

Iwaniszyn-Zapołoch, Klara, Małek, Anna, Marzęda, Magdalena, Wysokińska, Olga, Zadrozna, Karolina, Fabiś, Mateusz, Wójcik, Bartłomiej. Cystic fibrosis, with a focus on new therapies for causal treatment - CFTR protein modulators. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(12):81-86. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.12.012>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/39832>
<https://zenodo.org/record/7320291>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2022;
This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 06.09.2022. Revised: 29.10.2022. Accepted: 10.11.2022.

Cystic fibrosis, with a focus on new therapies for causal treatment - CFTR protein modulators

Mukowiscydoza, ze szczególnym uwzględnieniem nowych terapii leczenia przyczynowego - modulatorów białka CFTR

Klara Iwaniszyn-Zapołoch
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie
<https://orcid.org/0000-0003-1243-9021>
e-mail: klara.iwaniszyn@gmail.com

Anna Małek
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie
<https://orcid.org/0000-0003-0484-9960>
e-mail: anna.k.malek@gmail.com

Magdalena Marzęda
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie
<https://orcid.org/0000-0003-4397-5214>
e-mail: mmarzeda@gmail.com

Olga Wysokińska
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie
<https://orcid.org/0000-0002-9679-9958>
e-mail: okwysokinska@gmail.com

Karolina Zadrozna
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie
<https://orcid.org/0000-0002-2374-6994>
e-mail: zadrozna.karolina@gmail.com

Mateusz Fabiś
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi
<https://orcid.org/0000-0002-7150-1852>
e-mail: mateusz.fabis@stud.umed.lodz.pl

Bartłomiej Wójcik
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej - Centralny Szpital Weteranów
<https://orcid.org/0000-0002-6118-9199>
e-mail: wajsino@gmail.com

ABSTRACT:

INTRODUCTION: Cystic fibrosis is a severe, multi-system involvement genetic disease. It is estimated that 1 in 2,500 people are affected, most commonly Europeans. It used to lead to death in childhood, but patients now live to adulthood. **STATE OF KNOWLEDGE:** Thanks to screening tests carried out in many countries, the disease can be detected quickly at birth and treatment can be implemented as soon as possible. Following the discovery of the CF transmembrane conductance regulator gene (CFTR), in which the mutation responsible for cystic fibrosis occurs, a great deal of research has been done to discover the best pathway for causal treatment. A new group of drugs called modulators, which improve the function of the CFTR protein, was developed. These preparations have been approved for clinical use by the US Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA). Approximately 85-90% of patients are eligible for treatment, based on the mutations they have. Importantly, from the beginning of 2022, the aforementioned causative therapies will appear on the Polish list of reimbursed drugs.

SUMMARY: Thanks to genetics and biology, it was possible to discover modulators of the CFTR protein. With a quick diagnosis and the fastest possible initiation of targeted treatment, patients have a chance for a longer and better life. Today, the median age to which people with CF live is 46.2 years. It is said that these innovative therapies can not only alleviate the course of this incurable disease, but also prevent the occurrence of severe complications. Unfortunately, we do not know the far-reaching effects of the preparations, so at the moment we can only hope for as many studies as possible showing the effects of their use.

Keywords: cystic fibrosis; CFTR protein modulators

WSTĘP:

