

PULMONOLOGIA

Terapia modulatorami CFTR zmienia życie pacjentów z mukowiscydozą

– Wczesne wdrożenie terapii opartej na lekach modulujących funkcję genu CFTR zwiększa szanse pacjentów z mukowiscydozą na opóźnienie rozwoju choroby i wydłużenie życia – mówi prof. dr hab. n. med. Dorota Sands, kierownik Zakładu Mukowiscydozy Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie, prezes Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy.

Mukowiscydoza jest chorobą genetyczną, wielokładową, o przewlekłym, postępującym przebiegu. Prowadzi do niewydolności układu oddechowego, skracając życie chorego.

Częstość występowania mukowiscydozy w Polsce wynosi 1/4400 i jest mniejsza, niż dotychczas sądzono. W krajach Europy Zachodniej i Europy Północnej ten współczynnik wynosi 1/2000.

Mukowiscydoza jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalny recesywny – oznacza to, że nosicielem może być rodzeństwo lub rodzeństwo cioteczne chorego dziecka.

– Badania przesiewowe pokazują, że takich rozpoznań jest wiele. Czasami jest jednak tak, że jedno dziecko w rodzinie jest nosicielem, natomiast rodzeństwo czy rodzeństwo cioteczne nie zmagają się z tym schorzeniem – tłumaczy prof. Dorota Sands.

– Przyjmowanie w klinice dzieci z przesiewu noworodkowego, a potem przekazywanie ich rodzicom informacji o chorobie nie jest łatwe – szczególnie wytłumaczenie im, co trzeba zrobić, żeby dziecko dożyło danego wieku. Obecnie w leczeniu mukowiscydozy zmieniło się bardzo dużo. Pacjenci mają coraz większe szanse na dłuższe życie – mówi ekspertka.

W latach trzydziestych XX w., kiedy mukowiscydozę opisano po raz pierwszy jako jednostkę chorobową, wskazywano, że dzieci umierają w pierwszych latach życia. Profesor Dorota Sands podkreśla, że dzięki intensywnej pracy środowiska diagnostyczno-organizacyjnego oraz udoskonaleniu leczenia objawowego udało się uzyskać dłuższe przeżycie chorych z mukowiscydozą – do wczesnych lat dorosłych. Obecnie najlepszym markerem jakości systemu zdrowotnego, w tym diagnostyki i terapii, jest liczba dorosłych żyjących z mukowiscydozą. Nadal jednak nie ma możliwości całkowitego wyleczenia tej choroby.

Za rozwój mukowiscydozy odpowiada gen CFTR, który koduje białko CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) będące kanałem jonowym, przewodzącym głównie jony Cl⁻. Choroba jest spowodowana zmniejszeniem liczby i (lub) funkcji kanałów CFTR na powierzchni komórki, która wynika z mutacjami genu CFTR. Utrata aktywności białka CFTR powoduje upośledzenie transportu jonów Cl⁻, co prowadzi do zakłócenia równowagi płynów i elektrolitów w tkankach nabłonkowych, takich jak płuca.

Profesor Dorota Sands zwróciła uwagę, że obserwuje się wzrost mutacji mukowiscydozy, obecnie jest ich ponad 2 tys.

– Wydawało się, że dzięki diagnostyce genetycznej wykrywanie mukowiscydozy będzie dużo prostsze, w wielu przypadkach potrzebna jest jednak konsultacja kliniczna – przyznaje.

Porównanie skuteczności terapii

W przypadku mukowiscydozy bardzo ważne jest leczenie objawowe pod okiem lekarza pulmonologa, który ordynuje leki mukolityczne, rozszerzające oskrzela, a także preparaty przeciwzakazne i przeciwzapalne w celu udrażniania dróg oddechowych. Opiekę nad chorymi powinien sprawować także wielodyscyplinarny zespół złożony z dietetyka, fizjoterapeuty i psychologa.

– U 90 proc. chorych na mukowiscydozę życie jest skrócone przez niewydolność oddechową. Obecnie dzięki dostępnym lekom modulującym funkcję CFTR, ukierunkowanym na defekty powodujące mukowiscydozę, lekarze mają możliwość podjęcia interwencji dużo wcześniej w celu zahamowania rozwoju choroby. Chodzi o leczenie przyczynowe i preparaty wzmacniające, które wspomagają działanie kanału CFTR znajdującego się na błonie komórkowej, oraz leki korygujące nieprawidłowo sfałdowane białko, które jest kierowane na drogę degradacji – mówi prof. Dorota Sands. – Obserwujemy znaczne korzyści ze stosowania tych preparatów, zwłaszcza jeżeli chodzi o układ oddechowy – poprawę funkcji płuc (FEV1) i zmniejszenie liczby zaostrzeń choroby – dodaje.

