

Oppfølging av asymptotiske nyfødte som har fått diagnosen cystisk fibrose etter å ha testet positivt ved genetisk masseundersøkelse av nyfødte.

**En anbefaling fra Norsk senter for cystisk fibrose.**

**Utarbeidet av Egil Bakkeheim, overlege Ph.D, Sandra Gursli, spesialist i lungefysioterapi (MNFF), Ellen Julie Hunstad, klinisk sykepleierspesialist, Inger Elisabeth Moen, klinisk ernæringsfysiolog.**

Mars 2012

## Bakgrunn

Cystisk fibrose (CF) er en medfødt, livslang og progredierende sykdom med autosomal recessiv arvegang. Incidens i Norge er ca ett barn per 5600 nyfødte (1). Man forventer derfor mellom ti og elleve nyfødte barn med denne diagnosen i året. CF debuterer ofte med symptomer i spedbarnsalder og får som regel etter hvert manifestasjoner fra flere organsystemer. Sykdommen kan ikke helbredes, men det er gode resultater av daglig symptomatisk behandling. Mye av behandlingen ved CF bygger på internasjonale konsensusrapporter (2;3). Individuelle vurderinger og terapivalg er imidlertid nødvendige og bør gjøres av fagpersonell med nødvendig CF-spesifikk klinisk erfaring og evidensbasert kunnskap.

I forskrift fra Helse- og omsorgsdepartementet, FOR-2007-06-29-742 (4); sist endret 16.des 2011, er det gitt adgang til genetisk masseundersøkelse (screening) for bl.a. CF hos alle barn som fødes i Norge.

Nyfødt-screening baseres på testing av et spesifikt enzym i blod, IRT (immunreaktivt trypsinogen), som tegn på pankreasaffeksjon. Svært høy verdi blir vurdert som screening positiv. IRT verdier som ligger over "cut off" undersøkes videre med genetisk undersøkelse for CF. Dersom man da finner to sykdomsfremkallende genforandringer vil barnet bli klassifisert som screening-positivt for CF (3).

Videre diagnostikk av screening positive:

Positiv test ved screening innebærer at barnet blir henvist til barneavdeling med kompetanse på CF-diagnostikk og akkreditert laboratorium for svettetest (3). Diagnosen cystisk fibrose stilles av lege ved patologisk svettetest (svetteklorid  $\geq 60$  mmol/L) og samtidig to påviste sykdomsfremkallende genforandringer (3). Dersom svettetesten er normal eller tvetydig (svette klorid mellom 30 mmol/l og 60 mmol/l) vil det medføre ytterligere utredning (5) (det vises til eget dokument om tvetydige diagnoser). Dette medfører at nyfødte barn uten noen symptomer kan få diagnosen cystisk fibrose som resultat av diagnostikk etter nyfødt-screening. Imidlertid kan disse barna ha subkliniske manifestasjoner fra sykdommen både i lunger og bl.a. fra gastrointestinaltractus (3;6).

Hos screening-positive barn som har symptomer på sykdom må den kliniske CF-sykdommen behandles og stabiliseres før man gjør tilsvarende diagnostisk utredning som over (3).

### **Nytteverdi av screening**

Rask diagnose:

Man unngår lang periode med sykkelighet og mange undersøkelser samt usikkerhet.

Vekst og ernæringstatus:

Ved manglende tilbud om nyfødt-screening stilles ofte diagnosen pga symptomer fra fordøyelsen, mangelfull ernæring og utilfredstillende vektutvikling første leveår.

Det er en bred internasjonal erfaring at ernæringsstatus og vekst er klart bedre hos barn diagnostisert etter nyfødt-screening enn hos barn som diagnostiseres på bakgrunn av kliniske symptomer senere i livet. (7).

Lungesykdom:

Det er vanskeligere å måle effekten av nyfødt screening på CF-lungesykdom, da symptomene på lungesykdom ofte inntreffer senere enn spedbarnsåret.(7;8). Forebygging og tidlig intervensjon ved symptomer er imidlertid allerede innarbeidede og viktige prinsipper i moderne CF-omsorg, og man anser tidlig innsatt behandling som gunstig.

