

MODERNÁ LIEČBA

cystickej fibrózy na Slovensku stále chýba

Slovenskí pacienti s cystickou fibrózou (CF) doposiaľ nemajú skúsenosti so žiadnou liečbou, ktorá by zasahovala do etiopatogenézy ochorenia. Ich liečba je napriek obrovskému vedeckému pokroku stále symptomatická pankreatickými enzýmami, či antibiotikami. Našťastie, situácia vo svete je iná. Americká lieková agentúra už schválila v poradí štvrtý liek, ktorý zásadne mení prognózu pacienta. Európska lieková agentúra prehodnocuje žiadosť na tento liek. V novom Smokovci sa koncom novembra stretli európski a slovenskí odborníci, aby zdôraznili a podporili modernú liečbu cystickej fibrózy aj na Slovensku. Nastane konečne zmena?

Cystická fibróza je dedičné, chronické, život ohrozujúce, autozomálne, recesívne ochorenie spojené so závažnou morbiditou a predčasnou mortalitou. Vďaka skvalitneniu starostlivosti, ale aj novým liečebným možnostiam, sme v uplynulých rokoch zaznamenali výrazné predĺženie života pacientov s cystickou fibrózou. Kým v minulosti deti s touto diagnózou umierali v rannom detstve, prípadne adolescencii, dnes sa dožívajú dospelosti. Ich kvalita života je nižšia, vo všeobecnosti však môžeme povedať, že sú oveľa zdravšie ako bývali v minulosti

Počet pacientov s cystickou fibrózou sa rozrástol. Na celom svete ich je okolo 70 000. Na Slovensku sme ich v roku 2014 evidovali približne 300. Predĺženie dĺžky života však prináša nové výzvy.

Ako sa prejavuje cystická fibróza

Cystická fibróza postihuje predovšetkým pľúca a tráviaci systém. Ovplyvňuje bunky sliznice, ktoré produkujú hlien a tráviace šťavy. Viskozita týchto tekutín sa zvyšuje, čo vedie až k jej zastaveniu. V pľúcach vysokoviskózne spútum spôsobuje zápal a dlhodobé infekcie. V gastrointestinálnom trakte negatívne ovplyvňuje vstrebávanie živín a vedie k spomaleniu vstrebávania živín, resp. k nedostatočnému prosperovaniu.

Všetko sa začalo objavením génu

Veľkým medzníkom v poznaní cystickej fibrózy bolo objavenie génu pre tzv. CFTR proteínu (cystic fibrosis transmembrane regulator protein) v roku 1989. Vďaka tomuto objavu sa už 7 rokov pacienti v Európe úspešne liečia liečivami ovplyvňujúcimi CFTR bielkovinu.

CFTR proteín tvorí tzv. chloridový kanál (ENaC) na membráne buniek. Je zodpovedný za transport chloridových iónov cez membránu epitelálnych buniek v dýchacích cestách, pankrease, obličkách a u mužov aj v pohlavných orgánoch. CFTR proteín má tiež doplňujúce úlohy, ako je ovplyvnenie pH dýchacích ciest alebo inhibícia epitelálneho sodíkového kanála, ktorý je dôležitý pre sekréciu a hydratáciu mucínu. Kým doteraz terapia ovplyvňovala základnú symptomatológiu ochorenia a rozvoj komplikácií, objav CFTR génu nám umožnil zasiahnuť priamo do príčiny ochorenia.

Nové mechanizmy účinku: potenciátori vs. konduktori

Už tri roky po objavení CFTR proteínu – v roku 2012 prišiel na trh prvý liek ovplyvňujúci funkciu CFTR proteínu, tzv. potenciátor CFTR proteínu – ivacaftor. Svojím pôsobením potenciuje, zosilňuje funkciu CFTR proteínu a zvyšuje pravdepodobnosť otvorenia – obnovenia funkcie chloridového kanála. Práve táto liečebná možnosť je vhodná pre pacientov so zníženou funkciou CFTR proteínu, resp. s oslabenou schopnosťou CFTR proteínu zabezpečiť otvorenie chloridového kanála.

Treba zdôrazniť, že podávanie potenciátora má význam iba u pacientov, ktorí CFTR proteín, resp. chloridový kanál na membráne bunky majú, avšak je nefunkčný. Dlhodobé výsledky (3 roky) podávania potenciátorov tiež ukázali, že potenciácia funkcie chloridových kanálov je síce výrazná, ale nie je absolútna. Vedú teda k výraznému zastabilizovaniu ochorenia, avšak naďalej dochádza k miernemu poklesu pľúcnych funkcií.

