

Cystická fibróza – diagnostika a léčba

MUDr. Eva Pokojová

Centrum cystické fibrózy, Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, Fakultní nemocnice Brno
Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Cystická fibróza (CF) je vrozené metabolické onemocnění vyvolané mutacemi genu pro transmembránový regulátor vodivosti (CFTR). Nefunkční CFTR kanál způsobuje dysfunkci žláz s vnější sekrecí, jejímž následkem je vysoká koncentrace chloridů v potu a hromadění vazkého sekretu v dýchacím a trávicím ústrojí. Pro cystickou fibrózu je dále typické progredující postižení plic a neprospívání pacienta v důsledku exokrinní insuficience pankreatu. Až 98 % dospělých mužů je neplodných v důsledku obstrukční azoospermie. Se zavedením novorozeneckého screeningu CF, s dostupností inovativní terapie modulátory CFTR (CFTRm) a také díky vysoce specializované centrové péči se v současnosti podařilo výrazně zlepšit kvalitu života a zejména prognózu CF nemocných. Medián predikovaného přežití nemocných s CF aktuálně činí 53 let. Současně klesá počet transplantací plic a naopak výrazně roste počet těhotenství u žen s CF.

Klíčová slova: cystická fibróza, diagnostika, léčba.

Cystic fibrosis – diagnosis and treatment

Cystic fibrosis (CF) is an inherited disease caused by a mutation in the transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. A non-functional CFTR channel causes dysfunction of the exocrine glands resulting in a high concentration of chlorides in sweat and the accumulation of viscous secretions in the respiratory and digestive tract. Cystic fibrosis is typically a progressive respiratory disease and an impaired nutritional status of the patient due to exocrine pancreatic insufficiency. Up to 98 % of adult men are infertile due to obstructive azoospermia. The newborn screening of CF, the availability of innovative therapy with CFTR modulators (CFTRm), and the highly specialized center care lead to both the significantly improved quality of life and better prognosis of CF patients. The median survival probability for CF patients is currently 53 years. At the same time, the number of lung transplants is decreasing. On the other hand, the number of pregnancies among women with CF is increasing significantly.

Key words: cystic fibrosis, diagnosis, treatment.

Úvod

Cystická fibróza (CF) je nejčastější život zkracující vrozené metabolické onemocnění vyvolané mutacemi genu pro aniontový kanál (také transmembránový regulátor vodivosti (CFTR)). Nefunkční CFTR kanál způsobuje dysfunkci žláz s vnější sekrecí, jejímž následkem je vysoká koncentrace chloridů v potu a hromadění vazkého sekretu v dýchacím a trávicím

ústrojí. Pro cystickou fibrózu je dále typické progredující postižení plic a neprospívání pacienta v důsledku exokrinní insuficience pankreatu. Až 98 % dospělých mužů je neplodných v důsledku obstrukční azoospermie (1).

CF postihuje zejména bělošskou populaci s incidencí 1 : 2 500–4 500 živě narozených dětí. V České republice je incidence CF 1 : 6 686, jedná se tedy o vzácné onemocnění.

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:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: **Med. Praxi.** 2024;21(3):135-145
<https://doi.org/10.36290/med.2024.018>
Článek přijat redakcí: 18. 2. 2024
Článek přijat k tisku: 23. 5. 2024

MUDr. Eva Pokojová
pokojova.eva@fnbrno.cz

Dědičnost onemocnění je autozomálně recesivní. V současné době je známo již více než 700 kauzálních mutací CFTR genu. V evropské populaci ale i celosvětově je nejčastější mutace F508del. V České republice (ČR) tvoří tato mutace 67,4 % všech mutací CFTR genu. Mezi další frekventní mutace v ČR, ale s výrazně nižším výskytem, řadíme „slovan-skou“ mutaci CFTRdele2,3(21 kb) (5,8 %), „kelt-skou“ mutaci G551D (2,9 %), „středomořskou“ N1303K (2,4 %) a „fénickou“ G542X (2,0 %) (2).

Jako kauzální označujeme ty mutace CFTR genu, které ovlivní funkci CFTR proteinu. Ne všechny změny v genu CFTR tedy vyvolají rozvoj onemocnění CF. CFTR gen odpovídá za tvorbu CFTR proteinu, který ve výsledku vytvoří chloridový kanál (CFTR kanál). Dle toho, jak dalece jednotlivé mutace ovlivní expresi a funkci CFTR kanálu, je dělíme do šesti tříd (Tab. 1). Mutace 1.–3. třídy jsou spojené s těžkým průběhem onemocnění CF. Mutace 4.–6. třídy jsou „mírné“ mutace, u pacienta bývá zachována zevní sekrece pankreatu, není přítomno postižení jater, respirační onemocnění má mírnější projevy a pozdní nástup, koncentrace chloridů v potu bývají často pouze hraniční.

CFTR kanál se exprimuje na apikální membráně epitelálních buněk. Dysfunkční CFTR kanál u CF pacientů není průchodný pro chloridové ionty. Ve vývodech potních žláz tak nedochází k resorpci chloridů, a tedy ani sodíku, proto je pot CF nemocných extrémně slaný. Na povrchu ostatních epitelů (dýchací, trávicí a rozmnožovací ústrojí) dochází k zahuštění hlenového sekretu, což vede například v dýchacích cestách k poruše mukociliárního transportu, k retenci hlenu, následné bakteriální infekci s rozvojem neutrofilního zánětu, který ve výsledku vede k destrukci stěn bronchů, vzniku bronchiektázií, obstrukční ventilační poruchy a respirační insuficience.