Mukowiscydoza to ciężka, zajmująca wiele układów choroba genetyczna. Szacuje się, że choruje 1 na 2500 osób, najczęściej Europejczycy. Kiedyś prowadziła do śmierci w dzieciństwie, ale obecnie pacjenci dożywają do dorosłości. Dzięki prowadzonym w wielu krajach badaniom przesiewowym, można szybko wykryć chorobę tuż po urodzeniu i możliwie szybko wdrożyć leczenie. Po odkryciu genu transbłonowego regulatora przewodnictwa CF (CFTR), w którym zachodzi mutacja odpowiedzialna za mukowiscydozę powstało wiele badań, których celem stało się odkrycie najlepszej ścieżki leczenia przyczynowego. Powstała nowa grupa leków tak zwane modulatory, które poprawiają czynność białka CFTR. Preparaty te zostały zatwierdzone do użytku klinicznego przez amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (FDA) i Europejską Agencję Leków (EMA). Do leczenia kwalifikuje się około 85-90% chorych, na podstawie występujących u nich mutacji. Co ważne z początkiem 2022 roku na Polskiej liście leków refundowanych pojawiły się wspomniane terapie przyczynowe. Dzięki genetyce i biologii możliwe było odkrycie modulatorów białka CFTR. Przy szybkiej diagnozie i możliwie szybkim włączeniu celowanego leczenia chorzy mają szansę na dłuższe i lepsze życie. Dziś mediana wieku, do którego dożywają osoby z CF to 46,2 lat. Mówi się, że te innowacyjne terapie nie tylko mogą złagodzić przebieg tej niewyleczalnej choroby, ale też zapobiegać wystąpieniu ciężkich powikłań. Niestety nie znamy dalekosiężnych efektów stosowania preparatów, dlatego w obecnej chwili możemy liczyć tylko na jak największą liczbę badań ukazujących efekty ich stosowania.

CEL I METODA:

W niniejszej pracy po krótkim scharakteryzowaniu wieloukładowej genetycznie uwarunkowanej choroby, jaką jest mukowiscydoza, postaramy się przedstawić nowe celowane postępowanie terapeutyczne z wykorzystaniem modulatorów białka CFTR opierając się na wytycznych European Cystic Fibrosis Society 2018, a także przeglądzie wiedzy Europejskiej Agencji Leków.

Mukowiscydoza jest najczęściej występującą chorobą genetyczną na świecie. Szacuje się, że obecnie jest to, co najmniej 100 tysięcy osób. Najczęściej występuje w Europie, Ameryce Północnej i Australii. W Polsce rozpoznaje się ją u 1 na 4000 dzieci. W naszym kraju funkcjonuje program badań przesiewowych, który obejmuje wszystkie dzieci urodzone po lipcu 2009 roku [1]. W praktyce wygląda to tak, że po urodzeniu pobiera się kilka kropli krwi i oznacza się stężenie immunoreaktywnej trypsyny – IRT. Jeśli wynik jest nieprawidłowy, wysyła się tą próbkę na badanie genetyczne, gdzie analizuje się gen CFTR w obrębie którego, zachodzi mutacja odpowiedzialna za wywołanie mukowiscydozy. Gen ten ma ponad 2000 różnych mutacji, z czego najczęstsza ~66% zmutowanych alleli - to F508del.[2] Powoduje ona brak syntezy lub synteza wadliwego białka, a następnie zablokowanie lub upośledzenie transportu chloru z komórki i zwiększenie absorpcji sodu do komórki. Ten proces zmniejsza zawartość wody w wydzielinie gruczołów zewnątrzwydzielniczych prowadząc do upośledzenia nawodnienia i oczyszczania śluzu. Lepka i gęsta wydzielina powoduje zaczopowanie się przewodów gruczołowych, a następnie zapalenie i destrukcje komórek narządowych. W procesie tym dochodzi również do rozrostu tkanki łącznej. Zmiany te dotyczą głównie układu oddechowego oraz przewodu pokarmowego w tym trzustki i wątroby, a także narządów płciowych.

Objawy mukowiscydozy są różnorakie, niektóre z nich mogą ujawnić się dopiero w dorosłości. Symptomy te zależą od zajmowanego układu i stopnia zaawansowania choroby. Z biegiem czasu, może się zmieniać stan zdrowia pacjenta na lepszy lub gorszy. Jednym z pierwszych objawów, które rodzice mogą zaobserwować u swojego nowonarodzonego dziecka jest słony pot.

