségterhei: a BURQOL-RD európai felmérés magyarországi eredményei.Orv Hetil,155(42):1673-1684.
109. Baumann U, Stocklossa C, Greiner W, Graf von Schulenburg JM, von der Hardt H. (2003) Cost of care and clinical condition in paediatric cystic fibrosis patients.J Cyst Fibros,2:84-90.
110. Iles R, Legh-Smith J, Drummond M, Prevost A, Vowler S. (2003) Economic evaluation of tobramícin nebuliser solution in cystic fibrosis.J Cyst Fibros,2:120-128.

111. Lillquist YP, Cho E, Davidson AGF. (2011) Economic effects of an eradication protocol to first appearance of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients: 1995 vs. 2009. *J Cyst Fibros*,10:175-180.
112. Colombo C, Dacco V, Alicandro G, Loi S, Mazzi S, Lucioni C. (2013) Cost of cystic fibrosis: analysis of treatment costs in a specialized centre in Northern Italy. *Adv Ther*,30(2):165-75.
113. van Gool K, Norman R, Delatycki MB, Hall J, Massie J. (2013) Understanding the costs of care for cystic fibrosis: an analysis by age and health state. *Value Health*,16(2):345-55.
114. <http://www.who.int/about/definition/en/print.html>
115. Novák M, Stauder A, Mucsi I: Az életminőség egészségügyi kutatásának általános szempontjai. In: Kopp M, Kovács ME. (szerk.), A magyar népesség életminősége az ezredfordulón. Semmelweis Kiadó, Budapest 2006:24-36.
116. Testa MA, Simonson DC. (1996) Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med*,334:835-840.
117. Kaló Z, Péntek M. Az életminőség mérése. In: Gulácsi L. (szerk.), Egészség-gazdaságtan. Medicina, Budapest,2005:161-189.
118. Vincze G, Rascati KL, Vincze Z. Egészséggel kapcsolatos életminőség-vizsgálatok. In: Vincze Z, Kaló Z, Bodrogi J. (szerk.), Bevezetés a farmakoökonómiába Medicina, Budapest,2001:187-209.
119. Inotai A, Kaló Z, Nagyjánosi L. Az életminőség mérése. In Kaló Z, Inotai A, Nagyjánosi L. (szerk.), Egészségügyi technológiák gazdasági elemzése. Egészség-gazdaságtani fogalomtár I. Professional Publishing Hungary Kft, Budapest,2009:71-74.
120. Centre for Human Rights, United Nations. Convention on the rights of the child. Geneva: United Nations,1989
121. Pal DK. (1996) Quality of life assessment in children: a review of conceptual and methodological issues in multidimensional health status measures. *J Epidemiol Community Health*,50:391-396.
122. Berkes A, Mogyorósy G. (2008) Az életminőség-mérés alapjai és annak gyermekkori alkalmazása. *Orv Hetil*,149(26):1215-1224.
123. Mészáros Á. (2006) Életminőség-mérés asthma bronchialében. *LAM*,16:353-359.

124. Bodnár R, Németh Á. (2009) Életminőség-vizsgálat gyermekkori asthma bronchialéban. *Tüdőgyógyászat*,3(10):2-11.
125. Global Strategy for asthma management and prevention. (2014) [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
126. Szabó A, Mezei Gy, Cserhádi E. (2007) Depresszió, szorongás, életminőség gyermekkori asztmában. *Orv Hetil*,148(51):2419-2424.
127. Cromeens J, Eiser C, Blades M. (2006) Factors influencing agreement between child self-report and parent proxy-reports on the Pediatric Quality of Life Inventory™ 4.0 (PedsQL™) generic core scales. *Health Qual Life Outcomes*,4(58):1-8.
128. Varni JW, Limbers CA, Burwinkle TA. (2007) How young can children reliably and validly self-report their health related quality of life?: An analysis of 8,591 children across age subgroups with the PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales. *Health Qual Life Outcomes*,5(1):1-13.
129. Guyatt GH, Juniper EF, Griffith LE, Feeny DH, Ferrie PJ. (1997) Children and adult perceptions of childhood asthma. *Pediatrics*,99(2):165-168.
130. Varni JW, Limbers CA, Burwinkle TA. (2007) Parent proxy-report of their children's health-related quality of life: an analysis of 13,878 parents' reliability and validity across age subgroups using the PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales. *Health Qual Life Outcomes*;5(2):1-10.
131. Mészáros Á. (2007) Életminőség-mérés a St George's Respiratory-kérdőív segítségével. *Tüdőgyógyászat*,1(7):32-36.
132. Németh B, Kádár B. (2009) Az életminőség vizsgálata asthma bronchialéban. *Tüdőgyógyászat*,3(3):3-9.
133. Zandieh F, Moin M, Movahedi M. (2006) Assessment of quality of life in Iranian asthmatic children, young adults and their caregivers. *Iran J. Allergy Asthma Immunol*,5(2):79-83.
134. Mussaffi H, Omer R, Prais D, Mei-Zahav M, Weiss-Kasirer T, Botzer Z, Blau H. (2007) Computerised paediatric asthma quality of life questionnaires in routine care. *Arch Dis Child*,92:678-682.
135. Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, Ferrie PJ, Griffith LE, Townsend M. (1996) Measuring quality of life in children with asthma. *Qual Life Res*,5: 35-46.

