

Modulátorová léčba cystické fibrózy

Libor Fila

Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Cystická fibróza (CF) je vrozené onemocnění vyvolané patogenními variantami genu *CFTR*. Projevuje se především chronickým sinopulmonálním onemocněním, postižením trávicího ústrojí s poruchou stavu výživy, vysokou koncentrací chloridů v potu a obstruktivní azoospermíí. Kromě tradiční symptomatické léčby je v posledních letech dostupná modulátorová terapie, která cílí na chybějící nebo nefunkční CFTR protein. U nosičů alespoň jedné mutace F508del je indikována léčba kombinací elexakaftor, tezakaftor a ivakaftor, z ostatních mutací jsou pro monoterapii ivakaftorem vhodné nosiči tzv. gating mutací (např. G551D). Modulátorová léčba prokázala v klinických studiích zlepšení plicních funkcí, stavu výživy a kvality života a zásadně zlepšila prognózu nemocných CF. Hlavní nevýhodou modulátorové léčby je její vysoká cena.

Klíčová slova: cystická fibróza, gen *CFTR*, modulátory CFTR proteinu.

CFTR Modulator Therapy of cystic fibrosis

Cystic fibrosis (CF) is a hereditary disease caused by pathogenic variants of the *CFTR* gene. It is mainly manifested by chronic sinopulmonary disease, digestive tract involvement with nutritional status disorders, high sweat chloride concentration and obstructive azoospermia. In addition to traditional symptomatic treatment, modulator therapy has become available in recent years, which targets the missing or dysfunctional CFTR protein. For carriers of at least one F508del mutation, treatment with a combination of elexacaftor, tezacaftor and ivacaftor is indicated; among other mutations, carriers of so-called gating mutations (e.g. G551D) are suitable for ivacaftor monotherapy. Modulator therapy has been shown in clinical trials to improve lung function, nutritional status, and quality of life, and leads to a significantly better prognosis for patients with CF. The main disadvantage of modulator therapy is its high cost.

Key words: *CFTR* gene, CFTR modulators, cystic fibrosis.

Úvod

Cystická fibróza (CF) je onemocnění vyvolané patogenními variantami (mutacemi) genu pro transmembránový regulátor vodivosti (*CFTR*). Jde o nejčastější dědičné život zkracující onemocnění v bělošských populacích. V ČR aktuálně (březen 2025) žije 728 nemocných s klasickou formou CF, z nichž je 403 (55,4 %) v dospělém věku (www.cfregistr.cz). Každoročně je u nás diagnostikováno 20–25 nových případů CF, těžší formy onemocnění obvykle v časném dětství, lehčí pak v adolescenci či dospělosti. Díky novorozeneckému screeningu (v ČR od října 2009) lze zachytit i dosud bezpříznakové jedince.

Produktem genu *CFTR* je CFTR protein, což je aniontový kanál v apikální membráně buněk žláz se zevní sekrecí. U CF nejsou potní žlázy schopny adekvátně absorbovat NaCl, v ostatních orgánech dochází k tvorbě abnormálně vazkého hlenu. V dýchacím ústrojí se

kromě mukostázy uplatňují poruchy antiinfekční obrany a prozánětlivé a prooxidační vlivy. Výsledkem je chronická bakteriální infekce (především *S. aureus* a *P. aeruginosa*), neutrofilní zánět a rozvoj chronické rinosinusitidy a bronchiektázií. Plicní postižení je zodpovědné na 85 % případů mortality u CF. V trávicím ústrojí se kromě vazkého hlenu uplatňuje i porucha sekrece bikarbonátů. Postižení pankreatu vede k fibróze a cystické přestavbě, dále k diabetu vázanému na CF (CFRD). Pankreatická insuficience má za následek steatoreu a malnutrici. Mírnější formy CF jsou pankreaticky suficientní s rizikem recidivujících pankreatitid. Hepatobiliární postižení vede především k fibróze až cirhóze jater a cholelitiáze, střevní postižení ohrožuje pacienty rozvojem ileózního stavu při syndromu obstrukce distálního střeva (DIOS) vazkým hlenem v oblasti ileocékálního přechodu. Obstruktivní azoospermie je způsobena kongenitální bilaterální absencí vas de-

ferens (CBAVD) a je jako nejkonstantnější znak CF zodpovědná za infertilitu u 98 % takto nemocných mužů. K dalším běžným projevům CF patří gastroezofageální reflux, metabolická kostní nemoc a snížená fertilita u žen.

