

Prínos inovatívnej terapie u pacientov s cystickou fibrózou

Mária Kolesárová¹, Michaela Križová¹, Dana Marcinčáková¹, Zuzana Mačeková²

¹Katedra farmakológie a toxikológie, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, Slovenská republika

²Katedra lekárenstva a sociálnej farmácie, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, Slovenská republika

Cystická fibróza (CF) je autozomálne recesívne genetické ochorenie, ktoré je spôsobené genetickou mutáciou génu pre CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), ktorý kóduje proteín – CF transmembránový regulátor vodivosti zabezpečujúci okrem iného aj pohyb chloridových iónov cez bunkovú membránu. Klinický obraz ochorenia je charakterizovaný chronickým zápalom bronchopulmonálneho systému, pankreatickou insuficienciou a zvýšeným obsahom solí v pote. Cieľom práce bolo zistiť prínos inovatívnej kombinovanej terapie modulátormi CFTR proteínu ivakaftorom/tezakaftorom/eleaxaftorom (Kaftrio) v kombinácii s ivakaftorom (Kalydeco) a ivakaftorom/lumakaftorom (Orkambi).

Výsledky boli získané prostredníctvom dotazníka, ktorý vyplnilo 26 respondentov s CF užívajúcich tieto modulátory CFTR proteínu. Prieskumu sa zúčastnilo 20 žien a 6 mužov a priemerný vek respondentov bol 27,5 roka. Väčšina pacientov (92 %) bola nastavená na kombináciu ivakaftor/tezakaftor/eleaxaftor v kombinácii s ivakaftorom, a to 24 mesiacov a aj 36 mesiacov. Dvaja pacienti (8 %) užívali ivakaftor/lumakaftor 24 mesiacov a 36 mesiacov. Účinnosť inovatívnej terapie CF bola vyhodnotená hlavne prostredníctvom sledovania FEV₁ (expiračný objem vzduchu za jednu sekundu), chloridov v pote a hmotnosti pacientov, ktorých hodnoty boli zlepšené takmer u všetkých pacientov v porovnaní s obdobím pred indikovanou inovatívnou terapiou. To poukazuje na zmenu a zlepšenie funkcie dýchacích ciest. Z výsledkov možno potvrdiť, že inovatívna terapia modulátormi CFTR proteínu pre pacientov s CF významne zlepšila kvalitu života pacientov.

Kľúčové slová: CFTR, cystická fibróza, eleaxaftor, ivakaftor, korektory, lumakaftor, potenciátory, tezakaftor.

Benefit of innovative therapy in patients with cystic fibrosis

Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive genetic disease caused by a genetic mutation of the gene for CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), which encodes a protein – CF transmembrane conductance regulator ensuring, among other things, the movement of chloride ions through the cell membrane. The clinical picture of the disease is characterized by chronic inflammation of the bronchopulmonary system, pancreatic insufficiency and increased salt content in sweat. The aim of the work was to determine the benefit of innovative combined therapy with CFTR protein modulators ivacaftor/tezacaftor/eleaxaftor (Kaftrio) in combination with ivacaftor (Kalydeco) and ivacaftor/lumacaftor (Orkambi).

The results were obtained through a questionnaire filled out by 26 respondents with CF taking these CFTR protein modulators. 20 women and 6 men took part in the survey, and the average age of the respondents was 27.5 years. The majority of patients (92 %) were assigned to the combination of ivacaftor/tezacaftor/eleaxaftor in combination with ivacaftor for 24 months and 36 months. Two patients (8 %) took ivacaftor/luma-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm. 2024;38(4):137-144

<https://doi.org/10.36290/far.2024.021>

Článek přijat redakcí: 1. 7. 2024

Článek přijat k tisku: 29. 11. 2024

PharmDr. Zuzana Mačeková, PhD.

zuzana.macekova@uvlf.sk

caftor for 24 months and 36 months. The effectiveness of the innovative CF therapy was evaluated mainly by monitoring the values of FEV₁ (expiratory volume of air in one second), sweat chloride and weight of the patients, whose values were improved in almost all patients compared to the period before the indicated innovative therapy. This indicates a change and improvement in airway function. From the results, it can be confirmed that the innovative therapy with CFTR protein modulators for CF patients significantly improved the patients' quality of life.

Key words: CFTR, cystic fibrosis, elxacaftor, ivacaftor, correctors, lumacaftor, potentiators, tezacaftor.

Úvod

Cystická fibróza (CF) je najčastejšie sa vyskytujúce zriedkavé geneticky podmienené autozomálne recesívne dedičné a život skracujúce ochorenie. Patrí medzi zriedkavé choroby, incidencia ochorenia je podľa novorodeneckého skríningu na Slovensku v rokoch 2013–2016 1 : 7 600–9 600 narodených detí (1). Z údajov Národného registra vrodených chýb, ktorý vedie Národné centrum zdravotníckych informácií (NCZI), bolo v rokoch 2019–2023 na Slovensku nahlásených 78 novodiagnostikovaných prípadov (2). Za fenotyp ochorenia je zodpovedná prítomnosť dvoch mutácií (zdedenej po jednej od obidvoch rodičov) v géne pre CFTR (transmembránový regulátor vodivosti), čím vzniká chybný proteín CFTR (1). Za normálnych okolností CFTR proteín formuje chloridový kanál, ktorý je umiestnený v bunkovej membráne a jeho funkcia je regulovaná fosforyláciou sprostredkovanou cAMP-dependentnou kinázou. Fosforylácia CFTR proteínu spúšťa otváranie kanála, čím dochádza k transportu 10 chloridových iónov von z bunky každú minútu (3). CFTR ovplyvňuje aj funkcie ďalších membránových proteínov, ako sú ostatné chloridové kanály a epiteliálny sodíkový kanál (ENaC) (4). CFTR sa nachádza na povrchu všetkých epitelových buniek v dýchacích cestách, v pečeni, čreve, pankrease, potných žľazách a pohlavných orgánoch. Tento chloridový kanál je prítomný aj v membránach vnútrobunkových organel. Gén pre CFTR a jeho produkt bol objavený v roku 1989 a odvtedy bolo opísaných viac ako 2 000 mutácií, ktoré majú rôzny dopad na výslednú funkciu kanála (1). Určité CFTR génové mutácie vedú k tvorbe defektného CFTR proteínu, ktorý nemôže byť procesovaný v endoplazmatickom retikule a následne transportovaný k bunkovej membráne, alebo defektný CFTR proteín dosiahne bunkovú membránu, ale je nefunkčný a nie je schop-

ný zabezpečiť transport chloridových iónov. Z tohto dôvodu vedú mutácie CFTR proteínu k akumulácii chloridových iónov spolu s molekulami vody vo vnútri epitelových buniek, čím dochádza k nedostatočnej hydratácii extracelulárnych hlienov a sekrétov (3). Rozsah poškodenia pľúc je ovplyvnený ďalšími tzv. „modifikujúcimi“ génmi, ktoré regulujú lokálne pľúcne mechanizmy a procesy zápalovej odpovede. Z týchto génov sa uvažuje hlavne o géne pre manózu viažuci lektín (MBL), α 1-antitrypsín, tumor nekrotizujúci faktor α , glutation-S-transferázu a iné (4).