136. Ágh T, Mészáros Á. (2009) Terápiás compliance és perzisztencia a krónikus obstruktív tüdőbetegség gyógyszeres kezelésében. *Orv Hetil*,150(32):1497-1502.
137. Marton I, Hankó B, Kaló Z. Terápiahűség mérése. In: Kaló Z, Inotai A, Nagyjánosi L (szerk.), *Egészség-gazdaságtani fogalomtár I. Egészségügyi technológiák gazdasági elemzése*. Professional Publishing Hungary Kft., Budapest,2009:81-83.
138. Koncz T. A beteg együttműködésének egészség-gazdaságtani jelentősége. In: Gulácsi L. (szerk.), *Egészség-gazdaságtan. Medicina*, Budapest,2005:401-438.
139. Quittner AL. (1998) Measurement of quality of life in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*,4:326-331.
140. Abbott J, Webb K, Dodd M. (1997) Quality of life in cystic fibrosis. *J R Soc Med*,S31:37-42.
141. Suri R, Metclafe C, Wallis C, Bush A. (2007) Assessing the usefulness of outcomes measured in a cystic fibrosis treatment trial. *Resp Med*, 101:254-260.
142. Bodnár R. (2012) Az inhalációs antibiotikumok életminőségre gyakorolt hatása cystas fibrosisban. *Med Thorac*,4:254-259.
143. Abbott J, Gee L. (2003) Quality of life in children and adolescents with cystic fibrosis. *Pediatr drugs*,5(1):41-56.
144. Quittner, AL, Modi AC, Wainwright C, Otto K, Kirihara J, Montgomery AB (2005) Determination of the minimal clinically important difference scores for the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised respiratory symptom scale in two populations of patients with cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* airway infection. *Chest*,2009,135:1610-1618.
145. Quittner AL, Modi A, Cruz I. (2008) Systematic review of health-related quality of life measures for children with respiratory conditions. *Paediatr Respir Rev*,9:220-232.
146. Blackwell LS, Quittner AL. (2014) Daily pain in adolescents with CF: Effects on adherence, psychological symptoms, and health-related quality of life. *Pediatr Pulmonol*, doi: 10.1002 [elektronikusan publikálva, nyomtatás alatt]
147. Kosciak RL, JA Zamremba DK, Rock MJ, Splaingard ML, Laxova A, Farrell PM. (2005) Quality of life of children with cystic fibrosis. *J Pediatr*,147(S3):S64-S68.
148. Thomas C, Mitchell P, O'Rourke P, Wainwright C. (2006) Quality of life in children and adolescents with cystic fibrosis managed in both regional outreach and cystic fibrosis centre settings in Queensland. *J Pediatr*,148(4):508-516.

149. Goldbeck L, Zerrer S, Schmitz TG. (2007) Monitoring quality of life in outpatients with cystic fibrosis: feasibility and longitudinal results. *J Cyst Fibros*,6(3):171-178.
150. Sawicki GS, Rasouliyan L, McMullen AH, Wagener JS, McColley SA, Pasta DJ, Quittner AL. (2011) Longitudinal assessment of health-related quality of life in an observational cohort of patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, 1:36-44.
151. de Jong W, Kaptein AA, van der Schans CP, Mannes GP, van Aalderen WM, Grevink RG, Koëter GH. (1997) Quality of life in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*,23(2):95-100.
152. Quittner AL, Sawicki GS, McMullen A, Rasouliyan L, Pasta DJ, Yegin A, Konstan MW. (2012) Psychometric evaluation of the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised in a national sample. *Qual Life Res*,21:1267-1278.
153. Quittner AL, Buu A, Messer MA, Modi AC, Watrous M. (2005) Development and validation of cystic fibrosis questionnaire in the United States: A health-related quality of life measure for cystic fibrosis. *Chest*,128:2347-2354.
154. Gee L, Abbott J, Conway SP, Etherington C, Webb AK. (2003) Quality of life in cystic fibrosis: the impact of gender, general health perceptions and disease severity. *J Cyst Fibros*,2(4):206-213.
155. Wenninger K, Aussage P, Wahn U, Staab D. (2003) The Revised German Cystic Fibrosis Questionnaire: Validation of a disease-specific health-related quality of life instrument. *Qual Life Res*,12:77-85.
156. Marsal Géza, Hornyák Attila “Magyarországi Cisztás Fibrózis Regiszter” 2010. (a készítőktől elkérhető)
157. Marsal Géza, Hornyák Attila “Magyarországi Cisztás Fibrózis Regiszter” 2011. (a készítőktől elkérhető)
158. Marsal Géza, Hornyák Attila “Magyarországi Cisztás Fibrózis Regiszter” 2012. (a készítőktől elkérhető)
159. A Népjóléti Minisztérium hivatalos kiadványa. (1995) A betegségek és az egészséggel kapcsolatos problémák nemzetközi statisztikai osztályozása. 10. Revízió. <http://www.eski.hu/surjan/SE/kod1/BNO-I.pdf>

