

Tsüstiline fibroos – Eesti patsientide kliinilised andmed 2011. aastal

Reet Moor¹, Kaja Julge^{1,2}, Mari Kivivare¹, Karin Puks³, Urve Putnik³, Tiina Kahre^{2,4}, Maire Vasar^{1,2}

Eesti Arst 2013;
92(4):186–194

Saabunud toimetusse:
28.12.2012
Avaldamiseks vastu võetud:
19.02.2013
Avaldatud internetis:
30.04.2013

¹ TÜ Kliinikumi lastekliinik,
² TÜ lastekliinik,
³ Tallinna Lastehaigla,
⁴ TÜ Kliinikumi ühendlabori geneetikakeskus

Kirjavahetajaautor:
Maire Vasar
maire.vasar@kliinikum.ee

Võtmesõnad:
tsüstiline fibroos,
haigussagedus,
kopsufunktsioon, toitumus,
suremusmäär

Uuringu eesmärk. Tsüstiline fibroos (TF) on kõige sagedasem eluiga lühendavatest autosoom-retsessiivsetest pärilikest haigustest valgel rassist. Uuringu eesmärgiks oli analüüsida Eesti TFi-patsientide kliinilisi andmeid 31.12.2011. aasta seisuga ning võrrelda neid varasemate Eesti ja Euroopa andmetega.

Uuritavad ja meetodika. Retrospektiivne uuring hõlmas lapseas diagnoositud ja elus oleva 46 TFi-patsiendi andmeid. Kliinilised andmed olid olemas 40 patsiendi kohta, kes olid arsti jälgimisel 2011. aastal.

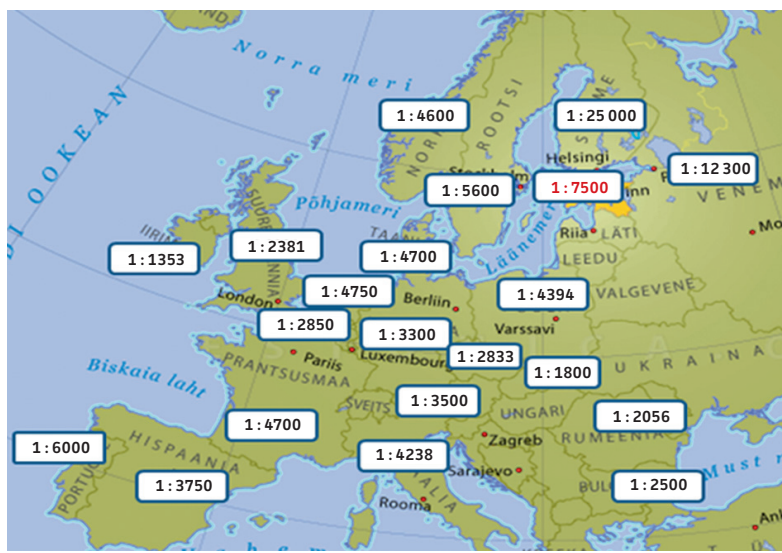
Tulemused. Võrreldes 1993. aastaga oli patsientide keskmine vanus suurenenud ligi kaks korda (8,16 vs. 15,9 aastat). Mediaanvanus diagnoosimisel oli 1,5 aastat, mis on suurem kui Euroopa Liidus keskmiselt. Viieks patsiendist vastas toitumus rahvusvaheliselt soovitatavale. Kopsufunktsioon oli oluliselt halvem alatoitunud täiskasvanutel ($p < 0,05$) ja *P. aeruginosa* kolonisatsiooniga patsientidel ($p = 0,005$). *P. aeruginosa* kolonisatsiooniga patsientidel oli väiksem KMI ($p < 0,05$) ja forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht (FEV₁) ($p < 0,005$) ning sagedamini olid kujunenud bronhiektiasiad ($p < 0,0001$).

Järeldused. Tänu uute nüüdisaegsete ravimite kasutamisele, ravi regulaarsusele ning erialaarstide ja mitmete spetsialistide meeskonnatööle on viimase 10 aastaga Eesti TFi-patsientide keskmine vanus suurenenud, suremus kahanenud ning elulemus paranenud. Endiselt püsib kõrge patsientide mediaanvanus haiguse esmasel diagnoosimisel.

Tsüstiline fibroos (TF) on levinum hulgi-süsteemne progresseeruv eluiga lühendav monogeenne autosoom-retsessiivne pärilik

haigus valgel rassist. Populatsiooni tasemel on TF harv haigus: levimus Euroopas on 0,737/10 000, Ameerika Ühendriikides 0,797/10 000 (1). Euroopas on haiguse esinemissagedus keskmiselt 1 : 2500 elussünni kohta, kuid esineb suur geograafiline varieeruvus: Iirimaa 1 : 1353 vs. Soomes 1 : 25 000 (vt joonis 1). Eestis on TFi esinemissagedus 2004. aasta andmetel 1 juhtum 7500 elussünni kohta (2). Seega sünnib praegu Eestis keskmiselt kaks TFi-last aastas.

TF on põhjustatud mutatsioonidest tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatorgeenis (TFTR), mis asub 7. kromosoomi regioonis 7q31.2. (3). TFTRI kodeerib 1480 aminohappe pikkust valku, mis funktsioneerib kloriidioone transportiva kanalina ning leidub paljude elundite epiteelkudedes (3). Praeguseks on teada üle 1932 erineva TFTRI mutatsiooni (4). Ülemaailmselt on kõige sagedasem mutatsioon



Joonis 1. TFi haigussagedus erinevates Euroopa riikides (1, 2).

p.Phe508del, mis esineb 66% TFi-patsientide kromosoomides (3, 5).

