

Sodobni načini zdravljenja cistične fibroze

Updates on Cystic Fibrosis Treatment

David Lestan^{*1}, Uroš Krivec², Barbara Salobir^{1,3}

¹Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, UKC Ljubljana

²Služba za pljučne bolezni, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana

³Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Gastroenterolog 2021; 1: 14–19

Ključne besede: cistična fibroza, kloridni kanalček, CFTR modulatorji, standardno celostno zdravljenje

Key words: cystic fibrosis, chloride channel, CFTR modulators, standard advanced treatment

IZVLEČEK

Cistična fibroza (CF) je najpogostejša redka, dedna avtosomno recesivna bolezen pri belcih. Nastane zaradi mutacij v genu za t.i. "kloridni kanalček" oz. regulator transmembranske prevodnosti pri CF (*angl.* Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, CFTR). Bolezen je večorganska, prizadene predvsem dihala in prebavila. Gosta sluz maši dihalne poti in izvodila, povzroča pomanjkanje encimov trebušne slinavke ter malabsorpcijo in pogoste okužbe pljuč. Odpoved pljuč je vodilni razlog prezgodnje smrti. Poleg tega se pojavljajo tudi drugi zapleti kot so obstrukcija prebavil, prizadetost hepatobiliarnega sistema, kronični polipozni sinuzitis, sladkorna bolezen, osteoporoza, hiponatremična dehidracija in neplodnost. Z napredkom celostne obravnave v centrih, specializiranih za obravnavo bolnikov s CF, ter z možnostjo presaditve pljuč, redkeje je jeter, sta se kakovost življenja in preživetje bistveno izboljšala. Medtem ko genski načini zdravljenja za zdaj niso učinkoviti, so se kot uspešni izkazali modulatorji CFTR, ki na različne načine povečajo njegovo funkcionalnost. Posebej učinkovita je nova kombinacija treh modulatorjev eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor, ki je primerna za bolnike, sta-

ABSTRACT

Cystic fibrosis (CF) is the most common rare disease of Caucasians, inherited autosomal recessively. It is caused by mutations in Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) gene leading to abnormality of chloride channels. The disease affects multiple organs mainly the respiratory and digestive systems. It is characterized by accumulation of thick mucus which clogs the airways and ducts, it causes exocrine pancreatic insufficiency, malabsorption, and repeated lung infections, which is the leading cause of premature death. There are also other complications such as bowel obstruction, hepatobiliary disease, chronic polypous sinusitis, diabetes mellitus, osteoporosis, hyponatremic dehydration and infertility. With the progress of comprehensive management by specialized CF centers and the possibility of lung and (rarely) liver transplantation the quality of life and survival improved significantly. Genetic therapies are not yet effective while CFTR modulators which improve CFTR functionality have been already proven to be effective. Especially effective is the new combination of modulators eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor. It is suitable for all patients over 12 years old who have at least one F508del mutation. It was

*David Lestan, dr. med.

Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana
E-pošta: david.lestan@kclj.si

rejše od 12 let, z vsaj eno mutacijo F508del. V lanskem letu so jo odobrili v ZDA, letos pa registrirali v EU. V Sloveniji smo jo avgusta letos prvič uvedli pri bolnikih z napredovalo CF. Skupaj s celostno standardno oskrbo (ki nas v Sloveniji še vedno postavlja pred številne organizacijske izzive) obeta tolikšno izboljšanje, da CF iz nekoč usodne bolezni otrok postaja kronična bolezen odraslih.

UVOD

Cistična fibroza (CF) spada med redke bolezni, kar pomeni, da prizadene manj kot 5 ljudi na 10.000 prebivalcev. CF je med temi najpogostejša genetska, avtosomno recesivna bolezen, pri otroku se izrazi, če prejme okvarjen gen od obeh staršev. V povprečju prizadene 1/4.500 novorojenih otrok. Danes na svetu živi približno 89.000 ljudi s CF, v Evropi 48.000 (1). Zaradi visoke umrljivosti je bila še v prvi polovici prejšnjega stoletja večinoma bolezen otrok (2).

