

1. WSTĘP

Szanowne Koleżanki i Koledzy,

Doroczna, XV Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy była wydarzeniem szczególnym z wielu powodów.

Na spotkaniu przedstawiono standardy leczenia mukowiscydozy Europejskiego Towarzystwa Mukowiscydozy (ECFS, *European Cystic Fibrosis Society*), które wraz z komentarzami polskich ekspertów w tej dziedzinie tworzą drogowskaz dla naszych wspólnych wysiłków dla coraz lepszego leczenia cierpiących na tę chorobę pacjentów w Polsce.

Spotkanie zgrupowało też rekordową liczbę uczestników (ponad 120 osób), a program naukowy konferencji uświetniła obecność światowej sławy ekspertów w dziedzinie mukowiscydozy, Pani Profesor Isabelle Sermet-Gaudelus z Francji oraz Pana Profesora Pavla Drevinka z Czech, którzy mieli okazję podzielić się z nami swoją wiedzą i doświadczeniami w zakresie opracowywania i stosowania najnowocześniejszych metod leczenia mukowiscydozy. I wreszcie, spotkanie odbyło się na terenie Szpitala Dziecięcego w Dziekanowie Leśnym, gdzie, dzięki współpracy wielu instytucji i ludzi dobrej woli, powstaje nowoczesne Centrum Leczenia Mukowiscydozy.

Z wielką zatem przyjemnością, w imieniu Polskiego Towarzystwa Leczenia Mukowiscydozy, przekazuję Państwu podsumowanie wydarzeń z naszej Konferencji. W dokumencie tym znajdziecie Państwo artykuł redakcyjny ze wspomnianych już standardów leczenia mukowiscydozy (pełna wersja dostępna jest na stronie naszego Towarzystwa www.pcfs.pl) oraz posumowanie poruszanych w czasie Konferencji tematów.

Więcej miejsca poświęciliśmy także prezentacjom naszych gości zagranicznych, Pani Profesor Isabelle Sermet-Gaudelus oraz Pana Profesora Pavla Drevinka, Członków Zarządu Europejskiego Towarzystwa Mukowiscydozy — tak by dać okazję do zapoznania się z poruszonymi przez nich tematami także osobom, które nie mogły z różnych powodów uczestniczyć w Konferencji.

Jeszcze raz dziękuję wszystkim prezenterom i uczestnikom XV Konferencji za ich zaangażowa-

nie, bez którego to wydarzenie nie byłoby możliwe, i zapraszam już dzisiaj do uczestnictwa w naszej kolejnej XVI Konferencji Naukowo-Szkoleniowej Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy.

Z życzeniami owocnej lektury
prof. dr hab. n. med. Dorota Sands

2. ARTYKUŁ REDAKCYJNY*

(Sands D. Editorial, *Pediatr Pol.* 2016; 91 (supl.): S1)

Z przyjemnością przekazujemy w Państwa ręce tłumaczenie wydanych w 2014 roku standardów Europejskiego Towarzystwa Mukowiscydozy opisujących diagnostykę, leczenie, organizację ośrodka mukowiscydozy oraz metody kontroli jakości opieki nad pacjentami. Jest to uaktualnienie pierwszego konsensusu z 2004 roku, który pozwolił na wdrożenie w wielu krajach Europy nowoczesnego i efektywnego modelu opieki nad chorymi na mukowiscydozę, pozwalając na znaczne wydłużenie ich czasu przeżycia, zwiększenie populacji chorych osiągających wiek dorosły i poprawę jakości życia pacjentów. Polskie tłumaczenia dokumentów są opatrzone komentarzami polskich ekspertów z dziedziny mukowiscydozy, którzy zestawiają międzynarodowe zalecenia z realiami polskimi, tworząc jednocześnie gotowe drogowskazy działania dla decydentów systemu ochrony zdrowia, dla których długość życia chorych na mukowiscydozę i udział procentowy chorych dorosłych jest **bardzo czułym wskaźnikiem jakości systemu opieki zdrowotnej**.

Niestety, Polska wypada niekorzystnie na tle innych krajów europejskich w tych kluczowych dla mukowiscydozy statystykach. W 2013 roku mediana wieku w momencie zgonu pacjentów polskich wynosiła 19 lat, podczas gdy w populacji chorych na mukowiscydozę w Wielkiej Brytanii wskaźnik ten wynosił 29 lat.

W koszyku świadczeń gwarantowanych wciąż brakuje odpowiednich instrumentów do wsparcia systemowego dla pracy zespołu wielodyscyplinarnego opiekującego się chorymi na mukowiscydozę — zaproponowane przez środowisko związane

z mukowiscydozą wydzielenie z zakresu leczenia szpitalnego świadczenia opieki koordynowanej nad pacjentem z mukowiscydozą pn. „kompleksowe leczenie mukowiscydozy” wciąż nie weszło w życie. Domowa antybiotykoterapia dożylna — filar opieki u „najlepszych” — formalnie dostępna w Polsce od 2012 roku jest fikcją z uwagi na istniejący tylko w naszym kraju wymóg obecności pielęgniarki przy codziennym, wielokrotnym podawaniu leku (co wszędzie indziej wykonują przeszkoleni opiekunowie). Od 8 lat na polskie listy refundacyjne nie wszedł żaden innowacyjny lek, nie wspominając o nowych biologicznych lekach działających przyczynowo u chorych z określonym genotypem. Nawet istniejący od 2008 roku program lekowy z wziewną tobramycyną, która w Europie jest standardem leczenia zakażeń układu oddechowego, w Polsce ma bardzo rygorystyczne, nieuzasadnione ograniczenia i dostęp do niego ma znikomy odsetek pacjentów. Z niewielkimi wyjątkami infrastruktura i warunki sanitarne-lokalowe polskich ośrodków leczenia mukowiscydozy również nie odpowiadają standardom europejskim. Brak możliwości izolacji chorych przyczynia się do infekcji krzyżowych między pacjentami, powodując duży odsetek przewlekłej kolonizacji florą patogenną, co dodatkowo przyspiesza progresję choroby oskrzelowo-płucnej u polskich chorych. To wszystko sprawia, że mukowiscydoza w Polsce nie jest jeszcze **chorobą przewlekłą**, nawet w przypadku dzieci!

Sukcesami są szybkie rozpoznanie mukowiscydozy dzięki badaniom przesiewowym noworodków oraz rozwijająca się polska transplantologia. Spontanicznie tworzone przez entuzjastów zespoły wielospecjalistyczne z oddaniem walczą o każdego chorego. W inicjatywach uczestniczą konsultanci krajowi oraz wojewódzcy, odpowiednie towarzystwa naukowe oraz gremia pacjentów wraz z organizacjami pozarządowymi ich wspierającymi. Szczególną rolę w poprawie opieki nad chorymi na mukowiscydozę odegrały w ostatnich latach Polskie Towarzystwo Walki z Mukowiscydozą oraz Fundacja Matio. Działalność naukowa i dydaktyczna koordynowana jest z ofiarnością przez członków Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy.

