

Újdonságok a cisztás fibrózis kezelésében

Dr. Nagy Béla

Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Gyermekgyógyászati Intézet

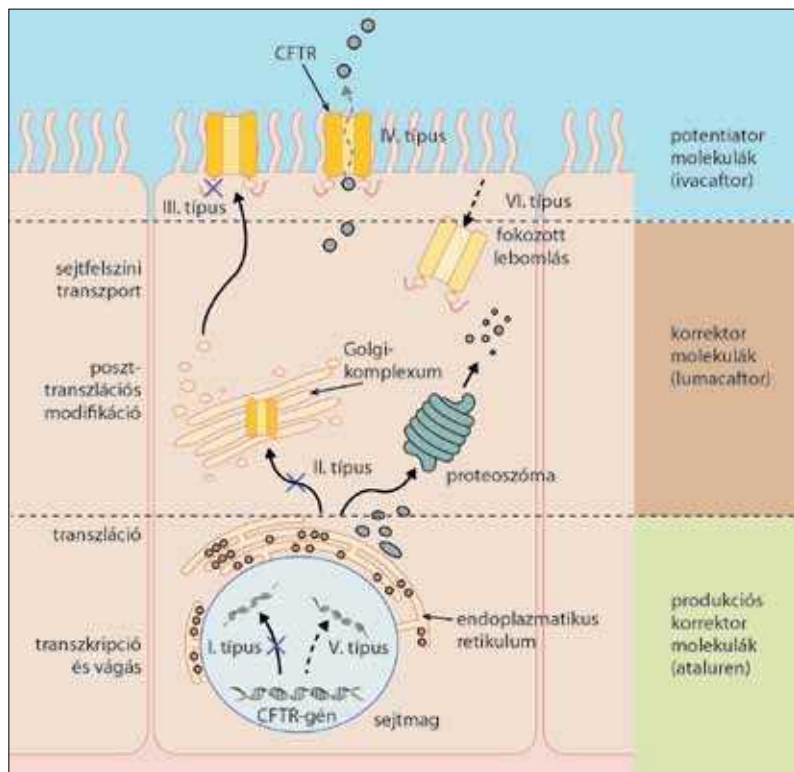
A cisztás fibrózisban (CF) szenvedő betegek életkilátásai egyre gyorsuló ütemben javulnak, napjainkban a születéskor várható átlagos élettartamuk az iparilag fejlett országokban megközelíti a 40 évet¹. Hazánkban ez a 20 évet sem éri el. A kedvező külföldi eredmények elérésében jelentős szerepet játszottak a betegség patomechanizmusát feltáró felfedezések, a specifikus gondozás széleskörű megvalósulása, a terápiás lehetőségek folyamatos bővülése és az újszülöttkori CF szűrés bevezetése. A mielőbbi gondozásba vétel eredményeképpen ugyanis az újszülöttkorban kiszűrt tünetmentes CF beteg gyermekek tápláltsági állapota, légzésfunkciós eredményei és túlélési rátája az évek során lényegesen kedvezőbben alakult, mint a CF tünetek jelentkezésekor – évekkel később – diagnosztizált esetekben². Ennek jelentőségét korán felismerve vezették be az újszülöttkori szűrést 2010-ig az Egyesült Államokban, Kanadában, Ausztráliában, Új-Zélandon és Európában 14 országában³.

Hazánkban a szűrővizsgálatot – ismételt haslasztás után – várhatóan 2019-ben vezetik be. A korai diagnózis fontosságát még jobban aláhúzza az a vizsgálat, amelyben az újszülöttkorban kiszűrt, CF betegnek bizonyult, tünetmentes, átlagosan 3,6 hónapos csecsemők több mint kétharmadában kezdődő bronchiectasia CT jeleit, az esetek harmadában bronchoalveoláris mosással (BAL) a tüdő bakteriális kolonizációját és széklet elasztáz vizsgálattal a csecsemők 59%-ában a pancreas elégtelenségét bizonyították. Az egy év múlva végzett kontroll vizsgálatok mindhárom területen jelentős progressziót mutattak⁴. Az eredmények annyira meggyő-

zőek voltak, hogy a további, évenkénti követést szükségtelennek tartották.

