

Terapeutické trendy cystické fibrózy

MUDr. Veronika Skalická

Centrum cystické fibrózy

Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Cystická fibróza je nejčastějším autozomálně recesivně dědičným onemocněním kavkazské rasy. Onemocnění má charakter multi-organového postižení. Je sice nevyléčitelné, ale stále více a lépe léčitelné s postupným zlepšováním kvality a prodlužováním délky života nemocných. Prognóza velmi závisí na včasné diagnostice, multioborovém léčebném přístupu s využitím nejnovějších poznatků i hlubokých zkušeností. Komplexní léčba je zaměřena na péči o dobrou průchodnost dýchacích cest, péči o dobrý stav výživy, boj proti infekci a zánětu a soustavné vyhledávání a léčbu komplikací. Nejnovější terapeutické trendy směřují k léčbě kauzální na principu nápravy defektního proteinu zodpovědného za patologické složení sekretů exokrinních žláz.

Klíčová slova: cystická fibróza, diagnostika, standardy péče, léčba, potenciátory a korektory CFTR proteinu, ivacaftor.

Therapeutic strategies in cystic fibrosis

Cystic fibrosis (CF) is the most common autosomal recessive disease of the Caucasian population characterised by chronic multi-organ impairment. Although cystic fibrosis is still incurable condition, it has been shown that holistic approach to treatment that is based on multi-professional centre care provided by trained and experienced health professionals is necessary for optimal management and improved quality of life and survival of patients. Complex treatment focused on intensive airway clearance, good nutritional status, aggressive anti-infective and anti-inflammatory therapy and continuous search for complications is essential. New therapeutic strategies for CF focus on protein targeted treatment of impaired cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) that is responsible for exocrine secretion pathology.

Key words: cystic fibrosis, diagnosis, standards of care, treatment, CFTR potentiators and correctors, ivacaftor.

Pediatr. praxi 2014; 15(6): 340–343

Úvod

Cystická fibróza (CF), dříve také mukoviscidóza, je nejčastějším autozomálně recesivně dědičným onemocněním kavkazské populace. S výskytem (údaje založené na datech od zavedení celoplošného novorozeneckého screeningu CF v ČR od října 2009) 1:6 330 se řadí mezi vzácná onemocnění. V ČR bylo k 31. 1. 2014 registrováno celkem 584 nemocných, z nich 355 ve věku do završení 19 let (1).

Každý zhruba 27. člověk v české populaci je zdravým nosičem mutace genu pro CF. Dnes je známo více než 1 900 mutací tohoto genu. Nejčastější z nich, F508del, je přítomna na 71 % chromozomů českých nemocných s CF. V současné době je v popředí zájmu mutace G551D, tzv. „keltská“ (v ČR přítomná u 3 % nemocných); pro tyto pacienty již existuje možnost, jak onemocnění ovlivnit v jeho základní podstatě (2).

Do nedávné doby se cystická fibróza označovala za onemocnění nevyléčitelné, ale léčitelné s tím, že se zlepšujícími se diagnostickými a léčebnými možnostmi se zlepšuje kvalita života nemocných a prodlužuje se jeho délka. V současné době žije 50 % nemocných déle než 37 let (2).

Leden roku 2012, kdy lékové agentury FDA i EMA vydaly souhlas s klinickým používáním prvního vysoce inovativního léčebného přípravku ivacaftor, zakládá éru kauzální léčby CF. Tato skutečnost dává pohledu na prognózu CF zcela nové rozměry. Samozřejmě, že užitek z takové nové léčby mohou mít hlavně ti nemocní, kteří mají co

nejméně pokročilých orgánových změn. V těchto souvislostech je jistě zřejmé, jak důležitá je včasné diagnóza a komplexní léčebný přístup (3).

Podstata onemocnění

Onemocnění CF je způsobeno mutací v genu označovaném jako CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Tento gen řídí syntézu bílkoviny, zvané též CFTR, v buněčných organelách, která pak vycestuje k povrchu buňky, kde tvoří chloridový kanál na apikální membráně buněk. Gen CFTR zodpovídá za vlastní strukturu bílkoviny, ale pro optimální nastavení funkce kanálu je neméně důležité i její konečné množství na povrchu buněk a správné vycestování k povrchu buněk. Různé mutace různě ovlivňují tento proces, nicméně obecně je pak důsledkem odchylky porucha chloridového kanálu, která způsobí, že chloridy jsou nedostatečně transportovány přes buněčnou membránu a pro zachování elektroneutality je nadměrně absorbován sodík a s ním i voda. Tak se mění složení a vlastnosti sekretů, především jejich vazkost, což je příčinou většiny klinických příznaků (2).