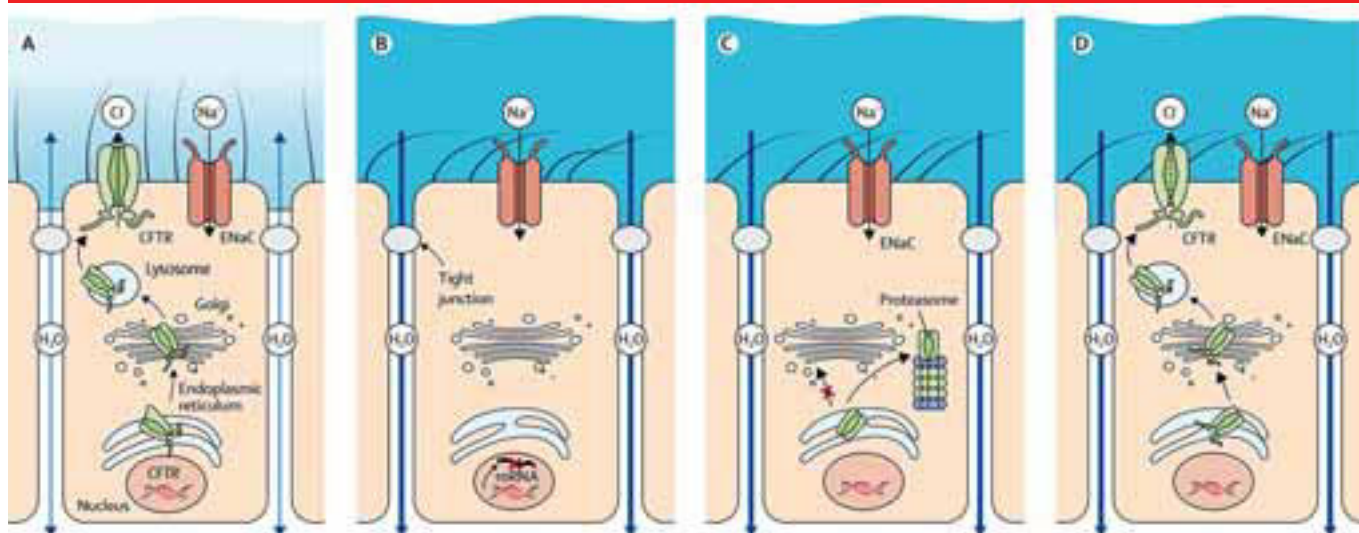
Na potenciátor nadviazali ďalšie liečivá ovplyvňujúce CFTR proteín, tzv. CFTR korektori. Ich predstaviteľmi sú lumakaftor, resp. tezakaftor. Sú vhodné pre pacientov, ktorým sa CFTR proteín netvorí, resp. tvorí sa nedokonalé. Svojím pôsobením korigujú syntézu CFTR proteínu. Dokážu tak zabezpečiť syntézu rovnocenného CFTR proteínu a jeho transport na membránu. Avšak, ako ukázali výsledky štúdií, pre funkčnosť CFTR proteínu – schopnosť otvárať sa a transportovať chloridové ióny na membráne je potrebná kombinácia s potenciátorom.

Prvá kombinácia potenciátora s korektorom: lumakaftor a ivakaftor

Lumakaftor a ivakaftor sa používa na liečbu cystickej fibrózy od dvoch rokov. Je indikovaný u pacientov s mutáciou F508del pre CFTR, pričom pacient musí mať kópie od oboch rodičov, t. j. majú túto mutáciu v oboch génoch pre CFTR. Liek sa užíva v závislosti od veku a hmotnosti spolu s vysokotukovou potravou každých 12 hodín.

Aké klinické dôkazy v súčasnosti máme?

Účinok lieku bol testovaný v randomizovaných placebom kontrolovaných štúdiách u 1 312 pacientov: 204 vo veku od 6 – 11 rokov a 1 108 vo veku 12 a viac rokov. Hlavným výsledkom u pacientov vo veku 12 a viac rokov bol FEV1 – odpovedajúci funkčnosti pľúc. V prvej štúdii došlo v priebehu 24 týždňov k zlepšeniu FEV 1 o 2,41 % a v druhej štúdii to bolo



Úloha CFTR v dýchacích cestách a molekulárne mechanizmy spojené s dysfunkciou CFTR pri cystickej fibróze