Klinický obraz

Autozomálně recesivní typ dědičnosti má nesmírný význam pro výsledný klinický obraz CF onemocnění. Právě tento typ dědičnosti odpovídá za klinicky velmi různorodé fenotypové projevy CF onemocnění. Prototypem oligosymptomatického CF onemocnění je „zdravý“ CF muž, jehož jediným problémem je neplodnost v rámci obstruk-

Tab. 1. Základní patogenetické třídy mutací CFTR genu

	dysfunkce CFTR proteinu	funkční dopad mutace	typ mutace
třída I	porucha syntézy CFTR proteinu	CFTR protein se vůbec nevytvoří	G542X, R553X, R1162X, W1282X, 1898+1G→A
třída II	porucha nitrobuňčného transportu a vyžrávání CFTR proteinu	protein je tvořen, není ale exprese CFTR kanálu	F508del, N1303K, I507del
třída III	porucha aktivace	CFTR kanál je exprimovaný, ale nefunguje	G551D, S549N, V502F
třída IV	snížená vodivost	CFTR kanál je exprimovaný, ale jeho funkce je snížená	R117H, R347P, R334W, D1152H
třída V	snížená syntéza	snížení syntézy CFTR proteinu, redukce exprese CFTR kanálu, funkce CFTR kanálu je normální	3849+10kb C→T, 2789+5G→A, A455E
třída VI	snížená stabilita	předčasná degradace plně funkčního CFTR kanálu	4326delTC

Tab. 2. Formy cystické fibrózy

forma CF	klinické projevy	potní test	prokázané mutace CFTR genu
klasická	respirační + gastrointestinální + neplodnost (u mužů)	chloridy > 60 mmol/l	2 kauzální mutace
atypická (CFTR-RD)	postižení 1 orgánového systému	chloridy 30–59 mmol/l	2 kauzální mutace, z nich alespoň 1 mírná žádná nebo pouze 1 kauzální mutace
		chloridy < 30 mmol/l	2 kauzální mutace, z nich alespoň 1 mírná
CF-SPID	žádné	chloridy 30–59 mmol/l	žádná nebo pouze 1 kauzální mutace
		chloridy < 30 mmol/l	2 mutace, z nich minimálně 1 s nejasným klinickým významem

tivní azoospermie. Častěji se však setkáváme s CF pacienty s plně vyjádřenými klinickými projevy onemocnění, s těžkým plicním postižením s progredující obstrukční ventilační poruchou, bronchiektáziemi a častými infekčními exacerbacemi, protein-kalorickou malnutricí s nízkým body mass indexem (BMI) v důsledku zevní insuficience pankreatu, hypovitaminózou v tukích rozpustných vitamínů s deficitem vitamínu D a osteoporózou, CF vázaným diabetem mellitem, CF vázanou hepatopatií. Důvodem těchto výrazných interindividuálních rozdílů mezi našimi pacienty je právě již zmíněný autozomálně recesivní typ dědičnosti, kdy onemocní pouze osoba se 2 klinicky významnými mutacemi a za výsledné klinické symptomy onemocnění odpovídá vždy „mírnější“ mutace (3, 4).

Dle tíže fenotypových projevů rozlišujeme klasickou formu CF, atypickou formu CF a CF-SPID (Tab. 2). **U klasické formy CF** jsou vyjádřené typické klinické příznaky (je postiženo dýchací i trávicí ústrojí), jsou patologické hodnoty potního testu (chloridy v potu > 60 mmol/l) a detekujeme 2 kauzální mutace CFTR genu. **Atypická forma CF (také CFTR-**

-related diseases) je monosymptomatické onemocnění, z klinických projevů je vyjádřen CF fenotyp alespoň u jednoho orgánového systému (respirační příznaky, bronchiektázie, nosní polypy nebo chronická sinusitida, recidivující pankreatitida, obstrukční azoospermie), potní test je hraniční (chloridy v potu 30–60 mmol/l) a detekujeme alespoň 1 mírnou CFTR mutaci. U atypické formy CF však může být potní test i zcela v normě (chloridy v potu < 30 mmol/l), jsou-li přítomny 2 CFTR mutace z nichž alespoň 1 je mírná. S postupujícím věkem pacienta je u atypické formy CF možný rozvoj kliniky až do obrazu typické formy CF. Jednotka **CF-SPID** zahrnuje novorozence zachycené na základě novorozeneckého screeningu, kteří v naprosté většině nemají žádné klinické příznaky a jsou buď nosiči jedné (nebo i žádné) CFTR mutace s hraničním výsledkem potního testu anebo jsou nosiči 2 CFTR mutací (minimálně 1 je s nejasným významem) a potní test u nich je normální (5).

U novorozence je na diagnózu CF třeba myslet při výskytu mekoniového ileu, protražované novorozenecké žloutenky a při neprospívání novorozence (ve 3–4 týdnech

Tab. 3. Klinické projevy cystické fibrózy

orgánový systém	klinické projevy
respirační	
HCD	nosní polypóza
DCD	recidivující/chronické sinusitidy
	chronická infekce dýchacích cest pro CF typickými patogeny
	chronické zahlenění a kašel
	bronchiektázie
plíce	obstrukční ventilační porucha
	atelektázy
	pneumonie (i abscedující), hemoptýza
	plicní emfyzém, pneumotorax
	alergická bronchopulmonální aspergilóza (ABPA)
	plicní mykobakterií (M. avium, M. abscessus)
asociované	paličkovité prsty
gastrointestinální	
jícen	gastroesofageální reflux, extraesofageální reflux
	ezofagitida
střevo	prolaps rekta
	syndrom obstrukce distálního ilea (DIOS)
	fibrotizující kolonopatie
slinivka břišní	zevní insuficience pankreatu (objemné mastné stolice, neprospívání)
	recidivující pankreatitidy
	CF vázaný diabetes mellitus
játra	CF vázaná hepatopatie (elevace jaterních testů > 1.5 násobek horní hranice normy, fokální biliární cirhóza až cirhóza jater)
	portální hypertenze, jícnové varixy
	cholelithiáza
karenční projevy	hypovitaminóza v tukách rozpustných vitamínů (A, D, E, K)
	metabolická kostní nemoc (osteopenie, osteoporóza)
	porucha růstu
	hypoproteinemické otoky
potní žlázy	
	hyponatremická dehydratace
	chronická metabolická alkalóza
reprodukční	
	azoospermie (ageneze ductus deferens)
	dysmenorea / vazký cervikální hlen

věku nedosahuje původní porodní hmotnost).