CF povzroči mutacija na dolgem kraku sedmega kromosoma, ki kodira transmembranski protein, t.i. kloridni kanalček ("cystic fibrosis transmembrane conductance regulator", CFTR). Na genu za ta protein zdaj poznamo že več kot 360 vzročnih mutacij, izmed katerih je najpogostejša mutacija F508del, saj ima vsaj en alel s to genetsko okvaro kar 81 % ljudi s CF. CFTR je prisoten v vsakem organu, ki proizvaja mukus (pljuča, jetra, pankreas, črevo, znojne žleze,...), nahaja se na apikalnih membranah epitelnih celic. Skrbi za normalno elektrolitsko ravnovesje epitelnih površin in eksokrinih žlez, s čimer zagotavlja, da imajo izločki primerno viskoznost. Ob moteni sintezi in/ali delovanju kloridnega kanalčka pride do motenj v delovanju vseh omenjenih organskih sistemov (3).

Najpogostejše so spremembe v pljučih, kjer sluz v dihalnih poteh postane gosta in lepljiva. Povzroča tudi okvare migetalk, ki prekrivajo površino dihalnih poti, onemogoča njihovo premikanje in tako poslabšuje čiščenje dihalnih poti. Ustvari se okolje, ugodno za uspevanje različnih mikroorganizmov, predvsem bakterij in gliv, ki kolonizirajo bolnika s CF. Najpo-

approved in the US last year and registered in the EU this year. In Slovenia it was introduced for the first time to patients with advanced CF in August this year. Together with comprehensive standard care (which still puts us in front of many organizational challenges in Slovenia) it promises such an improvement that once deadly in childhood CF is now becoming chronic disease of adulthood.

gostejši sta bakteriji *Staphylococcus aureus* in *Pseudomonas aeruginosa*, pojavljajo pa se tudi druge, med katerimi je za neugoden potek najbolj nevarna bakterija *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus*. Kronična vnetja dihalnih poti vodijo v nastanek bronhiatezij, zaporo malih dihalnih poti in kronično dihalno odpoved. Prizadeti pa so tudi drugi organski sistemi: prebavila (motnje v eksokrini in endokrini funkciji trebušne slinavke, prizadetost žolčnih izvodil), zgornja dihalna (nosni polipi, rinosinuzitis) in znojne žleze (pičel in slan znoj, nevarnost toplotnega udara) ter pri moških semenovoda (neplodnost) (4).

V sklopu celostnega zdravljenja je pomembna visokokalorična, mastna in z beljakovinami bogata hrana, dodajanje v maščobi topnih vitaminov A, D, E in K ob jemanju formulacij encimov trebušne slinavke. Pomembno je čiščenje dihalnih poti s tehnikami za aktivno izkašljevanje goste sluzi in uporabo inhalacij hipertonične raztopine NaCl in rekombinantne DNAze za redčenje goste sluzi. Antibiotike uporabljamo v inhalacijski, peroralni in parenteralni obliki. V prvi vrsti je cilj antibiotičnega zdravljenja eradikacija patogenih mikroorganizmov, kasneje (v primeru pojava rezistence in trajne kolonizacije) pa preprečevanje in zdravljenje akutnih poslabšanj/zagonov okužbe. Pri tem ne smemo pozabiti na preprečevanje prenosa okužb. Prepoznati moramo zaplete ostalih organskih sistemov (sladkorna bolezen, osteoporoza,...) in jih ustrezno obravnavati. Poudarek je tudi na zdravem življenjskem slogu, ki poleg cistični brozi prilagojene prehrane in respiratorne zioterapije obsega tudi redno telesno vadbo in skrb za psihofizično ravnovesje (4).