K opravě funkce chloridového kanálu se v současné době upínají nové směry v léčbě CF.

Postižení orgánů při CF (2)

Onemocnění postihuje zejména dýchací a trávicí ústrojí, nicméně lze shrnout, že s výjimkou CNS postihuje všechny systémy.

První příznaky se u většiny nemocných dají pozorovat již v prvních měsících či rocích života. Bohužel ne vždy se jim věnuje patřičná pozornost a tak se nezdá stává, že nemocní jsou diagnostikováni pozdě, často již s velmi rozvinutými příznaky, potížemi a komplikacemi.

V dýchacích cestách při CF vede porucha transportu iontů chloridovými kanály na apikální membráně buněk v hlenových žlázách k produkci vazkého hlenu, důsledkem je porucha mukociliární clearance, obstrukce dýchacích cest hlenem, který je ideální živnou půdou pro bakterie, infekce pak vede k rozvoji zánětu, čímž se roztáhne bludný kruh destrukce plicní tkáně. Nemocní CF mohou mít plíce osídleny bakteriemi specifickými pouze pro takto nemocné (*Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*).

U 85 % nemocných je opět v důsledku poruchy transportu iontů chloridovými kanály insuficientní zevně sekretorická činnost pankreatu. Pacienti proto neprospívají, nepřibývají na váze, ačkoli většinou hodně jedí, a mívají objemné mastné stolice. Deset až 15 % novorozenců s CF se rodí s mekoniovým ileem. Některé děti trpí na prolapsy rekta. Recidivující pankreatitida je častá hlavně u nemocných se zachovalou, tedy suficientní zevně sekretorickou funkcí pankreatu.

Pot nemocných CF je výrazně slanější než pot zdravých, obsahuje až 5x více solí. Velké ztráty solí potem, zvláště v horkém počasí, při horečce, či při velké fyzické námaze mohou

vést až k těžkému rozvratu vnitřního prostředí s hyponatremií, hypochloremií s metabolickou alkalózou. Častou komplikací je diabetes mellitus vázaný na CF (CFRD). U řady nemocných se rozvíjí postižení jater v důsledku zvýšené hustoty a snížené alkality žluči, vedoucí k obstrukci žlučových cest, duktulární proliferaci, zánětu a rozvoji fokální biliární cirhózy. Častou komplikací je i osteoporóza. Kardiomyopatie může být i příčinou náhlého úmrtí. Reprodukční trakt je u 98 % mužů s CF postižen kongenitální bilaterální absencí (agenezí) vas deferens (CBAVD), což je příčinou obstruktivní azoospermie.

Diagnostika CF

Přítomnost klinických příznaků CF je indikací k provedení potního testu, diagnózu následně potvrdí molekulárně genetické vyšetření DNA nálezem dvou mutací v *CFTR* genu (2).

Od října roku 2009 se v České republice provádí celoplošný **novorozenecký screening cystické fibrózy (NSCF)** (4, 5, 6). Pomocí novorozeneckého screeningu se zachytí děti s CF do 2 měsíců věku, kdy ještě většina z nich nemá rozvinuté příznaky onemocnění. To je pro nemocné velmi příznivé, protože to umožní okamžité zahájení léčby, což velmi zlepší jejich vyhlídky. **Novorozenecký screening má ale svoje úskalí a nelze na něj stoprocentně spoléhat, proto je na CF nutno stále myslet i u těch dětí, které NSCF prošly jako negativní, a v případě, že mají jakékoliv příznaky suspektní k diagnóze CF, indikovat potní test.**

V případě nejednoznačných výsledků potního testu a molekulárně genetického vyšetření lze upřesnit diagnózu **průkazem abnormálního transepiteliálního rozdílu potenciálů** na nosní, případně rektální sliznici (2).

