

KİSTİK FİBROZİSTE MUKOLİTİK TEDAVİ

ÖNEMLİ NOKTALAR

- 6 yaş ve üzerinde olan, asemptomatik veya hafif hastalığı olan KF hastalarında dornaz alfanın uzun süreli kullanımı önerilir.
- 6 yaş ve üzerindeki orta ve ağır akciğer hastalığı olan KF hastalarında, solunum fonksiyonlarının düzeltilmesi ve alevlenmelerin önlenmesi için dornaz alfanın kronik kullanımı önerilir.
- Dornaz alfanın, balgam viskozitesini azalttığı, hatta erken dönemde başlanmasının, hastaların beslenme durumlarını düzelterek solunum fonksiyonlarını düzelttiği ve akut pulmoner alevlenme sayılarını azalttığı için, hafif, orta ve ağır akciğer hastalığı olan KF hastalarında kullanılması önerilir.
- Dornaz alfa tedavisi ile FEV₁'de hızlı düzelmelerin yanı sıra solunum fonksiyonlarında kötüleşme hızının azaldığı gösterilmiştir.
- Öncesinde bronkodilatör verilerek HS inhalasyon tedavisi, KF hastalarında ucuz, etkili ve güvenli bir tedavi yöntemidir.
- Kullanımı solunum fonksiyonlarında orta dereceli bir etki ve akut alevlenmelerde azalma ortaya çıkartmaktadır. %7'lik HS tedavisinin, %3'lük HS'e göre daha az yan etkisi olduğu ve daha etkili olduğu bilinmektedir, ancak piyasada bu formu bulunmamaktadır.
- Ağır akciğer hastalığı olan hastalarda, bronkopazm riski ve ağır hastalıkta etkisiz olduğu gösterildiği için çok dikkatli kullanılmalıdır.

Kistik fibroziste (KF) kistik fibrozis transmembran regülatör (KFTR) proteininin işlev bozukluğu nedeniyle solunum yollarında perisilyer yüzey sıvısı miktarında azalma ve elektrolit içeriğinde değişiklikler görülür. Elektrolit transportundaki bozukluklar solunum yolları mukusunun sıvı içeriğinin azalmasına ve viskozitesinin artmasına neden olur. Buna bağlı olarak solunum yolları enfeksiyon ve enflamasyona açık hale gelir. Nötrofillerin bu bölgede toplanması ve parçalanması sonrasında deoksiribonükleik asit (DNA) ve filamantöz aktin (F-aktin) düzeyinde artış meydana gelir. DNA ve F-aktin solunum yollarında kopolimerize olarak balgamın sert bir yapıya sahip olmasına neden olurlar [1]. Ayrıca balgam içeriğinin artmış lipid ve immünglobulin M düzeyleri mukosilyer klirensi azaltır. Tüm bu değişikliklerin etkisiyle mukus yapışkanlığı artarak

solunum yollarında birikmeye başlar. Enfeksiyon ve enflamasyon döngüsüne bağlı olarak solunum yolları harabiyeti ve bronşektazi meydana gelir [2].

KF hastalarının balgam yapısı, diğer kronik supuratif akciğer hastalıklarının balgamından daha farklıdır; çünkü KF hastalarının balgamlarında özellikle DNA ve F-aktin bol miktarda bulunur, münis içerikleri daha azdır. Bu nedenle, münis yapısını bozmayı hedef alan maddeler KF akciğer hastalığının tedavisinde etkili olmayabilir [1]. KF'te etkinliği kanıtlanmış iki tür mukolitik vardır; bunlar dornaz alfa ve hipertonic salindir. N-asetilsistein, gelsolin, timozin beta4, mannitol gibi diğer mukolitik ajanların, KF'te etkili olduklarına dair veri olmadığı için kullanımları önerilmemektedir [3-5].

DORNAZ ALFA (REKOMBİNAN İNSAN DNaz)

Dornaz alfa (Rekombinan insan DNaz), human DNaz I enziminin rekombinant formudur, bu nedenle "rekombinant human DNAz" (rhDNaz) olarak da adlandırılır. Bu ilaç, KF hastalarının mukusundaki nekroza uğramış nötrofillerden açığa çıkan çok miktardaki serbest DNA'yı yıkamak ve böylece solunum yolu sekresyonlarının viskoelastisitesini azaltmak, mukusun klirensini artırmak ve solunum yolu enfeksiyonlarının sıklık ve şiddetini azaltmak yoluyla akciğer fonksiyonlarını korumak ya da iyileştirmek amacıyla geliştirilmiştir [4].