Takšna celostna obravnava omogoči boljši izid zdravljenja, tako lahko vse več otrok doseže mladostništvo in zgodnjo odraslost. Z nekoč usodno boleznijo otrok smo se začeli soočati tudi vsi, ki zdravimo odrasle. Statistiki so z izračuni predvideli, da se bo zaradi sodobne obravnave bolnikov s CF do leta 2025 delež odraslih bolnikov povečal na kar 60 % (5). Odkritje novih zdravil, ki popravljajo osnovno motnjo v delovanju kloridnega kanalčka, t. i. modulatorji CFTR, obeta, da se bo delež odraslih bolnikov s CF povečeval še hitreje. Pričakujemo, da bodo bolniki s CF v poprečju kmalu doživeli starost 60 let in več. Pomembno je, da se s CF začnemo seznanjati tudi zdravstveni timi, ki obravnavamo odrasle bolnike, od primarne ravni do terciarne.

SODOBNA, CELOSTNA OBRAVNAVA BOLNIKOV S CF

Pri celostni obravnavi odraslih s CF, podobno kot pri otrocih in mladostnikih, zdravimo oziroma zmanjšujemo posledice osnovne motnje v beljakovini CFTR, saj so odrasli s CF glede na osnovno motnjo podobni otrokom.

Stebri zdravljenja CF so: 1) visokoenergijska in z beljakovinami bogata prehrana, dodajanje visokokaloričnih in beljakovinskih dodatkov (pokrivanje tudi do 120 % potrebe po energiji) ter nadomeščanje v maščobi topnih vitaminov A, D, E in K, 2) nadomeščanje encimov trebušne slinavke, 3) podpora čiščenju dihalnih poti z inhalacijami hipertonične 3 % do 10 % raztopine NaCl in rekombinantne DNAze ter z redno fizioterapijo, 4) preprečevanje, zgodnje odkrivanje in intenzivno zdravljenje okužb dihal, 5) zgodnje prepoznavanje in zdravljenje sladkorne bolezni in osteoporoze, 6) organiziranje obravnave bolnikov s CF v okviru specializiranih centrov za CF, 7) preprečevanje prenosa okužb tako med zdravstvenimi delavci in bolniki kot tudi med samimi bolniki (dosledna uporaba zaščitnih mask, redno razkuževanje in upoštevanje primerne medsebojne razdalje ter segregacija bolnikov znotraj zdravstvene ustanove - bolniki se med seboj ne srečujejo) (4).

Del standardne celostne obravnave je tudi skrb za zdrav življenjski slog. Ta vključuje redno telesno vadbo (prilagojeno stopnji bolezni), predvsem za krepitev dihalnih mišic in ohranjanje splošne telesne kondicije, ter skrb za psihosocialno ravnotežje. Zato je zelo pomembno zagotavljanje psihosocialne podpore v vseh življenjskih obdobjih.

Poleg zagotavljanja osnovnih stebrov standardnega zdravljenja se moramo osredotočiti tudi na zaplete bolezni, ki pogosto zahtevajo multidisciplinarni pristop.

Ob napredovanju bronhiektazij v pljučih se začnejo patološko razraščati bronhialne arterije, ki lahko povzročijo masivne, tudi življenje ogrožujoče hemoptize. Te zahtevajo takojšnje ukrepanje, tj. selektivno angiografijo in hkratno embolizacijo. Z napredovanjem bronhiektazij se povečuje tudi tveganje drugih okužb in tveganje za alergijsko bronhopulmonalno aspergilozo. Pogostejši so spremljajoči pnevmotoraksi (tudi sicer znan zaplet cistične fibroze). Ko zapleti pripeljejo do kronične dihalne odpovedi, je indicirano trajno zdravljenje s kisikom, včasih tudi neinvazivna podpora dihanju ali umetno predihavanje. Ob tem se odločamo tudi o presaditvi pljuč ali paliativnemu zdravljenju, če presaditev zaradi objektivnih ali subjektivnih zahtev (bolnik jo odkloni) ni izvedljiva (4, 6, 7).

