

Co by měl praktický lékař vědět o cystické fibróze aneb Cystická fibróza v 21. století

Pavel Dřevínek / Veronika Skalická

Cystická fibróza (CF) je multiorgánové onemocnění, kterému dominuje postižení respiračního traktu. CF je sice neyléčitelná nemoc, ale nejnovější léčivé přípravky na bázi modulátorů chloridového kanálku (CFTRm) otevřely novou éru její léčby, jež rapidním způsobem mění životy těch pacientů, kteří nesou vhodné mutace pro léčbu. Terapie CFTRm prodlužuje délku života, a to při současném vylepšení jeho kvality. Prognóza nemoci velmi závisí na včasné diagnostice, multioborovém léčebném přístupu, soustavném vyhledávání a řešení možných komplikací a na co nejčasnějším zahájení léčby přípravky z kategorie CFTRm, které však nejsou vhodné pro každého pacienta.

Charakteristika onemocnění

Cystická fibróza (CF) představuje nejčastější autozomálně recesivní dědičné onemocnění europoidní rasy. V České republice bylo k 1. 7. 2023 vedeno s touto diagnózou 705 jedinců, z nichž bylo více než 50 % dospělého věku (www.cfregistr.cz). Vzhledem k incidenci 1 : 5 000 se CF řadí mezi vzácná onemocnění.

Podstata nemoci spočívá v mutaci genu pro chloridový kanálek (označovaný jako CFTR; CF transmembrane conductance regulator), který za normálních okolností řídí transport iontů, především chloridových, na buněčné membráně. Míra poškození této fyziologické funkce závisí na typu mutace, kterou pacient s CF nese. V zásadě existují tři varianty:

- A. bílkovina pro CFTR kanálek se uvnitř buněk vůbec nevytváří,
- B. bílkovina pro CFTR kanálek se tvoří chybně a předčasně se v buňkách rozpadá,

- C. bílkovina pro CFTR kanálek nefunguje na membráně buněk tak, jak má.

Ačkoli je popsáno více než 700 kauzálních mutací, jen necelá desítka z nich se vyskytuje v evropské populaci CF s frekvencí přesahující 1 %. Zdaleka nejčastější je mutace F508del, kterou má na jedné či obou alelách genu *CFTR* zhruba 85 % našich pacientů a která vede na úrovni buněk k variantě (B). To je zásadní poznání předurčující to, že terapie vysoce inovativními léky z kategorie modulátorů CFTR u pacientů s F508del může fungovat (viz dále).

Projevy onemocnění

Protein CFTR je v těle přítomen ubikvitárně, proto má CF charakter multiorgánového postižení. Postižen je zejména dýchací

trakt tvorbou vazkého hlenu, což je přímý důsledek poškozeného transportu chloridů ven z buněk (pro zachování elektroneutrality je navíc kompenzován nadměrnou reabsorpcí sodíku z lumen respiračního traktu a únikem vody). Příznákná je tak obstrukce dýchacích cest, chronický zánět a osídlení bakteriemi s tendencí vyvolávat chronické infekce. Do spektra patogenů typických pro CF spadá z hlediska četnosti především *Staphylococcus aureus*, jenž je nejčastějším agens u dětí (v ČR má 40 % z nich chronickou infekci), a *Pseudomonas aeruginosa*, která je nejčastěji přítomna u dospělých (v ČR 32 %). Vzácnější, ale velmi problematická je bakterie *Burkholderia cenocepacia* (původce rozsáhlé epidemie v motolském CF centru v 90. letech 20. století) a netuberkulózní mykobakteria. Závažné mohou být i infekce způsobené *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* či mykotoxickými organismy, byť v případě kandid a aspergilů se může jednat jen o vedlejší mikrobiologický nálezn.

Pro postižení respiračního traktu je z klinického pohledu typické střídání stability s epizodami akutních plicních exacerbací, během kterých dochází ke zhoršení obtíží a k poklesu plicních funkcí. V pokročilejší fázi plicní nemoci se může jako komplikace objevit pneumotorax nebo hemoptýza.