U kojenců a batolat se CF může projevit prolapsem rekta, metabolickou alkalózou a hyponatremií s hypochloremií, vyjádřeny již jsou i respirační (Tab. 2) a gastrointestinální příznaky (Tab. 3). **U dospělých** CF nemocných kromě respiračních (Tab. 2) a gastrointestinálních projevů (Tab. 3) jsou již rozvinuté bronchiektázie, a to predominantně v horních plicních lalocích. Na možnost onemocnění CF u dospělých je nutné myslet i v případě jinak nevysvětlitelné recidivující hemoptýzy nebo recidivující pankreatitidy a samozřejmě u zjištěné azoospermie. Infekci dýchacích cest vyvolávají pro CF typické patogeny jako je *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* a *netuber-*

kulózní mykobakteria (6). Závažné infekce způsobují i *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* nebo mykotické organismy.

Diagnostika

Od října roku 2009 je diagnostika CF rutinní součástí **novorozeneckého screeningu** (7). Stanovuje se hladina imunoreaktivního trypsinu (IRT) ze suché kapky krve. Z těžé kapky krve se provádí i molekulárně genetické vyšetření, které detekuje 90 % mutací CFTR genu vyskytujících se v ČR. Rodiče dítěte a jeho ošetřující praktický lékař pro děti a dorost jsou kontaktováni pouze v případě pozitivního výsledku screeningu. Tehdy musí být diagnóza CF potvrzena přešetřením v centru (Pediatrická klinika FN Motol a Klinika

dětských infekčních chorob FN Brno). V rámci jasného stanovení diagnózy CF je nutné doplnit potní test dítěte, klinické vyšetření dítěte, ověřující molekulárně genetické vyšetření dítěte (jako pozitivní se v rámci novorozeneckého screeningu hodnotí i nález pouze 1 mutace CFTR genu), a také genetické poradenství rodičů.

Potní test je v současnosti stále zlatým standardem diagnostiky CF. Jde o funkční test, kterým prokazujeme dysfunkci CFTR kanálu. Stanovujeme koncentraci chloridů v potu po stimulaci pocení pilokarpinovou iontoforézou. Standardizovanou metodou je sběr potu do kapiláry systému Macroduct. Následuje kvantitativní analýza koncentrace chloridů z takto získaného potu. Jasné průkazné (tedy patologické) jsou hodnoty > 60 mmol/l, hraniční jsou hodnoty 30–60 mmol/l, normální hodnoty jsou < 30 mmol/l. Potní test je třeba provést alespoň dvakrát, z toho alespoň jednou v akreditované laboratoři CF centra.

Molekulárně genetické vyšetření spočívá ve vyšetření mutací CFTR genu. DNA je izolována z leukocytů žilní krve nebo buněk plodové vody. Běžně jsou ke stanovení CFTR mutací používány dostupné komerční diagnostické soupravy (nejčastěji Elucigene CF-EU2) pro 50 nejčastěji se v populaci vyskytujících mutací (8). V případě, kdy při výrazném klinickém podezření a současně pozitivním (či hraničním) potním testu nedetekujeme žádnou nebo pouze 1 CFTR mutaci, je indikováno provedení sekvenace kódující oblasti CFTR genu k detekci vzácných mutací. Obecně lze konstatovat, že při průkazu 2 kauzálních CFTR mutací je prokázána diagnóza CF. Znat genotyp našich CF pacientů bylo vždy důležité. V dřívějších dobách proto, abychom mohli lépe směřovat diagnostické a léčebné postupy. Znalost genotypu nám alespoň částečně umožnila předvídat možný další průběh choroby. Od roku 2012, kdy Evropská léková agentura (EMA) schválila první CFTR modulator (CFTRm), je znalost genotypu naprosto zásadní k indikaci podání této inovativní léčby. U pacientů narozených před říjnem 2009, kteří neprošli novorozeneckým screeninem, byla cystická fibróza diagnostikována díky přítomnosti klinických příznaků typických pro toto onemocnění a výskytu cystické fibrózy v rodinné anamnéze.

Tab. 4. Indikace CFTR modulátorů dle mutací a věku pacienta

Léčivý přípravek (účinná látka)	indikace dle SPC a EMA	věk zahájení léčby	dostupné v ČR
Kalydeco (ivakaftor)	zjištěna 1 z uvedených mutací: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R, R117H	4 měsíce	2013
Orkambi (lumakaftor/ivakaftor)	homozygot mutace F508del: F508del/F508del	1 rok	12/2019
Symkevi + Kalydeco (tezakaftor/ivakaftor)	homozygot mutace F508del nebo heterozygot F508del / a 1 z uvedených mutací: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A>G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G>A, 3272- 26A>G, 3849+10kbC>T	6 let	12/2019
Kaftrio + Kalydeco (tezakaftor/elexakaftor /ivakaftor)	přítomnost alespoň 1 mutace F508del (tedy všichni homo a heterozygoti pro F508del)	2 roky	7/2021

Tab. 5. Efekt léčby přípravky Kaftrio + Kalydeco (tezakaftor/elexakaftor/ivakaftor)

výsledky klinických hodnocení	obnovení funkčního CFTR kanálu, subjektivní vnímání pacienta
	pokles až vymizení zahlenění výrazný ústup až vymizení kašle
vzestup FEV1 (průměrné zlepšení absolutní změny po 24 týdnech) ↑ o 14,3 %	ústup námahové dušnosti zvýšená tolerance námahy
snížení četnosti plicních exacerbací ↓ o 63 %	snížení počtu dnů na ATB terapii prodloužení doby do 1. infekční exacerbace redukce počtu hospitalizací
pokles koncentrace chloridů v potu ↓ o 41,8 mmol/l	tričko bez bílých skvrn od potu ústup až vymizení tělesného zápachu
vzestup tělesné hmotnosti (BMI)	snažší otěhotnění
dotazník kvality života CFQ-R (průměrné zlepšení absolutní změny skóre) ↑ o 20,2 bodu	výrazné zlepšení kvality života
efekt i u pacientů s FEV ₁ < 40 % n. h.	oddálení indikace transplantace plic

Je tedy nutné zdůraznit neocenitelný význam novorozeneckého screeningu, který nám umožní stanovit diagnózu CF v době prvních 2 měsíců života dítěte, tedy většinou ještě v době před rozvinutím klinických symptomů tohoto onemocnění. Umožňuje nám tedy velmi časně zahájení léčby s cílem co nejdéle udržet toto asymptomatické období.