Podľa závažnosti sa CFTR génové mutácie delia do šiestich tried. Pri tzv. ťažkých mutáciách (I. a II. trieda) nedochádza k tvorbe CFTR alebo dochádza k chybnému otváraní kanála (III. trieda). Pri tzv. ľahkých mutáciách vzniká porucha vodivosti (IV. trieda), alebo sa tvorí CFTR proteín v menšom množstve (V. trieda), alebo má skrátenú životnosť (VI. trieda) (1). Do II. triedy génovej mutácie CFTR patrí aj najčastejšie sa vyskytujúca mutácia F508 del, ktorú má až 70 % pacientov. Ide o trinukleotidovú deléciu, ktorá v polohe 508 stratila aminokyselinu fenylalanín, z čoho vyplýva názov tejto mutácie (5). Nosičom mutácie v CFTR géne je cca 20–25 % populácie. Riziko nosičstva výrazne stúpa, ak sa v rodine už vyskytuje pacient s CF (6). V roku 2022 bolo na Slovensku evidovaných 308 pacientov s CF (7). Klinický obraz CF je dôsledkom dysfunkčného transportu chloridov a aj iných iónov (napr. sodíkových a bikarbonátových iónov), čo vedie k tvorbe hustého a viskózneho sekrétu v pľúcach, pankrease, pečeni, tenkom čreve, v pohlavných orgánoch. Zároveň majú pacienti s CF zvýšený obsah solí v pote (8). Z tohto dôvodu je CF známa aj ako „choroba slaných detí,“ lebo pacienti s týmto ochorením sa viac potia a ich pot obsahuje vysokú koncentráciu chloridov (nad 59 mmol/l; podozrivé hodnoty 30–59 mmol/l). Zvýšená strata solí pri potení môže smerovať k dehyd-

ratácii, metabolickej alkalóze až hypovolemickému šoku (9).

CF je multiorgánové ochorenie, ktoré poškodzuje hlavne pľúca chronickým bronchiálnym zápalom s chronickou infekciou vedúcou k vytvoreniu bronchiektázií a v terminálnom štádiu k respiračnému zlyhaniu s pľúcnou hypertenziou a pravostranným srdcovým zlyhaním. Typickým príznakom CF je dlhotrvajúci produktívny kašeľ a progredujúca ponáhľajúca dýchavičnosť, hyperinflácia pľúc potvrdená RTG snímkami a obštrukcia dýchacích ciest (3). Sekréty v dýchacích cestách obsahujú menšie množstvo tekutín, hlien je viskózný a väzký, čo prispieva k porušeniu mukociliárneho klérensusu. Dochádza ku kolonizácii ubikvitárnymi baktériami (napr. stafylokoky, pseudomonády), plesňami (napr. aspergily) a vzniku chronického zápalu priedušiek, pľúc a prínosových dutín. Uvoľnené cytokíny z buniek imunitného systému vedú k deštrukcii tkaniva a vzniku rozšírenia priedušiek (bronchiektáze), zlyhaniu dýchania až respiračnej insuficiencii (1). K progresii ochorenia významne prispieva akútna exacerbácia spôsobená najčastejšie respiračnou infekciou. Ide o prudké, skokové zhoršenie zdravotného stavu prejavujúce sa zvýraznením kašľa, zmenou množstva, charakteru a farby spúta, zhoršením alebo výskytom dýchavičnosti (10). Poškodená je taktiež tráviaca sústava. Hustý hlien upcháva vývody acinárnych žliazok v pankrease, ktoré tvoria pankreatické enzýmy. V dôsledku tvorby cýst v pankrease vzniká cystická fibróza pankreasu. Prasknutie cysty môže spôsobiť bolestivú a nebezpečnú pankreatitídu. Náhrada funkčného tkaniva pankreasu fibrotickým tkanivom má za následok chýbanie tráviacich enzýmov v čreve, čo vedie k poruche trávenia tukov, cukrov a bielkovín, to spôsobí vznik malabsorpčného syndrómu, typickou známku je steatorrhea. Fibrotický proces v pankrease môže poškodiť aj ostrovčeky tvoriace inzulín, čím vzniká diabetes mellitus 1. typu spojený

s CF (CFRDM). Najčastejším prejavom poškodenia žľazových ciest je cholecystolithiasis. Oveľa viac vzácnejšou poruchou je úplná obštrukcia žľazových ciest so sekundárnou biliárnou cirhózou, ktorá sa vyskytuje v detskom veku. Pre pacientov s CF sú typické objemné zápachajúce stolice, meteorizmus a dysmikróbia (1). Nedostatočné vstrebávanie vitamínov rozpustných v tukoch (KADE) spôsobí vznik osteoporózy, poruchu zrážania krvi. V po-hlavných orgánoch mutácia CFTR spôsobí nepriechodnosť semenovodov, azoospermii, čo má za následok mužskú neplodnosť. U žien dochádza k neplodnosti v dôsledku hustého hlienu na krčku maternice. Aj napriek multi-orgánovému (až multisystémovému) postihnutiu nie je pri CF zasiahnutý intelekt, a preto nedochádza k oneskorenému duševnému vývoju (11). Prípadné neurologické prejavy sú sekundárne najmä v dôsledku malnutrie a hypovitaminózy.

Od roku 2009 je diagnostika CF na Slovensku súčasťou celoplošného novorode-neckého skríningu a uskutočňuje sa pomocou stanovenia koncentrácie imunoreaktívneho trypsinogénu, následne potného testu a genetického vyšetrenia (1). Základom v terapii CF je štandardná symptomatická liečba klinických prejavov dýchacieho a tráviaceho systému.