Livskvalitet og økonomi:

I tillegg til at nyfødt-screening gir helsemessige gevinster er det også påpekt bedre livskvalitet. Nyfødt-screening synes også økonomisk kostnadseffektivt i forhold til diagnostikk på bakgrunn av kliniske symptomer senere i livet. (7;8).

### **Generelle anbefalinger**

Norsk senter for cystisk fibrose (NSCF) anbefaler generelt at alle barn med CF diagnostisert etter nyfødt-screening tilbys et rutinemessig oppfølgingsprogram, uavhengig av symptomer på diagnosetidspunktet. Man vil da endre noe av fokus i CF-omsorgen fra det grunnleggende prinsipp om sykdomskontroll og forebyggende behandling hos symptomatiske barn til også å gjelde helsebevarende tiltak hos asymptomatiske nyfødte. CF-omsorg bør være organisert som kliniske, spesialiserte CF-sentre etter internasjonale retningslinjer (9).

Forutsetninger:

Det må foreligge et program for oppfølging helt fra tidlig diagnose, og en viktig del av dette programmet bør være henvising av barnet til et spesialisert CF-senter for rask avklaring av diagnose med svettetest (3). Dette krever effektivt samarbeid mellom laboratoriet som utfører nyfødt-screeningen, fødeavdelingene, lokale barneavdelinger og spesialiserte CF-sentre (3). Man skal være spesielt oppmerksom på at ventetiden fra et positivt screening-resultat til diagnostisk avklaring er ekstremt stressende for foreldre (10), noe som gjør at disse forutsetningene må være på plass når man iverksetter nyfødt-screening.

### Spesifikke anbefalinger

Internasjonale retningslinjer forfattet av Sermet-Guadelus I et al. i Journal of Cystic Fibrosis 2010, er lagt til grunn for anbefalingene nedenfor (6). Norske tilpasninger er spesielt markert i kursiv eller kommentert.

Anbefalingene er delt inn i ulike avsnitt med «statements» med en konklusjon til slutt.

#### **”Statements” for rutinemessig oppfølging av CF-diagnostiserte etter screening**

1. Spedbarn må få oppfølging fra et spesialisert CF-senter med et tverrfaglig team av CF-spesialister (lege, sykepleier, fysioterapeut, ernæringsfysiolog, psykolog og sosionom).
2. Familien bør tilbys genetisk veiledning.
3. Søsken bør tilbys undersøkelse med svettetest.
4. Spedbarn bør følges opp ved et senter med relevant utstyr og ressurser for å imøtekomme krav til oppfølging og behandling forenlig med retningslinjer for CF.
5. Rutiner med forebyggende smitteverntiltak for å redusere risiko for kryssinfeksjon ved CF er nødvendig.
6. Spedbarn må undersøkes ved et CF-senter hver 4-8 uke ( hver 4.uke), og med hyppigere kontroller etter diagnose hvis det er bekymring for kliniske symptomer.
7. CF-senteret må ha en tydelig og direkte kommunikasjon med de som skal ivareta pasienten og familien lokalt.
8. Informasjon og opplæring må være implementert fra diagnosetidspunkt. Familiene bør ha tilgang til informasjon for gradvis å utvikle en klar forståelse av CF- behandling og oppfølging, og hvilke forandringer som kan forventes gjennom barnets utvikling.

9. Familiene må ha mulighet for å kontakte CF-senteret på dagtid. Det må tilbys 24-timers tilgang til sykehus hvor pasienten er kjent (åpen dør) ved akutte forverringer, øyeblikkelig hjelp.
10. Foreldre bør oppfordres til å sørge for at barna får vaksinerings etter det nasjonale barnevaksinasjonsprogrammet. Helsestasjonen har ansvar for og gir disse vaksinene.
- 11.