Léčba CF

Včasné zahájení léčby je velmi důležité. Nemyslí-li se na možnost onemocnění cystickou fibrózou u dítěte s neprospíváním či opakovanými záněty dýchacích cest, je diagnóza stanovena pozdě, často až v momentě, kdy jsou již rozvinuté závažné komplikace, nevratné změny v plicích a je postižen celkový tělesný vývoj. Naopak včasné stanovení diagnózy, bezprostřední zahájení léčby, její důsledné dodržování a pátrání po prvních příznacích případných komplikací s jejich okamžitou léčbou, dává šanci na dobrou kvalitu života a prodloužování věku života nemocných.

Moderní léčba CF se opírá o *Standardy péče o nemocné cystickou fibrózou: evropský konsensus Evropské společnosti pro CF (ECFS)* (7).

Nosné pilíře léčby jsou (2, 8)

1. péče o dobrou průchodnost dýchacích cest inhalacími a následnou fyzioterapií (dechová fyzioterapie a pohybové aktivity),
2. péče o dobrý stav výživy, tj. vysokokalorická strava a užívání trávicích enzymů v kapslích,
3. potlačení infekce a zánětu agresivní protizánětlivou antibiotickou léčbou,
4. léčba komplikací.

Péče o dobrou průchodnost dýchacích cest: inhalace a následná fyzioterapie (2, 9, 10)

Inhalace nemocní provádějí 3x denně 10–15 minut formou speciálního inhalačního dýchání pomocí výkonného inhalátoru s tvorbou částic do 5 µm a dostatečnou intenzitou mlžení. Magistraliter připravovaný roztok amiloridu ve fyziologickém roztoku působí jako blokátor reabsorpcce natria, upravuje tak porušenou funkci chloridového kanálu; jeho nevýhodou je však velmi krátkodobý účinek, naproti tomu nemá žádné vedlejší účinky a je velmi dobře tolerován. Hypertonický 3–7 % roztok NaCl poměrně vydatně ředí sputum, má i baktericidní účinky, ale některé pacienty dráždí a může vyvolat i bronchospasmus; před jeho inhalací se doporučuje použít inhalační beta-2 mimetikum. Velmi účinná v případě hnisavého sputa je rekombinantní lidská DNAza – dornáza alfa, která se v léčbě CF používá od 90. let 20. století a která v purulentním hleny CF štěpí DNA uvolněnou z rozpadlých polymorfonukleárů a tím zkapalňuje sputum; užívá se nejčastěji 1x denně, k polední nebo časně odpolední inhalaci; u mohutně zahleněných nemocných 2x denně. Mukolytika ambroxol, mesnum, acetylcystein nejsou vhodná k dlouhodobému užití. V případě kolonizace dýchacích cest *Pseudomonas aeruginosa* je součástí léčby inhalační aplikace antibiotika tobramycin, případně roztok colistinu. V případě zvýšené bronchiální reaktivity se léčba doplňuje inhalací bronchodilatancií, nejčastěji v kombinaci s inhalačními kortikosteroidy.

Následná dechová fyzioterapie má za cíl vyčistit dýchací cesty od naředeného hleny. Po inhalaci roztoku amiloridu nebo hypertonické soli následuje dechová fyzioterapie bezprostředně, po inhalaci rhDNAzy se doporučuje důkladné cvičení za 1–2 hodiny, po které DNA zapůsobí. Pokud je indikována inhalace antibiotika (tobramycinu nebo colistinu), provádí se až na závěr, do odhleněných dýchacích cest.

Kojenci většinou inhalují a cvičí v náručí jednoho z rodičů. Formou kontaktního dýchání provádějí respirační handling. Dalším cvičebním

postupem je reflexní stimulace pohybových dovedností dítěte z reflexně aktivních zón těla, určená k celkovému zlepšení fyziologických přirozených pohybů těla a jeho motorických projevů. U starších nemocných, kteří již mohou aktivně spolupracovat, se pak používají další techniky, jako autogenní drenáž, aktivní cyklus dechových technik, kontrolované dýchání, cvičení na zvýšení pružnosti hrudníku, technika silového výdechu a huffing, které na sebe plynule navazují. Pro systém dýchání na principu výdechu proti korigovanému odporu, při němž stoupá intrabronchiální tlak, slouží PEP maska. Další pomůcka, zvaná Flutter, vytváří oscilující pozitivní výdechový tlak, který vyvolává v dýchacích cestách opakované jemné intrabronchiální vibrace. Kombinace Flutteru s inhalací je terapeuticky a časově velmi efektivní. Flutter je také možno kombinovat s autogenní drenáží a huffingem. Dalšími často používanými pomůckami a dechovými trenažery, vhodnými pro menší děti, jsou Acapella, Thera PEP a CliniFlo.