V liečbe postihnúť dýchacieho systému sa využívajú lieky, ktoré ovplyvňujú mukociliárny klírens a chronický zápal pľúc. Mukolytická liečba pozostáva z inhalačných a perorálnych liekových foriem. Mukolytika menia biofyzikálne vlastnosti hlienu, niekedy aj zvyšujú mukociliárny klírens a tým zlepšujú priechodnosť dýchacích ciest či naopak zhoršujú kašľový klírens (12). Zo skupiny mukolytik sa využíva acetylcysteín, ambroxol a erdos-teín. Na zlepšenie priechodnosti dýchacích ciest sa na základe medicíny založenej na dôkazoch (*evidence base medicine*) inhalačne používajú liečivá ako 3 – 7 % hypertonický solný roztok (NaCl) a alfadornáza. Ostatné mukoaktívne liečivá (amilorid, manitol) sú individuálne úspešné u určitých pacientov. Alfadornáza v inhalačnej liekovej forme sa aplikuje na zníženie viskozity hlienu. Je to rekombinantná ľudská DNA-áza, ktorá rozkladá uvoľnené dvojité vlákna DNA z jadra baktérií, odumretých buniek z epitelu dýchacích ciest a leukocytov. Tým uľahčuje expek-

toráciu a odstraňovanie spúta (13). Súčasťou štandardnej terapie CF je aj respiračná fyzioterapia, ktorá pomocou rôznych techník, pomôcok (napr. PARI-O-PEP, SIMEOX), cvičením a športom pomáha odstraňovať skvapalnený hlien (1). PARI-O-PEP je fyzioterapeutická pomôcka, ktorá prispieva k zlepšeniu efektivity dýchania, účinne uvoľňuje bronchiálnu sliznicu a pomáha čistiť dýchacie cesty. Liečebná metóda sa zakladá na princípe striedavého výdychového pretlaku, čím dochádza k ľahšiemu dýchaniu, zníženej dýchavičnosti a zvýšenej mobilizácii sekrétu z priedušiek (14). Prístroj SIMEOX slúži na aktiváciu hlienu predovšetkým v dolnej časti pľúc. Hlien je pomocou špeciálneho vibračného signálu, ktorý je generovaný prístrojom, premenený do kvapalnejšej formy, následne je mobilizovaný a odstránený z dýchacích ciest (15).

Pacienti s CF podľa klinického stavu a mikrobiologických nálezov užívajú antibiotickú alebo antimykotickú, alebo antituberkulotickú terapiu. Podľa závažnosti infekcie a typu infekčného patogéna využívajú inhalačné, perorálne či intravenózne liekové formy. V našich podmienkach odporúčajú štandardné diagnostické, terapeutické postupy pre pacientov s CF pri inhalačnej ATB terapii aminoglykozidové ATB (tobramycín, amikacín, gentamycín), betalaktámové ATB (aztreonam, ceftazidim), fluorochinolóny (levofloxacin, ciprofloxacin), polymyxíny (kolistín) (1). Súčasťou štandardnej terapie je aj dlhodobá perorálna ATB terapia nízkodávkovými makrolidmi, najmä azitromycínom. Odporúčania pre chronickú protizápalovú terapiu uvádzajú podávanie azitromycínu z makrolidových ATB u všetkých pacientov s CF vo veku ≥ 6 rokov s chronickou infekciou *Pseudomonas aeruginosa*, ďalej sa môže táto terapia zväziť aj u ostatných pacientov s CF, ktorí majú napriek maximálnej konzervatívnej terapii časté exacerbácie (16). Protizápalová terapia zahŕňa aj ibuprofén, ktorý sa však predpisuje iba deťom (17). Randomizovaná štúdia uvádza, že podávanie ibuprofenu u detí vo veku 4 rokov preukázateľne spomaľuje pľúcnu regresiu. Ibuprofén priamo atakuje aktiváciu neutrofilov, inhibuje ich mobilitu a napomáha vylučovaniu z dýchacích ciest (18). Profit ibuprofenu u dospelých s CF nebol preukázaný (19). Inhalačné kortikoidy sa podávajú len

pacientom s CF s astmatickými symptómami. Rutinné podávanie ostatným pacientom sa neodporúča, nakoľko v súčasnosti stále nemáme dostatočné dôkazy potvrdzujúce ich benefit u pacientov s CF s absenciou astmatických príznakov (16).

Najdôležitejším súčasným pokrokom a trendom v liečbe CF je užívanie kauzálnej terapie prostredníctvom modulátorov CFTR, ktoré ovplyvňujú CFTR proteín. Ide o personalizovanú medicínu s predvídateľne lepšími terapeutickými výsledkami v porovnaní s medicínou založenou na dôkazoch. Indikácia modulátorov je závislá od presného typu mutácie v CFTR géne, preto je potrebné realizovať presné genetické vyšetrenie u všetkých pacientov s CF (1). Mutácia F508del je najčastejšie sa vyskytujúca CFTR mutácia u pacientov s CF v Európe, v roku 2019 približne 80,8 % osôb s CF malo aspoň jednu F508del mutovanú alelu, pričom približne 40 % z nich bolo homozygotov pre F508del mutáciu (tiež známu ako F/F) (20). Keďže CF patrí medzi tzv. zriedkavé choroby, modulátory CFTR patria medzi „orphan drugs“. Modulátory CFTR proteínu sa delia na korektory a potenciátory, pričom korektory (lumakaftor, tezakaftor, elexakaftor) zvyšujú množstvo CFTR proteínu v bunkovej membráne, kým potenciátory (ivakaftor) zlepšujú jeho funkciu (21). Ivakaftor je dostupný od roku 2012 ako prvé kauzálne liečivo, je účinný u pacientov s CF vo veku od 6 mesiacov, je potenciátorom CFTR proteínu pri mutácii G551D a ďalších mutáciách CFTR III. a IV. triedy (Kalydeco, dávka 2×150 mg). V roku 2015 bol registrovaný ďalší kauzálny liek, ktorý obsahoval kombináciu ivakaftoru a lumakaftoru (IVA/LUM) a je určený pre pacientov s dvomi mutáciami F508del (Orkambi, dávka $2 \times 400/250$ mg) (19). V roku 2020 Európska lieková agentúra (EMA) schválila liek obsahujúci trojkombináciu liečiv ivakaftor, tezakaftor, elexafaktor (IVA/TEZ/ELX) (Kaftrio), ktorý je indikovaný u pacientov homozygotov proteoeurópskej mutácie F508del v géne CFTR a heterozygotov s mutáciou F508del/inou mutáciou od veku 6 rokov (22). Títo pacienti netvorí vôbec žiadny CFTR proteín alebo taký, ktorý neodpovedá na súčasnú liečbu modulátormi CFTR. IVA/TEZ/ELX sa užíva v kombinácii s ivakaftorom (IVA), ktorá je indikovaná pacientom vo veku 6 rokov