Mukowiscydoza w swoim przebiegu najbardziej uszkadza płuca prowadząc niekiedy do ich całkowitej niewydolności. Wówczas w celu przedłużenia życia należy rozważyć przeszczep płuc. Do najczęstszych dolegliwości ze strony układu oddechowego należy kaszel, który na początku jest suchy a wraz z czasem trwania choroby przybiera postać kaszlu mokrego z wykrztuszaniem gęstej, ropnej płwociny. W zaawansowanej chorobie może towarzyszyć też krwioplucie. Chory ma także problemy z oddychaniem, odczuwa duszności i bezdech. Rozwijają się przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z obecnością polipów, czemu towarzyszy ropny katar. Problemy z odkształcaniem wydzieliny prowadzą do nawracających infekcji bakteryjnych i wirusowych. Zalegająca w drogach oddechowych gęsta płwocina prowadzi do rozwoju rozstrzeni oskrzeli, a w konsekwencji do odmy płucnej [4].

Do objawów ze strony układu pokarmowego, który jest również zmieniony chorobowo, można zaliczyć bóle brzucha, wzdęcia, zaparcia, biegunki i tłuszczowe, cuchnące stolce. Chory cierpi na zapalenie trzustki spowodowane zastojem soku trzustkowego i spadkiem jego pH, co prowadzi do aktywności enzymów proteolitycznych → zapalenia → włóknienia i w konsekwencji do niewydolności zewnątrzwydzielniczej. Zajęta jest również wątroba, gdzie tworzą się ogniska stłuszczenia. Z biegiem czasu powstają powikłania takie jak nawracające zapalenia trzustki, cukrzyca, kamica żółciowa, marskość wątroby, żylaki przełyku i krwioplucie.

Z racji problemów z trawieniem tłuszczu dochodzi u chorych do niedożywienia a proces wzrastania jest u nich zaburzony. W późniejszym czasie występuje ryzyko osteoporozy. Chłopcy mają problemy z niepłodnością, gdyż gęsta wydzielina prowadzi do zablokowania światła i w konsekwencji zatrzymania rozwoju nasieniowodów. Kobiety chore na mukowiscydozę mogą mieć trudności z zajściem w ciążę, ponieważ gęsty śluz czopuje szyjkę macicy [4].

Mukowiscydoza jest chorobą wieloukładową, która wymaga opieki zespołu multidyscyplinarnego najlepiej w specjalistycznych ośrodkach, w których oprócz lekarzy i pielęgniarek zatrudnieni są fizjoterapeuci, dietetycy i psychologowie. Ważne jest odpowiednio szybko wprowadzone leczenie. Dzięki rozwojowi medycyny chorzy mają szansę na lepsze i dłuższe życie. Przez wiele lat mukowiscydoza w Polsce była leczona objawowo, ale w 2012 roku zarejestrowano lek do leczenia przyczynowego, który ma na celu korektę defektu genetycznego [1].

Z racji, że to płuca są narządem, który w największym stopniu ulega destrukcji podstawą jest leczenie choroby oskrzelowo-płucnej. Wymaga to stosowania preparatów mukolitycznych, które zmniejszają lepkość wydzieliny oskrzelowej. Dla prawidłowego efektu należy łączyć te leki z codzienną fizjoterapią [1]. Stosowane są: dornaza alfa (Pulmozyme) 2,5 mg 1 × dz. w inhalacji. Lek należy podać na 30 min przed drenażem oskrzeli. Można także wykonać inhalacje hipertonicznego roztworu NaCl poprzedzoną podaniem β_2 -mimetyku wziewnie lub stosować mannitol drobnocząsteczkowy przez inhalację suchego proszku [2]. Z powodu przewlekłych zakażeń układu oddechowego głównie bakterią *Pseudomonas aeruginosa* należy stosować antybiotyki [5] – wziewnie – tobramycynę, aztreonam lizynowy czy kolistynę - najlepiej używając nebulizatorów siateczkowych, podając β_2 -mimetyk wziewnie przed inhalacją. Natomiast chorzy z częstymi zaostrzeniami lub zaawansowanymi zmianami w płucach przyjmują azytromycynę 3 razy na tydzień, przewlekłe. Przed wdrożeniem leczenia należy badać płwocinę w celu wykluczenia zakażenia prątkami niegruźliczymi i powtarzać to badanie później co 6 miesięcy [2]. U wybranych chorych z astmą lub alergiczną aspergillozą oskrzelowo-płucną stosuje się dodatkowo wziewnie GKS.

