

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, průjmů), 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 insuficiencí, 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 přípravkem Kalydeco™; G – „gating“ mutace; F – F508del; RF – mutace s reziduální funkcí; n.s. – není schválen k použití v EU; ostatní zkratky viz text