### **”Statements” vedrørende ernæringsoppfølging**

#### Overvåking av næringstilførsel og vekst

12. Vekt, lengde og hodeomkrets bør måles og legges inn i aldersspesifikke vekstkurver ved hver kliniske konsultasjon.
13. Målsetning for vekst bør gjenspeile genetisk potensial, høydevekst hos søsken og normal vekst i befolkningen.
14. Ved diagnose må pankreasfunksjonen vurderes klinisk og ved fekal elastase (f-elastase). Jevnlig vurdering av pankreasstatus er spesielt viktig i første leveår hvis f-elastase er normal ved diagnose. Blodprøver og urinprøver tas ved diagnose og senere på indikasjon (se vedlegg 1)

#### Forebyggende behandling og oppfølging av ernæringen

15. Morsmelk anbefales hvis mulig.
16. Alle spedbarn med pankreasinsuffisiens (PI) behandles med pankreasenzymer (PERT= pancreatic enzyme replacement therapy). Oppstartdosen bør være 2500 – 3300 lipaseenheter per 90 - 120 ml morsmelk/morsmelkerstatning (ca. 400 - 800 lipaseenheter/g fett) . Dosen økes ved tegn eller symptomer på malabsorpsjon eller ved utilfredstillende vektøkningshastighet.
17. Familier med morsmelkernærte spedbarn bør få spesifikke råd om behandling med pankreasenzymer, salttilskudd og næringsinntak.
18. Spedbarn med høye doser av pankreasenzymer, over 10 000 lipaseenheter/kg/dag, bør vurderes av klinisk ernæringsfysiolog med CF-erfaring og/eller CF-lege (barnegastroenterolog med CF-erfaring).
19. Det er ikke faglig grunnlag for rutinemessig bruk av syredempende medikamenter som reduserer pH i magesekken hos spedbarn.
20. Energiinntaket må være tilstrekkelig til å oppnå normal vekst. Det kan være nødvendig med energiinntak opp mot 150 % av referanseverdi for alder.

21. Det er ikke faglig grunnlag for rutinemessig bruk av hydrolyserte morsmelkerstatninger. Unntak kan være spedbarn med malabsorpsjon av annen grunn enn PI (korttarmsyndrom, laktasemangel, leversykdom med cholestase, kumelkproteinintoleranse).
22. Natriumklorid-tilskudd (2 mmol NaCl/ kg/dag) bør vurderes for alle spedbarn med CF. Tilskuddet bør økes i situasjoner som medfører økt tap av NaCl (f eks. diarè, feber, ileostomi eller salttap via svette i perioder med ekstra varmt vær).
23. Det er ikke faglig grunnlag for peroralt tilskudd av sporstoffer utover anbefalt inntak for alder.
24. Tilskudd av fettløselige vitaminer må gis rutinemessig til spedbarn med PI (se vedlegg 2). Spedbarn som ikke har PI gis vitamin D-tilskudd etter vanlige norske retningslinjer og tilskudd av vitamin E må vurderes (11).
25. Det er ikke konsensus om rutinemessig tilskudd av vitamin K

#### Ernæringsbehandling ved mistanke om eller symptomer på mangelfull ernæringsbehandling

26. Ved bekymring for ernæringsstatus hos spedbarn, må det gjøres en gjennomgang av ernæringsbehandlingen. Dette innebærer råd om å øke energiinntaket, gjennomgang av PERT og vurdere om behandling med syredempende midler bør gis.
27. Hvis vektoppgangen ikke er tilfredstillende til tross for optimal PERT, bør andre årsaker til redusert vekst/malabsorpsjon ekskluderes.

#### **”Statements” vedrørende behandling av lungesykdommen**

##### Overvåking av lungestatus

28. Spedbarn bør få en detaljert respiratorisk gjennomgang ved hvert besøk på klinikken.
29. Tegn på respiratorisk infeksjon (hoste, piping, økt pustearbeid, og fremmedlyder ved auskultasjon) må følges av bakteriologisk undersøkelse av luftveissekret og lav terskel for behandling med antibiotika.
30. Bakteriologisk undersøkelse av luftveissekret bør tas ved hvert besøk på klinikken (hver 4. uke) av personale som har opplæring i dette.
31. Rtg.thorax bør utføres ved ”baseline” etter diagnostisering, og når det er klinisk indisert (vedvarende symptomer til tross for behandling).