Aby leki wywierające wpływ na układ oddechowy miały możliwość zadziałać, niezwykle ważne jest systematyczne, codzienne prowadzenie fizykoterapii. Należy stosować drenaż ułożeniowy wspomagany oklepywaniem lub wibracją klatki piersiowej a także, uczyć techniki efektywnego kaszlu. U wszystkich chorych poza tymi z zaawansowanymi zmianami, w miarę możliwości wskazany jest wysiłek fizyczny [2].

Równie ważne, co leczenie farmakologiczne, w przypadku chorych na mukowiscydozę, istotne jest leczenie niefarmakologiczne. Dieta powinna być wysokokaloryczna – ok. 130–150% normalnego zapotrzebowania oraz zawierać dużą ilość białka i tłuszczu. Z powodu niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki, w obawie przed niedożywieniem stosuje się preparaty enzymów trzustkowych. Dodawane są one do posiłków, a dawkę należy dopasować indywidualnie do pacjenta. W przypadku osób dorosłych rozpoczyna się od 500 j. lipazy/kg mc. na posiłek (przy przekąskach 250 j.) i w razie potrzeby zwiększa się do maksymalnie 2500 j./kg na posiłek [2]. U chorego z prawidłowo dobraną suplementacją ustępują bóle brzucha, a stolce są prawidłowe, uformowane, bez charakterystycznego zapachu i widocznego tłuszczu [1]. Obserwuje się także przyrost masy ciała i jego późniejsza stabilizacja. Poza podawaniem enzymów trzustkowych powinno się równolegle suplementować witaminy rozpuszczalne w tłuszczach. Zaleca się podawanie witamin A i D w dawce od 800 do 2000 IU na dobę np. w postaci preparatów wielowitaminowych, oraz witaminę K u chorych z zaburzeniami czynności wątroby i krzepnięcia, zwłaszcza w wypadku krwawienia.

Postęp w zakresie genetyki spowodował przełom w sposobie leczenia mukowiscydozy. W momencie odkrycia genu odpowiedzialnego za jej wywołanie (CFTR) rozpoczęły się nad nim badania. Naukowcy starali się odkryć leki, które pozwolą działać przyczynowo, a nie tylko objawowo jak dotychczas. Odkryto ponad dwa tysiące różnych mutacji [6]. Jeśli mamy do czynienia z tymi powszechnymi możemy stosować modulatory CFTR, niestety w przypadku rzadkich mutacji wciąż trzeba opracowywać nowe ścieżki leczenia. Nadal ważne jest wczesne rozpoznanie i wczesne wszczęcie terapii. Co najważniejsze leki te dają szansę na wydłużenie życia oraz zapobieganie ciężkim powikłaniom.

Mówi się, że w Polsce długość życia pacjentów jest o około 10-15 lat krótsza w porównaniu do krajów ze skutecznie zorganizowanymi systemami opieki. Za przyczynę tego zjawiska można uważać małą ilość wyspecjalizowanych ośrodków referencyjnych oraz utrudniony dostęp do nowych leków [7]. Leki te zwiększają ekspresję białka na powierzchni komórki lub poprawiają jego czynność.