a starším, ktorí majú minimálne jednu mutáciu F508del pre CFTR (23). Elexafaktor a tezafaktor sú korektory CFTR, ktoré sa viažu na rôzne miesta proteínu CFTR a majú aditívny účinok na uľahčenie bunkového spracovania a prenosu F508del-CFTR, čím sa zvýši množstvo funkčného proteínu dopraveného na povrch bunky v porovnaní s ktoroukoľvek molekulou samostatne. Ivakaftor ako potenciátor uľahčuje zvýšenie transportu chloridov potenčovaním schopnosti otvárať kanál proteínu CFTR na bunkovom povrchu. Odporúčaná dávka sú dve tablety (každá s obsahom ivakaftoru 75 mg/tezakaftoru 50 mg/elexakaftoru 100 mg), ktorá sa užíva ráno a jedna tableta s obsahom 150 mg ivakaftoru, ktorá sa užíva večer, približne v intervale 12 hodín (22). Táto kombinovaná terapia modulátormi CFTR vedie k významnému zlepšeniu pľúcnych a mimo-pľúcnych parametrov vrátane pľúcnych funkcií a respiračných symptómov, koncentrácie chloridov v pote, stavu výživy a kvality života (22). Okrem týchto kombinácií modulátorov CFTR sa využíva aj kombinácia tezakaftor a ivakaftor (liek Symkevi), ktorá je určená pre pacientov homozygotov protoeurópskej mutácie F508del v géne CFTR a heterozygotov F508del, tzv. mutácia s reziduálnou funkciou génu (P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G a 3849+10kbC→T) od veku 6 rokov (24). Na trh bol uvedený v roku 2018. CFTR modulátory sa užívajú po tučnom jedle a pankreatickej substitúcii.

Cieľom práce je vyhodnotiť prínos a účinnosť novej inovatívnej terapie modulátormi CFTR proteínu u pacientov s CF a zvýšiť povedomie o monitorovanom lieku Kaftrio (IVA/TEZ/ELX) v súvislosti s jeho bezpečnosťou v klinickej praxi.

Metodika práce

Výsledky práce boli získané z dotazníka, ktorý bol vytvorený v spolupráci s MUDr. Evou Bérešovou, PhD., z Centra pre CF dospelých v Banskej Bystrici v decembri 2023. Dotazník vyplnilo 26 pacientov s CF s mutáciou F508del, ktorým bola indikovaná terapia CFTR modulátormi. Osemnásť respondentov vyplnilo dotazník v papierovej forme osobne v CF centre v Banskej Bystrici a osem respondentov ho vyplnilo online formou prostredníctvom

Google formulára. Pacienti užívali IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA a kombináciu IVA/LUM. Zber údajov prebiehal od decembra 2023 do februára 2024. Dotazník pozostával z 11 otázok, z čoho 7 bolo uzavretých a 4 otvorené otázky. Medzi základné zisťované údaje patrili pohlavie pacienta, vek, diagnostika ochorenia, komorbidity, analýza štandardnej symptomatickej terapie CF a vyhodnotenie rodičovstva u pacientov s CF, zastúpenie a dĺžka trvania inovatívnej terapie, nežiaduce účinky, absolvovanie rehabilitácie. Účinnosť terapie bola zhodnotená na základe štatisticky vyhodnotených parametrov ako FEV₁ (expiračný objem vzduchu za jednu sekundu), chloridy v pote a zmena hmotnosti pred a po inovatívnej terapii prostredníctvom one-way ANOVA párovým t-testom (GraphPad Prism 8.3.0). Za štatisticky významné boli považované výsledky v prípade $p < 0,05$. Pri spracovávaní údajov pacientok bol dodržaný zákon o ochrane osobných údajov (18/2018 Z. z.).

Výsledky

Charakteristika respondentov

Z 26 respondentov sa dotazníkového prieskumu zúčastnilo 77 % (20) pacientov ženského pohlavia a 23 % (6) pacientov mužského pohlavia, ktorí boli vo veku od 4 rokov do 48 rokov. Dospelí pacienti predstavovali 81 % (21), kým pacientov do 18 rokov bolo 19 % (5). Vekový priemer respondentov bol 27,5 roka (Tab. 1).

Diagnostika cystickej fibrózy

Určenie správnej diagnózy je v každom prípade prioritou. Diagnostika môže prebehnúť v prenatálnom, neonatálnom a postnatálnom období. U 35 % pacientov bola mutácia F508del zdiagnostikovaná do jedného mesiaca života, u 27 % pacientov do jedného roka života a 35 % pacientov malo zistenú diagnózu CF s mutáciou F508del po jednom

roku života. Pacient, ktorý bol označený ako „extrémny prípad“, je muž vo veku 40 rokov, ktorému bola CF diagnostikovaná až v 24 rokoch (Tab. 1).

Rodinná anamnéza výskytu CF

Na otázku, či bola CF v rodine respondentov prítomná už predtým, 69 % (18) pacientov uviedlo, že sa CF vyskytla v rodine prvýkrát. 31 % (8) respondentov potvrdilo rodinný výskyt ochorenia (Tab. 1).

Komorbidity pacientov s CF

Z celkového počtu 26 respondentov 27 % (7) uviedlo, že okrem CF má diagnostikované aj iné pridružené ochorenia. 19 % (5) respondentov uviedlo CFRDM a 8 % (2) nádorové ochorenia (Tab. 1).

Analýza štandardnej symptomatickej terapie

Okrem inovatívnej farmakoterapie CF pacienti pravidelne užívali aj štandardnú symptomatickú terapiu postihnutia dýchacieho a gastrointestinálneho systému. Lieková anamnéza CF pacientov zahŕňa inhalačnú aj perorálnu terapiu. Všetci pacienti užívali liečivo alfador-náza (Pulmozyme), NaCl roztok, expektoranciá, pankreatické enzýmy a hepatoprotektíva. 19 % pacientov s CFRDM užívalo inzulín. 42 % (11) respondentov uviedlo, že terapia antibiotikami je u nich pravidelná. Najčastejšie indikované antibiotiká boli v inhalačnej liekovej forme, ako tobramycín (Bramitob) (31 %) a kolistimetát sodný (Colobreathe) (31 %). V terapii bolo indikované aj perorálne antibiotikum azitromycín zo skupiny makrolidov u 28 % (7) respondentov. 31 % (8) pacientov uviedlo, že využíva doplnkovú terapiu vitamínmi alebo výživovými doplnkami. Doplnky terapie predstavujú hlavne vitamíny rozpustné v tukoch (D, E, K, A) či minerálne doplnky, ako vápnik, horčík, zinok, železo alebo selén. Doplnková výživa zahŕňa pudingy a nutridrinky. Na udr-

Tab. 1. Charakteristika pacientov s cystickou fibrózou, N = 26

Pohlavie	Priemerný vek	Diagnostika CF, mutácia deltaF508	Výskyt CF v rodine	Výskyt komorbidít
77 % ženy 23 % muži	27,5 roka	do jedného mesiaca života (35 %) do jedného roka života (27 %) po jednom roku života (35 %) 24 rokov (4 %)	po prvýkrát (69 %) opakovaný výskyt (31 %)	CFRDM (19 %) nádorové ochorenia (8 %)

CF – cystická fibróza, CFRDM – diabetes mellitus 1. typu spojený s CF

žanie gastrointestinálneho komfortu pacienti užívajú probiotiká (Tab. 2).