32. Det foreligger utilstrekkelig dokumentasjon som kan forsvare rutinemessig utførelse av HRCT i første leveår.
33. Det foreligger utilstrekkelig dokumentasjon som kan forsvare rutinemessige målinger av lungefunksjon hos spedbarn.
34. Bronkoalveolar lavage (fleksibel bronkoskopi) bør vurderes hos symptomatiske spedbarn som ikke responderer på standard terapi, hvis bakteriologisk undersøkelse av luftveissekret ikke har gitt godt nok resultat.
35. Hvis symptomene hos spedbarnet er vedvarende med persisterende negative bakterielle dyrkning bør andre årsaker ekskluderes, spesielt gastro-øsofageal refluksykdom (GØRS).
36. Måling av antistoffer mot pseudomonas kan identifisere luftveisinfeksjon tidlig, men det foreligger utilstrekkelig dokumentasjon og standardisering av analyser som støtter rutinemessig testing i første leveår.

#### Forebyggende lungebehandling

37. Lungefysioterapi som fasiliterer rensing av luftveiene bør utføres jevnlig. Debatt vedrørende den beste strategien hos asymptotiske spedbarn foregår. Se vedlegg 3.
38. Influensavaksine bør gis etter 6-mnd alder (to injeksjoner med 0.25 ml, med 1 måneds intervall).
39. Infeksjon med RS-virus anses som en viktig faktor i lungesykdommen ved CF; men det foreligger utilstrekkelig dokumentasjon som støtter en rutinemessig bruk av passiv immunisering i første leveår.
40. Det foreligger utilstrekkelig dokumentasjon som understøtter rutinemessig bruk av anti-pseudomonasvaksine per i dag.
41. Anti-stafylokokk antibiotikaproylaks er omdiskutert og inngår ikke i klinisk praksis i Norge per i dag.

#### Respiratorisk behandling

42. Lungefysioterapi bør utføres hyppigere hos symptomatiske spedbarn. Se vedlegg 3.
43. Antibiotikabehandling må initieres ved identifisering av Pseudomonas aeruginosa i dyrkning av luftveissekret, selv hos asymptotiske spedbarn.

44. Behandling av *Pseudomonas aeruginosa* skal følge en protokoll med målsetting eradikering (se NSCFs nettsides artikkel om antibiotikabruk ved CF for detaljer)
45. Intravenøs antibiotika bør vurderes hvis spedbarnet forblir symptomatisk til tross for initial terapi eller vedvarende positive dyrkninger (se NSCFs nettsides artikkel om antibiotikabruk ved CF for detaljer).

Tabellene er oversatt fra engelsk til norsk. For alle tabellene gjelder følgende rettigheter: *“Reprinted from: Sermet-Gaudelus I, Mayell SJ, Southern KW. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. J Cyst Fibros 2010 September;9(5):323-9 with permission from Elsevier.”*

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199310000652>

Vedlegg 3 (utarbeidet ved NSCF) gir en kort oversikt over innholdet i lungefysioterapi til nydiagnostiserte barn med CF samt en arbeidsmodell for informasjon og opplæring til foreldre og lokale fysioterapeuter.

## Konklusjon

Nyfødte som tester positivt på nyfødtscreening for cystisk fibrose må få en rask diagnostisk avklaring i et spesialisert CF-senter etter internasjonale standarder (3;9). Nyfødte barn som får diagnosen CF etter nyfødt-screening skal tilbys et rutinemessig oppfølgingsprogram etter internasjonale standarder (6). Dette innebærer observasjon av vekst, ernæringsstatus, gastrointestinale symptomer, evt. elektrolyttmangel samt bakteriologisk undersøkelse av luftveissekret hver 4. uke for å avdekke subklinisk infeksjon (3;6). Lungesykdommen er gjerne asymptomatisk hos spedbarn, men studier viser at det kan være progresjon av CF-forandringer i luftveiene allerede tidlig i livet (12). Dette underbygger behovet for tidlig overvåking av respirasjonssymptomer og forebyggende behandling med lungefysioterapi (13) (se også vedlegg 3).