Od 2020 roku w Polsce jest refundowany pierwszy lek z grupy modulatorów – iwakaftor (Kalydeco). Należy on do tzw. potencjatorów. Jego zadaniem jest zwiększenie transportu jonów chlorkowych przez białko CFTR, przez co zmniejsza się stężenie chlorków w pocie. W wyniku tych działań dochodzi do rozrzedzenia śluzu i soków trawiennych, poprawia się czynność płuc i zmniejsza częstość zaostrzeń mukowiscydozy. Standardowo stosuje się go przy leczeniu pacjentów z mutacjami bramkującymi najczęściej G551D [p.Gly551Asp, c.1652G>A] lub innych mutacjach bramkujących (G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R, R117H) [8]. Na temat leku Kalydeco prowadzone cztery duże badania, w których udział brali pacjenci z różnymi mutacjami. Głównym kryterium skuteczności była poprawa wskaźnika FEV1, czyli nasiloną pierwszosekundową objętość wydechu. Badania leku, którego substancją czynną jest iwakaftor porównywano z leczeniem pozorowanym (placebo). W dwóch badaniach łącznie udział brało aż 219 pacjentów z rozpoznaną CF i mutacją G551D, z czego w pierwszym uczestniczyły osoby powyżej 12 roku życia, a w drugim dzieci w grupie wiekowej 6-11 lat. Leczenie trwało 24 tygodnie. U badanych uzyskano poprawę wartości FEV1. U pacjentów w wieku powyżej 12 lat poprawa wynosiła średnio 10,6 pkt proc, a w grupie młodszej (6-11lat) 12,5 pkt proc więcej niż u pacjentów stosujących placebo. W badaniu trzecim sprawdzano skuteczność leku na grupie 39 pacjentów od 6 roku życia, którzy prezentowali inne mutacje niż G551D. Po leczeniu, które trwało 8 tygodni uzyskano poprawę wartości FEV1- średnio wzrost o 10,7 punktu procentowego w porównaniu do osób przyjmujących placebo. W badaniu czwartym wzięło udział 69 pacjentów w wieku od 6 lat z mukowiscydozą i mutacją R117H. W najmłodszej grupie pacjentów 6-18 lat nie stwierdzono żadnej różnicy między placebo a lekiem Kalydeco, natomiast u chorych od 18 roku życia zaobserwowano poprawę średnio o około 5 punktów procentowych u pacjentów przyjmujących lek Kalydeco w porównaniu z pacjentami, którzy go nie przyjmowali [8]. Co ważne, u wszystkich badanych niezależnie od grupy wiekowej po stosowaniu leku Kalydeco dochodziło do spadku jonów chlorkowych w pocie w porównaniu z pacjentami przyjmującymi leczenie pozorowane. Niestety niewiele pacjentów kwalifikuje się do tego leczenia. Mutacje te występują u <5% chorych na CF na świecie. W Polsce jest to zaledwie 10 osób przy około 2500 osób chorych [9], nie mniej jednak, dzięki odkryciu tego modulatora białka CFTR można pomóc tej nielicznej grupie pacjentów.

Dobłą wiadomością zarówno dla lekarzy jak i dla pacjentów jest informacja, że od marca 2022 roku na nowej polskiej liście refundacyjnej znalazły się aż trzy nowe terapie przyczynowe w mukowiscydozie. W tych innowacyjnych ścieżkach leczenia wykorzystuje się tzw. korektory, które wpływają na strukturę przestrzenną białka CFTR, usprawniając tym samym jego transport wewnątrz komórek do błony komórkowej [2]. Jednym z korektorów jest lumakaftor, który stosuje się razem z iwakaftorem – lek połączony to Orkambi. Prowadzono badania z udziałem pacjentów chorych na mukowiscydozę, u których stwierdzono mutację F508del genu CFTR [10]. Dwa z nich łącznie obejmowało 1108 uczestników powyżej 12 roku życia. Kryterium oceny skuteczności była poprawa wartości FEV1. Metodą było uzupełnienie podstawowego leczenia lekiem Orkambi lub podawanie placebo. W wynikach po 24 tygodniach leczenia uzyskano poprawę wartości FEV1 o 2,41 pkt proc w pierwszym badaniu i odpowiednio 2,65 pkt w drugim badaniu. Ogólna liczba zaostrzeń objawów wymagających przyjęcia do szpitala lub leczenia antybiotykami zmniejszyła się o 39% w porównaniu z leczeniem pozorowanym [11]. W trzecim badaniu wzięło udział 204 dzieci w wieku 6-11 lat. Tutaj głównym kryterium oceny skuteczności było obniżenie wskaźnika klirensu płucnego (LCI2,5), który świadczy o lepszej wentylacji płuc. Leczenie dzieci trwało też 24 tygodnie. Po tym czasie stwierdzono obniżenie wskaźnika LCI2,5 o 1,01, w porównaniu z jego wzrostem o 0,08 u pacjentów otrzymujących placebo. Czwarte badanie ujęło najmłodsze dzieci, w grupie wiekowej od 2 do 5 roku życia, które chorując na CF miały stwierdzoną mutację F508del genu CFTR. Po 24 tygodniach leczenia nastąpiła poprawa aktywności białka CFTR. Skutkowało to obniżeniem wartości chlorków jonowych w pocie, a po przerwaniu leczenia stężenie to ponownie wzrosło, co potwierdza skuteczność leku. U dzieci tych zauważono poprawę wzrostu i masy ciała mierzoną wskaźnikiem BMI.