Rehabilitácia

Dôležitou súčasťou terapie je aj rehabilitácia pre správnu funkčnosť dýchacích ciest. Až 73 % respondentov sa rehabilitáciám venuje, z toho 46 % pacientov pravidelne a 27 % pacientov nepravidelne.

Analýza inovatívnej terapie modulátormi CFTR

Z 26 pacientov 92 % (24) respondentov užívalo kombináciu IVA/TEZ/ELX (Kaftrio) v kombinácii s IVA (Kalydeco) a 8 % (2) pacientov bolo liečených IVA/LUM (Orkambi). Z 24 respondentov liečených kombináciou IVA/TEZ/ELX a IVA 54 % (14) pacientov užívalo túto terapiu 24 mesiacov, 30 % (7) pacientov ju užívalo až 36 mesiacov a 12 % (3) pacientov menej ako 12 mesiacov. Kombináciu IVA/LUM užíval jeden pacient (4 %) 24 mesiacov a jeden pacient (4 %) 36 mesiacov (Tab. 3).

Nežiaduce účinky inovatívnej terapie

Iba 35 % (9) respondentov uvádza nežiaduce účinky, medzi ktoré najčastejšie patrila bolesť brucha a hnačky, bolesť hlavy či výskyt vyrážok (Tab. 3).

Efektívnosť inovatívnej terapie

Parameter FEV₁

Účinnosť inovatívnej terapie bola vyhodnotená prostredníctvom otázok, ktoré sa venovali hlavným parametrom, ktoré sa sledujú a vyhodnocujú počas predpísanej terapie. Týka sa to hodnoty FEV₁ (expiračný objem vzduchu za jednu sekundu), ktorá patrí medzi hlavné ukazovatele funkcie pľúc, zníženej koncentrácie chloridov v pote a zvýšenia telesnej hmotnosti. Z odpovedí respondentov vyplýva, že u všetkých (100 %) respondentov spôsobila inovatívna terapia zvýšenie parametra FEV₁ a tým zlepšila funkciu pľúc. Konkrétne hodnoty FEV₁ uviedlo iba 8 respondentov. Najväčšie zlepšenie nastalo u 2 pacientok, ktorým sa hodnota FEV₁ zvýšila o 23 %. Najmenšie zlepšenie nastalo u muža, ktorému sa hodnota zvýšila z pôvodných 76 % na 79 %. Minimálne FEV₁ pred nasadením terapie bolo 24 %,

maximálne 117 %. Po nasadení inovatívnej terapie sa minimálna hodnota FEV₁ zvýšila na 31 %, maximálna na 124 %. V priemere pred inovatívnou terapiou dosiahli hodnoty FEV₁ 61,25 % ± 30,93, ktoré pri užívaní modulátorov signifikantne vzrástli na 73,25 % ± 28,17 (Tab. 4).

Chloridy v pote

K zníženiu koncentrácie chloridov v pote došlo u 96 % (25) respondentov. Len jedna pacientka (4 %) (26 rokov) uviedla, že po troch rokoch od nastavenia na inovatívnu terapiu zaznamenala zvýšenie chloridov v pote, ale presné hodnoty neuviedla. Terapia sa jej však nezmenila z dôvodu iných pozitívnych zdravotných výsledkov, ktoré prinášajú benefit. Konkrétne hodnoty chloridov uviedlo iba šesť respondentov. Najväčší zaznamenaný pokles chloridov v pote bol až o 71 mmol/l a najmenší pokles chloridov bol len o 39 mmol/l. Priemerné hodnoty chloridov boli u pacientov na úrovni 104,58 ± 20,54 mmol/l pred ino-

vatívnou terapiou a po pravidelnom užívaní modulátorov CFTR sa signifikantne znížili v priemere na 47,66 ± 17,92 mmol/l (Tab. 4). Z toho vyplýva, že priemerne sa chloridy v pote u respondentov znížili o 54,42 %.

Hmotnosť pacientov

Neposledným faktorom je aj hmotnosť pacienta, ktorá po inovatívnej terapii vo väčšine prípadov stúpila, čo taktiež poukazuje na účinnosť a výnimočnosť tejto terapie. U 19 % (5) pacientov sa hmotnosť nezmenila, avšak 81 % (21) respondentov uviedlo zvýšenie hmotnosti. Konkrétny údaj hmotnosti uviedlo iba osem respondentov. Priemerný nárast hmotnosti bol 5,5 kg. Koeficient zvýšenia ich hmotnosti sa pohyboval od + 3 kg až do + 7 kg.

Rodičovstvo

Aj vďaka inovatívnej terapii rapídne stúpol počet tehotných CF pacientok, ktoré pred niekoľkými rokmi nad tehotenstvom ani len nepremýšľali z dôvodu rizík, ktoré toto ob-

Tab. 2. Analýza štandardnej symptomatickej terapie, N = 26

Liečivo	Počet pacientov v (%)
Alfadornáza	100 %
NaCl roztok	100 %
Expektoranciá (acetylcysteín, erdosteín)	100 %
Pankreatické enzýmy	100 %
Hepatoprotektíva (silymarín, kyselina ursodeoxycholová)	100 %
Inzulín	19 %
Pravidelné užívanie ATB tobramycín, azitromycín, kolistimetát sodný (p. o. aj inhalačne)	42 %
ATB inhalačné	31 %
■ tobramycín	31 %
■ kolistimetát sodný	28 %
ATB p. o.	
■ azitromycín	
Vitamíny (D, E, K, A), minerály (vápnik, horčík, železo, selén) a výživové doplnky (nutridrinky)	31 %

Tab. 3. Analýza inovatívnej terapie modulátormi CFTR, N = 26

Dĺžka terapie modulátormi CFTR	Výskyt nežiaducich účinkov
IVA/TEZ/ELX a IVA 36 mesiacov (30 %) 24 mesiacov (54 %) menej ako 12 mesiacov (12 %)	výskyt nežiaducich účinkov (35 %) hnačka, bolesť brucha (19 %) vyrážka (12 %) bolesť hlavy (12 %) meteorizmus (8 %)
IVA/LUM 24 mesiacov (4 %) 36 mesiacov (4 %)	upchatie prínosových dutín (4 %)

Tab. 4. Účinnosť inovatívnej terapie modulátormi CFTR

Parameter	Efektívnosť terapie	Pred inovatívnou terapiou (priemer ± SD)	Po inovatívnej terapii (priemer ± SD)
FEV₁ (%)	zvýšenie (100 % pacientov)	61,25 ± 30,93 (N = 8)	73,25 ± 28,17** (N = 8)
Chloridy (mmol/l)	zníženie (96 % pacientov)	104,58 ± 20,54 (N = 6)	47,66 ± 17,92*** (N = 6)
Hmotnosť (kg)	zvýšenie (81 % pacientov)	55,13 ± 11,52 (N = 8)	60,75 ± 12,10**** (N = 8)

p – úroveň významnosti stanovená párovým t-testom, ****p < 0,0001, ***p = 0,001, **p < 0,01

dobie prináša ako pre matku, tak pre rodičov a samotných novorodencov. Z 26 pacientov s CF 58% respondentov uviedlo, že ešte nie sú rodičmi, kým 42% respondentov na otázku odpovedalo kladne. Z toho 1 pacientka uviedla, že síce je matkou, ale nie biologickou.