K potvrzení diagnózy CF využíváme potní test se stanovením koncentrace chloridů (patologické hodnoty jsou > 60 mmol/l, hraniční 30–60 mmol/l) a molekulárně genetické vyšetření mutací genu *CFTR*. Dosud spíše experimentálně lze měřit transepiteliální potenciály nosní či rektální sliznice a funkci *CFTR* proteinu (chloridovou sekreci) lze vizualizovat pomocí bobtnání intestinálních organoidů (sférické útvary vytvořené z biotických vzorků rektální sliznice). Pankreatickou insuficienci ověřujeme vyšetřením elastázy-1 ve vzorku stolice (patologické hodnoty jsou < 100 μ g/g, hraniční 100–200 μ g/g).

Tradiční léčebné přístupy u CF zahrnovaly péči o průchodnost dýchacích cest, terapii infekce dýchacích cest a péči o stav výživy. Péče o průchodnost dýchacích cest spočívá v aplikaci mukoaktivních léků (preferován je inhalační přístup) a respirační fyzioterapii, antibiotická terapie infekce dýchacích cest je využívána k eradikaci patogenů, léčbě plicních exacerbací a chronické supresní léčbě. Další manifestace CF v sinopulmonální oblasti (chronická rinosinusitida, obstrukční ventilační porucha, respirační insuficience, alergická bronchopulmonální aspergilóza, pneumotoraxy a hemoptýzy) se léčí obvyklými postupy včetně transplantace plic.

Léčba pankreatické insuficience a malnutrice zahrnuje substituci pankreatickými enzymy, suplementaci vitaminy A, D, E a K a nutriční podporu. Energetický příjem je běžně 120–150 % normy (vysokokalorická strava). Nutná je suplementace NaCl. DIOS je třeba léčit zvýšením dávek pankreatické substituce, mukolytiky a osmotickými laxancii a pokud se rozvine ileus, tak i resekčním výkonem. U CFRD podáváme insulin, u hepatobiliárního postižení kyselinu ursodeoxycholovou. Terapie dalších mimoplicních projevů CF (ascites, krvácení z jícnových varixů, pankreatitidy, gastroezofageální reflux, osteoporóza a infertilita) opět zahrnuje běžné postupy.

Z uvedeného vyplývá, že péče o nemocné CF je komplexní, zajišťovaná ve specializovaných centrech multidisciplinárním týmem. V ČR taková centra pracují při fakultních nemocnicích v Praze Motole, Brně Bohunicích, Olomouci, Hradci Králové a Plzni (1, 2).

Tab. 1. Třídy mutací genu *CFTR*

Třída	Porucha <i>CFTR</i> proteinu	Příklady mutací (výskyt v ČR)
I a	Porucha syntézy mRNA	dele2,3 (5,8 %), 1898+1G>A (1,4 %), 2143delT (0,9 %), 574delA (0,4 %), 621+1G>T (0,4 %), 2184insA (0,4 %), 3141del9 (0,4 %)
I b	Porucha syntézy proteinu	G542X (2,0 %), W1282X (0,6 %), R553X (0,5 %), Y122X (0,3 %), R1162X (0,3 %)
II	Porucha nitrobuněčného transportu a zpracování	F508del (67,4 %), N1303K (2,4 %), I336K (0,6 %), S945L (0,5 %)
III	Porucha aktivace	G551D (2,9 %)
IV	Snížená vodivost	R347P (0,9 %), D1152H (0,3 %)*, R117H*
V	Snížená syntéza	3849+10kbC>T (1,7 %), 3272-26A>G (0,7 %), 2789+5G>A (0,5 %), IVS8-5T*
VI	Snížená stabilita	4279insA

*mutace s variabilním klinickým dopadem

Mutace genu *CFTR*

Variety genu *CFTR* se známým klinickým dopadem jsou sumarizovány v databázi CFTR2 (www.cftr2.org). Poslední aktualizace této databáze ze září 2024 zahrnuje 1 167 variant. Mezi nimi je 1 085 variant, které vyvolávají CF („CF-causing“), 55 variant s variabilním klinickým dopadem a 27 variant, které CF nezpůsobují. Existují i další databáze, např. Cystic Fibrosis Mutation Database (www.genet.sickkids.on.ca), která aktuálně obsahuje 2121 mutací genu *CFTR*, zde však u řady mutací dosud není klinický dopad jednoznačně určen.

