

Eradykacja *Pseudomonas aeruginosa* u dzieci z mukowiscydozą, czy jest możliwa ?

(opracowanie grupy roboczej Red Point pod kierunkiem dr n. med. Marka Popielarza – w ramach projektu „Trudne pytania w pulmonologii dziecięcej” współautorzy: Aleksandrowicz I., Balicka V., Górnicka G., Grabowski M., Janicki K., Kowalska M., Kuźmińska U., Sypniewska Ciesielska A., Stanisław J., Szofitysek H.)

Mukowiscydoza (zwłóknienie torbielowate, ang. *cystic fibrosis* – **CF**) jest najczęściej występującą u ludzi, ogólnoustrojową chorobą genetyczną. Spowodowana jest mutacją genu kodującego białko CFTR (*cystic fibrosis transmembrane regulator*), odpowiedzialne za przez błonowy transport jonów chlorkowych (Cl) i sodowych (Na). Skutkiem mutacji jest produkcja nadmiernie lepkiego śluzu przez gruczoły zewnątrzwydzielnicze, prowadząca do przewlekłej choroby oskrzelowo-płucnej i niewydolności egzokrynowej trzustki. Za jakość i długość życia pacjenta z mukowiscydozą odpowiedzialne są głównie zmiany w układzie oddechowym. Współczesne metody terapeutyczne umożliwiają u 40% pacjentów osiągnięcie wieku dorosłego. Jednym z głównych problemów klinicznych są kolonizacje drzewa oskrzelowego *Pseudomonas aeruginosa* doprowadzające do postępującej degradacji drzewa oskrzelowego i tk. płucnej. Istotne znaczenie ma więc eradykacja tego patogenu.

--

Mukowiscydoza dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny. Przyczyną jest mutacja genu kodującego białko CFTR, znajdującego się na długim ramieniu chromosomu 7. Znanych jest ponad 1400 mutacji genu CFTR, z których najczęstszą jest mutacja delta F508, powodująca brak fenyloalaniny w pozycji 508 łańcucha aminokwasów. Częstość tej mutacji osiąga w Polsce 59%. Odsetek mukowiscydozy w populacji światowej zależy od rasy wahając się od 1:2000 u noworodków rasy białej do 1:90 000 u dzieci pochodzenia azjatyckiego. W badaniach polskich częstość występowania CF określono na 1:2300.

Mutacja genu CFTR powoduje zmniejszenie sekrecji jonów chlorkowych Cl⁻ oraz nadmierną absorpcję jonów sodowych Na⁺ i wody do komórek. Prowadzi to do zagęszczenia wydzieliny śluzowej, zaburzając czynność

gruczołów wydzielania zewnętrznego w układzie oddechowym i pokarmowym. Zaburzenia dotyczą także gruczołów potowych i układu rozrodczego.

UKŁAD ODDECHOWY W MUKOWISCYDOZIE

Objawy ze strony układu oddechowego pojawiają się już we wczesnym dzieciństwie u połowy pacjentów z CF. Najbardziej charakterystycznym objawem jest przewlekły, napadowy kaszel, zmieniający się stopniowo od suchego do wilgotnego, z odkrztuszaniem obfitej wydzieliny. Nasilająca się obturacja oskrzeli prowadzi do wystąpienia objawów duszności.

Objawy zakażenia dróg oddechowych u chorych z CF związane są początkowo z infekcjami *Staphylococcus aureus* i *Hemophilus influenzae*. Kolejnym patogenem, charakterystycznym dla mukowiscydozy jest pałeczka ropy błękitnej *Pseudomonas aeruginosa*, a zwłaszcza jej typ śluzowy. Pogorszenie stanu pacjenta z CF może być związane z zakażeniem wywołanym przez *Burkholderia cepacia*.

Zapaleniom oskrzeli i płuc towarzyszą zaburzenia ze strony górnych dróg oddechowych. U pacjentów z mukowiscydozą stwierdza się polipy nosa oraz przewlekłe lub nawracające zapalenia zatok obocznych nosa.

W badaniu obrazowym układu oddechowego typowe zmiany obejmują postępujące rozdęcie płuc i tworzenie się pęcherzy rozedmowych, nawracającą niedodmę, nacieki zapalne i pojawienie się wykładników rozstrzeni oskrzeli.

Pogorszenie rokowania związane jest z częstością i stopniem ciężkości zaostrzeń przewlekłej choroby oskrzelowo-płucnej.