TFi puhul on iseloomulik klassikaline sümptomite triaad: krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, pankrease eksokriinne puudulikkus ning klooriioonide suurenenud kontsentratsioon higis (3). Enamikul patsientidest avalduvad TFi sümptomid esimesel eluaastal, kuid haigust diagnoositakse igas vanuses, ka täiskasvanueas. Kuigi TFi peetakse klassikaliseks monogeenseks haiguseks, võib haigus kulgeda varieeruva kliinilise pildiga. Kõige enam sõltub see patsiendi genotüübist, muutuse tüübist (asendus- või stoppmutatsioon), molekulaarsest mehhanismist ja lokalisatsioonist geenis. Lisaks võivad haiguspilti mõjutada nii geenisisesed kui ka keskkonategurid. Ülemaailmselt on põhimutatsioon p.Phe508del tunnustatud nn raskeks mutatsiooniks nii geenimuutuse iseloomu (TFTRi kloorikanal rakumembraanis puudub) kui ka kliinilise avalduse tõttu (progresseeruv krooniline kopsuhaigus, pankreasepuudulikkus, mahajäämus kaalus ja kasvus). Teatud mutatsioonide korral, kui kloorikanal rakumembraanis osaliselt funktsioneerib, võib esineda nõõleebem haiguspilt (3). Viimasel juhul on sagedamini tegemist atüüpilise haigusega, mille puhul kloriidide väärtus higis võib olla piiripealne või normaalne ning kahjustatud on ainult üks elundisüsteem (näiteks ninapolüpoos, krooniline kopsuhaigus pankrease puudulikkuseta, viljatus meestel). Kuigi viimaste aastate jooksul on TFi-haigete elulemuse mediaan tunduvalt tõõsnud, sureb 95% patsientidest endiselt hingamispuudulikkuse tagajärjel. *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) on kõige sagedasem mikroob, mis TFi-haigetel koloniseerib hingamisteid ning põhjustab kroonilist infektsiooni ja kopsukahjustust. Selle mikroobiga on koloniseerunud 18. eluaastaks 80% patsientidest. TFi kõige raskem ja varasem kliiniline avaldus vastõõndinueas on mekooniumiileus. Sagedasemad tõõsistused TFi korral on bronhiektiasiad, krooniline maksahaigus, TFi-tekkene diabeet ning varajane aneemia.

Uuringu eesmärgiks oli analõõsida Eesti TFi-patsientide kliinilisi andmeid 2011. aastal, võõrrelda Eesti andmeid Euroopa tõõsüstilise fibroosi registri andmetega aastatest 2003–2007 ning Eesti varasemate andmetega aastatest 1993 ja 2003.

UURITAVAD JA METOODIKA

Uuring oli retrospektiivne ning hõõlmas praegu elus oleva 46 lapseeas diagnoositud ja siiani veel suure osas lastearstide jäõlgimisel oleva Eesti TFi-patsiendi andmeid (vanus haiguse diagnoosimisel, sugu, vanus 31.12.2011. a seisuga, TFTRi genotõõp, suremus). Need haigete populatsiooni põõhiandmed on kasutusel kõõigis Euroopa ja Ameerika Ühendriikide tõõsüstilise fibroosi registrites. 2011. aastal viõib regulaarsel jõeõlgimisel 40 patsienti: 20 patsienti TÕõ Kliinikumi lastekliinikus, 17 Tallinna Lastehaiglas, 2 täiskasvanud patsienti Põõhja-Eesti Regionaalhaiglas ja õõks noormees nii TÕõ Kliinikumi lastekliinikus kui ka kopsukliinikus. Kuue patsiendi kliinilised andmed 2011. aastast puuduvad. Arsti vastuvõtul või haiglaravil viõibinud 40 patsiendi kliinilised andmed saadi ambulatoorsetelt kaartidelt ning elektroonilistest haiguslugudest.

Koguti andmeid patsientide pikkuse, kaalu, kehamassi indeksi (KMI), välise hingamise funktsionaalsete näõtajate FEV₁ (forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht) ja FVC (forsseeritud vitaalkapatsiteet) ning TFi-puhuste tõõsistuste ja hingamisteede bakteriaalse kolonisatsiooni kohta. Kopsufunktsiooni hindamisel võõeti aluseks forsseeritud hingamise voolu-mahu lingul registreeritud 2011. aasta isiklik parim FEV₁ väärtus. Spirograafilisel uuringul mõõõdetud FEV₁ väärtuse alusel hinnati hingamisfunktsiooni halvenemist ja kroonilise kopsuhaiguse raskusastet: kerge (FEV₁ 70–89% eeldatavast), mõõõdukas (FEV₁ 40–69% eeldatavast) või raske (FEV₁ < 40% eeldatavast).

Alates 6. eluaastast fikseeriti patsiendi pikkus, kaal ja KMI parimate mõõõdetud hingamisfunktsiooni testide ajal. Andmed veeõkelaste kohta pärinevad 2011. aasta viõimaselt arstikõõlastuselt. Toitumust hinnati KMI alusel. Täiskasvanud patsientide soovituslik KMI meestel peaks olema veeõhemalt 23 kg/m² ja naistel 22 kg/m² (6). Alatoitumusele viõitab KMI < 19 kg/m² ja risk alatoitumuseks esineb neil, kellel KMI on 19–20 kg/m² (7). Alates teisest eluaastast kuni 18. eluaastani kasutati toitumuse näõtajana KMI protsentiili. Soovituslikult peaks KMI soo, vanuse ning populatsiooni põõhjal olema 50. protsentiilil või enam (6). Alatoitumusele viõitab KMI alla 10 protsentiili ning risk alatoitumuseks on neil lastel, kellel KMI on 10–25 protsentiili (7). Alumiste

hingamisteede kroonilist kolonisatsiooni mikroobidega diagnoositi neil patsientidel, kellel viimase 12 kuu jooksul tehtud rögakülvidest $\geq 50\%$ olid selle mikroobi suhtes positiivsed (8).

