

Rozmowa z **prof. Henrykiem Mazurkiem** z Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie.

Możliwości leczenia mukowiscydozy nie są w Polsce w pełni wykorzystywane



Naukowcy z Kanady opracowali nowy test, który umożliwia dokładniejszą diagnostykę mukowiscydozy. Czy potrzebne są takie narzędzia i jak ważne w przypadku tej choroby jest szybkie rozpoznanie?

Jeśli chodzi o wczesne rozpoznawanie mukowiscydozy, od 2009 r. w całej Polsce realizowany jest program badań przesiewowych uwzględniający tę jednostkę chorobową. To bardzo nowoczesna strategia, dzięki której mukowiscydoza jest rozpoznawana możliwie wcześnie. Badanie przesiewowe pozwala zbadać wszystkie noworodki pod kątem mukowiscydozy, ale to nie znaczy, że rozwiązuje wszystkie problemy. Jeszcze 20 lat temu wydawało się, że sytuacja jest czarno-biała: albo mukowiscydoza jest, albo jej nie ma. Gdy zaczęto prowadzić badania genetyczne, sądziliśmy, że mamy już ostateczne rozstrzygnięcie: są dwie mutacje – jest choroba, wszystko jasne. Tymczasem okazało się, że obszary szarości są większe, niż nam się wydawało. Obecnie *screening* jest trzypoziomowy. Najpierw z kropli krwi pobranej od noworodka oznaczane jest stężenie immunoreaktywnego trypsynogenu. Jeśli jest ono podwyższone, to z tej

samej kropli krwi wykonuje się podstawowe badanie genetyczne. Problem polega na tym, że spośród ponad 2 tys. znanych obecnie mutacji genu *CFTR* tylko pewna ich liczba prowadzi do choroby. Ale są też mutacje – lepiej byłoby nazywać je poliformizmami, które nie prowadzą do mukowiscydozy. Jest wreszcie trzecia opcja: istnieje pewna liczba mutacji o niejasnych konsekwencjach. To znaczy, że mamy inaczej zbudowany gen, inaczej zbudowane białko, ale nadal nie jesteśmy w stanie przewidzieć, czy choroba wystąpi czy nie. Dzieci z takimi mutacjami są bardzo długo obserwowane, nierzadko ponad 10 lat. Dzieci, u których wykryto co najmniej jedną mutację, są wzywane na badania kontrolne do jednego z 11 ośrodków na terenie kraju, które weryfikują badania, oznaczając stężenia chloru w pocie. Wartości powyżej 60 mmol/l są jednoznacznie nieprawidłowe: mamy mukowiscydozę. Poniżej 30 mmol/l to wartości jednoznacznie prawidłowe. Jak widać, znów pojawia się szara strefa: 30–60 mmol/l. Na tym etapie diagnostyki dodatkowe badanie rzeczywiście mogłoby ułatwić ustalenie, jakie będą dalsze losy dziecka – czy powinniśmy skłaniać się ku rozpoznaniu mukowiscydozy czy raczej to rozpoznanie

oddalić. Kanadyjscy naukowcy zaobserwowali dalek idące różnice w składzie potu pomiędzy niemowlętami zdrowymi oraz tymi, u których rozpoznano mukowiscydozę. W szczególności dzieci chore cechowały niskie stężenia kwasu pilokarpinowego oraz jednego z metabolitów kwasu ftalowego. Ta obserwacja sugeruje, że nieprawidłowe stężenia elektrolitów w pocie chorych dzieci zaburzają aktywację niektórych układów enzymatycznych. Wymaga to potwierdzenia w większej grupie badanych, określenia wartości referencyjnych oraz wartości progowych tych metabolitów. Niemniej może stanowić podstawę do ewentualnego opracowania narzędzia, które byłoby bardzo przydatne w praktyce klinicznej.

Jak wygląda leczenie po diagnozie?

U dziecka z rozpoznaną mukowiscydozą należy jak najszybciej wprowadzić leczenie żywieniowe dostosowane do choroby. Kolejny etap leczenia rozpoczyna się, gdy pojawia się choroba oskrzelowo-płucna – wówczas prowadzi się fizjoterapię układu oddechowego, inhalacje. Gdy występują zaostrzenia, wdraża się leczenie antybiotykowe.