160. A nemzeti erőforrás miniszter 10/2012. (II. 28.) NEFMI rendelete homogén betegségcsoportok kódolási és besorolási szabályairól. (2012) Magyar Közlöny, 23:2208-4092.
161. Pulmozyme 2,5 mg porlasztásra alkalmazási előirat [http://www.ogyi.hu/gyogyszeradatbazis/index.php?action=process&freetext=pulmozyme&product\\_name=0&marketing\\_authorisation=0](http://www.ogyi.hu/gyogyszeradatbazis/index.php?action=process&freetext=pulmozyme&product_name=0&marketing_authorisation=0)
162. Abbott J, Hart A, Havermans T, Matossian A, Goldbeck L, Barreto C, Bergsten-Brucefors A, Besier T, Catastini P, Lupi F, Staab D. (2011) Measuring health-related quality of life in clinical trials in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, 10(2):S82–S85.
163. Henry B, Aussage P, Grosskopf C, Goehrs JM. (2003) Development of the Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ) for assessing quality of life in pediatric and adult patients. *Qual Life Res*, 12: 63–76.
164. WHO: Definition of malnutrition. Obesity task force. Obesity; preventing and managing the global epidemic. In: Report of the WHO Consultation on Obesity. Geneva, 1998. [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0010/74746/E90711.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/74746/E90711.pdf)
165. WHO: Use and interpretation of anthropometric indicators of nutritional status. (1986) *Bulletin of the World Health Organization*, 64:929-941.
166. Polgar S, Thomas S: Correlation. In Polgar S, Thomas S (szerk.), *Introduction to research in the health sciences*. Churchill Livingstone, Melbourne, 1995:240-242.
167. Eiser C, Morse R. (2001) Can parents rate their child's health-related quality of life? Results of a systematic review. *Qual Life Res*, 10:347-357.
168. Bartko JJ. (1966) The intraclass correlation coefficient as a measure of reliability. *Psychol Reports*, 19:3-11.
169. Wilson KA, Dowling AJ, Abdolell, M, Tannock IF. (2009) Perception of quality of life by patients, partners and treating physicians. *Qual Life Res*, 9:1041-1052.
170. Landis JR, Koch GG. (1977) The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, 33:159-174.
171. Sands D, Borawska – Kowalczyk U. (2009) Polska adaptacja Kwestionariusza Jakości Życia przeznaczonego dla dzieci i dorosłych chorych na mukowiscydozę oraz ich rodziców (CFQ-R). *Pediatr Pol*, 84(2):165-172.



172. OGYEI és MAVÉ. (2004) 3. számú módszertani levél. Útmutató és táblázatok a gyermekkori tápláltság megítéléséhez. <http://www.futas.net/cikkek/fogyas/bmi-testtomeg-gyermekeknel-borredo-vastagsag-merese.pdf>
173. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series No. 854. Geneva: World Health Organization, 1995 [http://www.who.int/childgrowth/publications/physical\\_status/en/](http://www.who.int/childgrowth/publications/physical_status/en/)
174. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. (2001) PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care*,39:800-812.
175. Varni JW, Seid M, Rode CA. (1999) The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care*,37:126-139.
176. Varni JW, Seid M, Knight TS, Uzark K, Szer IS. (2002) The PedsQL 4.0 Generic Core Scales: sensitivity, responsiveness, and impact on clinical decision-making. *J Behav Med*, 25:175-193.
177. Chan KS, Mangione-Smith R, Burwinkle TM, Rosen M, Varni JW (2005). The PedsQL: reliability and validity of the short-form generic core scales and Asthma Module. *Med Care*,43:256-265.
178. Varni JW, Limbers CA. (2009) The PedsQL 4.0 Generic Core Scales Young Adult Version: feasibility, reliability and validity in a university student population. *J Health Psychol*,14:611-622.
179. Varni JW, Burwinkle TM, Rapoff MA, Kamps JL, Olson N. (2004) The PedsQL in pediatric asthma: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory generic core scales and asthma module. *J Behav Med*, 27: 297-318.
180. Berkes A, Pataki I, Kiss M, Kemeny Cs, Kardos L, Varni JW, Mogyorosy G. (2010) Measuring health-related quality of life in Hungarian children with heart disease: psychometric properties of the Hungarian version of the Pediatric Quality of Life Inventory™ 4.0 Generic Core Scales and the Cardiac Module. *Health Qual Life Outcomes*,8:14.
181. Berkes A, Varni JW, Pataki I, Kardos L, Kemeny Cs, Mogyorosy G. (2010) Measuring health-related quality of life in Hungarian children attending a cardiology clinic with the Pediatric Quality of Life Inventory™. *Eur J Pediatr*,169:333-347.

182. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. (2003) The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr*, 3(6):329-341.
183. 24/1999. (VII/6.) EüM rendelet egyes daganatos megbetegedések bejelentésének rendjéről. [net.jogtar.hu/jr/gen/hjegy\\_doc.cgi?docid=99900024.EUM](http://net.jogtar.hu/jr/gen/hjegy_doc.cgi?docid=99900024.EUM).
184. 1/2014 (I.16.) EMMI rendelet a fertőző betegségek jelentésének rendjéről. [www.oek.hu/oekfile.pl?fid=5376](http://www.oek.hu/oekfile.pl?fid=5376).
185. <http://www.koranyi.hu/modszertan/tbcsurveillance.htm>
186. <http://www.koranyi.hu/tartalom/bulletin/Evkonyv2014.pdf>
187. Zolin A, van Rens J, Fox A, Lansa P, Preftitsi A, Pypopse U, Gulmans V, Jung A, Mehta A, Viviani L, Olesen HV, Mckone EF. (2014) ECFS Patient Registry. Annual data report, Karup,2010:6-106.
188. Pressler T, Bohmova C, Conway S, Dumcius S, Hjelte L, Høiby N, Kollberg H, Tümmler B, Vavrova V. (2011) Chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection definition: EuroCareCF Working Group report. *J Cyst Fibros*,S2:75-78.
189. Lee TW, Brownlee KG, Denton M, Littlewood JM, Conway SP. (2004) Reduction in prevalence of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection at a regional pediatric cystic fibrosis center. *Pediatr Pulmonol*,37(2):104-10.
190. Sullivan SD, Kreling DH, Hazlet TK. (1990) Noncompliance with medication regimens and subsequent hospitalizations: a literature analysis and cost of hospitalisation estimate. *Journal of Research in Pharmaco-Economics* 2:19-33.
191. Ziaian T, Sawyer MG, Reynolds KE, Carbone JA, Clark JJ, Baghurst PA, Couper JJ, Kennedy D, Martin AJ, Staugas RE, French DJ. (2006) Treatment burden and health-related quality of life of children with diabetes, cystic fibrosis and asthma. *J Paediatr Child Health*,42(10):596-600.
192. Burrows JA, Bunting JP, Masel PJ, Bell SC. (2002) Nebulised dornase alpha: adherence in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*,1(4):255–9.
193. Modi AC, Lim CS, Yu N, Geller D, Wagner MH, Quittner AL. (2006) A multimethod assessment of treatment adherence for children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*,5(3):177–85.

194. Nasr SZ, Chou W, Villa KF, Chang E, Broder MS. (2013) Adherence to dornase alfa treatment among commercially insured patients with cystic fibrosis. *J Med Econ*, 16(6):801-808.
195. Eakin MN, Bilderback A, Boyle MP, Mogayzel PJ, Riekert KA. (2011) Longitudinal association between medication adherence and lung health in people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, 10(4):258-64.
196. Abbott J, Gee L. (1998) Contemporary psychosocial issues in cystic fibrosis: treatment adherence and quality of life. *Disabil Rehabil*, 20:262-271.
197. Mäkelä MJ, Backer V, Hedegaard M, Larsson K. (2013) Adherence to inhaled therapies, health outcomes and costs in patients with asthma and COPD. *Respir Med*, 107(10):1481-90.
198. Joshi V, Madhavan SS, Ambegaonkar A, Smith M, Scott VG, Dedhia H. (2006) Association of medication adherence with workplace productivity and health-related quality of life in patients with asthma. *J Asthma*, 43: 521–526.
199. Small M, Anderson P, Vickers A, Kay S, Fermer S. (2011) Importance of inhaler-device satisfaction in asthma treatment: real-world observations of physician-observed compliance and clinical/patient-reported outcomes. *Adv Ther*, 28:202–212.
200. Takemura M, Kobayashi M, Kimura K, Mitsui K, Masui H, Koyama M. (2010) Repeated instruction on inhalation technique improves adherence to the therapeutic regimen in asthma. *J Asthma*, 47:202–208.
201. Takemura M, Mitsui K, Itotani R, Ishitoko M, Suzuki S, Matsumoto M, Kensaku A, Tsuyoshi O, Tetsuya, Hitoshi K, and Motonari. (2011) Relationships between repeated instruction on inhalation therapy, medication adherence, and health status in chronic obstructive pulmonary diseases. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 6: 97–104.
202. Dray X, Kanaan R, Bienvenu T, Desmazes-Dufeu N, Dusser D, Marteau P, Hubert D. (2005) Malnutrition in adults with cystic fibrosis. *Eur J Clin Nutr*, 59:152-154.
203. Kerem E, Corey M, Gold R, Levison H. (1990) Pulmonary function and clinical course in patients with cystic fibrosis after pulmonary colonization with *Pseudomonas aeruginosa*. *J Pediatr*; 116(5):714-19.