STATISTILISED MEETODID

Statistiline analüüs tehti statistilise paketi SAS Version 9.1. Pidevad tunnused kirjeldati keskmiste (M) ja standardhälvetega (SD) või mediaanide (kvartiilide) abil, diskreetsed tunnused esitati sageduste ja protsentidega. Rühmade keskmiste võrdlemiseks kasutati Manni-Whitney U-testi ning seoste kontrollimiseks hii-ruut-testi või Fisheri testi (kui oodatavad väärtused $< 5\%$). Olulisuse nivooks valiti $p < 0,05$.

TULEMUSED

2011. aasta 31. detsembri seisuga oli Eestis 46 lapseas diagnoositud TFi-ga patsienti, neist 26 meessoost (56,5%) ning 20 naissoost (43,5%). Tabelis 1 on toodud üldandmed Eesti TFi-haigete kohta. Samas tabelis on esitatud varasemad võrdlusandmed Eesti (2) ja Euroopa Liitu (EL) kuuluvate ning mittekuuluvate riikide kohta (9). 1993. aastal oli Eesti TFi-patsientide keskmine vanus 8 aastat ja 2 kuud, 2003. aastal oli see näitaja suurenenud 12 aasta ja 4 kuuni (2). 2011. aastal oli TFi-patsientide keskmine vanus endiselt kasvutendentsiga – 15 aastat

ja 11 kuud. Poiste ja tüdrukute keskmine vanus (16,3 vs. 15,4 aastat) oluliselt ei erine. 1990ndate algusega võrreldes on Eesti patsientide keskmine vanus seega kasvanud ligikaudu kaks korda (vt tabel 1). 1993. aastal ei olnud Eestis täisealisi, s.o üle 18aastaseid TFi-patsiente. 2003. aastal oli vastav näitaja 29% ning 2011. aastal oli 18aastaste ja vanemate TFi-patsientide osakaal kasvanud juba 39%-ni. Veel 2003. aastal ei olnud Eesti populatsioonis üle 25aastaseid TFi-patsiente, 2011. aastaks oli neljandik patsientidest vanemad kui 25 eluaastat.

Tabelist 1 on näha, et Eesti TFi-patsientide keskmine ja mediaanvanus on siiski väiksemad kui ELi maades, kuid mõnevõrra suuremad võrreldes ELi mittekuuluvate riikidega.

Haiguse diagnoosimine Eesti patsientidel hilineb võrreldes teiste Euroopa maade ja USAga. Diagnoosi püstitamisel on meie laste mediaanvanus 1 aasta 6 kuud, mis püsib samal tasemel kui 2003. aastal, kuid on ligikaudu 3 korda kõrgem kui mujal Euroopas (6 kuud) või ka Ameerika Ühendriikides (5 kuud) (10). Raskete TFi sümptomiteni viiva mutatsiooniga p.Phe508del homosügootsetel patsientidel diagnoositakse haigus siiski varem ka Eestis (mediaanvanus 0,4 aastat (IQR 0,2–1,9) ja keskmine vanus 1,5 aastat (SD 2,4)).

Tabel 1. Eesti TFi-haigete üldandmed aastatel 1993 ja 2003 (2) ning 2011, võrdlusandmed Euroopa Liitu (EL) kuuluvate ja mittekuuluvate riikide kohta (9)

	Eesti 1993	Eesti 2003	Eesti 2011	ELi riigid	ELi mittekuuluvad riigid
TFi-patsiendid	41	31	46	25216	3809
Vanus aastates					
· keskmine(SD)	8,16	12,3 (7,8)	15,9 (9,6)	18,5 (11,5)	13,7 (9,9)
· mediaan (IQR)		12,2 (4,6–19,3)	13,2 (8,1–25,5)	17,0 (9,5–25,6)	12,1 (6,0–19,2)
· minimaalne-maksimaalne		0,1–24,3	0,4–32,9		
≥ 18 aastased (%)	0	29	39	47	28
· ♂ : ♀		14 : 17	26 : 20		
Vanus diagnoosimisel (aastates)					
· keskmine (SD)		2,1 (2,3)	2,4 (2,9)	3,4 (7,4)	3,9 (7,1)
· mediaan (IQR)		1,6 (0,2–2,7)	1,5 (0,3–3,0)	0,5 (0,1–2,8)	0,9 (0,3–4,3)
p.Phe508del homosügootid (n)		12	14	10878	968
Vanus aastates					
· keskmine vanus (SD)		11,0 (6,9)	14,55 (7,97)	17,7 (10,5)	12,4 (8,3)
· mediaan (IQR)			11,5 (8,1–20,1)	16,45 (9,4–24,3)	11,4 (5,5–17,8)
· ♂ : ♀		5 : 7	8 : 6		

TFTRi mutatsioonid

Nii nagu mujal maailmas, on ka Eestis kõige sagedamaks TFTRi mutatsiooniks p.Phe508del. Selle mutatsiooni suhtes homosügootseid patsiente on meie rühmas kolmandik. Sageduselt teisel kohal on Eestis nn Skandinaavia mutatsioon nomenklatuurse nimetusega c.262_263delTT (varasema nimetusega 394delTT), mis esineb vähemalt ühes alleelis 26%-l TFi-patsientidest. Kaks patsienti on selle mutatsiooni suhtes homosügootsed. Kaks kõige sagedasemat mutatsiooni esinevad vähemalt ühes TFi alleelis 85%-l TFi-patsientidest ning see annab võimaluse kiireks skriininguks uute TFi-kahtlusega haigete diagnoosi kinnitamiseks. Lisaks on Eestis kirjeldatud veel 20 erinevat mutatsiooni, millest 18 esinevad Eesti populatsioonis üksikujuhtudena.