Novinkou posledních let je klasifikace mutací genu *CFTR* do tříd podle dopadu na množství a funkci proteinu *CFTR*. Do tříd I až III patří tzv. těžké mutace, které vyvolávají klasický obraz onemocnění CF. Naproti tomu mutace tříd IV až VI bývají spojeny s mírnějšími, tzv. atypickými formami onemocnění CF. V případě těžkých mutací se *CFTR* protein netvoří žádný nebo jen v minimálním množství (< 5 % obvyklého množství). Tito nemocní mají plně rozvinutý obraz onemocnění CF s patologickými hodnotami chloridů v potu, bronchiektáziemi, pankreatickou insuficiencí, mužskou neplodností a často i hepatopatií a diabetem. Nosiči alespoň jedné mírné mutace mají větší produkci proteinu *CFTR* (5–20 % normy). Tito nemocní mají obstruktivní azoospermii, mohou mít hraniční chloridy v potu a variabilní plicní postižení, bývají pankreaticky suficientní s rizikem pankreatitidy, nedochází zde k rozvoji hepatopatie a diabetu. Pro úplnost lze ještě uvést, že u nosičů jedné mutace genu *CFTR* s normální nebo hraniční koncentrací chloridů v potu, se může jednat o tzv. *CFTR*-related disease/disorder (*CFTR*-RD). Tyto osoby mají 20–50 % funkčního *CFTR* proteinu a mohou trpět monosymptomatickými onemocněními jako jsou bronchiektázie, recidivující pankreatitidy nebo obstruktivní azoospermie.

Klasifikace mutací genu *CFTR* do šesti tříd zohledňuje patofyziologické změny v tvorbě, funkci a stabilitě *CFTR* proteinu. Do třídy I patří mutace s chybějící syntézou *CFTR* proteinu z důvodu poruchy tvorby mRNA (např. dlouhé delece a inserce) nebo přítomnosti předčasného terminačního kodónu („nonsense“ mutace). Mutace třídy II jsou charakterizovány poruchou v nitrobuněčném transportu a zpracování, kdy je vytvořený *CFTR* protein degradován a nedostává se do buněčné membrány. Třídy III a IV znamenají poruchu aktivace, resp. vodivosti *CFTR* proteinu přítomného v buněčné membráně. U tříd V a VI je *CFTR* protein rovněž v buněčné membráně přítomen, avšak v nedostatečném množství. V případě třídy V je to kvůli snížené syntéze (porucha sestřihu mRNA), kdežto u třídy VI z důvodu snížené stability *CFTR* proteinu a jeho předčasné degradaci. Přehled jednotlivých tříd mutací genu *CFTR* včetně výskytu nejčastějších z nich v ČR (výskyt na alespoň 0,3 % CF chromozomů) uvádí tabulka 1.

Nutno však podotknout, že řada mutací genu *CFTR* spadá do více tříd. Např. nejčastější mutace F508del patří dominantně do třídy II, charakterizované poruchou nitrobuněčného transportu a zpracování. Pokud však F508del-*CFTR* protein dosáhne buněčné membrány, nabývá i vlastnosti třídy III (porucha aktivace) a třídy VI (snížená stabilita). Situaci dále komplikuje skutečnost, že existují i tzv. komplexní alely, tedy varianty genu *CFTR* s více než jednou mutací. Příkladem může být opět mutace F508del, která se u části nemocných vyskytuje ve formě komplexní alely L467F-F508del. Oba uvedené příklady mají významný dopad na cílenou léčbu a klinickou odpověď na ni (3–5).