204. Schaedel C, de Monestrol I, Hjelte L, Johannesson M, Kornfalt R, Lindblad A, Strandvik B, Wahlgren L, Holmberg L. (2002) Predictors of deterioration of lung function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*,33:483-491.
205. Ngan DA, Wilcox PG, Aldaabil M, Li Y, Leipsic JA, Sin DD, Man SFP. (2012) The relationship of systemic inflammation to prior hospitalization in adult patients with cystic fibrosis. *BMC Pulmonary Medicine*,12 (3):1-6.
206. Steinkamp G, Wiedermann B. (2002) Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. *Thorax*,57(7):596-601.
207. Li Z, Kosorok MR, Farrell PM, Laxova A, West SE, Green CG, Collins J, Rock MJ, Splaingard ML. (2005) Longitudinal development of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis. *JAMA*,293(5):581-588.
208. Tümmler B, Koopmann U, Grothues D, Weissbrodt H, Steinkamp G, von der Hardt H. (1991) Nosocomial acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* by cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol*,29(6):1265-67.
209. Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y. (2006) Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother*,50(1):43-48.
210. Freire ID, de Abreu e Silva A, Angelo de Araújo M. (2008) Comparison among pulmonary function test results the Shwachman-Kulczycki score and the Brasfield score in patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*,34(5):280-287.
211. Dorlöchte RL, Helgheim V, Roksund OD, Rosendahl K, Fluge G. (2003) Shwachman-Kulczycki score and retesting expenditure in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, 2(3):148-151.
212. Ziegler B, Oliveira CL, Rovedder PM, Schuh SJ, Abreu E Silva FA, Dalcin Pde T. (2011) Glucose intolerance in patients with cystic fibrosis: sex-based differences in clinical score, pulmonary function, radiograph score, and 6-minute walk test. *Respir Care*, 56(3):290-7.
213. Uyan ZS, Ozdemir N, Ersu R, Akpınar I, Keskin S, Cakir E, Karadağ B, Karakoç F, Dağlı E. (2007) Factors that correlate with sleep oxygenation in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*,42(8):716-722.

214. Riley AW. (2004) Evidence that school-age children can self-report on their health. *Ambulatory Pediatrics*,4:371-376.
215. Quittner AL, Schechter MS, Rasouliyan L. (2010) Impact of socioeconomic status, race, and ethnicity on quality of life in patients with cystic fibrosis in the United States. *Chest*,137:642–650.
216. Szyndler JE, Towns SJ, van Asperen PP, McKay KO. (2005) Psychological and family functioning and quality of life in adolescents with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, 4:135–44.
217. Riekert KA, Bartlett SJ, Boyle MP, Krishnan JA, Rand CS.(2007) The association between depression, lung function, and health-related quality of life among adults with cystic fibrosis. *Chest*,132(1):231-237.
218. Ashish A, Shaw M, McShane J, Ledson MJ, Walshaw MJ. (2012) Health-related quality of life in Cystic Fibrosis patients infected with transmissible *Pseudomonas aeruginosa* strains: cohort study. *JRSM Short Rep*,3(2):12.
219. von Rueden U, Gosch A, Rajmil L, Bisegger C, and Ravens-Sieberer U. (2006) Socioeconomic determinants of health-related quality of life in childhood and adolescence: results from a European study. *J Epidemiol Community Health*,60(2):130–135.
220. Cassedy A, Drotar D, Ittenbach R, Hottinger S, Wray J, Wernovsky G, Newburger JW, Mahony L, Mussatto K, Cohen MI, Marino BS. (2013) The impact of socio-economic status on health related quality of life for children and adolescents with heart disease. *Health Qual Life Outcomes*,11:99.
221. Finne E, Reinher T, Schaefer A, Winkel K, Kolip P. (2013) Health-related quality of life in overweight German children and adolescents: do treatment-seeking youth have lower quality of life levels? Comparison of a clinical sample with the general population using a multilevel model approach. *BMC Public Health*,13:561.
222. Bodnar R, Kadar L, Holics K, Ujhelyi R, Kovacs L, Bolbas K, Szekeley Gy, Gyurkovits K, Solyom E, Meszaros A. (2014) Factors influencing quality of life and disease severity in Hungarian children and young adults with cystic fibrosis. *Ital J Pediatr*,40:50.