Toitumus

Keskmine KMI üle 18aastastel meespatsientidel on 21,4 kg/m² (SD 4,3) ning naispatsientidel 20,1 kg/m² (SD 1,99). Kahel täiskasvanul esineb alatoitumus (KMI < 19 kg/m²) ja kolmel risk alatoitumuseks (KMI 19–20 kg/m²) ning ainult ühe naispatsiendi KMI on soovitaval tasemel (KMI > 22 kg/m²) (vt tabel 2). 2–18aastaste vanuserühma 25

lapsest on 7 alatoitumusega (KMI < 10 protsentiili) ning 3 lapsel esineb alatoitumuse risk (KMI 10–25 protsentiili). Ainult 6 lapse KMI on soovituslikul tasemel (KMI ≥ 50 protsentiili). Seega esineb alatoitumus või alatoitumuse risk 15-l ja vähene kehamassi kahanemine 17 patsiendil. Ainult viiendikul Eesti TFi-patsientidest jääb KMI rahvusvaheliselt soovitatavale tasemele.

Kopsufunktsioon

Välise hingamise funktsiooni uuringuid on võimalik teha alates 6. eluaastast, seetõttu on hingamisfunktsiooni analüüsitud 33 patsiendil 40-st. Eesti TFi-patsientidel on säilinud suhteliselt hea kopsufunktsioon – hingamisfunktsioon on normis 15-l ja kergelt halvenenud 12 haigel. Mõõdukalt kopsufunktsiooni halvenemist esineb 5 patsiendil ja ainult 1 patsiendil on FEV₁ < 40% eeldatavast. Tabelis 3 on esitatud hingamisfunktsiooni iseloomustavad näitajad. Naissoost ja meessoost patsientide hingamisfunktsioon oluliselt ei erine. Kopsufunktsioon ei erine ka eri TFi genotüüpide puhul. 2003. aasta andmetega võrreldes on patsientide hingamisfunktsioon parem, kuid erinevus ei ole statistiliselt oluline. Alatoitunud täiskasvanud patsientide

Tabel 2. Eesti TFi-haigete toitumuslik seisund. Soovituslik KMI ja alatoitumuse kriteeriumid Goodini (7) järgi

Vanuserühmad Patsientide arv	Soovituslik KMI	Alatoitumise risk	Alatoitumus
0–2 aastased n = 1	Kaal/pikkus ≥ 50% 1	Kaal/pikkus 10–25% –	Kaal/pikkus < 10% –
2–18aastased n = 25	KMI ≥ 50 protsentiili 6	KMI 10–25 protsentiili 3	KMI < 10 protsentiili 7
> 18aastased n = 14	KMI 22 kg/m ² (N) KMI 23 kg/m ² (M) 1	KMI 19–20 kg/m ² 3	KMI < 19 kg/m ² 2
Kokku n = 40	8	6	9

Tabel 3. Hingamisfunktsiooni iseloomustavad näitajad (FEV₁ ja FVC protsent eeldatavast) ≥ 6aastastel TFi põdevatel patsientidel aastatel 2003 (2) ja 2011

	2003 n = 22	2011		
		Kogu rühm n = 33	Naissoost pt n = 14	Meessoost pt n = 19
Keskmine FEV ₁ % (SD)	82,0 (32,6)	85,2 (23,5)	87,5 (19,2)	83,5 (26,7)
Mediaan FEV ₁ % (IQR)		88,0 (76,3–100,0)	88,0 (78,3–100,0)	88,0 (65,0–106,8)
Vahemik	17,0–130,0	16,2–121,9	41,0–118,0	16,2–121,9
Keskmine FVC % (SD)	80,3 (33,4)	86,3 (18,4)	86,9 (16,3)	85,8 (21,3)
Mediaan FVC % (IQR)		87,4 (79–100,0)	87,2 (79,0–100,0)	89,0 (74,0–101,6)
Vahemik	16,0–128,0	20,1–114,4	50,0–113,0	20,1–114,4

FEV₁ – forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht, FVC – forsseeritud vitaalkapaciteet

keskmise ja mediaan FEV₁ on madalam võrreldes normaalse toitumuse ja kergelt langenud KMIga patsientide FEV₁ väärtusega (p < 0,05). 6–18aastaste vanuserühmas toitumuse ja kopsufunktsiooni olulist erinevust ei leitud. Samas esineb oluline seos kroonilise *P. aeruginosa* kolonisatsiooni ja madalamate hingamisfunktsiooni näitajate vahel (p = 0,005).

Alumiste hingamisteede kolonisatsioon mikroobidega

P. aeruginosa krooniline kolonisatsioon esineb 18-l ning *S. aureus*'e krooniline kolonisatsioon 14 TFi-haigel. *P. aeruginosa* tüvedega koloniseerunud ja koloniseerumata patsientide võrdlusandmed on toodud tabelis 4. Uuringu andmetest selgub, et *P. aeruginosa*'ga koloniseerumist esineb oluliselt enam täiskasvanueas (4/22 vs. 10/18; p < 0,05). *P. aeruginosa* negatiivsete ning *P. aeruginosa* positiivsete grupi patsientide keskmine vanus (10,8 vs. 19,8 aastat; p < 0,005) erineb oluliselt. *Pseudomonas*'e kolonisatsiooniga patsiendid on sagedamini alatoitunud ja väiksema KMIga (5/22 vs. 10/18; p < 0,05) ning kehvema hingamisfunktsiooniga (FEV₁ keskmine väärtus eeldatavast 74,3% vs. 98,3%; p < 0,005). *Pseudomonas*'ega koloniseeritud patsientidel on suurem tõenäosus, et kopsufunktsioon on halvenenud (FEV₁ < 80%) (OR 5,0; 95% usaldusvahemik 1,04–24,03; p < 0,05) ja et esineb alatoitumus (OR 4,25; 95% usaldusvahemik 1,09–16,61) võrreldes *P. aeruginosa* negatiivsete patsientide rühmaga. Märkimisväärselt sagedamini on neil kujunenud

bronhiektasiad (1/22 vs. 14/18; p < 0,0001). *Burkholderia cepacia* kroonilist kolonisatsiooni meie patsientidel ei ole esinenud.