Czekające nas wyzwania wymagają jednak nie tylko zapału organizacyjnego, ale także zmian systemowych, które pozwolą na wdrożenie w polskich realiach europejskich standardów, chociażby w ramach krajowego programu opieki koordynowanej nad pacjentami z mukowiscydozą.

Z życzeniami owocnej lektury

Prof. dr hab. n. med. Dorota Sands

Prezes Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy

Adres e-mail: dorota.sands@imid.med.pl

*Za zgodą Elsevier Sp. z o.o.

Dostępne online 27.08.2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pepo.2016.08.010>

© 2016 Polish Pediatric Society. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

3. KONFERENCJA

XV Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy „Europejskie standardy diagnostyki i leczenia mukowiscydozy — aktualizacja i implementacja” odbyła się 23 września 2016 roku w SZPZOZ im. Dzieci Warszawy w Dziekanowie Leśnym.

W skład Komitetu Naukowego weszli:

Przewodnicząca:

- prof. dr hab. n. med. Dorota Sands

i Członkowie:

- dr hab. n. med. Szczepan Cofta,
- dr n. med. Radosława Staszak-Kowalska,
- dr kul. fiz. Teresa Orlik,
- dr hab. n. med. Henryk Mazurek, prof. IGiCHP,
- dr hab. n. med. Alina Minarowska,
- mgr Bartosz Orlicz,
- prof. dr hab. n. med. Jarosław Walkowiak,
- dr Maria Trawińska-Bartnicka,
- prof. dr hab. n. med. Halina Woś,
- dr Wojciech Skorupa,
- dr n. med. Katarzyna Walicka-Serzysko.

Komitet Organizacyjny utworzyły: Przewodnicząca: prof. dr hab. n. med. Dorota Sands, a także



dr n. kul. fiz. Teresa Orlik, dr n. med. Katarzyna Walicka-Serzysko, mgr Justyna Sobiecka-Piętka.

Organizatorzy Konferencji to: Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy, Klinika i Zakład Mukowiscydozy i SZPZOZ im. Dzieci Warszawy.

Wszystkich uczestników Konferencji w imieniu swoim, a także marszałka województwa mazowieckiego oraz całego zarządu województwa mazowieckiego, powitała Pani Marszałek Elżbieta Lanc. Podkreśliła wagę tego spotkania, odbywającego się w ośrodku, gdzie dzięki współpracy wielu instytucji powstaje Centrum Leczenia Mukowiscydozy w Dziekanowie Leśnym. To ważne przedsięwzięcie, które z pewnością pomoże w walce z bardzo trudną chorobą, wymagającą cierpliwości i zaangażowania nie tylko ze strony lekarzy, ale przede wszystkim pacjentów i ich rodzin. Tworzone Centrum daje też nowe perspektywy rozwoju dla szpitala w Dziekanowie Leśnym oraz tworzy warunki dla rozwoju silnego ośrodka dydaktyczno-naukowego.

Pani Marszałek złożyła też na ręce pani Doroty Hedwig dyplom uznania w podziękowaniu za

jej szesnastoletnią pracę w Polskim Towarzystwie Walki z Mukowiscydozą oraz działania zmierzające do otwarcia centrum leczenia mukowiscydozy. Pani Marszałek wyraziła również wdzięczność dyrektorom Robertowi Lasocie i Andrzejowi Krupie za podjęty trud i pomysł na to miejsce jako ważne dla leczenia pacjentów dotkniętych tą chorobą.

Wyróżniona dyplomem uznania Dorota Hedwig podziękowała za wyrażone uznanie i w krótkich słowach wspomniała o zaangażowaniu w rozwój ośrodka także Pani Profesor Doroty Sands, Anny Ligockiej oraz wielu innych osób, bez których stworzenie tego ośrodka nie byłoby możliwe.

Po części oficjalnej rozpoczęła się część naukowa Konferencji, w której uczestniczyło ponad 120 osób na co dzień zaangażowanych w leczenie mukowiscydozy w Polsce.

W ramach pierwszej sesji „Zapobieganie progresji choroby płuc”, współprowadzonej przez prof. Coftę, wykład o czynnikach wpływających na czynność płuc u pacjentów z mukowiscydozą wygłosiła prof. Dorota Sands. Pani Profesor przypomniała na wstępie swojego wystąpienia, że mu-

kowiscydoza, znana głównie pulmonologom, nie jest chorobą tylko układu oddechowego. Obejmuje również układy pokarmowy i rozrodczy, a w zasadzie im dłużej żyją chorzy, tym bardziej widać, że to choroba wielonarządowa i wieloukładowa. Jej przyczyną jest defekt genetyczny, choroba autosomalna recesywna związana z mutacjami genu *CFTR*, które powodują defekt kanałów chlorokowych, co doprowadza do odwodnienia wydzieliny i jej zalegania w obrębie płuc i innych narządów. Ten łańcuch patologicznych zmian prowadzi do całego szeregu objawów mukowiscydozy.

Diagnostyka mukowiscydozy polega na ocenie stanu klinicznego pacjenta z zastosowaniem testu potowego jako „złotego standardu”, w następnym etapie wykonywane są badania genetyczne. Obecnie w Polsce ponad 90% nowych pacjentów jest diagnozowanych w wyniku badania przesiewowego noworodków, które potwierdzone w badaniu laboratoryjnym, stanowi standard diagnostyczny.

Leczenie mukowiscydozy opiera się na znanym nam leczeniu objawowym, jednak obecnie coraz intensywniej wprowadzane jest leczenie przyczynowe, które można generalnie podzielić na terapię i stosowanie nowych leków z grupy tak zwanych wzmacniaczy i korektorów, o czym będzie mowa też w dalszych wykładach. Postęp w leczeniu mukowiscydozy jest niezwykle dynamiczny; prezentowane przez doktora Pogorzelskiego zestawienie wskazuje, że, o ile śmiertelność dzieci z mukowiscydozą w Polsce w latach 90. ubiegłego wieku wynosiła prawie 90%, o tyle dzisiaj mamy do czynienia ze śmiertelnością na poziomie 25%. Niestety, z różnych zestawień wynika, że średnie przeżycie na lewym brzegu Odry jest wciąż o około 10 lat dłuższe, co wynika z różnic systemowych leczenia mukowiscydozy.