## Referanser

1. Norsk senter for Cystisk Fibrose. Cystisk fibrose: Diagnostikk og generell informasjon. 2011. <http://www.oslo-universitetssykehus.no/fagfolk/temasider/Sider/cystisk-fibrose-diagnostikk-og-generell-informasjon.aspx>
2. Robinson KA, Saldanha IJ, McKoy NA. Management of infants with cystic fibrosis: a summary of the evidence for the cystic fibrosis foundation working group on care of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2009 Dec;155(6 Suppl):S94-S105.
3. Castellani C, Southern KW, Brownlee K, Dankert RJ, Duff A, Farrell M, Mehta A, Munck A, Pollitt R, Sermet-Gaudelus I, Wilcken B, Ballmann M, Corbetta C, de M, I, Farrell P, Feilcke M, Ferec C, Gartner S, Gaskin K, Hammermann J, Kashirskaya N, Loeber G, Macek M, Jr., Mehta G, Reiman A et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros* 2009 May;8(3):153-73.
4. Forskrift om genetisk masseundersøkelse av nyfødte. 24-1-2012. [http://www.lovdata.no/cgi-wift/wiftldles?doc=/app/gratis/www/docroot/for/sf/ho/ho-20070629-0742.html&emne=NYFØDTE\\*&&](http://www.lovdata.no/cgi-wift/wiftldles?doc=/app/gratis/www/docroot/for/sf/ho/ho-20070629-0742.html&emne=NYFØDTE*&&)
5. Mayell SJ, Munck A, Craig JV, Sermet I, Brownlee KG, Schwarz MJ, Castellani C, Southern KW. A European consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2009 January;8(1):71-8.
6. Sermet-Gaudelus I, Mayell SJ, Southern KW. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. *J Cyst Fibros* 2010 September;9(5):323-9.
7. Southern KW, Merelle MM, Dankert-Roelse JE, Nagelkerke AD. Newborn screening for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD001402.
8. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet* 2009 May 30;373(9678):1891-904.
9. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2005 March;4(1):7-26.
10. Tluczek A, Kosciak RL, Farrell PM, Rock MJ. Psychosocial risk associated with newborn screening for cystic fibrosis: parents' experience while awaiting the sweat-test appointment. *Pediatrics* 2005 June;115(6):1692-703.
11. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG, Robberecht E, Doring G. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros* 2002 June;1(2):51-75.



12. Tiddens HA. Detecting early structural lung damage in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002 September;34(3):228-31.
13. Warwick G, Elston C. Improving outcomes in patients with cystic fibrosis. *Practitioner* 2011 July;255(1742):29-32, 3.
14. Lannefors L, Button BM, McIlwaine M. Physiotherapy in infants and young children with cystic fibrosis: current practice and future developments. *J R Soc Med* 2004;97 Suppl 44:8-25.
15. World Health Organization (WHO). *International Classification of Functioning, Disability and Health*. Geneva: 2001.
16. Button BM, Heine RG, Catto-Smith AG, Olinsky A, Phelan PD, Ditchfield MR, Story I. Chest physiotherapy in infants with cystic fibrosis: to tip or not? A five-year study. *Pediatr Pulmonol* 2003 March;35(3):208-13.
17. Gursli S. *Lungefysioterapi en dynamisk prosess*. Oslo: Unipub forlag; 2005.

## Vedlegg 1: Prøver ved diagnosetidspunkt ("baseline assessment")

### Blodprøver

- Fettløselige vitaminer (A, D, E)
- INR (som mål for vitamin K status)
- Albumin
- Leverfunksjonstester
- Elektrolytter
- Full hematologisk status og jernhushold
- SR, CRP
- Blodgassanalyse

### Urinprøver

- Urin natrium og kalium
- Urin stix

Disse prøvene repeteres årlig eller oftere ved indikasjon.

Se for øvrig publikasjonen "Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus" (9), som også er tilpasset norske forhold av en intern arbeidsgruppe ved NSCF som vil bli publisert på NSCFs nettsider.