Tüsistused

Krooniline maksahaigus maksaensüümide sisalduse suurenemise, ultrahelileiu või maksabiopsia alusel esineb ligikaudu kolmandikul (12/40) patsientidest. Ühele maksatsirroosiga tütarlapsele on tehtud esmane maksasiirdamine 2009. aastal 12 aasta vanuses ning äratõukereaktsiooni tõttu teine transplantatsioon 2011. aastal 14 aasta vanuses. TFi-tekkene diabeet on kujunenud 4 patsiendil. Bronhiektasiad esineb kompuutertomograafilise uuringu alusel 15 patsiendil 40-st. Mekooniumiileust TFi-patsientidel aastatel 2004–2011 ei esinenud. Enne 6. elukuud tekkinud aneemiat on diagnoositud 8 TFi-patsiendil.

Suremusmäär

TFi letaalsusmäär on viimase 30 aasta jooksul kahanenud. Aastatel 1983–1987 oli suremusmäär 12,2% (95% usaldusvahemik (uv) 6,9–21,5%), aastatel 1988–1992 aga 8,9% (95% uv 4,8–16,6%) ning aastatel 1993–1997 juba 7,1% (95% uv 3,8–13,1%) 100 inimaasta kohta. Ajavahemikul 1998–2002 ja 2003–2007 oli suremus kahanenud vastavalt 0,7%-ni (95% uv 0,1–5,1%) 100 inimaasta kohta ja 0,53%-ni (95% uv 0,056–3,73) 100 inimaasta kohta. Aastatel 2008–2011 oli letaalsusmäär null. Suremusmäär perioodil 2003–2007 on oluliselt vähenenud võrreldes aastatega 1983–1997, kuid võrreldes perioodiga 1998–2002 pole statistiliselt olulist erinevust.

Tabel 4. *P. aeruginosa* kroonilise kolonisatsiooniga ja kolonisatsioonita patsientide võrdlus

	<i>P. aeruginosa</i> – n = 22	<i>P. aeruginosa</i> + n = 18	p
Patsientide keskmine vanus			
• parima FEV ₁ ajal (SD)	10,3 (8,5)	19,3 (7,8)	< 0,005
• seisuga 31.12.2011 (SD)	10,8 (8,6)	19,8 (7,7)	< 0,005
0–18aastased	18	8	< 0,05
> 18aastased	4	10	
Meessoost/naissoost patsiendid	11/11	11/7	0,48
p.Phe508del homosügootsed patsiendid	6	8	0,26
Keskmine FEV ₁ % (SD)	98,3 (16,02)	74,3 (23,55)	< 0,005
Mediaan FEV ₁ % (IQR)	97,00 (82,0–114,0)	78,8 (60,4–88,0)	< 0,01
Alatoitumuse ja alatoitumise riskiga patsiendid	5	10	< 0,05
Bronhiektasiatega patsiendid	1	14	< 0,0001
Ägenemiste tõttu haiglaravi vajanud patsientide arv	7	11	0,064
Keskmine ägenemiste arv aastas (SD)	0,6 (1,1)	1,4 (1,8)	0,099

ARUTELU

Uuringu eesmärgiks oli saada ülevaade Eesti TFi-patsientide kliinilistest andmetest. Võrdlesime kogutud andmeid Eesti varasemate ning teiste Euroopa maade näitajatega. Sarnaselt muu maailmaga on ka meie patsientide keskmine eluiga kasvanud ja elulemus paranenud. Viimase 18 aasta jooksul on Eesti haigete keskmine vanus suurenenud ligi kaks korda (8,16 vs. 15,9 aastat) ja suurem oluliselt vähenenud. Eeldatava elulemuse mediaan on maailmas juba 40 eluaasta piires (3, 10, 11). Olulised muutused on tingitud tänapäevastest ravivõimalustest. Ka Eestis on kättesaadavad happekindlad pankrease-ensüümid, dornaas alfa (Pulmozyme®) hingamisteede sitke sekreedi veeldamiseks, regulaarsed veenisisesed antibakteriaalse ravi kuurid mikroobide kolonisatsiooni ja infektsiooni raviks ning erinevad füsioterapeutilised võtted sekreedi evakatsiooniks. Vähem tähtis pole olnud ravi regulaarsus, varajane tüsistuste tuvastamine ning mitmete erialarstide ja spetsialistide tulemuslik meeskonnatöö TFi-haigete ravimisel. Kindlasti on ravi tulemuslikkust mõjutanud tõhus koostöö Eesti Tsüstilise Fibroosi Ühingu ja patsientide suurem teadlikkus ja koostöö.

Just tänu statsionaarse ravi regulaarsusele ja hea ettevalmistusega hingamisfüsioterapeutide tööle on Eesti TFi-patsientide hingamisfunktsioon püsinnud siiski suhteliselt hea. Samas esineb rasket kopsuhaigust ja hingamisfunktsiooni halvenemist oluliselt sagedamini *P. aeruginosa* kroonilise kolonisatsiooniga patsientidel ning väikse KMIga täiskasvanud patsientidel. Oluline on märkida, et just kroonilise kolonisatsiooniga patsientidel on alatoitumuse ja kopsufunktsiooni halvenemise risk suurem ning neil kujunevad oluliselt sagedamini bronhiektasid (11). Seega jääb üheks võtmeülesandeks TFi-patsientide käsitlemisel *P. aeruginosa* varane avastamine ja agressiivsem ravi, et ennetada kroonilisest infektsioonist tekkinud tüsistusi. Erinevalt arenenud riikidest on Eestis siiani rakendatud *P. aeruginosa* kroonilise kolonisatsiooni raviks veenisisesid antibakteriaalseid ravikuure statsionaaris 3–4 korda aastas. Kuni praeguseini ei olnud Eesti TFi-haigetele kättesaadavad *P. aeruginosa* põhjustatud kroonilise hingamisteede kolonisatsiooni ja infektsiooni supressiivseks raviks kasutatavad inhaleeritavad antibiootikumid tobramütsiin ja

kolistiin, mida manustatakse regulaarsete kuuridena (28 ravipäeva ja 28 ravivaba päeva). Mitu uuringut on näidanud nende inhaleeritavate antibiootikumide head mõju mikrobiaalse kolonisatsiooni vähendamisele ja hingamisfunktsiooni säilimisele (12–15). Ameerika Ühendriikides on 66%-l TFi-patsientidest inhaleeritav tobramütsiin regulaarselt kättesaadav (10). Heameel on tõdeda, et 2012. aasta juulist saavad ka Eesti patsiendid kasutada inhaleeritavat pulbrilist antibiootikumi tobramütsiini (TOBIPodhaler®).