Należy przyznać, iż, mimo, że wyniki badań były gorsze niż u osób z mutacjami bramkującymi, które stosowały sam iwakaftor, można uznać, że prawidłowym postępowaniem było włączenie tej terapii do programu lekowego, gdyż w ten sposób można pomóc pacjentom z najczęstszą mutacją F508del.

Następnym obiecującym lekiem było połączenie tezafaktoru z iwakaftorem, tworząc preparat o nazwie Symkevi. Co ważne w terapii Symkevidem łączy się go z tabletką zawierającą sam iwakaftor. Lek zawierający połączony tezafaktor z iwakaftorem należy przyjmować rano, a sam iwakaftor zażywa się wieczorem po upływie około 12 godzin. Program ten jest zarejestrowany dla homozygot F508del, – czyli osób, które odziedziczyły mutacje od obojga rodziców i mają z tego powodu mutację w obu kopiach genu CFTR, a także dla heterozygot posiadających allel F508del od jednego z rodziców i jedną z 14 innych mutacji genu CFTR. Są to następujące sytuacje: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G lub 3849+10kbC→T. Korzyści ze stosowania leku Symkevi zostały wykazane w trzech badaniach [12]. W pierwszym z nich badano 510 osób powyżej 12 roku życia, które chorowały na mukowiscydozę i miały obie kopie genu F508del po obojgu rodzicach. Kryterium skuteczności leku był wzrost wartości FEV1 po 24 tygodniach leczenia w porównaniu z pacjentami, którzy przyjmowali placebo. Wyniki prezentowały się następująco: wzrost FEV1 o 3,4 punktu procentowego w porównaniu ze zmniejszeniem o 0,6 punktu procentowego w przypadku pacjentów niestosujących tego leku. W drugim badaniu uczestniczyło 248 pacjentów w wieku od 12 lat z mukowiscydozą, którzy odziedziczyli mutację F508del po jednym z rodziców i u których występowała także inna mutacja genu CFTR. W tym przypadku porównywano wartości FEV1 u pacjentów, którzy stosowali lek Symkevi do pacjentów, którzy przyjmowali iwakaftor w monoterapii a także do placebo. Skuteczność terapii oceniono po 4 i po 8 tyg. od rozpoczęcia leczenia. Wyniki były następujące: u tych, którzy stosowali połączenie tezafaktoru z iwakaftorem nastąpił średni wzrost FEV1 o 6,5 punktu procentowego w porównaniu ze wzrostem o 4,4 punktu procentowego w przypadku chorych przyjmujących sam iwakaftor i spadkiem o 0,3 punktu procentowego u osób, u których zastosowano leczenie pozorowane. Do trzeciej grupy badanej na podstawie, której można było ukazać efekty leku Symkevi należały dzieci w wieku 6-11 lat. W przypadku dzieci oceniano wpływ leku na wskaźnik klirensu płuc (LCI_{2,5}) – spadek wartości mówi nam o poprawie stanu klinicznego. Średnia wartość wskaźnika klirensu płuc przed leczeniem wynosiła 9,56. Ponowną ocenę dokonano po 8 tygodniach terapii i wówczas LCI_{2,5} wynosił średnio 0,51, co stanowi dowód na to, iż lek jest skuteczny zarówno u dzieci jak i u osób dorosłych.