Péče o dobrý stav výživy (11, 12)

Je známo, že při udržení dobrého stavu výživy se lépe udrží i dobrá funkce plic. Naopak zhoršení stavu výživy vede prudce i ke zhoršení funkce plic. Při následném zlepšení stavu výživy se dýchání bohužel již většinou nevrací do původních hodnot.

Nemocní CF s insuficiencí zevně sekretní funkce pankreatu musí užívat před každým jídlem substituci pankreatických enzymů ve formě acidorezistentních minimikropelet v želatinových kapslích v dávce 10 000 j. lipázy/kg/den. Kojencům se minimikropelety podávají vyspané na lžičku s malým množstvím mléka nebo kaše na začátku jídla, případně jejich část v polovině jídla a nesmějí se drtit, aby nedošlo k porušení jejich acidorezistentního povrchu.

Strava musí být vysokokalorická, na 130–150% doporučených denních dávek pro běžnou populaci, protože je i přes substituci pankreatickými enzymy nutné počítat s nedostatečnou resorbí i zvýšeným výdejem energie při práci dýchacích svalů a expektoraci. Zastoupeny musí být všechny živiny, v přiměřeném množství i vláknina. V energetickém příjmu mají 35–45 % hradit tuky, vysokokalorická a na tuky bohatá strava pro nemocné s CF by měla zohledňovat i význam omezení prozánětlivých derivátů, tedy snažit se snížit konzumaci omega-6 mastných kyselin neboli částečně hydrogenovaných mastných kyselin a navýšit přísun omega-3 mastných kyselin. Nutná je suplementace vitaminů rozpustných v tucích, suplementace NaCl. Vhodná jsou probiotika, zvláště při léčbě antibiotiky.

Velká část nemocných využívá doplňkovou enterální výživu formou upíjení (sippingu) ve for-

mě nutričních nápojů, případně enterální výživu podávanou přímo do žaludku cestou perkutánní endoskopické gastrostomie (PEG). V případě nutnosti intenzivní nutriční intervence je nutno podávat i výživu nitrožilně formou all-in-one vaků.

Agresivní antibiotická a protizánětlivá léčba (2, 13)

Antibiotická léčba u CF se právem říká agresivní, neboť antibiotika (ATB) se nasazují ihned při prvních známkách infekce a ve vysokých dávkách. To znamená, že při každé akutní exacerbaci respirační infekce je na místě ordinovat antibiotika širokospektrá, s protistafylokokovým účinkem (amoxicilin s klavulanátem, cotrimoxazol, cefalosporiny I. a II. generace, doxycyklin). Dávkování vždy na horní hranici dávkovacího rozmezí, minimálně na 14 dnů.

Při záchytu *Pseudomonas aeruginosa* je nutná cílená antibiotická terapie proti tomuto patogenu se snahou o jeho eradikaci, a to i v případě, že nejsou přítomny klinické příznaky exacerbace respirační infekce. V případě prvozáchytu se zahajuje vysoce dávkovaným perorálním ciprofloxacinem 30 mg/kg/den, na 3 týdny v kombinaci s inhalační tobramycinu ve 28denních cyklech nebo každodenního kolistinu, po 3 měsíce. Nežďa-li infekci potlačit, je indikovaná léčba intravenózní, v dvojkominci ATB dle citlivosti, nejčastěji betalaktamy v kombinaci s aminoglykosidy, v dávkování až nad horní hranici dávkovacího rozmezí, s laboratorním stanovováním hladin aminoglykosidů. Léčba je běžně 14denní, v cyklech opakujících se každé 3 měsíce. A samozřejmě součástí léčby je již výše uvedené podávání inhalačních antibiotik.

Nejvíce se lékaři i pacienti obávají infekce komplexu bakterií *Burkholderia cepacia*, která je na antibiotika téměř rezistentní. Proto se při infekci touto bakterií antibiotika šetří spíše pro případ akutní exacerbace respirační infekce; nutné bývá podávání trojkombinace antibiotik.