Léčba

Léčba CF je přísně **individualizovaná**. Je cílená dle typu mutace CFTR genu, dle přítomnosti a typu infekce dýchacích cest pro CF typickými patogeny, dle tíže bronchopulmonálního onemocnění a přítomných komplikací, dle přítomných gastrointestinálních projevů a komplikací a v neposlední řadě i dle stavu

nutrice. Léčbu CF můžeme rozdělit i na léčbu symptomatickou a léčbu modifikující chorobu (resp. léčbu modifikující CFTR protein).

Cílenou **modulátorovou terapií**, tedy **léčbu cílenou dle typu mutace CFTR genu**, podáváme v případě záchytu CFTR mutace k této léčbě indikované (Tab. 4). Nejedná se přímo o kauzální léčbu (tou by byla léčba opravující mutace CFTR genu), ale o **léčbu modifikující chorobu**, tedy léčbu snažící se napravit defektní CFTR protein. Modulátory CFTR proteinu (CFTRm) dle jejich efektu dělíme na potenciátory a korektory. **Potenciátor** defektního CFTR proteinu zvyšuje kapacitu CFTR kanálu pro transport chloridových iontů, zvyšuje tedy pravděpodobnost otevření CFTR kanálu na membránách buněk. Je účinný pro

mutace třídy III a IV (Tab. 1). V současnosti je v praxi běžně dostupná účinná látka ivakaftor. **Korektor** chrání CFTR protein při nitro-buněčném transportu a zpracování, zvyšuje tak množství funkčního proteinu na buněčné membráně. Je indikovaný pro mutace třídy II, V a VI (Tab. 1). Aktuálně jsou v praxi běžně dostupné tyto účinné látky – lumakaftor, tezakaftor, elexakaftor. V účinném preparátu je vždy nutné kombinovat korektor s potenciátorem, potenciátor může být podáván samotný. Ze skupiny CFTRm můžeme vyčlenit ještě skupinu **vysoce účinných modulátorů** (HEMT – highly effective modulator therapy), kam řadíme monoterapii ivakaftorem a terapii kombinací elexakaftor–tezakaftor–ivakaftor (ETI). Při léčbě HEMT dosahujeme výrazně lepších klinických výsledků než při použití kombinací lumakaftor–ivakaftor a tezakaftor–ivakaftor.

V současné době máme v ČR k dispozici tyto léčivé přípravky – Kalydeco, Orkambi, Symkevi + Kalydeco a Kaftrio + Kalydeco. Pouze preparát Kaftrio má v současné době schválenou plnou úhradu léčby ze zdravotního pojištění. Všechny ostatní léčivé přípravky podléhají předchozímu schválení úhrady léčby cestou zdravotní pojišťovny a to na § 16. Jedná se o zcela inovativní léčbu, která zásadním způsobem mění kvalitu života CF nemocných, zásadně modifikuje další průběh choroby u takto léčených nemocných (Tab. 5) a má potenciál v případě včasného zahájení léčby u dosud asymptomatických CF pacientů zabránit rozvoji typické formy CF onemocnění. Vzhledem k frekvenci výskytu jednotlivých mutací CFTR genu, kdy absolutně nejčastější je mutace F508del v homozygotní nebo heterozygotní formě, je jasné, že nejčastěji indikujeme léčivý přípravek **Kaftrio** v kombinaci s preparátem Kalydeco. Léčba vede ke zlepšení plicních funkcí, zlepšení stavu výživy, vymizení kašle a minimalizaci zahlenění, dochází k poklesu až normalizaci chloridů v potu. U léčených pacientů pak sledujeme výrazné zlepšení kvality života. K normalizaci životního stylu dochází i díky poklesu výskytu infekčních exacerbací. Naší snahou je tedy zahájit léčbu CFTRm co nejdříve.

Průběh léčby CFTRm pečlivě monitorujeme. Sledujeme terapeutický efekt, kdy hodnotíme změnu respektive vzestup FEV₁ a BMI.

Tab. 6. Nežádoucí účinky léčby CFTR modulátory

elevace jaterních testů	indikace k přerušení léčby CFTRm pokud jsou: ALT nebo AST > 5× horní limit normy ALT nebo AST > 3× horní limit normy a současně celk. Bil > 2× horní limit normy nebo žloutenka
elevace kreatinínů	často i > 10× horní limit normy
svědivý exantém	častěji u žen užívajících hormonální antikoncepci pozitivní efekt antihistaminik (Zyrtec) někdy nutné přechodné vysazení HAK do odeznění exantému
neurologické potíže	závratě nebo bolesti hlavy až migrenozní – vždy nutné neurologické vyšetření
GIT potíže	přechodně v úvodu terapie bolesti břicha, nechutenství ikterus / tmavá moč, nauzea, zvracení průjem hypoglykemie
respirační potíže	přechodně v úvodu terapie masivní expektorace spojená s dušností a bolestí na hrudníku infekce horních cest dýchacích, nachlazení, rýma

Tab. 7. Lékové interakce CFTR modulátorů

antimykotika	flukonazol itrakonazol ketokonazol posakonazol vorikonazol
antibiotika	klarithromycin erythromycin rifampicin rifabutin
antiepileptika	karbamazepin fenobarbital fenytoin
imunosupresiva	cyklosporin everolimus sirolimus takrolimus
perorální antidiabetika	glimepirid glipizid glyburid nateglinid repaglinid
statiny	pitavastatin rosuvastatin
další preparáty	digoxin warfarin verapamil
strava	grapefruitová šťáva třezalka lékořice

Dobrou compliance pacienta k léčbě potvrdí potní test poklesem koncentrace chloridů v potu, ale sledujeme i to, zda pacient nekouří (test kuřáctví – Smokerlyzer nebo vyšetření kotininu v moči). V neposlední řadě nás zajímá i výskyt možných nežádoucích účinků léčby, proto pravidelně kontrolujeme hodnoty jaterních testů a kreatinínů (CK). Nežádoucí účinky léčby CFTRm mohou být indikací k přerušení této léčby (Tab. 6). Důvodem ukončení léčby CFTRm je pak noncompliance k léčbě, toxikomanie (včetně zjištěného aktivního ku-

řáctví), dále rozvoj jaterního poškození (Child-Pugh třídy C), proběhlá transplantace plic či jiného solidního orgánu, hypersenzitivita na látky obsažené v léčivém přípravku, výskyt klinicky závažných nežádoucích účinků, a také prokázaný neefekt léčby. Vzhledem k tomu, že CFTRm jsou v těle metabolizovány převážně prostřednictvím cytochromu CYP3A4/5 je třeba velká obezřetnost k lékovým interakcím (Tab.7), kdy je vhodné před nasazením léků uvedených v tabulce kontaktovat lékaře CF centra či klinického farmakologa s dotazem na možné lékové interakce a nutnost úpravy dávkování zejména CFTRm (9).