Ostatnim nowym lekiem refundowanym w Polsce, zarejestrowanym do leczenia mukowiscydozy jest lek Kaftrio, [13] który powstał z połączenia trzech substancji: elaksakaftor + tezakaftor + iwakaftor. Stosuje się go u chorych homozygotycznych pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotycznych pod względem mutacji F508del z mutacją o minimalnej wartości funkcji genu CFTR. Przeprowadzono trzy badania z udziałem osób od 12 roku życia i jedno z pacjentami pediatrycznymi w wieku 6-11 lat, gdzie wykazano skuteczną poprawę czynności płuc przy stosowaniu leku Kaftrio wraz z iwakaftorem. Kryterium skuteczności, w tych pracach naukowych było porównanie wartości ppFEV1 pacjentów do wartości ppFEV1 przeciętnych osób o podobnym wieku, wroście i płci. Określono, że średnia wartość ppFEV1 stanowiła 60-68% wartości obserwowanych u przeciętnej osoby zdrowej.

Pierwsze badanie dotyczyło 403 chorych z mutacją F508del i innym rodzajem mutacji, tj. mutacją minimalnej funkcji (MF). Wyniki po 24 tygodniach mówiły o średnim wzroście ppFEV1 o 13,9 punktu procentowego u pacjentów stosujących lek Kaftrio i iwakaftor w porównaniu ze spadkiem o 0,4 punktu procentowego u pacjentów przyjmujących placebo. W drugim badaniu wzięło udział 107 pacjentów z mutacją F508del od obojga rodziców. Ci, co przyjmowali trójskładnikowy lek i iwakaftor posiadali wzrost ppFEV1 o 10,4 punktu proc. A Ci, co stosowali wyłącznie połączenie tezafaktoru z iwakaftorem mieli wzrost o 0,4 pkt procentowego. W ostatnim badaniu dotyczącym osób po 12 r.ż. (258 pacjentów), którzy mieli mutacje F508del oraz z mutację bramkowania lub z mutację powodującą resztkową aktywność CFTR (dwa inne rodzaje mutacji) wyniki prezentowały się następująco: U pacjentów przyjmujących lek Kaftrio z iwakaftorem doszło do wzrostu wartości ppFEV1 o 3,7 punktu procentowego w porównaniu ze wzrostem o 0,2 punktu procentowego u pacjentów przyjmujących sam iwakaftor lub skojarzenie iwakaftoru i tezakaftoru, ukazując tym samym skuteczność takiego połączenia. Czwarte badanie dotyczyło dzieci z mutacją F508del odziedziczoną po obojgu rodzicach albo mutacją F508del i mutacją minimalnej funkcji. Grupa wieku 6-11 lat, która przyjmowała lek po 24 tygodniach leczenia odnotowała wzrost ppFEV1 średnio o 10,2 punktu procentowego.

Jak można zauważyć mamy teraz czas rewolucji leczenia mukowiscydozy w Polsce. Dzięki postępie medycyny, genetyki i biologii komórki tempo rozwoju jest spektakularne. Niestety mimo tego też istnieje 10-15 procent chorych, którym nie można zaproponować leczenia przyczynowego, ale istnieje szansa, że będzie to kiedyś możliwe.

Wnioski:

1. CF jest chorobą ogólnoustrojową i wymaga wielospecjalistycznego leczenia w ośrodkach zajmującymi się takimi chorymi.
2. Fizjoterapia powinna być nieodłącznym elementem dnia codziennego osoby chorej na mukowiscydozę.
3. Najczęstszą mutacją odpowiedzialną na wystąpienie choroby jest F508del, czyli delecja fenyloalaniny w pozycji 508.

4. Dzięki szybkiemu rozwojowi medycyny powstają leki przyczynowe do leczenia mukowiscydozy.
5. Modulatory białka CFTR wzmacniają i korygują jego działanie, gdyż nie jest ono sprawne przez dokonane mutacje.
6. Zauważa się potencjalnie korzystny wpływ iwakaftoru (lek Kalydeco) u chorych z przypadku mutacji bramkowych a także pacjentów z resztkową funkcją białka CFTR.
7. Lek Orkambi poprawia czynność płuc i zmniejsza częstość zaostrzeń u osób z najczęstszą mutacją CFTR (F508del).
8. Lumakaftor w połączeniu z iwakaftorem ma zastosowanie w leczeniu chorych dzieci powyżej 2 roku życia z potwierdzonym wystąpieniem mutacji F508del genu CFTR na obu allelach, – czyli najszybciej z pozostałych leków.
9. W trzech badaniach wykazano, że lek Symkevi przyjmowany wraz z iwakaftorem skuteczniej poprawia czynność płuc niż sam iwakaftor.
10. U homozygot lub heterozygot F508del należy rozważyć terapię trójlekową lekiem Kaftrio (elaksakaftor + tezakaftor + iwakaftor).
11. Bardzo istotną rolę przypisuje się edukacji pacjentów i ich najbliższych.

