

Noi progrese în managementul și tratamentul mucoviscidozei

Abstract

New advances in the management and treatment of cystic fibrosis

Cystic fibrosis represented and continue to represent either for the system and for the practitioner a serious challenge through the severe manifestations of disease, progressive mainly in the lung, through the progres in the management registered in the last time for fighting lung infections such as *Pseudomonas aeruginosa*, in understanding of genetic condition, new ways of administration of antibiotics and the problems posed by today transition of these patients from pediatrician to the pulmonologist, infectious disease specialist, rehabilitation specialist etc. There have been noted extensions of survival and improvement of diagnostic rate. Today in France in the Caucasian population, there were 6,000 cases with this common disease, of which half were adults (>18 years). I'll review a number of novelties reported last year connected to this disease adding recent signals received after the congress organized by the North American Cystic Fibrosis Foundation in October 2013 in North Lake City that maybe in the future will extend the duration of survival of these patients.

Keywords: cystic fibrosis, complications, respiratory infections

Rezumat

Mucoviscidoza a reprezentat și reprezintă în continuare, atât pentru sistem, cât și pentru practician, o provocare – prin atingerile grave, progresive, în principal pulmonare, prin progresele înregistrate în timp în managementul infecțiilor pulmonare de temut, precum cele cu *Pseudomonas Aeruginosa*, în descifrările genetice ale afecțiunii, noile căi de administrare a antibioticelor, dar și prin problemele pe care le pune la ora actuală predarea ștafetei legată de această categorie de pacienți, de la pediatru la practicianul pneumolog, infecționist, specialist în reabilitare etc.

S-au înregistrat prelungiri ale duratei de supraviețuire și ameliorări ale ratei diagnostice. În Franța, la ora actuală, se înregistrează 6000 de cazuri cu această maladie frecventă la populația caucaziană, dintre care jumătate sunt adulți (>18 ani). Voi trece în revistă, în acest articol, o serie de noutăți semnalate în ultimul an, legate de această afecțiune, la care se vor adăuga și semnalele recente primite după congresul organizat de North American Cystic Fibrosis Foundation în octombrie 2013 la North Lake City, care poate în viitor vor prelungi durata de supraviețuire a acestor pacienți.

Cuvinte-cheie: mucoviscidoză, complicații, infecții respiratorii

Florin Mihălțan

Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta”, București,

Correspondență:
Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta”, București,
Șos. Viiilor 90, Sector 5, București
e-mail: mihaltan@starnets.ro

Mucoviscidoza a reprezentat și reprezintă în continuare, atât pentru sistem, cât și pentru practician, o provocare – prin atingerile grave, progresive, în principal pulmonare, prin progresele înregistrate în timp în managementul infecțiilor pulmonare de temut, precum cele cu *Pseudomonas Aeruginosa*, în descifrările genetice ale afecțiunii, noile căi de administrare a antibioticelor, dar și prin problemele pe care le pune la ora actuală predarea ștafetei legată de această categorie de pacienți, de la pediatru la practicianul pneumolog, infecționist, specialist în reabilitare etc.

Progrese în zona factorilor genetici și epigenetici

Genă codantă a canalului de clor (Cystic Fibrosis transmembrane conductance regulator - CFTR) are peste 1900 de mutații², grupate în 6 clase, în funcție de consecințele funcționale, după cum urmează:

■ **Clasa I:** mutații alterând producția de proteine

■ **Clasa a II-a:** mutații perturbante ale procesului de maturare celulară al proteinelor și de țintire a membranei plasmice

■ **Clasa a III-a:** mutații perturbante ale reglării canalului de Cl⁻

■ **Clasa a IV-a:** mutații alterând conducerea și mecanismele de deschidere a canalului de Cl⁻

■ **Clasa a V-a:** mutații care alterează stabilitatea ARNm

■ **Clasa a VI-a:** mutații care alterează stabilitatea proteinei mature și perturbă reglarea altor canale prin CFTR.

