

Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych  
I Katedra Pediatrii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego  
w Poznaniu

Kierownik Katedry i Kliniki: Prof. dr hab. Wojciech Cichy

**LEK. SYLWIA STĘŻOWSKA-KUBIAK**

**CHARAKTERYSTYKA EPIDEMIOLOGICZNO-KLINICZNA  
POLSKIEJ POPULACJI CHORYCH NA MUKOWISCYDOZĘ**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

PROMOTOR: PROF. DR HAB. JAROSŁAW WALKOWIAK

Poznań 2011

## **WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW**

**BMI** – wskaźnik masy ciała (ang.: Body Mass Index)

**CF** – mukowiscydoza (ang.: cystic fibrosis)

**CFLD** – choroba wątroby związana z mukowiscydozą (ang. cystic fibrosis - related liver disease)

**CFRD** – cukrzyca związana z mukowiscydozą (ang.: cystic fibrosis related diabetes)

**CFTR** – mukowiscydozowy przezbłonowy regulator przewodnictwa (ang.: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator)

**DIOS** – ekwiwalent niedrożności smółkowej (ang.: distal intestinal obstruction syndrome)

**FEV1** – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang.: forced expiratory volume in one second)

**MI** – niedrożność smółkowa (ang.: meconium ileus)

**PI** – niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki (ang.: pancreatic insufficiency)

**PS** – wydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki (ang.: pancreatic sufficiency)

**UDCA** – kwas ursodezoksycholowy (ang.: UrsoDesoxyCholic Acid)

## SPIS TREŚCI

1. WSTĘP.....	4
1.1. Mukowiscydoza.....	4
1.1.1. Rys historyczny.....	4
1.1.2. Epidemiologia.....	4
1.1.3. Patofizjologia.....	4
1.1.4. Kryteria rozpoznania.....	6
1.1.5. Objawy kliniczne.....	8
1.1.6. Leczenie.....	11
1.2. Rejestr chorych na mukowiscydozę.....	13
1.2.1. Rejestry w innych krajach.....	13
1.2.2. Rejestr polski.....	14
2. CELE PRACY.....	15
3. MATERIAŁ I METODY BADAŃ.....	16
3.1. Grupa badana.....	16
3.2. Zakres analiz.....	16
3.3. Analiza statystyczna.....	24
3.4. Zagadnienia etyczne.....	24
4. WYNIKI.....	25
4.1. Podstawowe dane epidemiologiczne.....	25
4.2. Manifestacja kliniczna w chwili rozpoznania.....	30
4.3. Genotyp.....	32
4.4. Ekspresja kliniczna choroby.....	35
4.4.1. Funkcja trzustki i płuc.....	36
4.4.2. Kolonizacja bakteryjna.....	37
4.4.3. Stan odżywienia.....	38
4.4.4. Choroby współistniejące.....	38
4.5. Procedury terapeutyczne.....	40
4.5.1. Gastrostomia, port naczyniowy i koncentrator tlenu.....	41
4.5.2. Transplantacje płuc i wątroby.....	41
4.5.3. Podaż leków.....	41
4.6. Pacjenci z dwoma najczęstszymi genotypami F508del/F508del oraz F508del/3849+10kbC>T.....	43
5. DYSKUSJA.....	45
6. WNIOSKI.....	75
7. STRESZCZENIE.....	76
8. PIŚMIENNICTWO.....	81

## 1. WSTĘP

### 1.1. Mukowiscydoza

#### 1.1.1. Rys historyczny

Pierwszy opis autopsyjny sugerujący mukowiscydozę u 11-letniej dziewczynki pochodzi z Leiden z 1595r. Od połowy siedemnastego wieku pojawiło się wiele doniesień – najczęściej raportów sekcyjnych – wskazujących na nieprawidłowości w zakresie trzustki i płuc (1). Opisu jednostki chorobowej dokonała w 1938r. Dorothy Andersen, patolog z nowojorskiego szpitala dziecięcego (2). Terminu „mukowiscydoza” użył po raz pierwszy Sydney Farber (3), który wskazał jednocześnie na zajęcie nie tylko trzustki, ale też innych organów. Kolejne odkrycia przyczyniały się stopniowo do poprawy w zakresie leczenia (antybiotyki, leki bronchodilatacyjne, mukolityki) oraz diagnostyki (test potowy i badania molekularne). Na przestrzeni siedemdziesięciu lat, mukowiscydoza – nieznane, najczęściej letalne we wczesnym dzieciństwie schorzenie – zmieniło się w obejmującą wiele organów genetycznie uwarunkowaną chorobę, dotyczącą w równej mierze dzieci i dorosłych.

#### 1.1.2. Epidemiologia

Mukowiscydoza (ang.: CF – cystic fibrosis) jest najczęstszą chorobą dziedziczną w sposób autosomalny recesywny w populacji kaukaskiej. Częstość występowania choroby w tej populacji jest bardzo zróżnicowana. Autorzy amerykańscy podają wartości od 1:1900 do 1:3700 (4). W 2008r. Farell i wsp. oszacowali częstość występowania mukowiscydozy w krajach Unii Europejskiej od 1:1353 dla Irlandii do 1:25000 w Finlandii (5). W Polsce wynosi ona ok. 1:5000 (6). Uwzględniając przeciętną częstość występowania 1:2500, jedna na dwadzieścia siedem osób jest nosicielem mutacji odpowiedzialnej za chorobę.

#### 1.1.3. Patofizjologia

Identyfikacji defektu molekularnego leżącego u podstaw mukowiscydozy dokonano w 1989r. (7-9). Gen *CFTR* (ang.: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), kodujący syntezę białka – zależnego od cAMP transportera jonowego, umiejscowiony jest na długim ramieniu chromosomu 7. Białko CFTR zlokalizowane w

blonie szczytowej nabłonkowych komórek egzokrynnych reguluje prawidłowy transport jonów i wody. W zależności od wpływu na ekspresję białka CFTR, mutacje podzielono na pięć klas (10-12). Poszczególne mutacje skutkują: brakiem produkcji właściwego białka (klasa I), produkcją białka niezdolnego do transportu do błony szczytowej komórki (klasa II), produkcją białka niezdolnego do transportowania anionów chlorkowych (klasa III), produkcją białka nieprawidłowo przewodzącego jony (klasa IV) oraz ograniczoną produkcją prawidłowo funkcjonującego białka (klasa V) (10-12). Do chwili obecnej opisano 1820 mutacji (13). Najczęstszą z nich jest należąca do II klasy mutacja F508del. Częstość jej występowania waha się w zależności od populacji od 100% w izolowanych duńskich wyspach Faroe (14) do 28,4% w Turcji (15). Grupa kolejnych pod względem częstości 20 mutacji występuje w światowej populacji chorych na CF z częstością powyżej 0,1%. Wykazano występowanie ścisłej korelacji pomiędzy typem mutacji a nasileniem ekspresji choroby (10,12,16). Mutacje z klas I-III odpowiadają za ciężką postać CF, podczas gdy tym z klas IV-V przypisuje się łagodną ekspresję choroby (17-20). Klasyczna postać CF, obejmująca 85-90% wszystkich pacjentów, związana jest z całkowitą utratą funkcji kanału chlorkowego (16). W tych przypadkach do rozpoznania choroby dochodzi w pierwszych latach życia, najczęściej z powodu braku przyrostu masy ciała i niedożywienia, będących następstwem niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki. Stopień korelacji genotyp-fenotyp jest najściślej wyrażony w stosunku do wydolności trzustki, w najmniejszym stopniu dotyczy zaawansowania choroby płucnej (21). Pacjenci będący homozygotami mutacji w klasach I-III mają niewydolność zewnątrzwydzielniczą trzustki (ang.: PI – pancreatic insufficiency), podczas gdy jeden allel klasy IV-V w większości przypadków implikuje wydolność narządu (ang.: PS – pancreatic sufficiency) (22, 23).

Na podkreślenie zasługuje fakt występowania ogromnej różnorodności biologicznej przebiegu choroby u pacjentów nawet z takim samym genotypem. Rodzaj defektu molekularnego jest istotnym czynnikiem predykcyjnym w CF (24), jednakże na stopień ekspresji choroby i rokowanie ma wpływ również wiele innych, wzajemnie oddziałujących czynników. Można je podzielić na genetyczne, środowiskowe i te związane z terapią. Do czynników genetycznych, poza rodzajem mutacji, należą modyfikatory genów i płeć. Spośród czynników środowiskowych jednym z najbardziej istotnych jest sposób odżywiania się pacjenta – stan odżywienia istotnie wpływa na przebieg choroby płucnej i związaną z tym ściśle długość życia (25). Kluczową rolę odgrywa także narażenie na patogeny – przewlekłe zakażenie *Pseudomonas aeruginosa*

jest czynnikiem pogarszającym rokowanie w przebiegu choroby – wpływa na stopień wydolności płuc, stan odżywienia i częstość hospitalizacji (26, 27). Znana jest również korelacja między zwiększoną umieralnością a niskim statusem socjoekonomicznym chorych na CF (28). Związane z tym inne czynniki takie jak: dostępność do terapii, jej rodzaj i stosowanie się przez pacjentów do zaleceń, narażenie na dym tytoniowy i inne zanieczyszczenia oraz stres także determinują długość i jakość życia pacjentów z CF (25, 29).

#### **1.1.4. Kryteria rozpoznania**

Do rozpoznania CF upoważnia stwierdzenie:

- 1) przynajmniej jednego objawu klinicznego występującego w chorobie, lub
- 2) występowania CF u rodzeństwa i/lub rodziców, lub
- 3) dodatniego wyniku badania przesiewowego noworodków w kierunku CF, łącznie z potwierdzeniem dysfunkcji białka CTFR za pomocą jednego z badań (próba potowa, badanie molekularne, pomiar potencjałów elektrycznych błony śluzowej nosa) (30).

Próba potowa określająca stężenie chlorków w pocie stanowi złoty standard w diagnozowaniu CF od 1959r. (31). U większości pacjentów z klasyczną postacią choroby do rozpoznania prowadzą charakterystyczne objawy (32): obfite tłuszczowe stolce, niedobór masy ciała i wzrostu oraz nawracające infekcje płucne. Wiele innych objawów może również wskazywać na CF (Tabela 1) (33). Rozpoznanie to należy brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej m.in. celiakii, astmy oskrzelowej, gruźlicy, niedoborów odporności, polipów nosa czy wad wrodzonych przewodu pokarmowego. Pacjenci z klasyczną postacią diagnozowani są najczęściej do 1rż. (34), podczas gdy atypowe postaci choroby mogą ujawniać się nawet w późnej dorosłości (35).

Wyzwaniem diagnostycznym pozostają pacjenci nieprezentujący pełnego spektrum objawów klinicznych lub z prawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych (prawidłowe stężenie chlorków w pocie, brak znanej mutacji). W takich przypadkach pomocne okazać się może poszerzenie diagnostyki o tomografię komputerową płuc wysokiej rozdzielczości, testy czynnościowe trzustki, badania mikrobiologiczne oraz analizę nasienia (33).

Tabela 1. Objawy kliniczne sugerujące mukowiscydozę (33).

Choroba oskrzelowo-płucna	Przewlekły kaszel lub produkcja płwociny  Obturacja oskrzeli  Palce pałeczkowate  Polipy nosa, przewlekłe zapalenie zatok  Zakażenie bakteriami charakterystycznymi dla CF (m.in. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )
Objawy z przewodu pokarmowego	Niedrożność smółkowa  Wypadanie odbytu  Ekwiwalenty niedrożności smółkowej  Niewydolność trzustki, zapalenie trzustki  Ogniskowa marskość wątroby  Przedłużająca się żółtaczka noworodków
Objawy związane ze stanem odżywienia	Zespół utraty soli  Przewlekła zasadowica metaboliczna  Hypoproteinemia, obrzęki  Niedobór witaminy K
Azoospermia	Obustronny brak nasieniowodów

W latach siedemdziesiątych XX wieku naukowcy z Nowej Zelandii zaobserwowali podwyższenie stężenia immunoreaktywnego trypsynogenu w surowicy krwi noworodków z CF (36). Stało się to podstawą badania przesiewowego w kierunku CF, prowadzonego obecnie w wielu krajach świata – w tym również w Polsce.

### 1.1.5. Objawy kliniczne

Zaburzony transport jonów w komórkach wydzielniczych powoduje pojawienie się gęstego i lepkiego śluzu. Jego zaleganie w narządach układu oddechowego, pokarmowego i rozrodczego odpowiada za charakterystyczne dla CF objawy kliniczne (37).

W patofizjologii choroby oskrzelowo-płucnej podkreśla się udział szeregu czynników. Zaburzony skład płynu powierzchniowego dróg oddechowych i uszkodzenie nabłonka przez mediatory zapalne sprzyja zakażeniu i kolonizacji drobnoustrojami. Przewlekły proces zapalny i zakażenie bakteryjne oraz czopowanie dróg oddechowych gęstą śluzowo-ropną wydzieliną doprowadza stopniowo do ich uszkodzenia i rozwoju rozstrzeni oskrzeli (38). Najczęściej izolowane bakterie z płwociny pacjentów chorych na mukowiscydozę to m.in.: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Haemophilus influenzae*.

Wynikające z wymienionych zmian w układzie oddechowym objawy mukowiscydozy to: napadowy kaszel, odkrztuszanie śluzowej lub ropnej wydzieliny, ograniczenie wydolności wysiłkowej, duszność, palce pałeczkowate i ogólne osłabienie. W zaostrzeniu choroby oskrzelowo-płucnej pojawiają się objawy oraz odchylenia w badaniu przedmiotowym i badaniach dodatkowych (Tabela 2) (30). Do powikłań niezwiązanych bezpośrednio z procesem infekcyjnym należy krwioplucie i rozwój odmy opłucnowej. Z czasem kolejne zaostrzenia choroby oskrzelowo-płucnej mogą prowadzić do niewydolności oddechowej, nadciśnienia płucnego i niewydolności prawokomorowej serca (39). Górne drogi oddechowe również objęte są procesem chorobowym. Zaleganie gęstej wydzieliny z towarzyszącą ograniczoną wentylacją zatok powoduje utrzymywanie się przewlekłego stanu zapalnego i sprzyja występowaniu polipów. Klinicznie dochodzi do niedrożności nosa, ropnego kataru i bólów głowy (40).



Tabela 2. Objawy zaostrzenia zmian oskrzelowo-płucnych (30).

Badanie podmiotowe	Badanie przedmiotowe	Badania dodatkowe
<ul style="list-style-type: none"> <li>- nasilenie kaszlu</li> <li>- zwiększenie ilości odkrztuszanej wydzieliny lub zmiana jej charakteru na bardziej ropny</li> <li>- duszność, świszczący oddech, nieproduktywny kaszel</li> <li>- utrata łaknienia</li> <li>- ubytek masy ciała</li> <li>- pogorszenie tolerancji wysiłku</li> <li>- gorączka lub stany podgorączkowe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- nowe zmiany osłuchowe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- nowe zmiany w badaniu radiologicznym lub progresja zmian wcześniej istniejących</li> <li>- wyhodowanie z płwociny nowej flory patogennej, szczególnie <i>Pseudomonas aureginosa</i></li> <li>- pogorszenie wskaźników wentylacji w spirometrii</li> <li>- nasilenie hipoksemii lub hiperkapnii (gazometria, puls oksymetria)</li> <li>- podwyższenie wskaźników stanu zapalnego (liczba leukocytów, CRP, OB)</li> </ul>

Niemal wszystkie narządy układu pokarmowego są objęte procesem chorobowym w przebiegu CF. Pod względem częstości występowania objawów obserwuje się (41): niedożywienie (85%), chorobę refluksową przełyku (26-80%), wypadanie odbytu (20%), ekwiwalenty niedrożności smólkowej (ang.: DIOS – distal intestinal obstruction syndrome) (16%) oraz niedrożność smólkową (6-20%). Zaburzony transport jonów ogranicza w kilku mechanizmach przepływ wody do światła przewodów układu pokarmowego (42). Najczęściej dotkniętym organem jest trzustka, w której zmniejszenie wydzielania płynów i dwuwęglanów powoduje czopowanie przewodów gęstą wydzieliną, co z czasem prowadzi do zastępowania prawidłowego

miąższu tkanką tłuszczową i włóknistą. Klinicznie utrata zewnątrzwydzielniczej funkcji trzustki (zwłaszcza lipo- i proteolitycznej) prowadzi do zaburzeń trawienia i wchłaniania poszczególnych składników pokarmowych. U części pacjentów z wydolną w chwili rozpoznania trzustką, z czasem może dochodzić do utraty funkcji zewnątrzwydzielniczej narządu (43).

Do rzadkich powikłań związanych z CF należy objawowe zapalenie trzustki (44). Stłuszczenie i zwłóknienie prawidłowej tkanki trzustki z czasem dotyczyć może także wysp trzustkowych i doprowadzić do niewydolności wewnętrzwydzielniczej tego narządu. Dochodzi do rozwoju nietolerancji glukozy, a następnie cukrzycy (ang.: CFRD – cystic fibrosis related diabetes) (45). Choroba wątroby i dróg żółciowych należy do wczesnych powikłań CF – u większości pacjentów ujawnia się w dzieciństwie lub we wczesnej młodości (46). W patogenezie zmian w wątrobie udział biorą - podobnie jak w całym przewodzie pokarmowym – czynniki związane z nieprawidłową funkcją białka CFTR zlokalizowanego w błonie szczytowej komórek wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych. Zagęszczona żółć czopuje przewody, doprowadzając do ogniskowego zwłóknienia, a następnie ogniskowej i wielozrazikowej marskości wątroby. Zaawansowana cholestaza nie jest jednak typowym obrazem w CF. Za obserwowaną hepatomegalię i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy odpowiada głównie stłuszczenie wątroby spowodowane czynnikami zewnątrzwątrobowymi (m.in. insulinooporność oraz krążące cytokiny zapalne) (47). Zaawansowana choroba wątroby prowadzić może do niewydolności narządu i nadciśnienia w układzie wrotnym z następowym krwawieniem z żyłaków przełyku (48, 49). W dużym badaniu retrospektywnym analizującym czynniki wpływające na przeżycie w CF, Hayllar i wsp. (50) wykazali, że choroba wątroby jest niezależnym czynnikiem przedwczesnej umieralności (obok funkcji płuc i stanu odżywienia). U 30% chorych na CF stwierdza się mały pęcherzyk żółciowy lub występują trudności z jego uwidocznieniem. Towarzysząca kamica żółciowa wiąże się z kolką, ostrym zapaleniem pęcherzyka lub dróg żółciowych, zapaleniem trzustki, a niekiedy ropniakiem pęcherzyka (51). Do zaburzeń czynności przewodu pokarmowego w przebiegu CF należą refluks żołądkowo-przełykowy i ekwiwalenty niedrożności smółkowej. Reflaks jest najczęściej bezobjawowy, u niektórych pacjentów obserwuje się zgagę i zarzucanie kwaśnej treści do jamy ustnej (52). Do występowania nawracających, kurczowych bólów brzucha charakterystycznych dla ekwiwalentów niedrożności smółkowej, przyczynia się zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, zaburzony transport

elektrolitów przez ścianę jelit oraz ich nieprawidłowa motoryka. W pracy Houwena i wsp. z 2010r. (53) częstość występowania DIOS oszacowano na 6,2 epizodów na rok na 1000 pacjentów z CF. Diagnostyka różnicowa w przypadku DIOS uwzględnia m.in. zaparcie, zapalenie wyrostka robaczkowego, wgłobienie, kolonopatię włókniejącą oraz nieswoiste zapalenie jelit. Charakterystyczne dla mukowiscydozy zaburzenia w przewodzie pokarmowym, przede wszystkim niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki, prowadzą do wystąpienia tłuszczowych stolców, niedożywienia i zaburzeń wzrastania oraz niedoborów witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (54).

U ok. 98% mężczyzn z CF występują zaburzenia rozwojowe w układzie rozrodczym skutkujące niepłodnością (55, 56). Najczęściej obserwuje się obustronny niedorozwój nasieniowodów. Wśród innych problemów zdrowotnych pacjentów z CF wymienia się: opóźnienie dojrzewania płciowego, osteoporozę, artropatię i zapalenie naczyń (57, 58).

Do oceny funkcji płuc i zaawansowania choroby oskrzelowo-płucnej stosuje się badania spirometryczne i bronchoskopowe, badania mikrobiologiczne – posiewy płwociny oraz badania obrazowe (tomografia komputerowa płuc i zatok). Do rutynowych badań przesiewowych oceniających zaawansowanie choroby w obrębie przewodu pokarmowego należy badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej i badania biochemiczne (aktywność enzymów wątrobowych, stężenie albumin i białka całkowitego, parametry koagulologiczne, stężenie witamin w surowicy krwi). Oceny czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki dokonuje się na podstawie pomiaru stężenia elastazy-1 w próbce kału oraz oznaczenia wydalania tłuszczu w 72-godzinnej zbiórce stolca (59). To ostatnie badanie służy także do monitorowania efektywności suplementacji enzymatycznej. W diagnostyce zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmowego używana jest 24-godzinna pH-metria i pH-impedancja przełyku oraz zdjęcie przeglądowe jamy brzusznej z kontrastem.

#### **1.1.6. Leczenie**

Najważniejsze elementy codziennej terapii chorych na CF obejmują: systematyczną fizjoterapię klatki piersiowej, terapię inhalacyjną oraz odpowiednie postępowanie żywieniowe. U przeważającej większości chorych niezbędna jest podaż enzymów trzustkowych i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Postępowanie żywieniowe obejmuje stosowanie diety wysokoenergetycznej, bogatobiałkowej i

wysokotłuszczowej. Dieta powinna dostarczać zazwyczaj o 20-50% więcej energii niż wynosi zapotrzebowanie osoby zdrowej (60). Znaczne niedożywienie może wymagać zastosowania inwazyjnych sposobów leczenia – założenia przezskórnej gastrostomii lub zgłębnika nosowo-żołądkowego i podaży odżywek przemysłowych. Fizjoterapia wspomaga usuwanie treści z drzewa oskrzelowego. Obejmuje wiele technik dostosowanych do wieku i stanu zdrowia pacjenta. Aerozoloterapia pozwala na dostarczenie leków rozszerzających oskrzela, rozrzedzających wydzielinę i antybiotyków. Poza codzienną systematyczną terapią szczególnie istotne jest intensywne leczenie zaostrzeń choroby oskrzelowo-płucnej. Największe znaczenie ma optymalna antybiotykoterapia dożylna i wziewna.

Mukowiscydoza wymaga wielokierunkowego postępowania – od właściwej opieki lekarsko-fizjoterapeutycznej po pomoc psychologiczną i socjalną. Wraz z postępem wiedzy medycznej wydłuża się długość życia chorych na CF – w 1969r. przeżywalność wg danych amerykańskich sięgała średnio 14 roku życia, podczas gdy w 2000r. wynosiła już 32 lata (61). Na podstawie danych z krajów wysokorozwiniętych szacuje się, że pacjenci z CF urodzeni w 2000r. przeżyją średnio 50 lat (62).

Stopień zaawansowania zmian w poszczególnych narządach wpływa na długość i jakość życia chorych na CF. Stąd istotną staje się systematyczna ocena stanu zdrowia pacjenta – wykonywanie pomiarów antropometrycznych (wysokość i masa ciała), ocena przebiegu choroby, wykrywanie powikłań i chorób towarzyszących. W zaawansowanych stadiach choroby często wymagane jest założenie stałego dojścia żylnego oraz używanie koncentratora tlenu. W części przypadków niezbędny okazać się może przeszczep płuc lub wątroby (63, 64). Ten pierwszy potencjalnie mógłby dotyczyć każdego chorego z zaawansowaną chorobą oskrzelowo-płucną.

Rozwój technik molekularnych i zrozumienie mechanizmów patofizjologicznych CF pozwala na wytyczanie wciąż nowych kierunków strategii terapeutycznych. Spośród nich najwięcej nadziei pokłada się w terapii genowej oraz terapii z użyciem komórek macierzystych.

## **1.2. Rejestr chorych na mukowiscydozę**

### **1.2.1 Rejestry w innych krajach**

Od początku XX wieku prowadzono intensywne badania nad patofizjologią CF, dzięki czemu stopniowo rozszerzano możliwości terapeutyczne. W związku z rozwojem możliwości diagnostycznych zwiększyła się wykrywalność choroby, a tym samym wzrosła liczba pacjentów z CF. Efektem zacieśnienia współpracy rodziców dzieci chorych na CF i środowiska lekarskiego stało się powstanie pierwszych fundacji na rzecz rozwoju naukowego w zakresie CF. Przy takich fundacjach w latach siedemdziesiątych ubiegłego wieku pojawił się pierwszy rejestr obejmujący dane epidemiologiczne pacjentów w USA i Kanadzie. Służył gromadzeniu danych demograficznych, określaniu stanu zdrowia i tworzeniu statystyk śmiertelności w populacji chorych. W 1984r. rejestr kanadyjski oddzielony został od amerykańskiego (65). Stopniowo, rejestry zakładano również w innych krajach, poszerzając spektrum gromadzonych danych. W licznych publikacjach wykorzystywano zebrane informacje, analizując zmieniające się profile epidemiologiczno-kliniczne populacji chorych w poszczególnych państwach. Na podstawie samego tylko rejestru amerykańskiego opublikowano dotychczas ponad 80 analiz (66). Brytyjska baza chorych na CF założona na Uniwersytecie w Dundee, w 2007r. zastąpiona została przez Port CF (67). Obecnie ten ostatni służy również gromadzeniu danych z innych krajów europejskich. W 1995r. stworzono europejski rejestr chorych na CF.

Jednym z istotnych elementów rozwoju terapii CF jest prowadzenie randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność nowych leków. Takie badania z wielu względów nie są łatwe do zrealizowania w populacji chorych na CF. Wśród ograniczeń wymienić należy: konieczność włączenia dużej liczby chorych dla potrzeb wykazania istotnych statystycznie różnic, długoterminowość badań oraz możliwość odniesienia wyników jedynie do grupy o identycznej charakterystyce. Bazy danych chorych na CF spełniają kryteria badań obserwacyjnych. Tworzenie rejestrów i aktualizowanie zawartych w nich danych stanowi istotne źródło informacji związanych z epidemiologicznymi i klinicznymi aspektami CF. Pozwala na określanie trendów zdrowotnych wśród pacjentów, tym samym charakteryzuje potrzeby w zakresie efektywniejszej diagnostyki i terapii. Zgromadzone dane służą skuteczniejszej kontroli choroby, wpływając przez to na poprawę jakości i wydłużenie czasu życia pacjentów. Na podstawie informacji z rejestrów projektowane są konkretne badania kliniczne, które

mogą przynieść chorym bezpośrednie korzyści terapeutyczne. Dane pochodzące z poszczególnych ośrodków pokazujące różnice w praktykach terapeutycznych i rokowaniu u chorych, mogą także służyć poprawie jakości leczenia.

### **1.2.2. Rejestr polski**

W Polsce – podobnie jak w innych krajach – z inicjatywy rodzin chorych i lekarzy powstało w 1987r. Polskie Towarzystwo Walki z Mukowiscydozą. W ramach swojej działalności od 1997r. gromadziło podstawowe dane epidemiologiczne chorych na CF w Polsce. Były to dobrowolnie przekazywane informacje z zakładów genetyki i ośrodków leczniczych. W 1991r. osoby profesjonalnie związane z mukowiscydozą stworzyły Polską Grupę Roboczą Mukowiscydozy, która zajęła się m.in. prowadzeniem rejestru chorych. W 2006r. Grupę Roboczą przekształcono w Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy. W 2000r. w Polsce zarejestrowanych było 977 chorych, 471 kobiet i 495 mężczyzn (68). Od 2003r. rejestr stopniowo uaktualniano i dostosowywano dystraktory do zmieniającej się sytuacji kliniczno-epidemiologicznej.

## **2. CELE PRACY**

1. Przedstawienie danych epidemiologicznych i klinicznych polskiej populacji chorych na mukowiscydozę, w tym:
  - podstawowych danych epidemiologicznych,
  - manifestacji klinicznej w chwili rozpoznania,
  - genotypu,
  - ekspresji klinicznej choroby,
  - postępowania i procedur terapeutycznych.
2. Wstępna ocena rejestru jako narzędzia analizy epidemiologiczno-klinicznej na podstawie porównania danych pacjentów z dwoma najczęstszymi genotypami.

### **3. MATERIAŁ I METODY BADAŃ**

#### **3.1. Grupa badana**

Analizie poddano dane pacjentów zarejestrowanych od 2003r. do 30.09.2010r. w polskim rejestrze chorych na mukowiscydozę, który jest własnością Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy (Rycina 1). 1518 pacjentów leczonych jest w 23 zarejestrowanych ośrodkach. Każdy z zarejestrowanych ośrodków posiada własne hasło dostępu do bazy.

Dane poszczególnych pacjentów gromadzone są w rejestrze w postaci:

- karty rejestracyjnej (Rycina 2, 3)
- kart ocen klinicznych (Rycina 4, 5, 6)
- kart bieżącego leczenia (Rycina 7, 8).