223. Young AC, Wilson JW, Kotsimbos TC, Naughton MT. (2011) The impact of nocturnal oxygen desaturation on quality of life on cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*,10:100-106.
224. Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, Hansell DM, Cole PJ, Wilson R. (1997) Effect of sputum bacteriology on quality of life of patients with bronchiectasis. *Eur Respir J*,10(8):1754-1760.
225. Primhak R, Coates FS. (1988) Malnutrition and peak expiratory flow rate. *Eur Resp J*,1:801-803.
226. Madarasi A. A táplálkozás jelentősége mucoviscidosis kórlefolyásában. Doktori értekezés, Budapest, Semmelweis Egyetem, 2000.
227. Madarasi A., Holics K., Újhelyi R., Czinner A. (1998) A testösszetétel multifrekvenciás impedanciaméréssel nyert eredményei elhízott, egészséges és mucoviscidosisos gyermekekben. *Orv Hetil*,139:1019-1023.
228. Britto MT, Kotagal UR, Chenier T, Tsevat J, Atherton HD, Wilmott RW. (2004) Differences between adolescents' and parents' reports of health-related quality of life in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*,37:165-171.
229. Jozefiak T, Larsson B, Wichstrom L, Mattejat F, Ravens-Sieberer U. (2008) Quality of life as reported by school children and their parents: a cross-sectional survey. *Health Qual Life Outcomes*,6:34.
230. The Polish Cystic Fibrosis Patient Registry (2012) <https://mukowiscydoza.medlink.pl/>
231. 1993. évi III. törvénya szociális igazgatásról és szociális ellátásokról. 49§-50§ [http://net.jogtar.hu/jr/gen/hjegy\\_doc.cgi?docid=99300003.TV](http://net.jogtar.hu/jr/gen/hjegy_doc.cgi?docid=99300003.TV)
232. Országos Egészség Biztosítási Pénztár. Az emelt, kiemelt indikációhoz kötött támogatási kategóriába tartozó betegségcsoportok, indikációs területek és a felírásra jogosultak köre. 1-181. [http://www.oep.hu/pls/portal/docs/PAGE/SZAKMA/OEPHUSZAK\\_EUSZOLG/GYOGYSZER/INDIK%C3%81CI%C3%93HOZ%20K%C3%96T%C3%96TTEN/EU\\_TAMOGATASI\\_LISTA\\_\\_2014\\_09\\_01.PDF](http://www.oep.hu/pls/portal/docs/PAGE/SZAKMA/OEPHUSZAK_EUSZOLG/GYOGYSZER/INDIK%C3%81CI%C3%93HOZ%20K%C3%96T%C3%96TTEN/EU_TAMOGATASI_LISTA__2014_09_01.PDF)
233. Döring G (2010) Prevention of *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *Int J of Medical Microbiology*,300:573-577.

234. Driscoll JA, Brody SL, Kollef MH. (2007) The epidemiology, pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs*, 67 (3):351-368.
235. Walkowiak J, Herzig K-H, Strzykala K, Przyslawski J, Krawczynski M. (2002) Fecal elastase-1 is superior to fecal chymotrypsin in the assessment of pancreatic involvement in cystic fibrosis. *Pediatrics*, 110:e7.
236. Cserhádi E. Asthma bronchiale a gyermekkorban. In Cserhádi E, Gyurkovits K, Nagy B, Novák Z (szerk.), *Gyermekkori légzőszervi megbetegedések*. Medicina, Budapest, 2012:265-292.
237. Cserhádi E, Mezei Gy. Allergiás megbetegedések a gyermekgyógyászatban. In: Temesvári E, Kárpáti S. (szerk.), *Gyakorlati allergológia*. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2009:175-217.
238. Vila G, Hayder R, Bertrand C, Falissard B, De Blic J, Mouren-Simeoni MC, Scheinmann P. (2003) Psychopathology and quality of life for adolescents with asthma and their parents. *Psychosomatics*, 44: 319-328.
239. Lob SH, Boer JH, Porter PG, Núñez D, Fox P. (2011) Promoting best-care practices in childhood asthma: quality improvement in community health centers. *Pediatrics*, 128(1):20-28.
240. Miller K, Ward-Smith P, Cox K, Jones EM, Portnoy JM. (2003) Development of an asthma disease management program in a children's hospital. *Curr Allergy Asthma Rep*, 3(6):491-500.
241. Uhereczky G. Asthma 5 éves kor alatt. In Cserhádi E, Gyurkovits K, Nagy B, Novák Z (szerk.), *Gyermekkori légzőszervi megbetegedések*. Medicina, Budapest, 2012:292-297.
242. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. (2003) Tucson children's respiratory study :1980 to present. *J Allergy Clin Immunol*, 111(4):661-675.
243. Silva N, Crespo C, Carona C, Bullinger M, Canavarro MC. (2014) Why the (dis)agreement? Family context and child-parent perspectives on health-related quality of life and psychological problems in paediatric asthma. *Child Care Health Dev*, [elektronikus elérhetőség, nyomtatás alatt].