Mutațiile severe sunt cele din primele trei clase, iar mutațiile moderate, cele din următoarele trei. Există o variabilitate fenotipică chiar în cadrul purtătorilor aceleiași mutații și o serie de variante, numite gene modificatoare, situate în afara locusului CFTR, care influențează expresiile fenotipice². Severitatea bolii variază și prin modularea genei CFTR, dar și a genelor modificatoare de către o serie de factori „epigenetici”. Mai recent, s-au descris mai multe familii de mici ARN-non codanți (mi ARN) care modulează expresia genică. În cercetările recente s-au investigat două fenotipuri respiratorii din mucoviscidoză: cel cu declin de VEMS și cel cu colonizare precoce cu *Pseudomonas Aeruginosa*. Pentru cel legat de funcția pulmonară, un consorțiu nord-american a făcut în 2011 un studiu de genom (GWAS - „Genome wide association study”)³, identificându-se 7 regiuni din proximitatea genelor APIP/AHF, AGTR2, HLA-DRA, EEA1, SLC8A3, AHRR și CDH8. Astfel, s-a identificat o zonă de interes pe cromozomul 20q13.2 care este acum explorată. M.J. Emond și colab. au realizat, legat de celălalt fenotip cu colonizare precoce, un exom (regiune codantă de un

întreg genom) și au pus în evidență o asociere de colonizare precoce, cu mutație în gena DCNT4 și cu o variantă de genă CAV2⁴. O altă noutate a fost legată de genele modificate asociate diabetului, la acești bolnavi. S.M. Blackman și Co. au descoperit în 2009 că există o genă ca TCF7L2 asociată diabetului de tip II și care, împreună cu o altă genă, SLC26A9, interacționează cu canalul CFTR și ar putea fi determinantă a ileusului meconial. Legat de progresele în domeniul epigeneticii, unii autori au demonstrat că miR138, care face parte din cele 31miRNA, reglează indirect, via gena SIN3A, expresia și funcția CFTR și că expresia acestor miRNA este reglată de factori inflamatori, via calea NF-kB, ele modulând cantitatea și funcția CFTR în condiții normale^{6,7}. Toate aceste descoperiri genetice vor permite progrese în domeniul terapiei țintite și a medicinei personalizate.

A. Progrese terapeutice țintind mutația CFTR

Mutațiile de clasele I-III nu produc proteine CFTR funcționale la nivel de membrană apicală (pacienții cu două astfel de mutații au forme severe, clasice), iar mutațiile de clasele IV și V permit secreția unei proteine reziduale, cu o expresie mai moderată a bolii⁸. La ora actuală, pe baza numeroaselor combinații, nu se pot face predicții funcționale. În 2008 s-a creat o bază de date CFTR2, care definește cele mai multe fenotipuri ale mutațiilor existente⁹. Se determină dacă o mutație genetică de CFTR este responsabilă de mucoviscidoză pe baza a trei criterii: clinic (clorura din sudoare ≥ 60 mmol/l), funcțional (reducerea de funcție CFTR < 10% din funcția normală, evaluată *in vitro*) și genetic (mutație care nu a fost identificată la un subiect sănătos). Din 159 de mutații CFTR, cu o frecvență de $\geq 0,01\%$, 127 sunt considerate responsabile de mucoviscidoză. S-au căutat, în aceste condiții, terapii care ținesc aceste mutații. Astfel, un potențator al funcționalității de canale de clor, *Ivacaftor*, șeful acestei clase de molecule care acționează pe mutația din clasa III G551D, a ajuns în faza a III-a de studii clinice, demonstrând, după două săptămâni de utilizare, o ameliorare de VEMS de 10,4% din valoarea teoretică, un câștig ponderal de 2,8 kg și o ameliorare a calității vieții¹⁰. Toleranța a fost bună și ameliorarea similară cu cea raportată într-un alt studiu¹¹. Aprobata de FDA în octombrie 2012, el a fost introdus în Franța sub numele de Kalydeco, pentru cei cu mutația G551D și vârsta de 6 ani și peste (150 mg la 12 ore, cu mese bogate în grăsimi); tratamentul costă 200.000 de euro pe an. Mai multe studii s-au lansat (la cei cu VEMS peste 90%): studiul american „GOAL”, pe 5 ani⁸, a demonstrat, la 6 luni, ameliorarea semnificativă a scorului de atingeri ORL, a portajului de *Pseudomonas Aeruginosa* de la 52% la 34%, o creștere semnificativă a pH-ului intestinal cu 1,6 puncte, fără modificări pe diversitatea bacteriană și cu anumite proprietăți antibacteriene pe Gram-pozitivi. Mergându-se mai departe, cercetările *in vitro* au demonstrat o serie de beneficii ale tratamentului în cazul altor 9 clase de mutații din clasa III (G178R, S549N și R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D etc.). Pentru mutațiile din clasa I, încercările cu aminoside inhalatorii sau i.v. (acestea alterând legătura bacteriei cu ARNr16S, cu o acumulare de