Kullanım şekli ve dozu

Dornaz alfa, aerosol şeklinde olup 2.5 ml içinde 2.5 mg etken madde bulunan berrak, renksiz bir solusyondur. Buzdolabında saklanmalı ve ışıktan korunmalıdır. Günlük dozu 2.5 mg'dır ve sadece özel jet nebulizatörlerle kullanılmalıdır (Örneğin, Hudson T Updraft II® veya Marquest Acorn II® nebulizatörü ve Pulmo-Aide® kompresör; Pari LC Jet Plus® nebulizatör ve Pari inhaler boy® kompresör; eFlow® ve I-Neb®, vb) [6]. Ultrasonik nebulizatörler frajil enzimleri yıkabileceği ve dolayısıyla ilacın etkinliğini azaltabileceği için kullanılmamalıdır [4].

Dornaz alfanın günde bir kez, tercihen öğleden sonra ve fizyoterapiden bir saat önce uygulanması önerilir [7]. Ancak yapılan bir çalışmada dornaz alfanın fizyoterapiden önce veya sonra uygulanması arasında akciğer fonksiyonları üzerindeki etkinliği açısından bir fark bulunmamıştır [8]. Yine çocuklarda yapılan başka bir çalış-

mada gece yatmadan önce ve sabah kalktıktan sonra dornaz alfa uygulanması arasında gece öksürüğü miktarında ve oksijen saturasyonu düzeyi açısından değişiklik olmadığı gösterilmiştir [9]. Diğer bir araştırmada dornaz alfanın hergün kullanılmasıyla gūnaşırı kullanılması arasında etki açısından fark bulunamamıştır [10].

Yan etkiler

Sık görülen yan etkiler ses kısıklığı, farenjit, larenjit, döküntü, göğüs ağrısı ve konjonktivitir. Daha nadiren öksürükte artış, dispne, pnömotoraks, hemoptizi, rinit ve sinüzit, flu sendromu, hipoksi ve kilo kaybı bildirilmiştir. Çalışmalarda allerjik cevap ya da anti DNaz antikorları oluşumu gösterilmemiştir [4].

Hafif hastalıkta dornaz alfa

Dornaz alfanın hafif akciğer hastalığında (FEV₁ %70-89) etkili olduğu ve hastaların solunum fonksiyonlarında orta derecede bir düzelme yaptığı gösterilmiştir. Quan ve arkadaşları [11], plasebo kontrollü olarak yaptıkları çalışmada, hafif hastalığı olan ve yaşları 6-10 yaşları arasında olan 239 KF hastasına 96 hafta boyunca dornaz alfa verdiklerinde, FEV₁'de %3.2 artış olduğunu ve pulmoner alevlenmelerde %34 azalma olduğunu göstermişlerdir.

Sonuç olarak, 6 yaş ve üzerinde olan, asemptomatik veya hafif hastalığı olan KF hastalarında dornaz alfanın uzun süreli kullanımı önerilir [12].

Orta ve ağır hastalıkta dornaz alfa

Dornaz alfanın ağır akciğer hastalığı olan (FEV₁ < %40) KF hastalarında etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Orta (FEV₁ %40-69) ve ağır hastalıkta dornaz alfa kullanımı ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Bunların 5 tanesi ilacın 12-96 hafta gibi uzun süreli etkilerini incelemiştir [13-15]. Kısa süreli kullanımda hastaların FEV₁'lerinde belirgin düzelme olduğu görülmüştür. Plasebo ile karşılaştırıldığında, dornaz alfa ile 6-14 gün süren tedavi ile FEV₁ %11.2-15.4 oranında artmıştır [16-19]. Uzun süreli tedavi ile de solunum fonksiyonlarında düzelme gösterilmiştir; plasebo kontrollü olarak yapılan bir çalışmada 24 haftalık tedavi sonunda %FEV₁'de %5.8 [14], diğer bir çalışmada ise 12 haftalık tedavi ile FEV₁'de %7.3 artış görülmüştür [15]. Ağır akciğer hastalığı olan 320 hastada 12 haftalık dornaz alfa tedavisi ile FEV₁'de %7.3 oranında iyileşme görülmüştür.

Dornaz alfanın pulmoner alevlenmeler üzerine etkisine bakıldığında, bir çalışmada dornaz alfa ile tedavi edilen grupta plaseboya göre daha az hastaneye yattıkları ve daha az gün antibiyotik ihtiyaçları olduğu gösterilmiştir [14].