ERADYKACJA ZAKAŻENIA BAKTERYJNEGO W MUKOWISCYDOZIE

Antybiotykoterapia stanowi podstawę leczenia zaostrzeń przewlekłego zapalenia układu oddechowego. Dobór antybiotyków powinien uwzględniać wyniki badania bakteriologicznego. Antybiotyki stosuje w dawkach ponadprzeciętnych odpowiednio długo (14-21 dni). W zakażeniach gronkowcem stosujemy m.in. penicyliny penicylinazoporne (np. kloksacylina) i cefalosporyny. Ambulatoryjnie często stosuje się amoksycylinę z kwasem klawulanowym w odpowiednio zwiększonej dawce (do 150mg/kg mc/dobę). Przy zakażeniu pałeczką ropy błękitnej podaje się fluorochinolony,

aminoglikozydy (tobramycyna, gentamycyna – 7.5–20 mg/kg mc/dobę) oraz połączenie cefalosporyn z monobaktamami. U pacjentów z kolonizacją *P.aeruginosa* konieczna jest długoterminowa antybiotykoterapia. Jej celem jest poprawienie stanu klinicznego i zmniejszenie ilości bakterii w drogach oddechowych. Jednak zwłaszcza przy szczepach śluzowych całkowita eradykacja *Pseudomonas* jest praktycznie niemożliwa.

ANALIZA BADAŃ KLINICZNYCH

W opracowaniu przeanalizowano głównie prace zebrane w bazie *The Cochrane Library 2008, Issue 1* .

Problem eradykacji *P.aeruginosa* w CF u dzieci podjęto ze względu na iż, jest to patogen najczęściej wywołujący przewlekłe zakażenia układu oddechowego (poza okresem niemowlęcym) i raz nabyty wydaje się być stałym patogenem u większości pacjentów. (*Fitzsimmons 1996*).

Definicja przewlekłego zakażenia *P. aeruginosa* dolnych dróg oddechowych w prezentowanym opracowaniu to:

- obecność *P. aeruginosa* w 2 lub więcej posiewach w czasie 6 miesięcy, lub krótszym okresie jeśli towarzyszy temu wzrost poziomu przeciwciał anty PA (*Brett 1992; Høiby 1974*)
- lub obecność wyhodowań *P. aeruginosa* w ponad 50% próbek pobieranych co miesiąc (*Lee 2003*).

W ocenianej metaanalizie postawiono następujące pytania:

- czy antybiotyki, stosowane przeciwko *P. aeruginosa*, podane w chwili pierwszego wyhodowania,
 - zmniejszają śmiertelność,
 - poprawiają QOL,
 - poprawiają stan odżywienia,
 - zmniejszają częstość hospitalizacji,
 - zmniejszają użycie antybiotyków,
- a także czy te antybiotyki:

- zapobiegają lub opóźniają początek przewlekłego zakażenia dolnych dróg oddechowych przez *P. aeruginosa*,
- zwiększają częstość wyhodowań innych drobnoustrojów z dolnych dróg oddechowych,
- są związane z występowaniem EN, które mają znaczenie dla chorych na CF lub mają długotrwałe następstwa?

OCENA KOŃCOWA ANALIZOWANYCH BADAŃ

1. Brak przekonujących badań, uzasadniających konieczność przewlekłego leczenia bezobjawowego nosicielstwa *P. aeruginosa*
2. Konieczność wczesnej profilaktyki (szczepienia?) u chorych CF, nie zakażonych *P. aeruginosa*
3. Konieczność tworzenia grup dyspanseryjnych CF
4. Brak danych w cytowanych pracach o stosowaniu równoległym innych metod terapeutycznych
5. Stworzenie grupy kontrolnej w wieku z pacjentów z p-wskazaniem do określonej antybiotykoterapii
6. Niejasne w analizowanych badaniach kryteria oceny poprawy stanu klinicznego

Szczegółowa analiza ocenianych badań pozwoliła na wyciągnięcie następujących wniosków:

- w pracy N. Hoiby i wsp. *Journal of cystic fibrosis* 2005, wykazano, że wczesna agresywna eradykacja zakażeń przed wytworzeniem form śluzowych jest skuteczna klinicznie przez zmniejszenie częstości infekcji i obniżenie kosztów leczenia
- w przeglądzie Cochrane'a (2008) „Oral anti-pseudomonal antibiotic for cystic Fibrosis” nie wykazano przewagi doustnej monoterapii ciprofloksacyną nad terapią złożoną (doustna ciprofloksacyna + wziewna amikacyna) i to zarówno w okresie zaostrzeń jak i w leczeniu przewlekłym

- w przeglądzie Cochrane'a „Macrolide antibiotics for cystic fibrosis” wykazano niewielką, ale statystycznie znaczącą poprawę funkcji płuc FEV₁ podczas 6-cio miesięcznego leczenia azytromycyną

Na zakończenie przeanalizowano zalecenia amerykańskie The Pulmonary Therapies Committee (przy Cystic Fibrosis Foundation) opracowane zgodnie z zasadami EBM, opublikowane w listopadzie 2007 w 15 wydaniu American Journal of Respiratory & Critical Medicine, dostępne także na stronie Medscape (www.medscape.com/viewarticle/565955), a przytoczone poniżej:

- wziewne antybiotyki są zalecane przy pierwotnych i przewlekłych zakażeniach *P. aeruginosa*
- wziewne podanie tobramycyny jest szczególnie zalecane celem poprawy funkcji płuc i redukcji zaostrzeń u pacjentów od 6 r.ż. z umiarkowaną lub ciężką CF z potwierdzonym zakażeniem oraz rozważone w postaci łagodnej z dodatnimi posiewami bakteriologicznymi
- brak wystarczających dowodów dla zalecenia długotrwałej wziewnej antybiotykoterapii m.in. kolistyną, gentamycyną i ceftazidimem celem polepszenia funkcji płuc i zapobieżenia zaostrzeniom
- rekombinowana ludzka dezoksyrybonukleaza jest rekomendowana w przypadkach umiarkowanej i ciężkiej CF, a także w łagodnej lub asymptomaticznej postaci choroby celem poprawy funkcji płuc i redukcji zaostrzeń
- inhalacje z hipertonicznej soli (NaCl) są zalecane celem nawilżenia śluzówki dróg oddechowych i poprawy klirensu rzęskowego
- przewlekła aerosoloterapia hipertonicznym roztworem NaCl jest wskazana u pacjentów powyżej 6 r.ż. celem poprawy funkcji płuc i redukcji zaostrzeń
- u pacjentów z CF skojarzoną z astmą lub alergiczną aspergiliozą oskrzelowo-płucną dla uzyskania poprawy funkcji płuc i redukcji zaostrzeń zaleca się zastosowanie doustnych bądź wziewnych glikokortykosteroidów

- brak wystarczających dowodów dla zastosowania doustnych lub wziewnych glikokortykosteroidów celem poprawy funkcji płuc u dorosłych pacjentów z CF
- przy obniżeniu $FEV_1 < 60\%$ wartości należnej zaleca się u pacjentów od 6 r.ż. przewlekłe stosowanie ibuprofenu celem spowolnienia procesu destrukcji czynności płuc
- brak wystarczających danych dotyczących korzystnego wpływu leków przeciwlukotrienowych na poprawę funkcji płuc
- brak wystarczających dowodów dla zastosowania kromonów celem poprawy funkcji płuc i redukcji zaostrzeń
- wskazane jest długotrwała terapia azytromycyną u pacjentów z utrzymującą się obecnością *P. aeruginosa* w drogach oddechowych
- zaleca się rutynowe zastosowanie antybiotyków przeciw *S. aureus* celem poprawy funkcji płuc i redukcji zaostrzeń
- wskazane jest długotrwałe stosowanie inhalacyjnych agonistów receptora β_2 -adrenergicznego dla poprawy czynności płuc
- brak wystarczających dowodów dla standardowego zastosowania długo działających leków antycholinergicznym celem poprawy czynności płuc
- brak dowodów za lub przeciw użyciu doustnie lub wziewnie N-acetylocysteiny dla poprawy funkcji płuc

PODSUMOWANIE

Biorąc pod uwagę wszystkie przytoczone opracowania oraz najnowsze rekomendacje Amerykańskiego Towarzystwa ds. Mukowiscydozy (listopad 2007) należałoby zaproponować Polskiemu Towarzystwu Mukowiscydozy opracowanie zaktualizowanego programu leczenia i weryfikacji refundacji aktualnie stosowanych leków.

PIŚMIENNICTWO:

1. *Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy* . Stanowisko Polskiej grupy Roboczej Mukowiscydozy. Standardy Medyczne 2000; 2 (5); 16-27
2. Merck Manual. Podręczniki diagnostyki i terapii. Wyd III polskie ; Urban & Partner; Wrocław 2008, 2962-2968

3. Popiel.A, *Mukowiscydoza wieku rozwojowego* Przewodnik Lekarza 6(30) czerwiec 2001; 95-102
4. Flume, Patrik A, *Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines : Chronic Medications for Maintenance of Lung Health*, Am J Respir Crit Med; 2007 vol 176; 957-969
5. Wood DM, Smyth AR *Antybiotic strategies for eradicating Pseudomonas aeruginosa in people with cystic fibrosis (Review)* The Cochrane Library 2008, Issue 1
6. Remington T, Jahnke N, Harkense C, *Oral anti-pseudomonal antibiotic for cystic fibrosis (Review)* The Cochrane Library 2008, Issue 1
7. Ryan G, Mukhopadhyay S, Singh M, *Nebulised anti-pseudomonal antibiotics for cystic fobrosis (Review)*, The Cochrane Library 2008, Issue 1
8. Southern KW, Baker PM, Solis A, *Macrolide antibiotics for cystic fibrosis*, The Cochrane Library 2008, Issue 1
9. Hoiby N., Frederiksen B., Pressler T., *Eradication of early Pseudomonas aeruginosa infection*, Journal of Cystic Fibrosis 4, 2005, 49-54
10. Barclay L.; *Guidelines issued for cystic fibrosis*; 2008
www.medscape.com/viewarticle/565955
11. Witt M., Pogorzelski A., Bal J. I wsp. *Częstość występowania mutacji oraz genotypów genu CFTR u dorosłych chorych na mukowiscydozę w Polsce*; Pnemonol Alergol pol 1999; 67 (3-4); 137-141
12. Goździk J, Cofta S.; *Mukowiscydoza a infekcje*. Przewodnik Lekarza 2007; supl.1; 89-92
13. Popielarz M. *Mukowiscydoza* Klinika Pediatryczna 2008 in press