Poměrně časté jsou i infekce mykotické, zvl. *Candida spp.* a *Aspergillus fumigatus*, v takových případech, zvl. při masivním nálezu těchto patogenů ve sputu, je nutná léčba antimykotiky od flukonazolu přes itraconazol až po vorikonazol, případně amphotericin B či caspofungin.

Význam má i léčba protizánětlivá, s využitím dlouhodobě podávaného azitromycinu, event. vysoce dávkovaného ibuprofenu s pravidelným monitorováním hladin. Kortikoidy se celkově podávají jen krátkodobě při těžkých exacerbacích, nebo v případě komplikace alergickou bronchopulmonální aspergilózou.

Velmi důležité je dodržování zvláštního hygienicko-epidemiologického režimu nemocnými

ke snížení rizika nákazy závažnými patogeny typu *Pseudomonas aeruginosa* a *Burkholderia cepacia*. Tato opatření spočívají především v úzkostlivé péči o čistotu a vysoušení inhalátoru a dalších inhalačních pomůcek a v předcházení riziku nákazy z aerosolu stojatých vod. Vzhledem k vysokému nebezpečí přenosu nákazy těmito patogeny z pacienta na pacienta se nemocní nesmějí navzájem stýkat.

Léčba komplikací spojených s CF (2)

V rámci pravidelných kontrol je nutné neustálé pátrání po příznacích možných komplikací tak, aby se případně začalo včas s jejich léčbou.

Častou komplikací CF je na CF vázaný diabetes mellitus, cirhóza jater, osteoporóza a další.

Cukrovka vázaná na CF je spojena s vyšší morbiditou a mortalitou, pacienti mají horší stav výživy a těžší postižení plic. Důsledkem postižení pankreatu je nedostatečné uvolňování inzulinu a postupný rozvoj porušené glukózové tolerance. Začátek CFRD může být nenápadný, bez přítomnosti polyurie či polydypsie, proto je třeba po něm u všech dětí s CF po 10. roce života pátrat. V léčbě tohoto typu diabetu se neomezuje dieta, protože nemocní musejí stále dodržovat zásady vysokokalorického stravování. Důležité je monitorování glykemií a zásadní je adekvátní léčba inzulinem (14).

Při prvních známkách postižení jater, ať už sonografických nebo laboratorních, je na místě zahájit podávání ursodeoxycholové kyseliny ke zlepšení cholerézy (15).

V prevenci a léčbě osteoporózy je nevyhnutelná pravidelná substituce vitamínu D, u části nemocných i substituce kalcia a v indikovaných případech i podávání bisfosfonátů.

Při zhoršení zdravotního stavu je třeba nemocné hospitalizovat, podávat vysoké dávky antibiotik do žíly, případně kyslíkovou léčbu. Nelze-li průběh nemoci zvládnout intenzivní léčbou a stav nemocných se nezadržitelně zhoršuje, je zvažována transplantace plic. Transplantace plic je jedinou léčebnou možností pro pacienty v konečném stadiu progredujícího plicního onemocnění, limitem je kolonizace *Burkholderia cenocepacia*, představující značné riziko infekčních komplikací po transplantaci.

Nedílnou součástí péče o pacienty je i psychosociální podpora

Nemocným pomáhají pacientské organizace. Starší z nich, **Klub nemocných cystickou fibrózou** (www.cfklub.cz), je občanské sdružení, jehož členy jsou rodiny s nemocným CF. Pomáhá dětem i dospělým s CF prostřednictvím nabídky

sociálních služeb, psychologické i materiální a finanční podpory, informuje laickou i odbornou veřejnost o tomto onemocnění. Je členem České asociace vzácných onemocnění (ČAVO – <http://www.vzacna-onemocneni.cz>).

Novější nadační organizací zaměřenou na pomoc nemocným CF je **Spolek Solnička** (<http://os-solnicka.cz>).

Nové možnosti v léčbě CF

Nové směry v terapii CF vycházejí jednak z dosavadních možností léčby, ale velmi kýžené jsou rysující se možnosti léčby kauzální.

Základem je stále důraz na zdokonalování technik airway clearance a hledají se možnosti, jak přetnout „bludný kruh destrukce plicní tkáně“. V zahraničí se objevují inhalační formy ATB dosud používaných nitrožilně: inhalační aztreonam, práškový ciprofloxacín, amikacin. Určitou možností v léčbě alergické bronchopulmonální aspergiózy by mohla být anti IgE protilátka omalizumab. Hledají se nové možnosti aplikace léků do vedlejších nosních dutin, konkrétně antibiotik (levofloxacínu), či dornásy alfa.