Modulátory CFTR proteinu

Objev genu *CFTR* v roce 1989 umožnil molekulárně genetickou diagnostiku CF a znamenal naději na genovou léčbu tohoto onemocnění. Avšak přes úsilí řady výzkumných týmů dosud genová léčba dostupná není, stejně jako byly neúspěšné pokusy o editaci genetické informace a použití supresorů předčasných terminačních kodónů (PTC). Výzkum se proto zaměřil i na molekuly, které ovlivňují množství a funkci CFTR proteinu v buněčné membráně. Tyto účinné látky řadíme do skupiny modulátorů CFTR proteinu a řada z nich již dosáhla klinického využití. V roce 2012 se schválením prvního modulátoru CFTR proteinu, ivakafatoru (IVA), tak CF vstoupila do éry modulátorové léčby, která znamená zcela zásadní změnu v péči o nemocné CF. V širším smyslu slova lze modulátorovou léčbu označit i jako léčbu kauzální, neboť cílí na základní patogenetický mechanismus CF, jímž je chybějící nebo nefunkční CFTR protein. V užším smyslu slova je kauzální terapií pochopitelně pouze léčba genová, která cílí na patogenní mutace genu *CFTR* a byla by univerzálně použitelná u všech nemocných CF. To je rozdíl oproti léčbě modulátorové, která cílí na konkrétní mutace, resp. třídy mutací.

Rozdělení modulátorů CFTR proteinu vychází z tříd mutací genu *CFTR*. Pro třídu I dosud není dostupná žádná účinná látka a nosiči dvou mutací třídy I jsou do budoucna kandidáti genové léčby, resp. terapie pomocí editace genetické informace, nebo v případě třídy Ib využití supresorů PTC. Třída II je charakterizována poruchou nitrobuňkového transportu a zpracování CFTR proteinu a pro tyto mutace jsou k dispozici tzv. korektory CFTR proteinu. Tyto látky umožňují, aby mutovaný CFTR protein získal správné prostorové uspořádání a byl dopraven se na místo svého působení, tedy do buněčné membrány. Klinického využití dosáhly korektory lumakaftor (LUM), tezakaftor (TEZ), elexakaftor (ELX) a vanzakaftor (VNZ). V případě tříd III, IV a V lze využít tzv. potenciátory CFTR proteinu, které zlepšují, resp. vůbec umožňují funkci CFTR proteinu v buněčné membráně. Mezi klinicky dostupné potenciátory patří IVA, deutivakaftor (D-IVA) a rovněž korektor ELX, který v kombinaci s IVA nebo D-IVA působí jako ko-potenciátor. Pro třídu VI je snaha vyvinout stabilizátory CFTR proteinu, které by umožnily delší dobu jeho působení v buněčné membráně. Avšak pro tuto třídu dosud žádná účinná látka klinického využití nedosáhla. S výjimkou mutace G551D a dalších tzv. gating mutací, kde je možná monoterapie potenciátorem IVA, se v ostatních případech se používají kombinace 1–2

korektorů s potenciátorem. Nutnost této kombinované léčby již byla naznačena na příkladu F508del-CFTR proteinu, který má vlastnosti tříd II (dominantně), III a VI. (6,7)

Klinické studie s modulátory CFTR proteinu

Před zavedením do klinické praxe musely modulátory CFTR proteinu prokázat účinnost a bezpečnost ve studiích klinického hodnocení léků. V tabulce 2 jsou uvedeny klíčové studie týkající se dospělé populace. Ve všech těchto studiích byl věk účastníků 12 a více let a vstupní hodnota usilovně vydechnutého objemu za první sekundu (FEV1) 40–90 % náležitých hodnot.

Studie uvedené v tabulce 2 dále prokazovaly pokles výskytu plicních exacerbací a zlepšování stavu výživy a rovněž dobrý bezpečnostní profil účinných látek. Nejzávažnější nežádoucí účinky se vyskytovaly ve studiích s LUM/IVA a patřila mezi ně dušnost a hrudní dyskomfort krátce po zahájení terapie. Mutace s reziduální funkcí zahrnovaly mutace třídy II-V (v ČR nejčastěji mutace 3849+10kbC>T, 3272-26 A>G, 2789+5G>A, S945L a D1152H), mutace s minimální funkcí pak mutace tříd I a II (v ČR nejčastěji dele2,3, G542X a 1898+1G>A a N1303K). U studií, které neměly jako komparátor placebo, předcházela 4týdenní run-in léčba IVA, resp. kombinací TEZ/IVA. Uvedené studie ukazují rozdíly v účinnosti jednotlivých účinných látek, resp. jejich kombinací. Z tohoto důvodu je léčba IVA u nositelů „gating“ mutací a léčba kombinací ETI u nositelů alespoň jedné mutace F508del označována jako vysoce efektivní modulátorová léčba (highly effective modulator therapy; HEMT).