Krok milowy w leczeniu mukowiscydozy

Opisując działanie modulatorów wzmacniających, prof. Dorota Sands wskazuje na iwakaftory, które przywracają prawidłową funkcję kanału CFTR, działając w docelowym miejscu działania białka, czyli w błonie komórkowej.

Jak wyjaśnia, badania przedkliniczne potwierdziły wydłużenie czasu otwarcia kanału CFTR (od 30 proc. do nawet 118 proc.) oraz 10-krotne zwiększenie transportu jonów Cl⁻ w komórkach u pacjentów z mutacjami klasy III. Iwakaftor poprawia także wskaźnik FEV1 (natężona objętość wydechu pierwszosekundowa) oraz BMI (wskaźnik masy ciała), co przekłada się na poprawę funkcjonowania układu pokarmowego poprzez obniżenie



Fot. archiwum



prof. Dorota Sands: *Dzięki lekom modulującym funkcję CFTR, ukierunkowanym na defekty powodujące mukowiscydozę, lekarze mają możliwość podjęcia interwencji dużo wcześniej w celu zahamowania rozwoju choroby*

stężenia jonów Cl⁻ w pociu. Obserwuje się więc ogólną poprawę jakości życia pacjenta. Lek Kalydeco (iwakaftor) jest wskazany do stosowania dla chorych w wieku od 12 miesięcy z potwierdzonym wystąpieniem jednej z bram-

kujących mutacji kopii genu CFTR. Jest też pierwszym refundowanym lekiem ukierunkowanym na przyczynę mukowiscydozy – zatrzymuje początkowe etapy rozwoju i postępu choroby. Obecnie jest dostępny w programie lekowym leczenia mukowiscydozy (ICD-10 E84) dla pacjentów od pierwszego roku życia i wskazany dla mutacji bramkujących genu CFTR (klasy III).

Specjalistka zaznaczyła, że w naszym układzie genetycznym te bramkujące geny występują bardzo rzadko – przy prawie 2 tys. chorych programem objętych jest ok. 5 pacjentów.

Z kolei przy znacznie częściej występujących mutacjach (F508del) stosowane są korektory (Iwakaftor, tezakaftor), które pozwalają na prawidłowe sfałdowanie białka, dzięki czemu nie wpada ono na drogę degradacji.

Zatwierdzony w 2018 r. przez Europejską Agencję Leków preparat dwuskładnikowy tezakaftor + iwakaftor (korektor, wzmacniacz) jest dostępny dla pacjentów w wieku co najmniej 6 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del. Dla polskich pacjentów dostępny jest również preparat trójskładnikowy, który okazał się największym przełomem w leczeniu mukowiscydozy. Chodzi o lek Kaftrio (iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor) ukierunkowany na dwie mutacje patogenne (homozygoty i heterozygoty F508del), które występują nawet u 90 proc. chorych na mukowiscydozę.

Zgodnie z aktualną rejestracją lek można zastosować już u pacjentów od 2. roku życia. Obecnie kraje Europy Zachodniej i Europy Północnej refundują Kaftrio chorym od 6. roku życia, mają jednak w najbliższym czasie poszerzyć tę grupę o młodsze dzieci z co najmniej jedną kopią F508del.

– Podchodzimy restrykcyjnie do podawania dostępnych leków, każdorazowo musimy przyglądać się mutacjom, aby prawidłowo zakwalifikować pacjenta do programu lekowego. Trwają rozmowy z Ministerstwem Zdrowia w sprawie tego, aby refundacja była zbieżna z rejestracją leku w Unii Europejskiej i jego wskazaniami – mówi prof. Dorota Sands.

Wpływ modulatorów białka CFTR

Jaki jest wpływ modulatorów białka CFTR na inne narządy? Ekspertka wyjaśnia, że oprócz wzrostu masy ciała i BMI, wpływu na metabolizm kwasów żółciowych, obniżenia stężenia kalprotektyny (zmniejszenie stanu zapalnego jelit), jest to też prawdopodobnie działanie zapobiegające rozwojowi cukrzycy poprzez przeciwdziałanie uszkodzeniu trzustki, a także zmniejszenie objawów ze strony zatok przynosowych.

Kiedy terapie genetyczne?

– W przeciwieństwie do chorób hematologicznych, w których podawane są już „naprawione” komórki,

w mukowiscydozie możemy podać pacjentowi jedynie inhalacje jako terapię powtarzalną, trwającą tyle, ile żyje komórka nabłonka, czyli około miesiąca. Podejmowane są zatem próby edycji genów, ale na razie są to próby – podkreśla prof. Dorota Sands.

Na zaawansowanym etapie znajdują się trzy badania z użyciem techniki mRNA dla chorych na mukowiscydozę. Zaletą takiego preparatu byłaby dostępność dla każdego pacjenta bez względu na to, jaki ma genotyp, do którego dobierana jest właściwa modulacja.