proteine trunchiate și cu moartea bacteriei) au arătat modificări electrofiziologice, dar fără beneficii clinice (pentru aminosida inhalată exista o pierdere de VEMS de 1,4%, în timp ce grupa fără aminosid inhalat avea un câștig pe VEMS de 5,7%). O nouă moleculă, PTC124 sau „Ataluren”, are un efect pe diferența de potențial nazal, dar un răspuns clinic moderat pe VEMS la 12 săptămâni¹². La mutațiile din clasa a II-a, cercetările sunt în jurul mutației F508del, categoria de pacienți cu această mutație putând beneficia de un corector „Lumavaftor”, care permite maturarea citoplasmică a proteinei și care, alături de Ivacaftor, optimizează funcționalitatea canalelor CFTR, dar cu ameliorarea modestă a VEMS-ului¹³. Alte studii genice în curs sunt de fază III, cu un lipozom conținând gena CFTR administrată pe cale inhalatorie la pacienți peste 12 ani pe o perioadă de un an⁸.

B. Noutăți legate de mucoviscidoză și micobacteriile netuberculoase (MNT)

Prevalența micobacteriilor nontuberculoase la cei cu mucoviscidoză era, în 2011, în SUA, de 11%¹⁴, cu îngrijorări în special în privința *M. abscessus* complex (MABSC; 47% din culturile pozitive). Posibilitatea de transmitere directă sau indirectă a tulpinilor virulente, între pacienții cu mucoviscidoză, a dus la generalizarea măsurilor de prevenție și control al infecției în centrele de îngrijire a acestor pacienți. Există o asociere semnificativă între administrarea de azitromicină și diminuarea incidenței de micobacterii nontuberculoase¹⁵. Noile recomandări ale European Cystic Fibrosis Society preconizează: un depistaj anual al MNT, abținerea de la depistaj în absența suspiciunii clinice la cei incapabili să expectoreze, utilizarea exclusivă de expectorante, excluderea altor germeni patogeni, oprirea unui tratament continuu cu azitromicină pe perioada evaluării diagnostice¹⁴. Există o serie de recomandări terapeutice: tratamentul trebuie să fie cotidian și nu 3 zile pe săptămână, se prescrie monoterapia cu macrolide (pentru *M. avium* complex azitromicină, cu rifampicină, etambutol, la care se poate adăuga o cură intravenoasă inițială de amikacină; 3-12 săptămâni), iar acolo unde se presupune o rezistență la macrolide, înlocuirea cu amikacină, moxifloxacină sau clofazimină. Pentru MABSC, în faza intensivă, amikacină i.v., un macrolid și o moleculă ca tigeciclină, imipenem sau cefotixină; pentru faza de întreținere, amikacină inhalată, un macrolid și 2-3 molecule alese dintre minociclone, clofazimină, moxifloxacină și linezolid. Evaluarea eficacității se face prin analiza expectorației la 4-8 săptămâni și CT la sfârșitul terapiei. Durata terapiei trebuie să fie de 12 luni după negativare. Există un astfel de protocol de cercetare în Colorado¹⁴.