#### **3.2. Zakres analiz**

W pracy zestawiono i przeanalizowano dane pacjentów uwzględniając:

1) podstawowe dane epidemiologiczne:

- liczba, wiek i płeć chorych żyjących,
- wiek rozpoznania oraz wiek zgonu,
- ośrodki leczące CF oraz miejsce zamieszkania pacjentów,

2) manifestację kliniczną w chwili rozpoznania,

3) genotyp,

4) ekspresję kliniczną choroby, w tym funkcję trzustki i płuc, kolonizację bakteryjną i stan odżywienia oraz profil powikłań towarzyszących,

5) postępowanie i procedury terapeutyczne, w tym: gastrostomia, port naczyniowy, koncentrator tlenu, transplantacje płuc i wątroby, podaż poszczególnych leków.

6) porównanie danych epidemiologicznych pacjentów z dwoma najczęstszymi genotypami - F508del/F508del oraz F508del/3849+10kbC>T.

Dane kliniczne i epidemiologiczne wpisywane były przez ośrodki:

1. Centrum Pneumonologii i Alergologii w Karpaczu,
2. Dziecięcy Szpital Kliniczny w Lublinie,
3. Oddział Gastroenterologii GCZDiM w Katowicach,
4. III Klinika Chorób Dzieci A.M. w Białymstoku,



5. Instytut Matki i Dziecka w Warszawie,
6. Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy w Białymstoku,
7. Klinika Gastroenterologii Instytutu Pomnik CZD w Warszawie,
8. Klinika Pneumonologii i Alergologii Dziecięcej UM w Poznaniu,
9. Klinika Pulmonologii i Mukowiscydozy IGiChP w Rabce,
10. NZOZ Alergologiczno-Pulmonologiczny w Koszalinie,
11. Poradnia Leczenia Mukowiscydozy w Gdańsku,
12. Poradnia Leczenia Mukowiscydozy w Łodzi,
13. Poradnia Mukowiscydozy dla Dorosłych UM w Poznaniu,
14. Poradnia Mukowiscydozy dla Dorosłych IGiChP w Warszawie,
15. Poradnia Mukowiscydozy WSD w Bydgoszczy,
16. Poradnia Pulmonologiczna w Rzeszowie,
17. SPSK nr 1 w Zabrze,
18. SPPSK nr 1 w Szczecinie,
19. SPWSZ w Szczecinie,
20. Stobrawskie Centrum Medyczne,
21. Szpital Dziecięcy im. Św. Ludwika w Krakowie,
22. Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie,
23. Wojewódzka Poradnia Gruźlicy i Chorób Płuc w Katowicach.

Wyniki badań genetycznych wpisywane przez w/w ośrodki wykonane były w:

1. Zakładzie Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu,
2. Zakładzie Genetyki IMiDz w Warszawie,
3. Firmie Genomed w Warszawie.

Rycina 1. Logo polskiego rejestru chorych na mukowiscydozę.



Rycina 2. Karta rejestracyjna pacjenta cz.1.

Rejestracja nowego pacjenta:

→ Podstawowe dane pacjenta

PESEL:

nazwisko:

imię:

data urodzenia [rrrr-mm-dd]:  płeć:

ulica:

kod i miejscowość:

województwo:

telefon(y):

e-mail:

ośrodek:

Rycina 3. Karta rejestracyjna pacjenta cz. 2.

Rejestracja nowego pacjenta:

→ Rozpoznanie choroby, objawy kliniczne, badania

data lub rok rozpoznania:  wiek [lata-miesiące]:

objawy kliniczne:

- niedrożność smółkowa
- niedożywienie
- infekcje oskrzelowo-płucne
- przewlekła biegunka
- polipy nosa
- zapalenie zatok

→ Rozpoznanie przez:

przesiew noworodkowy:  przesiew rodzinny:  objawowo:

→ Test potowy

test potowy:  klasyczny - jontoforeza pilokarpinowa 1.Cl:  2.Cl:  3.Cl:   
 konduktometryczny - wescor 1.Cl:  2.Cl:  3.Cl:

→ Badania molekularne

badanie molekularne:

genotyp mutacja 1:

genotyp mutacja 2:

miejsce badania:

→ Wydolność trzustki w chwili rozpoznania

wydolność trzustki:

elastaza:  wartość:

Rycina 4. Karta nowej oceny klinicznej pacjenta cz. 1.

Nowa ocena kliniczna:	
→ Data oceny	
data oceny [rrrr-mm-dd]: <input type="text"/>	wiek [lata-miesiące]: <input type="text"/>
→ Rozwój somatyczny	
masa [kg]: <input type="text"/>	[centyl]: <input type="text"/> [z-score]: <input type="text"/>
wysokość [cm]: <input type="text"/>	<input type="button" value="przelicz »"/> [centyl]: <input type="text"/> [z-score]: <input type="text"/>
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]: <input type="text"/>	[centyl]: <input type="text"/> [z-score]: <input type="text"/>
→ Spirometria w okresie stabilnym	
data: <input type="text"/>	
FEV1 [l]: <input type="text"/>	<input type="button" value="przelicz »"/> % FEV1: <input type="text"/>
FVC [l]: <input type="text"/>	
FEF 25-75 [l]: <input type="text"/>	FEF 25-75 [%]: <input type="text"/>
→ Ostatnia modyfikacja danych	
zmodyfikowano: <input type="text"/>	
przez: <input type="text"/>	
<input type="button" value="anuluj"/>	<input type="button" value="« wstecz"/> <input type="button" value="dalej »"/> <input type="button" value="zapisz"/>

Rycina 5. Karta nowej oceny klinicznej pacjenta cz. 2.

Nowa ocena kliniczna:	
→ Posiew	
plwocina:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
zakazenie bakteryjne:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Pseudomonas Aeruginosa:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> szczep: <input type="text"/> <input type="checkbox"/> jakie: <input type="text"/> <input type="checkbox"/> od kiedy: <input type="text"/>
Burkholderia cepacia:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> jakie: <input type="text"/> <input type="checkbox"/>
MRSA:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> jakie: <input type="text"/> <input type="checkbox"/>
inne [jakie]:	<input type="text"/>
→ Wydolność trzustki	
wydolność trzustki:	<input type="text"/> <input type="checkbox"/>
→ Gastrostomia, port naczyniowy	
gastrostomia:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> kiedy: <input type="text"/>
port naczyniowy:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> kiedy: <input type="text"/> nazwa: <input type="text"/>
→ Tlenoterapia	
koncentrator tlenu:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> od kiedy [rok]: <input type="text"/>
<input type="button" value="anuluj"/>	<input type="button" value="« wstecz"/> <input type="button" value="dalej »"/> <input type="button" value="zapisz"/>

Rycina 6. Karta nowej oceny klinicznej pacjenta cz. 3.

Nowa ocena kliniczna:

→ Choroby współistniejące

choroby współistniejące:  ▼

jeśli "tak" to jakie:

- astma oskrzelowa
- cukrzyca
- wzw B
- wzw C
- marskość wątroby
- ...

→ Sytuacja rodzinna (chorzy dorośli)

uczy się:  ▼

pracuje:  ▼

renta:  ▼

→ Przeszczepy

przeszczep płuc:  ▼ kiedy:

przeszczep wątroby:  ▼ kiedy:

→ Zgon

data zgonu:  wiek [lata-miesiące]:

przyczyna:  ▼ inna:

Rycina 7. Karta leczenia pacjenta cz. 1.

Nowe leczenie:		
→ Data leczenia		
data leczenia [rrrr-mm-dd]: <input type="text"/>		
→ Enzymy trzustkowe		
enzymy trzustkowe:	<input type="text"/>	dawka [FIP/kg m.c./24h]: <input type="text"/>
→ Witaminy - preparaty wielowitaminowe		
Preparaty wielowitaminowe:	<input type="text"/>	
AquADEKs [ml/24h]:	<input type="text"/>	
→ Witaminy - preparaty jednowitaminowe		
Preparaty jednowitaminowe:	<input type="text"/>	
Wit.A [mg/24h]:	Wit.D [mg/24h]:	<input type="text"/>
Wit.E [mg/24h]:	Wit.K [mg/tydz]:	<input type="text"/>
Beta Karoten [mg/24h]:		<input type="text"/>
→ Insulina		
Insulina:	<input type="text"/>	dawka: <input type="text"/>
→ UDCA, Azytromycyna, DNAza		
UDCA:	Azytromycyna:	DNAza:
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
→ Sterydy		
sterydy p.o.:	rodzaj:	<input type="text"/>
	podawane:	<input type="text"/>
sterydy inh.:	rodzaj:	<input type="text"/>
	dawka/dobę:	<input type="text"/>

Rycina 8. Karta leczenia pacjenta cz. 2.

Nowe leczenie:	
→ Antybiotykoterapia <b>inh.</b> - podsumowanie za poprzedni rok kalendarzowy	
Kolimycyna:	<input type="text" value=""/>
Tobramycyna:	<input type="text" value=""/>
→ Hospitalizacje - podsumowanie za poprzedni rok kalendarzowy	
hospitalizacja:	<input type="text" value=""/>
zaostrzenia choroby oskrzelowo-płucnej: liczba:	<input type="text" value=""/>
czas leczenia:	<input type="text" value=""/>
pobyty diagnostyczne: liczba:	<input type="text" value=""/>
czas pobytu:	<input type="text" value=""/>
inne: przyczyna:	<input type="text" value=""/>
czas leczenia:	<input type="text" value=""/>
inne: przyczyna:	<input type="text" value=""/>
czas leczenia:	<input type="text" value=""/>
inne: przyczyna:	<input type="text" value=""/>
czas leczenia:	<input type="text" value=""/>
<input type="button" value="anuluj"/>	<input type="button" value="« wstecz"/> <input type="button" value="dalej »"/> <input type="button" value="zapisz"/>

### 3.3. Analiza statystyczna

Dla porównania wydzielonych grup posłużono się testem  $\chi^2$  oraz testem Whitney-Manna. Za istotnie statystycznie przyjęto  $p < 0,05$ . Analizy dokonano w pakiecie Statistica 9.1.

### 3.4. Zagadnienia etyczne

Na wykonanie przeprowadzonej analizy uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego (Nr 942/09).

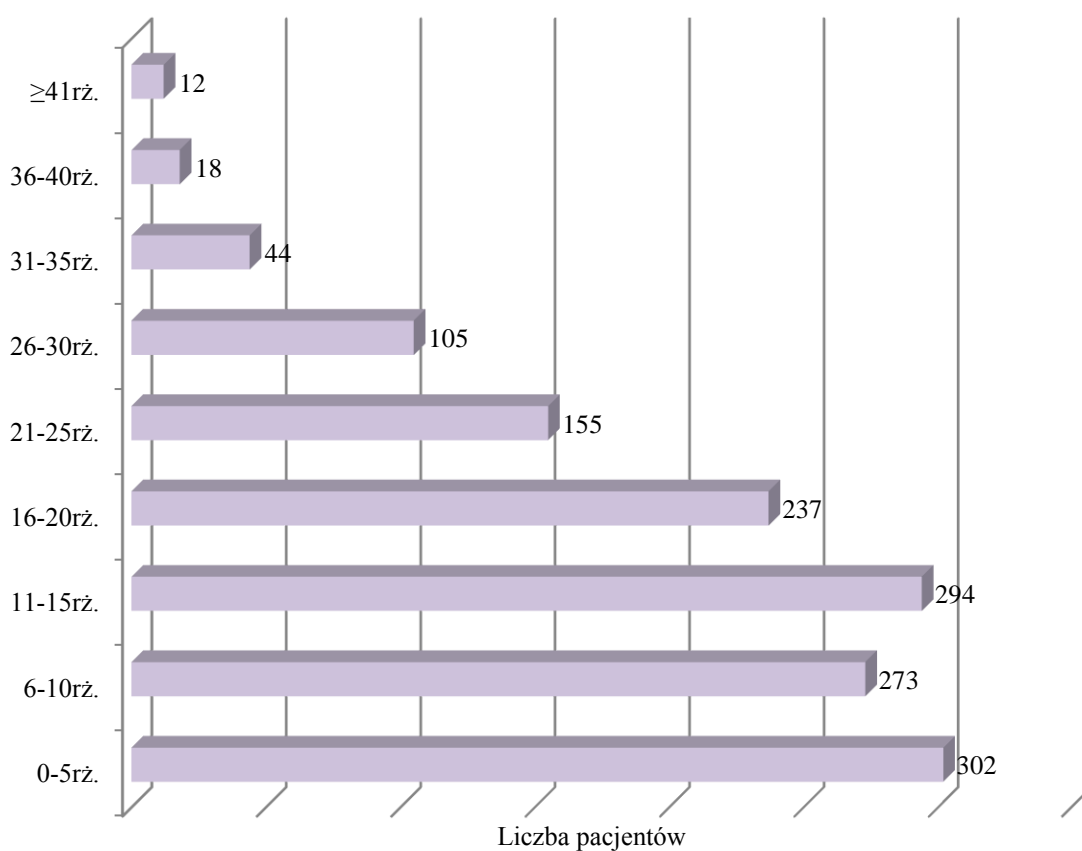


## 4. WYNIKI

### 4.1. Podstawowe dane epidemiologiczne

Do 30.09.2010r. w polskim rejestrze chorych na mukowiscydozę zarejestrowano 1518 pacjentów, w tym 1440 żyjących i 78 nieżyjących. 975 pacjentów (67,7%) to dzieci, dorośli stanowią 32,3% populacji chorych (Rycina 9).

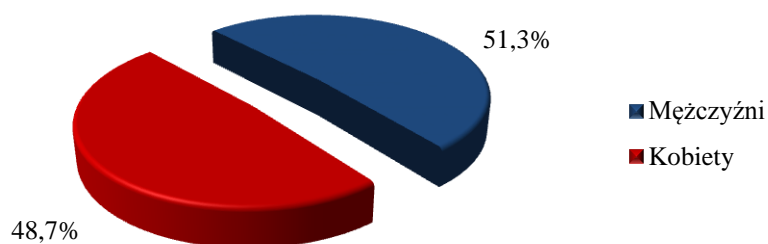
Rycina 9. Rozkład wieku żyjących chorych na mukowiscydozę w Polsce.



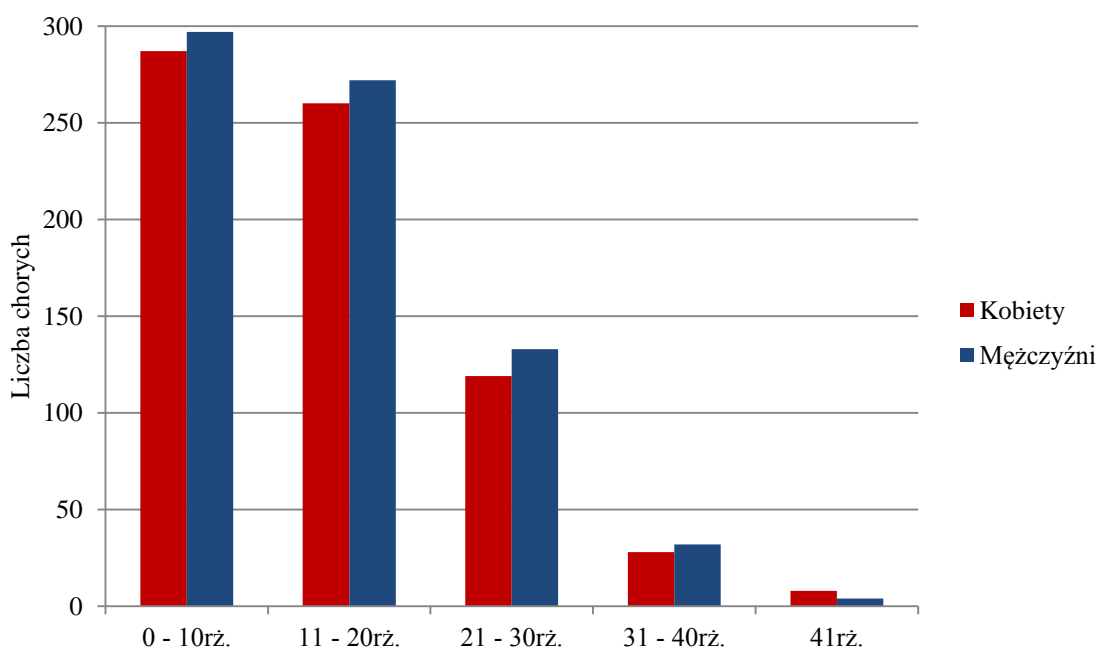
Najmłodszy pacjent jest w wieku 1 miesiąca, najstarszy żyjący zarejestrowany pacjent ma 59 lat. Średnio wiek pacjentów wynosi 13 lat i 9 miesięcy, a mediana 13 lat. Rozkład płci chorych jest bardzo zbliżony – wśród pacjentów jest 702 kobiet i dziewcząt oraz 738 mężczyzn i chłopców (Rycina 10). Wśród pacjentów do 40 rż. przeważają mężczyźni (Rycina 11). Średnia wieku kobiet i mężczyzn jest taka sama (13

lat), mediana wieku jest bardzo podobna – dla kobiet wynosi 13 lat i 10 miesięcy, dla mężczyzn – 13 lat i 11 miesięcy.

Rycina 10. Podział żyjących chorych wg płci.



Rycina 11. Rozkład wieku z podziałem na płeć (pacjenci żyjący).

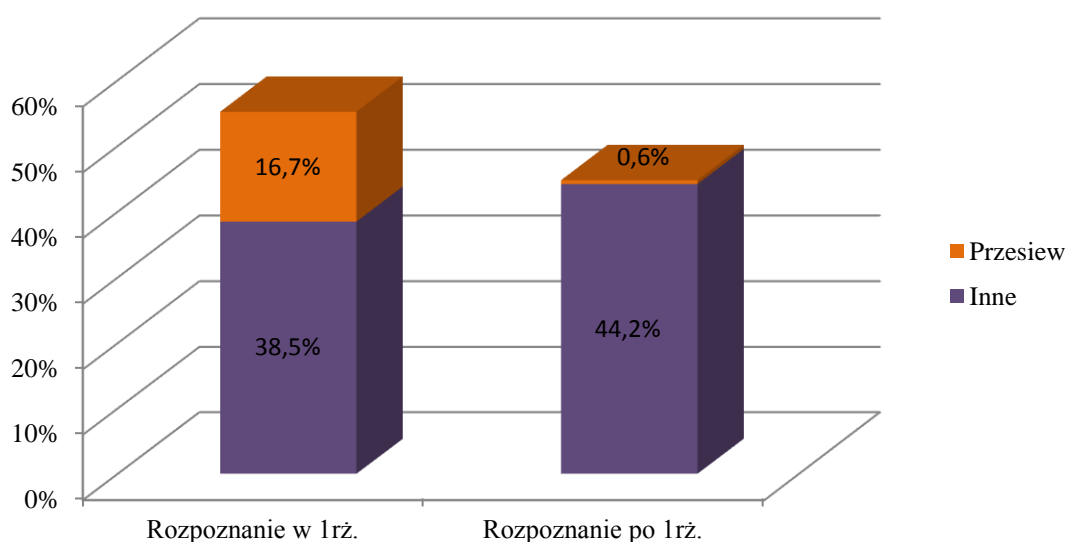


Spośród 1325 pacjentów najmłodszy był zdiagnozowany bezpośrednio po urodzeniu, najstarszy pacjent w chwili rozpoznania choroby miał 43 lata. W wyniku przesiewu noworodkowego rozpoznano 229 przypadków choroby, u 131 pacjentów do rozpoznania przyczynił się przesiew rodzinny. Ogółem mukowiscydozę rozpoznano:

- u 731 osób w pierwszym roku życia, w tym 221 rozpoznań pochodziło z przesiewu noworodkowego,
- u 592 osób po pierwszym roku życia, w tym 8 rozpoznań pochodziło z przesiewu noworodkowego (Rycina 12).

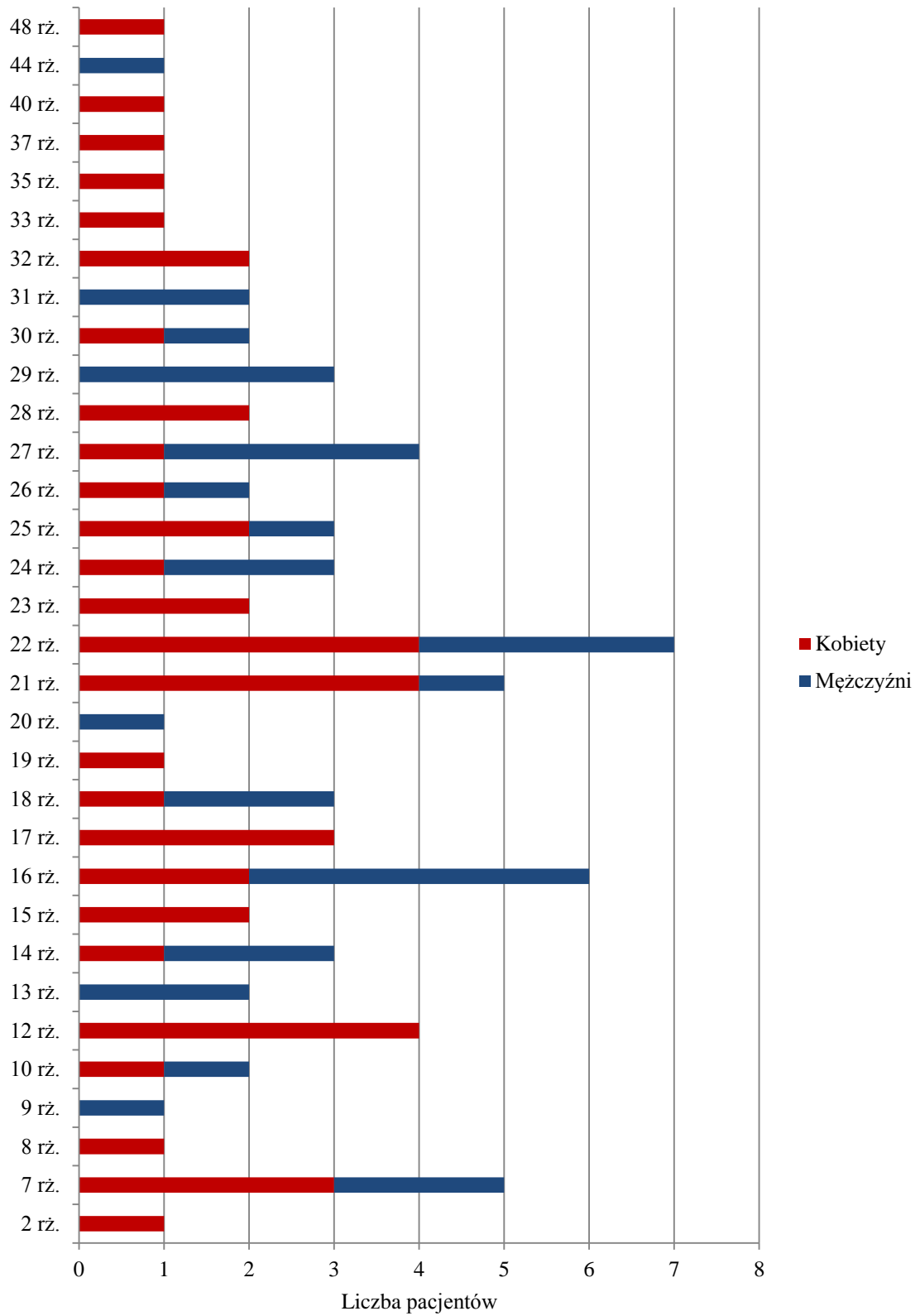
Wiek rozpoznania mukowiscydozy – poza przesiewem noworodkowym – wyniósł średnio 4 lata i 1 miesiąc. Mediana wieku rozpoznania to 2 rok życia. Uwzględniając wszystkie 1325 rozpoznań, mediana wynosi niecałe 8 miesięcy, a średnia wieku – 3 lata i 5 miesięcy.

Rycina 12. Rozpoznania mukowiscydozy w i po 1 rż. z uwzględnieniem przesiewu noworodkowego.



Spośród 78 osób, których zgon zarejestrowano w bazie danych, najmłodsza dziewczynka zmarła w wieku 2 lat, najstarsza pacjentka w chwili śmierci miała 48 lat (Rycina 13). Średnia wieku zgonu pacjentów wynosiła 20 lat i 11 miesięcy, a mediana 21 lat. Dotychczas, spośród zarejestrowanych chorych umarło 45 kobiet i 33 mężczyzn. Zgon kobiet nastąpił średnio w wieku 20 lat i 11 miesięcy (mediana 21 lat), a zgon mężczyzn w wieku 21 lat i 1 miesiąca (mediana 22 lata).

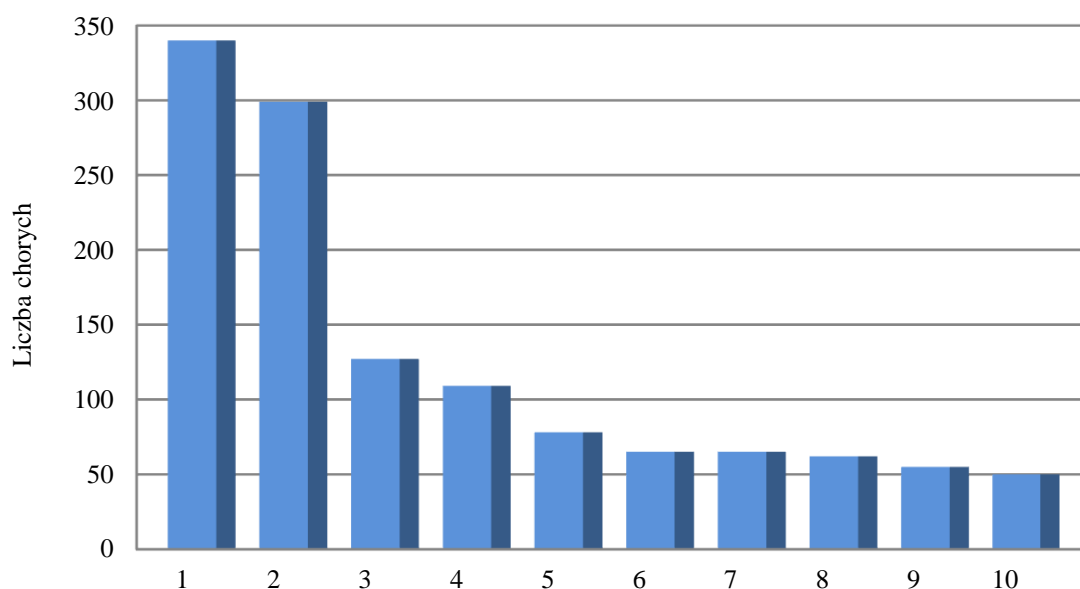
Rycina 13. Zgony pacjentów z podziałem na wiek i płeć.



Pacjenci leczeni są w 23 ośrodkach, 4 z nich mają pod swoją opieką więcej niż 100 chorych, a 10 co najmniej 50 pacjentów (Rycina 14).

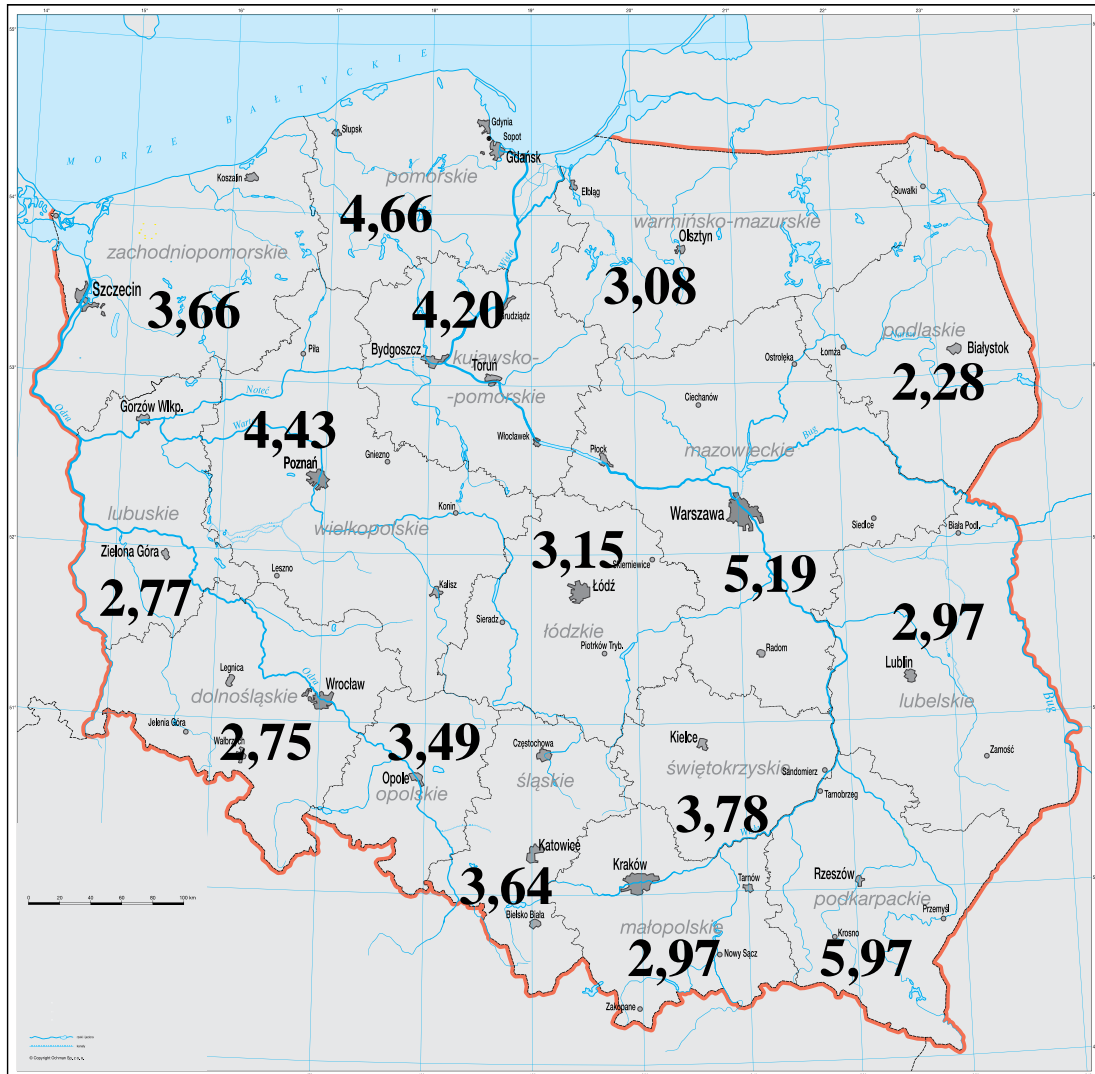
Ryc. 14. Ośrodki sprawujące opiekę nad co najmniej 50 pacjentami:

- 1 - Instytut Matki i Dziecka w Warszawie
- 2 - Klinika Pulmonologii i Mukowiscydozy Insytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Rabce
- 3 - Poradnia Leczenia Mukowiscydozy w Gdańsku
- 4 - Klinika Pneumonologii i Alergologii Dziecięcej w Poznaniu
- 5 - Poradnia Mukowiscydozy dla Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
- 6 - Poradnia Leczenia Mukowiscydozy w Łodzi
- 7 - Centrum Pneumonologii i Alergologii w Karpaczu
- 8 - Poradnia Mukowiscydozy dla Dorosłych Insytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
- 9 - Poradnia Mukowiscydozy w Bydgoszczy
- 10 - Klinika Gastroenterologii Instytutu Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka



1440 żyjących pacjentów zamieszkuje obszar 16 województw. Najwięcej pacjentów mieszka w województwie mazowieckim, najmniej w lubuskim. Liczbę chorych mieszkających w poszczególnych województwach w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców przedstawia Rycina 15. Średnia dla całej Polski wynosi 3,77 na 100 tys. mieszkańców.