Bibliografia:

1. Polskie Towarzystwo Walki z Mukowiscydozą. <https://ptwm.org.pl/pl/o-ptwm>
2. Henryk Mazurek, Filip Mejza, Mukowiscydoza, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.9>.
3. Mateusz Czepiel Doktor nauk medycznych Grażyna Dębska, Mukowiscydoza – przyczyny, objawy, leczenie i rokowanie, Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego Wydział Zdrowia i Nauk Medycznych, <https://repozytorium.ka.edu.pl/>
4. Montgomery G., Howenstine M. Mukowiscydoza. *Pediatrics po dyplomie 2010*; 14 (6): 28-36 <https://podyplomie.pl/publish/system/articles/pdfarticles/000/012/365/original/28-36.pdf?1473251722>
5. Mielus M., Walicka-Serzysko K., Sands D.: Rozpoznawanie i leczenie mukowiscydozy. Podsumowanie wytycznych European Cystic Fibrosis Society 2018. *Med. Prakt.*, 2019; 6
6. Fajac I, Wainwright CE. New treatments targeting the basic defects in cystic fibrosis. *Presse Med.* 2017 Jun;46(6 Pt 2):e165-e175. doi: 10.1016/j.lpm.2017.01.024. Epub 2017 May 26. PMID: 28554723.
7. dr hab. n.med. Szczepan Cofta, przewodniczący Polskiej Unii Szpitali Klinicznych, artykuł opublikowany w *medexpress*, 21.02.2020 <https://www.medexpress.pl/w-jaki-sposob-mozna-wydłużyc-zycie-pacjentow-z-mukowiscydoza/76413>
8. Przegląd wiedzy na temat leku Kalydeco i uzasadnienie udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE, EMA/688942/2021 EMEA/H/C/002494, European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kalydeco-epar-medicine-overview_pl.pdf
9. Prof. Dorota Sands, kierownik Zakładu Mukowiscydozy Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie wypowiedz pt: „Jesteśmy świadkami rewolucji w leczeniu mukowiscydozy” dla portalu termedia. Patronat naukowy portalu prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel <https://www.termedia.pl/pulmonologia/Prof-Sands-Jestesmy-swiatekami-rewolucji-w-leczeniu-mukowiscydozy-,45864.html>
10. Orkambi (lumakaftor / iwakaftor) Przegląd wiedzy na temat leku Orkambi i uzasadnienie udzielenia Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE. EMA/843782/2018 EMEA/H/C/003954, European Medicines Agency, https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/orkambi-epar-medicine-overview_pl.pdf
11. Ong T, Ramsey BW. New Therapeutic Approaches to Modulate and Correct Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator. *Pediatr Clin North Am.* 2016 Aug;63(4):751-64. doi: 10.1016/j.pcl.2016.04.006. PMID: 27469186; PMCID: PMC5478192.
12. Symkevi (tezakaftor/iwakaftor) Przegląd wiedzy na temat leku Symkevi i uzasadnienie udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE. EMA/543681/2020 EMEA/H/C/004682. European Medicines Agency, https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/symkevi-epar-medicine-overview_pl.pdf
13. Kaftrio (iwakaftor/tezakaftor/eleksakaftor) Przegląd wiedzy na temat leku Kaftrio i uzasadnienie udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE. EMA/761235/2021 EMEA/H/C/005269 . European Medicines Agency, https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kaftrio-epar-medicine-overview_pl.pdf