Võrreldes 2003. aastaga on meie patsientide mediaanvanus diagnoosimisel püsinnud sama – 1 aasta 6 kuud –, keskmine vanus on isegi suurenenud 2,1 aastalt 2,4 aastale. Suurbritannias on TFi-patsientide mediaanvanus diagnoosimisel 3 kuud, USAs 5 kuud, vanades Euroopa Liidu maades (liitunud enne 2004. aastat) 6 kuud, uutes Euroopa Liidu maades keskmiselt 11 kuud (9, 10, 16). Seega hilineb maailma teiste riikidega võrreldes kahjuks Eesti patsientidel TFi diagnoos. Hilinenud diagnoosi tagajärjeks on aga raske alatoitumus, tõsine kopsuhaigus ning isegi varane surm (6, 17). Kui 1970ndatel avaldatud andmetel leiti parem elulemus enne 3. elukuud diagnoositud lastel, siis nüüdisaja ravivõimaluste juures peetakse varajaseks haigust, mis on diagnoositud enne 2. elukuud (18). Eestis on haiguse hilise diagnoosimise üheks põhjuseks neonataalse skriininguprogrammi puudumine. Samas on TFi skriining osana vastsündinu sõeltestimisest kasutusel juba paljudes maades: Austraalias, Uus-Meremaal, Ühendkuningriigis, Prantsusmaal, Saksamaal, Austrias, Itaalias, Hollandis, Hispaanias, Slovakkias, Tšehhis, Poolas, Kanadas ja kõigis Ameerika Ühendriikide osariikides (10, 11, 16, 18, 19). Vastsündinutel kasutatakse TFi sõeltestina immunoreaktiivse trüpsiini määramist. Vereseerumi tõusnud trüpsiinitaseme korral kas korratakse immunoreaktiivse trüpsiini määramist, määratakse pankreatiidiga seonduvat valku (*pancreatitis associated protein*, PAP) või tehakse kindlaks vastavas geograafilises piirkonnas sagedamini esinevate geenimutatsioonide sagedus (10, 20, 21). Ühendkuningriigis ja Ameerika Ühendriikides on skriininguprogrammi rakendamise tulemusena TFi diagnoosiga lastel 6 aasta vanuses parem toitumus ja suurem mediaanpikkus ning harvem leidub *P. aeruginosa* kolonisatsiooni. Samas ei

olnud olulist erinevust kaalu ning FEV₁ ja FVC osas (22, 23). Kuigi mitme uuringuga on kinnitatud, et vastsündinute skriininguprogrammi abil varajaselt diagnoositud patsientide toitumuslik staatus on parem võrreldes sümptomite alusel diagnoositud patsientidega, ei ole üheselt näidatud statistilist erinevust *P. aeruginosa* kolonisatsiooni kujunemises 10. eluaastaks (24). Uuringute põhjal esineb hiliselt diagnoositud haigusega patsientidel sagedamini TFi komplikatsioone: kasvu- ja kaalupeetust, vitamiinide ja mineraalide defitsiiti, rohkem alumiste hingamisteede infektsioone, mis seostuvad halvema kopsufunktsiooni ning sagedasema hospitaliseerimisega (25). Vastsündinute skriininguprogramm võimaldab jälgida TFi kulgu ja vajaduse korral ka alustada ravi enne haigussümptomite kujunemist ning nii saab omakorda ennetada alatoitumust ja kopsufunktsiooni halvenemist (25). Seega ollakse maailmas seisukohal, et TFi sõeltest on kulutõhus ning võiks kuuluda vastsündinute skriininguprogrammi (26).

Erinevad uuringud viitavad TFi-haigete toitumise olulisusele, kusjuures just alatoitumus on TFi elulemuse sõltumatu riskitegur (27). Nii Euroopa kui ka Ameerika Tsüstilise Fibroosi Ühing on väljastanud toitumise konsensusdokumente ja soovituslikke juhendeid (7, 28, 29). TFi-haiged peaksid kasvama nii, nagu nende samast populatsioonist terved eakaaslased. Meie uuringust selgus, et 40-st Eesti TFi-patsiendist on 32 KMI alla soovitatavat ning 9 patsienti alatoitumusega. Vähene kasvu- ja kaaludünaamika on aga korrelatsioonis halvema kopsufunktsiooniga, eriti *P. aeruginosa* kolonisatsiooni korral. Seega tuleks oluliselt enam tähelepanu pöörata patsientide õigele toitumisele, toitumise ravi tõhustamisele. Kroonilise infektsiooni, suurenenud hingamistöö ja intensiivistunud katabolismi tõttu peaks TFi-patsientide optimaalne kaloraaz olema 120–150% keskmisest soovitatavast päevakaloraazist (10, 29). Optimaalse kehakaalu saavutamisel ning säilitamisel on eriti kriitilised esimesed eluaastad ning puberteediiga (10). Kõigis arenenud riikide TFi-keskustes töötavad koos arstidega kõrvuti TFi-puhuse toitumisõppe saanud toitumisspetsialistid. Tallinnas ja Tartus töötavad dieetõed ei ole saanud TFi-ga seotud väljaõpet. TFi-haigetele mõeldud spetsiaalsed kaloririkkad toidulisandid (Nutridrink, Nutrilon jt) on Eestis

küll müügil, kuid jäävad kõrge hinna tõttu paljudele patsientidele kättesaamatuks.