C. Provoacă depistării neonatale a mucoviscidozei

Depistarea neonatală în primele săptămâni de viață este importantă, pentru a menține cea mai bună stare de sănătate¹⁶. Se începe cu doza de tripsină imunoreactivă, iar pentru cei cu valori ridicate, realizarea testului sudorii și folosirea de kituri de analiză a genei CFTR.

Există o inițiativă în Wisconsin¹⁶ care are rolul de a diminua numărul de fals pozitivi, dar pentru cei cu rezultate de graniță, alte studii recomandă supravegherea într-un mediu specializat.

D. Ce e nou în terapia antibiotică inhalatorie?

Antibiototerapia vizează, în principal, prin tobramicina inhalată, colimicina sau aztreonam lizina (AZLI), infecțiile cronice cu *Pseudomonas Aeruginosa*. S-au demonstrat însă în ultimul timp dificultățile actuale de realizare de noi cercetări de antibiotice, comparativ cu un placebo¹⁷ și prioritatea intereselor celor care vizează strategii comparative ale antibioticelor între ele, judecate prin prisma variațiilor VEMS și a distanței până la o nouă exacerbare. Comparația AZLI, în studii de fază III, administrată în 3 cicluri, versus Tobramicină, nu a arătat vreo inferioritate; la fel și amikacina lipozomală inhalatorie 560 mg, cu un nebulizator eFlow, versus Tobramicină (Tobi Solution) în nebulizare¹⁷. Nu la fel stă situația pentru levofloxacină inhalată la 12 ore versus Tobi Solution¹⁷. De asemenea, sunt în derulare studii care compară Tobramicina sub formă de pudră seacă (Tobi Podhaler) versus nebulizarea (Tobi Solution)¹⁷. După 28 de zile de administrare de Tobi Solution (studiul „Elite“), a existat o rată de eradicare satisfăcătoare¹⁸. Azitromicina inhibă efectul tobramicinei inhalate, dar nu și al AZLI inhalată¹⁷.

E. Ce noutăți există legate de infecția cu *Staphylococcus Aureus* meticilino-rezistent?

Există o prevalență în creștere, de la 25,4% în 1990 la 26,4% în 2012¹⁸, iar germenele are impact important asupra prognosticului. Pacienții colonizați cu astfel de bacterii consumă mai frecvent antibiotice, iar rezistența la meticilină este codată, în parte, prin complexul genetic numit „staphylococcal chromosomal cassette mec gene complex“ (SCCmec). Sușele I-III se asociază cu rezistența nosocomială în spital, fără a avea obligatoriu factorul de virulență „Panton și Valentine“ (PVL) din formele necrozante de pneumopatii. Sușele IV-V sunt PVL pozitive și mai mult comunitare. Cele mai frecvente sușe găsite în SUA sunt II și IV, iar vârsta de precolonizare este de 7-8 ani, pentru toate tipurile. Cei cu tipul II au mai multe exacerbări, mai multe vizite la medici, consum crescut de antibiotice etc. Noi antibiotice apar, precum asocierea nopristină - dalfopristină, daptomicină, ceftarolină și ceftobiprol. Pentru strategia de eradicare nu sunt noi indicații, așteptându-se rezultatele unui studiu, „STAR-too“, pentru cei cu o primă colonizare și a două studii cu vancomicină în pudră inhalată (AeroVanc, NCT01746095)¹⁹.

F. Microbiomul și implicațiile sale practice

Noi metode de identificare a speciilor microbiene, diferite de tehnicile clasice de cultură, arată o complexitate a microbiologiei căilor aeriene din mucoviscidoză. Metodele convenționale au o corelație proastă cu terapia de bază în ceea ce privește rezultatul antibiogramelor și

răspunsul clinic. O explicație este subestimarea diversității microbiene pe eșantioanele din căile aeriene. Analiza microbiomului respirator (de obicei, microcoloniile de *Prevotella* și *Streptococcus anginosus/ Milleri*) permite identificarea de specii aparținând florei salivare, unele chiar aflate în ușoară abundență, care influențează progresia maladiei și permite deschiderea unor noi posibilități de strategie terapeutică²¹. O ipoteză ar putea fi prezervarea comunităților bacteriene așa-zise sănătoase și adaptarea intervențiilor antibiotice precoce și optime.