Postiženo je také trávicí ústrojí. Běžně přítomná (až v 85 % případů) insuficience zevně sekretorické funkce pankreatu vede k malabsorpci. Častou komplikací CF je cukrovka (uváděná pod zkratkou CFRD z anglického CF related diabetes), jejíž začátek bývá nenápadný, a je tak třeba po ní u pacientů starších 10 let aktivně pátrat. Standardně se provádí orální glukózový toleranční test jednou

ročně (samotné vyšetření glykosylovaného hemoglobinu není dostatečně citlivé). Při porušené glukózové toleranci je zavedena monitorace glykemií k včasné indikaci inzulinoterapie. Hepatopatie vzniká na podkladě zvýšené hustoty a pH žluči. U mužů je přítomna obstrukce *vas deferens* vedoucí k neplodnosti. Patognomické je postižení potních žláz, které produkují pot s násobně vyšší koncentrací soli. To vede k velkým ztrátám chloridu sodného (NaCl) zvláště v horkém počasí, při horečce či při velké fyzické námaze, což může vyústit v těžký rozvrat vnitřního prostředí s hypotatremií, hypochloremií s metabolickou alkalózou.

Diagnostika cystické fibrózy

Historicky se diagnostická rozvaha o možné CF zakládala na rodinné anamnéze a/nebo na přítomnosti klinických příznaků, jejichž detailní souhrn je uveden v **tabulce 1**. Od roku 2009 se v ČR opírá především o novorozenecký screening. Následně je diagnóza CF stanovena při nálezu koncentrace chloridů v potu převyšující 60 mmol/l a/nebo při zjištění kauzálních mutací genu *CFTR* na obou alelách.

Léčba cystické fibrózy

Dlouhá léta byla k dispozici pouze symptomatická léčba, která měla za úkol mírnit příznaky onemocnění. Principy tohoto terapeutického přístupu spočívají:

Tab. 1 **Přehled příznaků a dalších nálezů, které vedou k podezření na onemocnění cystickou fibrózou**

Z vysoké koncentrace NaCl v potu	Výrazné slaná chuť potu (zjistitelná např. políbením na čelíčko dítěte) Metabolický rozvrat: hypoelektrolytemie s metabolickou alkalózou
Z insuficience zevně sekretorické funkce pankreatu	Mekoniový ileus Prolaps rekta Průjmovitě nebo kopiízní páchnoucí stolice s příměsí tuku Neprospívání Hypoproteinemie s edémy Anémie Kožní projevy (známky deficitu vitaminů, stopových prvků)
Při zachovalé zevně sekretorické funkci pankreatu	Recidivující pankreatitidy
Z postižení dýchacích cest	Chronický kašel s produkcí sputa Recidivující bronchitida a bronchopneumonie Recidivující až chronická sinusitida Nosní polypy Obstrukční ventilační porucha Charakteristické RTG změny: bronchiektazie, atelektázy především pravého horního laloku, infiltráty, hyperinflace Paličkovité prsty Mikrobiologický nálezn patogenů asociovaných s CF ve sputu (zvláště <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) Abnormální imunologický nálezn: hypo- nebo hyperimmunoglobulinemie, pozitivní ANCA
Z postižení žlučovýchodů	Hepatopatie nejasné etiologie Protrahovaný ikterus novorozence
Obstrukční azoospermie	Mužská neplodnost
Dilatační kardiomyopatie	

ANCA - anti-neutrophil cytoplasmic antibody, autoprotilátky proti řadě antigenů uvnitř neutrofilů; **CF** - cystická fibróza; **NaCl** - chlorid sodný; **RTG** - rentgenové vyšetření