První možnosti kauzální léčby přináší tzv. potenciátory a korektory defektního CFTR proteinu: jedná se o látky Vertex VX-770 a VX-809, které buď zvyšují omezené otevírání (gating) CFTR kanálu pro chloridové ionty nebo které upravují chybu ve vycestování (trafficking) špatně nařazené bílkoviny CFTR směrem k buněčné membráně.

Jako první prošla úspěšně všemi fázemi klinického zkoušení látka VX-770, potenciátor zaregistrovaný společností Vertex Pharmaceuticals, která jej vyvinula, pod názvem **ivacaftor** (Kalydeco®). Prokazatelně koriguje funkci chloridového kanálu u nejčastější „gating“ mutace, tzv. „keltské“ G551D. Podávání této látky nemocným s mutací G551D starším 12 let, ale i dětem ve věku 6–11 let, prokázalo markantní a systémový účinek. Po dobu studie byla podávána předchozí komplexní léčba (s výjimkou inhalace hypertonické soli). Během prvních 24 týdnů léčby se zlepšila plicní funkce u obou skupin v průměru okolo 10% náležitých hodnot v FEV1 a poklesla hladina chloridů v potu pod diagnostickou hranici 60 mmol/l. Signifikantně stoupla i tělesná hmotnost nemocných a zmírnily se pacientem udávané respirační symptomy (16, 17).

Další klinické studie se zaměřují na nemocné s nejčastější mutací, F508del. Jelikož tato mutace způsobuje, že chloridový kanál na povrchu buněk zcela chybí, samotný potenciátor ivacaftor není účinný. Tento typ poruchy by mohly napravit látky, které dokážou ovlivnit vlastní tvorbu bílkoviny ve vnitru buňky. Souhrnně se nazývají

korektory proteinu CFTR. Nejvíce prozkoumaným korektorem je **lumacaftor** (látka VX-809; Vertex Pharmaceuticals), avšak ani ten není v monoterapii účinný. Nicméně výzkumy vycházejí z předpokladu, že k nastartování činnosti CFTR proteinu (chloridového kanálu), postiženého mutací F508del, by pomohla souhra lumacaftoru s ivacaftorem. Koncem léta roku 2013 vstoupila tato kombinace léků do fáze III klinického zkoušení, a to u nemocných s mutací F508del v homozygotním stavu. A 24. června 2014 jsou zveřejněny celkem povzbudivé výsledky analýzy úvodní 24týdenní studie s cca 1000 pacientů, kteří buď brali placebo, nebo kombinaci obou látek: v průměru se zlepšila absolutní hodnota FEV1 až o 4% v porovnání s placebovou skupinou, zlepšil se BMI (o 0,35 v porovnání před zahájením a po ukončení léčby) a snížil se počet plicních exacerbací o 30% (18).

Další studie se zaměřuje na tzv. „premature stop codon mutace“, které způsobují předčasný ukončení translace proteinu CFTR. V této kategorii se nejdále ve výzkumu nachází léčebná látka **ataluren** (označovaná též PTC124; PTC Therapeutics) se schopností potlačit předčasnou terminaci přepisu mRNA, a tím zajistit vznik proteinu o správné délce (19).

Po objevu *CFTR* genu v roce 1989 se vkládaly velké naděje do genové léčby na principu vložení zdravé kopie genu *CFTR* do buňky. Po praktické stránce však tato úvaha naráží na stále nepřekonaný problém vhodného vektoru, který by zdravý gen do buněčného jádra dopravil. Britské konsorcium pro genovou léčbu u CF zahájilo testování kationického liposomu GL67 (Genzyme Corporation), který v sobě obsahuje plazmidovou DNA se zdravou kopií genu *CFTR* (20). Klinické zkoušky jsou ale stále v počátcích a zatím nejsou k dispozici informace o klinické účinnosti léčby.

