

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 4x za rok (1). Všetci opýtaní respondenti uviedli zvýšenie parametra FEV_1 . Iba 8 respondenti 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 vvinie 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 azoospermiu a mužskú neplodnosť (1). Viac ako 95 % mužov je neplodných pre defekty pri transporte spermíí, hoci spermatogenéza nie je ovplyvnená. Takmer polovica všetkých mužov s vrodenu 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 úmrtí 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.