Specjalistka zaznacza, że w nowej erze modulatorów przebieg mukowiscydozy zmienia się w bardzo szybkim tempie, dlatego należy zmodernizować zasady terapii tych chorych, a także zapewnić im długotrwałą opiekę zespołu wielodyscyplinarnego.

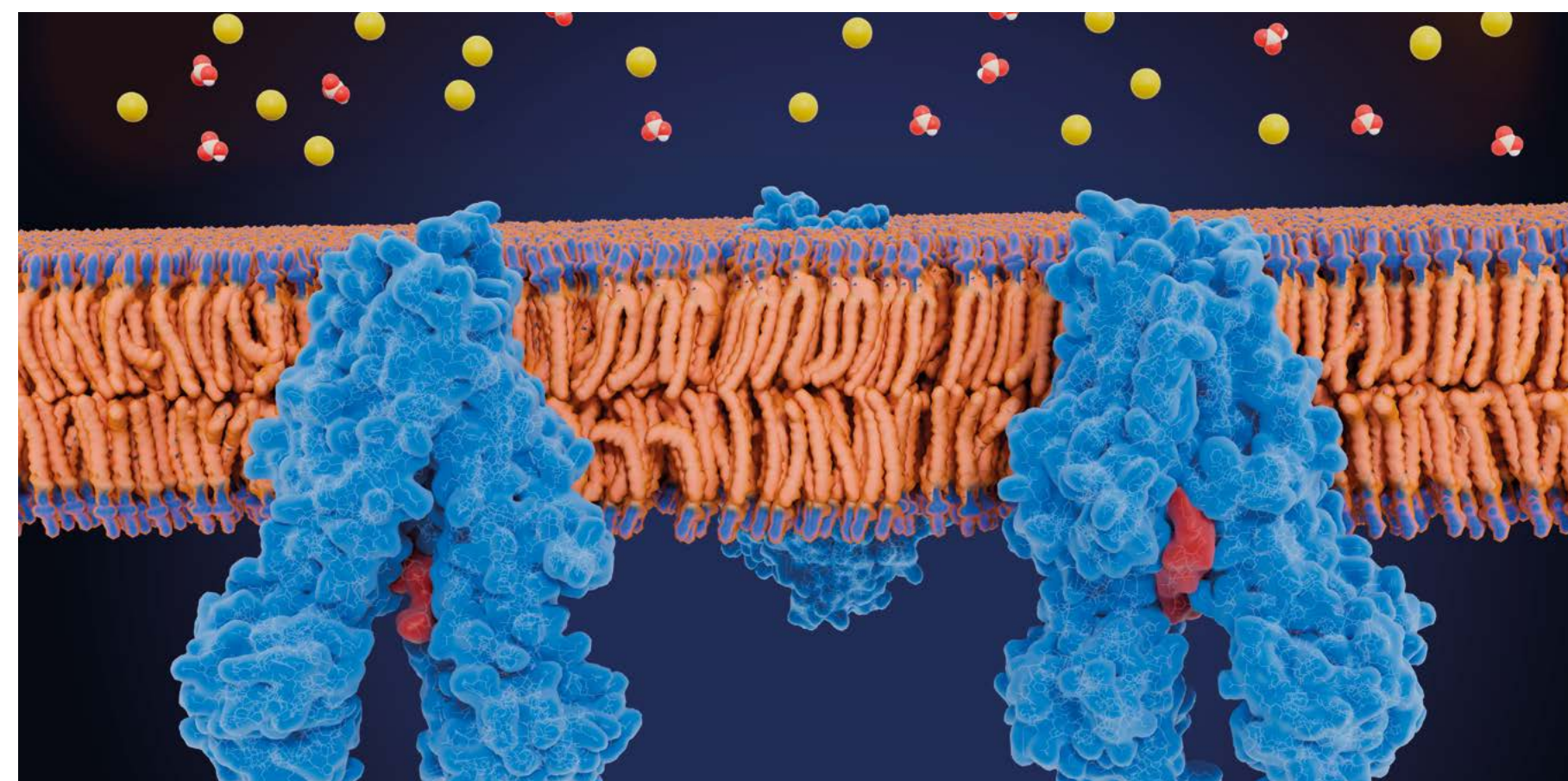
Modulacja nie oznacza wyleczenia

Profesor Dorota Sands wskazuje także, że do głównych wyzwań związanych z podawaniem nowych leków należy optymalizacja leczenia objawowego. Obecnie nie zaleca się rezygnacji z leczenia objawowego w mukowiscydozie, ale konieczne jest dostosowanie działań do nowych potrzeb chorego. Bardzo ważna jest również zmiana priorytetów pacjenta i zgodna współpraca ze specjalistami.

Milena Motyl



prof. Dorota Sands: *Trwają rozmowy z Ministerstwem Zdrowia w sprawie tego, aby refundacja była zbieżna z rejestracją leku w Unii Europejskiej i jego wskazaniami*



Fot. iStockphoto