## Vedlegg 2: Tilskudd av fettløselige vitaminer

Forslag til daglig doser av fettløselige vitaminer til spedbarn (under ett år):

- Vit A: 1500 IU (450 mikrogram)
- Vit D: 400 – 800 IU (10 – 20 mikrogram)
- Vit E: 40 – 50 IU (40 – 50 mg)

Doser for vitamin K tilskudd ved CF er ikke etablert. Anbefalinger for spedbarn spenner fra 0.3-1 mg daglig.

Vitamindoser må vurderes og justeres på bakgrunn av s-verdier.

### Vedlegg 3: Lungefysioterapi til nydiagnostiserte barn med CF

Forebyggende behandling av asymptomatiske spedbarn:

#### Behandling fra diagnosetidspunktet (6;14)

Informasjon til foreldre

- Lungefysioterapi: Hva, hvorfor og hvordan.
- Rasjonale for behandling: Patofysiologi og teori relatert til aktuelle teknikker.
- Symptomer og tegn på forverring og infeksjon(14;15).
  - \* Økt pustearbeid og endret pustemønster
  - \* Økt hostefrekvens og/eller slimlyder
  - \* Endringer: Feber, reflux-mønster, humør, appetitt og vekt

#### Inhalasjon og behandling

- Målsetting: Tilvenning til inhalasjon og behandling. Påvirke/endre ventilasjonen.
- Tidspunkt: Før mating, eller en time etter.
- Innhold: Vektlagt i forhold til å tilvenning og håndtering for å påvirke ventilasjonen
  - \* Horisontale og eleverte stillinger anbefales med hensyn til eventuell gastro-øsofageal reflux (GØR) (14;16).
  - \* Ryggliggende elevert på arm
  - \* Sideliggende horisontalt og elevert
  - \*Ryggliggende elevert (30°)
  - \*Ev. inhalasjon gis med maske vekselvis med stillingsendringer og indirekte stimulering, etter hvert i forhold til motorisk egenaktivitet, og påvirkning av pusten via fonasjon (17).
- Dosering: Hyppigheten tar utgangspunkt i antall rekvirerte inhalasjoner og behov, vanligvis en gang daglig.

## Behandling ved symptomer

- Behandling bør utføres hyppigere hos symptomatiske spedbarn (6).
- Målsetting: Økt fokus på behandling for å løsne og fjerne slim.
- Innhold: Hovedsakelig som for asymptomatiske spedbarn, men vektlagt i forhold til å mobilisere og fjerne slim.
  - \* Stimulering i forhold til spontan utløsning av hosterefleks. Hostestøtte brukes ved behov samtidig med hosten for å koordinere hosten, og sikre opphosting
  - \* Behov for teknikker som bruk av PEP – maske og assistert autogen drenasje vurderes.
  - \* Behov for tiltak som ivaretar hvilepust og stimulerer til redusert pustearbeid vurderes (17)
- Dosering: Innhold og varighet tilpasses individuelt i forhold til behov.

## **Arbeidsmodell NSCF: Informasjon og opplæring \***

Fase 1. Orientering: Lungefysioterapi og behandling

Målgruppe: Foreldre.

Målsetting: Introduksjon til faget lungefysioterapi. Begynnende tilnærming og tilvenning til inhalasjon og behandling.

- Generell informasjon (muntlig og skriftlig)
- Spesifikk informasjon og opplæring i praktisk behandling, gjennomgang inhalasjonsutstyr
- Etablere kommunikasjonsrutiner med foreldre

Fase 2. Utprøving og etablering

Målgruppe: Foreldre og fysioterapeuter.

Målsetting: Opplæring og innlæring.

- Etablere rutiner for inhalasjon og behandling
- Identifisere lokale fysioterapeut(er), og gi opplæring

Fase 3. Oppfølging: Lokalt og/eller ved NSCF/OUS

Målgruppe: Foreldre og fysioterapeuter.

Målsetting: Opplæring og justering.

- Ny gjennomgang og repetisjon
- Vurdere løsninger for behandling videre, og avklare ansvar og oppgaver

\*Utarbeidet av Sandra Gursli ved NSCF 2000, revidert siste gang 2012.