Pani Profesor wskazała, że dalsza poprawa sytuacji polskich pacjentów jest możliwa i jest ambicją środowiska zajmującego się tą chorobą. Przetłumaczona na język polski i opatrzona komentarzami Członków Zarządu Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy najnowsza wersja europejskich standardów diagnostyki i leczenia mukowiscydozy wskazuje na potrzebne zmiany organizacyjne oraz niezbędne standardy leczenia, w tym

konieczność dostępu do standardowych i innowacyjnych leków. Dokument ten w obu wersjach językowych jest umieszczony na stronie internetowej Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy www.pcfs.pl.

Następnie głos zabrał prof. Szczepan Cofta. Omówił znaczenie kluczowego dla wyników leczenia zagadnienia przestrzegania zaleceń leczenia przez pacjentów — określanego pojęciem „*adherence*”.

Przypomniał, że w obrębie tego tematu pojawiają się trzy pojęcia: *adherence*, *compliance* (zgodne z zaleceniami stosowanie odpowiedniej dawki i czasu przyjęcia leków), *persistence* (wytrwałość w stosowaniu preparatów) — często używane wymiennie. Najszerszym pojęciem jest *adherence*. Według definicji zaproponowanej przez grupę ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia w latach 70. ubiegłego wieku, „*adherence*” oznacza stopień zgodności z zaleceniami medycznymi zachowania pacjenta w zakresie przyjmowania leków, przestrzegania diety, dokonywania zmian w stylu życia. Wśród przyczyn nieprzestrzegania zaleceń lekarskich wymienił pięć kardynalnych powodów, mających odniesienie do pacjentów z mukowiscydozą. Powody te to złożoność terapii, duża częstość przyjmowania leków w ciągu doby, wysokie koszty leczenia, wystąpienie objawów niepożądanych, a także brak przekonania o znaczeniu terapii. Profesor Cofta wskazał na konieczność współpracy wielodyscyplinarnej jako kluczowego czynnika poprawiającego zgodność postępowania pacjenta z zaleceniami i w konsekwencji bezpośrednio poprawiającego wyniki leczenia.

W kolejnym wystąpieniu doktor Wojciech Skorupa skoncentrował się na zagadnieniu antybiotykoterapii w leczeniu mukowiscydozy. Spośród nowości wymienił dane amerykańskiego rejestru mukowiscydozy z 2013 roku, wskazujące na fakt, że obecnie najczęstszą infekcją zwalczaną antybiotykoterapią jest zakażenie gronkowcem złocistym. Wydaje się, że agresywne stosowanie wysoko stężonych antybiotyków wziewnych doprowadza do zmiany we florze patogennej i relatywnego obniżenia częstości infekcji spowodowanych *Pseudomonas aureginosa*. W przypadku zakażeń *Pseu-*

domonas aeurignosa zaleca się stosowanie kombinacji przynajmniej dwóch antybiotyków generalnie przez około czternaście dni. Trzeba przy tym pamiętać, że ciężej chorzy (z bardziej opornymi szczepami) mogą wymagać dłuższego leczenia. Warto także pamiętać, że leczenie zaostrzeń infekcyjnych nie jest celem samym w sobie, ale stanowi środek. Celem zaś pozostaje maksymalnie długie utrzymanie chorego w dobrej formie i zapobieganie pogorszeniu wskaźników spirometrycznych.

W sesji „Optymalne żywienie i leczenie metabolicznych powikłań mukowiscydozy” wystąpiły ze swoimi wykładami dr Monika Mielus („Zadania dietetyka i zalecenia żywieniowe zgodnie z europejskimi rekomendacjami”) oraz prof. Halina Woś („Problemy gastrologiczne w mukowiscydozie”). Omówiły między innymi kluczowe zagadnienie roli osoby zajmującej się żywieniem chorego na mukowiscydozę, która powinna polegać na edukowaniu pacjenta i jak największym zindywidualizowaniu terapii. Każdy pacjent jest inny i trzeba się dopasować do jego sposobu funkcjonowania, a terapię żywieniową niejako „uszyć na miarę”. Przedstawione zostały także zaktualizowane standardy żywieniowe zgodne z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Mukowiscydozy (ECFS). Autorka drugiego wystąpienia zwróciła uwagę na to, że na stan odżywienia, oprócz tego czy pacjent chce jeść czy nie, wpływa również stan przewodu pokarmowego. Wśród zaburzeń utrudniających ten proces wymieniła i omówiła zaburzenia motoryki: refluks, gastroparęzę, choroby zaparciowe, czyli niedrożność smółkową, zaparcia, wgłobienia, DIOS i — bardzo ważne — dysbiozę i infekcję. Podkreślono fakt, że, choć funkcja płuc określana przez FEV₁ jest podstawowym prognostykiem przebiegu choroby, to stan odżywienia pacjenta jest drugim kluczowym zagadnieniem warunkującym jej wynik.

Sesja „Leczenie powikłań mukowiscydozy — zastosowanie leczenia mukolitycznego” obfitowała w opisy przypadków wymienione i szeroko opisane przez autorów wykładów: dr n. med. Justynę Milczewską („Stosowanie dornazy alfa w leczeniu niedodmy u pacjenta z mukowiscydozą — prezentacja przypadku” — chłopiec trzynastoletni z mukowiscydozą rozpoznaną w pierwszym

miesiącu życia, w toku pilotażowego badania przesiewowego noworodków), dr n. med. Ewę Sapijkę (zastosowanie Pulmozyme u najmłodszych dzieci — niemowlę płci męskiej, z ciąży pierwszej, urodzone przed czasem, w 35. tygodniu ciąży, z mukowiscydozą zdiagnozowaną w 6. tygodniu życia), dr n. med. Annę Popiel (przykład leczenia mukolitycznego u pacjenta płci męskiej, z ciąży i porodu siłami natury, o czasie, masa urodzeniowa 4 kg), dr n. med. Agatę Nowicką (możliwości stosowania dornazy alfa dwukrotnie w ciągu dnia; przykład chorej z bardzo zaawansowaną chorobą, która po przyjęciu do szpitala skarżyła się na brak możliwości wykrztuszenia wydzieliny i uczucie jej zalegania w drzewie oskrzelowym), dr n. med. Irenę Wojsyk-Banaszak (możliwości stosowania dornazy alfa u pacjentów z pierwotną dyskinezą rzęsek; przypadek czternastoletniej dziewczynki z pierwotną dyskinezą rzęsek, z chorobą refluksową przełyku, z częstymi zaostrzeniami objawów zarówno płucnych, jak i objawów ze strony przewodu pokarmowego).