Recentně byla publikována studie týkající se léčby kombinací VNZ/TEZ/D-IVA (VTD) oproti kombinaci ETI u homozygotů a heterozygotů F508del a u nositelů tzv. non-F508del ETI-responzivních mutací. Po 4 týdnech léčby kombinací ETI byli účastníci studie randomizováni 1 : 1 pro léčbu kombinací VTD nebo pokračování v léčbě kombinací ETI po dobu dalších 52 týdnů. Tato studie prokázala non-inferioritu kombinace VTD ve srovnání s kombinací ETI (15).

V souvislosti s klinickými studiemi byly zmíněny tzv. non-F508del ETI-responzivní mutace. Jde o seznam mutací genu *CFTR*, u kterých americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration; FDA) akceptuje léčbu kombinací ETI, přestože jejich účinnost a bezpečnost nebyla ověřena ve studiích klinického hodnocení léků, nicméně pro ně svědčí zkušenosti z observačních studií z klinické

Tab. 2. Klinické studie s modulátory CFTR proteinu

Studie	Genotyp účastníků	Trvání studie (týdny)	Změna FEV1 (procentní body)	Změna CFQ-R (body)	Změna Sw-Cl (mmol/l)	Citace (rok)
IVA vs. placebo	G551D	48	+ 10,5	+ 8,6	– 48,1	8 (2011)
LUM/IVA vs. placebo	F/F	24	+ 2,8	+ 2,2	ns	9 (2015)
TEZ/IVA vs. placebo	F/F	24	+ 4,0	+ 5,1	ns	10 (2017)
TEZ/IVA vs. placebo	F/RF	8	+ 6,8	+ 11,1	– 9,5	11 (2017)
ETI vs. placebo	F/MF	24	+ 14,3	+ 20,2	– 41,8	12 (2019)
ETI vs. TEZ/IVA	F/F	4	+ 10,0	+ 17,4	– 45,1	13 (2019)
ETI vs. IVA, resp. vs. TEZ/IVA	F/G resp. F/RF	8	+ 5,8 resp. + 2,0	+ 8,9 resp. + 8,5	– 20,0 resp. – 24,8	14 (2021)

F – F508del; RF – mutace s reziduální funkcí; MF – mutace s minimální funkcí; G – „gating“ mutace; CFQ-R – respirační doména dotazníku kvality života; Sw-Cl – koncentrace chloridů v potu; ns – nesignifikantní; ostatní zkratky viz text

praxe a rovněž výsledky *in vitro* laboratorních testů. Tento seznam aktuálně obsahuje 271 mutací a je k dispozici na webových stránkách (www.cff.org) americké Nadace pro cystickou fibrózu (Cystic Fibrosis Foundation; CFF). Za zmínku stojí uvedení relativně časté mutace třídy II, N1303K, na tomto seznamu.

Léčivé přípravky modulátorové léčby

Od roku 2012, kdy byl FDA i Evropskou lékovou agenturou (European Medicines Agency; EMA) schválen ke klinickému požití první modulátor CFTR proteinu, IVA, komerčně Kalydeco™, dosáhly schválení další čtyři léčivé přípravky. Nutno však podotknout, že jsou značné rozdíly mezi přístupem FDA a EMA. FDA obecně schvaluje léčivé přípravky dříve, pro větší spektrum mutací a pro nižší věkové kategorie. Navíc léčivé přípravky s obsahem TEZ/IVA a ETI mají jiné komerční názvy ve Spojených státech amerických (USA) a jiné v Evropské unii (EU). Léčivý přípravek s obsahem ETI je v USA na trhu jako Trikafta™, kdežto v EU jako Kaftrio™ s tím, že Trikafta™ obsahuje dva druhy tablet (ranní dávka ETI a večerní dávka IVA), kdežto Kaftrio™ obsahuje pouze jeden druh tablet (ETI) a večerní dávku IVA je nutno doplnit léčivým přípravkem Kalydeco™ (IVA). Přehled léčivých přípravků s obsahem modulátorů CFTR proteinu je uveden v tabulce 3 (16–20).