Stejně jako znalost genotypu CF nemocných je nutné znát a aktivně pátrat po typu **infekce dýchacích cest pro CF typickými patogeny**. Myslíme na to, že infekční komplikace jsou hlavní příčinou všech úmrtí pacientů s CF. V dětském věku ve sputu CF nemocných nacházíme pouze fakultativně anaerobní bakterie typu *Haemophilus influenzae* a *Staphylococcus aureus*. S postupujícím věkem pacienta může docházet k nárůstu kolonizace dýchacích cest rezistentními gramnegativními patogeny *Pseudomonas aeruginosa*, komplex *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* a *Achromobacter xylosoxidans*. Při kolonizaci dýchacích cest gramnegativními patogeny vídáme častěji i záchyt netuberkulózních mykobakterií, konkrétně *Mycobacterium avium* a *Mycobacterium abscessus*. Kolonizace dýchacích cest gramnegativními aerobními patogeny je negativním prognostickým faktorem spojeným s rychlejší progresí plicního postižení a vzestupem mortality CF nemoc-

ných. Proto je naprosto zásadní prevence ve smyslu dodržování **hygienicko-epidemiologického režimu** CF nemocných a snaha zabránit přenosu infekce (resp. kolonizujícího patogenu) mezi CF pacienty navzájem (Tab. 8). Individualizovanou **léčbu cílenou dle přítomnosti a typu kolonizace dýchacích cest pro CF typickými patogeny** dělíme na léčbu eradikační při prvním záchytu daného patogenu, léčbu chronickou supresivní s cílem redukce bakteriální nálože v dýchacích cestách a léčbu plicní exacerbace (10).

Podmínkou včasného zahájení **eradikační léčby** je časté a pravidelné mikrobiologické vyšetření sputa produkovaného CF pacienty. Ideální interval vyšetření sputa (zejména u dětských a dosud nekolonizovaných pacientů) je co měsíc, nejméně však co 3 měsíce. Současné podávání CFTRm však produkci sputa minimalizuje, velká část pacientů sputum produkuje pouze v době plicní exacerbace. Ve stabilním stavu hledáme jiné možnosti vyšetření patogenů kolonizujících dýchací cesty CF nemocných. Jako ideální se jeví vyšetření indukovaného sputa. Eradikační léčbu pak zahajujeme vždy při prvním záchytu patogenu s cílem zabránit chronické kolonizaci dýchacích cest a vzniku plicní exacerbace, cíleně se snažíme o eradikaci *meticilin-rezistentních stafylokoků (MRSA)*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Mycobacterium abscessus*. U dospělých nemocných již neuvažujeme o eradikaci patogenu *Staphylococcus aureus*, jehož nosičství je i u nonCF populace v oblasti horních cest dýchacích běžné. K eradikaci *MRSA* využíváme kombinaci perorálních antibiotik (kotrimoxazol a rifampicin) spolu s lokálními antiseptiky (polyhexanid). Při prvním záchytu patogenu *Pseudomonas aeruginosa* (PA) podáváme monoterapii inhalačním tobramycinem cyklicky po 28 dnech (celkem 3 cykly). V případě, kdy nelze podat inhalační tobramycin, volíme perorální léčbu ciprofloxacinem po dobu 3–6 týdnů současně s inhalačním kolistinem po dobu 6 měsíců. Pokud není tato léčba úspěšná, indikujeme intravenózní terapii dvojkombinací protipseudomonádových antibiotik (nejčastěji ceftazidim a amikacin) po dobu 2 týdnů. K eradikaci *M. abscessus* užíváme kombinaci antibiotik a antituberkulotik – v iniciační fázi po dobu 3 týdnů až 3 měsíců podáváme i. v. imipenem + tigecyklin + amika-

Tab. 8. Hygienicko–epidemiologický režim CF nemocných

obecné zásady i mimo prostředí nemocnice	bezpečná vzdálenost mezi CF pacienti 2 metry
	vyvarovat se místům s vysokou koncentrací osob v době respiračních infekcí (MHD, škola)
	užívat ochranné pomůcky (roušky, respirátory)
	dezinfekce rukou antibakteriálními mýdly
	dezinfekce odpadů a WC 1x denně (Savo, Chloramin, Domestos)
	splachování toalety při sklopení krytu sedátka
	riziko stojatých vod (často měnit houbičky na nádobí, vyvarovat se práce s hlínou, květinami, riziko u domácích mazlíčků, zákaz koupání ve stojatých vodách)
	riziko prašného prostředí (stavební a bourací práce, sekání trávy, hrabání listí, manipulace s nahnilými nebo plesnivými potravinami)
	nesdílet s jinými osobami jídlo a pití, používat vlastní příbor ...
ambulace CF centra, hospitalizace v CF centru	nesdílet místnost s nemocným členem rodiny
	důsledná separace pacientů dle typu kolonizace dýchacích cest, izolace pacientů s epidemickými kmeny (<i>Burkholderia cenocepacia</i> ST-32, MRSA, mykobakterium abscessus)
	důsledná separace pacientů od sebe navzájem, v případě hospitalizace pouze 1 pacient s CF na 1 oddělení, izolační pokoj, bariérový režim, vlastní sociální zařízení
	dezinfekce povrchů v ambulanci mezi jednotlivými pacienty, větrání místnosti dostatečně dlouhou dobu
	dezinfekce zdravotnických pomůcek a rukou zdrav. personálu, ochranné pomůcky (respirátory, roušky, jednorázový plášť, rukavice)