Yapılan Cochrane çalışmasında, KF'te iki yıla kadar dornaz alfa kullanımının FEV₁'i belirgin şekilde düzelttiği ve pulmoner alevlenme riskini azalttığı görülmüştür [20].

Sonuçta, 6 yaş ve üzerindeki orta ve ağır akciğer hastalığı olan KF hastalarında, solunum fonksiyonlarının düzeltilmesi ve alevlenmelerin önlenmesi için dornaz alfanın kronik kullanımı önerilir [12].

Literatürde bazı hastaların dornaz alfadan fayda görmedikleri bildirilmiştir [21-23]. Yapılan bir *in vitro* çalışmada [24], dornaz alfaya cevap vermeyen bir grup hastada cevap verenlere göre balgamlarında daha düşük miktarda magnezyum içerdikleri ve balgama magnezyum eklendikten sonra balgamlarının dornaz alfa ile balgam viskozitesinin azaldığı gösterilmiştir. Bu nedenle bu çalışmanın sonucunda dornaz alfanın etkisiz olduğu düşünülen hastalarda magnezyum verilmesinin faydalı olabileceği öne sürülmüştür.

Dornaz alfanın 5 yaş altındaki çocuklarda ve hatta, çok küçük bebeklerde bile kullanımının güvenli ve iyi tolere edildiği ve bu nedenle bir yaş sınırı olmadığını ileri süren çalışmalar vardır [25-28]. Yapılan bir çalışmada yaşları 3 ay ile 10 yaş arasında değişen KF hastalarına 2 hafta boyunca dornaz alfa verildiğinde, küçük bebeklerde de aynı büyük çocuklarda olduğu gibi ilacın etkili bir şekilde alt solunum yollarına ulaştığı ve güvenli olduğu gösterilmiştir [27].

Son zamanlarda, dornaz alfanın alt solunum yollarında inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir [29]. Bunun nedeni bilinmemektedir. Dornaz alfanın direkt bir antiinflamatuar etkisi yoktur, ancak mukusun ekspektorasyonunu hızlandırdığı ve böylece nötrofillerin ve nötrofillerden açığa çıkan DNA'nın klirensini artırabileceği bilinmektedir. Bir çalışmada dornaz alfanın BAL sıvısında DNA yükünü azalttığı ve bunun da alt solunum yollarındaki sekresyonların klirensini artırmada pozitif bir etkisi olabileceği gösterilmiştir [30].

Balgamdaki DNA'nın çok belirgin visköz bir polianyon olduğu için tobramisin gibi aminoglikozid antibiyotiklerin etkinliğini azalttığı bilinmektedir. Dornaz alfanın bir diğer faydası da, DNA miktarını azaltarak aminoglikozid antibiyotiklerin etkinliğini artırmasıdır [4].

Yapılan bir kohort çalışmasında, KF hastalarına 9 yaştan önce dornaz alfa kullanımının başlanmasının solunum fonksiyonlarının ve beslenme durumlarının düzelmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [31].

Sonuç olarak, dornaz alfanın, balgam viskozitesini azalttığı, hatta erken dönemde başlanmasının, hastaların beslenme durumlarını düzelterek solunum fonksiyonlarını düzelttiği ve akut pulmoner alevlenme sayılarını azalttığı için, hafif, orta ve ağır akciğer hastalığı olan KF hastalarında kullanılması önerilir [28, 31]. Dornaz alfa tedavisi ile FEV₁'de hızlı düzelmenin yanısıra solunum fonksiyonlarında kötüleşme hızının azaldığı gösterilmiştir [32].

HİPERTONİK SALİN

Hipertonik salin (HS), solunum yolu yüzey sıvının hidrasyonunu artırarak mukosilier klirensi artırması amacıyla geliştirilmiştir. Sadece balgam indüksiyonu için %3'lük [5], fizyoterapiye yardımcı olarak ise %6-7'lik salin kullanılır. Günde 2 kez 4-5 ml/doz kullanılır [12]. Uygulandıktan sonra fizyoterapi yapılmalıdır. Bronkokonstrüksiyona yol açabileceği için, birçok merkezde, HS öncesi hastalara rutin olarak bronkodilatör verilmesi önerilmektedir [33].

İlk defa HS kullanacak hastalara, ilk doz mutlaka hastanede verilmeli, verilme öncesi ve sonrasında spirometri yapılmalıdır. FEV₁'de kabul edilebilir geçici düşüş genellikle %15 olarak kabul edilmektedir [33].

