

Tab. 4. Indikace CFTR modulátorů dle mutací a věku pacienta

Léčivý přípravek (účinná látka)	indikace dle SPC a EMA	věk zahájení léčby	dostupné v ČR
Kalydeco (ivakaftor)	zjištěna 1 z uvedených mutací: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R, R117H	4 měsíce	2013
Orkambi (lumakaftor/ivakaftor)	homozygot mutace F508del: F508del/F508del	1 rok	12/2019
Symkevi + Kalydeco (tezakaftor/ivakaftor)	homozygot mutace F508del nebo heterozygot F508del / a 1 z uvedených mutací: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A>G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G>A, 3272- 26A>G, 3849+10kbC>T	6 let	12/2019
Kaftrio + Kalydeco (tezakaftor/elexakaftor /ivakaftor)	přítomnost alespoň 1 mutace F508del (tedy všichni homo a heterozygoti pro F508del)	2 roky	7/2021

Tab. 5. Efekt léčby přípravky Kaftrio + Kalydeco (tezakaftor/elexakaftor/ivakaftor)

výsledky klinických hodnocení	obnovení funkčního CFTR kanálu, subjektivní vnímání pacienta
	pokles až vymizení zahlenění výrazný ústup až vymizení kašle
vzestup FEV1 (průměrné zlepšení absolutní změny po 24 týdnech) ↑ o 14,3 %	ústup námahové dušnosti zvýšená tolerance námahy
snížení četnosti plicních exacerbací ↓ o 63 %	snížení počtu dnů na ATB terapii prodloužení doby do 1. infekční exacerbace redukce počtu hospitalizací
pokles koncentrace chloridů v potu ↓ o 41,8 mmol/l	tričko bez bílých skvrn od potu ústup až vymizení tělesného zápachu
vzestup tělesné hmotnosti (BMI)	snažší otěhotnění
dotazník kvality života CFQ-R (průměrné zlepšení absolutní změny skóre) ↑ o 20,2 bodu	výrazné zlepšení kvality života
efekt i u pacientů s FEV ₁ < 40 % n. h.	oddálení indikace transplantace plic

Je tedy nutné zdůraznit neocenitelný význam novorozeneckého screeningu, který nám umožní stanovit diagnózu CF v době prvních 2 měsíců života dítěte, tedy většinou ještě v době před rozvinutím klinických symptomů tohoto onemocnění. Umožňuje nám tedy velmi časně zahájení léčby s cílem co nejdéle udržet toto asymptomatické období.

Léčba

Léčba CF je přísně **individualizovaná**. Je cílená dle typu mutace CFTR genu, dle přítomnosti a typu infekce dýchacích cest pro CF typickými patogeny, dle tíže bronchopulmonálního onemocnění a přítomných komplikací, dle přítomných gastrointestinálních projevů a komplikací a v neposlední řadě i dle stavu

nutrice. Léčbu CF můžeme rozdělit i na léčbu symptomatickou a léčbu modifikující chorobu (resp. léčbu modifikující CFTR protein).

Cílenou **modulátorovou terapií**, tedy **léčbu cílenou dle typu mutace CFTR genu**, podáváme v případě záchytu CFTR mutace k této léčbě indikované (Tab. 4). Nejedná se přímo o kauzální léčbu (tou by byla léčba opravující mutace CFTR genu), ale o **léčbu modifikující chorobu**, tedy léčbu snažící se napravit defektní CFTR protein. Modulátory CFTR proteinu (CFTRm) dle jejich efektu dělíme na potenciátory a korektory. **Potenciátor** defektního CFTR proteinu zvyšuje kapacitu CFTR kanálu pro transport chloridových iontů, zvyšuje tedy pravděpodobnost otevření CFTR kanálu na membránách buněk. Je účinný pro

mutace třídy III a IV (Tab. 1). V současnosti je v praxi běžně dostupná účinná látka ivakaftor. **Korektor** chrání CFTR protein při nitro-buněčném transportu a zpracování, zvyšuje tak množství funkčního proteinu na buněčné membráně. Je indikovaný pro mutace třídy II, V a VI (Tab. 1). Aktuálně jsou v praxi běžně dostupné tyto účinné látky – lumakaftor, tezakaftor, elexakaftor. V účinném preperátu je vždy nutné kombinovat korektor s potenciátorem, potenciátor může být podáván samotný. Ze skupiny CFTRm můžeme vyčlenit ještě skupinu **vysoce účinných modulátorů** (HEMT – highly effective modulator therapy), kam řadíme monoterapii ivakaftorem a terapii kombinací elexakaftor–tezakaftor–ivakaftor (ETI). Při léčbě HEMT dosahujeme výrazně lepších klinických výsledků než při použití kombinací lumakaftor–ivakaftor a tezakaftor–ivakaftor.

V současné době máme v ČR k dispozici tyto léčivé přípravky – Kalydeco, Orkambi, Symkevi + Kalydeco a Kaftrio + Kalydeco. Pouze preparát Kaftrio má v současné době schválenou plnou úhradu léčby ze zdravotního pojištění. Všechny ostatní léčivé přípravky podléhají předchozímu schválení úhrady léčby cestou zdravotní pojišťovny a to na § 16. Jedná se o zcela inovativní léčbu, která zásadním způsobem mění kvalitu života CF nemocných, zásadně modifikuje další průběh choroby u takto léčených nemocných (Tab. 5) a má potenciál v případě včasného zahájení léčby u dosud asymptomatických CF pacientů zabránit rozvoji typické formy CF onemocnění. Vzhledem k frekvenci výskytu jednotlivých mutací CFTR genu, kdy absolutně nejčastější je mutace F508del v homozygotní nebo heterozygotní formě, je jasné, že nejčastěji indikujeme léčivý přípravek **Kaftrio** v kombinaci s preparátem Kalydeco. Léčba vede ke zlepšení plicních funkcí, zlepšení stavu výživy, vymizení kašle a minimalizaci zahlenění, dochází k poklesu až normalizaci chloridů v potu. U léčených pacientů pak sledujeme výrazné zlepšení kvality života. K normalizaci životního stylu dochází i díky poklesu výskytu infekčních exacerbací. Naší snahou je tedy zahájit léčbu CFTRm co nejdříve.

Průběh léčby CFTRm pečlivě monitorujeme. Sledujeme terapeutický efekt, kdy hodnotíme změnu respektive vzestup FEV₁ a BMI.