Rycina 15. Liczba chorych zamieszkałych w poszczególnych województwach w przeliczeniu na 100tys. mieszkańców.



#### 4.2. Manifestacja kliniczna w chwili rozpoznania

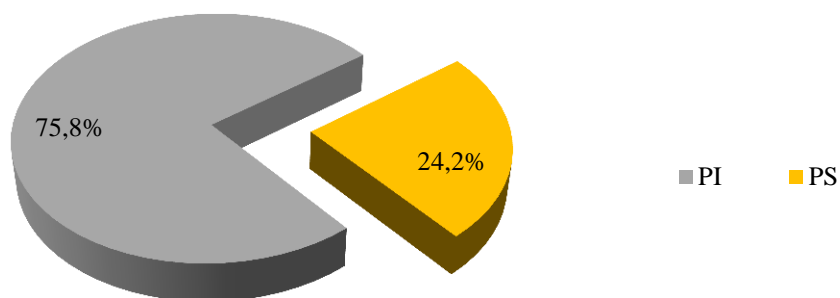
Rozpoznaniu CF u 1226 pacjentów towarzyszyły określone objawy kliniczne. Najczęściej obserwowano infekcje oskrzelowo-płucne, niedożywienie i niedrożność smółkową (Tabela 3).

Tabela 3. Objawy współistniejące z rozpoznaniem mukowiscydozy.

<b>Objawy</b>	<b>Liczba</b>	<b>%</b>
Infekcje oskrzelowo-płucne	895	73,0
Niedożywienie	426	34,7
Niedrożność smółkowa	130	10,6
Przewlekła biegunka (w tym również tłuszczowe stolce)	116	9,4
Nieprawidłowości ze strony wątroby (hepatopatia, cholestaza, hepatosplenomegalia, zapalenie wątroby)	45	3,6
Niedokrwistość	33	2,6
Wypadanie odbytu	31	2,5
Polipy nosa	31	2,5
Obrzęki (z hipoalbuminemią i hipoproteinemią)	17	1,3
Zapalenie płuc	13	1,0
Refluks żołądkowo-przelykowy	13	1,0
Zapalenie zatok	10	0,8
Zespół złego wchłaniania	9	0,7
Bóle brzucha	9	0,7
Rozstrzenie oskrzeli	7	0,5
Alkaloza metaboliczna	6	0,4
Niewydolność oddechowa	5	0,4
Zespół utraty soli	4	0,3
Nadciśnienie wrotne i żylaki przełyku	3	0,2
Posocznica	3	0,2
Osteoporoza	2	0,1
Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforowej	2	0,1
Kamica nerkowa	2	0,1
Niedoczynność tarczycy	1	0,08
Wrodzony zespół zaburzeń odporności	1	0,08

Dane dotyczące funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki w chwili rozpoznania uzyskano w 1376 przypadkach (Rycina 16).

Rycina 16. Zewnątrzwydzielnicza czynność trzustki w chwili rozpoznania mukowiscydozy.



### 4.3. Genotyp

Badanie molekularne wykonano u 1379 pacjentów:

- dwie mutacje wykryto u 885 osób,
- jedną mutację zidentyfikowano u 263 osób,
- nie znaleziono żadnej objętej badaniem mutacji u 231 chorych.

W Tabeli 4 zestawiono mutacje, które wystąpiły częściej niż na 1 allelu.

Tabela 4. Najczęstsze mutacje u chorych na mukowiscydozę w Polsce.

Mutacja	Częstość	%
F508del	1555	56,38
3849+10kbC>T	77	2,79
N1303K	51	1,84
G542X	42	1,52
CFTRdele2,3(21kb)	40	1,45
2143delT	36	1,30
1717-1G>A	35	1,26



Mutacja	Częstość	%
R553X	34	1,23
W1282X	22	0,79
2183AA>G	17	0,61
2184insA	17	0,61
R117H	14	0,5
3272-26A>G	12	0,43
R334W	10	0,36
R347P	8	0,29
K710X	6	0,21
621+1G>T	5	0,18
3659delC	5	0,18
G551D	4	0,14
1898+1G>A	3	0,10
A155P	2	0,07
D1152H	2	0,07

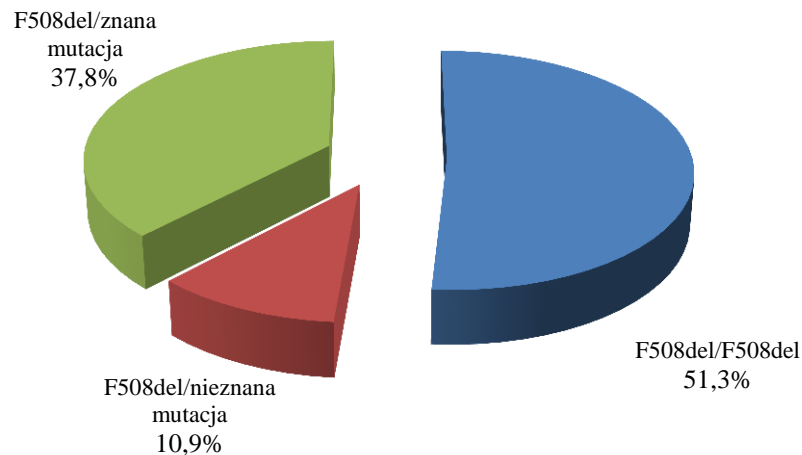
Przynajmniej 25 mutacji wystąpiło w przebadanej populacji chorych jednokrotnie, z częstością nieco poniżej 0,036% (Tabela 5).

Tabela 5. Mutacje występujące jednokrotnie.

R1162X	1898G-C	175delC	R1158X	F1286C
I148T	A1319E	622G-A	1078delT	F834L
138insL	A309D	W1310X	T1036I	R560T
R143delT	3374delCAAG	3171insC	3182insC	V1240G
Y1092X	W356X	L732X	G1244R	P731L

Najczęstszą mutacją stwierdzaną w Polsce jest F508del, przynajmniej jednokrotnie wystąpiła ona u 1028 zarejestrowanych pacjentów, łącznie obecna była na 1555 allelach. W tej grupie chorych najczęściej stwierdzono genotyp F508del/F508del (Rycina 17).

Rycina 17. Rozkład mutacji F508del.



Analiza badań molekularnych u pacjentów z wydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki w chwili rozpoznania wykazała:

- dwie mutacje u 184 pacjentów,
- jedną mutację u 67 chorych,
- u 45 pacjentów nie znaleziono żadnej mutacji,
- u 28 chorych nie wykonano badania.

Najczęściej wykrywaną mutacją w tej grupie była F508del (Tabela 6).

Tabela 6. Najczęstsze mutacje w grupie pacjentów wydolnych trzustkowo w chwili diagnozy.

Mutacja	Liczba	%
F508del	270	69,5
3849+10kbC>T	56	14,4
CFTRdele2,3(21kb)	14	3,6
R553X	14	3,6
N1303K	7	1,8
2143delT	7	1,8
3272-26A>G	7	1,8
2148insA	6	1,5
R117H	5	1,2
W1282X	3	0,7
K710X	3	0,7

W grupie pacjentów wydolnych trzustkowo w chwili rozpoznania – 74 osoby zdiagnozowano dzięki przesiewowi noworodkowemu, wszystkie rozpoznania postawiono do 4 miesiąca życia, 21 pacjentów jest homozygotami F508del.

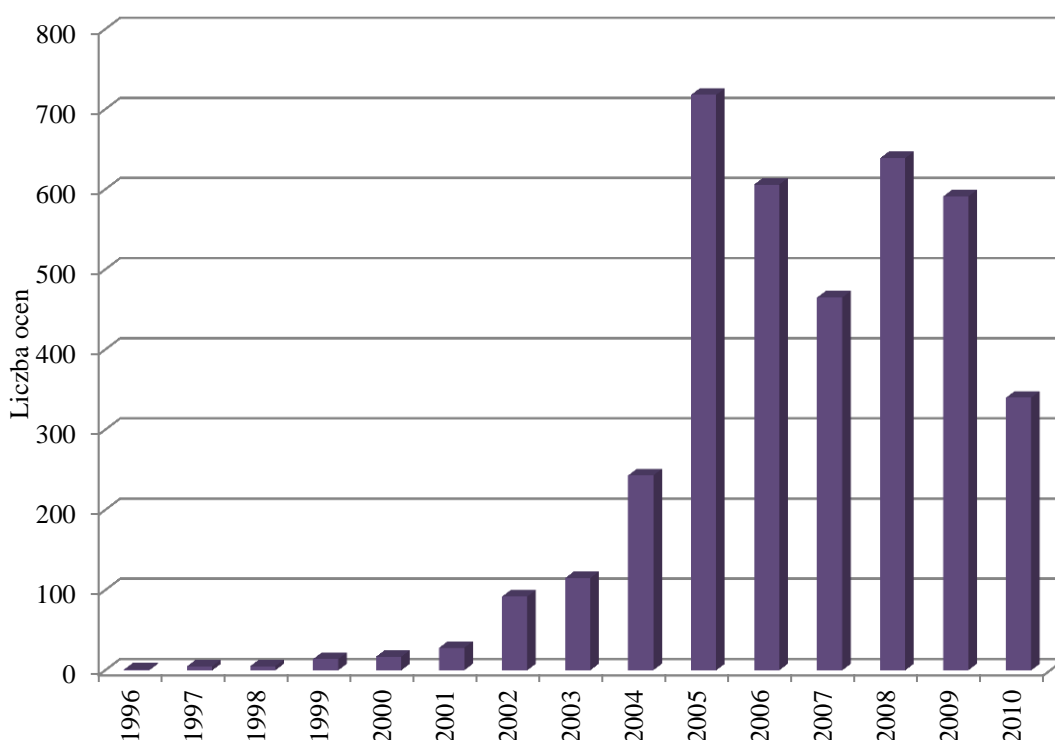
#### 4.4. Ekspresja kliniczna choroby

Od początku istnienia polskiego rejestru chorych na mukowiscydozę wpisano w poszczególnych latach ogółem 3879 ocen klinicznych (Rycina 18). W kategorii ostatnich ocen klinicznych dla 1420 żyjących pacjentów zarejestrowano:

- bez żadnej oceny – 231,
- 1996 -2006 – 334,
- 2007r. – 45,
- 2008r. – 180,
- 2009r. – 371,
- 2010r. – 257.

W latach 2007-2010 przynajmniej jedną ocenę kliniczną uzyskano dla 853 pacjentów.

Rycina 18. Oceny kliniczne zarejestrowanych pacjentów w poszczególnych latach.



#### 4.4.1. Funkcja trzustki i płuc

Spośród 626 chorych, dla których uzyskano dane na temat funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki w przynajmniej jednej ocenie klinicznej od 2007r., było 498 (79,6%) osób niewydolnych i 128 (20,4%) osób wydolnych trzustkowo. Dane dotyczące oceny funkcji płuc dostępne są w tym okresie jedynie dla 113 pacjentów (Tabela 9).

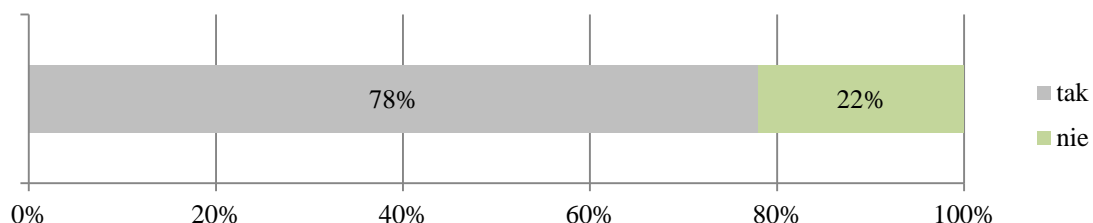
Tabela 9. FEV1 (ang.: forced expiratory volume in one second – nasiloną objętość wydechowa pierwszosekundowa).

FEV1	Liczba pacjentów	%
0-40%	14	12,4
41-60%	19	16,8
61-80%	27	23,9
>81%	53	46,9

#### 4.4.2. Kolonizacja bakteryjna

Informacja dotycząca wystąpienia zakażenia bakteryjnego dotyczyła w ostatnich ocenach klinicznych ogółem 780 pacjentów (Rycina 19).

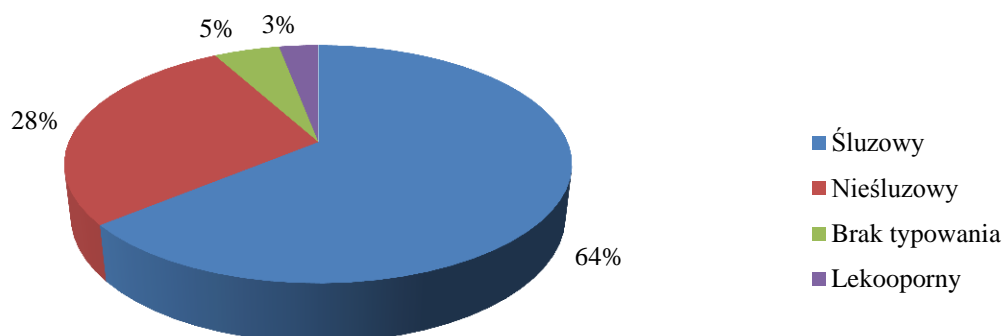
Rycina 19. Zakażenia bakteryjne ogółem.



Dane dotyczące zakażenia *Pseudomonas aeruginosa* uzyskano dla 354 chorych. W 19 przypadkach nie określono szczepu. Pod względem typu drobnoustroju wystąpiły (Rycina 20):

- szczep śluzowy – 226,
- szczep nieśluzowy – 100,
- szczep lekooporny – 9.

Rycina 20. Rozkład szczepów *Pseudomonas aeruginosa*.

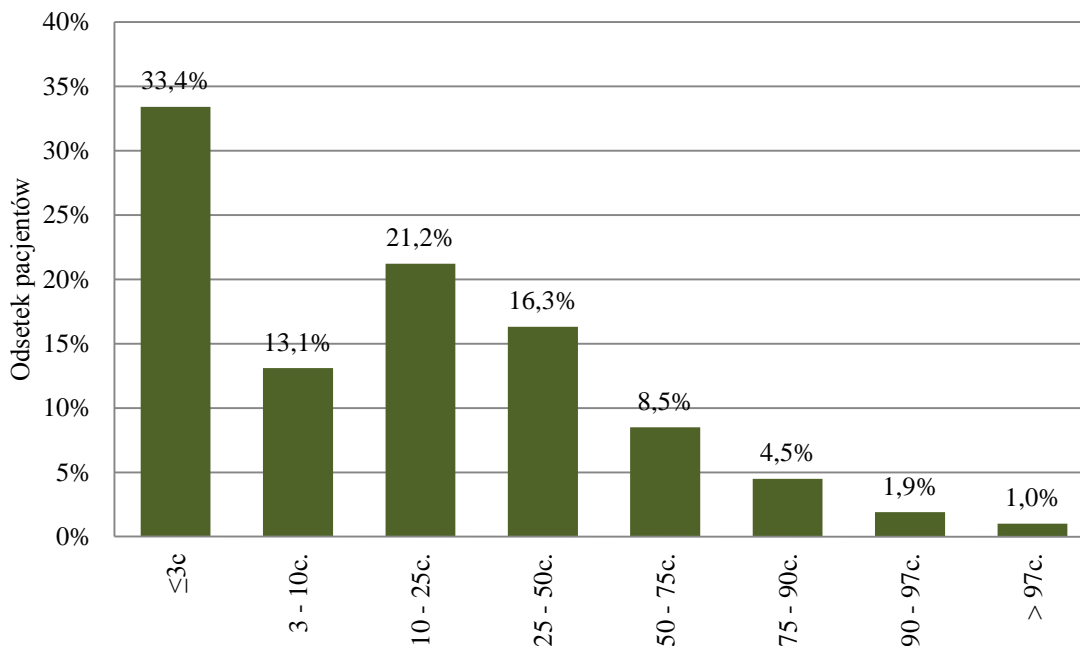


Ostatnie oceny kliniczne z lat 2007-2010 zawierały dane o zakażeniu *Burkholderia cepacia* dla 294 osób. Spośród żyjących pacjentów w ostatnich ocenach klinicznych z tego okresu u 283 nie zanotowano zakażenia tym drobnoustrojem. W 2009 roku stwierdzono 7 zakażeń, w 2010 roku – 4.

#### 4.4.3. Stan odżywienia

Dla pacjentów poniżej 18 roku życia dane dotyczące masy ciała określono w 575 przypadkach. Największą grupę stanowią chorzy o masie ciała poniżej 3 centyla (Rycina 21).

Rycina 21. Przedziały centylowe masy ciała pacjentów do 18 rż.



W grupie osób dorosłych (powyżej 18 roku życia) w ostatnich ocenach klinicznych z lat 2007-2010 określono BMI w 238 przypadkach. U 28,5% pacjentów stwierdzono wartość BMI poniżej  $18,5 \text{ kg/m}^2$ .

#### 4.4.4. Choroby współistniejące

Dane dotyczące chorób współistniejących z CF uzyskano u 236 osób. Najczęściej stwierdzano polipy nosa (Tabela 10). Choroby występujące w 4 i mniej przypadków to:

- choroby jelit i wątroby (choroba wrzodowa żołądka, zakażenie *Helicobacter pylori*, nieswoiste zapalenie jelit, stan po częściowej resekcji jelita, zespół jelitowego przerostu bakteryjnego, wypadanie odbytnicy, zaparcia, wzw B, żylaki i nadciśnienie w układzie wrotnym,
- choroby serca i płuc (nadciśnienie tętnicze, ASD, niedomykalność zastawki mitralnej i trójdzielnej, aspergiloza, nadciśnienie płucne,

- inne (próchnica zębów, alergia pokarmowa, przewlekła opryszczka, zapalenie stawów, alkalozja metaboliczna, przewlekłe zapalenie ucha, przerost migdałków podniebnych, niedokrwistość, osteopenia.

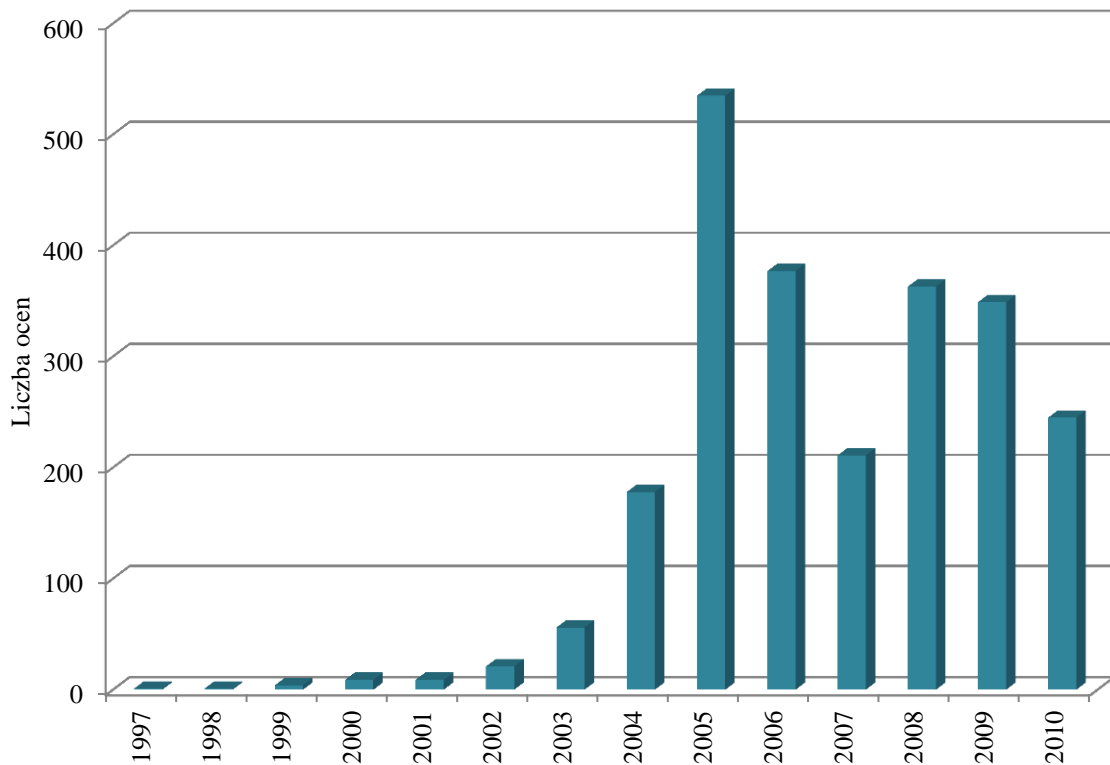
Tabela 10. Choroby współistniejące.

<b>Choroby współistniejące</b>	<b>Liczba przypadków</b>	<b>%</b>
Polipy nosa	54	22,9
Zapalenie zatok	47	19,9
Cukrzyca	35	14,8
Hepatopatia	30	12,7
Marskość wątroby	19	8,05
Astma oskrzelowa	14	5,9
Pyłkowica	12	5,8
Refluks żołądkowy-przelykowy	11	4,7
Alergiczny nieżyt nosa	11	4,7
Kamica pęcherzyka żółciowego	10	4,2
Ekwiwalenty niedrożności smólkowej	9	3,8
Upośledzenie tolerancji węglowodanów	9	3,8
Skrzywienie kręgosłupa	8	3,4
Kamica nerek	6	2,5
HCV	6	2,5

#### 4.5. Procedury terapeutyczne

Od początku istnienia polskiego rejestru chorych na mukowiscydozę notowano szczegóły dotyczące leczenia chorych ogółem 2359 razy (Rycina 23).

Rycina 23. Zarejestrowane karty leczenia pacjentów rejestru w poszczególnych latach.



W kategorii ostatnich danych o leczeniu dla 1420 żyjących pacjentów zarejestrowano:

- bez żadnej oceny – 320,
- 1996 -2006 – 407,
- 2007r. – 37,
- 2008r. – 153,
- 2009r. – 269,
- 2010r. – 234.

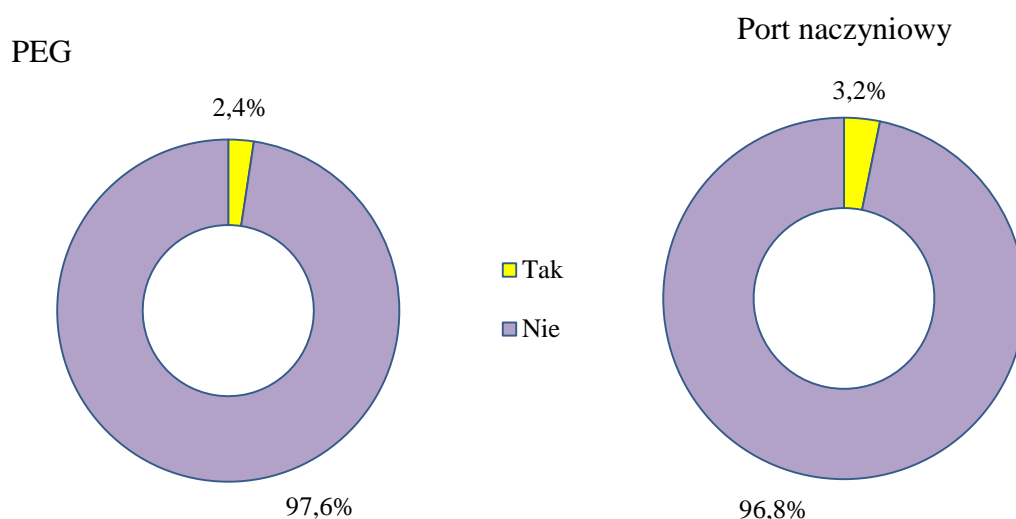
W latach 2007-2010 przynajmniej jeden raz określono leczenie dla 693 pacjentów.



#### 4.5.1. Gastrostomia, port naczyniowy i koncentrator tlenu

Z 593 chorych jedynie u 14 osób zarejestrowano założenie przezskórnej endoskopowej gastrostomii (PEG), a u 19 – stałe dojsście naczyniowe (tzw. port) (Rycina 22). W tej samej grupie żyjących 593 chorych koncentratora tlenu używało 33 pacjentów.

Rycina 22. Występowanie PEG i portu naczyniowego u zarejestrowanych żyjących pacjentów.



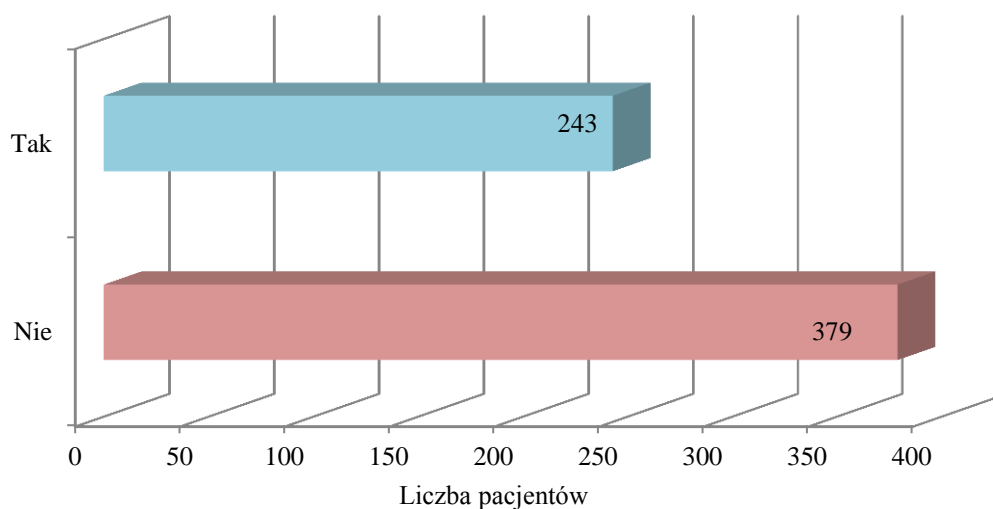
#### 4.5.2. Transplantacje płuc i wątroby

Do końca 2010r. transplantacji płuc poddanych zostało 18 pacjentów, transplantacji wątroby - 9.