HS ile yapılan tüm çalışmalara bakıldığında, HS'in, özellikle tedavi öncesi bronkodilatör kullanıldığında, genellikle iyi tolere edildiği, en sık görülen yan etkinin öksürük ya da bronkospazm olduğu ve bunun da çok az hastada klinik olarak önemli olduğu görülmektedir [12].

Cochrane derlemesinde, kısa süreli klinik çalışmalarda, nebulize HS tedavisinin, kontrollere göre, mukosilyer klirensi artırdığı ve solunum fonksiyonlarında düzelme meydana geldiği belirtilmiştir. Ancak, dornaz alfa ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, 3 aylık tedavi sonrası, solunum fonksiyonlarını düzeltmede, HS dornaz alfaya göre daha az etkili bulunmuştur [34].

ABD KF Derneği, 6 yaş ve üzeri KF hastalarında, orta dereceli etkileri nedeniyle, solunum fonksiyonlarını düzeltmek ve ekzaserbasyonları azaltmak için HS'in kronik kullanımını önermektedir.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, 4-7 yaşındaki KF hastalarına ve 4 ay-3 yaş arasındaki KF hastalarına %3'lük ve %7'lik HS verildiğinde, bu tedavinin küçük çocuklarda da güvenli olduğu ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir [35].

Sonuç olarak, öncesinde bronkodilatör verilerek HS inhalasyon tedavisi, KF hastalarında ucuz, etkili ve güvenli bir tedavi yöntemidir. Kullanımı solunum fonksiyonlarında orta dereceli bir etki ve akut alevlenmelerde azalma ortaya çıkartmaktadır. %7'lik HS tedavisinin, %3'lük HS'e göre daha az yan etkisi olduğu ve daha etkili olduğu bilinmektedir, ancak piyasada bu formu bulunmamaktadır. Ağır akciğer hastalığı olan hastalarda, bronkospazm riski ve ağır hastalıkta etkisiz olduğu gösterildiği için çok dikkatli kullanılmalıdır [36].

Diğer mukolitikler

N-asetilsistein: Müsin monomerlerini bağlayan disülfid bağlarını depolimerize ederek mukusun viskozitesi ve elastisitesi azalır. Uzun süreden beri kullanımda olmasına ve in vitro mukolitik aktivitesine rağmen oral veya inhale N-asetilsisteinin, KF'de etkili olduğuna dair veri olmadığı için kullanımı önerilmemektedir [3].

Gelsolin ve timozin beta 4: Balgaminin F-aktin yapısını bozarak viskozitesini azaltırlar [1]. *In vitro* çalışmalarda tek başlarına veya dornaz alfa ile birlikte kullanıldıklarında etkili oldukları gösterilmekle birlikte henüz yeterli *in vitro* çalışma mevcut değildir [4].

Mannitol: Inhale mannitol de ekspektoran bir maddedir ve KF hastalarının tedavisinde etkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcut olmakla beraber henüz tedavide yerleşmiş değildir [5].

KAYNAKLAR

1. Duncan FG. Mucoactive Agents for Airway Mucus Hypersecretory Diseases. *Respir Care* 2007; 52: 1176-93.
2. Wallis C. Mucolytic therapy in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 2001; 94: 17-24.