Jak v praxi přistupujeme k indikaci modulátorové léčby? U nemocných CF, nosičů alespoň jedné mutace F508del indikujeme léčbu ETI, u non-F508del nosičů gating mutací (v ČR prakticky pouze G551D) pak léčbu IVA. Kombinace LUM/IVA přichází v úvahu u dětských pacientů ve věku 1–2 roky (LUM/IVA je schválena podle FDA od 1 roku, ETI od 2 let). Pro kombinaci TEZ/IVA již v indikacích prakticky není místo. Výjimkou mohou být pacienti nasazení před schválením ETI, kteří preferují pokračovat v této léčbě (u heterozygotů F508del/mutace s reziduální funkcí má kombinace ETI jen malý přínos, viz tabulka 2), stejně tak pacienti s genotypem F508del/G551D mohou preferovat pokračování v monoterapii IVA. U nosičů non-F508del ETI-responzivních mutací lze žádat revizního lékaře o schválení úhrady kombinace ETI podle FDA (nad rámec EMA) s relativně dobrou šancí na úspěch (především mutace N1303K). Kombinace VTD v EU dosud není schválena ke klinickému použití.

Kontraindikací léčby modulátory CFTR proteinu je nespolečná práce pacienta a kuřáctví, léčba se ukončuje rovněž při závažných nežádoucích účincích, u těžké hepatopatie, po transplantaci plic a v případě, že není prokazatelný klinický benefit. Tato situace může nastat např. u nosičů výše zmíněné komplexní alely L467F-F508del, která může inhibovat účinek kombinace ETI. U jejích nosičů (pokud je druhá alela mutací

s minimální funkcí) nedochází k poklesu chloridů v potu a klinické benefity je nutno posuzovat individuálně.

Nežádoucí účinky zahrnují především neuropsychické projevy (bolesti hlavy, závratě, deprese), gastrointestinální projevy (bolesti břicha, průjem), vzestup transamináz a exantémy. S výjimkou závažných hepatopatií jde však obvykle o obtíže přechodné a nebývají důvodem k přerušení léčby. Za nežádoucí účinek lze rovněž považovat zlepšení stavu výživy až do pásma obezity s rizikem rozvoje hypertenze, diabetes mellitus 2. typu, dyslipidemie a z nich plynoucích kardiovaskulárních komplikací.

Modulátory CFTR proteinu je nutno užívat spolu s potravinami s obsahem tuku. Současně je nutno vyhnout se potravinám a nápojům obsahujícím třezalku tečkovanou (inhibitor CYP3A) a grapefruit (induktor CYP3A) a další „hořké citrusy“ (pomelo, sevilské pomeranče). Z modulátorů je IVA senzitivním substrátem CYP3A a má tak řadu významných lékových interakcí. Vyvarovat se je třeba souběžného podávání induktorů CYP3A (např. rifampicin, karbamazepin a fenytoin) a rovněž silných inhibitorů CYP3A (např. klarithromycin, vorikonazol a itraconazol). V případě středně silných inhibitorů CYP3A (např. flukonazol a verapamil) je nutné redukovat dávku IVA. LUM je silným induktorem CYP3A a není doporučeno podávat současně senzitivní substráty CYP3A. TEZ, ELX a VNZ jsou substrátem CYP3A, avšak méně senzitivním než IVA. D-IVA má molekulu analogickou IVA, avšak modifikovanou náhradou devíti atomů lehkého vodíku (protium) těžkým vodíkem (deuterium). Tato modifikace mění farmakokinetiku a umožňuje podávání pouze 1x denně (21, 22).