Diskusia

CF je nevyliciteľné ochorenie, ktoré patrí medzi zriedkavé choroby a vyžaduje multidisciplinárnu starostlivosť v špecializovaných centrách, ktoré sú prístrojovo, personálne a priestorovo adekvátne zabezpečené. V roku 2022 bolo na Slovensku evidovaných 308 pacientov s CF (7). Objav a implementácia modulátorov CFTR predstavuje revolúciu v terapii CF, pretože je zameraná na základnú príčinu ochorenia (25).

Štúdia bola zameraná na zistenie efektívnosti inovatívnej terapie modulátormi CFTR u pacientov s F508del mutáciou CFTR proteínu. Výsledky štúdie boli získané od 26 respondentov s CF. Dotazník vyplnilo 77 % žien a 23 % mužov. Štatistiky dokazujú, že pohlavie pri CF nezohráva z pohľadu incidence významnú úlohu (7). Priemerný vek respondentov bol 27,5 roka. Ešte v roku 2018 bol priemerný vek pacientov s CF 22,1 roka (1). Vek je dôležitým parametrom pri sledovaní progresie liečby tohto ochorenia. Donedávna bola CF považovaná za pediatrickú diagnózu, dĺžka života pacientov s CF sa však za posledné desaťročia výrazne zvýšila (26). Tento významný fakt potvrdzujú aj výsledky z európskeho registra pre CF, ktoré uvádzajú, že na Slovensku bolo v roku 2022 zaregistrovaných 48 % detských a 52 % dospelých pacientov s CF (7). Prognóza pacientov sa za posledných 40 rokov výrazne zmenila. Vďaka intenzívnej farmakoterapii (nové mukolytiká, pankreatická substitúcia, ATB, respiračná fyzioterapia, objavenie génu a jeho produktu, korelácia genotyp-fenotyp, novorodenecký skrining, modulátory CFTR) sa medián prežívania zvýšil na 40–50 rokov (1).

Riziko nosičstva mutácie pre CFTR výrazne stúpa v prípade, že sa v rodine už CF vyskytla (6). Z 26 respondentov až 31 % potvrdilo predchádzajúci výskyt CF v rodine, najčastejšie boli uvádzaní rodinní príslušníci ako brat, sestra, starí rodičia.

Až 35 % respondentov uvádza, že CF bola u nich diagnostikovaná do 1 mesiaca života, čo môže súvisieť aj so skutočnosťou, že na Slovensku sa od roku 2009 uskutočňuje novorodenecký skrining CF (1). V súčasnosti podľa výročnej správy Európskej spoločnosti pre cystickú fibrózu (ECSF) je priemerný vek diagnostiky CF v Slovenskej republike do 5 mesiacov života. Medián veku diagnostiky v celej Európe je 3,6 mesiaca života (7). Z komorbidít sa najčastejšie u respondentov s CF vyskytoval CFRDM (19%), ktorý môže vzniknúť z pokročilého postihnutia pankreasu s následnou deštrukciou Langerhansových ostrovčekov (19). Diabetes mellitus u pacientov s CF sa prejavuje v 2. až 3. dekáde života a postihuje až 40–50 % dospelých pacientov s CF (27). Klinicky sa prejavuje zhoršovaním stavu pľúcnych funkcií alebo stavu výživy bez inej detegovanej príčiny. Polyúria a polydipsia patria medzi oneskorené príznaky (19). Pri potvrdení diagnózy CFRDM sa ihneď podáva inzulínoterapia (1).

Terapia CF vychádza z klinických prejavov a patomechanizmu ochorenia. Mukolytická liečba a liečba pankreatickými enzýmami je denná a doživotná (1). Antibiotická terapia je jedným zo základných kameňov liečby CF. Antibiotiká sa používajú na liečbu pľúcnych exacerbácií na podklade akútnych infekcií, na eradikáciu patogénov u inak asymptomatických pacientov s CF a na zníženie bakteriálnej záťaže u chronicky infikovaných pacientov. Antibiotiká možno podávať rôznymi spôsobmi. Spôsoby podania sú intravenózne, intramuskulárne, perorálne alebo inhaláciou (18). Údaje z 39 európskych krajín zaznamenané v európskom registri pre CF za rok 2022 uvádzajú, že infekcia pľúc spôsobená *Pseudomonas aeruginosa* sa vyskytla u 21 % detí s CF a 41 % dospelých. Infekcia pľúc spôsobená meticilín senzitívnym *Staphylococcus aureus* bola zaznamenaná u 55 % detí a 47 % dospelých pacientov s CF (28). U pacientov s CF je pre zvýšený celkový telesný klírens, väčší distribučný objem, zvýšenú renálnu elimináciu či kratší biologický polčas eliminácie zmenená farmakokinetika liekov. Tento fakt je potrebné premietnuť do vyšších dávok ATB (1). 31 % respondentov užívalo inhalačné ATB tobramycín a 31 % respondentov malo indikovaný kolistimetát sodný. 28 % respondentov

uviedlo, že užíva aj makrolidové ATB azitromycín, ktorý okrem antimikrobiálneho účinku má aj protizápalový efekt (29).

V terapii CF je dôležitá aj fyzioterapia, dychová rehabilitácia, cvičenia, športové a iné pohybové aktivity. Až 73 % respondentov uviedlo, že rehabilitáciám sa venuje. Pravidelne vykonávaná respiračná fyzioterapia zlepšuje kvalitu života pacientov udržiavaním priechodnosti dýchacích ciest. Inhaláciou je kvalitatívne zmenené spútum mobilizované a uvoľnené od steny dýchacích ciest, napr. PEP-maskou, flutterom autogénnou drenážou a aktívnymi dychovými cvikmi (1).