#### 4.5.3. Podaż leków

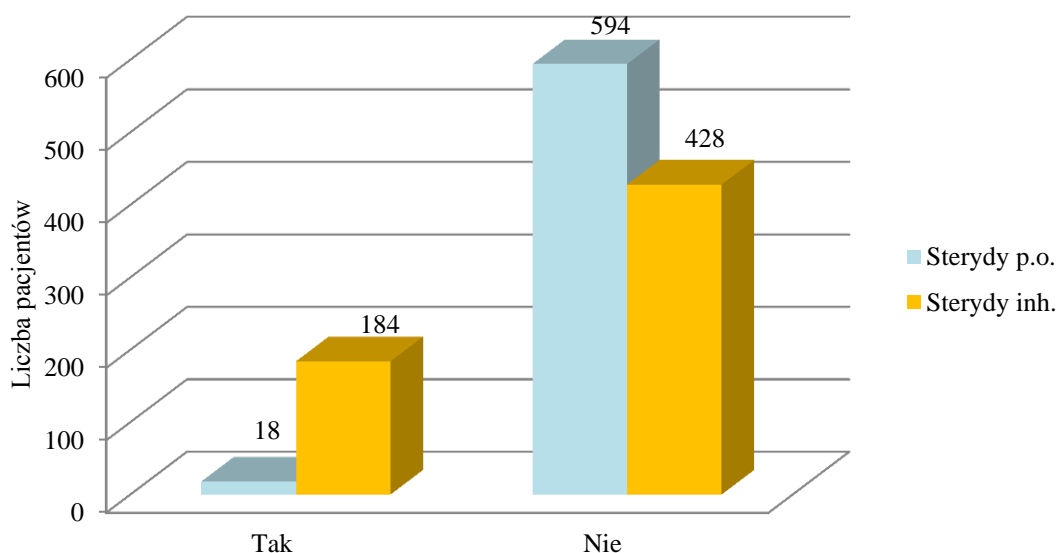
Pobieranie enzymów trzustkowych udokumentowano w tym okresie dla 615 pacjentów (90,4%), bez podaży pozostawało 59 chorych (9,6%). Informację dotyczącą stosowania dornazy alfa uzyskano dla 635 osób. Większość z nich (569 chorych) używało leku w codziennej terapii, nie stosowano dornazy alfa u 10,3% chorych. Dane dotyczące przyjmowania kwasu ursodezoksycholowego (ang.: UDCA – UrsoDesoxyCholic Acid) dostępne są dla 622 pacjentów. Duża część chorych przyjmowała lek na co dzień (Rycina 24). Natomiast niespełna 32% (143) z 451 chorych stosowała azytromycynę.

Rycina 24. Stosowanie UDCA.



Dane dotyczące sterydoterapii uzyskano dla 612 chorych. Jedynie niewielka część z nich przyjmowała w ciągu roku sterydy doustnie, prawie 1/3 stosowała je w inhalacji (Rycina 25).

Rycina 25. Stosowanie sterydów doustnie i w inhalacji.



Informacje o stosowaniu kolimycyny i tobramycyny w inhalacji w poprzednim roku kalendarzowym dostępne są dla 439 chorych. Niewiele osób otrzymywało tobramycynę (Tabela 13).

Tab.13. Stosowanie kolimycyny i tobramycyny w inhalacji.

Preparat	Tak		Nie	
	Liczba	%	Liczba	%
Kolimycyna	151	34,4	288	65,6
Tobramycyna	23	5,2	416	94,8

#### 4.6. Pacjenci z dwoma najczęstszymi genotypami - F508del/F508del oraz F508del/3849+10kbC>T

Rozkład wieku pacjentów i wieku rozpoznania przedstawiają Tabele 14 i 15. Chorzy z genotypem F508del/F508del są młodsi niż pacjenci z genotypem F508del/3849+10kbC>T ( $p<0.026$ ). Znacznie wcześniej stawiano też u nich rozpoznania ( $p<0,00001$ ), w tej grupie chorych jest także więcej dzieci ( $p<0,00001$ ).

Tabela 14. Wiek pacjentów F508del/3849+10kbC>T i F508del/F508del (w latach).

	F508del/3849+10kbC>T	F508del/F508del
Średnia	14,7	12
SD	8,5	7,9
Mediana	16	11
Kwartył pierwszy (Q1)	7	6
Kwartył trzeci (Q3)	22	17

Tabela 15. Wiek rozpoznania pacjentów F508del/3849+10kbC>T i F508del/F508del (w latach).

	<b>F508del/3849+10kbC&gt;T</b>	<b>F508del/F508del</b>
Średnia	8,4	1,9
SD	7	3,4
Mediana	9	0,4
Kwartyl pierwszy (Q1)	0,5	0,2
Kwartyl trzeci (Q3)	14	2

Nie wykazano występowania istotnych statystycznie różnic w rozkładzie płci ( $p=0,617$ ), odsetka pacjentów zmarłych ( $p=0,5044$ ) oraz rozpoznanych w przesiewie noworodkowym ( $p=0,428$ ) pomiędzy tymi grupami pacjentów. Znacznie częściej (80,7%) występuje natomiast u chorych z genotypem F508del/3849+10kbC>T wydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki w chwili rozpoznania ( $p<0,00001$ ). W grupie F508del/F508del stanowią oni tylko 12,1% chorych.

## 5. DYSKUSJA

Polski rejestr chorych na mukowiscydozę prowadzony jest w postaci elektronicznej bazy od 2003r. Dane dotyczące poszczególnych pacjentów zawarte są w formie trzech składowych – karty rejestracyjnej, ocen klinicznych i leczenia. W karcie rejestracyjnej obok podstawowych danych występują informacje dotyczące rozpoznania i badania molekularnego. W ocenach klinicznych zapisywane są aktualne dane obrazujące m.in. parametry antropometryczne pacjenta, funkcję płuc, występowanie kolonizacji bakteryjnej dróg oddechowych oraz chorób współistniejących. Część dotycząca leczenia zawiera informacje o zażywanych lekach doustnych i wziewnych oraz dane o liczbie hospitalizacji. W niepublikowanym raporcie przedstawionym w listopadzie 2005r. przez Dr Roberta Piotrowskiego w bazie zarejestrowanych było 980 pacjentów, w tym 959 żyjących (69). Na tym etapie 68% pacjentów miało wypełnioną kartę rejestracyjną, kompletne dane rejestracyjne dostępne były dla 44% zarejestrowanych. Od tego czasu liczba pacjentów w rejestrze wzrosła o ponad 50%, zwiększył się też odsetek kompletności danych. Biorąc pod uwagę szacunki dotyczące występowania CF w świetle badań przesiewowych oraz średni wiek życia pacjentów, spodziewana liczba chorych w Polsce powinna być prawie o połowę większa.

Mukowiscydoza należy do chorób rzadkich, które zgodnie z definicją dotyczą mniej niż 200 tysięcy ludzi na świecie (70). Dostępne dane określające częstość występowania CF w Polsce i na świecie są zróżnicowane. Pierwsze próby jej oszacowania w Polsce podjęła na początku lat 70-tych XX wieku Profesor Krystyna Bożkova. W publikacji z 1971 roku określiła częstość występowania CF w Polsce na 1:2300 (71). W latach 1999-2000 w czterech województwach Polski północno-wschodniej przeprowadzono badanie przesiewowe w kierunku CF, które objęło grupę 184971 noworodków. Na tej podstawie Milanowski i wsp. oszacowali częstość występowania choroby w Polsce na 1:5138 (6). Stąd uwzględniając częstość urodzeń ok. 415 000/rok (72), można przyjąć, iż w Polsce rodzi się około 80 dzieci z CF rocznie. Od 2009r. badania przesiewowe noworodków w kierunku CF stopniowo objęły cały obszar Polski. Podsumowanie zebranych w ten sposób danych może w przyszłości zweryfikować częstość występowania choroby w Polsce.

Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej jedno na 3500 dzieci rodzi się z CF, ogółem choruje tam niespełna 30 000 osób (73). W pracy z 2007r. grupa robocza ds. przesiewu noworodkowego Europejskiego Towarzystwa

Mukowiscydozy, na podstawie danych z 26 krajów, raportowała o częstości urodzeń dzieci z CF w Europie (74). Zawierała się ona w przedziale od 1:2250 do 1:10500, przy medianie – 1: 3500. W 2008r. Farrell przedstawił szacunkowe dane dotyczące zachorowalności i aktualnej liczby chorych na CF w 27 krajach Unii Europejskiej (5). Zgromadzone dane pochodziły z publikacji w bazach medycznych, rejestrów oraz bezpośrednich przekazów osób zajmujących się CF w poszczególnych krajach. Na podstawie tych informacji przedstawiono liczbę przypadków CF przypadających na 10 000 mieszkańców w poszczególnych krajach, wynosiła ona od 0,104 na Litwie do 2,98 w Irlandii. W Europie liczbę chorych określono średnio na 0,737 przypadków na 10 000 mieszkańców. Z powyższego opracowania wynika, że szacunkowa częstość występowania CF w Wielkiej Brytanii wynosi 1:2381, w Niemczech 1:3300, we Francji 1:4700, a w Polsce 1:5000. Zawarte w tej publikacji polskie dane na rok 2004 obejmowały 987 chorych, co dawało 0,256 przypadków na 10 000 mieszkańców. Liczba 1518 zarejestrowanych obecnie pacjentów pozwala na określenie aktualnej liczby chorych z CF w Polsce na 0,397 przypadków na 10 000 osób.

W krajach zachodnich, po wprowadzeniu badań przesiewowych noworodków, odnotowano obniżanie się liczby urodzeń dzieci z CF (75-77). Poza dostępnością badań prenatalnych i możliwością terminacji ciąży (m.in. w Australii) wpływ na to z pewnością mają decyzje rodziców o ograniczeniu liczby potomstwa po urodzeniu się dziecka z CF. Większość analiz dotyczących częstości występowania CF pochodzi z danych zgromadzonych w rejestrach, które nie zawierają informacji o wszystkich chorych z danego kraju lub część chorych pozostaje wciąż niezdiagnozowana. Mimo to, również w krajach nie objętych przesiewem noworodkowym, we wcześniejszych latach zauważono tendencję zniżkową w częstości urodzeń chorych dzieci (78, 79). Depuis i wsp. na podstawie danych z rejestru kanadyjskiego zaobserwowali 25% spadek na przestrzeni 12 lat (1988-2000) (78). Także z brytyjskiego rejestru pochodzą informacje o systematycznym obniżaniu się częstości urodzeń dzieci z CF w latach 1968-1995 (79).

W polskiej bazie chorych na mukowiscydozę dorośli stanowią jedynie około 1/3 populacji pacjentów (32,3%). W porównaniu z raportem z 2005r., gdzie stanowili oni 23% populacji (69), odsetek chorych dorosłych uległ znacznemu zwiększeniu. Podobne lub gorsze proporcje na niekorzyść pacjentów dorosłych ma wiele biedniejszych krajów Europy, np. dorośli stanowią 13% populacji chorych Macedonii (80). W publikacji z 1993r. analizującej dane epidemiologiczne amerykańskiego rejestru chorych na CF,

FitzSimmons przedstawiła m.in. zmiany w odsetku pacjentów powyżej 18 roku życia – w 1969r. stanowili oni 8% populacji chorych, podczas gdy w 1990r. już 33% (34). Rozkład wieku pacjentów w większości krajów rozwiniętych zbliża się obecnie do proporcji - 50% dorosłych i 50% dzieci. W Kanadzie dorośli pacjenci stanowili odpowiednio – w 1987r. – 31,3%, w 2002r. - 47,6%, w kolejnych latach odsetek uległ dalszemu zwiększeniu – do 58,8% w 2008r. (65). Opracowanie z 2010r. dotyczące rejestru australijskiego przedstawia zmiany w odsetku pacjentów dorosłych na przestrzeni 10 lat – w 1998r. stanowili oni 26,4% populacji, w 2008r. odsetek uległ niemalże podwojeniu (47,2%) (81). W USA pod koniec 2009r. dorośli stanowili ponad 47% populacji chorych (73). Raport z rejestru brytyjskiego z 2008r. zawiera dane o pacjentach do 19 roku życia (56,3% chorych) oraz po 20 roku życia (43,7%) (82). Zgodnie z danymi za rok 2007 - we Francji było 42,9% dorosłych pacjentów z CF (83), a w Irlandii odsetek ten stanowił 54% (84). Belgowie, podobnie jak Słowacy, mają w swoich rejestrach ponad 46% chorych dorosłych (85, 86). Odsetek dorosłych pacjentów w rejestrze niemieckim zwiększył się znacząco na przestrzeni ostatnich 9 lat – w 2000r. wynosił 35,5%, a pod koniec tego okresu już 50,6% (87).

W Polsce niewielu jest również zarejestrowanych żyjących pacjentów w wieku co najmniej 40 lat, stanowią oni mniej niż 1% populacji. We Francji pod koniec 2007r. takich pacjentów było 226, co stanowiło 4,4% tamtejszej populacji (83). W Wielkiej Brytanii w 2008r. odsetek ten był jeszcze większy - 412 chorych przekroczyło 40 rok życia, stanowili oni niemal 7% wszystkich żyjących pacjentów (82).

Z przedstawionych danych wynika, że średnia wieku pacjenta w Polsce wynosi niecałe 14 lat, a mediana wieku - 13 lat. Dane z 2005r. pokazują, że średnia wieku wynosiła wówczas 12,4 lat, a mediana 11,3 lat (69). Odnotowana zmiana może wynikać ze zwiększenia liczby chorych zarejestrowanych, choć z pewnością miały na to wpływ przede wszystkim inne czynniki (postępy w terapii, zwiększenie jej dostępności, świadomość pacjentów, itp.). Podobnie jak w przypadku odsetka chorych dorosłych – w większości krajów rozwiniętych średnia wieku osiąga na przełomie ostatnich lat większe wartości, choć istnieją też kraje o znacznie niższym średnim wieku – np. w Macedonii średni wiek pacjentów wynosi 10,9 lat (80). Mediana wieku w Wielkiej Brytanii w 2008r. wynosiła 18 lat (82), a w Kanadzie 19 lat (65). W 2007r. średnia wieku pacjentów francuskich wyniosła 16,8 lat, a mediana 15 lat (83). Podobnie było w Irlandii – pacjent średnio miał 18 lat, mediana wieku wynosiła 17 lat (84). Z danych rejestru australijskiego wynika, że średni wiek pacjentów w 1998r. wynosił 13,4 lat,

mediana wieku – 12,3 lat, 10 lat później powyższe wartości były znacząco większe, odpowiednio 18,7 i 17 lat (81). Podobna zmiana nastąpiła w strukturze wieku pacjentów niemieckich – w 2000r. średnia i mediana wieku wyniosły 15,6 i 14,2 lat, podczas gdy w 2009r. odpowiednio 19,6 i 18,3 lat (87).

Rozkład pacjentów pod względem płci jest podobny we wszystkich krajach, również w Polsce. Mężczyźni i chłopcy stanowią 51,3% polskiej populacji chorych. W większości krajów wśród pacjentów żyjących występuje niewielka dominacja płci męskiej. Płeć męska stanowi w Wielkiej Brytanii 53,2% (82), w Kanadzie 53,1% (65), w Niemczech 51,7% (87), w USA 51,8% (73), a w Irlandii 52% populacji (84). W wielu krajach występują także różnice w medianie wieku kobiet i mężczyzn. W Polsce różnica ta nie jest tak wyraźna jak w innych krajach (kobiety – 13 lat i 10 miesięcy, mężczyźni – 13 lat i 11 miesięcy). W Wielkiej Brytanii mediana wieku kobiet (17 lat) jest mniejsza niż mężczyzn (18 lat) (82). Podobnie jest we Francji, mediana wynosi odpowiednio 15 lat dla kobiet i 15,5 roku dla mężczyzn (83). W raporcie niemieckim różnica ta jest nawet wyraźniej zaznaczona – mediana wieku kobiet wynosi 17,9 lat, a mężczyzn 19 lat (87).

Niewiele jest publikacji polskich przedstawiających aspekty epidemiologiczne CF. W pracy Nowakowskiej i wsp. z 1999r. (88) średnia wieku rozpoznania dla 333 pacjentów pozostających pod opieką ośrodka warszawskiego wynosiła 42 miesiące. Spośród pacjentów zdiagnozowanych w latach 1993-1997 - 50% pacjentów miało postawione rozpoznanie do końca 1rż. Należy pamiętać, że jest to ośrodek pediatryczny i nie obejmuje bardzo późnych rozpoznań wśród dorosłych. Ograniczone możliwości techniczne polskiej bazy nie pozwalają aktualnie na wytyczenie z dokładnością do miesięcy mediany wieku w chwili diagnozy pacjentów. Można jedynie powiedzieć, że u połowy pacjentów chorobę – poza przesiewem noworodkowym – rozpoznano przed końcem 2 roku życia, średni wiek w chwili rozpoznania wynosił 4,08 lat. Gdyby włączyć do analizy pacjentów z przesiewu mediana rozpoznania obniży się do wieku 8 miesięcy. W porównaniu z państwami Europy Zachodniej – jak pokazują dane przytoczone poniżej - jest to wciąż niezbyt zadowalający wynik. Jednak wiele zmian w Polsce, które zaszły szczególnie w ostatnim XX-leciu, przyczyni się z pewnością do znacznie wcześniejszego rozpoznania choroby. W Niemczech, gdzie przesiew noworodkowy nie jest powszechny, mediana wieku w chwili rozpoznania w 2000r. wynosiła 1,4 roku, a w 2009r. - 1,1 roku (87). Jak istotny jest wiek rozpoznania choroby pokazuje m.in. publikacja Linnane i wsp. z 2008r. oceniająca funkcję płuc u niemowląt



zdiagnozowanych dzięki przesiewowi (89). W podsumowaniu autorzy stwierdzają, że optymalnym czasem dla interwencji terapeutycznych zmierzających do zachowania dobrej funkcji płuc jest pierwsze sześć miesięcy życia pacjenta.

Jak wspomniano we wstępie pracy, odkrycie nowozelandzkich naukowców w latach siedemdziesiątych XX wieku stworzyło możliwości opracowania noworodkowego testu przesiewowego w kierunku CF (36). W Polsce pilotażowy program przesiewu obejmujący 4 województwa realizowano od 1999r. (6), a od lipca 2009r. przesiewem objęty został obszar całego kraju. Grupa pacjentów z CF rozpoznana dzięki przesiewowi noworodkowemu nie jest jeszcze zbyt liczna (w rejestrze ok. 17% całej populacji). Można liczyć, że wraz ze wzrostem liczby pacjentów pochodzących z przesiewu noworodkowego, obniży się stopniowo średni wiek i mediana wieku rozpoznania choroby. W krajach, w których przesiew noworodkowy realizowany jest od wielu lat, średni wiek diagnozy jest dość niski i dąży się do jego dalszego obniżenia. McCormick i wsp., porównując w 2005r. dane z kilku rejestrów, przedstawił m.in. medianę wieku rozpoznań w Wielkiej Brytanii, USA, Francji i Australii (90). Wyniosły one w 2001r. odpowiednio w miesiącach: 4, 6, 4 i 1,8. Średni wiek rozpoznania CF w rejestrze francuskim w 2007r. to 36 miesięcy, mediana wieku wyniosła 2 miesiące (83). W raporcie brytyjskim z 2008r. połowa zarejestrowanych przypadków choroby rozpoznana została do końca 4 miesiąca życia (82). W Australii mediana wieku w chwili diagnozy była najniższa - 1,5 miesiąca, u 89% pacjentów rozpoznanie postawiono do końca 1 rż (81). Zgodnie z danymi z końca 2008r. w Kanadzie u 45% chorych rozpoznanie CF postawiono do 6 miesiąca życia, a do końca 2-go roku życia diagnoza znana była w sumie u 73% pacjentów (65). Z raportu amerykańskiego z 2009r. wynika natomiast, że mediana wieku w momencie rozpoznania choroby wyniosła 5 miesięcy, połowę rozpoznań postawiono dzięki przesiewowi noworodkowemu (73).

Po wprowadzeniu przesiewu noworodkowego pojawiło się wiele prac oceniających jego wpływ na parametry kliniczne pacjentów i związane z nimi rokowanie przeżycia. Część autorów dokumentuje osiągnięcie lepszych parametrów wydolności przez osoby zdiagnozowane dzięki przesiewowi (91-95), podczas gdy inne prace nie potwierdziły tych korzyści (96-99). Istnieje również wiele opracowań, które oceniają inne korzyści płynące z przesiewu noworodkowego (98, 100). Sims i wsp. porównali parametry kliniczne trzech kohort pacjentów (I – rozpoznani przez przesiew, II – rozpoznani do 2 m-ca życia i III – rozpoznani po 2 m-cu życia) (100). Wśród

pacjentów zdiagnozowanych w przesiewie noworodkowym odnotowano większe wskaźniki Z-score dla wysokości ciała, wymagali oni mniej agresywnej terapii i osiągnęli wyższą punktację w klinicznej ocenie w skali Schwachmana i Kulczyckiego w porównaniu z później rozpoznanymi (po 2 m-cu życia) ich rówieśnikami. I chociaż nie odnotowano istotnych różnic w uzyskanych ocenach funkcji płuc, to zwrócono uwagę, że z przesiewu najczęściej korzystają pacjenci, którzy przy braku tej opcji diagnostycznej nie zostaliby zdiagnozowani lub diagnoza byłaby późna (100).

Swojego rodzaju casus stanowi Irlandia. Chociaż częstość występowania CF jest tam największa w Europie – wynosi 1:1353, jak dotąd nie wprowadzono przesiewu noworodkowego, być może z przyczyn ekonomicznych (101). W raporcie z 2007r. Irlandczycy nie podają mediany ani średniego wieku pacjentów w chwili diagnozy, wyliczają jedynie średni wiek w chwili rozpoznania z podziałem na konkretne objawy kliniczne (84). I tak pacjenci z objawami jedynie płucnymi diagnozowani są średnio w wieku 16,3 m-cy, z objawami wyłącznie z przewodu pokarmowego – w wieku 5,8 m-cy, a z objawami wynikającymi z patologii obydwu układów – w wieku 7 m-cy.

Jak dotąd nie podsumowywano statystyk związanych ze śmiertelnością pacjentów z CF w Polsce. Na podstawie dostępnych aktualnie danych 78 nieżyjących chorych, średni wiek zgonu pacjentów określono na 20 lat i 11 miesięcy, a medianę na 21 lat. Nie jest możliwe obiektywne porównanie osiągniętych wyników z danymi z przeszłości, z pewnością jednak uzyskano znaczącą poprawę. Na przestrzeni ostatnich lat wiele opracowań poświęconych było zagadnieniu stopniowego odsuwania się w czasie momentu śmierci chorego na CF (102-105). W 2000r. w *Chest* ukazał się artykuł przedstawiający medianę wieku śmierci pacjentów z kilkunastu krajów świata w latach 1974-78 oraz 1980-94 (105). W tej międzynarodowej analizie mediana wieku zgonu wzrosła z 8 lat w 1974r. do 21 lat w 1994r. W jednym z artykułów włoskich autorów mediana wieku zgonu w latach 1988-1990 wynosiła 14 lat, podczas gdy w latach 1994-1997 już 19 lat (103). Zmianę mediany wieku śmierci przedstawia także podsumowanie danych z rejestru włoskiego z okresu 1988-2000, wzrosła ona z 14 do 22 lat. (106). Podobnie, istotne zmiany zarejestrowano w bazie australijskiej – mediana wieku zgonu wzrosła z 18,5 lat w 1998r. do 30,3 lat w 2008r. (81). Autorzy niemieccy w podsumowaniu danych z lat 1995-2005 odnotowali wzrost wartości mediany wieku zgonu z 18,5 do 23,7 lat (107). Z ostatniego raportu niemieckiego wynika, że pod koniec 2009r. wyniosła ona 26,2 lat (87). Dodatkowo, w raporcie niemieckim podano odsetek zmarłych pacjentów w wieku poniżej 18 lat, w latach 1995-2009 zmniejszył się

on znacząco – z 41,9% w 1995r. do 2,7% w 2009r. (87). W raporcie z rejestru francuskiego z 2007r. średnia wieku zgonu pacjentów wyniosła 27 lat, mediana – 25,5 lat (83). Koordynatorzy rejestru słowackiego podają średni wiek zgonu swoich pacjentów w latach 1974-1980 na 3,4 lata, a w latach 2000-2006 – na 16,3 lat (86).

Dane z większości rejestrów działających od wielu lat pozwalają na szacowanie wieku przeżycia chorych na CF. W Polsce systematyczna obserwacja danej kohorty pacjentów będzie możliwa w przyszłości m.in. dzięki wprowadzeniu powszechnych badań przesiewowych. Z polskich publikacji poruszających kwestię szacowania przeżycia pacjentów z CF należy wymienić wcześniej wspomnianą pracę Nowakowskiej i wsp. z 1999r. (88). Analiza dotyczyła 333 pacjentów pozostających pod opieką ośrodka warszawskiego w dwóch okresach: 1966-1992 oraz 1993-1997. W tym czasie zmarło 71 chorych, pod dalszą opieką pozostało ponad 250 chorych. Współczynnik śmiertelności wyniósł odpowiednio: 25,9% w pierwszym okresie, 4,9% w drugim okresie, a w 1997r. osiągnął 1,57%. Określono prawdopodobieństwo dożycia przez pacjentów do 20 roku życia – dla pierwszego okresu wynosiło ono 55%, podczas gdy dla drugiego już 93%. Obliczono również, że dla pacjentów leczonych w latach 1993-1997, prawdopodobieństwo osiągnięcia wieku 25 lat wynosiło 87%.

Wspomniana wcześniej FitzSimmons jest autorką jednego z pierwszych raportów wskazujących na zwiększenie wieku przeżycia chorych na CF (34). W analizie dotyczącej okresu 1969-1990, mediana przeżycia pacjentów w Stanach Zjednoczonych wzrosła z 14 do 28 lat. Dane pochodzące z rejestru amerykańskiego z 2009r. wyznaczają medianę czasu przeżycia na 35,9 lat (73). W pracy Bellis i wsp. wykazano wydłużenie wieku przeżycia we Francji w latach 1994-1996 oraz 2001-2003 (104). Wartości mediany przeżycia wynosiły odpowiednio – 28,1 oraz 36,4 lat. W Kanadzie już w latach 1998-2002 mediana wieku przeżycia pacjentów wynosiła 37 lat (65), a w Niemczech w okresie 1995-2005 – 37,4 lat (107). Z danych raportu brytyjskiego wynika, że mediana przeżycia pacjentów w 2007r. wynosiła 35,2 lat, a w roku 2008 już 38,8 lat (82).

Z artykułu FitzSimmons pochodzą również jedne z pierwszych obserwacji dotyczące różnic w rokowaniu czasu przeżycia mężczyzn i kobiet (34). Dla kobiet mediana przeżycia wynosiła pod koniec analizowanego okresu 25 lat, dla mężczyzn 30 lat. W późniejszej analizie danych rejestru amerykańskiego z lat 1988-1992 Rosenfeld i wsp. odnotowali, że wartość mediany wieku śmierci kobiet była o ponad 3 lata niższa niż mężczyzn (108). Podobne różnice zaobserwowano w Kanadzie (109), Włoszech

(103) i Wielkiej Brytanii (62). Z kolei w pracy Kulich i wsp. z 2003r. (110) zauważono różnicę w czasie przeżycia kobiet w porównaniu z mężczyznami tylko dla grupy wiekowej od 2 do 20 roku życia, po tym okresie nie uwidaczniając rozbieżności. Liczebność populacji zmarłych chorych zarejestrowanych w polskiej bazie CF jest niewystarczająca do obiektywnego wnioskowania o różnicy w czasie przeżycia mężczyzn i kobiet. O rozbieżnościach w przebiegu klinicznym choroby i rokowaniu co do czasu przeżycia pacjentów różnej płci (ang.: „gender gap”) wypowiedało się wielu autorów, próbując określić czynniki odpowiedzialne za tę dysproporcję (108, 110-112). Analizując dane rejestru amerykańskiego z lat 1991-1995 Zemel i wsp. wykazali szybsze pogarszanie się wskaźników antropometrycznych (masa ciała i wzrost) wśród dziewcząt niż wśród chłopców, co wiązało się również z gorszą wydolnością płuc (113). Milla i wsp. wskazali na cukrzycę jako na jeden z istotnych czynników pogarszających rokowanie wśród kobiet z CF (114). Chociaż w pracach tych brano pod uwagę wiele różnych zmiennych, m.in. stan odżywienia, funkcję płuc, status mikrobiologiczny, wydolność trzustki, nie ustalono jak dotąd przyczyny tych odmienności. W ostatnich latach pojawiają się również doniesienia z dużych badań kohortowych niepotwierdzające istnienia rozbieżności w przebiegu klinicznym choroby wśród mężczyzn i kobiet. Verma i wsp. po zanalizowaniu szeregu danych klinicznych populacji chorych z jednego londyńskiego ośrodka zwrócili uwagę, że pojawienie się nowych agresywnych metod leczenia zatarło międzypłciowe różnice w wydolności płuc (115). Podobnie w pracy Olesen i wsp. – w dużej grupie skandynawskich pacjentów z niewydolną trzustką - nie zanotowano istotnych różnic między kobietami i mężczyznami w zakresie takich czynników prognostycznych jak stan odżywienia i funkcja płuc (116).

1440 polskich pacjentów z CF leczonych jest w 23 ośrodkach, 10 z nich opiekuje się więcej niż 50 pacjentami. Istnieje grupa pacjentów, którzy w ciągu roku konsultują się w więcej niż jednym ośrodku. Najliczniejszym przykładem są chorzy hospitalizowani w ośrodku rabczańskim – duża ich część jest zarejestrowana w bazie w innym ośrodku. W Niemczech 7978 pacjentów leczonych jest w 82 ośrodkach, 36 z nich ma pod opieką więcej niż 50 pacjentów (87). W Kanadzie 3343 pacjentami opiekują się zespoły z 36 centrów medycznych (65), a we Francji 5140 pacjentów pozostaje pod opieką 67 ośrodków (83). Rejestr brytyjski skupia w sumie 38 ośrodków z Anglii, Szkocji, Walii i Irlandii Północnej, które mają pod swoją opieką 8513 pacjentów (82).