A betegség kezelésének talán legfontosabb célkitűzése a légzőszervi fertőzések elhárítása. Az életkor növekedésével elsősorban a *Staphylococcus aureus* és a *Pseudomonas aeruginosa* (PA) intermittáló kolonizációja, majd krónikus jelenléte jelenti a legtöbb gondot. Kezdetben a szórványos fertőzések célzott antibiotikum kezeléssel eredményesen eradikálhatók, később azonban már csak a fertőzések időszakos elnyomására van lehetőség. Az életkor előrehaladásával a PA nyálkatermelő törzseinek egyre nagyobb arányú megjelenése várható. A baktériumtelepek körül kialakuló biofilm gátolja az antibiotikumok hatását, ami magában rejti a kiújulás lehetőségét. A folyamatos bakteriológiai kontroll érdekében elengedhetetlenül fontos évente legalább négy légúti váladék, főleg köpet tenyésztése⁵. Ha ezek közül $\leq 50\%$ pozitív, intermittáló, ha $>50\%$ -a pozitív, krónikus fertőzésről beszélünk. Ezek figyelembevételével végzett 2 éves vizsgálatban az intermittáló és a krónikus PA fertőzés előfordulása 10 éves kor felett halmozódott (kb. 30–30%), a felnőttkort elérő betegek csaknem mindegyike pedig krónikusan fertőzöttnek bizonyult⁶. Mindebből az következik, hogy egy beteg kórlefolásának pontos követése és az elvárt számú köpettenyésztés megtörténte legalább 3 havonta végzett ambuláns kontroll vizsgálatot tesz szükségessé.

A legújabb CF terápiás ajánlás az állapotromlás korai felismerésére irányítja a figyelmet, megállapítva, hogy légzőszervi exacerbáció lehet lát és/vagy kóros hallgatósági eltérés nélkül is. Ha az elkezdett antibiotikum kezelés 6–9 napon



1. ábra: A CFTR-gén mutációk hat típusa és az egyes készítmények hatásmechanizmusa. Az I., a II., az V. és a VI. mutáció típus esetén a sejtmembránban a CFTR fehérje csökkent mennyiségben van jelen vagy teljesen hiányzik, míg a III. és IV. típus esetén a CFTR fehérje megtalálható a sejtmembránban, de módosul a működése. Az ún. potenciátor molekulák fokozzák a hámsejtek apikális felületén megjelenő CFTR-csatornák működését (pl. az ivacaftor elősegíti a Gly551Asp-CFTR csatorna megnyíltását). Az ún. korrektor molekulák javítják a mutáns CFTR-fehérje intracelluláris feldolgozását és szállítását, és lehetővé teszik, hogy minél több jusson ki a sejtfelületre. Így hat pl. a lumacaftor a Phe508del-CFTR esetén. Az ún. produkciós korrektor molekulák elősegítik az mRNA kódonjainak átírását, és fokozzák a CFTR fehérje termelődését. Így hat pl. az ataluren az I. típusú CFTR mutációk esetén. (Brodie M, et al. nyomán)¹⁰

belül javulást nem eredményez, indukált köpet vagy BAL szükséges a tényleges fertőzés kiderítése érdekében⁷. Enyhébb, otthon kezelhető exacerbáció javulását a második héten ellenőrizni kell, nem szabad arra várni, hogy a beteg esetleg későn jelentkezzen a kezelés kudarcával.

Állapotromlás nélküli PA kolonizáció per os ciprofloxacinnal 3 hetes és inhalációs colistin vagy tobramycin 3 hónapos adásával szüntethető meg. A sikertelen eradikációt a következők szerint kell tovább kezelni: PA pozitív állapotromlás esetén célzott, kombinált, emelt dózissal, legalább 2 hetes antibiotikum kezelés szükséges, amit per os ciprofloxacinnal 3 hetes adása és PA ellenes antibiotikum (colistin 1 éves kor felett vagy tobramycin 6 év felett) 3 hónapos inhalációja követ. A két inhalatív antibiotikum hatásossága csaknem hasonló. A PA változatlan jelenléte a gyógyszerelési protokoll ismétlését indikálja. Krónikussá váló fertőzésben colistin és tobramycin havonként váltott belégzése javasolható, ami 3 havonta célzott intravénás antibiotikum adásával egészíthető ki.