V súčasnosti je pacientom s CF, ktorí majú minimálne jednu mutáciu F508del na géne pre CFTR, indikovaná kauzálna terapia modulátormi CFTR. Až 92 % respondentov užívalo kombinovanú terapiu modulátormi CFTR IVA/TEZ/ELX a IVA. Väčšina respondentov (50 %) užívala terapiu modulátormi 24 mesiacov. Aj keď je táto terapia finančne náročná, v súčasnosti na Slovensku je kombinovaná terapia IVA/TEZ/ELX a IVA plne hrazená podľa platných indikačných obmedzení pre 116 pacientov vo veku 12 rokov a starších s homozygotnou mutáciou F508del pre CFTR alebo s jednou mutáciou F508del a s druhou mutáciou s minimálnou funkciou a pre 114 pacientov vo veku 6 rokov a starších s aspoň jednou mutáciou F508del pre CFTR (20). Na základe výsledkov účinnosti a bezpečnosti zo štúdie VX18-445-104 sa preukázalo, že IVA/TEZ/ELX a IVA účinkuje najmä prostredníctvom F508del-CFTR a tak bola rozšírená aj indikácia (30). V roku 2021 EMA doplnila indikáciu o liečbu CF u pacientov vo veku 12 rokov a starších, ktorí majú aspoň jednu mutáciu F508del na géne pre CFTR. Ďalšie dôkazy klinických štúdií podporili použitie IVA/TEZ/ELX a IVA u pacientov vo veku 6 rokov a starších aspoň s jednou mutáciou F508del na zabezpečenie účinnej liečby CF v skorom štádiu ochorenia (31). Podobne kombinovaná liečba IVA a LUM preukázala účinnosť a bezpečnosť u pacientov vo veku 12 rokov alebo starších s CF homozygotnou pre mutáciu CFTR F508del v placebom kontrolovaných štúdiách a u pacientov vo veku 6–11 rokov s CF homozygotnou pre F508del-CFTR (32).

Účinnosť inovatívnej terapie bola sledovaná prostredníctvom chloridov v pote, zmeny hmotnosti a FEV_1 , ktorý poukazuje na obštrukciu v dýchacích cestách, ktorá je u pacientov s CF prítomná. Pľúcne funkčné testy sa u pacientov vykonávajú pravidelne, ideálne aspoň 4× za rok (1). Všetci opýtaní respondenti uviedli zvýšenie parametra FEV_1 . Iba 8 respondentov boli ochotní uviesť aj konkrétne percentuálne hodnoty FEV_1 , na ktorých sa hodnota FEV_1 pred nasadením terapie pohybovala, a to v priemere na $61,25\% \pm 30,93$. Bez ohľadu na dĺžku terapie modulátormi CFTR sa hodnota FEV_1 v priemere signifikantne zvýšila na úroveň $73,25\% \pm 28,17$. To svedčí o tom, že pacienti trpia stredne závažným ochorením pľúc. Tento pozitívny efekt terapie dokazujú aj výsledky klinických štúdií VX17-445-102, pri ktorých kombinovaná terapia IVA/TEZ/ELX a IVA viedla u pacientov s CF vo veku 12 rokov a starších s heterozygotnou F508del mutáciou k významnému zlepšeniu hodnoty FEV_1 o 13,8 percentuálnych bodov v porovnaní s placebom v 4. týždni liečby a o 14,3 percentuálnych bodov v porovnaní s placebom v 24. týždni liečby (23). Podobne výsledky klinickej štúdie VX17-445-103 uvádzajú zlepšenie FEV_1 po 4 týždňoch terapie IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA v porovnaní s terapiou TEZ/IVA s priemerným rozdielom 10,0 percentuálnych bodov u pacientov s CF vo veku 12 rokov a starších s homozygotnou F508del mutáciou (33).

Ďalším sledovaným parametrom boli chloridy. Normálne hodnoty chloridov v pote sú 10–30 mmol/l, hraničné 30–59 mmol/l. Za patologický nález sa považuje obsah chloridov v pote prevyšujúci 60 mmol/l (19). Na zistenie množstva chloridov v pote a následnú diagnostiku CF sa využíva pilokarpínový test. K poklesu chloridov došlo u 96 % pacientov. Priemerná hodnota chloridov stanovená z hodnôt od šiestich pacientov pred inovatívnou terapiou bola $104,58 \pm 20,54$ mmol/l a počas terapie modulátormi CFTR sa signifikantne znížila na úroveň $47,66 \pm 17,92$ mmol/l. To znamená, že počas terapie došlo k signifikantnému až 54,42 % poklesu chloridov. Túto účinnosť v znížení chloridov v pote potvrdzujú aj výsledky

klinických štúdií VX17-445-102 a VX17-445-103. Výsledky klinickej štúdie VX17-445-102 potvrdzujú zníženie chloridov o 41,8 mmol/l v porovnaní s placebom v 24. týždni liečby (23). Podobne výsledky klinickej štúdie VX17-445-103 uvádzajú pokles chloridov o 45,1 mmol/l v porovnaní so skupinou liečenou TEZ/IVA po 4 týždňoch liečby (33).

Približne u 85 % pacientov s CF sa vyvinie klinicky významná pankreatická insuficiencia, ktorá prispieva k slabému prírastku hmotnosti v dôsledku malabsorpcie tuku a bielkovín (34). Zvýšenie hmotnosti uvádza 81 % respondentov, u 19 % pacientov sa hmotnosť nezmenila. Priemerná hmotnosť 8 pacientov, ktorí uviedli konkrétne hodnoty pred inovatívnou terapiou, bola na úrovni $55,13 \pm 11,52$ kg. Indikovaná terapia modulátormi CFTR signifikantne zvýšila hodnotu hmotnosti na úroveň $60,75 \pm 12,10$ kg. Priemerný nárast hmotnosti bol o 5,5 kg. Zlepšenie BMI u pacientov liečených modulátormi CFTR potvrdila aj klinická štúdia VX17-445-102, kde sa BMI v priemere zlepšilo o 1,04 v porovnaní s placebom (23). Klinická štúdia VX17-445-103 uvádza priemerné zvýšenie BMI o $0,6 \text{ kg/m}^2$ v 4. týždni a priemerné zvýšenie telesnej hmotnosti o 1,6 kg v porovnaní s TEZ/IVA (33).

Nežiaduce účinky inovatívnej terapie potvrdilo 35 % respondentov, ktorí najčastejšie uvádzali hnačku a bolesti brucha, výrazku či bolesť hlavy. Tieto nežiaduce účinky patria medzi veľmi časté nežiaduce účinky lieku Kaftrio (22).

Rozhodnutie stať sa rodičom je veľkým krokom aj pre zdravých jedincov. 42 % našich respondentov tvorili pacienti, ktorí sú rodičmi. Nefunkčnosť chloridového kanála z dôvodu mutácie CFTR spôsobuje nepriechodnosť semenovodov a tým azoospermii a mužskú neplodnosť (1). Viac ako 95 % mužov je neplodných pre defekty pri transporte spermií, hoci spermatogenéza nie je ovplyvnená. Takmer polovica všetkých mužov s vrodennou bilaterálnou absenciou vas deferens a normálnou funkciou pľúc má dve mutácie génu pre CFTR (35). U žien je častou príčinou infertility hustý cervikálny hlien z dôvodu abnormálnej funkcie CFTR génu (1). Nepravidelný menštruačný cyklus,

ktorého príčinou je slabá nutričná výživa, spôsobuje nepravidelnú ovuláciu. Z tohto dôvodu medzi najčastejšie spôsoby, ako sa pacient s CF môže stať rodičom, patrí oplodnenie *in vitro* (19). Pre budúcich rodičov s CF je nevyhnutné komplexné genetické poradenstvo.