Z danych o zameldowaniu zarejestrowanych polskich pacjentów wynika, że najwięcej z nich mieszka w województwach: mazowieckim, śląskim i wielkopolskim. Ze względu jednak na różną gęstość zaludnienia w poszczególnych województwach, współczynnik określający liczbę chorych przypadających na 100 tys. mieszkańców jest największy na Podkarpaciu. We wspomnianym wcześniej niepublikowanym raporcie z 2005r. analizowane współczynniki były prawie 2-krotnie mniejsze (69). Średnia dla Polski wyniosła wówczas 2,56.

Profil objawów klinicznych towarzyszących rozpoznaniom CF u pacjentów w Polsce nie różni się istotnie od danych z innych regionów świata. W chwili rozpoznania prawie  $\frac{3}{4}$  pacjentów (73%) prezentowało infekcje oskrzelowo-płucne, ponad 34% chorych było niedożywionych, a u prawie 11% w okresie okołoporodowym wykryto niedrożność smółkową. Już w 1949r. Dorothy Andersen opisując przypadki autopsyjne dzieci z CF, zwracała uwagę na trzy główne grupy objawów – związane z nieprawidłowością w zakresie układu oddechowego, niedożywieniem i patologią ze strony jelit (117). W krajach objętych programem badań przesiewowych odsetek pacjentów z objawami choroby oskrzelowo-płucnej w chwili rozpoznania jest mniejszy. Zgodnie z danymi rejestru brytyjskiego z 2002r. niedożywienie wystąpiło u 35,8% pacjentów, infekcje dolnych dróg oddechowych - 34,6%, tłuszczowe stolce - 29%, a z niedrożnością smółkową urodziło się 13,2% dzieci, u których następnie zdiagnozowano CF (32). Z rejestru francuskiego wynika, że u 34,6% pacjentów w chwili rozpoznania występowały objawy z układu oddechowego, 19,6% miało objawy niedożywienia, a u 11,4% wystąpiła niedrożność smółkowa (83). Trzy czwarte przypadków CF z bazy australijskiej rozpoznano dzięki przesiewowi noworodkowemu, 18% miało niedrożność smółkową, a po 7% prezentowało objawy z układu oddechowego i pokarmowego (81). Trudno się spodziewać, że wśród objawów klinicznych towarzyszących rozpoznaniu nie będą dominować te dotyczące układu oddechowego. Uważa się, że znaczna część niemowląt już w momencie diagnozy w przesiewie ma aktywne zmiany zapalne w płucach, pomimo braku widocznych objawów klinicznych (118, 119). Sły i wsp. przedstawili w 2009r. ocenę układu oddechowego niemowląt rozpoznanych dzięki przesiewowi (118). U 30% dzieci wykazano zwiększoną aktywność neutrofilów w popłuczynach pęcherzykowo-oskrzelowych, u 20% obecność zakażenia bakteryjnego w układzie oddechowym, a u 80% strukturalne zmiany w płucach w obrazach HRCT w 3 miesiącu życia.

Polskie dane dotyczące występowania niedrożności smółkowej w CF są podobne do statystyk pochodzących z krajów zachodnich. Raport niemiecki z 2006r. dokumentuje nieco mniejszy odsetek meconium ileus wśród noworozpoznanych pacjentów - 8,6% (120). Raporty innych państw podają odsetek przypadków niedrożności smółkowej wśród wszystkich pacjentów. W raporcie francuskim z 2007r. wyniósł on 11,4% (83). Raport australijski donosi o 351 pacjentach z niedrożnością smółkową, co stanowi 13,4% populacji (81). W bazie irlandzkiej wśród 735 pacjentów z CF u 18% stwierdzono niedrożność smółkową (84). Autorzy podręcznika z Uniwersytetu w Leeds podają, że odsetek pacjentów z niedrożnością smółkową przy urodzeniu wynosi nawet 15-20% (121). Badania pokazują, że rokowanie osób z CF przechodzących we wczesnym niemowlęctwie poważne zabiegi operacyjne z powodu niedrożności smółkowej, nie różni się znacząco od osób bez takiego obciążenia w wywiadzie (122, 123).

W efekcie zmian zachodzących w polskim rejestrze w ostatnich latach, funkcję zewnątrzwydzielniczą trzustki przedstawia się obecnie w karcie rejestracyjnej - a więc w momencie rozpoznania - oraz każdorazowo przy kolejnej ocenie klinicznej pacjenta. W poprzedniej wersji taka informacja była odnotowywana dla momentu wprowadzania pacjenta do bazy, a więc dotyczyła tylko określonego czasu. Dane te – z poprzedniej wersji - przeniesione zostały automatycznie jako „zewnątrzwydzielnicza wydolność trzustki w chwili rozpoznania”. Odsetek uzyskanych w ten sposób danych o pacjentach z wydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki w chwili rozpoznania wynosi 24,2%, a w dokonanej ocenie klinicznej – 20,4%. Generalnie odsetek osób z niewydolną trzustką w wykonanych dotychczas największych badaniach był większy i wynosił ok. 85% (59). Durno i wsp. sugerowali nawet, że jest on nieco większy – 87% (124). Uzyskany w obecnej pracy tak wysoki odsetek osób z wydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki w chwili rozpoznania w polskiej populacji można tłumaczyć nie tylko wykrywaniem łagodniejszych postaci, ale także brakiem dostępności we wcześniejszych latach do obiektywnych badań laboratoryjnych. W obecnym kształcie rejestru informacja na temat wydolności trzustki pojawia się także przy każdej ocenie klinicznej, stąd analiza danych w przyszłości może skutecznie zweryfikować te wyniki.

Uważa się, że mutacje odpowiedzialne za CF pochodzą z okresu ery paleolitycznej, sprzed 50 tys. lat (125). Do najstarszych historycznie mutacji należą: G542X przypisywana starożytnym Fenicjanom, N1303K związana z populacjami Morza Śródziemnego oraz G551D związana ze starożytnymi plemionami Celtów (126,

127). Od chwili odkrycia podłoża defektu genetycznego w CF - od 1989r. - opisano ponad 1800 mutacji (13). Najczęstszą z nich jest mutacja F508del wchodząca w skład – jak podaje Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium - prawie 2/3 genotypów wszystkich chorych (13). W izolowanych populacjach CF na skutek tzw. „efektu założyciela”, częstość niektórych mutacji jest większa niż przeciętnie, jak np. w kanadyjskiej populacji Hutterite, dla której charakterystyczna jest mutacja M1101K (128). W przeglądowej pracy Bobadilla i wsp. z 2002r. porównującej występowanie CF w poszczególnych krajach, Polskę zaklasyfikowano – obok innych krajów północy i wschodu Europy – do grupy o znacznej homogenności w zakresie mutacji genu *CFTR* (129). Wyliczono, że w krajach tych średnio 10 mutacji odpowiada za 78,9% wszystkich genotypów. Przeciwnieństwem są państwa Europy południowej takie jak Turcja, Bułgaria, Grecja czy Hiszpania, w populacjach których 84% alleli pokrywa panel aż 25 mutacji. Kraje te z racji położenia posłużyły jako wrota dla migracji ludności z Afryki i Bliskiego Wschodu, stąd też ich większa heterogenność molekularna. Podobnie Stany Zjednoczone Ameryki Północnej, ze względu na znaczną różnorodność rasową i demograficzną populacji, muszą uwzględniać w panelu badań genetycznych szerokie spektrum mutacji (130).

W Polsce, wykorzystywany obecnie w przesiewie noworodkowym w kierunku CF panel badań molekularnych umożliwia identyfikację ponad 500 znanych mutacji (30). Diagnostyka molekularna CF prowadzona jest w Polsce od 1991r. w Zakładzie Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu oraz w Zakładzie Genetyki Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie. Prezentowane dane rejestrowe wykazują, że badanie molekularne przeprowadzono u ponad 90% zarejestrowanych pacjentów, u 73,7% wykryto przynajmniej jedną mutację. 22 mutacje wystąpiły w więcej niż jednym allelu, a kolejne 25 pojawiły się jednokrotnie. Znamienne jest, że ostatecznego – w sensie molekularnym – potwierdzenia CF dokonano u 64,1% chorych. Istnieje również duża grupa pacjentów, u których nie znaleziono żadnej mutacji w genie *CFTR* (ponad 16% wśród 1379 przebadanych). Generalnie odsetek nieznanymi mutacji w Polsce w ogóle jest dość wysoki i wynosi ok. 26% wszystkich alleli. Dla porównania, w pracy Witta i wsp. z 1997r. odsetek wykrytych mutacji w populacji polskiej wyniósł 66,9%, 11 mutacji stwierdzono w więcej niż jednym allelu (131). W 1998r. Pogorzelski i wsp. udokumentowali, że w tamtym czasie w rejestrze mukowiscydozy jedynie 64% pacjentów miało wykonane badania genetyczne, ale zidentyfikowano podobny odsetek przynajmniej jednej mutacji we wszystkich allelach (71,4%) (132). Molekularnego

potwierdzenia CF dokonano u 56,3% badanych pacjentów, a odsetek alleli z nieokreślonymi mutacjami w ogóle kształtował się podobnie – wynosił 28,6%. Ze względu na różną liczbę mutacji w panelu badań, nie jest możliwe porównanie otrzymanych wartości z danymi z innych rejestrów na świecie. Z pewnością polska populacja chorych na CF jest bardziej heterogenna molekularnie niż dotychczas sądzono.

Najczęstsza mutacja w Polsce – F508del wystąpiła łącznie na 1555 allelach u 1028 chorych, co odpowiada ogółem 56,3% alleli. Spośród pacjentów z tą mutacją połowa to homozygoty F508del/F508del, a genotyp obejmujący F508del i znaną lub nieznaną mutację wystąpił u 48,7% chorych. Dane dotyczące występowania mutacji F508del w Polsce przedstawiano już wcześniej (131-133). Bal i wsp. w publikacji z 1991r. w *Human genetics* określili jej częstość u 84 polskich pacjentów – wyniosła ona 47,2% (133). W pracy Witta i wsp., częstość jej występowania w grupie 617 chorych była większa - 53,9% (131). W opracowaniu Pogorzelskiego była natomiast porównywalna jak w obecnej pracy i wyniosła 56,4% (132). Bobadilla i wsp. we wspomnianej wcześniej pracy z 2002r. sytuuje Polskę wśród państw o relatywnie wysokiej częstości występowania F508del (129). W grupie tej znajdują się również takie kraje jak Niemcy (71,8%), Białoruś (61,2%), Czechy (70%) i Belgia (75,1%). Bardziej współczesne dane z rejestrów innych państw europejskich wykazują większe niż dane polskie wartości w zakresie częstości występowania głównej mutacji. W rejestrze francuskim 43,1% pacjentów było homozygotami F508del, a 36% miało genotyp F508del/inna znana mutacja (83). W Wielkiej Brytanii – spośród 5701 pacjentów – 54,3% było homozygotami F508del, ogółem mutacja ta wystąpiła na 92% badanych alleli (82). Z danych rejestru irlandzkiego wynika, że homozygoty F508del stanowią 64% badanej populacji, a przynajmniej jedna taka mutacja dotyczyła 94% pacjentów (84). Podobnie w Australii – 94% populacji miało przynajmniej jedną mutację F508del i 51,4% było homozygotami pod względem tego defektu molekularnego (81). Wśród przebadanych 3084 chorych z Kanady – u 49,2% wykryto genotyp F508del/F508del, u dalszych 39,1% mutacja F508del wystąpiła jeden raz (65). Raport niemiecki z 2009r. weryfikuje nieznacznie przedstawiony w pracy Bobadilla i wsp. (129) odsetek mutacji F508del – wystąpiła ona w sumie w 65,7% alleli, 46,9% pacjentów było homozygotami (87).

Kolejną pod względem częstości wśród znanych mutacji w populacji polskich chorych jest 3849+10kbC>T – wystąpiła u niespełna 3% pacjentów. W pracy Bala i



wsp. z 1995r. w panelu badania molekularnego, jakim poddawani byli pacjenci zarejestrowani w Poradni Genetycznej Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie, nie było jeszcze w ogóle tej mutacji (134). Natomiast badacze z ośrodka poznańskiego odnotowali częstość 1,9%, jednocześnie wynik ten uplasował mutację 3849+10kbC>T na czwartym co do częstości miejscu w populacji polskich chorych (131). W opublikowanej rok później pracy Pogorzelskiego, częstość ta wyniosła już 3,82% (132). Mutacja 3849+10kbC>T nie jest charakterystyczna dla obszaru Europy, poza Polską znaczny jej odsetek występuje w populacji Żydów Aszkenazyjskich (6%) oraz wśród latynoskich mieszkańców USA (129). Potwierdzają to również dane statystyczne rejestrów państw, których ostatnie raporty przedstawiono powyżej. W Wielkiej Brytanii mutacja 3849+10kbC>T pojawia się na 0,6% alleli (82), w Niemczech – 0,7% (87), a wśród najczęstszych mutacji Irlandii, Francji, Australii czy Kanady w ogóle jej nie przedstawiono (65, 81, 83, 84). Morral i wsp. określili ten trend raczej jako mutację nawracającą, a nie następstwo bezpośredniego efektu założyciela (125). Ciekawym jest, że chociaż historycznie głównym źródłem materiału genetycznego latynoskiego Nowego Świata była Hiszpania, to w hiszpańskim panelu mutacji defekt 3849+10kbC>T nie ma wyraźnego udziału. Stąd spekulacje, że w populacji amerykańskiej za występowanie tej mutacji odpowiedzialna jest miejscowa ludność autochtoniczna (129).

Kolejna pod względem częstości (1,84%) znana mutacja w polskiej populacji chorych to N1303K. Mutacja ta odkryta została w 1991r., rok później ukazała się praca Osborne i wsp. oceniająca częstość występowania i charakterystykę kliniczną chorych z tym defektem molekularnym (135). Po zebraniu danych z laboratoriów Europy i Stanów Zjednoczonych Ameryki oszacowano częstość N1303K na 1,5% wszystkich alleli. Podkreślono jednocześnie, że jej występowanie różni się znacznie w zależności od pochodzenia etnicznego i położenia geograficznego – mutacja N1303K jest bardziej charakterystyczna dla południowej niż północnej Europy. Jednocześnie zaklasyfikowano N1303K jako mutację ciężką, a więc odpowiedzialną za wczesną niewydolność zewnątrzwydzielniczą trzustki, ale wpływającą zmiennie na stan układu oddechowego. Podobne wnioski co do zróżnicowania geograficznego przedstawił w swoim opracowaniu Bobadilla – za źródło tej mutacji uznał on obszary Morza Śródziemnego (129). W pracy hiszpańskich badaczy częstość mutacji N1303K w populacji pięciu krajów południa Europy (Albania, Włochy, Hiszpania, Jugosławia, Grecja) wyniosła 3,24% (136). We wspomnianych już pracach polskich badaczy –

uzyskano podobne wyniki częstości występowania tej mutacji jak w obecnym opracowaniu – u Witta wyniosła ona 1,78%, u Pogorzelskiego 1,9% (131, 132). Z nieco mniejszą częstością (1,2%) pojawiła się ta mutacja w populacji brytyjskiej (82), a w raporcie amerykańskim z 2009r. wystąpiła wśród 7 najczęstszych mutacji tamtejszej populacji chorych (73). Na Słowacji mutacja ta pojawiła się z prawie 3% częstością (137), a u Niemców – u 1,7% pacjentów (87).

Mutacja G542X – powszechna przede wszystkim w regionie śródziemnomorskim Europy i Afryki – jest czwartą w kolejności najczęstszą znaną mutacją w populacji polskich chorych na CF (1,52% alleli). We wcześniejszych polskich opracowaniach – u Witta i wsp. oraz Pogorzelskiego i wsp. - wystąpiła ona jednak z prawie dwukrotnie większą częstością (odpowiednio: 2,76% i 2,69%) (131, 132). W opracowaniu Witta i wsp. była to druga pod względem częstości znana mutacja, a u Pogorzelskiego i wsp. – trzecia. G542X – nonsensowna mutacja w egzonie 11 genu *CFTR* - jest drugą co do częstości mutacją w Hiszpanii, występuje w 8% wszystkich alleli chorych na CF (138). Równie częsta jest w krajach północnej Afryki (129). Na skutek migracji ludności z regionów Morza Śródziemnego w głąb kontynentu znajduje się również w panelu mutacji takich krajów jak Węgry, Austria czy Słowacja (129, 137). W populacji niemieckich chorych wystąpiła z częstością 1,6% (87). Wpływy te można też odnaleźć poza Europą - G542X występuje u pacjentów z USA i Australii (73, 81).

Kolejna pod względem częstości mutacja - *CFTR*dele2,3(21kb) pojawiła się w polskim rejestrze ogółem na 40 allelach. W 2000r. Aznarez i wsp. opisali identyfikację tej mutacji w polskiej populacji chorych, jednak podali prawie dwukrotnie większą częstość jej występowania (2,6%) (139). W publikacji Dörk i wsp. powyższa delecja została zaklasyfikowana do grupy mutacji ciężkich i powiązana z niewydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki oraz wczesnym wiekiem pacjentów w chwili diagnozy (140). Jednocześnie zwrócono uwagę na słowiańskie pochodzenie tej mutacji – wystąpiła w panelu mutacji Czech (6,4%), Rosji (5,2%), Białorusi (3,3%), Słowenii (1,5%) i Słowacji (1,1%). W Polsce częstość występowania *CFTR*dele2,3(21kb) określono podobnie jak w obecnej pracy (1,5%). W ostatnich dostępnych raportach z rejestrów innych krajów, m.in. z USA, Kanady, Francji, Wielkiej Brytanii czy Irlandii nie wymienia się w ogóle tej mutacji jako istotnie częstej, co potwierdza jej słowiańskie pochodzenie. Wśród fińskich chorych na CF mutacja *CFTR*dele2,3(21kb) występuje z

bardzo wysoką częstością (5,9%) (141). Badacze stawiają hipotezę, że spowodowane to być może wpływami ze wschodniej i centralnej części Europy.

Podsumowując analizy dotyczące częstości występowania mutacji w Polsce należy podkreślić, że – poza G542X – wartości uzyskane na podstawie analizy rejestru nie różnią się zbyt od wcześniejszych doniesień. Dodatkowo, na podkreślenie zasługuje fakt, że ponieważ wciąż wykrywane są nowe defekty molekularne genu *CFTR*, profil znanych mutacji u chorych na CF w Polsce ulega i nadal może podlegać zmianom.

Analiza badań molekularnych przedstawionych wcześniej pacjentów z wydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki w chwili rozpoznania choroby wykazała, że większość tych mutacji należy do grupy I-III. Wg Kristidisa i wsp. mutacje z tej grupy implikują niewydolność trzustki, a obecność choć jednej mutacji z klasy IV-V z reguły jest wystarczająca do zachowania wydolności tego narządu (142). Uzyskane wyniki pozostają w zgodzie z wcześniejszym doniesieniem Walkowiaka i wsp. – w polskiej populacji chorych udokumentowano odstępstwa od tej reguły (23). Obecna analiza pokazała również, że u ponad 11% polskich homozygot F508del występowała wydolność zewnątrzwydzielniczą trzustki w chwili rozpoznania. Chociaż istnieją doniesienia o utracie funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki u pacjentów początkowo wydolnych (143), to wydaje się, że nieco mniejszy odsetek pacjentów homozygotycznych F508del powinien mieć wydolność zewnątrzwydzielniczą tego narządu (144, 145). Wynik z polskiego rejestru może być również konsekwencją stosowania różnych metod oceny funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki. Obecnie najczęstszym kryterium rozpoznania zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki jest wystąpienie biegunki tłuszczowej (23). Autorzy sugerują, że na wystąpienie tłuszczowych stolców ma wpływ wiele czynników, m.in. spożycie tłuszczów, upośledzenie perystaltyki jelit czy zmniejszona sekrecja dwuwęglanów w jelicie cienkim. Jak przedstawiono we wstępie tej pracy, do badań obiektywnie oceniających funkcję trzustki należy 72-godzinna zbiórka stolca i pomiar stężenia elastazy-1 w próbce kału. Obecnie badania te prowadzone są u pacjentów z CF w Polsce na szerszą skalę, jednak wcześniej ocenie funkcji trzustki mogły niekiedy służyć jedynie dane z wywiadu. Stąd być może na przedstawiony w rejestrze wynik funkcji trzustki wśród homozygot F508del wpłynąć mogła subiektywna ocena lekarzy. Ze wspomnianych powyżej powodów większy powinien być również odsetek pacjentów z niewydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki wśród homozygot F508del pochodzących z przesiewu

noworodkowego. Na to także mógł wpłynąć brak pełności obiektywnych badań laboratoryjnych. Jednakże, w tym przypadku większe znaczenie wydaje się mieć wczesny moment oceny.

Polski rejestr chorych na mukowiscydozę podlegał w ostatnich latach licznym przemianom zmierzającym do ograniczenia wpisywanych informacji do niezbędnego klinicznie minimum. Dzięki temu z każdym rokiem kompletność rejestru powinna ulegać poprawie. Aktualnie przynajmniej jedną ocenę kliniczną w roku posiada w rejestrze tylko ok. 25% pacjentów. Nie pozwala to na stworzenie adekwatnej charakterystyki klinicznej pacjentów w danym roku kalendarzowym. Biorąc pod uwagę skumulowany okres 2007-2010, ocenę kliniczną uzyskano dla ok. 60% chorych.

U 80% spośród 626 pacjentów stwierdzono niewydolność zewnątrzwydzielniczą trzustki w momencie oceny. Jak było do przewidzenia - jest to nieznacznie większy odsetek niż we wspomnianych wyżej analizach dotyczących funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki w chwili rozpoznania. Wcześniej opisana sytuacja związana z brakiem dostępności do obiektywnych badań oceniających stopień uszkodzenia trzustki przemawia za koniecznością weryfikacji dotychczas otrzymanych wyników w przyszłości. Być może analiza większej liczby danych w przyszłości zmieni ten odsetek. Raporty z rejestrów innych państw rzadko podają informacje o funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki. Jedyne dostępne obecnie dane dla rejestru australijskiego z 2008r. określają 82% pacjentów z mukowiscydozą jako osoby niewydolne trzustkowo (81), w 2007r. we Francji odsetek ten wyniósł 74,8% (83). Z pracy izraelskich badaczy pochodzą dane o jeszcze mniejszym odsetku osób niewydolnych trzustkowo – 72,5% pacjentów (146).

Kolejnym elementem każdorazowej oceny klinicznej pacjenta w rejestrze jest badanie spirometryczne. Jednymi z ostatnich zmian w bazie było wprowadzenie automatycznych obliczeń procentowych wartości należnych wskaźnika FEV1. Niewielka liczba uzyskanych danych (dla 113 chorych) nie pozwala na poddanie ich adekwatnej analizie. Wskaźnik FEV1% jest powszechnie stosowany w innych rejestrach do oceny wydolności płuc pacjentów powyżej szóstego roku życia. W raporcie francuskim z 2007r. udokumentowano, że u 62% pacjentów poniżej 18r. FEV1 wynosiło powyżej 80%, a jedynie nieco ponad ¼ dorosłych miała FEV1 poniżej 40% (83). Kanadyjczycy podali jedynie średnią wartość procentową FEV1 należnego dla całej populacji – w 1988r. wynosiła ona 70,9%, podczas gdy 10 lat później – już 72,1% (65). Podobnie wykazują dane amerykańskie – na podstawie raportu z 2009r.

wartość ta wyniosła 76,3% (73). Z kolei Brytyjczycy w swoim raporcie podają medianę należnego FEV1% dla pacjentów powyżej 8rż. – w 2008r. było to 73,2% (82). Ocena funkcji płuc w CF jest jednym z najbardziej istotnych składowych właściwego postępowaniu diagnostycznego i terapeutycznego, stąd uaktualnianie tych danych ma znaczenie kluczowe w codziennej pracy z chorym.

Jak wspomniano we wstępie pracy – zmiany w układzie oddechowym w przebiegu CF sprzyjają kolonizacji bakteryjnej. Jako jedne z pierwszych w życiu pacjenta pojawiają się *Staphylococcus aureus* i *Haemophilus influenzae*, podczas gdy w okresie późniejszym dominuje *Pseudomonas aeruginosa* i inne gram-ujemne patogeny (147-149). W pracy polskich badaczy analizującej występowanie poszczególnych drobnoustrojów w badaniach mikrobiologicznych dzieci leczonych w latach 1999-2001 w Instytucie Matki i Dziecka przedstawiono, że *Staphylococcus aureus* wykryto u 48% z nich, *Haemophilus influenzae* u 17%, a *Pseudomonas aeruginosa* u 13% (150). Analiza danych rejestru amerykańskiego z 2000r. pokazuje jak wcześnie dochodzi do zakażenia drobnoustrojami (148). Wśród 1000 dzieci poniżej 2 roku życia u 19% stwierdzono występowanie *Haemophilus influenzae*, u 42% *Staphylococcus aureus*, a 29% było już skolonizowanych *Pseudomonas aeruginosa* w tak młodym wieku. Dlatego tak istotne jest jak najwcześniejsze wykonywanie posiewów płwociny lub wymazu z gardła. Przemawiają za tym również wspomniane wyżej doniesienia o obecności strukturalnych zmian w układzie oddechowym nawet u bezobjawowych niemowląt zdiagnozowanych w przesiewie noworodkowym (118, 119). Kolejnym - chyba najważniejszym - argumentem są liczne prace dokumentujące gorsze rokowanie u pacjentów przewlekłe zakażonych drobnoustrojami, w szczególności *Pseudomonas aeruginosa* (26, 151, 152).

Aktualne dane polskie dotyczące kolonizacji poszczególnymi bakteriami nie są dość precyzyjne. Ogółem w okresie 2007-2010 ok. 3/4 spośród 780 pacjentów miało jakiegokolwiek zakażenie bakteryjne. W połowie przypadków było to związane z obecnością *Pseudomonas aeruginosa*, duży odsetek - 64% - dotyczył szczepu śluzowego tego drobnoustroju. Natomiast u niespełna 3% spośród 294 pacjentów stwierdzono zakażenie *Burkholderia cepacia*. Raporty rejestrów państw zachodnich pozwalają na bardziej dokładne analizy statystyk występowania poszczególnych drobnoustrojów. Rejestr amerykański z 2009r. dokumentuje, że *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus* wystąpiły w podobnym odsetku u wszystkich pacjentów (ok. 52%), *Haemophilus influenzae* odnotowano u 16%, a *Burkholderia*

*cepacia* u 2,7% (73). Raport brytyjski z kolei podaje odsetek przewlekłych zakażeń *Pseudomonas aeruginosa* (39,4%) i *Staphylococcus aureus* (15,2%) w danym roku, dokumentuje też odsetek zakażeń *Haemophilus influenzae* (4,7%), MRSA (2,7%) i *Burkholderia cepacia* (3,4%) w ośrodkach CF (82). Z raportu francuskiego wynika, że w 2007r. przynajmniej jedno badanie mikrobiologiczne wykonano u 93,5% pacjentów, u 45,7% z nich wykryto *Pseudomonas aeruginosa*, u 28,4% *Haemophilus influenzae*, a u 2,4% *Burkholderia cepacia* (83). W raporcie niemieckim określono odsetek kolonizacji *Pseudomonas aeruginosa* w populacji dziecięcej na 30%, a wśród dorosłych na 70% (87).

Ukazało się wiele prac wykorzystujących dane dotyczące kolonizacji drobnoustrojami do różnego rodzaju porównań i analiz. Warto wspomnieć brytyjską analizę przedstawiającą zmieniające się trendy w mikrobiologicznym profilu zakażeń w okresie 1985-2005, będącą dowodem postępu w antybiotykoterapii, jaki dokonał się w ostatnim 20-leciu (153). Badacze zauważyli, że odsetek zakażeń *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus* pozostał na podobnym poziomie, podczas gdy liczba zakażeń *Haemophilus influenzae*, *Burkholderia cepacia* i *Aspergillus species* znacznie się obniżyła. Ciekawe są też porównania pomiędzy krajami – np. analiza skandynawska – gdzie przedstawiono różnice w częstości występowania i rodzaju stosowanej terapii w zakażeniu *Pseudomonas aeruginosa* w ośrodkach z Danii, Norwegii i Szwecji (154). Przeanalizowano demograficzne i kliniczne dane 989 pacjentów z 8 centrów medycznych w tych krajach. Odsetek pacjentów niewydolnych trzustkowo i przewlekle zakażonych *Pseudomonas aeruginosa* wynosił ogółem od 25,8% do 48,9% we wszystkich centrach. Istotne różnice zaobserwowano wśród pacjentów niewydolnych trzustkowo poniżej 19 roku życia. W ośrodkach szwedzkich stwierdzono dużo większy odsetek (30,9%) pacjentów przewlekle zakażonych *Pseudomonas aeruginosa* niż w ośrodku kopenhaskim (14,5%). Wpływ na to mogło mieć m.in. zastosowanie różnych opcji terapeutycznych. Pacjenci okresowo skolonizowani *Pseudomonas aeruginosa*, pozostający pod opieką ośrodka kopenhaskiego, stosowali dłużej antybiotykoterapię (dożylną, wziewną i doustną) niż pacjenci z ośrodków szwedzkich (mediana liczby dni w roku otrzymywania antybiotyków w Danii wyniosła 61 dni, a w Szwecji 11 dni). Aby takie analizy były możliwe na podstawie rejestru polskiego, należałoby przede wszystkim zadbać o konsekwentne i systematyczne uzupełnianie danych. Dałoby to pogląd nie tylko na częstość występowania zakażeń poszczególnymi drobnoustrojami w ogóle, ale

pozwoliłoby na dokonywanie porównań pomiędzy ośrodkami i ich ocenę m.in. pod względem przestrzegania zasad izolacji chorych.