244. Stelmach I, Podlecka D, Smejda K, Majak P, Jerzyńska J, Stelmach R, Janas A, Stelmach W. (2012) Pediatric asthma caregiver's quality of life questionnaire is a useful tool for monitoring asthma in children. *Qual Life Res*,21(9):1639-1642.
245. Petsios K, Priftis KN, Tsoumakas C, Hatzigorou E, Tsanakas JN, Galanis P, Antonogeorgos G, Matziou V. (2011) Level of parent-asthmatic child agreement on health-related quality of life. *J Asthma*,48(3):286-297.



## 10. Saját publikációk jegyzéke

### Az értekezés témájához kapcsolódó publikációk

#### Angol nyelvű folyóiratcikkek:

1. **Bodnar R**, Kadar L, Szabo L, Hernadi M, Mikoczi M, Meszaros A. (2015) Health related quality of life of children with chronic respiratory conditions. *Adv Clin Exp Med*, 24 (3): 487-495. **IF<sub>2014</sub>:1,095**
2. **Bodnar R**, Kadar L, Holics K, Ujhelyi R, Kovacs L, Bolbas K, Szekely Gy, Gyurkovits K, Solyom E, Meszaros A. (2014) Factors influencing quality of life and disease severity in Hungarian children and young adults with cystic fibrosis. *Ital J Pediatr*, 40:50. **IF<sub>2014</sub>:1,523**

#### Magyar nyelvű folyóiratcikkek:

3. **Bodnár R**, Holics K, Ujhelyi R, Kovacs L, Bolbas K, Szekely Gy, Gyurkovits K, Solyom E, Meszaros A. (2013) Cystás fibrosisban szenvedő betegek életminőségének felmérése Magyarországon. [Quality of life in Hungarian patients with cystic fibrosis] *Orv Hetil*, 154(20):784-791.
4. **Bodnár R**. (2012) Az inhalációs antibiotikumok életminőségre gyakorolt hatása cystas fibrosisban. [Impact of inhaled antibiotics on quality of life in cystic fibrosis] *Med Thorac*, LXV(4):254-259.
5. Ágh T, **Bodnár R**, Ágh L. (2010) Az életminőség-mérés szerepe asztmás betegek gondozásában. *Med Univ*, 43:(5):179-181.
6. **Bodnár R**, Németh Á. (2009) Életminőség-vizsgálat gyermekkori asthma bronchialeban. *Tüdőgyógyászat*, 3(10):2-11.

### Az értekezés témájától független publikációk

#### Angol nyelvű folyóiratcikkek:

7. **Bodnar R**, Kadar L, Somoskovi A, Meszaros A. (2011) Cost of Tuberculosis in Childhood. *Mycobact Diseases*, 1:2. doi:10.4172/2161-1068.1000102

*Angol nyelvű könyvfejezet:*

8. **Bodnár R**, Kadar L, Meszaros A. A Reemerging Bacteria: Cost analysis of care and treatment of tuberculosis (TB) in childhood – Hungary. In: Robinson JS, Walid MS, Barth ACM (szerk.), Toward Healthcare Resource Stewardship. Nova Science Publishers, New York, 2011:217-225. **ISBN:** 978-1-62100-182-9

*Magyar nyelvű folyóirat cikkek:*

9. **Bodnár R**, Kádár L, Mészáros Á. (2010) A gyermekkori tuberkulózis kezelésének költségelemzése. Tüdőgyógyászat,4(9):2-10.
10. **Bodnár R**, Mészáros Á, Kádár L. (2010) Tuberkulózis kezelése során felmerülő direkt költségek elemzése gyermekkorban. Acta Pharm Hung,80(2):67-73.

## 11. Köszönetnyilvánítás

Elsősorban köszönetet szeretnék mondani témavezetőmnek Dr. Mészáros Ágnesnek, aki tudományos diákkörösként figyelt fel rám és érdekesnek tartott arra, hogy időt és energiát fordítson az oktatásomra, bevezetett a tudományos kutatás világába, példát mutatott a tudományos munkához való hozzáállásában.

Hálás köszönettel tartozom Prof. Dr. Zelkó Romána dékán asszonynak, amiért nem csupán lehetőséget biztosított intézetében PhD kutatómunkámnak, hanem mindvégig figyelemmel kísérte azt, támogatott és biztatott a nehéznek tűnő helyzetekben is.

Időrendben az elsők között kellett volna említenem Dr. Németh Ágnes főorvos asszonyt, akinek köszönhetően ismertem meg jelenlegi témavezetőmet és az életminőség-vizsgálatok jelentőségét a gyermekkori légúti kórképekben.

Szavakkal nehéz kifejezni, mennyire hálás vagyok Dr Kádár Lászlónak a doktori munkám során nyújtott támogatásáért; nem hivatalosan, őt tekintem a doktori értekezésem konzulensének. Még orvostanhallgató koromban karolt fel és orvosi pályám során az eddigi legmeghatározóbb egyéniségnek tartom, mentoromnak tekintem. Önzetlenül és lelkesedéssel olyan szemléletmódot és tudásbázist adott át nem csak nekem, hanem az akkori osztályán dolgozó fiataloknak, amely egész pályámon végigkísér. Éleslátása és logikus, betegcentrikus gondolkodása az egyetem elvégzését követően meghatározó volt számomra. Vizsgálatom kivitelezésekor olyan precizitást követelt meg tőlem, mely egy életre meghatározza a munkához való hozzáállásomat, szemléletmódomat.