- v péči o průchodnost dýchacích cest (dechová fyzioterapie, inhalace mukoaktivních látek, jako je např. hypertonický solný roztok či rekombinantní lidská DNáza),
- v potlačení infekce podáváním antibiotik (inhalační forma ve stabilní fázi plicního onemocnění u pacienta s pseudomonádovou infekcí a intravenózní či perorální antibiotika při plicní exacerbační),
- v péči o dobrý stav výživy (vysokokalorická strava a užívání trávicích enzymů),
- v léčbě komplikací, do které lze zahrnout i transplantaci plic indikovanou u pacientů v terminálním stadiu plicního onemocnění (s hodnotou FEV_1 , tj. objemu usilovně vydechnutého vzduchu za 1. sekundu, pod 30 % náležitých hodnot).

Počínaje rokem 2012 se do léčebného schématu postupně zařadil nový přístup, který cílí na samotnou příčinu CF. Léky s označením modulátory CFTR (CFTRm) dokážou napravit chybu ve vnitrobuněčné tvorbě chloridového kanálku, tj. opravují důsledky mutací, které vedou k variantě poškození (B) uvedené výše, tedy k nápravě stavu způsobeného nejčastější mutací F508del, a/nebo vylepšují funkčnost kanálku, tj. napravují variantu poškození (C). Bez účinku

zůstávají u pacientů, jejichž mutace vedou k variantě poškození (A), tj. žádný chloridový kanálek se uvnitř buňky nesyntetizuje (takových pacientů je v celé populaci CF asi 10 %).

Pacientům je perorální léčba CFTRm předepisována na základě mutací, které nesou, a podle věku, pro který je léčba schválena. Hlavním představitelem této kategorie léků je přípravek Kafrio (Vertex Pharmaceuticals), který v sobě kombinuje tři léčivé látky (elexakaftor, tezakaftor a ivakaftor). Kafrio vyniká svou vysokou účinností: zlepšení hodnoty FEV_1 v průměru o 10–15 % nastává během několika dní až týdnů od zahájení léčby. Zároveň dochází k poklesu koncentrace solí v potu, a to častokrát pod diagnostickou hodnotu 60 mmol/l. Podstatným aspektem léčby je stabilizace onemocnění a rapidní snížení výskytu plicních exacerbací. U velké skupiny pacientů pozorujeme výraznou redukci kašle, mnozí dokonce přestávají vykašlávat (a produkovat) sputum. Díky léčbě CFTRm se tak očekává markantní prodloužení délky života a výrazné zlepšení jeho kvality. Registr CF ve Spojených státech amerických nejnověji uvádí předikovanou střední délku života 53 let.

V červnu 2023 bylo v ČR modulátorovým přípravkem Kafrio (který je doplňován večerní dávkou léku Kalydeco s účinnou látkou ivakaftor) léčeno na 400 pacientů, tedy



Cystic Fibrosis

více než 85 % z těch, kteří splňují vstupní kritéria pro zahájení léčby (aspoň 1 mutace F508del a věk od 6 let).

I v éře nových léčebných možností není zatím žádoucí z konvenční symptomatické léčby zásadně ustupovat, byť je vhodné ji určitým způsobem modifikovat. Například ve fyzioterapii lze metody odstranění hlenu z dýchacích cest skloubit s většími pohybovými aktivitami, které se stávají realitou díky významnému zlepšení fyzické kondice nemocných léčených CFTRm. Prodlužování věku pak otevírá dosud málo popsanou kapitolu v péči o pacienty s CF, a tou je prevence a léčba civilizačních chorob (některé mohou být u CF více akcentované, např. osteoporóza či kolorektální karcinom). V oblasti výživy je potřeba přejít z kvantitativního hlediska do kvalitativního, tedy z hyperkalorické stravy na racionální a z obecně hyperproteinové do kvalitativně nastavené. Vedlejším efektem vysoce efektivní CFTRm léčby se totiž snadno může stát nadváha až obezita.

Nedílnou součástí péče o pacienty je i psychosociální podpora. V tomto pomáhá i pacientská organizace Klub nemocných cystickou fibrózou, z.s. (www.klubcf.cz). Jejím posláním je zlepšování kvality života nemocných CF a zvyšování ní informovanosti veřejnosti o tomto onemocnění.