Dotychczas w Polsce ukazało się kilka prac poświęconych ocenie stanu odżywienia pacjentów z CF. Tym zagadnieniem zajmowali się m.in. Grabowska i wsp. (155), Walkowiak (156), Milanowski i wsp. (6) oraz Szczepanik i wsp. (157). Z przedstawionych w obecnej pracy danych wynika, że masę ciała poniżej 3 centyla stwierdzono u 1/3 z pacjentów w wieku do 18 lat. Aż w 46,5% przypadków powyższy parametr był poniżej 10 centyla. Choć w analizie nie uwzględniono wszystkich chorych poniżej 18 roku życia, to odsetki te są znaczące. Przedstawione oceny BMI dla 256 dorosłych osób nie pozwalają na wysuwanie wiążących wniosków co do stanu odżywienia ogółu populacji chorych. Można jedynie stwierdzić, że prawidłową wartość tego wskaźnika odnotowano u znacznego odsetka - bo u 71,5% - osób z tej grupy. Nie jest na tym etapie również możliwe porównanie danych antropometrycznych z naszego rejestru z danymi z innych baz chorych. W raporcie rejestru brytyjskiego używa się jako wskaźników antropometrycznych dla dzieci mediany masy ciała (41,6) i wzrostu (34,8) w centylach oraz mediany BMI (51,7) w centylach, a status antropometryczny dorosłych określa się jako medianę wartości BMI (ogółem u dorosłych wyniosła 21,6; dla kobiet - 21,2, a dla mężczyzn - 22) (82). Amerykanom – podobnie jak Brytyjczykom – za wskaźnik u pacjentów od 2 do 20 r.ż. służy mediana BMI wyrażona w centylach, a wśród chorych  $\geq 21$  roku życia – mediana BMI. Wartości te wyniosły odpowiednio w 2009r. – 48,7 centyla dla młodszych i 22 dla dorosłych (73). Dane z bazy kanadyjskiej rejestrują odsetek pacjentów z masą ciała i wzrostem poniżej 5 centyla. W 2008r. wartości te wyniosły odpowiednio - 30,4% dla masy ciała i 39,3% dla wzrostu (65). Australijczycy określają bardzo szczegółowo status antropometryczny swoich pacjentów – u dzieci przedstawiają w centylach masę ciała, wzrost i BMI w uwzględnieniu podziału na wiek i płeć, a u dorosłych określają BMI. Z analizy ich ostatniego raportu wynika, że chłopcy do 5 roku życia oraz dziewczynki w 3 i 4 roku życia osiągnęły średnio wzrost powyżej 50 centyla, w późniejszym wieku zarówno u dziewczynek, jak i chłopców stwierdzano wzrost niższy niż 50 centyl dla wieku (81). Pod względem masy ciała wartości około 50 centyla stwierdzano u dzieci obojga płci do 10 roku życia, po tym okresie - szczególnie u chłopców - stwierdzano mniejszą masę ciała. Z podsumowania danych raportu australijskiego w odniesieniu do dorosłych wynika, że w podobnym odsetku kobiety (58%) jak i mężczyźni (57%) mieli BMI w

przedziale 20-25, więcej kobiet niż mężczyzn osiągnęło BMI poniżej 20, a jeden na czterech mężczyzn miał BMI powyżej 25 (81).

Na stan odżywienia pacjentów zaczęto zwracać szczególną uwagę od czasu publikacji Corey i wsp. (158). Autorzy porównali wskaźniki antropometryczne pacjentów z dwóch ośrodków – z Toronto w Kanadzie i z Bostonu w USA. Lepsze wskaźniki antropometryczne i stan odżywienia oraz związane z tym większe mediany przeżycia uzyskali pacjenci z Toronto. Wśród przyczyn wymieniono stosowanie bardziej agresywnych metod odżywiania (m.in. większa zawartość tłuszczów w diecie) w ośrodku kanadyjskim. W kolejnych licznych publikacjach dowiedziono jak istotnie stan odżywienia wpływa na funkcjonowanie układu oddechowego (25, 113, 159). W 2002r. ukazał się europejski konsensus systematyzujący wszystkie aspekty żywienia pacjentów z CF (60). Wybór najważniejszego parametru mogącego obiektywnie ocenić stan odżywienia i oszacować stopień niedożywienia u chorych na CF podlegał i wciąż podlega licznym dyskusjom (60, 160). Konsensus amerykańskich badaczy oparty na systematycznym przeglądzie piśmiennictwa uznaje za najbardziej adekwatne dwa wskaźniki: do drugiego roku życia - proporcję masy ciała do wzrostu wyrażoną w centylach, po drugim roku życia - wskaźnik BMI również wyrażony w centylach dla wieku (160). Biorąc pod uwagę jak istotny jest stan odżywienia pacjentów i jak wiele zależy od właściwej jego oceny, niezmiernie ważne staje się uaktualnianie danych antropometrycznych dla podejmowania istotnych dla chorych decyzji klinicznych i terapeutycznych.

Chociaż główne objawy CF związane są z nawracającymi infekcjami dróg oddechowych, to chorobie towarzyszy wiele stanów patologicznych innych układów. W latach 2007-2010 w polskich rejestrze u niewielu pacjentów odnotowano występowanie chorób współistniejących. Z uwagi na tak niski odsetek raportowania objawów towarzyszących, trudno określić faktyczną częstość występowania każdego z nich. Najczęściej raportowane były polipy nosa – wystąpiły u prawie ¼ chorych - oraz zapalenie zatok (19,9%). W raporcie rejestru niemieckiego z 2009r. wystąpienie polipów nosa odnotowano u 9,1% chorych (87). W rejestrze brytyjskim i amerykańskim przedstawione są odsetki pacjentów, którzy wymagali operacji z powodu polipów nosa. Raport amerykański z 2009r. donosi o 24% chorych (73), a brytyjski z 2008r. o 4,1% (82). Patologia górnych dróg oddechowych, szczególnie przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok oraz polipy nosa, często towarzyszą CF (161). Raportowana w literaturze częstość występowania polipów nosa u pacjentów z CF waha się między 7%



a 48% (162). Tak szeroki zakres może wynikać z odmiennych metod diagnostycznych i zróżnicowania wiekowego badanych populacji chorych. Hadfield i wsp. raportowali o występowaniu polipów nosa u 37% spośród 211 chorych dorosłych (163). Z kolei w pracy Sliker i wsp. przedstawiającej ten problem w populacji dziecięcej, notowano polipy u połowy ze 140 pacjentów, przy czym objawy występowały jedynie u 59% z nich (164). W pracy polskich autorów z 2008r. w populacji 126 chorych z CF przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok stwierdzono u 71,5% pacjentów (165).

Kolejnym istotnym powikłaniem towarzyszącym CF jest cukrzyca. W polskiej populacji wystąpiła z częstością ok. 15%. W raporcie irlandzkim z 2007r. odsetek ten wyniósł wśród dorosłych pacjentów 19%, a wśród dzieci – 1% (84). Z raportu kanadyjskiego wynika, że na CFRD chorowało ogółem 11,5% pacjentów, w tym w grupie powyżej 35rż. – 23,6% (65). Amerykanie w swoim raporcie traktują zaburzenia gospodarki węglowodanowej łącznie, dokumentując cukrzycę i nietolerancję glukozy u 22% swoich pacjentów (73). Według raportu australijskiego z 2008r. cukrzyca dotyczyła 10,9% chorych na CF (81), a w raporcie niemieckim z 2009r. odsetek ten wyniósł 15,5% (87). Z piśmiennictwa wynika, że cukrzyca i nietolerancja glukozy jest dość częstym problemem wśród młodzieży i dorosłych chorych na CF (166). Częstość występowania cukrzycy wzrasta z wiekiem, wśród pacjentów powyżej 20rż. może wynosić nawet 53% (166). Chociaż śmiertelność z powodu cukrzycy związanej z CF istotnie obniżyła się w ciągu ostatnich lat (167), to jednak wciąż schorzenie to wywiera rzeczywisty wpływ na jakość życia i rokowanie u chorych (168). Dlatego, jak zalecają eksperci z Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy, doustny test obciążenia glukozą powinien być wykonywany corocznie u każdego pacjenta po ukończeniu 10rż. (30). Niewykluczone, że odsetek pacjentów z cukrzycą w polskim rejestrze byłby większy, gdyby zwiększyć kompletność danych. Warto byłoby także określić jak zmienia się z wiekiem gospodarka węglowodanowa u polskich pacjentów.

Inną istotną grupą schorzeń towarzyszących CF są te wynikające z patologii wątroby. Choroba wątroby (ang.: CFLD - cystic fibrosis liver disease) rozpoczyna się już w pierwszej dekadzie życia i pozostaje trzecią co do częstości przyczyną śmierci pacjentów z CF (169). Z powodu braku swoistych objawów i markerów biochemicznych oraz różnych kryteriów klasyfikacyjnych poszczególnych zaburzeń wynikających z patologii wątroby, trudno jest ustalić jednoznacznie częstość występowania CFLD. Raportowany odsetek przypadków może wahać się od 2% do

68%, w zależności czy diagnozę postawiono w oparciu o kryteria kliniczne, biochemiczne, ultrasonograficzne czy też użyto wszystkich wskaźników (121). Na podstawie analizy polskiego rejestru chorych na mukowiscydozę patologię wątroby ogółem wykryto u 20% pacjentów, przy czym aż u 8% chorych odnotowano marskość wątroby. Pod terminem „hepatopatia” zaklasyfikowanych zostało kilka różnych nieprawidłowości związanych z układem wątrobowo-żółciowym, takich jak zwiększona aktywność enzymów wątrobowych czy nieistotne z punktu widzenia krążenia wrotnego powiększenie wątroby i ogniskowe zmiany w wątrobie w badaniu ultrasonograficznym. Raportowany przez lekarzy odsetek pacjentów z marskością wątroby budzi podejrzenia zastosowania niezbyt adekwatnych klinicznie kryteriów rozpoznania tej patologii. Nie można wprost porównać tych doniesień z raportami z innych rejestrów. W bazie amerykańskiej choroba wątroby potraktowana jest jako jedna ogólna jednostka i wystąpiła z częstością 10,8% (73). Niemcy przedstawiają odsetek powikłań wątrobowo-żółciowych – ogółem wystąpiły u 29,8% pacjentów (87). Raport australijski rozgranicza nieprawidłowe aktywności enzymów wątrobowych (15,8%) oraz marskość albo nadciśnienie wrotne (3,7%) (81). Z kolei Brytyjczycy wśród powikłań z tego kręgu wymieniają marskość wątroby bez lub z nadciśnieniem wrotnym - ogółem u 2,2% pacjentów oraz chorobę pęcherzyka żółciowego wymagającą interwencji chirurgicznej – u 0,4% chorych (82). Może warto byłoby również w polskim rejestrze chorych na mukowiscydozę w przyszłości rozgraniczyć poszczególne powikłania związane z wątrobą, układem wrotnym i żółciowym. Pozwoliłoby to z pewnością na dokonanie dokładniejszych analiz, także z uwzględnieniem przedziałów wiekowych.

W polskim rejestrze chorych na mukowiscydozę wiele innych powikłań raportowano dość rzadko lub nie wspomniano w ogóle o problemach, które pojawiają się w znacznym odsetku u chorych na CF. Do takich należy osteoporoza, która – jak wynika z danych literaturowych – dotyczy od 25% do nawet 75% chorych w poszczególnych kohortach pacjentów (170). Obniżona gęstość mineralna kości klasyfikowana jest jako osteopenia lub osteoporoza, w zależności od wartości Z-score określonej w odniesieniu do danej populacji, płci i wieku. W pracy opublikowanej w 2010r. przez Paccou i wsp., na podstawie systematycznego przeglądu piśmiennictwa, podjęto próbę oszacowania częstości występowania poszczególnych kostnych patologii u dorosłych chorych na CF (171). Osteopenia wystąpiła u 38% spośród 1055 pacjentów w wieku 18,5-32 lat, osteoporozę raportowano u 23,5% pacjentów, a patologiczne złamania w obrazach radiologicznych dotyczyły ogółem 33,7% chorych. Z danych

rejestrze amerykańskiego z 2009r. wynika, że ogólnie potraktowana „choroba kości” dotyczyła 10,2% chorych (73). Australijczycy podzielili w swoim rejestrze te patologie, odnotowując: osteoporozę u 4,5%, osteopenię u 9,6% i złamania u 0,4% chorych, w raportowanym roku (81). Ze względu na wzajemne zależności pomiędzy zaburzeniem masy kostnej a zaawansowaniem choroby oskrzelowo-płucnej i stanem odżywienia, Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy zaleca monitorowanie stanu gęstości kości oraz odpowiednie postępowanie kliniczno-terapeutyczne (30). I chociaż aktualnie niewiele jest doniesień w rejestrze o występowaniu osteoporozy, to z pewnością ściśle stosowanie się do tych zaleceń i systematyczne uaktualnianie danych przyczyni się do wzrostu raportowania patologii związanych z metabolizmem kostnym.

U niewielu chorych w bazie zanotowano również występowanie objawów choroby refluksowej przełyku. Kryteria jej rozpoznania są zróżnicowane, dlatego raportowana w literaturze częstość objawów z nią związanych wśród dorosłych i dzieci waha się pomiędzy 25 a 81% (172). Z porównywanych wcześniej raportów innych krajów, jedynie Australijczycy podają występowanie u swoich pacjentów refluksu żołądkowo-przełykowego (17,9% populacji) (81). W pracach polskich badaczy z 2002r. i 2004r., na podstawie przeprowadzonego badania pH-metrycznego, chorobę refluksową przełyku rozpoznano u 55% i 60% badanych pacjentów (173, 174).

Podsumowując raportowanie przez polskie ośrodki powikłań i chorób współistniejących z CF należy przede wszystkim podkreślić potrzebę większej kompletności danych. Podobnie jak inne aspekty związane z chorobą, obecność powikłań stanowi cenne źródło informacji. Pokazuje nie tylko trendy chorobowe całej populacji chorych na CF, ale także określa potrzeby diagnostyczne i terapeutyczne całych grup i poszczególnych pacjentów.

Kolejnymi elementami oceny klinicznej pacjenta w rejestrze informacje dotyczące gastrostomii i portu naczyniowego. Stosowne dane uzyskano jedynie dla 593 pacjentów. Założenie gastrostomii (2,4%) i portu naczyniowego (3,2%) było stosunkowo rzadką sytuacją kliniczną. Jak wspomniano wcześniej – stan odżywienia pacjenta jest jednym z najbardziej istotnych czynników wpływających na przebieg choroby oskrzelowo-płucnej. Wyczerpanie się możliwości uzyskania satysfakcjonującego stanu odżywienia metodami zachowawczymi skłania do zastosowania bardziej inwazyjnych sposobów działania, w tym żywienia dojelitowego metodą przezskórnej gastrostomii. Częstość zastosowania tej metody zależy przede wszystkim od stanu odżywienia badanej populacji i na świecie waha się od 8 do 20%

(175-177). Raport australijski z 2008r. donosi o 4,4% chorych z gastrostomią (81), w 2007r. we Francji takie postępowanie żywieniowe zastosowano u 5,4% pacjentów (83). W swoim raporcie z 2008r. Brytyjczycy rozgraniczają poszczególne inwazyjne metody leczenia żywieniowego – u 1,8% chorych stosowano zgłębnik nosowo-żołądkowy, u 6,5% gastrostomię, a u niewielkiego odsetka pacjentów - jejunostomię (0,04%) (82). Uzyskane wyniki z polskiej bazy mogą świadczyć nie tylko o braku ścisłego raportowania stosowania inwazyjnych metod leczenia żywieniowego, ale także o braku dostępności do tych metod oraz trudności z ich akceptacją przez pacjentów. Podobne argumenty wydają się przemawiać za liczbą portów przedstawianych u polskich pacjentów. Dostęp dożylny u chorych często wymagających podaży leków drogą parenteralną bywa utrudniony przez tworzenie się zrostów, stąd w wielu sytuacjach niezbędne staje się założenie takiego dojścia do centralnego naczynia żylnego. Dawno już dowiedziono ich bezpieczeństwa i efektywności, choć należy pamiętać również o występowaniu powikłań (178). W raporcie z 2008r. Brytyjczycy, mający ponad 10-letnie doświadczenie ze stosowaniem portów, udokumentowali ich założenie bądź wymianę u 5,5% swoich chorych (82). Zgodnie z raportem francuskim z 2007r., ponad 20% pacjentów miało stałe dojścia naczyniowe (83).

Jednym z ostatnich elementów oceny klinicznej pacjenta w rejestrze jest informacja dotycząca używania koncentratora tlenu. Według uzyskanych danych – jedynie ok. 5,5% pacjentów spośród 593 używa obecnie koncentratora tlenu. Aktualnie stosowane dystraktory nie pozwalają na sprecyzowanie w jakim zakresie jest on używany (stale, z przerwami, tylko nocą). Spośród 334 brytyjskich pacjentów stosujących długotrwale tlen prawie połowa (43,4%) robi to w momencie zaostrzeń, 26,1% nocą i w trakcie wysiłku, a 17,7% wymaga ciągłej podaży tlenu z koncentratora (82). Być może należałoby uwzględnić podobny podział w polskim rejestrze chorych na mukowiscydozę aby dokładniej monitorować stan zdrowia poszczególnych pacjentów.

Aktualnie na podstawie danych rejestru nie można precyzyjnie określić liczby dokonanych przeszczepów płuc i wątroby u polskich pacjentów. Niepublikowane doniesienia mówią o 18 jak dotąd wykonanych przeszczepach płuc (dr Andrzej Pogorzelski) oraz 9 przeszczepach wątroby (dr Beata Oralewska). W analizowanych raportach z krajów rozwiniętych odsetki te są z oczywistych względów dużo większe. Do końca 2009r. w Niemczech pacjenci z CF poddani zostali w sumie 442 operacjom transplantacji płuc i wątroby (87). W samym tylko 2009r. w USA doszło do 205 przeszczepów płuc i 15 przeszczepów wątroby (73). W 2008r. w Wielkiej Brytanii

operacjom przeszczepów poddano 24 chorych z CF, 17 osób otrzymało płuca, a 6 osób wątrobę (82). W 2007r. we Francji wykonano 73 transplantacje, w ponad 80% przypadków były to przeszczepy płuc (83). W 2008r. przeszczepowi płuc poddanych zostało 40 chorych z Kanady (65). Wiele prac dokumentuje wydłużenie okresu przeżycia chorych po transplantacji płuc. 5-letnie przeżycie w Danii w latach 1992-2002 kształtowało się na poziomie 80% (179). Szwajcarscy badacze porównują 5-letnie przeżycie chorych poddanych transplantacjom płuc przed i po 2000r. – we wcześniejszym okresie odsetek ten wynosił 68,2%, a w późniejszym – 72,7% (180). I chociaż pojawiają się także krytyczne doniesienia co do rzeczywistego wpływu przeszczepu płuc na wydłużenie przeżycia wśród pacjentów z CF (181), to jednak ten sposób leczenia nadal pozostaje jedynym i skutecznym dla wielu chorych z zaawansowaną chorobą oskrzelowo-płucną.

Część rejestru poświęcona informacjom o stosowanych lekach i hospitalizacjach również podlegała modyfikacjom w ostatnich latach - wpisywane dane ograniczono do tych najbardziej istotnych. Dla skumulowanego okresu 2007-2010 niemal połowa pacjentów miała przynajmniej jeden raz wypełnioną kartę dotyczącą stosowanej terapii. W obecnej pracy analizie poddano informacje o stosowaniu dornazy alfa, kwasu ursodezoksycholowego, azytromycyny, sterydoterapii wziewnej i doustnej oraz antybiotyków w inhalacjach. Raporty innych rejestrów również przedstawiają procentowo statystyki pacjentów stosujących poszczególne leki.

Znaczna część pacjentów z CF wymaga podaży preparatów enzymów trzustkowych z powodu niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki (54). Z uzyskanych danych wynika, że w latach 2007-2010 preparaty te pobierało prawie 90% spośród 674 pacjentów. Liczba chorych wymagających podaży enzymów trzustkowych może świadczyć pośrednio o większym, aniżeli wcześniej raportowany, odsetku pacjentów z niewydolną funkcją zewnątrzwydzielniczą trzustki, bądź też, co bardziej prawdopodobne w świetle uzyskanych wyników, o ich niepotrzebnym stosowaniu. Z danych rejestru francuskiego wynika, że w 2007r. 80% chorych pobierało preparaty enzymów trzustkowych (83), w rejestrze kanadyjskim odsetek tych pacjentów wyniósł w 2008r. aż 87% (65). W australijskiej populacji chorych podaż enzymów trzustkowych udokumentowano dla 87% dzieci i 72% dorosłych (81). W 2007r. w Irlandii ponad 90% chorych wymagało tej formy suplementacji (84).

Rekombinowana DNaza, enzym zmniejszający lepkość wydzieliny dróg oddechowych i w efekcie ułatwiający jej wykrztuszenie, wprowadzona została do

terapii na początku lat 90-tych. W wielu pracach udokumentowano jej korzystny wpływ na poprawę funkcji płuc (182, 183). Systematyczny przegląd piśmiennictwa z 2010r., również potwierdził korzyści z podaży leku, zarówno w krótko-, jak i długoterminowych badaniach klinicznych (184). Duża część pacjentów, dla których uzyskano dane dotyczące leczenia w okresie 2007-2010, stosowała preparat Pulmozyme w inhalacji na co dzień (89,7%). Obok soli hipertonicznej jest on jednym z dwóch leków rekomendowanych przez Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy jako najbardziej efektywnych w upłynnianiu wydzieliny oskrzelowej (30). Jak wynika z raportu brytyjskiego z 2008r., DNazę stosowało 37,2% pacjentów (82), podobny odsetek stwierdzono w 2007r. we Francji - 42,3% (83). Zbliżoną częstość podaży dornazy alfa odnotowano w Australii - 28,5% dzieci i 37,9% dorosłych stosowało ten lek w 2008r (81). DNazę znacznie częściej stosują pacjenci amerykańscy – zgodnie z raportem z 2009r. - 77,5% (73). Konstan i wsp. przeanalizowali trendy w terapii pacjentów amerykańskich w latach 1995-2005, odnotowując znaczny wzrost stosowania DNazy w tym okresie - z 44,8% do 67,2% (185).

Kolejnym lekiem, dla którego uzyskano dane w niniejszej analizie, jest preparat kwasu ursodezoksycholowego (ang.: UDCA - UrsoDesoxyCholic Acid). Substancja ta oddziałuje na układ wątrobowo-żółciowy, powodując m.in. zwiększenie przepływu żółci i stymulację wydzielania dwuwęglanów w układzie żółciowym, wpływa także cytoprotekcyjnie na cholangiocyty (186, 187). Wiele prac dokumentuje korzystny wpływ UDCA na poprawę parametrów układu wątrobowo-żółciowego oraz stanu odżywienia w CF (188-190), chociaż opublikowano też dane, które tych korzyści nie potwierdzają (191). Z danych rejestru polskiego wynika, że wśród 622 pacjentów, dla których uzyskano oceny terapeutyczne, prawie 40% przyjmowało preparat UDCA. Jest to stosunkowo duży odsetek, biorąc pod uwagę wcześniej przedstawione informacje dotyczące częstości występowania patologii wątroby w polskiej populacji. Czynniki, które mogłyby wpłynąć na powyższy wynik, są z pewnością: niekompletność danych, brak jasnych i prostych kryteriów oceny patologii wątrobowej oraz profilaktyczna podaż preparatu. Raporty innych dużych rejestrów nie włączają stosowania UDCA w statystyki terapeutyczne. W raportach amerykańskim, brytyjskim, kanadyjskim ani australijskim nie ma nawet wzmianki o tym leku (65, 73, 81, 82). W 2007r. pobierało go natomiast 25,6% pacjentów francuskich (83).

Z leków przeciwzapalnych, na temat stosowania których można uzyskać dane w polskim rejestrze, przedstawiona została m.in. azytromycyna. Dzięki swojemu

modulującym działaniu na proces zapalny, makrolidy już dawno zyskały uznanie w terapii chorych na CF (192). Ich skuteczności dowiedziono w badaniach klinicznych (193, 194). Z analizy dostępnych danych wynika, że w wymienionym okresie powyższy lek przyjmowało 30% polskich pacjentów. Według raportu francuskiego z 2007r. azytromycynę używało 38,7% pacjentów (83). W 2009r. w Stanach Zjednoczonych odsetek ten był prawie dwukrotnie większy i wynosił 67,5% (73). W 2008r. w Australii makrolidy stosowało 10,8% dzieci i 47,1% dorosłych (81).

Inne leki o działaniu przeciwzapalnym – kortykosteroidy – nie wchodzi w skład rutynowej terapii w CF. Stosowane w inhalacjach mają jedynie uzasadnienie w zwalczaniu objawów nadreaktywności oskrzeli i towarzyszącej mukowiscydozie astmie oskrzelowej (195). W dużym wielośrodkowym badaniu, Balfour-Lynn i wsp. potwierdzili brak wpływu odstawienia wziewnych kortykosteroidów na takie parametry jak funkcja płuc, konieczność stosowania antybiotykoterapii czy czas do kolejnego zaostrzenia choroby oskrzelowo-płucnej (196). Podobnie, stosowanie doustnych i dożylnych kortykosteroidów, ze względu na ich liczne działania uboczne, zarezerwowane jest tylko dla pacjentów w poważnym stanie klinicznym lub ze stwierdzoną alergiczną aspergillozą oskrzelowo-płucną (30, 197). Z danych rejestru polskiego wynika, że 30% spośród 612 pacjentów, dla których dostępne są informacje kliniczne, stosowało kortykosteroidy wziewnie. Raporty innych państw albo nie dokumentują stosowania kortykosteroidów wziewnych w ogóle (USA, Kanada, Wielka Brytania, Niemcy), albo wartości te są podobne (Francja – 35,3%, Australia – 22,6% dzieci i 45,7% dorosłych) (81, 83).

Antybiotyki wziewne stosuje się w CF od ponad 40 lat (198). W ostatnich latach najczęściej prac poświęcono kolistynie i tobramycynie. Ich skuteczność w eradykacji *Pseudomonas aeruginosa* została wielokrotnie udokumentowana (199-202). Lebecque i wsp., analizując 15-letni okres profilaktycznej podaży antybiotyków w inhalacji, zanotowali u swoich pacjentów bardzo niski odsetek zakażeń *Pseudomonas aeruginosa* (20,7%) (202). Przewlekłą kolonizację tym patogenem stwierdzono jedynie w 19,8% przypadków, przy czym w grupie tej tylko 2,7% stanowiły osoby poniżej 18 rż. Z danych rejestru polskiego wynika, że w poprzednim roku kalendarzowym spośród 439 chorych – jedynie 34,4% używało kolistyny, a 5,2% tobramycyny. O ile pierwszy z tych leków jest już obecnie refundowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia, to tobramycyna dopiero od niedawna dostępna jest w programie terapeutycznym o stosunkowo rygorystycznych kryteriach włączenia. Jej stosowanie w przeszłości było mało realne ze

względu na duże koszty terapii, obciążające bezpośrednio pacjenta. Dla porównania – z danych rejestru amerykańskiego wynika, że w 2009r. tobramycynę stosowało 68,7% chorych (73). W Wielkiej Brytanii dane dostępne są wyłącznie dla osób przewlekle skolonizowanych *Pseudomonas aeruginosa* – spośród 2098 takich pacjentów 19,6% stosowało tobramycynę, a 67% kolistynę (82). Rejestr australijski i francuski podają ogółem odsetek pacjentów używających antybiotyków w inhalacjach. I tak w Australii do końca 2008r. ten rodzaj terapii stosowało 53% chorych, w tym ¼ w trybie ciągłym (81). W 2007r. powyższy odsetek we Francji wyniósł 37,8% (83).

Dane określające rodzaj i częstość stosowania poszczególnych leków w terapii CF posiadają istotne znaczenie i pośrednio stanowią także źródło wiedzy o stanie zdrowia tej populacji chorych. Pozwalają na określanie zapotrzebowania na różne rodzaje leków, a analiza tych danych może stanowić punkt wyjścia w rozmowach z odpowiedzialnymi za opiekę zdrowotną w kraju. Ze względu na korzyści płynące z analizy danych uzyskanych dzięki rejestrowi, warto byłoby zwiększyć ich kompletność. Optymalnie byłoby zapisywać parametry kliniczno-terapeutyczne pacjenta po każdej wizycie kontrolnej. Chociaż w ostatnich latach polski rejestr chorych na mukowiscydozę był maksymalnie upraszczany, nie udało się jak dotąd osiągnąć systematyczności w gromadzeniu danych przez poszczególne ośrodki. Na przeszkodzie stoi nie tylko brak środków finansowych, ale również ograniczenie osobowe personelu i brak czasu na dodatkowe czynności, jaką niewątpliwie jest rejestr pacjentów. W samym tylko ośrodku rabczańskim, 3-4 lekarzy zajmuje się ok. 300 pacjentami rocznie.