Tab. 9. Příznaky plicní exacerbace CF

subjektivní potíže pacienta	zhoršení kašle, zvýšení frekvence, noční kašel změna množství vykašlavaného sputa změna barvy vykašlavaného sputa snížená výkonnost pacienta zhoršení dušnosti únava, nechutenství nemusí být zvýšená teplota
objektivní vyšetření pacienta	nový poslechový nálezn na plicích pokles tělesné hmotnosti nemusí být pokles saturace kyslíku pod 93 %
laboratorní a ostatní vyšetření	nejmí být elevace CRP ani leukocytů různé velký pokles FEV1 nemusí být rtg nálezn nové infiltrace

Tab. 10. Antibiotická léčba plicní exacerbace CF

ambulantní ATB léčba	Staphylococcus aureus amoxicilin-klavulanát a/nebo doxycyklin a/nebo cefuroxim-axetil a/nebo klindamycin
	MRSA linezolid a/nebo co-trimoxazol a/nebo doxycyklin a/nebo ofloxacin
	Pseudomonas aeruginosa ciprofloxacin + tobramycin ciprofloxacin + colomycin
	Burkholderia cepacia ciprofloxacin + doxycyklin cefuroxim-axetil + co-trimoxazol amoxicilin-klavulanát + co-trimoxazol
ATB léčba za hospitalizace	meropenem + amikacin/gentamicin ceftazidim + amikacin/gentamicin piperacilin/tazobactam + amikacin/gentamicin linezolid + meropenem

cin + p. o. azitromycin, následuje pokračovací fáze (1 rok) p. o. azitromycin + linezolid + inhal. amikacin. U ostatních gramnegativních patogenů je eradikační terapie zahájena tehdy, pokud je spojena s projevy akutní exacerbace CF. V případě stabilizovaného stavu pacienta eradikační terapii neindikujeme (11).

Chronickou supresivní léčbu indikujeme pouze u pacientů s kolonizací dýchacích cest patogenem *Pseudomonas aeruginosa*. Jedná se o dlouhodobou, prakticky doživotní léčbu, kterou ukončujeme pouze v případě výskytu klinicky významných známek intolerance této léčby. Indikujeme nebulizační podání tobramycinu cyklicky (cykly 28 dnů inhalace / 28 dnů pauza) nebo kolistinu denně, popřípadě můžeme tyto léčivé přípravky kombinovat (ve 28denní pauze mezi inhalováním tobramycinu pacient inhaluje kolistin). V dospělém věku prakticky upouštíme od pravidelné profylaktické intravenózní antibiotické terapie, kterou nahrazuje i. v. antibiotická léčba nestabilních pacientů v době plicní exacerbace.

Léčba plicní exacerbace vyžaduje cílené podání antibiotik dle posledního mikrobiologického vyšetření sputa před zahájením této ATB léčby. Je vhodné provést i PCR diagnostiku ze sputa. Antibiotiky léčíme každou plicní exacerbaci. Standardní doba léčby antibiotiky je 10 dnů, dle klinického stavu může být prodloužena na 3 týdny nebo až do vymizení klinických příznaků či markerů zánětu. Volíme zásadně **dávkování na horní hranici dávkovacího rozmezí**, ideálně volíme kombinovanou ATB terapii (Tab. 10, 11). V případě poklesu saturace kyslíku pod 93 %, tachykardie či dušnosti je indikována intravenózní kombinovaná ATB léčba pacienta za hospitalizace (Tab. 10). Po dobu hospitalizace monitorujeme nejenom klinickou odpověď pacienta na léčbu (kontrola laboratorních parametrů zánětu alespoň 1x týdně, kontrola plicních funkcí a pravidelné mikrobiologické vyšetření sputa), ale sledujeme i **sérové hladiny antibiotik** a dle těchto hodnot pak upravujeme dávku a dávkovací interval podávaných antibiotik. V případě selhání ATB terapie je nutné vyloučit poddávkování antibiotiky, vzhledem k vysoké clearance mnohdy musíme volit i kontinuální podávání ATB. V případě neúspěchu pak indikujeme změnu ATB terapie. V době plicní exacerbace, ať již léčené ambulantně

Tab. 11. Dávkování ambulantní ATB terapie plicní exacerpace CF

antibiotikum	dávka
amoxicilin-klavulanát	1 000 mg po 8 hodinách p. o.
cefuroxim-axetin	500 mg po 8 hodinách p. o.
doxycyklin	100 mg po 12 hodinách p. o.
klindamycin	600 mg po 6/8 hodinách p. o.
linezolid	600 mg po 12 hodinách p. o.
co-trimoxazol	960 mg po 12 hodinách p. o.
ofloxacin	400 mg po 12 hodinách p. o.
ciprofloxacin	750 mg po 12 hodinách p. o.
colomycin	2 MUI po 12 hodinách inhal.
tobramycin	300 mg po 12 hodinách inhal.

Tab. 12. Indikace a kontraindikace transplantace plic u CF nemocných

indikace LuTx	FEV1 pod 30 % n. h.
	FEV1 pod 40 % n. h. společně s některým z dalších faktorů:
	■ vzdálenost při 6minutovém testu chůze kratší než 400 m
	■ CO_2 nad 6,7 kPa
kontraindikace LuTx	■ klidová nebo námahová hypoxie
	■ plicní hypertenze nebo dysfunkce PK
	■ horšící se stav nutrice
	■ 2 plicní exacerpace s nutností i. v. ATB v posledním roce
	■ hemoptýza s nutností embolizace bronchiálních arterií
	■ pneumotorax
	FEV1 pod 50 % n. h. s rychlým poklesem a zhoršující se klinikou
	plicní exacerpace s nutností neinvazivní ventilační podpory
	malignita s vysokým rizikem recidivy či úmrtí
	chronická renální selhání s GF pod 40 ml/min./1,73m ³ nebo akutní selhání ledvin
	akutní koronární syndrom nebo akutní infarkt myokardu během posledních 30 dnů
	cévní mozková příhoda během posledních 30 dnů
	jaterní selhání s portální hypertenzí nebo akutní selhání jater
	septický šok nebo aktivní diseminované nebo mimoplicní infekce
	akutní tuberkulózní infekce
	HIV infekce
	limitovaný funkční stav s nízkým rehabilitačním potenciálem
	progresivní kognitivní porucha
	opakovaná non-adherence nebo neochota podstoupit LuTx
	aktivní toxikomanie, včetně nikotinismu
	infekce <i>Burkholderia cenocepacia</i>
	infekce <i>Mykobakterium abscessus</i>

Fila L, Šterclová M. Transplantace plic: kritéria pro referování k předtransplantačnímu vyšetření. Poziční dokument ČPFS ČLS JEP. Stud Pneumol Phthiseol 2023; 83: 203-206.

nebo za hospitalizace, zintenzivňujeme jak respirační fyzioterapii, tak inhalační mukolytickou terapii (inhalace alfadornázy 2x denně, navýšení inhalace hypertonického roztoku soli dle individuální tolerance) (8, 9), dbáme i o udržení dobrého stavu výživy. Doba, složení a dávkování antibiotické léčby jsou nesmírně důležité, protože až 25 % plicních

exacerbací není plně doléčených. To vede k nárůstu frekvencí dalších plicních exacerbací, dalšímu poklesu plicních funkcí, zhoršení kvality života a zkracuje se doba přežití CF nemocného (12, 13, 14).