Závěr

Nové terapeutické trendy cystické fibrózy přináší naději, že budoucnost by měla mít tzv. „léčba šitá pacientovi na míru“, tedy kauzální terapie nastavená dle typu jeho mutací. Prozatím takový vztah jednoznačně prokazuje látka ivacaftor pro mutaci G551D. V České republice je v současné době zhruba 25 nemocných nesoucích G551D mutaci, tedy nemocných s předpokladem prospěchu z tohoto vysoce inovativního léčebného přípravku. Takto specificky zaměřené léky jsou pochopitelně z kategorie tzv. „orphan drugs“, což odráží i jejich velmi vysokou cenu. V USA, kde byla látka vyvinuta a v řadě zemí EU je již lék pacientům, splňujícím indikační kritéria, předepisován; v ČR je taková možnost předmětem probíhajících jednání.

„Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00064203 (FN MOTOL)“

Literatura

1. Český registr cystické fibrózy dostupný na www.cfregistr.cz.
2. Vávrová V. a kol. Cystická fibróza. Praha: Grada, 2005: 520.
3. Dřevínek P. Kauzální terapie cystické fibrózy. Postgraduální medicína 2014; 16(1): 21–22.
4. Krulišová V, Balaščíková M, Skalická V, et al. Prospective and parallel assessments of cystic fibrosis newborn screening protocols in the Czech Republic: IRT/DNA/IRT versus IRT/PAP and IRT/PAP/DNA. Eur J Pediatr 2012; 171(8): 1223–1229.
5. Skalická V. Nové dimenze v diagnostice a léčbě cystické fibrózy: od novorozeneckého screeningu k léčbě podstaty onemocnění. Vox Pediatr 2012; 12(3): 26–29.
6. Votava F, Kožich V, Chrástina P, et al. Výsledky rozšířeného novorozeneckého screeningu v České republice. Čes-slov Pediatr 2014; 69(2): 77–86.
7. Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. Journal of Cystic Fibrosis 2014; 13(1): 3–22.
8. Zemková D, Skalická V, Bartošová J, et al. Moderní management cystické fibrózy a jeho vliv na zdravotní stav a přežívání českých nemocných. Čes-slov Pediatr 2008; 2: 76–82.

9. Pryor JA, Prasad SA. Physiotherapy for Respiratory and Cardiac Problems. 4th edition London: Churchill Livingstone: 2009: 632.

10. Smolíková L, Máček M. Respirační fyzioterapie a plicní rehabilitace. Brno: Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů 2010: 194.

11. Skalická V, Koloušková S. Výživa u cystické fibrózy. In: Nevorál J. Praktická pediatriká gastroenterologie, hepatologie a výživa. Praha: Mladá fronta, 2013: 599–618.

12. Munck A. Nutritional considerations in patients with cystic fibrosis. Expert Rev Respir Med. 2010; 4(1): 47–56.

13. Döring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: Current and future strategies. Journal of Cystic Fibrosis 2012; 11(6): 461–479.

14. Koloušková S, Zemková D, Bartošová J, et al. Low-dose insulin therapy in patients with cystic fibrosis and early-stage insulinopenia prevents deterioration of lung function: a 3-year prospective study. J Pediatr Endocrinol Metab. 2011; 24(7–8): 449–454.

15. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med 2007; 13(6): 529–536.

16. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. N Engl J Med 2011; 365(18): 1663–1672.

17. 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 Respir Crit Care Med 2013; 187: 1219–1225.

18. Vertex Current Press Releases. Two 24-Week Phase 3 Studies of Lumacaftor in Combination with Ivacaftor Met Primary Endpoint with Statistically Significant Improvements in Lung Function (FEV1) in People with Cystic Fibrosis who have Two Copies of the F508del Mutation. Vertex Media [online]. Jun 24, 2014. Dostupný na WWW: <http://investors.vrtx.com/releases.cfm>.

19. Wilschanski M, Miller LL, Shoseyov D et al. Chronic ataluren (PTC124) treatment of nonsense mutation cystic fibrosis. Eur Respir J 2011; 38: 59–69.

20. Burney TJ, Davies JC. Gene therapy for the treatment of cystic fibrosis. Appl Clin Genet 2012; 5: 29–36.

Článek doručen redakci: 8. 7. 2014

Článek přijat k publikaci: 1. 9. 2014

MUDr. Veronika Skalická

Centrum cystické fibrózy
Pediatriká klinika FN Motol a 2. LF UK
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
veronika.skalicka@lfmotol.cuni.cz