G. Infecțiile virale – rolul lor în mucoviscidoză

Infecțiile virale, precum cele cu virusul sincițial respirator, rinovirus și virusul gripal, au un rol subevaluat, din cauza lipsei de sensibilitate a metodelor de detecție clasice. Folosirea recentă de tehnici PCR în exacerbări a adus un nivel de detecție de 50%. Echipa lui Khan²² a folosit datele epidemiologice ale Center for Disease Control legate de virusul sincițial și gripal în anii 2003 și 2009 și a comparat nivelul de prelevări pozitive pentru fiecare virus, în funcție de numărul de exacerbări. Au arătat că aceste virusuri au un rol potențial de factor favorizant, accentuând severitatea acestora, cu alterări importante de VEMS. La mucoviscidoză, *in vitro* s-a arătat că există un nivel crescut de replicare în celulele epiteliale primare, cu o majorare *in vitro* a proliferării piocianicului. De aici se pot construi protocoalele de prevenție a contaminării pacienților cu mucoviscidoză în sezonul de iarnă, prin utilizarea vaccinului antigripal, a unui vaccin contra virusului sincițial respirator și a rinovirusurilor.

H. Transplantul pulmonar - unde s-a ajuns?

Proporția de pacienți cu mucoviscidoză transplantați este de 16% din totalitatea transplantațiilor în lume²³, iar procentul de pacienți care depășesc 8 ani de supraviețuire post-transplant este mai mare decât în cazul transplantului pulmonar pentru alte indicații. Cei cu „extracorporeal membrane oxygenation“ sau cu ventilație mecanică au o durată de supraviețuire similară cu transplantării de alte cauze, iar supraviețuirea la cei care sunt transplantați a doua oară, după o disfuncție cronică de grefon, este la fel de bună ca și după prima grefă²³. Rămân deschise discuțiile legate de beneficiile medicației de inducție la cei cu risc mare de infecții, indiferent de tipul de tratament utilizat (basiliximab, alemtuzamab sau ser antilimfocitar); există însă o diferență de prognostic la 5 ani între cei colonizați cu *Burkholderia cepacia* (supraviețuire 31% versus 70% la cei necolonizați). Atribuirea grefelor se face pe baza unui scor, „Lung Allocation Score“, care cuprinde o evaluare pe baza combinației între riscul de deces înainte de transplant și durata de supraviețuire după; cu toate acestea, 14,5% mor înainte de a ajunge la transplant²⁴. O analiză univariată a factorilor asociați decesului a permis identificarea următoarelor cauze: sexul feminin, vârsta sub 24 de ani, înălțimea sub 152 cm, indexul

cardiac crescut. Talia mică, dar și o lipsă de supraveghere corectă a tratamentului imunosupresor sunt factori de gravitate.