3. Duijvestijn YC, Brand PL. Systematic review of N-acetylcysteine in cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 1999; 88: 38-41.
4. Henke MO, Ratjen F. Mucolytics in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2007; 8: 24-9.
5. Minasian CC, Wallis C, Bush A. Mannitol as a mucolytic in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 2007; 100: 53-6.
6. Fiel SB, Fuchs HJ, Johnson C, et al. Comparison of three jet nebulizer aerosol delivery systems used to administer recombinant human DNase I to patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme rhDNase Study Group. *Chest* 1995; 108: 153-6.
7. Clinical guidelines: Care of children with cystic fibrosis. Published by Royal Brompton & Harefield NHS Trust, 2007.
8. Fitzgerald DA, Hilton J, Jepson B, Smith L. A crossover, randomized, controlled trial of dornase alfa before versus after physiotherapy in cystic fibrosis. *Pediatrics* 2005; 116: e549-54.
9. van der Giessen L. Does the timing of inhaled dornase alfa matter? *J Cyst Fibros.* 200; 1: S6-9.
10. Suri R, Metcalfe C, Lees B, et al. Comparison of hypertonic saline and alternate-day or daily recombinant human deoxyribonuclease in children with cystic fibrosis: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 1316-21.
11. Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr* 2001; 139: 813-20.
12. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 2007; 176: 957-69.
13. Cimmino M, Nardone M, Cavaliere M, et al. Dornase alfa as postoperative therapy in cystic fibrosis sinonasal disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131: 1097-101.
14. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, et al; Pulmozyme Study Group. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1994; 331: 637-42.
15. McCoy K, Hamilton S, Johnson C. Effects of 12-week administration of dornase alfa in patients with advanced cystic fibrosis lung disease. *Chest* 1996; 110: 889-95.
16. Laube BL, Auci RM, Shields DE, et al. Effect of rhDNase on airflow obstruction and mucociliary clearance in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 752-60.
17. Ramsey BW, Astley SJ, Aitken ML, et al. Efficacy and safety of short-term administration of aerosolised recombinant human deoxyribonuclease in patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 145-51.
18. Ranasinha C, Assoufi B, Shak S, et al. Efficacy and safety of short-term administration of aerosolised recombinant human DNase I in adults with stable stage cystic fibrosis. *Lancet* 1993; 342: 199-202.
19. Shah PL, Scott SF, Knight RA, Marriott C, Ranasinha C, Hodson ME. In vivo effects of recombinant human DNase I on sputum in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1996; 51: 119-25.
20. Jones AP, Wallis CE. Dornase alpha for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 3. Art. No.: CD001127.
21. Böllert FG, Paton JY, Marshall TG, Calvert J, Greening AP, Innes JA. Recombinant DNase in cystic fibrosis: a protocol for targeted introduction through n-of-1 trials. *Eur Respir J* 1999; 13: 107-13.
22. Christopher F, Chase D, Stein K, Milne R. rhDNase therapy for the treatment of cystic fibrosis patients with mild to moderate lung disease. *J Clin Pharm Ther* 1999; 24: 415-26.

23. Cobos N, Danés I, Gartner S, González M, Liñán S, Arnau JM. DNase use in the daily care of cystic fibrosis: who benefits from it and to what extent? Results of a cohort study of 199 patients in 13 centres. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 176-81.
24. Sanders NN, Franckx H, De Boeck K, Haustraete J, De Smedt SC, Demeester J. Role of magnesium in the failure of rhDNase therapy in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2006; 6: 962-8.
25. McKenzie SG, Chowdhury S, Strandvik B, Hodson ME. Dornase alfa is well tolerated: data from the epidemiologic registry of cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 2007; 42: 928-37.
26. Berge MT, Wiel E, Tiddens HA, Merkus PJ, Hop WC, de Jongste JC. Dnase in stable cystic fibrosis infants: a pilot study. *Journal of Cystic Fibrosis* 2003; 2: 183-8.
27. Wagener JS, Rock MJ, McCubbin MM, et al. Aerosol delivery and safety of recombinant human deoxyribonuclease in young children with cystic fibrosis: a bronchoscopic study. *Pulmozyme Pediatric Bronchoscopy Study Group. J Pediatr.* 1998; 133: 486-91.
28. Padman R, Werk LN, Ramirez-Garnica G, et al. Association between practice patterns and body mass index percentile in infants and young children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008; 7: 385-90.
29. Paul K, Rietschel E, Ballmann M, et al. Effect of dornase alpha on airway inflammation in cystic fibrosis. *Am J Respir Care Med* 2004; 169: 719-25.
30. Ratjen F, Paul K, van Koningsbruggen S, et al. DNA concentrations in BAL fluid of cystic fibrosis patients with early lung disease: influence of treatment with dornase alpha. *Pediatric Pulmonology* 2005; 39: 1-4.
31. McPhail GL, Acton JD, Fenchel MC, Amin RS, Seid M. Improvements in lung function outcomes in children with cystic fibrosis are associated with better nutrition, fewer chronic pseudomonas aeruginosa infections, and dornase alfa use. *J Pediatr* 2008; 153: 752-7.
32. Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ, Silva SJ, Morgan WJ. Pulmozyme (dornase alfa) use is associated with a slower rate of lung function decline in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006;29(suppl):337.
33. Elkins MR, Bye PTP. Inhaled hypertonic saline as a therapy for cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12: 445-52.
34. Wark PAB, McDonald V, Jones AP. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD001506.
35. Dellon EP, Donaldson SH, Johnson R, Davis SD. Safety and tolerability of Inhaled Hypertonic Saline in Young Children With Cystic Fibrosis *Pediatric Pulmonology* 2008; 43: 1100-6.
36. Taylor LM, Kuhn RJ. Hypertonic Saline Treatment of Cystic Fibrosis. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 481-4.