Vzhledem k tomu, že pro většinu našich CF nemocných je život limitující zejména postižení plic a dýchacích cest, je velmi důležitá

symptomatická terapie vycházející z **tíže bronchopulmonálního onemocnění a přítomných komplikací**.

Na první místo řadíme **péči o průchodnost dýchacích cest**, kdy podáváme mu-koaktivní léky preferenčně formou nebulizace s cílem snížit viskozitu sekretů v dýchacích cestách a tím zlepšit mukociliární clearance DC. Pacienti inhalují alfadornázu (Pulmozyme 2,5 mg 1x denně, v době plicní exacerpace i 2x denně) a zároveň i hypertonický roztok soli (obvykle 5,85% NaCl 2x denně 4 ml, dle individuální tolerance a potřeby i častěji). Někteří pacienti inhalují manitol v práškové inhalační formě (Bronchitol 2x denně 400 mg). K inhalaci pacienti využívají vysoce výkonné kompresorové inhalátory (PARI BOY Pro, PARI SINUS2 určený pro nazální inhalaci). Vzhledem k výraznému zkrácení doby inhalace až o 50 %, tichému chodu a snadné přenositelnosti pacienti s výhodou užívají inhalátor PARI eFlow, který pracuje na principu oscilující membrány. Nedílnou součástí této léčby je **respirační fyzioterapie**, kdy preferujeme techniky autogenní drenáže a aktivní cyklus dechových technik. Využíváme pomůcky s pozitivním výdechovým přetlakem (PARI O-PEP, RC-Cornet, Acapella, flutter). K mobilizaci sekretů v distálních dýchacích cestách je indikované užití přístroje Simeox. Pomůcky Threshold IMT a Threshold PEP pak vedou ke zvýšení svalové síly a vytrvalosti nádechových a výdechových svalů, tím se zlepší rozvíjení hrudníku. V rámci fyzioterapie doporučujeme i kondiční cvičení s cílem udržování kardiopulmonální výkonnosti a dobré tělesné kondice. Reedukaci respiračním fyzioterapeutem by měli všichni CF pacienti podstoupit nejméně 1x ročně.

Dalším cílem je **zmírnění zánětu dýchacích cest a léčba bronchiální obstrukce**. V případě prokázané bronchiální hypereaktivity podáváme s výhodou inhalační kortikosteroidy (budesonid 2 x 800 µg, flutikazon 2 x 500 µg). V případě současně přítomné bronchiální obstrukce je vhodná kombinovaná léčba inhalačními kortikosteroidy společně s dlouhodobě působícími betamimetiky. Pokud přes naši veškerou snahu dochází k rozvoji chronické hypoxemické respirační insuficience, pak je na místě zahájit **dlouhodobou domácí oxygenoterapii** (DDOT). Indikační

kritéria jsou shodná s doporučeními u non-CF populace. Vzhledem k výhledové indikaci transplantace plic a nutnosti zachovat dobrý stav výkonnosti našich pacientů preferujeme DDOT mobilními zařízeními (Homelox, SimplyGo, Devilbiss iGo, Zen-O). U CF pacientů s pokročilým plicním onemocněním indikujeme **oboustrannou transplantaci plic** (LuTx) (Tab. 12) (15).

Léčbu plicního onemocnění CF určují i přítomná **komplikující postižení**. Pro cystickou fibrózu je oproti nonCF populaci typická vyšší incidence alergické bronchopulmonální aspergilózy (16) i netuberkulózní plicní mykobakterií (17). Na daná onemocnění myslíme vždy při zhoršení klinického stavu pacienta (včetně progresu poklesu FEV₁), který nelze vysvětlit infekční plicní exacerbací. Diagnostická kritéria a způsob léčby se neliší od nonCF nemocných, vždy postupujeme dle platných mezinárodních doporučení. V rámci pravidelné dispenzarizace CF pacientů v centru po těchto komplikacích cíleně pátráme (Tab. 13). Léčba pneumotoraxu (18) je stejná jako léčba pneumotoraxu u nonCF nemocného. Myslíme však na to, že chirurgické řešení může znesnadnit následnou transplantaci plic (riziko masivního krvácení při rozrušování adhezí pleury). Drobná hemoptýza (18) je u CF nemocných s bronchiektáziemi běžná. V terapii zavádíme antibiotickou léčbu a běžnou perorální hemostyptickou terapii. V případě masivní hemoptýzy je plně indikována léčba za hospitalizace, opět se neliší od léčby nonCF populace.

V oblasti horních cest dýchacích bývá častou komplikací **nosní polypóza a chronická sinusitida**. Farmakologicky nosní polypózu léčíme lokálním podáním kortikosteroidů. V případě masivního nálezu, který deformuje nos a zamezuje jeho průchodnosti, je nutný chirurgický zákrok (polypektomie). Při chronické sinusitidě s výhodou doporučujeme nasální inhalaci mukolytik, případně i antibiotik (viz výše). Chirurgická sanace chronické sinusitidy je indikována u pacientů v rámci transplantace plic.