(A) zdravé dýchacie cesty CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance protein) je exprimovaný na apikálnom konci epitelálnych buniek dýchacích ciest spolu so sodíkovým kanálom (ENaC). Vďaka koordinovanému pôsobeniu CFTR a ENaC dochádza k hydratácii a efektívnemu mukocilárnemu klírens na slizniciach (B-D). Pri cystickej fibróze mutácia CFTR spôsobí rôznymi mechanizmami dysfunkciu CFTR proteínu. (B) nonsense alebo splicing mutácie zabráni produkciu CFTR proteínu. (C) viaceré missense mutácie, zahŕňajúc najčastejšie sa vyskytujúcu F508del mutáciu, poškodia stavbu/zloženie CFTR, čo vedie k retencii CFTR proteínu v endoplazmatickom retikule a následnej degradácii v proteazóme. (D) niektoré missense a splicing mutácie majú za následok produkciu nefunkčného CFTR proteínu, ktorý sa však dokáže transportovať na povrch bunky

o 2,65 %. Zároveň, liečení pacienti mali v porovnaní s placebom o viac ako jednu tretinu (39 %) znížený počet exacerbácií. U detských pacientov vo veku 6 – 11 rokov bol hlavným výsledkom pokles klírens pľúc (LCI2.5), ktorý odpovedá zlepšeniu pľúcnej ventilácie. Po 24 týždňoch liečby (LCI2.5) signifikantne klesla schopnosť pľúcnej ventilácie.

Ďalšia štúdia, ktorá sa venovala detským pacientom (60 detí vo veku 2 – 5 rokov) zaznamenala zlepšenie aktivity CFTR proteínu, sledované ako pokles koncentrácie chloridových iónov v pote v priebehu 24 hodín. Ukončenie liečby prinieslo opäť postupné zvyšovanie koncentrácie chloridových iónov. Zlepšil sa tiež rast a prosperovanie liečených detí.

Bezpečnosť ivacaftoru/lumacaftoru

Najčastejšie vedľajšie účinky pacientov liečených kombináciou ivacaftor/lumacaftor sú dyspnoe, hnačky a nevoľnosť. Závažné nežiaduce účinky sú poruchy pečeneových funkcií, ako napr. zvýšenie pečeneových enzýmov, cholestatická hepatitída a pečeneová enceflopátia.

Vývoj pokračuje

Stále existujúce skupiny pacientov, pre ktorých liečba nie je vhodná, ako aj zlepšovanie bezpečnostného profilu, motivovali vedcov v hľadaní ďalších korektorov a takým bol práve tezacaftor. Prínosom tezacaftoru je lepší bezpečnostný profil oproti ivacaftoru/lumacaftorom, ale aj rozšírenie liečebných možností pre pacientov, ktorí neboli homozygotmi F508del a doposiaľ pre nich liek neexistoval. V roku 2018 EMA schválila túto dvojkombináciu pod názvom Symkevi.

Pozitívnu správou ostatných dní je rozhodnutie Americkej liekovej agentúry v prospech trojkombinácie potenciátorov a korektorov, ako aj fakt, že žiadosť o registráciu bola následne podaná aj na Európsku liekovú agentúru. V Európe sa tak aktuálne rieši štvrtá liečebná možnosť, ktorá ovplyvňuje mechanizmus ochorenia. Kombinácia potenciátorov s korektormi je

účinná u skoro 90 % populácie pacientov s cystickou fibrózou. Vo vývoji ovplyvnenia chloridového kanála sú aj ďalšie sľubné molekuly, ako napríklad amplifikátori, ktoré majú schopnosť zabezpečiť pomnoženie chloridových kanálov na membráne epitelovej bunky. Hoci tieto novovzniknuté chloridové kanály budú niesť chybnú mutáciu, bude ich viac. Následne, kombináciou s potenciátormi, resp. konduktormi môžu viesť k ďalšiemu zlepšeniu prognózy pacientov.

Ako sme na tom na Slovensku

Slovenskí pacienti s CF doposiaľ nemajú skúsenosti ani s potenciátormi ani s konduktormi, nie to ešte s ich kombináciou. Nezúčastnili sa klinických skúšaní a iných programov, kde by sa mohli liečiť. Ubehli 4 roky čo sme o kombinácii ivacaftor/lumacaftor písali aj na stránkach Lekárnických listov. V liečbe cystickej fibrózy sme za ten čas získali množstvo skúseností. Pribudli ďalšie dve nové liečivá.

Nádeje pacientov, ale aj odborníkov na úspešnú prognózu vzrástli. Rozrástol sa počet pacientov, pre ktorých existuje liečba. Zvýšila sa bezpečnosť liečby cystickej fibrózy. Je najvyšší čas, aby sa situácia začala meniť aj u nás na Slovensku. V čase, keď čelíme masívnemu nedostatku či vyhoreniu lekárov a sestier v zdravotníctve a zároveň voláme po inováciách a reformách, 30 rokov od Nežnej revolúcie stojí za zváženie, či je riešením prehlbovať rozdiely medzi odborníkmi či pacientami vo svete a na Slovensku.

Literatúra:

- Bell S.C. et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective, *Lancet Respir Med* 2019, 1-47.
- EPHAR Kalydeco <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kalydeco>
- EPHAR Orkambi <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orkambi>
- EPHAR Symkevi <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/symkevi>
- Tricafsta <https://www.drugs.com/history/tricafsta.html>

PharmDr. Tatiana Foltánová, PhD.
Katedra farmakológie a toxikológie FaF UK v Bratislave