Pojavijo se lahko tudi številni prebavni zapleti. Na prvem mestu je gastroezofagealni refluks z večplastno patogenezo (CFTR je prisoten tudi v požiralniku). Nujno je zdravljenje z inhibitorji protonske črpalke, ki ugodno vplivajo tudi na prebavo, saj povečujejo učinek encimov trebušne slinavke. Pogostejše se pojavljajo žolčnimi kamni, prizadetost žolčnih izvodil in jetrna ciroza. Ob napredovanju bolezni je zato potreben premislek tudi o morebitni presaditvi jeter (s Sloveniji za zdaj takšnih bolnikov ni. Med ostalimi zapleti poznamo sindrom distalne obstrukcije tankega črevesa – DIOS (gosto in lepljivo blato zamaši distalni del tankega črevesa in povzroči akutni ileus). Za njegovo preprečevanje je pomembna skrb za redno odvajanje blata, včasih pa je potrebno čiščenje z osmoznimi odvajali. Zaplet skušamo zdraviti kon-

zervativno in ne s kirurškim posegom. Pomemben zaplet je tudi razrast bakterij v tankem črevesu (angl. small intestinal bacterial overgrowth, SIBO), ki je prav tako posledica zastoja gostega lepljivega mukusa. Zdravimo ga z različnimi shemami antibiotikov. Značilni znaki so napihovanje, driske, bolečine v trebuhu in hujšanje, prispeva pa tudi k pomanjkanju vitamina D in folne kisline. Nevarna driska se lahko pojavi po dolgotrajni uporabi antibiotikov zaradi okužbe z bakterijo *Clostridium difficile*. Pri odraslih se pogosteje in prej pojavi rak debelega črevesa, pomembno je zgodnje presejanje z rednimi kolonoskopijami od 30. leta dalje (4, 6, 7).

Prisotne so tudi presnovne bolezni. Zaradi malabsorpcije pogosta osteoporoza, kar zdravimo in preprečujemo z vnosom vitamina D in kalcija. Zaradi odpovedovanja endokrine funkcije trebušne slinavke se pojavi sladkorna bolezen (zdravljenje z inzulinom). Uravnavanje krvnega sladkorja je pomembno, saj je povezano s pojavljanjem srčno-žilnih bolezni. Zaradi prekomernega izgubljanja soli ob znojenju lahko pojavi hiponatremična dehidracija, zlasti ob športnih aktivnostih in vročinskih stanjih (8). Moški se zaradi odsotnega vas deferens soočajo z neplodnostjo, vendar lahko danes ob naprednih tehnikah oploditve vseeno postanejo očetje. ženske se, sicer manj pogosto, soočajo z neplodnostjo zaradi obstrukcije jajcevodov z gosto sluzjo. Nosečnost je tudi sicer v napre- dovali fazi bolezni ob pomembno znižani pljučni funkciji precej tvegana (4, 6).

NOVOSTI V ZDRAVLJENJU CF

Na vseh ravneh standardne, celostne obravnave bolnikov s CF še vedno intenzivno raziskujejo in izboljšujejo vse načine zdravljenja. Za čiščenje dihalnih poti preizkušajo nova zdravila, vdihovani manitol pa je že v klinični uporabi (9). Poteka tudi intenzivno raziskovanje na področju zdravljenja in preprečevanja zagonov vnetja v bronhiektazijah, učinkovitih shem preventivnih antibiotikov ob kronični kolonizaciji z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa*, v zadnjem času tudi inhalacijski antibiotiki, med katerimi je najnovejši levofloksacin (10). V kliničnih preizkušanjih so

tudi novi načini zdravljenja okužb, npr. zdravljenje z galijevim nitratom (vpleta se v presnovo železa v bakterijah), z murepavadinom (uničuje lipopolisaharidno strukturo bakterij) ter tudi drugi inovativni pristopi (zdravljenje z dušikovim oksidom, bakteriofagi, imunoterapija...) (10).