Klinické benefity modulátorové léčby

Vliv modulátorové léčby na bronchopulmonální onemocnění u CF je dobře dokumentován ze studií klinického hodnocení léků. V různé míře dochází ke zlepšení plicních funkcí, poklesu výskytu plicních exacerbací a zlepšení symptomového skóre respirační domény dotazníku kvality života. Další dokumentované účinky zahrnují pokles bakteriální nálože v dýchacích cestách (méně často i eradikaci infekce), zlepšení symptomů chronické rinosinusitidy a pokles potřeby transplantace plic.

Klinické studie se naproti tomu méně věnovaly mimoplicním účinkům modulátorové léčby. Ze studií víme o poklesu koncentrace chloridů v potu (v případě HEMT) a rovněž zlepšení stavu výživy. Rozvinutou pankreatickou insuficienci, diabetes a mužskou neplodnost modulátorová léčba ovlivnit nedokáže. Naproti tomu se předpokládá zlepšení mírných forem pankreatické insuficience v dětství, hepatopatie a snížená kostní

Tab. 3. Léčivé přípravky s obsahem modulátorů CFTR proteinu

Účinná látka	Léčivý přípravek	Uvedení na trh	Indikace (EU)	Dávka pro dospělé
IVA	Kalydeco™	2012	G, R117H	IVA 2 × 150 mg
LUM/IVA	Orkambi™	2015	F/F	LUM/IVA 2 × 400/250 mg
TEZ/IVA	Symdeko™ (USA) Symkevi™ (EU)*	2018	F/F, F/RF	TEZ/IVA 100/150-0-0 mg IVA 0-0-150 mg*
ETI	Trikafta™ (USA) Kaftrio™ (EU)*	2019 (USA) 2020 (EU)	F	ETI 200/100/150-0-0 mg IVA 0-0-150 mg*
VTD	Alyftrek™	2024 (USA)	n.s.	VTD 20/100/250-0-0 mg

* Léčivé přípravky Symkevi™ a Kaftrio™ jsou v EU podávány v kombinaci k léčivým přípravkům Kalydeco™; G – „gating“ mutace; F – F508del; RF – mutace s reziduální funkcí; n.s. – není schválen k použití v EU; ostatní zkratky viz text

denzity, rovněž pokles rizika recidivujících pankreatitid u pankreaticky suficientních osob.

Samostatnou kapitolou je reprodukční problematika u žen s CF. Na modulátorové léčbě pozorujeme více gravidit než v minulosti. Důvodem je lepší stav plicních funkcí a výživy, snadnější otěhotnění při méně vazkém cervikálním hleny a rovněž méně obav o zdravotní stav v budoucnu. Modulátory CFTR proteinu přestupují přes placentu a do mateřského mléka. Ke zhodnocení bezpečnosti modulátorové léčby pro plod a kojení děti není dostatek dat, nicméně studie na zvířecím modelu a dosavadní klinické zkušenosti závažnější rizika nenaznačují. Vzácně byl popsán rozvoj katarakty u malých dětí s CF na modulátorové léčbě a u kojených novorozenců matek na modulátorové léčbě. Obdobná situace je známá ze zvířecího modelu. U kojených dětí byl rovněž pozorován vzestup transamináz, a je u nich tedy třeba kontrolovat jaterní testy (23, 24).

Výhled do budoucna

27. 2. 2025 přijal Výbor pro humánní léčivé přípravky EMA pozitivní stanovisko k rozšíření indikací kombinace ETI na všechny mutace genu *CFTR* s výjimkou mutací třídy I pro nemocné CF ve věku 2 a více let.

Lze předpokládat, že EMA toto stanovisko potvrdí, a že i v EU dojde k rozšíření indikačních kritérií kombinace ETI i na non-F508del ETI-responzivní mutace. Dále lze očekávat, že i v EU bude v blízké době schválena ke klinickému použití kombinace VTD. Pro nemocné s třídou I mutací genu *CFTR* jsou ve vývoji inhalační preparáty obsahující mRNA genu *CFTR*, aktuálně probíhají tři studie klinického hodnocení léků fáze II (25).

Nutno ještě zmínit vysokou cenu léčivých přípravků modulátorů *CFTR* proteinu. V ČR má úhradu Kaftrio™ (www.sukl.gov.cz), u ostatních modulátorů je třeba žádat revizní lékaře o úhradu cestou § 16. V ekonomicky méně rozvinutých zemích však nemocní CF tuto možnost nemají. Tento nerovný přístup k léčbě i vysoká cena jsou často předmětem kritiky.