Köszönettel tartozom jelenlegi munkahelyem, a Heim Pál Gyermekkórház orvosigazgatójának Dr. habil. Kiss András Pálnak és Dr. habil. Szabó László osztályvezető főorvos úrnak, amiért maximálisan támogattak a PhD-hoz szükséges publikációk és a disszertáció elkészítésében.

Külön szeretnék köszönetet mondani példaképemnek Dr Gács Éva főorvos asszonynak aki mindvégig mellettem állt, amikor a tudományos kutatás és az orvosi hivatás területein egyszerre kellett helyt állnom és bízott bennem lankadatlanul, hogy sikerülni fog!

Hálás köszönettel tartozom Dr Kissné Prof. Dr. Horváth Ildikónak, aki felkarolt, támogatott és elfoglaltságai mellett mindig tudott időt szakítani a publikációim, értekezésem korrekciójára. Értékes észrevételeivel terelt a publikálás nehézkes ösvényein.

Meskó Attiláné külön köszönetet érdemel, aki mindig segítőkészen fogadta metodológiai kérdéseimet és bevezetett a statisztika rejtelmeibe.

Köszönetet szeretnék mondani azoknak a csodálatos embereknek, akikre PhD kutatásom során találtam, Urszula Borawska – Kowalczyknak és Dr. Szegedi Mártának, akik hozzájárultak, hogy vizsgálatunk eredményeit doktori értekezésemben feltárjam, elemezzem.

Nem utolsó sorban, hálás köszönettel tartozom családomnak és barátaimnak, támogatásukért.

## 12. Melléklet

### M/1. A tüdőátültetés indikációi és ellenjavallatai.

#### **Indikációk:**

- a légzésfunkció progresszív romlása, ha  $FEV_1 \leq 30\%$ -a az elvárható értéknek
- oxigénfüggőség, súlyos hypoxia:  $PaO_2 \leq 55$  Hgmm
- hyperkapnia:  $pCO_2 \geq 50$  Hgmm
- gyakoribbá váló exacerbációk és hosszabb kórházi kezelés
- az életet veszélyeztető szövödmények: visszatérő masszív tüdővérzés, recidív ptx
- szekunder pulmonalis hipertenzió
- befolyásolhatatlan testsúlyvesztés
- a várható élettartam legfeljebb 18-24 hónap
- a női nem siettető szempont

#### **Abszolút ellenjavallatok:**

- súlyos extrapulmonalis szervkárosodás
- veseelégtelenség, 50 ml/perc/1.73m<sup>2</sup> alatti kreatinin-clearance
- alvadási zavarral, portalis hypertoniával járó májelégtelenség
- központi idegrendszeri károsodás
- bal kamra elégtelenség (együttes tüdő és szívatültetés javasolt)
- súlyos, szívsebészetileg sem megoldható coronaria megbetegedés
- súlyos diabeteses szervkárosodás
- akut, nem pulmonológiai okból eredő, kritikus klinikai állapot
- daganatos megbetegedés 5 éven belül (kivéve a bőr operált planocellularis és basalsejtes daganatai)
- aktív infekció
- HIV fertőzés
- hepatitis B antigenaemia
- májbiopsziával igazolt hepatitis C
- tbc, mycobacteriosis (különösen *Mycobacterium abscessus*)
- panrezisztens MRSA és multirezisztens *Burkholderia cepacia*
- allergiás bronchopulmonalis aspergillosis
- mellkassebészeti beavatkozás vagy infekció okozta kiterjedt callus, pleurodesis
- súlyos pszichiátriai megbetegedés
- kooperációra való képtelenség
- aktív dohányzás, drog- vagy alkoholfüggőség
- súlyos malnutrició (az aktuális testsúly az ideális 70 %-ánál kevesebb)
- extrém obesitas (az aktuális testsúly az ideális 130 %-ánál több)
- rehabilitációt akadályozó neuromuscularis megbetegedés
- utókezeléshez, rehabilitációhoz folyamatosan szükséges higiénés körülmények hiánya

#### **Relatív ellenjavallatok:**

- magas biológiai kor
- krónikus szervkárosodás
- napi 20 mg-nál nagyobb szteroid szükséglet
- gépi lélegeztetés (kivéve a non-invazív forma)
- aktív collagen-vascularis betegség
- a légutak colonisatója multi- vagy panrezisztens kórokozóval
- súlyos osteoporosis
- súlyos vázizom rendszeri betegség (pl. kyphoscoliosis)
- malignus betegség az anamnézisben öt éven túl