Przeszczepianie narządów to leczenie stosowane w schyłkowym stadium choroby płuc i wątroby i właśnie tym zagadnieniom poświęcono sesję „Przeszczepianie i właściwa opieka u schyłku życia”, w której zaplanowano cztery wystąpienia: pierwsze trzy wykłady dotyczyły przeszczepiania płuc, a ostatni — przeszczepiania wątroby u chorych na mukowiscydozę.

Prawidłowy wybór pacjentów, którzy uzyskają potencjalnie największą korzyść z transplantacji płuc, to ogromne wyzwanie zarówno dla lekarzy Ośrodka Mukowiscydozy, jak i tych z Ośrodka Transplantacyjnego. Stanowisko Centrum Mukowiscydozy na temat kierowania i kwalifikacji chorych na mukowiscydozę do przeszczepienia płuc przedstawiła dr n. med. Katarzyna Walicka-Serzyśko, a stanowisko Ośrodka Transplantacyjnego — dr Maria Piotrowska.

O tym, co torakochirurg chciałby wiedzieć o kandydacie do przeszczepienia płuc, opowiedział dr hab. n. med. Bartosz Kubisa. Omówił też aktualny stan programu LuTx w Szczecinie. Dla torakochirurga przeprowadzającego operację ważna jest etiologia schorzenia, a więc to, czy jest to przewlekła obturacyjna choroba płuc, włóknienie,



mukowiscydoza czy też pierwotne nadciśnienie płucne, ponieważ to determinuje ewentualne potrzeby: przeszczepienia dwóch płuc, skorzystania z ECMO, krążenia pozaustrojowego. Ponadto ważne są czas od momentu zdiagnozowania choroby (czas jej trwania), stan pacjenta, wystąpienie lub nie niewydolności oddechowej oraz to, czy pacjent jest poddawany tlenoterapii domowej. Ocenia się takie parametry, jak: wzrost i masa ciała — wzrost, ponieważ przeciętny dawca w Polsce to ofiara wypadku samochodowego, najczęściej mężczyzna, 1,75 m. Jeśli różnica wzrostu pomiędzy dawcą a biorcą przekracza 10 cm, wówczas płuca są albo za małe, albo za duże. Jeśli chodzi o masę ciała, to ważny jest wskaźnik masy ciała (BMI). Biorcy z BMI poniżej 15 lub powyżej 30 mają o wiele gorsze rokowania niż ci, których waga pozostaje w normie. Parametrem odgrywającym niezwykle ważną rolę jest również oczywiście grupa krwi.

Wykład dr. n. med. Mikołaja Teisseyre dotyczył transplantacji wątroby u chorych na mukowiscydozę w świetle doświadczeń Instytutu Pediatrii — Centrum Zdrowia Dziecka. Autor rozpoczął

wystąpienie od omówienia patologii wątroby w przebiegu mukowiscydozy. Rozwój patologii wątroby nie ma bezpośredniego związku z genotypem, czyli rodzajem mutacji, ale jednak patologię wątroby występują częściej u dzieci z mutacjami wywołującymi także niewydolność trzustki. Pierwotne zmiany dotyczą dróg żółciowych, ponieważ białko CFTR produkowane jest w komórkach nabłonka przewodów żółciowych, a nie w hepatocytach. Pierwotnie dochodzi więc do zmiany jakościowej produkowanej żółci, a wtórnie do procesów w wątrobie — włóknienia, a na dalszym etapie marskości. Jeśli chodzi o patologię wątroby w przebiegu mukowiscydozy, to u noworodków może wystąpić przedłużająca się żółtaczka, która zawsze wymaga różnicowania z wrodzonym niewykształceniem się dróg żółciowych. Wystąpienie tej przedłużającej się cholestatycznej żółtaczki nie przesądza jeszcze o dalszym rokowaniu i postępie zmian w wątrobie. U starszych dzieci wyróżnia się trzy etapy zmian: stłuszczenie wątroby (ten etap może być jeszcze potencjalnie odwracalny, dotyczy właściwie większości cho-

rych z mukowiscydozą) oraz dwa stadia marskości wątroby — marskość ogniskową i wielozrazikową.

W sesji fizjoterapii głos zabrali dr n. med. Łukasz Minarowski („Nieinwazyjna wentylacja mechaniczna w mukowiscydozie”), dr n. kul. fiz. Teresa Orlik („Zastosowanie NIV w fizjoterapii chorych na mukowiscydozę”) i dr Leszek Kluba („Testy wysiłkowe chorych na mukowiscydozę”).

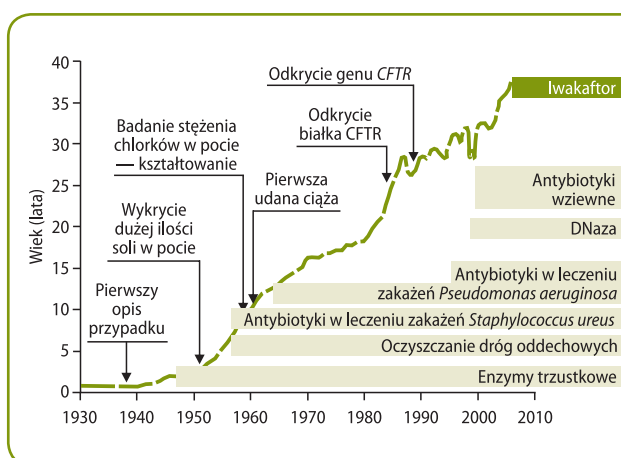
Na zakończenie Konferencji przedstawione zostały dwa doniesienia oryginalne:

- dr hab. n. med. Alina Minarowska „Mucyny — nowy cel leczenia mukowiscydozy?”;
- Oktawia Skakuj „Ocena stanu wiedzy rodziców dzieci z mukowiscydozą o rehabilitacji pulmonologicznej”.

4. WYKŁAD PROFESOR ISABELLE SERMET-GAUDELUS

W Konferencji wzięli też udział światowej klasy eksperci, Pani Profesor Isabelle Sermet-Gaudelus, prowadząca badania naukowe nad mukowiscydozą w instytucie INSERM, *Hôpital Necker-Enfants Malades*, w Paryżu, oraz Pan Profesor Pavel Drevinek, prowadzący ośrodek leczenia mukowiscydozy oraz Departament Mikrobiologii na Uniwersytecie Karola w Pradze. Profesor Sermet oraz prof. Drevinek są także członkami zarządu ECFS, od wielu lat ściśle również współpracują naukowo z warszawskim ośrodkiem leczenia mukowiscydozy prowadzonym przez prof. Dorotę Sands.