I. Determinările digestive - o altă provocare

Atingerile digestive pancreatice, hepatice (endocrine și exocrine) etc. impun colaborări multidisciplinare și complicațiile extrapulmonare (denutriția și diabetul, în principal) influențează funcția pulmonară. Congresul american de nouăzeci și cinci a semnalat o serie de progrese în domeniul fiziopatologiei bolii, pe plan nutrițional și terapeutic. Astfel, se știa că o întârziere de creștere la copiii de 5-7 ani se asociază cu un risc crescut de mortalitate²⁶, iar statusul nutrițional la 3 ani se corelează cu funcția pulmonară la 6 ani²⁷, cu valoare predictivă legată de funcția pulmonară. O lucrare recentă, pe o cohortă din registrul american în perioada 1989-1992, a reconfirmat că talia și greutatea la 4 ani, în procente, se corelează cu funcția pulmonară la 18 ani²⁵ și o intervenție nutrițională precoce, agresivă, poate ameliora prognosticul și funcția pulmonară. Este obligatorie menținerea unui indice de masă corporală peste 22 la femeile adulte și 23 la bărbații adulți și la 50% pentru copiii și tinerii de la 2 ani la 20 de ani²⁵. Neînțelegerea indicațiilor legate de dietă, imposibilitatea respectării lor au fost identificate pe bază de chestionar, care a arătat că 90% pot calcula corect indexul de masă corporală, 70% identifică obiectivele de aport caloric, 71% pe cele de aport lipidic și vitamine liposolubile, 76% au definit aportul caloric ca principală sursă energetică în mod corect și doar 50% grăsimile ca „macronutrimenț” cu aport caloric crescut²⁵. Cei denutriți aveau cea mai mare problemă de identificare corectă a acestor grăsimi și de catalogare a alimentelor bogate în calorii. Înainte de exacerbare, 49% din copii aveau o corpolență sub 50%, iar după exacerbare, 42%; la un an, nu ating greutatea corporală anterioară²⁵. Peste jumătate din bolnavi sunt nemulțumiți de greutate, înălțime și imaginea corporală (fetele mai mult decât băieții) și calitatea vieții este afectată, cu o influență a vieții cotidiene legată de patologie. Diabetul, o complicație care apare de obicei după 10 ani și care este prezent la 50% din cei care ating 30 de ani, se testează prin testul de încărcare glucidică cu valori patologice, superioare la 2 gr. ale glicemiei și intoleranță la glucoză între 1,4-2gr. HbA1C este puțin sensibilă la cei cu diabet secundar mucoviscidozei, dar Holterul glicemic se dovedește util. În experimentele pe animale s-a demonstrat că nu doar atingerea fibrozantă a pancreasului exocrin și endocrin este singura explicație a instalării diabetului, dar și deficiența de expresie a CFTR-ului, la nivel de celule β din insulele pancreatice, cu deficiențe de glucagon like peptide 1, de somatostatina, glucagon și peptide pancreatice²⁵. Ivacaftorul, administrat timp de 4 săptămâni, crește secreția de insulină. Determinările hepatice sunt a treia cauză de deces (hepatomegalia este prezentă la 5% din pacienți, creșterile de enzime hepatice, la 25-80% din bolnavi, ciroza la 5-10%, cu hipertensiune portală și hematemeze frecvente), existând și o insuficiență pancreatică; absența de proteină CFTR funcțională induce o diminuare de electroliți în bilă, favorizând obstrucția

biliară. Acidul urseodeyoxicolic are dovezi insuficiente de eficacitate la acești pacienți. În schimb, transplantul hepatic aduce o supraviețuire la 5 ani de 76%, la adulți și 83%, la copii. Microbiomul intestinal este sever afectat prin repetatele terapii antibiotice, cu colonizări cu *Pseudomonas Aeruginosa*, perturbările de microfloră intestinală afectând imunitatea, în timp. La copiii cu mucoviscidoză, față de frații și surorile sănătoase, s-a demonstrat existența unui microbiom alterat, cu diminuări de diversitate bacteriană și nivel de *Clostridium*, *Bifidobacterium* și *Veilonella*²⁸. S-au identificat microbiome diferite, pulmonare și intestinale, cu responsabilități în generarea de boli autoimune, diabet, boală celiacă și inflamație intestinală cronică (demonstrată cu ajutorul endoscopiei cu capsule video; eritem și ulcerații de intestin subțire), niveluri crescute de calprotectine fecale (un marker de activare de neutrofile) și un nivel crescut de elastaze neutrofilice, de interleukine 1β și IL-8, la nivel intestinal și nivel scăzut de fosfataze alcaline intestinale, care normal inactivează endotoxine liposolubile cu rol în reducerea permeabilității intestinale.