TFi on kompleksne haigus, mille ravi nõuab multisüsteemset käsitlust. Jälgimine ja ravi TFi-keskustes pikendab patsientide elulemust ning parandab oluliselt elukvaliteeti (30). Meeskonda peab kuuluma arstspetsialist (pediaater/pulmonoloog/gastroenteroloog), spetsiaalse koolituse saanud õed, füsioterapeudid, toitumisspetsialist, psühholoog, sotsiaaltöötaja, mikrobioloog / infektsioonikontrolli spetsialist. Ideaalis peaks TFi-keskuseks olema ülikoolihaigla või õpetav haigla ning ühes keskus peaks olema jälgimisel vähemalt 50 patsienti (30). Sellele nõudele toetudes piisaks Eestis ainult ühest TFi spetsialiseerunud keskusest. Tegelikult on Eesti tingimustes siiski arvestatavateks baasasutusteks nii TÜ Kliinikumi lastekliinik kui ka Tallinna Lastehaigla. Arvestades pidevalt suurenevat täiskasvanute osakaalu Eesti TFi-patsientide hulgas, on vajadus ka täiskasvanute TFi-keskuse järele.

KOKKUVÕTE JA JÄRELDUSED

Eesti TFi-patsientide keskmine vanus on suurenenud, elulemus paranenud ning suremus oluliselt vähenenud võrreldes varasemate aastatega. Meie patsientide kopsufunktsioon on suhteliselt hea, samas ainult viiendikul vastab KMI ja toitumus rahvusvaheliselt soovitatavale. Alatoitumuse ja väiksema KMIga täiskasvanueas patsientidel on kopsufunktsioon oluliselt kehvem. Hingamisteede koloniseerumise sagedus mikroobiga *P. aeruginosa* kasvab oluliselt patsiendi vanusega. *Pseudomonas*'e kolonisatsiooniga patsientidel on oluliselt viletsam kopsufunktsioon, sagedamini kujunevad bronhiektasiad, nad on alatoitunud ning nende KMI on väiksem.

Patsientide regulaarne jälgimine koos Eestis kättesaadavate multidistsiplinaarsete raviskeemidega on osutunud küllaltki tõhusaks. Uutele, laienenud ravivõimalustele lisaks tuleks rohkem tähelepanu pöörata toitumise nõustamisele ja leida ressursse toitumisspetsialistide koolituseks. Oluline on ennetada hingamisteede kroonilist koloniseerumist *P. aeruginosa*'ga ja kroonilise kolonisatsiooni tekkel eelistada agressiivsemat ravi.

Endiselt on murettekitav Eesti TFi-patsientide suhteliselt kõrge vanus haiguse diagnoosimisel. Haiguse diagnoosimine

hilineb Eesti patsientidel võrreldes teiste Euroopa riikidega. Meditsiinitöötajate intensiivne koolitamine TFi sümptomite suhtes peaks tagama haiguse varasema äratundmise ning patsiendi õigeaegse suunamise uuringutele kõrgemas etappi. TFi diagnoosimine 2. elukuuks on võimalik vaid neonataalse skriininguprogrammi olemasolu korral. Eespool toodud arvestades vajab kaalumist TFi sõeluuringu lisamine ka Eesti vastsündinute riiklikku skriininguprogrammi.

TÄNUAVALDUS

Artikli autorid tänavad tulemuste statistilise analüüsi eest Pille Kooli (TÜ lastekliinik). Abi eest andmete kogumisel täname Kaire Nigulit (Tallinna Lastehaigla) ning Martti Jaanust (PERH). Suur tänu ka TFi-haigetele ning raviarstidele Kaire Heilmanile, Aime Pütsepale, Tiina Rägole, Aili Traadile, Oivi Uibole, Inga Vainumäele (TÜ kliinikumi lastekliinik) ja Katrin Lutsule (Tallinna Lastehaigla).

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autorid kinnitavad, et uuringuga seoses puudub neil huvikonflikt.

SUMMARY

Cystic fibrosis in Estonia: clinical data for 2011

Reet Moor¹, Kaja Julge^{1,2}, Mari Kivivare¹, Karin Puks³, Urve Putnik³, Tiina Kahre^{2,4}, Maire Vasar^{1,2}

Objectives: Cystic fibrosis (CF) is the most common autosomal recessive life-shortening disorder in the Caucasians. The aim of this study was to analyse clinical data of Estonian CF patients as of the census date 31.12.2011 and to compare it to the corresponding data for 1993 and 2003 and to the data of the European Cystic Fibrosis Registry for 2003–2007.

Methods: A retrospective study was conducted and demographic data (age, sex, age at diagnosis, CFTR genotype) was available for 46 CF patients. Clinical data (weight, height, body mass index (BMI), lung function, chronic bacterial colonization and CF related conditions) was available for 40 patients who had been under regular follow-up in 2011.

Results: The mean age of the Estonian CF patients increased from 8.16 (1993) to 15.9 (2011). In 1993 there were no adult patients

compared with 39% (18/46) in 2011. The median age at diagnosis for the Estonian patients (1 year 6 months) is still higher than it is in the EU countries. The BMI of only 20% of the Estonian CF patients is above the internationally recommended value. We found a significant decline in lung function in malnourished patients ($p < 0.05$). There was a statistically significant correlation between chronic *P. aeruginosa* colonization and lower FEV1 ($p < 0.005$). The patients with chronic *P. aeruginosa* colonization had lower BMI ($p < 0.05$) and FEV1 ($p < 0.005$) and significantly more bronchiectasis ($p < 0.0001$).

Conclusions: The median age and survival of the Estonian CF patients increased markedly. A steady decrease was observed in mortality. Regular aggressive treatment plans, availability of modern medication, high standard of physiotherapy and multisystemic treatment approach with centralized follow-up at CF centres have proved to be effective for Estonian CF patients. However, compared to traditional EU countries, median age at diagnosis has still remained high.