Profesor Sermet przedstawiła w zarysie historię leczenia mukowiscydozy (ryc. 1). Postęp w leczeniu tej choroby jest wyjątkowo dynamiczny; średni wiek przeżycia chorych na mukowiscydozę wynoszący w latach 40. XX wieku zaledwie kilka lat, obecnie osiągnął już poziom 35–40 lat. W wielu krajach zgon z powodu mukowiscydozy w wieku dziecięcym zaczyna należeć do wyjątków, a mukowiscydoza stała się praktycznie kolejną chorobą przewlekłą. Na przykład we Francji, średni oczekiwany wiek przeżycia pacjenta dziś zdiagnozowanego wynosi 52 lata. Tak znaczący postęp został osiągnięty dzięki wprowadzeniu wielu skutecznych metod leczenia objawowego. Wśród nich trzeba wymienić wprowadzenie do



Rycina 1. Zarys historii leczenia mukowiscydozy

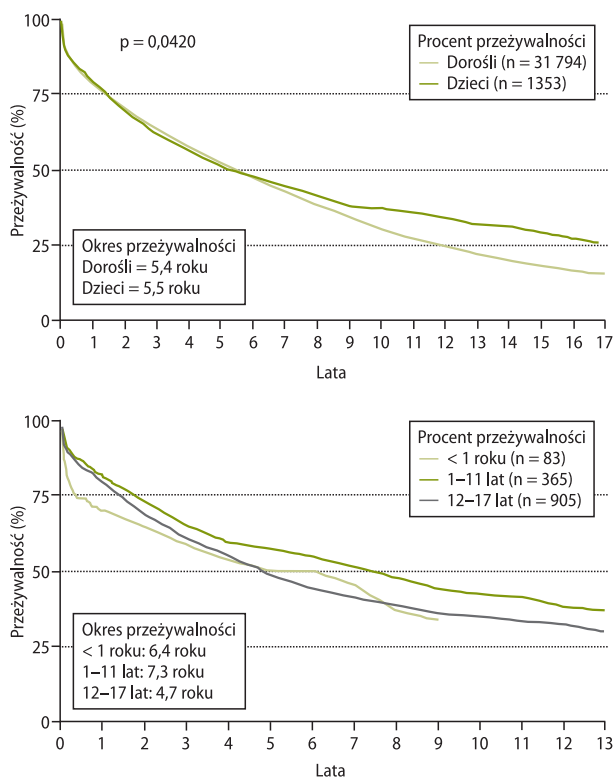
leczenia enzymów trzustkowych, optymalizację stosowanych metod oczyszczania dróg oddechowych czy postęp w antybiotykoterapii. W dalszym ciągu średni wiek przeżycia chorych na mukowiscydozę znacząco różni się jednak pomiędzy krajami — podczas gdy we Francji wynosi obecnie 27 lat, a w Holandii 38 lat, to w Tunezji osiąga zaledwie 6 lat.

Profesor Sermet zwróciła także uwagę na fakt, że, choć przeszczepienie płuc jest niewątpliwie metodą ratującą życie w końcowym stadium mukowiscydozy, to wpływ tej metody leczenia na wydłużenie przeżycia chorych jest jednak bardzo ograniczony. Po przeszczepieniu zaledwie około 50% dzieci dożywa 5 lat po zabiegu, a w okresie 3-letnich obserwacji tylko u około 70% pacjentów obserwuje się jakiegokolwiek wydłużenie życia. Zatem, choć przeszczepienie płuc jest niewątpliwie postępem w leczeniu tej choroby, to nie jest jednak metodą doprowadzającą do jej wyleczenia (ryc. 2).

Kończąc omawianie zagadnienia leczenia objawowego, prof. Sermet zwróciła także uwagę na istotność zagadnienia poprawy jakości życia chorych na mukowiscydozę jako celu leczenia.

W kolejnej części wykładu Pani Profesor skupiła się na nowych, przyczynowych metodach leczenia mukowiscydozy. Niezależnie od dotychczasowego leczenia objawowego pojawiła się ostatnio realna szansa na wprowadzenie leczenia zapobiegającego lub co najmniej zwalniającego rozwój objawów choroby. Te nowe możliwości stwarza i najlepiej unaocznia zastosowanie iwakaftoru

53% pacjentów dożywa 5 lat po zabiegu
 47% dożywa 7 lat po zabiegu
 30% dożywa 10 lat po zabiegu
 W ciągu 3 lat u 70% pacjentów obserwuje się jakiegokolwiek wydłużenie życia



Rycina 2. Przeżywalność po przeszczepieniu płuc

(Kalydeco), co potwierdza jednocześnie słuszność kierunku prowadzonych badań genetyczno-molekularnych.

Omawiane leczenie zapobiegawcze mukowiscydozy dotyczy poprawy funkcji białka CFTR (*cystic fibrosis transmembrane regulator*), tworzącego kanały chlorkowe w błonie komórkowej.

Wyniki ostatnich badań pozwoliły na dokładniejsze zrozumienie mechanizmów powstawania tego białka i wyróżnienie sześciu głównych klas defektów doprowadzających do upośledzenia jego funkcji, a w konsekwencji do wywołania objawów mukowiscydozy.

Obecnie zidentyfikowano i sklasyfikowano do jednej z tych klas już około 2000 różnych mutacji odpowiedzialnych za dysfunkcje kanałów CFTR. Wyzwaniem na dzisiaj jest zatem znalezienie le-

czenia korygującego działanie kanału CFTR dla każdej z tych klas mutacji.

Klasa III mutacji, gdzie problemem jest brak aktywacji otwierającej istniejącej w błonie komórkowej kanały CFTR, była pierwszą, dla której znaleziono lek przywracający prawidłowe funkcje kanału CFTR. Opracowany przez firmę Vertex Pharmaceutical iwakaftor (Kalydeco), podwyższa prawdopodobieństwo otwarcia kanałów CFTR, i utrzymania ich w stanie otwarcia.

W warunkach laboratoryjnych iwakaftor zwiększa także przewodnictwo dla jonów chlorkowych oraz poprawia uwodnienie nabłonka i ruchliwość rzęsek oddechowych. Wyniki badań klinicznych wykazały niezwykłą skuteczność tego leku, z poprawą FEV₁ (*forced respiratory volume in one second*) o ponad 10%, co było związane z wyjątkowo znaczącą poprawą jakości życia pacjentów. Co jest jeszcze dodatkowo bardzo ważne, iwakaftor działa także u pacjentów w najcięższym stanie klinicznym. Profesor Sermet przedstawiła historię jednego z pacjentów leczonych we Francji — przed rozpoczęciem terapii iwakaftorem wpisano go na listę osób wymagających przeszczepienia płuc w trybie natychmiastowym, który po dwóch dniach leczenia iwakaftorem został wycofany z tej listy, a obecnie gra w koszykówkę... Równoległe do poprawy klinicznej, zaobserwowano też poprawę oczyszczania wydzieliny rzęskowej, a także poprawę wyników tomograficznych.