J. Ameliorarea aderenței pacienților

Pentru observarea acesteia, s-a folosit indicatorul „medication possession ratio” (MPR), pentru fiecare medicament, pe o perioadă de 12 luni, pe baza datelor de re aprovizionare primite de la farmacii și pe ansamblul medicației²⁹, la care, ca și criteriile secundare, s-au adăugat: indicii de masă corporală, exacerbările pulmonare din registrele de evidență pacienți, „Cystic Fibrosis Questionnaire Revised”, teste de cunoștințe legate de boală și evaluări de tratamente și scala de anxietate și depresie - „Hospital Anxiety and Depression Scale”. S-a comparat interviul motivațional versus acțiunea educativă, plus interviu de rezolvare a problemelor, constatându-se absența creșterii aderenței, aceasta ajungând la 50%. În schimb, o rețea socială cu website poate ameliora gestionarea bolii, nutriția și integrarea socială a acestor adolescenți. Programele globale de ameliorare a aderenței pot ameliora, de asemenea, drenajul respirator.

K. Impactul programelor de ameliorare a calității îngrijirilor, în cadrul programului pus la punct de United States Cystic Fibrosis Foundation (USCF)

Acest program de ameliorare a îngrijirilor, elaborat în SUA, a cuprins și 84 de centre de cercetare. Aceste programe, dezvoltate de 10 ani în SUA, au avut ulterior o difuzare internațională în Canada, Marea Britanie, Franța. La nivelul acestora³⁰, s-au reperat factori-cheie ai creșterii eficacității cercetării, în cazul acestor tipuri de pacienți, precum:

- definirea și aplicarea proceselor bune de validare, formalizare și partajare;
- dispunerea de resurse umane adecvate (stabile, formate, motivate);
- crearea de beneficii ale cercetării clinice și ameliorarea calității acesteia, prin sisteme de informare, comunicare, leadership etc.

L. Programe pentru pacienți și familii

Principiul care stă la baza acestor programe este cel de găsire a unui mentor care să însoțească bolnavii/familia, pe firul greu și în punctul-cheie al evenimentelor din viața acestora³¹. Introducerea unui program de „mentoring” are multiple avantaje: ameliorarea rezultatelor legate de sănătatea pacienților, cu reducerea anxietății, creșterea aderenței, o mai bună comunicare cu echipa de îngrijire, furnizând o alternativă preferabilă cercetărilor solitare de informare pe Internet, diminuarea stresului echipei de îngrijiri etc. Programul „Peer

2 peer”, de la Stanford, recrutează pacienți mentori pentru cei cu mucoviscidoză și pentru cei transplantați. S-a reușit, astfel, crearea unui post permanent, într-un serviciu de pneumologie pediatrică, în apropierea centrelor de îngrijiri, centrate pe pacienți și familie.

Mucoviscidoza este o boală care are încă multe necunoscute. Progresele în domeniu sunt lente dar importante și congresele din ultimii ani demonstrează un anumit avans pe care l-a luat școala americană, atât în domeniul diagnosticului, dar și al managementului acestei afecțiuni. ■