A colistin belélegezhető szárazpor formája (Colobreathe[®]) csaknem két éve hazánkban is elérhetővé vált. Alkalmazása a betegek számára jelentős könnyebbé teszi. Depozíciója a tüdőben előzetes hörgőtágítás nélkül is kiváló. A colistin alkalmazhatóságának bővülése azért is fontos, mert a colistinnal szemben rezisztens PA

törzsek előfordulása a leggyakorlatban leggyakrabban alkalmazott, PA ellen határos, egyéb antibiotikumok (ceftazidim, ciprofloxacinnal, piperacillin, tobramycin) viszonylatában.

A felső és az alsó légutak rendszerint ugyanazzal a baktériummal kolonizálódnak, ezért a PA eradikációja az orrmelléküregekből is megkísérelendő. Ehhez speciális porlasztógépre (VibrEnt PARI Pharma[®]) van szükség, amely pulzáló levegőhullámmal hatásosabban juttatja be az antibiotikumot az orrjáratokba (71%) és a melléküregekbe (7,1%), mint a hagyományos porlasztók. Az orr fertőzésének megszüntetése elejét veheti a gyorsan bekövetkező relapsusnak.

A légúti váladék oldásának sikere a kezelés komplexitásában van. Az N-acetil-ciszteinnal a váladék gél-szerkezetét biztosító glikoprotein láncok közötti S-S kötések, a 2–6%-os sóssal az ionos kötések bontja. A genny váladék fehérvérsejtjeinek magállományából kiszabaduló DNS láncok, amelyek a viszkozitás legalább 30%-át adják, DNáz enzim (Pulmozyme[®]) inhalálásával (5 éves kor felett naponta egyszer, reggel) a láncok degradálhatók. Hatásossága annyira meggyőző, hogy alkalmazását 2017-től minden 5 évesnél idősebb betegnek légzésterápiájához függetlenül javasolják. A váladék térszerkezetét megbontó nagyfrekvenciájú mellkasfal oszcillációs rendszer (Vest[®]) más, vibrációt előidéző eszköz (Pulmotrainer[®]) használatával hatékonyan egészíti ki a váladék oldását és eltávolítását.

A CF kezelésének új korszakát a mutáció-specifikus, személyre szóló terápia jelenti. A CFTR fehérje ma ismert több mint 2000 mutációja – a feltételezett hatásmechanizmus (1. ábra) alapján – jelenleg hat típusba sorolható (1. táblázat):

I. a korai, már a sejtmembránban történő „átírási” defektus következtében CFTR fehérje egyáltalán nem termelődik („nonszensz” mutáció, kb. 10%),

II. a CFTR fehérje szerkezeti és transzport zavara (kb. 50%),

III. és IV. a CFTR csatorna megnyitása és/vagy átvezetése zavart („kapu” mutációk, kb. 5%),

V. és VI. minimális mennyiségű vagy instabil CFTR fehérje képződik¹⁰.

A mutációk következményeinek eredményes megváltoztatására jelenleg a „kapu” mutációk esetében van lehetőség. Az ivacaftor megváltoztatja a klorid-csatorna szerkezetét, ami funk-