Bardzo istotne są również wyniki badań klinicznych wskazujące, że dodatkowo, poza początkową znaczną poprawą, iwakaftor zwalnia też dalszy postęp choroby, modyfikując zatem jej przebieg. Choć na ostateczne bezpośrednie dane musimy jeszcze poczekać, to oczekuje się, że iwakaftor znacząco wydłuży życie chorych. Niezależnie od poprawy FEV₁, także wykazane obniżenie częstości kolonizacji *Pseudomonas* czy wzrost masy ciała pacjentów mogą potęgować ten efekt (ryc. 3).

Obecnie większość badań koncentruje się jednak na poszukiwaniu leków skutecznych przy najczęstszej mutacji klasy II — *F508del*. Pierwszym lekiem, który w warunkach laboratoryjnych zwiększał liczbę kanałów CFTR poprzez hamowanie ich degradacji, był lumakaftor. Niestety, na poziomie

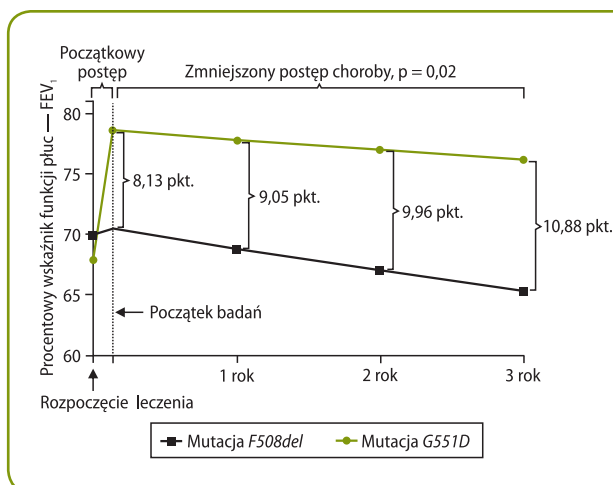
komórkowym wykazał zaledwie 10–15-procentową poprawę stabilizacji kanałów CFTR, co doprowadziło do konkluzji, że dla leczenia tej bardziej skomplikowanej mutacji korzystne będzie skojarzenie większej liczby cząsteczek działających na różnych poziomach molekularnych.

Dlatego, w celu uzyskania leku skutecznego w praktyce klinicznej, zdecydowano się na skojarzenie lumakaftoru z iwakaftorem. Być może w przyszłości korzystnym będzie także dodanie jeszcze innych cząsteczek hamujących rozpad kanałów CFTR. Wyniki badań wskazują, że Orkambi (lumakaftor + iwakaftor) jest preparatem skutecznym w porównaniu z placebo, stopień początkowej poprawy nie jest jednak tak znaczący, jak to ma miejsce przy stosowaniu iwakaftoru. Pani Profesor Sermet podzieliła się jednak swoimi doświadczeniami z praktyki klinicznej, gdzie zaobserwowała, że u około 25% pacjentów Orkambi poprawia wyniki FEV₁ w stopniu porównywalnym z iwakaftorem, zwiększając FEV₁ nawet o więcej niż 10%. Przykładowo, u jednego z pacjentów podczas wizyty kontrolnej przeprowadzonej w ostatnim tygodniu przed wykładem poprawa FEV₁ po miesiącu leczenia wyniosła 30%, polepszając wynik FEV₁ z 30% do 60%.

Trwają badania nad innymi podobnymi cząsteczkami, prowadzone zarówno przez Vertex, jak i przez wiele innych firm, między innymi Bayer, Novartis, Galapagos. Badania te dają nadzieję na znaczący postęp w tym obszarze w najbliższej przyszłości.

Prowadzone są także badania nad lekami skierowanymi na mutacje klas I i II mającymi korygować proces translacji genu *CFTR*, dotychczasowe wyniki jednak raczej rozczarowują, a dalsze badania są dopiero w toku. To samo dotyczy prowadzonych badań w zakresie terapii genowej, mającej korygować DNA lub zmieniać edycje RNA kodującego białko CFTR.

Reasumując, trwają badania nad ponad 90% wszystkich mutacji odpowiedzialnych za wywołanie mukowiscydozy, istnieje zatem wiele podstaw i nadziei na opracowanie spersonalizowanych terapii skutecznych u większości pacjentów z tą chorobą.



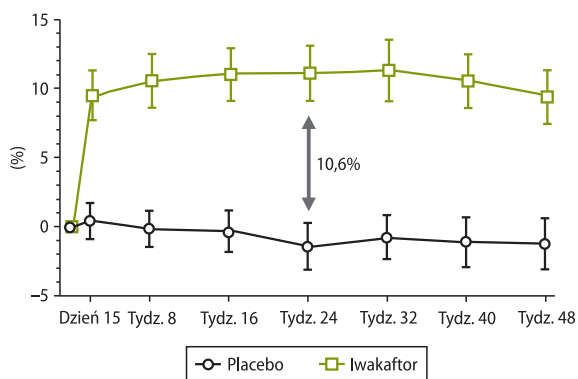
Rycina 3. Wpływ iwakaftoru na usprawnienie funkcjonowania płuc (na podstawie: Sawicki i wsp. Am. J. Resp. Crit. Care 2015; 192: 839)

5. WYKŁAD PROFESORA PAVLA DREVINKA

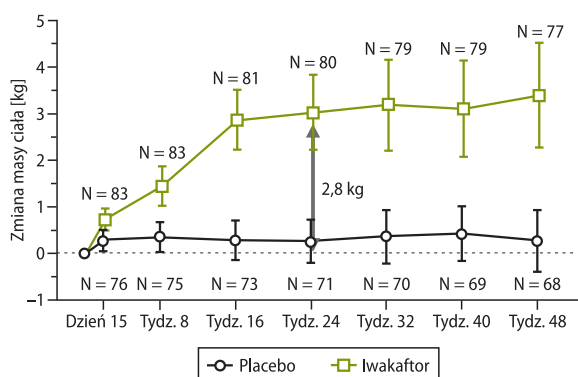
Profesor Drevinek w swoim wykładzie przedstawił nie tylko wyniki badań nad iwakaftorem, w których aktywnie uczestniczył, ale także podzielił się swoimi praktycznymi doświadczeniami klinicznymi ze stosowania tego leku w Czechach.