Bibliografie

- Burgel PR – Editorial. *Revue des Maladies Respiratoires* - Actualites, 2013; 5:673-674.
- Corvol H - Facteurs génétiques et epigenétiques de la mucoviscidose. *Revue des Maladies Respiratoires* - Actualites, 2013; 5:675-680.
- Wright FA, Strug LJ, Doshi VK, Comander CW, Blackman SM, Sun L et al.-Genome wide association and linkage identify modifier loci of lung disease severity in cystic fibrosis at 11p13and 20q13.2. *Nat Genet*, 2011; 43:539-46.
- Edmond MJ, Louie T, Emerson J, Zhao W, Mathias RA, Knowles MR et al. Exome sequencing of extreme phenotypes identifies DCNT4 as a modifier of chronic Pseudomonas Aeruginosa infection in cystic fibrosis - *Nat Genet* 2012; 44:886-9.
- Munck A - Mucoviscidose: nouvelles therapeutiques ciblant les mutations du gene CFTR- *Revue des Maladies Respiratoires* - Actualites, 2013; 5:681-85.
- Blackman SM, Hsu S, Ritter SE, Naughton KM, Wright FA, Drumm ML et al.- A susceptibility gene for type 2 diabetes confers substantial risk for diabetes complicating cystic fibrosis, *Diabetologia* 2009; 52:1858-65.
- Rachmandran S, Karp PH, Osterhaus SR, Jiang P, Wohlford-Lenane C, Lennox C, Lennox KA et al - Transcriptional regulation of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator expression and function by MicroRNAs, *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2013; 49:544-51.
- Munck A - Mucoviscidose:nouvelles therapeutiques ciblant les mutations du gene CFTR - *Revue des Maladies Respiratoires* - Actualites, 2013; 5:681-85.
- WWW.CFTR2.org
- Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P et al. - A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation - *N Engl J Med* 2011; 365:1663-72.
- Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A et al. - Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6-11years with cystic fibrosis with G551D mutation - *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:1219-25.
- Wilschanski M, Miller LL, Shoseyov D, Blau H, Rivlin J, Aviram M et al.-Chronic ataluren (PTC124) treatment of nonsense mutation cystic fibrosis - *Eur Respir J* 2011; 38:59-69.
- Donnees 2011 du register francais de la mucoviscidose www.vaincrelamuco.org/e_upload/div/register_mucoviscidose_2011_15.03.2013.pdf
- Carlier N - Mycobacteries non tuberculeuses - *Revue des Maladies Respiratoires*- Actualites 2013; 5:695-07.
- Renna M, Schaffner C, Brown K, Shang S, Tamayo MH, Hegyi K et al.- Azithromycin blocks autophagy and may predispose cystic fibrosis patients to mycobacteria infection - *J Clin Invest* 2011; 121:3554-63.
- Munck A - Depistage neonatal de la mucoviscidose - *Revue des Maladies Respiratoires* - Actualites 2013; 5:686-87.
- Chiron R - What we have learned from the studies on inhaled antibiotics? *Revue des Maladies Respiratoires* - Actualites 2013; 5:588-90.
- Mogayzel PJ Jr.,Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiladis D, Hoag JB et al. - Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health - *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:680-9.
- Chiron R - What's new in methicillin resistant Staphylococcus aureus infection in cystic fibrosis? - *Revue des Maladies Respiratoires*, Actualites 2013; 5:691-92.
- Lo DK et al. - Interventions for the eradication of methicillin resistant Staphylococcus aureus in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013, 2, CD009650.
- Chiron R - The respiratory microbiom: what's new for the physicians? *Revue des Maladies Respiratoires*. Actualites 2013; 5:693-94.
- Carlier N - Viral infections and cystic fibrosis - *Revue des Maladies Respiratoires* - Actualites 2013; 5:698-99.
- Carlier N - Lung Transplantation. *Revue des Maladies Respiratoires* - Actualites 2013; 5:700-701.
- Thabut G, Christie JD, Mal H, Fournier M, Brugiere O, Leseche G et al. Survival benefit of lung transplant for cystic fibrosis since lung allocationscore implementation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:1335-40.
- Abely M - Ateinte digestive. *Revue des Maladies Respiratoires*. Actualites 2013; 5:702-705.
- Becker LT et al - Stature as a prognostic factor in cystic fibrosis survival. *J Am Diet Assoc* 2001; 101:438-42.
- Konstan MW et al. - Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2003; 142:624-30.
- Dustchaever G et al. - Dysbiosis of bifidobacteria and Clostridium cluster XIVa in the cystic fibrosis fecal microbiota. *J Cyst Fibros* 2013; 12:206-15.
- Rault G, Poughen-Bertrand D - Des interventions pour ameliorer l'observance: resultats des essais randomises. *Revue des Maladies Respiratoires*. Actualites 2013; 5:706-8.
- Rault G, Poughen-Bertrand D - Programs to improve the quality of care and clinical research set up by the United States Cystic Fibrosis Foundation. *Revue des Maladies Respiratoires*. Actualites 2013; 5:709-12.
- Rault G, Poughen-Bertrand D - Mentoring Program for patients and families - *Revue des Maladies Respiratoires*. Actualites 2013; 5:713-714.