Od stosunkowo niedawna w Polsce dostępna jest antybiotykoterapia dożylna w warunkach domowych.

Jak wygląda jej stosowanie w praktyce?

Teoretycznie sprawa jest prosta: mamy możliwość formalną, więc stosujemy to rozwiązanie. W praktyce jest to trudniejsze. Antybiotykoterapia dożylna w warunkach domowych wymaga znalezienia odpowiedniego ośrodka, który będzie ją wdrażał, zlecał i kontrolował, konieczna jest też bardzo dobra współpraca z lekarzem w miejscu zamieszkania i z zespołem pielęgniarskim. W praktyce jest ona realizowana przez pojedyncze ośrodki. Może gdyby powołane były oddzielne zespoły, jak np. w przypadku tlenoterapii, albo gdyby antybiotykoterapię dożylną stosowano również w innych wskazaniach, byłoby prościej. Ale mówimy o zupełnie innej skali problemu niż w przypadku tlenoterapii i o ile można sobie wyobrazić takie zespoły w największych miastach, o tyle trudno byłoby stworzyć je w miastach powiatowych. Obecnie to możliwość bardziej teoretyczna niż praktyczna.

Co można zmienić, by poprawić jakość życia pacjentów z mukowiscydozą w Polsce?

Gdy spojrzymy na efekt końcowy, czyli średni czas przeżycia, to okazuje się, że jesteśmy daleko za krajami zachodniej Europy. W Polsce wynosi on 20,

może 22 lata, podczas gdy w większości krajów zachodnich ok. 30 lat.

Skąd bierze się ta rozbieżność?

Po pierwsze przyczyną są różnice organizacyjne. Nie mamy tak dobrze zorganizowanego systemu leczenia i opieki nad pacjentami z mukowiscydozą, zwłaszcza dorosłymi. Po drugie – zaniedbania w zakresie edukacji chorych, choć to akurat problem, który nie dotyczy wyłącznie mukowiscydozy. Trzecia sprawa to dostępność leczenia: mamy w Polsce dwie grupy leków, których dostępność jest znacznie gorsza niż na zachodzie Europy. Mam na myśli antybiotyki do nebulizacji i najnowsze leki, które są przełomowe w leczeniu mukowiscydozy, ale również potwornie drogie – modulatory CTFR, które do pewnego stopnia korygują defekt podstawowy w mukowiscydozie. Pod naszą opieką pozostaje prawdopodobnie jedyny polski pacjent, który otrzymuje taki lek – iwakaftor z lukaftorem – dzięki szczodrości producenta. Antybiotyki wziewne są standardem leczenia przewlekłych infekcji dróg oddechowych wywołanych przez pałeczkę ropy błękitnej. Mamy w Polsce zarejestrowane trzy takie antybiotyki. Pierwszym z nich, refundowanym, jest kolistyna, której amerykańskie rekomendacje dają kategorię I. W skrócie oznacza to, że nie do końca wiadomo, czy polecać jej przewlekłe stosowanie. Standardem leczenia jest inny antybiotyk: tobramycyna, która w Polsce jest dostępna tylko w ramach programu terapeutycznego. I znów mamy sytuację, gdy teoretycznie wszystko wygląda dobrze, ale program terapeutyczny nakłada dodatkowe wymogi formalne, które są czasochłonne również dla lekarzy prowadzących. Wymusza też wizyty chorego w ośrodku w dość ściśle określonych terminach. W praktyce obserwuję, że wiele ośrodków zajmujących się mukowiscydozą korzysta z programów terapeutycznych w ograniczonym stopniu, ponieważ to dodatkowe dokumenty, dodatkowe strony do wypełnienia przez Internet. Trzeci antybiotyk to aztreonam lizynowy, przeznaczony do nebulizacji. Jest on jednak bardzo drogi: dwumiesięczny cykl leczenia kosztuje kilkanaście tysięcy złotych. Opiekujemy się pacjentem, który dzięki indywidualnej zgodzie Ministerstwa Zdrowia od 5 lat przyjmuje ten antybiotyk, w Krakowie jest drugi pacjent, o innych nie wiem. Niestety cena tego leku – podobnie jak w przypadku modulatorów – jest zaporowa. To powoduje, że dostęp do leczenia z wykorzystaniem antybiotyków wziewnych jest ograniczony.

Rozmawiała Alicja Wesołowska