Závěr

Modulátorová léčba CF znamená revoluční změnu v péči o toto onemocnění, zásadně zlepšuje klinický stav nemocných, jejich kvalitu života i prognózu, a to s minimem nežádoucích účinků. Hlavní nevýhodou modulátorové léčby je její vysoká cena.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016; 388(10059):2519-2531.
2. Fila L. Cystická fibróza dospělých. *Vnitř Lék*. 2017; 63(11):834-842.
3. Křenková P, Piskáčková T, Holubová A et al. Distribution of CFTR mutations in the Czech population: positive impact of integrated clinical and laboratory expertise, detection of novel/de novo alleles and relevance for related/derived populations. *J Cyst Fibros*. 2013; 12(5):532-7.
4. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: Shedding Light on Precision Medicine for Cystic Fibrosis. *Front Pharmacol*. 2016; 7:275.
5. Sondo E, Cresta F, Pastorino C et al. The L467F-F508del Complex Allele Hampers Pharmacological Rescue of Mutant CFTR by Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Patients: The Value of the Ex Vivo Nasal Epithelial Model to Address Non-Responders to CFTR-Modulating Drugs. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(6):3175.
6. Veit G, Avramescu RG, Chiang AN et al. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. *Mol Biol Cell*. 2016; 27(3):424-33.
7. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine. *Front Pharmacol*. 2020; 10:1662.
8. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG et al; VX08-770-102 Study Group. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011; 365(18):1663-72.
9. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015; 373(18):1783-4.
10. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med*. 2017; 377(21):2013-2023.
11. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 2017; 377(21):2024-2035.
12. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P et al; VX17-445-102 Study Group. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019; 381(19):1809-1819.
13. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG et al; VX17-445-103 Trial Group. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 394(10212):1940-1948.
14. Barry PJ, Mall MA, Álvarez A et al; VX18-445-104 Study Group. Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del-Gating and -Residual Function Genotypes. *N Engl J Med*. 2021; 385(9):815-825.
15. Keating C, Yonker LM, Vermeulen F et al; VX20-121-102 Study Group; VX20-121-103 Study Group. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor versus elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years and older (SKYLINE Trials VX20-121-102 and VX20-121-103): results from two randomised, active-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2025; 13(3):256-271.
16. Kalydeco. Souhrn údajů o přípravku. [cit. 24-03-2025]. Dostupné na: <https://prehledy.sukl.cz/prehled_liciv.html#/detail-reg/0185304>
17. Orkambi. Souhrn údajů o přípravku. [cit. 24-03-2025]. Dostupné na: <https://prehledy.sukl.cz/prehled_liciv.html#/detail-reg/0209045>
18. Symkevi. Souhrn údajů o přípravku. [cit. 24-03-2025]. Dostupné na: <https://prehledy.sukl.cz/prehled_liciv.html#/detail-reg/0238237>
19. Kaftrio. Souhrn údajů o přípravku. [cit. 24-03-2025]. Dostupné na: <https://prehledy.sukl.cz/prehled_liciv.html#/detail-reg/0249859>
20. Alyftrek. Highlights of prescribing information. [cit. 24-03-2025]. Available from: <https://pi.vrtx.com/files/uspi_vanzacaftor_tezacaftor_deutivacaftor.pdf>
21. Gramegna A, Contarini M, Aliberti S et al. From Ivacaftor to Triple Combination: A Systematic Review of Efficacy and Safety of CFTR Modulators in People with Cystic Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(16):5882.
22. Lupas D, Chou FY, Hakani MAA et al. The clinical effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) for people with CF without a F508del variant: A systematic review and meta-analysis. *J Cyst Fibros*. 2024; 23(5):950-958.
23. Grasemann H, Ratjen F. Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 2023; 389(18):1693-1707.
24. Regard L, Martin C, Da Silva J, Burgel PR. CFTR Modulators: Current Status and Evolving Knowledge. *Semin Respir Crit Care Med*. 2023; 44(2):186-195.
25. Kaftrio. Summary of opinion (post authorization). [cit. 24-03-2025]. Available from: <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/variation/kaftrio-0>>