1. táblázat: A CFTR mutációk típusai (Brodie M, et al. nyomán)¹⁰

Típus	A defektus természet	Következmény	Példa	Terápiás stratégia
I.	a CFTR fehérje szintézise	a CFTR fehérje expressziója csökken	Gly542X	produktions korrektor molekula (ataluren)
II.	a CFTR fehérje feldolgozása	a hibás szerkezetű CFTR fehérje nem jut el a sejtfelszínre	Phe508del	korrektor és potenciator molekula együttes adása (lumacaftor + ivacaftor)
III.	a CFTR csatorna megnyitása	a CFTR csatorna nem vagy csak kis mértékben nyílik meg	Gly551Asp	potenciator molekula (ivacaftor)
IV.	a CFTR csatorna vezetőképessége	a CFTR csatorna hibás alakja korlátozza a klorid-ionok mozgását	Arg117His	potenciator molekula (ivacaftor)
V.	a CFTR fehérje termelődése csökken	a CFTR fehérje szintje nagyon alacsony	3849+10 kb C→T	nem ismert
VI.	a CFTR fehérje lebontása a sejtfelszínen fokozódik	működőképés, de nagyon instabil CFTR fehérje a sejtfelszínen	120del23	nem ismert

cionális változást idéz elő: a csatorna megnyílik és a klorid-ionok kijutnak a mirigyhám felszínére. A viszonylag egyszerű molekula Kalydeco® néven 2012-től forgalomban van, bár rendkívül drága. Korszerű klinikai vizsgálatokban per os 2×150 mg egy évig adagolva jelentősen növelte a légzésfunkciót (FEV₁ +22,3%), normalizálta a verejték klorid koncentrációt (-54,3%) és a kezelték testsúlya is növekedett (+1,9 kg)⁹. Az ivacaftor azonban nem bizonyult hatásosnak a II. típusú mutációk esetében, amelyek között van a leggyakoribb, a F508del is. Egy új molekulával (lumacaftor, 2015-től gyógyszernevén Orkambi®) együtt azonban a CFTR fehérje funkcionális korrekciója bekövetkezik. 24 hetes, nagyszámú beteggel végzett vizsgálatban a gyógyszerkombináció hatására a FEV₁ és a BMI a placebohoz viszonyítva lényegesen javult, ezen túlmenően a kórházi kezelés időtartama (-61%) és az intravénás antibiotikum kezelések száma is csökkent (-56%)¹¹.

Ezek a gyógyszerek valóban „oki” kezelést jelentenek, és jelenleg a CF betegek több mint felében (65%) lehetnek eredményesek. Az igen magas kezelési költség (közel 300 000 USD/fő/év) azonban még évekig gátolja széleskörű al-

kalmazásukat. Ugyanakkor reménykeltő, hogy a legkorszerűbb gyógyszer technológiai módszerekkel intenzíven keresik az újabb hatásos molekulákat. ■

Irodalom

- ECFSR Annual Report 2010, Zolin A, McKone EF, van Rens J, et al., 2014.
- Li Z, Lai HJ, Kosorok MR, et al. Longitudinal pulmonary status of cystic fibrosis children with meconium ileus. *Ped Pulmonol* 2004; 38: 277-84.
- Dijk FN, McKay K, Barzi F, et al. Improved survival in cystic fibrosis patients diagnosed by newborn screening compared to a historical cohort from the same centre. *Arch Dis Child* 2011; 96: 1118-23.
- Mott LS, Park J, Murray CP, et al. Progression of early structural lung disease in young children with cystic fibrosis assessed using CT. *Thorax* 2012; 67: 509-16.
- Conway SP, et al. Cystic Fibrosis in Children and Adults: The Leeds Method of Management. Saint James and Seacroft University Hospitals, 2008.
- Kappler M, Kraxner A, Reinhardt D, et al. Diagnostic and prognostic value of serum antibodies against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Thorax* 2006; 61: 684-8.
- Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital, 7th edition, 2017. <http://www.rbht.nhs.uk/childrencf> (elérés: 2018. március 20.)
- Pitt TL, Sparrow M, Warner M, et al. Survey of resistance of *Pseudomonas aeruginosa* from UK patients with cystic fibrosis to six commonly prescribed antimicrobial agents. *Thorax* 2003; 58: 794-6.
- Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Resp Crit Care Med* 2013; 187: 1219-25.
- Brodie M, Haq IJ, Roberts K, Elborn JS. Targeted therapies to improve CFTR function in cystic fibrosis. *Genome Medicine* 2015; 7: 101. DOI 10.1186/s13073-015-0223-6
- Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *NEJM* 2015; 373(3): 220-231.