Na początku wykładu zaprezentował historię jednego ze swoich pacjentów, 27-letniego mężczyzny mieszkającego w Czechach, z typowym obrazem klinicznym mukowiscydozy, niewydolnością trzustki, cukrzycą, stwierdzoną kolonizacją *Pseudomonas aureginosa*, ze zdiagnozowanymi mutacjami genu *CFTR* 508del, G551D. Chory ten rozpoczął terapię iwakaftorem około 5 lat temu. Praktycznie natychmiast zaobserwowano gwałtowną poprawę FEV₁ o ponad 20% oraz gwałtowną poprawę obrazu klinicznego. Stwierdzono też spadek stężenia jonów chlorkowych poniżej poziomu diagnostycznego dla mukowiscydozy. Poprawa ta utrzymuje się na praktycznie stałym poziomie, a pacjent ten obecnie uczestniczy w biegach maratońskich.

Oczywiście owa zaobserwowana skuteczność kliniczna iwakaftoru wiązała się z występowaniem mutacji G551D. Skuteczność działania iwakaftoru w tej mutacji wykazano w wielu badaniach klinicznych, z których chyba najistotniejszym było badanie opublikowane pod akrononimem STRIVE w 2011 roku w „New England Journal of Medicine”,



Rycina 4. Wpływ iwakaftoru na FEV₁ (na podstawie: Ramsey i wsp. N. Engl. J. Med. 2011; 365: 1663–1672)

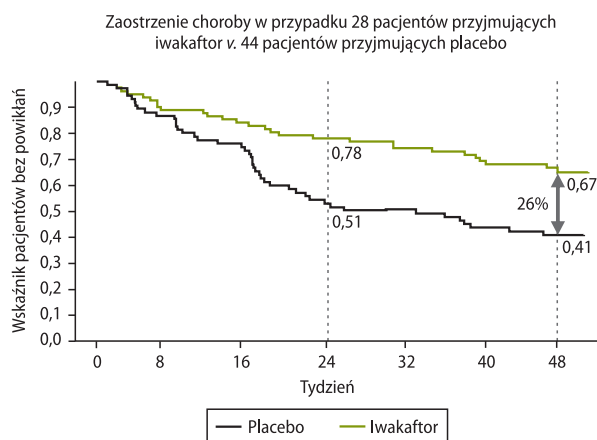


Rycina 5. Wpływ iwakaftoru na przyrost masy ciała (na podstawie: Ramsey i wsp. N. Engl. J. Med. 2011; 365: 1663–1672)

prowadzone wśród ponad 150 pacjentów, przez 48 tygodni, w grupie dorosłych i nastolatków powyżej 12. roku życia z mutacją *G551D* na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*.

W badaniu tym zaobserwowano poprawę FEV₁ o ponad 10%, przy czym wystąpiła ona gwałtownie w pierwszych dwóch tygodniach leczenia i została utrzymana przez kolejnych 46 tygodni obserwacji. Bardzo istotny jest fakt, że poprawę tę uzyskano dodatkowo do stosowanego poprzednio i kontynuowanego w czasie badania standardowego leczenia objawowego (*best standard treatment*) (ryc. 4).

Kolejnym bardzo interesującym obserwowanym parametrem była masa ciała pacjentów; zaobserwowany w 24 tygodniu przybór o 2,8 kg został utrzymany do końca obserwacji (ryc. 5).



Rycina 6. Okres pierwszego zaostrzenia choroby (na podstawie: Ramsey i wsp. N. Engl. J. Med. 2011; 365: 1663–1672)

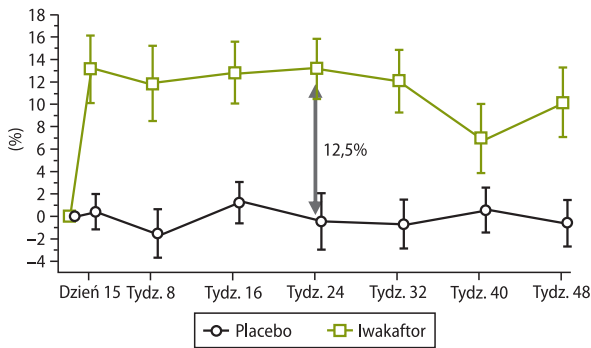
Trzecim parametrem, bezpośrednio związanym z przeżywalnością pacjentów oraz przebiegiem choroby, było zmniejszenie częstości występowania jej zaostrzeń o 26% (ryc. 6). Oznacza to, że o ile 60% pacjentów przyjmujących placebo doświadczyło zaostrzenia płucnego w ciągu 48 tygodni obserwacji, o tyle sytuacja taka miała miejsce tylko u 1/3 pacjentów przyjmujących iwakaftor. Normalizacji uległo też stężenie chlorków w pocie.

Częstość występowania działań niepożądanych była porównywalna w obu badanych grupach (placebo v. iwakaftor) z nieco wyższą częstością cięższych objawów w grupie otrzymującej placebo oraz łżejszych objawów w grupie przyjmującej iwakaftor.

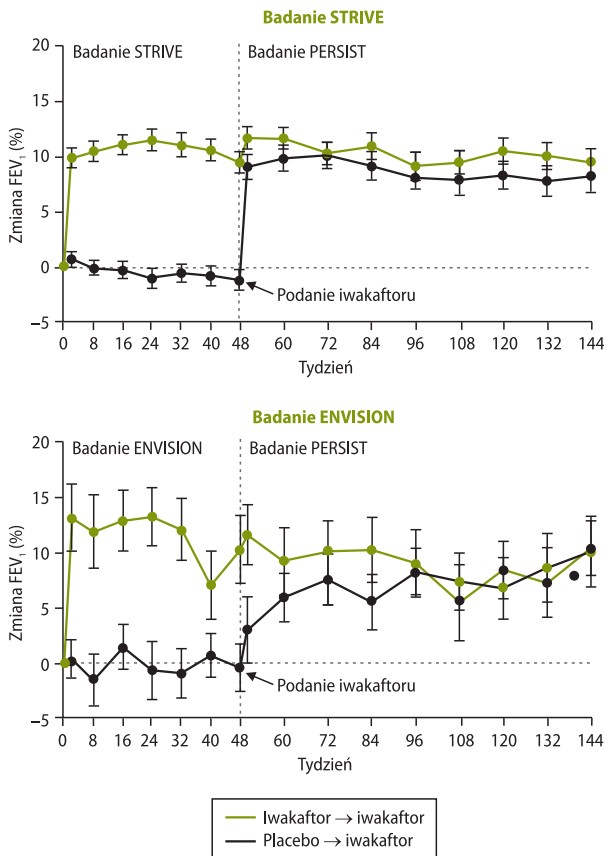
Wkrótce po badaniu STRIVE przeprowadzono podobne w grupie dzieci w wieku 6–11 lat (ENVISION).