Pri nastajanju bronhiektazij ima pomembno vlogo tudi prekomerno aktivirano vnetje, zato je reguliranje tega tudi potencialno mesto za preprečevanje poznih posledic. V raziskavah se je izkazal ugoden učinek dolgotrajnega zdravljenja z azitromicinom (11). Jasnih priporočil o dajanju že znanih protivnetnih zdravil kot tudi potencialnih novih zdravil za zdaj ni (10).

ZDRAVLJENJE Z MODULATORJI CFTR

Ker je za CF odgovorna mutacija enega samega gena, je skupna želja vseh čim prej odkritje genskega zdravljenja. žal raziskave v tej smeri zaenkrat še niso pokazale klinične uporabnosti (12), so se pa kot učinkoviti izkazali modulatorji CFTR, ki na različne načine povečajo delovanje CFTR (3, 12–16).

Modulatorji CFTR so majhne molekule, ki se vežejo na CFTR, jo modulirajo in tako izboljšajo njeno funkcionalnost. S tem se poveča prehajanje klorovih (Cl⁻) ionov in bikarbonata na epitelne površine. Modulatorji CFTR tako izboljšajo elektrolitsko neravnovesje in izboljšajo hidracijo izločkov. So specifični za posamezen tip mutacije. Razdelimo jih glede na način moduliranja spremenjene beljakovine CFTR: 1) korigirajo moten transport CFTR do celičnih membran (korektorji), 2) povečujejo prepustnost CFTR za Cl⁻ ione (potenciatorji), 3) povečajo nastajanje CFTR (amplifikatorji), 4) stabilizirajo CFTR v celični membrani (stabilizatorji) in 5) omogočijo popolno translacijo CFTR z zaviranjem prezgodnje zaustavitve njenega prepisovanja zaradi aktivnosti kodonov prezgodnje terminacije (angl. inframe premature termination codons, PTCs). Ker zdravila sama po sebi niso optimalna, razvijajo nova, ki so že v fazah kliničnega prizkušanja. Poleg modulacije prizadetih CFTR potekajo tudi raziskave alternativnih poti korekcije ionskega neravnovesja (12).

Trenutno so v klinični rabi štirje modulatorji beljakovine CFTR. To so potenciator ivakaftor ter trije korektorji – lumakaftor, tezakaftor in najnovejši eleksakaftor. Med prvimi je na trg prišel ivakaftor, primeren za bolnike z mutacijo G551D, ki je prisotna le pri 6 % bolnikov. V Sloveniji je zdravilo dostopno od leta 2016 (14). V zadnjih treh letih so razvili učinkovito kombinacijo treh modulatorjev CFTR, primerno za bolnike z najpogostejšo mutacijo F508del, tako za homozigote kot heterozigote (tj. 81 % ljudi s CF), starejše od 12 let (17, 18, 19). Zdravilo je kombinacija dveh korektorjev (eleksakaftor, tezakaftor) in enega potenciatorja (ivakaftor). Zaenkrat se je izkazalo, da pomembno izboljša pljučno funkcijo, zmanjša število poslabšanj in izboljša prehransko stanje. Ob nadaljnji uporabi pa se nadajamo še marsikatero dodatne koristi.

V lanskem letu so zdravilo s trojno kombinacijo odobrili v ZDA, letos pa je bilo registrirano v EU. Proizvaja ga podjetje Vertex, za evropski trg se imenuje KAFTRIO®. Po regulatorni odobritvi Evropske komisije 21. avgusta 2020 Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) od 16. novembra naprej krije stroške za to zdravilo.

ZAKLJUČEK

Kombinacija modulatorjev beljakovine CFTR eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor je zaradi učinkovitosti pomembna novost na področju zdravljenja cistične broze. Zdi se, da bo bistveno izboljšala kakovost življenja bolnikov s CF ter celo podaljšalo čas do presaditve pljuč in njihovo preživetje.