Napriek tomu, že výsledky štúdie sú získané z malého súboru pacientov, môžu byť prínosom pre klinickú prax aj z dôvodu monitorovania lieku Kaftrio (IVA/TEZ/ELX) v súvislosti s jeho bezpečnosťou. Vo všeobecnosti sa zatiaľ môže konštatovať, že liečba IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA je dobre tolerovaná, s prijateľným profitom nežiaducich účinkov.

Priebežné výsledky bezpečnosti po 2 rokoch liečby IVA/TEZ/ELX preukázali trvalé zlepšenie funkcie pľúc, zníženú frekvenciu pľúcnych exacerbácií a hospitalizáciu z akejkoľvek príčiny, zvýšenie BMI a nižšiu prevalenciu pozitívnych bakteriálnych kultúr. Okrem toho bola miera úmrťí o 72 % nižšia a miera transplantácie pľúc nižšia o 85 % v porovnaní s rokom pred dostupnosťou IVA/TEZ/ELX. Tieto výsledky z doteraz najväčšej kohorty ľudí liečených IVA/TEZ/ELX rozširujú naše chápanie širokých klinických prínosov IVA/TEZ/ELX (36).

Záver

Výsledky štúdie potvrdili účinnosť terapie modulátormi CFTR proteínu u pacientov s CF s mutáciou F508del, zásluhou ktorej sa ochorenie cystická fibróza stáva liečiteľným genetickým a „len“ život ohrozujúcim ochorením. Život pacientov je tak výrazne kvalitnejší. K úspešnosti terapie CF prispieva tiež symptomatická či rehabilitačná terapia. Život pacienta je z najväčšej časti ovplyvnený aj psychickým rozpoložením a podporou od rodiny, ktorá sa o pacienta stará a spríjemňuje mu tak život napriek všetkým okolnostiam.

Podakovanie:

Podakovanie patrí MUDr. Eve Béřešovej, PhD., z centra pre CF pacientov v Banskej Bystrici pri zostavovaní dotazníka a kontaktovaní respondentov s inovatívnou terapiou.

LITERATÚRA

- Kayserová H, et al. Štandardné diagnostické, terapeutické postupy pre pacientov s cystickou fibrózou. Ministerstvo zdravotníctva SR. 2021.
- Národné centrum zdravotníckych informácií. Tlačová správa zo dňa 21. novembra 2024: Európsky deň cystickej fibrózy. NCZI 2024. [on-line]. cit. 26-11-2024. Available from: https://www.nczisk.sk/Documents/aktuality/tlacove_spravy/2024/TSEuropsky_den_cystickej_fibrozy_22112024.pdf.
- Chen Q, Shen Y, Zheng J. A review of cystic fibrosis: Basic and clinical aspects. *Animal Model Exp Med*. 2021;4(3):220-232.
- Kayserová H. Cystická fibróza (1. časť). *Via pract*. 2007;4(3):128-132.
- Giertlová M, Šprincová A. Diagnostika cystickej fibrózy so zameraním na molekulárno-genetickú analýzu CFTR génu. *News lab*. 2018;9(2):98-101.
- Vávrová V, et al. Centra CF Motol. Cystická fibróza – príručka pro nemocné, jejich rodiče a přátelé. Personal publishing, 2000.
- Zolin A, Adamoli A, Bakkeheim E, van Rens J, et al. ECFSPR Annual Report 2022, 2024. [Internet]. Available from: www.ecfs.eu/ecfspr.
- Elbourn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016;388(10059):2519-2531.
- Dave S, Honney S, Raymond J, et al. An unusual presentation of cystic fibrosis in an adult. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(3):e41-e44.
- Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax*. 2007;62(4):360-367.
- Janková I. Cystická fibróza. Bakalárska práca. Brno: Masarykova univerzita, Lékařská fakulta; 2008. 59 s.
- Juřica J. Moderní terapie kašle. *Prakt. lékařn*. 2013;9(6):219-224.
- Kayserová H. Cystická fibróza (2. časť). *Via pract*. 2007;4(4):189-191.
- Available from: <https://pari-inhalatory.sk/pari-o-pep>.
- Available from: <https://mr-diagnostic.cz/simeox>.
- Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018;17(2):153-178.
- Lands LC, Stanojevic S. Oral non-steroidal anti-inflammatory therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001505.pub2>.
- Konstan MW, Butler SM, Wohl ME, et al. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2003;142(6):624-630.
- Fila L. Cystická fibróza dospelých. *Vnitř Lék*. 2017;63(11):834-842.
- Popescu SC. Farmakoekonomický rozbor lieku. Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky. 2023.
- 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):1663-1672.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku Kaftrio. ŠUKL. 2024.
- Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019;381(19):1809-1819.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku Symkevi. ŠUKL. 2023.
- Pettit RS, Fellner C. CFTR Modulators for the Treatment of Cystic Fibrosis. *P T*. 2014;39(7):500-511.
- Akkerman-Nijland AM, Akkerman OW, Grasmeyer F, et al. The pharmacokinetics of antibiotics in cystic fibrosis, *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2021;17(1):53-68.
- Kelly A, Moran A. Update on cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros*. 2013;12(4):318-331.
- Highlights report ECFSPR. 2022. [on-line]. Available from: www.ecfs.eu/ecfspr.
- Švihovec J, et al. *Farmakologie*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, a.s.; 2018. 1008 s.
- Barry PJ, Mall MA, Alvarez A, et al. Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del-Gating and – Residual Function Genotypes. *N Engl J Med*. 2021;385(9):815-825.
- Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, et al. A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(12):1522-1532.
- Heroutová M. Fyzioterapia pre dospelých pacientov s diagnózou CF. *CF Plus Motýlik*. Košice: Slovenská asociácia cystickej fibrózy. 2010;3(6):22.
- Ratjen F, Hug C, Marigowda G, et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5(7):557-567.
- Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, et al. 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.
- Ledder O, Haller W, Couper RT, et al. Cystic fibrosis: an update for clinicians. Part 2: hepatobiliary and pancreatic manifestations. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(12):1954-1962.
- Chillón M, Casals T, Mercier B, et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *N Engl J Med*. 1995;332(22):1475-1480.
- Bower JK, Volkova N, Ahluwalia N, et al. Real-world safety and effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis: Interim results of a long-term registry-based study. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2023;22(4):730-737.