Wyniki były podobne do obserwowanych w badaniu STRIVE, interesujący jest jednak fakt, że dzieci kwalifikowane do badania STRIVE miały minimalne wyjściowe poziomy FEV₁ określone na wysokości 85% normy, o wiele wyżej niż to miało miejsce w wyżej wspomnianym badaniu ENVISION (62%) (ryc. 7). Obserwowana poprawa wystąpiła zatem niezależnie od faktu, że stan wyjściowy dzieci był znacznie lepszy niż obserwowany w grupie dorosłych.

Oceniono także długotrwały efekt leczenia iwakaftorem. Wszystkich pacjentów z badań ENVI-



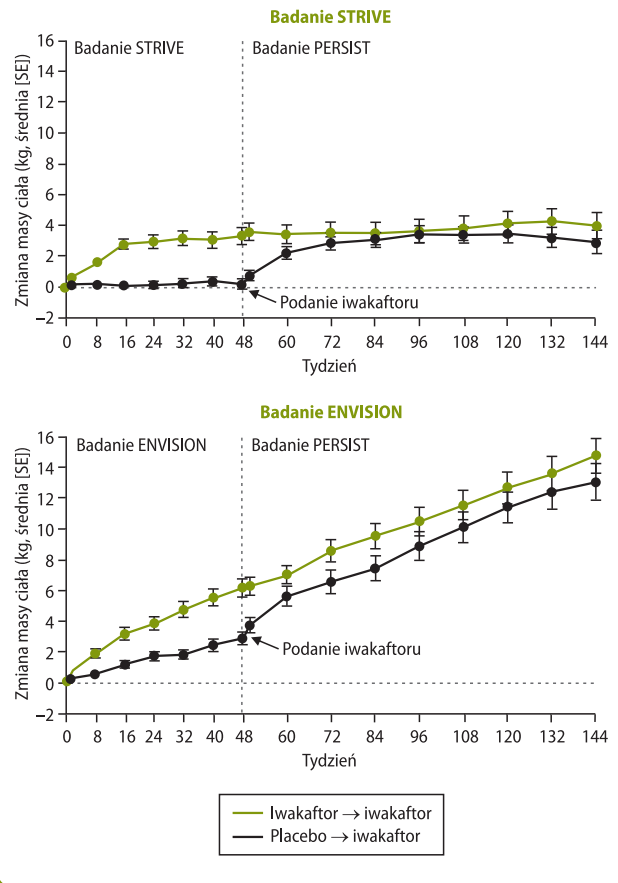
Rycina 7. Wpływ iwakaftoru na FEV₁ (na podstawie: Davies i wsp. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187: 1222)



Rycina 8. Wpływ iwakaftoru na FEV₁ (na podstawie: McKone i wsp. *Lancet Respir Med.* 2014; 2: 905)

SION i STRIVE zakwalifikowano do trwającej 96 tygodni otwartej próby klinicznej (PERSIST).

U pacjentów, którzy poprzednio przyjmowali placebo, zaobserwowano gwałtowną poprawę, analogiczną do wcześniej odnotowanej w gru-



Rycina 9. Wpływ iwakaftoru na masę ciała — dzieci w wieku 6–11 lat (na podstawie: McKone i wsp. *Lancet Respir Med.* 2014; 2: 907)

pie przyjmującej iwakaftor, co potwierdziło raz jeszcze, że obserwowane efekty są rzeczywiście wywołane systemowym działaniem leku (ryc. 8).

Bardzo istotne jest też przyjrzenie się wynikom dotyczącym przyrostu masy ciała. Od momentu rozpoczęcia przyjmowania iwakaftoru zaobserwowano poprawę u dzieci uprzednio przyjmujących placebo, jednak różnica spowodowana opóźnieniem rozpoczęcia leczenia iwakaftorem nigdy nie została w pełni zniwelowana (ryc. 9). Na podstawie tych wyników można wyciągnąć wniosek, że leczenie iwakaftorem należy rozpoczynać tak szybko, jak to tylko możliwe.

Na podstawie tych badań iwakaftor został zarejestrowany do stosowania przez *Food and Drug Administration* (FDA) i *European Medicines Agency* (EMA) w 2012 roku.

Jak przedstawiła to Pani Profesor Sermet, iwakaftor otwiera istniejące kanały CFTR, zatem dla

jego działania niezbędne jest istnienie tych kanałów. Iwakaftor jest więc obecnie dopuszczony do stosowania u pacjentów od 2. roku życia z jedną z mutacji „bramkujących” klasy III (*G551D*, *G1244E*, *G1349E*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R*) na co najmniej jednym allelu genu białka CFTR. Iwakaftor jest także zarejestrowany do stosowania u pacjentów powyżej 18. roku życia z mutacją klasy IV, *R117H*.

By obraz był pełny, należy dodać, że iwakaftor jest także efektywny w leczeniu mutacji klasy II, ale tylko w skojarzeniu z lumakaftorem.

Częstość występowania mutacji *G551D* (klasa III) wynosi 2–4% całej populacji chorych cierpiących na mukowiscydozę, ich rozkład różni się jednak znacznie pomiędzy poszczególnymi krajami. W Czechach około 20 pacjentów kwalifikuje się do leczenia iwakaftorem. Choć do tej pory proces refundacji w Czechach nie jest jeszcze zakończony, to 15 z nich jest aktualnie leczonych iwakaftorem.

Profesor Drevinek podzielił się też swoimi osobistymi doświadczeniami dotyczącymi leczenia

iwakaftorem, wskazując na długotrwałe utrzymywanie się efektu działania tego leku. Przekazał także pozdrowienia od przedstawianego na wstępie pacjenta, cytując jego wypowiedź określającą mukowiscydozę jako „zły sen swojego dzieciństwa”.

Profesor Drevinek zwrócił także uwagę na fakt, że iwakaftor jest obecnie wskazany jako przeznaczony do standardowego leczenia w standardach leczenia mukowiscydozy ECFS. Oczywiście stosowanie iwakaftoru musi być także rozważone z perspektywy efektywności kosztowej leczenia.

Nie ulega jednak wątpliwości, że leczenie przy czynowe mukowiscydozy nie jest już iluzją, a iwakaftor to wysoce skuteczny lek w terapii tej choroby.

23 września 2016 roku, godz. 9.30
SZPZOZ im. Dzieci Warszawy
przy ul. Konopnickiej 65
(sala wykładowa) Dziekanów Leśny

Copyright© 2017 VIA MEDICA



VM Media Sp. z o.o. VM Group Sp.k., ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk
tel.: (58) 320 94 94 <> faks: (58) 320 94 60 <> e-mail: viamedica@viamedica.pl <> www.viamedica.pl

ISBN 978–83–65672–97–1

Gdańsk 2017