KIRJANDUS/REFERENCES

- Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cyst Fibros* 2008;7:450–3.
- Kahre T. Cystic fibrosis in Estonia. *Dissertationes biologicae Universitas Tartuensis*, ISSN 1024-6479;88. Tartu. Tartu University Press; 2004.
- Ratjen F, Döring G. Cystic Fibrosis. *Lancet* 2003;361:681–9.
- Cystic Fibrosis Mutation Database. <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>
- Bobadilla JL, Macek Jr M, Fine JP, Farrell PM. Cystic Fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations – correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat* 2002;19:576–606.
- Salvatore D, Buzzetti R, Baldo E, et al. An overview of International literature from cystic fibrosis registries 2. Neonatal screening and nutrition/growth. *J Cyst Fibros* 2010;9:75–83.
- Goodin B. Nutrition issues in cystic fibrosis. *Nutri Issues Gastroenterol* 2005;27:76–94.
- Pressler T, Bohmova C, Conway S, et al. Chronic Pseudomonas aeruginosa infection definition: EuroCareCF Working Group report. *J Cyst Fibros* 2011;10:575–8.
- McCormick J, Mehta G, Olesen HV, et al. Comparative demographics of the European cystic fibrosis population: a cross-sectional database analysis. *Lancet* 2010;375:1007–13.
- Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Annual Data Report 2011. <http://www.cff.org/UploadedFiles/research/ClinicalResearch/2011-PatientRegistry.pdf>
- Döring G, Hoiby N, Consensus Study Group. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2004;3:67–91.
- Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Eng J Med* 1999;340:23–30.
- Hodson ME, Gallagher CG. New clinical evidence from the European tobramycin trial in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2002;1:S199–202.
- Bowman, CM. The long term use of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2002;1:S194–8.
- Adeboyeke D, Scott S, Hodson ME. Open follow-up study of tobramycin nebuliser solution and colistin in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2006;5:261–3.

¹ Children's Clinic of Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

² Department of Pediatrics, University of Tartu, Tartu, Estonia

³ Tallinn Children's Hospital, Tallinn, Estonia

⁴ United Laboratories of Tartu University Hospital, Department of Genetics, Tartu, Estonia

Corresponding author:
Maire Vasar
maire.vasar@kliinikum.ee

Keywords:
cystic fibrosis, incidence, lung function, nutrition, mortality rate

16. Cystic Fibrosis Trust Annual Data Report 2010. http://www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/sfregistryreports/UK_CF_Registry_Annual_Data_Report_2010.pdf
17. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatrics* 2001;107:1–13.
18. Farrell PM. The meaning of „early“ diagnosis in a new era of cystic fibrosis care. *Pediatrics* 2007;119:156–7.
19. European Cystic Fibrosis Society Patients Registry Annual Data Report 2008–2009. http://www.ecfs.eu/files/webfm/webfiles/File/ecfs_registry/ECFSPR_Report0809_v32012.pdf
20. Castellani C, Southern KW, Brownlee K, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros* 2009;8:153–73.
21. Southern K, Munch A, Pollit R, et al. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros* 2007;6:57–65.
22. Sims EJ, McCormick J, Mehta G, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment. *J Pediatr* 2005;147:S42–6.
23. Grosse SD, Boyle CA, Botkin JR, et al. Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. *MMWR Recomm Rep* 2004;53:1–36.
24. Wang SS, FitzSimmons SC, O’Leary LA, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis in newborn period and risk of *Pseudomonas aeruginosa* acquisition in the first 10 years of life: a registry – based longitudinal study. *Pediatrics* 2001;107:274–9.
25. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2009;155:S73–93.
26. Loeber JG, Burgard P, Cornel MC, et al. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1. From blood spot to screening result. *J Inher Metab Dis* 2012;35:603–11.
27. Beker LT, Russek-Cohen E, Fink RJ. Stature as a prognostic factor in cystic fibrosis survival. *J Am Diet Assoc* 2001;101:438–42.
28. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on pediatric nutrition for patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:246–59.
29. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2002;1:51–75.
30. Kerem E, Conway S, Elborn S, et al. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2005;4:7–26.

Soome arstide hoiakud alternatiivsete ravivõtete kasutamise suhtes 2012. aastal

Soome Arstide Liit korraldas Soome arstide hulgas küsitluse teemal, kuidas nad suhtuvad alternatiivsete ravivõtete kasutamisse. Juhuslikustatult valiti välja 990 arstide registris olevat arsti ning e-kirjaga saadeti küsimused ja vastused. Küsiti arstide hinnangut järgmiste ravivõtete kasutamisele: akupunktuur, ženšennijuur, naprapaatia (kombineeritud ravi viis, mis sisaldab kiropraktikat,

massaaži, toitumissoovitusi, lihaste elektrilist stimulatsiooni ja laserravi), reflektoloogia, kiropraktika, lümfidrenaaž. Samuti küsiti nende arvamust antioksidantide toime kohta.

Kõige enam hindasid arstid akupunktuuri, kiropraktikat ja lümfidrenaaži. Sõltuvalt raviviisist pidas 34–37% vastanutest vajalikuks neid ravivõtteid oma praksises enam rakendada.

Mehed ja nooremad arstid olid alternatiivsete ravivõtete rakendamise suhtes enam skeptilised kui naised ja vanemad arstid. Eriti olid vastajad skeptilised antioksidantide mõju kohta vähi ja südamevereesoonkonna haiguste ravis.

Seega pooldasid arstid üldiselt neid alternatiivse ravi võtteid, mille toime on osaliselt seletatav moodsa teaduse arusaamistega.

Noorte arstide suur skeptitsism alternatiivse meditsiini suhtes võiks olla seletatav järjest enam süveneva tõendus põhise meditsiini põhimõtete rakendamisega moodsas arstipraktikas.

ALLIKAS

Ilmanen A, Myllykangas M, Tuomainen T-P, et al. Lääkärien suhtautuminen vaihtoehtohoitoihin vuonna 2012. *Lääkärelehti* 2013;13–14:1014–8.

LÜHIDALT