Závěr v 11 bodech: poznámky k léčbě a péči o pacienty s cystickou fibrózou v ČR

1. Péče o pacienty s CF je v ČR centralizována do pěti pracovišť, která jsou součástí fakultních nemocnic a pokrývají péči o dětské i dospělé pacienty (FN Motol, FN Brno, FN Olomouc, FN Hradec Králové, FN Plzeň). Komplexní péče se ovšem neobejde bez cenné spolupráce s praktickými lékaři.
2. Na diagnózu CF je potřeba pamatovat i v době provádění novorozeneckého screeningu (jehož výsledek je obvykle k dispozici za 1 měsíc od odběru). Může totiž vyjít falešně negativní (např. u pacientů s mekoniovým ileem či mekoniovou zátkou či se dvěma vzácnými mutacemi, které nejsou obsaženy ve screeningovém panelu).
3. Známky plicní exacerbace zahrnují zhoršený kašel, změnu množství vykašlávaného sputa, barvy sputa, sníženou výkonnost či únavu. Teplota a hodnota C-reaktivního proteinu (CRP) nemusejí být zvýšené a při léčbě CFTRm mohou být i ostatní příznaky málo vyjádřeny.

Antibiotika jsou v takové situaci předepisována bezodkladně na dobu 10 až 14 dní v dávkách na horní hranici dávkovacího rozmezí. Pro ambulantní léčbu se volí betalaktamy, kotrimoxazol, tetracykliny či fluorochinolony, nikoli makrolidy. Pokud má pacient saturaci kyslíku pod 93 %, případně trpí tachykardií či dušností, je indikován k hospitalizaci.

4. Mikrobiologické vyšetření se provádí při každé kontrole v centru CF, minimálně pak 4× ročně. Optimálním vzorkem je sputum. Pokud pacient sám nevykašlává, je snahou získat tzv. indukované sputum (za asistence fyzioterapeuta). Výtěry z krku jsou méně výtěžné, z nosu pak zcela nevyhovující.
5. Dosolování (substistence NaCl) je nutné aplikovat již od novorozeneckého věku.
6. Substistence pankreatických enzymů v podobě nedrcečných minimikropelet se podává před každým jídlem, a to i kojencům.
7. U pacienta s CFRD je potřeba vyřadit z jídelníčku sladké nápoje, jinak cukry ve vazbě s tuky se ze stravy nevysazují. Nedoporučují se „Dia“ výrobky ani navyšování příjmu vlákniny.
8. Léčba CFTRm může vyvolat nežádoucí účinky, pro které je potřeba monitorovat hodnoty jaterních enzymů, kreatininy, provádět u dětí oftalmologické vyšetření a sledovat mentální zdraví pacientů.
9. Nad rámec očkovacího kalendáře se doporučuje vakcinace proti chřipce a u dětí ve věku do 2 let podávání palivizumabu během respirační sezony.
10. Zdravotnická zařízení musejí dodržovat protiepidemický režim spočívající v separaci pacientů od sebe navzájem a v důsledné dezinfekci povrchů a zdravotnických pomůcek. Hygienický režim je nastaven i pro samotné pacienty mimo zdravotnické zařízení (např. dezinfekce odpadů v koupelně, dezinfekce inhalátorů, zákaz koupání ve stojatých vodách).
11. Pohybové aktivity jsou žádoucí v rámci individuálních možností pacienta, není namístě děti s CF paušálně osvobozovat z tělesné výchovy.

Prof. MUDr. Pavel Dřevínek, Ph.D.¹, MUDr. Veronika Skalická²

¹Ústav lékařské mikrobiologie 2, LF UK a FN Motol

²Pediatrická klinika 2, LF UK a FN Motol

Korespondenční adresa: pavel.drevinek@lfmotol.cuni.cz