Statystyczna analiza danych porównujących populacje chorych z najczęstszymi genotypami - F508del/F508del i F508del/3849+10kbC>T potwierdza wcześniej opisywane korelacje genotypowo-fenotypowe (19, 21, 22). U pacjentów z genotypem F508del/F508del wcześniej stawia się rozpoznanie, ale przeciętnie żyją oni krócej. Podobnie, częściej występuje u nich niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki. Przedstawiona prosta analiza obrazuje potencjalne możliwości analiz epidemiologiczno-klinicznych wewnątrz rejestru.

Rejestry pacjentów z chorobami przewlekłymi mogą służyć licznym celom. W przeglądzie międzynarodowego piśmiennictwa dotyczącego rejestrów, wśród korzyści Buzzetti i wsp. wyliczają m.in.: określanie częstości występowania choroby, jej naturalnego przebiegu i częstości występowania objawów towarzyszących oraz szacowanie wieku przeżycia, obserwację trendów chorobowych w czasie, pomiar i monitorowanie bezpieczeństwa terapeutycznego i działań niepożądanych leków,



określenie stopnia akceptacji leczenia i procedur diagnostycznych, szacowanie wydajności kosztów, pomiar i poprawa jakości opieki medycznej, nadzór nad jednostkami sprawującymi opiekę oraz identyfikację grup wysokiego ryzyka (102). Nie mniej ważne pod względem poszukiwania nowych rozwiązań terapeutycznych jest rozwijanie hipotez badawczych i wytyczanie priorytetów dla badań klinicznych. Wiele takich przedsięwzięć wymaga odpowiedniej liczby uczestników, a jak szacował Goss i wsp. jedynie ok. 30% pacjentów z CF potencjalnie mogłoby uczestniczyć w badaniach klinicznych (203). Tym większa jest rola narodowych rejestrów – mogą one w oparciu o konkretne parametry kliniczne służyć wyznaczaniu ewentualnych kandydatów do takich badań.

Jak dotąd powstało wiele prac na podstawie różnych krajowych rejestrów CF. Określa się w nich nie tylko bieżącą sytuację chorych, ale również przedstawia zmieniające się na przestrzeni lat trendy epidemiologiczne, kliniczne i terapeutyczne. I tak w raporcie amerykańskim z 2009r. dodatkowo podsumowano analizy porównujące zastosowanie u chorych obowiązujących wytycznych, np. jaki procent z nich pojawił się 4-krotnie w ciągu roku na wizycie kontrolnej, jaki odsetek miał wykonywane przynajmniej 2 testy oceniające funkcję płuc, a u ilu chorych powyżej 10 rż. wykonano doustny test obciążenia glukozą (73). Państwa dysponujące znacznymi środkami finansowymi na prowadzenie rejestrów wciąż dążą do poprawy kompletności i jakości wpisywanych danych (107, 204). Wyzwaniem dla nich nie jest przekazywanie informacji do systemu ochrony zdrowia o potrzebie zwiększenia nakładów finansowych w przyszłości, jak to przedstawili w pewnej pracy brytyjscy badacze (204). Po przeanalizowaniu przedziałów wiekowych pacjentów stwierdzili oni, że w pewnym regionie Szkocji w przeciągu trzech lat znaczna grupa 15-latków wkroczy w wiek dorosły i będzie wówczas stanowić większe obciążenie terapeutyczne dla konkretnego ośrodka mukowiscydozy.

W ostatnich latach pojawiła się nie tylko tendencja do porównywania poszczególnych ośrodków jednego państwa, ale również formowania narzędzi na potrzeby analizowania danych na gruncie ogólnoeuropejskim i ogólnoświatowym. W Europie od ponad dekady gromadzone są dane z rejestrów poszczególnych krajów we wspólnym, epidemiologicznym rejestrze CF. Początkowo był on wspierany finansowo przez firmy farmaceutyczne, w 2006r. fundusze pozyskano z Szóstego Programu Ramowego Wspólnoty Europejskiej i projekt funkcjonował pod nazwą EuroCareCF. Od 2008r. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Mukowiscydozy kontynuuje to

dzieło gromadząc dane demograficzne i kliniczne pacjentów, docelowo z całej Europy. Obok krajów z dłuższą historią rejestrów narodowych (Wielka Brytania, Francja, Niemcy), do projektu przystąpiły takie państwa jak Gruzja, Armenia, Macedonia, Rumunia czy Ukraina. Polska, pomimo podjętych działań, jak dotąd nie przekazała danych swoich pacjentów, nie bierze więc udziału w projekcie. W 2010r. na podstawie danych europejskich ukazały się dwie publikacje (205, 206). McCormick i wsp. przedstawili na łamach czasopisma *The Lancet* analizę kilku danych demograficznych pacjentów pochodzących z 35 krajów Europy (205). W powyższej publikacji kraje podzielono na te wchodzące w skład Unii Europejskiej przed 2003r. (tzw. kraje „starej” Unii) oraz na pozostałe. Zauważono m.in. różnicę w medianie wieku pacjentów w obu grupach krajów (o 4,9 lat na korzyść krajów „starej” Unii), różnicę w medianie wieku w chwili diagnozy (0,4 roku później w krajach spoza „starej” Unii) oraz w liczbie pacjentów po 40rż. (1:21 pacjentów w krajach „starej” Unii vs 1:50 pacjentów w krajach spoza Unii Europejskiej). Znamienne było też spostrzeżenie, że gdyby pacjenci z krajów spoza Unii Europejskiej osiągnęli podobne warunki demograficzne jakie występują w krajach Unii, ich populacja zwiększyłaby się o 84%.

Z pewnością systematycznie uzupełniany rejestr chorych na mukowiscydozę jest przydatnym narzędziem w walce z chorobą. Stern i wsp. w dyskusji swojej pracy poświęconej ocenie jakości rejestru niemieckiego zasugerowali nawet, że dane o dłuższym okresie przeżycia pacjentów pochodzą z krajów prowadzących rejestry (107). W polskim rejestrze jest wiele do zrobienia, mimo braków pozostaje on dobrym punktem wyjścia nie tylko do analiz, ale także do realizowania dalszych celów w zakresie wydłużania czasu przeżycia polskich pacjentów oraz poprawy jakości ich życia.

## 6. WNIOSKI

1. Mukowiscydoza w Polsce nie jest już tylko chorobą wieku dziecięcego. Blisko co trzeci pacjent ma co najmniej 18 lat.
2. Choć większość pacjentów w Polsce umiera po uzyskaniu wieku dorosłego, to nadal czas przeżycia nie jest satysfakcjonujący.
3. Rozpoznanie mukowiscydozy przed wdrożeniem przesiewu noworodkowego najczęściej towarzyszyły infekcje oskrzelowo-płucne, niedożywienie i niedrożność smółkowa.
4. Badanie molekularne wykonywane jest bardzo często. Stąd znany jest profil genotypowy chorych w Polsce.
5. Częstość występowania wydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki prawdopodobnie jest większa niż sądzono dotychczas.
6. Dostępność do nowoczesnej terapii jest zadowalająca, znacznie ograniczony jest jedynie dostęp do wziewnej tobramycyny.
7. Wysokospecjalistyczne procedury terapeutyczne takie jak przeszczepy płuc i wątroby są wciąż mało dostępne dla chorych w Polsce. Gastrostomia i port naczyniowy są natomiast niewystarczająco wykorzystywane w praktyce klinicznej.
8. Rejestr jest cennym narzędziem analizy epidemiologicznej i klinicznej, jednakże jego kompletność w Polsce jest wciąż niewystarczająca.

## 7. STRESZCZENIE

Mukowiscydoza (ang.: CF – cystic fibrosis) jest najczęstszą chorobą dziedziczną w sposób autosomalny recesywny w populacji kaukaskiej. Zaleganie gęstego i lepkiego śluzu w narządach układu oddechowego, pokarmowego i rozrodczego odpowiada za charakterystyczne dla CF objawy kliniczne. Jednym z aspektów opieki nad pacjentem z CF jest tworzenie i uzupełnianie rejestru chorych. Pierwsza baza, w której zbierane były dane epidemiologiczne pacjentów, pojawiła się w latach siedemdziesiątych XX wieku w USA i Kanadzie. W Polsce od 1997r. gromadzono podstawowe dane pacjentów, stopniowo rozszerzając spektrum informacji klinicznych.

Celem pracy było przedstawienie charakterystyki epidemiologicznej i klinicznej polskiej populacji chorych na CF.

Analizie poddano dane pacjentów zarejestrowanych do 30.09.2010r. w polskim rejestrze chorych na CF. W pracy zestawiono i przeanalizowano dane pacjentów uwzględniając m.in. podstawowe dane epidemiologiczne, manifestację kliniczną w chwili rozpoznania, genotyp, ekspresję kliniczną choroby, postępowanie i procedury terapeutyczne. Ponadto, dokonano wstępnej oceny rejestru jako narzędzia analizy epidemiologiczno-klinicznej na podstawie porównania danych pacjentów z dwoma najczęstszymi genotypami.

Do 30.09.2010r. w bazie chorych na CF w Polsce zarejestrowano 1518 pacjentów, w tym 1440 żyjących i 78 nieżyjących. Wiek pacjentów wynosi średnio 13 lat i 9 miesięcy, a mediana 13 lat. Wśród pacjentów żyjących jest 702 kobiet i dziewcząt oraz 738 mężczyzn i chłopców. Spośród 1325 pacjentów najmłodszy był zdiagnozowany bezpośrednio po urodzeniu, najstarszy pacjent w chwili rozpoznania choroby miał 43 lata. W wyniku przesiewu noworodkowego rozpoznano 229 przypadków choroby, u 131 pacjentów do rozpoznania przyczynił się przesiew rodzinny. Wiek rozpoznania CF – poza przesiewem noworodkowym – wyniósł średnio 4 lata i 1 miesiąc. Mediana wieku rozpoznania to 2 rok życia. Rozpoznaniu CF najczęściej towarzyszyły infekcje oskrzelowo-płucne, niedożywienie i niedrożność smółkowa. Wydolną trzustkę w chwili rozpoznania miało 75,8% spośród 1376 pacjentów. Średnia wieku zgonu pacjentów wynosiła 20 lat i 11 miesięcy, a mediana 21 lat. Pacjenci leczeni są w 23 ośrodkach, 4 z nich mają pod swoją opieką więcej niż 100 chorych, a 10 co najmniej 50 pacjentów. Najwięcej pacjentów mieszka w

województwie mazowieckim, najmniej w lubuskim. Najczęstszą mutacją stwierdzaną w Polsce jest F508del, przynajmniej jednokrotnie wystąpiła ona u 1028 zarejestrowanych pacjentów, łącznie obecna była na 1555 allelach. Kolejne pod względem częstości mutacje to: 3849+10kbC>T, N1303K, G542X, CFTRdele2,3(21kb).

Spośród 626 chorych, dla których uzyskano dane na temat funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki w przynajmniej jednej ocenie klinicznej od 2007r., było 498 (79,6%) osób niewydolnych i 128 (20,4%) osób wydolnych trzustkowo. Dane dotyczące oceny funkcji płuc dostępne są w tym okresie jedynie dla 113 pacjentów. FEV1 powyżej 80% uzyskało 46,9% pacjentów. Zakażenie bakteryjne stwierdzono u 78% spośród 780 chorych, u 354 chorych było to zakażenie *Pseudomonas aeruginosa*. Dla pacjentów poniżej 18 roku życia dane dotyczące masy ciała określono w 575 przypadkach. Największą grupę stanowią chorzy o masie ciała poniżej 3 centyla (33,4%). W grupie osób dorosłych BMI określono w 238 przypadkach. U 28,5% pacjentów stwierdzono nieprawidłową wartość BMI. Najczęściej stwierdzane choroby współistniejące to polipy nosa, zapalenie zatok i cukrzyca. Z 593 chorych jedynie u 14 osób zarejestrowano założenie przezskórnej endoskopowej gastrostomii, u 19 – stałe dojście naczyniowe (tzw. port). Koncentratora tlenu używało 33 pacjentów. Do końca 2010r. transplantacji płuc poddanych zostało 18 pacjentów, transplantacji wątroby - 9. Pobieranie enzymów trzustkowych udokumentowano dla 615 pacjentów (90,4%), bez ich podaży pozostawało 59 chorych (9,6%). Spośród 635 osób 89,7% używało dornazy alfa w codziennej terapii. Podobnie, duża część (39%) spośród 622 chorych przyjmowała UDCA, natomiast niespełna 32% z 451 pacjentów stosowała azytromycynę. Dane dotyczące sterydoterapii uzyskano dla 612 chorych. Jedynie 2,9% z nich przyjmowało sterydy doustnie, prawie 1/3 stosowała je w inhalacji. Dane o stosowaniu kolimycyny i tobramycyny w inhalacji w poprzednim roku kalendarzowym dostępne są dla 439 chorych, 34,4% pacjentów otrzymywało kolimycynę, a tylko 5,2% tobramycynę. Chorzy z genotypem F508del/F508del są młodsi niż pacjenci z genotypem F508del/3849+10kbC>T ( $p<0.026$ ), znacznie wcześniej stawiano też u nich rozpoznania ( $p<0,00001$ ). U chorych z genotypem F508del/3849+10kbC>T znacznie częściej (80,7%) występuje wydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki w chwili rozpoznania ( $p<0,00001$ ).

Mukowiscydoza w Polsce nie jest już tylko chorobą wieku dziecięcego. Blisko co trzeci pacjent ma co najmniej 18 lat. Choć większość pacjentów w Polsce umiera po uzyskaniu wieku dorosłego, to nadal czas przeżycia nie jest satysfakcjonujący.

Rozpoznaniu CF przed wdrożeniem przesiewu noworodkowego najczęściej towarzyszyły infekcje oskrzelowo-płucne, niedożywienie i niedrożność smółkowa. Badanie molekularne wykonywane jest bardzo często. Stąd znany jest profil genotypowy chorych w Polsce. Częstość występowania wydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki prawdopodobnie jest większa niż sądzono dotychczas. Dostępność do nowoczesnej terapii jest zadowalająca, znacznie ograniczony jest jedynie dostęp do wziewnej tobramycyny. Wysokospecjalistyczne procedury terapeutyczne takie jak przeszczepy płuc i wątroby są wciąż mało dostępne dla chorych w Polsce. Gastrostomia i port naczyniowy są natomiast niewystarczająco wykorzystywane w praktyce klinicznej. Rejestr jest cennym narzędziem analizy epidemiologicznej i klinicznej, jednakże jego kompletność w Polsce jest wciąż niewystarczająca.

## SUMMARY

Cystic fibrosis is the most common autosomal recessive disorder in the Caucasian population. Retention of the thick and sticky mucus in the organs of respiratory, digestive and reproductive system corresponds to clinical symptoms characteristic for CF. One of the aspects of CF care is establishing and completing patients' registry. First such database, where patients' epidemiological data was collected, was set up in the 1970s in USA and Kanada. In Poland, basic epidemiological data has been gathered since 1997, the spectrum of clinical information has been gradually widened.

The aim of this study was to present epidemiological and clinical characteristics of Polish population of CF patients.

Data of patients registered until 30.09.2010 in Polish CF Registry has been analyzed. For the purpose of this work basic epidemiological information, clinical manifestation at the time of diagnosis, genotype, clinical expression of the disease and therapeutic procedures has been summarized and analyzed. In addition, basing on the comparison of the patients' data with two most frequent genotypes, an initial registry evaluation as the tool of epidemiological-clinical analysis has been submitted. Until 30.09.2010 in the Polish CF Registry 1518 patients have been registered, of those 1440 are alive and 78 are deceased. The mean age of the patients is 13 years and 9 months, and the median age is 13 years. There are 702 women and girls and 738 men and boys among living patients. Among 1325 patients, the youngest one was diagnosed directly after birth, the oldest one was 43 years old at the moment of diagnosis. 229 patients were diagnosed in result of newborn screening, 131 diagnoses were set up after family screening. The mean age of diagnosis – except newborn screening cases – was 4 years and 1 month, the median age – 2 years. The most frequent symptoms associated with diagnosis were broncho-pulmonary infections, malnutrition and meconium ileus. 75.8% among 1376 patients were pancreatic insufficient at the moment of diagnosis. The mean age at death was 20 years and 11 months, the median age – 21 years. Patients are treated in 23 centres, 4 of the centres take care of more than 100 patients and 10 centres look after at least 50 patients. The largest group of patients lives in the region of Mazowsze and the smallest one in lubuskie region. The most common mutation of Polish CF population is F508del, which occurred at least once in 1028 individuals, together referred to 1555 alleles. Following mutations in terms of frequency are: 3849+10kbC>T, N1303K, G542X, CFTRdele2,3(21kb). Among 626 patients, for whom at least one clinical evaluation since 2007 has been obtained, 498 (79.6%) were

pancreatic insufficient and 128 (20.4%) pancreatic sufficient. Data concerning lung function within the same period are available only for 113 patients. FEV1 over 80% has been achieved 46.9% of those patients. Bacterial infection was found in 78% of 780 individuals, of which 354 were *Pseudomonas aeruginosa* infections. For the patients below age of 18 data concerning body weight was obtained for 575 individuals. The largest proportion of patients is below 3<sup>rd</sup> percentile. Among adult patients BMI was determined in 238 cases. 28.5% of patients had abnormal BMI value. The most frequent CF-related diseases are nasal polyps, sinusitis and diabetes. Among 593 registered patients only in 14 cases PEG was inserted, 19 individuals had totally implantable vascular access devices and 33 of them demanded oxygen therapy. Until the end of 2010, 18 patients received lung transplant and 9 – liver transplant. The use of pancreatic enzymes was documented for 615 patients (90.4%), 59 (9.6%) individuals didn't use them at all. Dornase alfa was used by 89.7% of 635 patients on a daily basis. Large group of patients (39%) among 622 took UDCA, whereas nearly 32% of 451 individuals used azithromycin. Data concerning steroid therapy was obtained for 612 patients. Only 2.9% used them orally, almost 1/3 – in inhalation. Use of colimycin and tobramycin inhalations in the previous year are available for 439 patients. 34.4% of patients have been receiving colimycin and only 5.2% tobramycin. Patients with F508del/F508del genotype are younger than F508del/3849+10kbC>T patients ( $p<0.026$ ), also they were diagnosed considerably earlier with the disease ( $p<0.00001$ ). Among F508del/3849+10kbC>T patients pancreatic sufficiency at the moment of diagnosis is considerably more frequent (80.7%) ( $p<0.00001$ ).

Cystic fibrosis in Poland is no more only childhood disease. Nearly every third patient is at least 18 years old. Although the majority of patients in Poland dies in adulthood, a survival period is still unsatisfactory. Before implementing national screening programme, CF was diagnosed with broncho-pulmonary infections, malnutrition and meconium ileus. Genetic tests are performed very often. Hence the genetic profile of Polish CF patients is quite well known. Frequency of pancreatic sufficiency is probably higher than it was previously supposed. Accessibility to the modern treatment is satisfactory, only access to inhaled tobramycin is considerably limited. Most advanced procedures such as lung and liver transplantations are still not widely available for Polish patients. Whereas gastrostomy and vascular device are insufficiently used in clinical practice. Registry is valuable tool of the epidemiological and clinical analysis, however its completeness is still inadequate in Poland.



## 8. PIŚMIENNICTWO

1. Busch R. What do we know about the history of cystic fibrosis? Quebec Adult CF Newsletter 2005; 28-30.
2. Andersen D. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathological study. Am J Dis Child 1938; 56: 344-399.
3. Farber S. Pancreatic insufficiency and the celiac syndrome. N Engl J Med 1943; 229: 653-657.
4. Welsh M, Ramsey B, Accurso R, Cutting G. Cystic fibrosis. W: red. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8<sup>th</sup> ed.; New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001; 5121-5188.
5. Farrell P. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. J Cyst Fibros 2008; 7: 450-453.
6. Milanowski A, Sands D, Nowakowska A, Piotrowski R, Zybert K, Ołtarzewski M. Ocena kliniczna dzieci z mukowiscydozą rozpoznaną w wyniku badania przesiewowego noworodków w latach 1999-2000. Pediatr Pol 2002; 6: 459-468.
7. Kerem B, Rommens J, Buchanan J, Markiewicz D, Cox T, Chakravarti A, Buchwald M, Tsui L. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science 1989; 245: 1073-1080.
8. Riordan J, Rommens J, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsic N, Chou J. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. Science 1989; 245: 1066-1073.
9. Rommens J, Iannuzzi M, Kerem B, Drumm M, Melmer G, Dean M, Rozmahel R, Cole J, Kennedy D, Hidaka N. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. Science 1989; 245: 1059-1065.
10. Tsui L. The spectrum of cystic fibrosis mutations. Trends Genet 1992; 8: 392-398.
11. Welsh M, Smith A. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. Cell 1993; 73: 1251-1254.
12. Wilschanski M, Zielenski J, Markiewicz D, Tsui L, Corey M, Levison H. Correlation of sweat chloride concentration with classes of the cystic fibrosis

- transmembrane conductance regulator gene mutations. *J Pediatr* 1995; 127: 705-710.
13. Cystic Fibrosis Mutation Database. [www.genet.sickkids.on.ca/cftr](http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr).
  14. Schwartz M, Sorensen N, Brandt J, Hogdall E, Holm T. High incidence of cystic fibrosis on the Faroe Islands: a molecular and genealogical study. *Hum Genet* 1995; 95: 703-706.
  15. Yilmaz E, Erdem H, Ozgüç M, Coşkun T, Özçelik U, Göçmen A, Ozalp I. Study of 12 mutations in Turkish cystic fibrosis patients. *Hum Hered* 1995; 45: 175-177.
  16. Kulczycki L, Kostuch M, Bellanti J. A clinical perspective of cystic fibrosis and new genetic findings: relationship of CRTR mutations to genotype-phenotype manifestations. *Am J Med Genet* 2003; 116A: 262-267.
  17. Lai H, Cheng Y, Cho H, Kosorok M, Farrel P. Association between initial disease presentation, lung disease outcomes, and survival in patients with cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 537-546.
  18. The Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1308-1313.
  19. Kerem E, Kerem B. Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22: 387-395.
  20. The Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. Variable phenotypes for nine CFTR mutations associated with pancreatic sufficiency in CF patients. *Pediatr Pulmonol* 1996; 13 Suppl: 245.
  21. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration* 2000; 67: 117-183.
  22. Castellani C, Cuppens H, Macek M Jr, Cassiman J, Kerem E, Durie P, Tullis E, Assael B, Bombieri C, Brown A, Casals T, Claustres M, Cutting G, Dequeker E, Dodge J, Doull I, Farrell P, Ferec C, Girodon E, Johannesson M, Kerem B, Knowles M, Munck A, Pignatti P, Radojkovic D, Rizzotti P, Schwarz M, Stuhmann M, Tzetis M, Zielenski J, Elborn JS. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutations analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros* 2008; 7: 179-196.
  23. Walkowiak J, Herzig K, Witt M, Pogorzelski A, Piotrowski R, Barra E, Sobczynska-Tomaszewska A, Trawinska-Bartnicka M, Strzykala K, Cichy W,

- Sands D, Rutkiewicz E, Krawczynski M. Analysis of exocrine function in cystic fibrosis: one mild CFTR mutation does not exclude pancreatic insufficiency. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 796-801.
24. McKone E, Goss C, Aitken M. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest* 2006; 130: 1441-1447.
  25. Konstan M, Butler S, Wohl M, Stoddard M, Matousek R, Wagener J, Johnson C, Morgan W. Investigators and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2003; 142: 624-630.
  26. Taccetti G, Campana S, Festini F, Mascherini M, Döring G. Early eradication therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2005; 26: 458-461.
  27. Gibson R, Burns J, Ramsey B. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 918-951.
  28. Mackenbach J, Kunst A, Cavelaars A, Groenhouf F, Geurts J, for the EU Working Group on Socioeconomic Inequalities in Health. Socioeconomic inequalities in morbidity and mortality in western Europe. *Lancet* 1997; 349: 1655-1659.
  29. Smyth A, O'Hea U, Williams G, Smyth R, Heaf D. Passive smoking nad impaired lung function in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1994; 71: 353-354.
  30. Walkowiak J, Pogorzelski A, Sands D, Skorupa W, Milanowski A, Nowakowska A, Orlik T, Korzeniewska-Eksterowicz A, Lisowska A, Cofta S, Minarowska A, Piotrowski R, Popiel A, Rachel M, Sobczyńska-Tomaszewska A, Staszak-Kowalska R, Teisseyre M, Trawińska-Bartnicka M, Walicka-Serzysko K, Witt M, Woś H. Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy. *Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy. Standardy Medyczne* 2009; 6: 352-378.
  31. Gibson L, Coke R. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* 1959; 23: 545-549.
  32. McCormick J, Green M, Mehta G, Culross F, Mehta A. Demographics of the UK cystic fibrosis population: implications for neonatal screening. *Eur J Hum Genet* 2002; 10: 583-590.
  33. Wallis C. Diagnosis of cystic fibrosis. W: red. Hodson M, Geddes D, Bush A. *Cystic fibrosis*. Edward Arnold Ltd. 2007; 100-108.

34. FitzSimmons S. The changing epidemiology of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1993; 122: 1-9.
35. Boyle M. Unique presentations and chronic complications in adult cystic fibrosis: do they teach us anything about CFTR? *Respir Res* 2000; 1: 133-135.
36. Crossley J, Elliott R, Smith P. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet* 1979; 1: 472-474.
37. Żebrak J, Pogorzelski A, Pawlik J, Kopytko E. Mukowiscydoza. W: red. Kubicka K, Kawalec W. *Pediatrics*. PZWL Warszawa 2008; 240-243.
38. Knowles M, Boucher R. Mucus clearance as a primary innate defense mechanism for mammalian airways. *J Clin Invest* 2002; 109: 571-577.
39. Florea V, Florea N, Sharma R, Coats A, Gibson D, Hodson M, Henein M. Right ventricular dysfunction in adult severe cystic fibrosis. *Chest* 2000; 118: 1063-1068.
40. Brihaye P, Clement P, Dab I, Desprechin B. Pathological changes of the lateral nasal wall in patients with cystic fibrosis (mucoviscidosis). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1994; 28(2-3): 141-147.
41. Gooding J, Westaby D. Gastrointestinal disease in cystic fibrosis. W: *Cystic fibrosis*. Hodson M, Geddes D, Bush A. Edward Arnold Ltd. 2007; 209-224.
42. Taylor C, Hardcastle J. Gut disease: clinical manifestations, pathophysiology, current and new treatments. *Prog Respir Res* 2006; 34: 232-241.
43. Couper R, Corey M, Durie P, Forstner G, Moore D. Longitudinal evaluation of serum trypsinogen measurement in pancreatic – insufficient and pancreatic sufficient patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1995; 127: 408-413.
44. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, Sinaasappel M; Diagnostic Working Group. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006; 61: 627-635.
45. Brennan A. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros* 2004; 3: 209-222.
46. Lamireau T, Monnereau S, Martin S. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study. *J Hepatol* 2004; 41: 920-925.
47. Chitturi S, Farrell G. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 27-41.
48. Narkewicz M. Markers of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 421-422.

49. Nash K, Allison M, McKeon D, Lomas D, Haworth C, Bilton D, Alexander G. A single centre experience of liver disease in adults with cystic fibrosis 1995-2006. *J Cyst Fibros* 2008; 7: 252-257.
50. Hayllar K, Williams S, Wise A, Pouria S, Lombard M, Hodson M, Westaby D. A prognostic model for the prediction of survival in cystic fibrosis. *Thorax* 1997; 52: 313-317.
51. Stern R, Rothstein F, Doershuk C. Treatment and prognosis of symptomatic gallbladder disease in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; 5: 35-40.
52. Button B, Toberts S, Kotsimbos T, Levvey B, Williams T, Bailey M, Snell G, Wilson J. Gastroesophageal reflux (symptomatic and silent): a potentially significant problem in patients with cystic fibrosis before and after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1522-1529.
53. Houwen R, van der Doef H, Sermet I, Munck A, Hauser B, Walkowiak J, Robberecht E, Colombo C, Sinaasappel M, Wilschanski M. ESPGHAN Cystic Fibrosis Working Group. Defining DIOS and constipation in cystic fibrosis with a multicentre study on the incidence, characteristics, and treatment of DIOS. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 38-42.
54. Littlewood J, Wolfe S, Conway S. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 35-49.
55. Anguiano A, Oates R, Amos J, Dean M, Gerrard B, Stewart C, Maher T, White M, Milunsky A. Congenital bilateral absence of the vas deferens. A primarily genital form of cystic fibrosis. *JAMA* 1992; 267: 1794-1797.
56. Chillon M, Casals T, Mercier B, Bassas L, Lissens W, Silber S, Romey M, Ruiz Romero J, Verlingue C, Claustres M, Nunes V, Ferec C, Estivill X. Mutations in cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *N Engl J Med* 1995; 332: 1475-1480.
57. Conway S, Morton A, Oldroyd B, Truscott J, White H, Smith A, Haigh I. Osteoporosis and osteopenia in adults and adolescents with cystic fibrosis: prevalence and associated factors. *Thorax* 2000; 55: 798-804.
58. Lawrence J, Moore T, Madson K, Rejent A, Osborn T. Arthropathies of cystic fibrosis: case reports and review of the literature. *J Rheumatol* 1993; 20(S38): 12-15.