Poleg omenjenega farmakološkega pristopa pa je pri obravnavi izredno pomemben multidisciplinaren pristop (vključno z nezdravstvenim kadrom), saj je ta edini, ki dokazano izboljša kvaliteto življenja in podaljša preživetje bolnikov s CF. S celostno standardno oskrbo obeta tolikšno izboljšanje, da nekoč usodna bolezen otrok postaja kronična bolezen odraslih.

Literatura

1. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic brosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med* 2020;8:65–124.
2. Navarro S. Historical compilation of cystic brosis. *Gastroenterology and Hepatology* 2016;39:36–42.
3. Cutting GR. Cystic brosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *Nat Rev Genet* 2015;16:45–56.
4. Elborn JS. Cystic brosis. *Lancet* 2016;388:2519–31.
5. Burgel PR, Bellis G, Olesen HV, Viviani L, Zolin A, Blasi F, et al, on behalf of the ERS/ECFS Task Force on The Provision of Care for Adults with Cystic Fibrosis in Europe. Future trends in cystic brosis demography in 34 European countries. *Eur Resp J* 2015;46:133–41.
6. Maetz J, Desjardins P. Short of Breath, Full of Life: Stronger than Cystic Fibrosis. Amazon Digital Services LLC: 12. November 2018:1–308. Dostopno 20.9.20 na URL: <https://www.amazon.com/Short-Breath-Full-Life-Stronger-ebook/dp/B07KGM75HQ>.
7. Elborn JS, Bell SC, Madge SL, Burgel PR, Castellani C, Conway S, De Rijke K, et al. Report of the European Respiratory Society/European Cystic Fibrosis Society task force on the care of adults with cystic brosis. *Eur Resp J* 2016;47:420–8.
8. Praprotnik M, Kalan G, Bratina N, Vidmar I, Aldeco M, Lepej D, et al. Hiponatremična hipokloremična dehidracija pri otrocih s cistično brozo v Sloveniji: pogostost in priporočila za preprečevanje in zdravljenje. *Zdrav Vest* 2015;8:287–93.
9. Morrell MR, Kiel SC, Pilewski JM. Organ Transplantation for Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2019;40:842–56.
10. Nolan SJ, Thornton J, Murray CS, Dwyer T. Inhaled mannitol for cystic brosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10:8649.
11. Mayer-Hamblett N, Retsch-Bogart G, Kloster M, Accurso F, Rosenfeld M, et al. Azithromycin for Early Pseudomonas Infection in Cystic Fibrosis. The OPTIMIZE Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:1177–87.
12. Smith WD, Bardin E, Cameron L, Edmondson CL, Farrant KV, Martin I, et al. Current and future therapies for Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic brosis. *FEMS Microbiol Lett* 2017;364:1–9.
13. Cantin AM, Hartl D, Konstan MW, Chmiel JF. In ammation in cystic brosis lung disease: Pathogenesis and therapy. *J Cyst Fibros* 2015;14:419–30.
14. Cooney AL, McCray PB Jr, Sinn PL. Cystic Fibrosis Gene Therapy: Looking Back, Looking Forward. *Genes* 2018;9: E538. Dostopno 20.9.20 na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6266271/>
15. Hudock KM, Clancy JP. An update on new and emerging therapies for cystic brosis. *Expert Opin Emerg Drugs* 2017;22:331–46.
16. Whiting P, Burgers L, Westwood M, Ryder S, Hoogendoorn M, Armstrong N, et al. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic brosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2014;18:1–106.

17. Zolin A, Orenti A, Naehrlich L, van Rens J, Fox A, Krasnyk M, et al. Data report 1. Demographics, ECFSPR Annual Report 2017, July 2019. Karup: ECFSR; 2019. p.17–29. Dosegljivo 20.9.2020 na URL: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report2017_v1.3.pdf
18. Harry GM, Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 23;394:1940–8.
19. Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med* 2019;381:1809–19.