59. Walkowiak J, Nousia-Arvanitakis S, Agguridak I, Fotoulaki M, Strzykala K, Balassopoulou A, Witt M, Herzig K. Longitudinal follow-up of exocrine pancreatic function in pancreatic sufficient cystic fibrosis patients using the fecal elastase-1 test. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 474-478.
60. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG, Robberecht E, Döring G. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2002; 1: 51-75.
61. Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Annual Report 2000. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation, 2001.
62. Dodge J, Lewis P, Stanton M, Wilsher J. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947-2003. *Eur Respir J* 2007; 29: 522-526.
63. Minai O, Budev M. Referral for lung transplantation, a moving target. *Chest* 2005; 127: 705-707.
64. Lamireau T, Martin S, Lallier M, Marcotte J, Alvarez F. Liver transplantation for cirrhosis in cystic fibrosis. *Can J Gastroenterol* 2006; 20: 475-478.
65. [www.cysticfibrosis.ca](http://www.cysticfibrosis.ca)
66. Schechter M. Patient registry analyses: seize the data, but caveat lector. *J Pediatr* 2008; 153: 733-735.
67. [www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/cfregistryreports](http://www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/cfregistryreports)
68. Szczepanik M, Cichy W, Kobelska-Dubiel N. Z historii badań nad mukowiscydozą cz. II. [www.virtualcf.pl](http://www.virtualcf.pl).
69. Piotrowski R. Polski Rejestr Mukowiscydozy. Raport z dn. 20.11.2005r.
70. [www.orpha.net](http://www.orpha.net).
71. Bożkova K, Siwińska-Gołębiowska H, Rutkowski J, Nowakowska A, Holzer J. Epidemiologia mukowiscydozy u dzieci w Polsce. *Pediatr Pol* 1971; 46: 677-684.
72. Główny Urząd Statystyczny: Mały rocznik statystyczny Polski. Warszawa 2010r.
73. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2009 Annual Data Report. Bethesda. Maryland.
74. Southern K, Munck A, Pollitt R, Travert G, Zanolla L, Dankert-Roelse J, Castellani C. ECFS CF Neonatal Screening Working Group. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros* 2007; 6: 57-65.

75. Green M, Weaver L, Heeley A, Nicholson K, Kuzemko J, Barton D, McMahon R, Payne S, Austin S, Yates J. Cystic fibrosis identified by neonatal screening: incidence, genotype, and early natural history. *Arch Dis Child* 1993; 68: 464-467.
76. De Braekeleer M, Rault G, Bellis G. Reproductive attitudes of couples having a child with cystic fibrosis in Brittany (France). *J Hum Genet* 2004; 49: 285-289.
77. Dudding T, Wilcken B, Burgess B, Hambly J, Turner G. Reproductive decisions after neonatal screening identifies cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82: F124-127.
78. Dupuis A, Hamilton D, Cole D, Corey M. Cystic fibrosis birth rates in Canada: a decreasing trend since the onset of genetic testing. *J Pediatr* 2005; 147: 312-315.
79. Dodge J, Morison S, Lewis P, Coles E, Geddes D, Russell G, Littlewood J, Scott M. Incidence, population, and survival of cystic fibrosis in the UK, 1968-95. *Arch Dis Child* 1997; 77: 493-496.
80. Jakovska-Maretti T, Fustik S, Spirevska L. Evaluation of CF database in Republic of Macedonia. *J Cyst Fibr* 2008; 7 Suppl 2: 116.
81. Cystic fibrosis in Australia 2008. 11<sup>th</sup> annual report from the Australian Cystic Fibrosis Data Registry. Cystic Fibrosis Australia 2010.
82. UK CF Registry Annual Data Report 2008. Cystic Fibrosis Trust 2009.
83. French CF Registry – Annual Data Report 2007. Vaincre la Mucoviscidose and INED. Paris 2010.
84. Annual report 2007. The Cystic Fibrosis Registry of Ireland. February 2009.
85. Sevens C, Jansen H. The Belgian CF registry (BMR-RBM). *J Cyst Fibr* 2008; 7 Suppl 2: 84.
86. Kayserova H, Feketeova A, Takac B, Mikulasova I, Remis B, Zlochova D, Hajkova M, Brezina M. CF registry in Slovakia. *J Cyst Fibr* 2008; 7 Suppl 2: 115.
87. Sens B, Stern M. Qualitätssicherung Mukoviszidose. Überblick über den Gesundheitszustand der Patienten in Dutschland 2009. Hippocampus Verlag KG 2010.
88. Nowakowska A, Sands D, Piotrowski R, Taljński W. Okresy przeżycia chorych na mukowiscydozę. *Pediatr Pol* 1999; 5: 459-463.
89. Linnane B, Hall G, Nolan G, Brennan S, Stick S, Sly P, Robertson C, Robinson P, Franklin P, Turner S, Ranganathan S. Lung function in infants with cystic

- fibrosis diagnosed by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1238-1244.
90. McCormick J, Sims E, Green M, Mehta G, Culross F, Mehta A. Comparative analysis of Cystic Fibrosis Registry data from the UK with USA, France and Australasia. *J Cyst Fibros* 2005; 4: 115-122.
  91. Waters D, Wilcken B, Irwing L, Van Asperen P, Mellis C, Simpson J, Brown J, Gaskin K. Clinical outcomes of newborn screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80: F1-7.
  92. Dankert-Roelse J, te Meerman G. Long term prognosis of patients with cystic fibrosis in relation to early detection by neonatal screening and treatment in a cystic fibrosis centre. *Thorax* 1995; 50: 712–718.
  93. Merelle M, Schouten J, Gerritsen J, Dankert-Roelse J. Influence of neonatal screening and centralized treatment on long-term clinical outcome and survival of CF patients. *Eur Respir J* 2001; 18: 306–315.
  94. Mastella G, Zanolla L, Castellani C, Altieri S, Furnari M, Giglio L, Lombardo M, Miano A, Sciuto C, Pardo F, Magazzù G. Neonatal screening for cystic fibrosis: long-term clinical balance. *Pancreatology* 2001; 1: 531–537.
  95. McKay K, Waters D, Gaskin K. The influence of newborn screening for cystic fibrosis on pulmonary outcomes in new South Wales. *J Pediatr* 2005; 147 Suppl: 47–50.
  96. Chatfield S, Owen G, Ryley H, Williams J, Alfaham M, Goodchild M, Weller P. Neonatal screening for cystic fibrosis in Wales and the West Midlands: clinical assessment after five years of screening. *Arch Dis Child* 1991; 66: 29-33.
  97. Sims E, McCormick J, Mehta G, Mehta A. Steering Committee of the UK Cystic Fibrosis Database. Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment. *J Pediatr* 2005; 147 Suppl: 42-46.
  98. Farrell P, Li Z, Kosorok M, Laxova A, Green C, Collins J, Lai H, Rock M, Splaingard M. Bronchopulmonary disease in children with cystic fibrosis after early or delayed diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1100-1108.
  99. Siret D, Bretaudeau G, Branger B, Dabadie A, Dagonne M, David V, de Braekeleer M, Moisan-Petit V, Picherot G, Rault G, Storni V, Roussey M. Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in a French region (Brittany). *Pediatr Pulmonol* 2003 ; 35: 342-349.



100. Sims E, Clark A, McCormick J, Mehta G, Connett G, Mehta A on behalf of the United Kingdom Cystic Fibrosis Database Steering Committee. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics* 2007; 119: 19-28.
101. Farrell P, Joffe S, Foley L, Canny G, Mayne P, Rosenberg M. Diagnosis of cystic fibrosis in the Republic of Ireland: epidemiology and costs. *Ir Med J* 2007; 100: 557-560.
102. Buzzetti R, Salvatore D, Baldo E, Forneris M, Lucidi V, Manunza D, Marinelli I, Messore B, Neri A, Raia V, Furnari M, Mastella G. An overview of international literature from cystic fibrosis registries: 1. Mortality and survival studies in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 229-237.
103. Bossi A, Battistini F, Braggion C. Registro Italiano FC: 10 anni di attivita'. *Epidemiol Prev* 1999; 23: 5-16.
104. Bellis G, Cazes M, Parant A, Gaimard M, Travers C, Le Roux E, Ravilly S, Rault G. Cystic fibrosis mortality trends in France. *J Cyst Fibros* 2007; 6: 179-186.
105. Fogarty A, Hubbard R, Britton J. International comparison of median age at death from cystic fibrosis. *Chest* 2000; 117: 1656-1660.
106. Viviani L, Padoan R, Giglio L, Bossi A. Registro italiano FC: che cosa e' cambiato nell'ultimo decennio. *Epidemiol Prev* 2003; 27: 91-96.
107. Stern M, Wiedemann B, Wenzlaff P. German Cystic Fibrosis Quality Assessment Group. From registry to quality management: the German Cystic Fibrosis Quality Assessment project 1995-2006. *Eur Respir J* 2008; 31: 29-35.
108. Rosenfeld M, Davis R, FitzSimmons S, Pepe M, Ramsey B. Gender gap in cystic fibrosis mortality. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 794-803.
109. Corey M, Farewell V. Determinants of mortality from cystic fibrosis in Canada 1970-1989. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 1007-1017.
110. Kulich M, Rosenfeld M, Goss C, Wilmott R. Improved survival among young patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2003; 142: 631-636.
111. Liou T, Adler F, Fitzsimmons S, Cahill B, Hibbs J, Marshall B. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 345-352.
112. O'Connor G, Quinton H, Kahn R, Robichaud P, Maddock J, Lever T, Detzer M, Brooks JG. Northern New England Cystic Fibrosis Consortium. Case-mix

- adjustment for evaluation of mortality in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 99-105.
113. Zemel B, Jawad A, FitzSimmons S, Stallings V. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. *J Pediatr* 2000; 137: 374-380.
  114. Milla C, Billings J, Moran A. Diabetes is associated with dramatically decreased survival in female but not male subjects with cystic fibrosis. *Diabetes Care* 2005; 28: 2141-2144.
  115. Verma N, Bush A, Buchdahl R. Is there still a gender gap in cystic fibrosis? *Chest* 2005; 128: 2824-2834.
  116. Olesen H, Pressler T, Hjelte L, Mared L, Lindblad A, Knudsen P, Laerum B, Johannesson M; Scandinavian Cystic Fibrosis Study Consortium. Gender differences in the Scandinavian cystic fibrosis population. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 959-965.
  117. Andersen D. The present diagnosis and therapy of cystic fibrosis of the pancreas. *Proc R Soc Med* 1949; 42: 25-32.
  118. Sly P, Brennan S, Gangell C, de Klerk N, Murray C, Mott L, Stick S, Robinson P, Robertson F, Ranganathan S. Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis (AREST-CF). Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 146-152.
  119. Armstrong D, Hook S, Jansen K, Nixon G, Carzino R, Carlin J, Robertson C, Grimwood K. Lower airway inflammation in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40: 500-510.
  120. Stern M, Sens B, Wiedemann B, Busse O, Damm G, Wenzlaff P. Qualitätssicherung Mukoviszidose. Überblick über den Gesundheitszustand der Patienten in Deutschland 2006. Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Berlin 2008.
  121. Conway S, Brownlee K, Peckham D, Lee T, Etherington C. Cystic fibrosis in children and adults. The Leeds method of management. Revised Edition, 2008; 25.

122. Kappler M, Feilcke M, Schröter C, Kraxner A, Griese M. Long-term pulmonary outcome after meconium ileus in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2009; 44: 1201-1206.
123. Johnson J, Bush A, Buchdahl R. Does presenting with meconium ileus affect the prognosis of children with cystic fibrosis? *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 951-958.
124. Durno C, Corey M, Zielenski J, Tullis E, Tsui L, Durie P. Genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1857-1864.
125. Morral N, Bertranpetit J, Estivill X, Nunes V, Casals T, Giménez J, Reis A, Varon-Mateeva R, Macek M Jr, Kalaydjieva L, Angelcheva D, Dancheva R, Romeo G, Russo M, Carnerone S, Restango G, Ferrari M, Magnani C, Claustres M, Desgeorges M, Schwarz M, Dallapiccola B, Novelli G, Ferec C, de Arce M, Nemeti M, Kere J, Anvret M, Dahl N, Kadasi L. The origin of the major cystic fibrosis mutation (delta F508) in European populations. *Nat Gen* 1994; 7: 169-175.
126. Loirat F, Hazout S, Lucotte G. G542X as a probable Phoenician cystic fibrosis mutation. *Hum Biol* 1997; 69: 419-425.
127. Macek M Jr, Macek M, Serre J, Vavrova V, Burger J, Reis A, Schmidke J, Sperling K, Cutting G. Population study of CFTR gene mutations in Bohemia and Moravia: hypothesis on the historical spread of G551D and delta F508 in Europe. *Am J Hum Genet* 1991; 49 Suppl: A474.
128. Zielenski J, Fujiwara T, Markiewicz D, Paradis A, Anacleto A, Richards B, Schwartz R, Klinger K, Tsui L, Morgan K. Identification of the M1101K mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene and complete detection of cystic fibrosis mutations in the Hutterite population. *Am J Hum Gen* 1993; 52: 609-615.
129. Bobadilla J, Macek M Jr, Fine J, Farrell P. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations-correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mut* 2002; 19: 575-606.
130. Grody W, Cutting G, Klinger K, Richards C, Watson M, Desnick R. Subcommittee on Cystic Fibrosis Screening, Accreditation of Genetic Services Committee, ACMG. American College of Medical Genetics. Laboratory standards and guidelines for population-based cystic fibrosis carrier screening. *Genet Med* 2001; 3: 149-154.

131. Witt M, Bal J, Maciejko D, Mazurczak T. Częstość występowania mutacji genu CFTR u chorych na mukowiscydozę w Polsce. *Pediatr Pol* 1997; 72: 665-668.
132. Pogorzelski A, Witt M, Bal J. Mutacje genu CFTR u chorych na mukowiscydozę w Polsce. *Acta Pneumonol Allergol Ped* 1998; 2: 5-8.
133. Bal J, Maciejko D, Mazurczak T, Potocka A, Krawczak M, Reiss J. Frequency of the cystic fibrosis mutation delta F508 in Poland. *Hum Gen* 1991; 86: 329.
134. Bal J, Maciejko D, Mazurczak T. Rodzaj i częstość występowania mutacji w genie CFTR u chorych na mukowiscydozę w Polsce - znaczenie wyników badań dla poradnictwa genetycznego i badań przesiewowych. *Ped Pol* 1995; 70: 627-632.
135. Osborne L, Santis G, Schwarz M, Klinger K, Dörk T, McIntosh I, Schwartz M, Nunes V, Macek M Jr, Reiss J. Incidence and expression of the N1303K mutation of the cystic fibrosis (CFTR) gene. *Hum Genet* 1992; 89: 653-658.
136. Nunes V, Gasparini P, Novelli G, Gaona A, Bonizzato A, Sangiuolo F, Balassopoulou A, Giménez F, Dognini M, Ravnik-Glavac M. Analysis of 14 cystic fibrosis mutations in five south European populations. *Hum Genet* 1991; 87: 737-738.
137. Kádasi L, Poláková H, Zatková A, Kayserová H, Hruskovic I. The spectrum of mutations in the CFTR gene in patients with cystic fibrosis in Slovakia. *Bratisl Lek Listy* 1998; 99: 33-36.
138. Casals T, Nunes V, Palacio A, Giménez J, Gaona A, Ibáñez N, Morral N, Estivill X. Cystic fibrosis in Spain: high frequency of mutation G542X in the Mediterranean coastal area. *Hum Genet* 1993; 91: 66-70.
139. Aznarez I, Bal J, Casals T, Estivill X, Moral N, Sands D, Nunes V, Sobczyńska-Tomaszewska A, Tsui LC, Zielenski J. Analysis of mutations in the CFTR gene in patients diagnosed with cystic fibrosis in Poland. *Med Wieku Rozwoj* 2000; 4: 149-159.
140. Dörk T, Macek M Jr, Mekus F, Tümmler B, Tzountzouris J, Casals T, Krebsová A, Koudová M, Sakmaryová I, Macek M Sr, Vávrová V, Zemková D, Ginter E, Petrova N, Ivaschenko T, Baranov V, Witt M, Pogorzelski A, Bal J, Zékanowsky C, Wagner K, Stuhmann M, Bauer I, Seydewitz HH, Neumann T, Jakubiczka S. Characterization of a novel 21-kb deletion, CFTRdele2,3(21kb) in the CFTR gene: a cystic fibrosis mutation of Slavic origin common in Central and East Europe. *Hum Genet* 2000;106: 259-268.

141. Kinnunen S, Bonache S, Casals T, Monto S, Savilahti E, Jarvela I. Spectrum of mutations in CFTR in Finland: 18 years follow-up study and identification of two novel mutations. *J Cyst Fibros* 2005; 4: 233-237.
142. Kristidis P, Bozon D, Corey M, Markiewicz D, Rommens J, Tsui L, Durie P. Genetic determination of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *Am J Hum Genet* 1992; 50: 1178-1184.
143. Durie P, Corey M, Forstner G, Laufer D, Moore D, Cleghorn G. Longitudinal changes in exocrine pancreatic function in cystic fibrosis with pancreatic sufficiency: evidence for deterioration of pancreatic function. In: Mellis C, Thompson S, eds. *Proceedings of the 10th International Cystic Fibrosis Congress, Sydney, Australia, March 5-10, 1988*. Hong Kong: Excerpta Medica Asia, 1988: 161.
144. Kerem E, Corey M, Kerem B, Rommens J, Markiewicz D, Levison H, Tsui L-C, Durie P. The relation between genotype and phenotype in cystic fibrosis - analysis of the most common mutation (delF508). *N Engl J Med* 1990; 323: 1517-1522.
145. Johansen H, Nir M, Høiby N, Koch C, Schwartz M. Severity of cystic fibrosis in patients homozygous and heterozygous for delta F508 mutation. *Lancet* 1991; 337: 631-634.
146. Augarten A, Ben Tov A, Madgar I, Barak A, Akons H, Laufer J, Efrati O, Aviram M, Bentur L, Blau H, Paret G, Wilschanski M, Kerem B, Yahav Y. The changing face of the exocrine pancreas in cystic fibrosis: the correlation between pancreatic status, pancreatitis and cystic fibrosis genotype. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 164-168.
147. Burns J, Emerson J, Stapp J, Yim D, Krzewinski J, Loudon L, Ramsey B, Clausen C. Microbiology of sputum from patients at cystic fibrosis centers in the United States. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 158-163.
148. Saiman L. Microbiology of early CF lung disease. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5 Suppl: 367-369.
149. Valenza G, Tappe D, Turnwald D, Frosch M, König C, Hebestreit H, Abele-Horn M. Prevalence and antimicrobial susceptibility of microorganisms isolated from sputa of patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008; 7: 123-127.
150. Semczuk K, Dmeńska H, Dzierżanowska D, Kołodziejczyk M, Gabińska E, Zareba H. The analysis of the isolated microorganisms from the respiratory tract

- of cystic fibrosis patients treated in Children's Memorial Health Institute 1999-2002. *Pneumonol Alergol Pol* 2005; 73: 41-47.
151. Li Z, Kosorok M, Farrell P, Laxova A, West S, Green C, Collins J, Rock M, Splaingard M. Longitudinal development of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis. *JAMA* 2005; 293: 581-588.
  152. Sagel S, Gibson R, Emerson J, McNamara S, Burns J, Wagener J, Ramsey B; Inhaled Tobramycin in Young Children Study Group; Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics Development Network. Impact of *Pseudomonas* and *Staphylococcus* infection on inflammation and clinical status in young children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2009; 154: 183-188.
  153. Millar F, Simmonds N, Hodson M. Trends in pathogens colonising the respiratory tract of adult patients with cystic fibrosis, 1985-2005. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 386-391.
  154. Knudsen P, Olesen H, Høiby N, Johannesson M, Karpati F, Laerum B, Meyer P, Pressler T, Lindblad A; Scandinavian CF Study Consortium (SCFSC). Differences in prevalence and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis centres in Denmark, Norway and Sweden. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 135-142.
  155. Grabowska J, Łuczak B. Rozwój biologiczny dzieci i młodzieży chorych na mukowiscydozę. W: red. Malinowski A. *Antropologia a medycyna i promocja zdrowia*. Łódź 1996. 1: 142-154.
  156. Walkowiak J. Stan odżywienia i rozwój fizyczny dzieci chorych na mukowiscydozę w świetle podstawowych wskaźników wagowych i wzrostowych. *Przegl Ped* 1998; 28: 208-212.
  157. Szczepanik M, Krawczyński M, Cichy W. Stan odżywienia dzieci z mukowiscydozą z województwa wielkopolskiego. *Pediatr Współcz* 2004; 6: 47-51.
  158. Corey M, McLaughlin F, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 583-591.
  159. Steinkamp G, Wiedemann B. Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. *Thorax* 2002; 57: 596-601.

160. Salvatore D, Buzzetti R, Baldo E, Forneris M, Lucidi V, Manunza D, Marinelli I, Messore B, Neri A, Raia V, Furnari M, Mastella G. An overview of international literature from cystic fibrosis registries 2. Neonatal screening and nutrition/growth. *J Cyst Fibros* 2010; 9: 75-83.
161. Robertson J, Friedman E, Rubin B. Nasal and sinus disease in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2008; 9: 213-219.
162. Gysin C, Alothman G, Papsin B. Sinonasal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis, and management. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 481-489.
163. Hadfield P, Rowe-Jones J, Mackay I. The prevalence of nasal polyps in adults with cystic fibrosis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2000; 25: 19-22.
164. Slieker M, Schilder A, Uiterwaal C, van der Ent C. Children with cystic fibrosis: who should visit the otorhinolaryngologist? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 1245-1248.
165. Babinski D, Trawinska-Bartnicka M. Rhinosinusitis in cystic fibrosis: not a simple story. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008; 72: 619-624.
166. Lanng S, Hansen A, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five-year prospective study. *BMJ* 1995; 311: 655-659.
167. Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic fibrosis - related diabetes: current trends in prevalence, incidence and mortality. *Diabetes Care* 2009; 32: 1626-1631.
168. Koch C, Rainisio M, Madessani U, Harms H, Hodson M, Mastella G, McKenzie S, Navarro J, Strandvik B; Investigators of the European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Presence of cystic fibrosis-related diabetes mellitus is tightly linked to poor lung function in patients with cystic fibrosis: data from the European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 343-350.
169. Cystic Fibrosis Foundation (CFF). CFF Patient Registry Annual Report. Bethesda, Maryland, 2002.
170. Elkin S, Haworth C. Cystic fibrosis-related low bone mineral density. W: red. Hodson M, Geddes D, Bush A. Cystic fibrosis. Edward Arnold Ltd. 2007; 263.

171. Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, Gossec L, Cortet B. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2010; 86: 1-7.
172. Sabati A, Kempainen R, Milla C, Ireland M, Schwarzenberg S, Dunitz J, Khan K. Characteristics of gastroesophageal reflux in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2010; 9: 365-370.
173. Brodzicki J, Trawińska M, Korzon M. Frequency, consequences and pharmacological treatment of gastroesophageal reflux in children with cystic fibrosis. *Med Sci Monit* 2002; 8: CR529-537.
174. Walkowiak J, Oralewska B, Celińska-Cedro D, Songin T, Bychowiec B, Teisseyre M, Krawczyński M, Socha J. Gastroesophageal reflux in children with cystic fibrosis is more frequent in postprandial time. *Pediatr Współcz* 2004; 6: 113-116.
175. Bell S, Bowerman A, Davies C, Campbell I, Shale D, Elborn J. Nutrition in adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr* 1998; 17: 211-215.
176. Morton A, Wolfe S, White H. Nutritional status of patients attending a Regional Cystic Fibrosis Unit. Personal communication. Abstract book XIIIth International Cystic Fibrosis Conference Proceedings 2000. 112.
177. Richardson I, Nyulasi I, Cameron K, Ball M, Wilson J. Nutritional status of an adult cystic fibrosis population. *Nutrition* 2000;16: 255-259.
178. Kariyawasam H, Pepper J, Hodson M, Geddes D. Experience of totally implantable venous access devices (TIVADs) in adults with cystic fibrosis over a 13-year period. *Respir Med* 2000; 94: 1161-1165.
179. Bech B, Pressler T, Iversen M, Carlsen J, Milman N, Eliassen K, Perko M, Arendrup H. Long-term outcome of lung transplantation for cystic fibrosis-Danish results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 1180-1186.
180. Hofer M, Benden C, Inci I, Schmid C, Irani S, Speich R, Weder W, Boehler A. True survival benefit of lung transplantation for cystic fibrosis patients: the Zurich experience. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 334-339.
181. Liou T, Adler F, Cox D, Cahill B. Lung transplantation and survival in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2143-2152.
182. Fuchs H, Borowitz D, Christiansen D, Morris E, Nash M, Ramsey B, Rosenstein B, Smith A, Wohl M. Effect of aerosolized recombinant human DNase on



- exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *NEJM* 1994; 331: 637-642.
183. McCoy K, Hamilton S, Johnson C. Effects of 12-week administration of dornase alfa in patients with advanced cystic fibrosis lung disease. Pulmozyme Study Group. *Chest* 1996; 110: 889-995.
  184. Jones A, Wallis C. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 17: CD001127.
  185. Konstan M, VanDevanter D, Rasouliyan L, Pasta D, Yegin A, Morgan W, Wagener J. Scientific Advisory Group; Investigators and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. Trends in the use of routine therapies in cystic fibrosis: 1995-2005. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 1167-1172.
  186. Gores G. Mechanisms of cell injury and death in cholestasis and hepatoprotection by ursodeoxycholic acid. *J Hepatol* 2000; 32 Suppl: 11-13.
  187. Kowdley K. Ursodeoxycholic acid therapy in hepatobiliary disease. *Am J Med* 2000; 108: 481-486.
  188. Cotting J, Lentze M, Reichen J. Effects of ursodeoxycholic acid treatment on nutrition and liver function in patients with cystic fibrosis and long-standing cholestasis. *Gut* 1990; 31: 918-921.
  189. Colombo C, Battezzati P, Podda M, Bettinardi N, Giunta A. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. The Italian Group for the Study of Ursodeoxycholic Acid in Cystic Fibrosis. *Hepatology* 1996 ; 23: 1484-1490.
  190. Nousia-Arvanitakis S, Fotoulaki M, Economou H, Xefteri M, Galli-Tsinopoulou A. Long-term prospective study of the effect of ursodeoxycholic acid on cystic fibrosis-related liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32: 324-328.
  191. Merli M, Bertasi S, Servi R. Effect of a medium dose of ursodeoxycholic acid with or without taurine supplementation on the nutritional status of patients with cystic fibrosis: a randomized, placebo controlled, crossover trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19: 198-203.
  192. Hodge S, Hodge G, Brozyna S, Jersmann H, Holmes M, Reynolds PN. Azithromycin increases phagocytosis of apoptotic bronchial epithelial cells by alveolar macrophages. *Eur Respir J* 2006; 28: 486-495.

193. Wolter J, Seeney S, Bell S, Bowler S, Masel P, McCormack J. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax* 2002; 57: 212-216.
194. Clement A, Tamalet A, Leroux E, Ravilly S, Fauroux B, Jais J. Long term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: A double blind, placebo controlled trial. *Thorax* 2006; 61: 895-902.
195. van Haren E, Lammers J, Festen J, Heijerman H, Groot C, van Herwaarden C. The effects of the inhaled corticosteroid budesonide on lung function and bronchial hyperresponsiveness in adult patients with cystic fibrosis. *Respir Med* 1995; 89: 209-214.
196. Balfour-Lynn I, Lees B, Hall P, Phillips G, Khan M, Flather M, Elborn J; CF WISE (Withdrawal of Inhaled Steroids Evaluation) Investigators. Multicenter randomized controlled trial of withdrawal of inhaled corticosteroids in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1356-1362.
197. Hanley-Lopez J, Clement L. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6: 540-544.
198. Mearns M. Aerosol therapy in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1970; 45: 605-607.
199. Ryan G, Singh M, Dwan K. Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 16: CD001021.
200. Frederiksen B, Koch C, Høiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 330-335.
201. Ratjen F, Döring G, Nikolaizik W. Eradication of *Pseudomonas aeruginosa* with inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *Lancet* 2001; 358: 983-984.
202. Lebecque P, Leal T, Zylberberg K, Reychler G, Bossuyt X, Godding V. Towards zero prevalence of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2006; 5:237-244.
203. Goss C, Rubenfeld G, Ramsey B, Aitken M. Clinical trial participants compared with nonparticipants in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 98-104.
204. Mehta G, MPhil M, Sims E, Culross F, McCormick J, Mehta A. Potential benefits of the UK Cystic Fibrosis Database. *J R Soc Med* 2004; 97 Suppl: 60-71.

205. McCormick J, Mehta G, Olesen H, Viviani L, Macek M, Mehta A on behalf of the European Registry Working Group. Comparative demographics of the European cystic fibrosis population: a cross-sectional database analysis. *Lancet* 2010; 375: 1007-1013.
206. Mehta G, Macek M Jr, Mehta A. European Registry Working Group. Cystic fibrosis across Europe: EuroCareCF analysis of demographic data from 35 countries. *J Cyst Fibros* 2010; 9 Suppl 2: 5-21.