Nedílnou součástí léčby CF je **léčba přítomných gastrointestinálních projevů a jejich komplikací**, po kterých musíme vždy aktivně pátrat v rámci dispenzarizace CF nemocných (Tab. 13). **Zevní insuficienci**

pankreatu diagnostikujeme na základě typických klinických projevů, laboratorně doplňujeme vyšetření elastázy-1 ze stolice. V případě zjištění pankreatické insuficience je nutná substituční terapie pankreatickými enzymy (Kreon). Pankreatickou substitucí podáváme před každým jídlem a dávka nemá překročit 10 000 jednotek lipázy na kilogram a den. Pankreatická substituce není indikována pouze u pacientů s perorálním či enterálním příjmem potravy, je nutné ji podávat i u pacientů s plnou parenterální výživou! Je nutné myslet i na to, že pacienti s dosud zachovalou zevní sekrecí slinivky jsou ve vysokém riziku rozvoje pankreatidy (19).

S pankreatickou insuficiencí úzce souvisí **hypovitaminóza vitamínů rozpustných v tucích**. Vitamíny A, D a E substituujeme již v době stanovení diagnózy CF bez ohledu na to, zda je pacient pankreaticky insuficientní. Řídíme se naměřenou sérovou hladinou těchto vitamínů. Deficit vitamínu K hodnotíme dle hodnot krevní srážlivosti, substitucí indikujeme v případě antibiotické léčby, těžké hepatopatie a osteoporózy. Preferujeme kombinované preparáty (DEKAfib, Paravit CF), mnohdy je nutné navíc přidat vitamín D (Vigantol, orodisperzní forma D3 Axonia Orofast), a to vždy s pankreatickou substituční terapií. Nesmíme zapomínat na teratogenní efekt vitamínu A u pacientek, které plánují graviditu.

Diabetes vázaný na CF (CFRD) je důsledkem fibrotizace slinivky a úbytku počtu Langerhansových ostrůvků, dochází k opožděnému uvolňování inzulínu, které vede k rychlému vzestupu glykemie po jídle. I po této komplikující diagnóze aktivně pátráme, a to provedením orálního glukózového tolerančního testu (oGTT) (Tab. 13). V budoucnosti předpokládáme, že oGTT nahradí použití senzorů pro kontinuální monitorování glykemií (CGM) (a to po dobu 10–14 dnů). CFRD se rozvíjí plíživě, myslíme na něj u jinak nevysvětlitelné ztráty hmotnosti a poklesu FEV₁. V případě potvrzení CFRD je indikována inzulínoterapie. Dominujícím problémem u CFRD je kompenzace postprandiální hyperglykemie. Velmi slibně se v tomto směru jeví kombinace užití inzulínové pumpy a CGM, kdy na základě informací z CGM inzulínová pumpa sama upraví dávku inzulínu do těla.

Důrazně nedoporučujeme diabetickou dietu (pouze zakazujeme „rychlé“ cukry) a nevhodné je podávání perorálních antidiabetik (20).

Hepatopatie vázaná na CF (CFLD) u CF nemocných vykazuje výrazné interindividuální rozdíly, od elevace jaterních enzymů bez jednoznačného strukturálního postižení jaterního parenchymu až po rozvinutou jaterní cirhózu s portální hypertenzí, hypersplenismem a selháním jater. Po CFLD také aktivně pátráme (Tab. 13), hodnotíme laboratorní hodnoty jaterních testů a nález při ultrazvukovém vyšetření břicha. V případě nálezu strukturální patologie doplňujeme přesnější elastografické vyšetření jater. Z farmakologické léčby máme k dispozici kyselinu ursodeoxycholovou (Ursofalk v dávce 20 mg/kg/den ve 2 denních dávkách). V případě průkazu jícnových varixů je indikována jejich ligace, většinou nestačí pouze 1 sezení a zákrok je třeba opakovat (v jednom sezení se liguje maximálně 6 uzlů). Pacienti s pokročilou jaterní cirhózou jsou indikováni k transplantaci jater (21). V souvislosti s užíváním CFTR modulátorů vyvstává problém nežádoucích účinků této léčby v podobě hepatotoxicity (Tab. 6), opět sledujeme jaterní testy a nález ultrazvukového vyšetření jater. V rámci diferenciální diagnostiky u klinicky významného postižení jater a současné terapie CFTRm doplňujeme bioptické vyšetření. Při terapii CFTRm dochází u CF nemocných k nárustu hmotnosti, který je často spojený s elevací jaterních testů a rozvojem steatózy jater. Zde naštěstí dochází při řízené redukci hmotnosti k poměrně rychlé úpravě do normy.

Cíleně pátráme i po **metabolické kostní nemoci** (CFRBD, CF vázaná kostní nemoc) monitorací hladiny vitamínu D a denzitometrickým vyšetřením (Tab. 13). Riziková jsou zejména pacienti s těžší formou plicního postižení a se špatným stavem výživy. V terapii se uplatní kromě substituce vitamínu D také užití kombinace vitamínu D společně s vápníkem (Calcichew D3, Caltrate D3) a podání vitamínu K, v těžších případech je nutné podávat bisfosfonáty. Samozřejmostí je i strava s dostatkem bílkovin, pankreatická substituce a dostatečný pohyb (22).

Cholelitiáza a gastroesofageální reflux se u pacientů s CF vyskytují výrazně častěji než

Tab. 13. Dispenzarizace CF pacienta

	à 3 měsíce	à 6 měsíců	à 1 rok	à 2 roky
základní biochemické vyšetření (renální funkce, jaterní funkce, CK, Glc, iontogram, CRP, Alb, CB)		×		
vitamin A, D, E		×		
IgA, E, G, M		×		
anemický soubor, Zn, Se, TSH, fT4			×	
KO + diff., INR, aPTT		×		
specifické IgG <i>Pseudomonas aeruginosa</i>		u dosud nekolonizovaných PA	u kolonizovaných PA	
specifické IgE – <i>Aspergillus fumigatus</i> , specifické IgG – <i>Aspergillus fumigatus</i>			×	
glukan, galaktomanan			×	
HbA1c		×		
inzulin, C-peptid			×	
oGTT (pokud dosud nebyl dg. CF vázaný DM)			×	
stolice (F-elastáza) (u dosud pankreaticky suficientního pacienta)			×	
potní test (pacienti léčení přípravkem Kafrio + Kalydeco)		6 měsíců po zahájení léčby	při podezření na non-compliance	
sputum – kultivace, prodloužená kultivace na <i>Pseudom. aeruginosa</i> , citlivost k ATB, kvasinky + plísňe	×			
sputum – PCR <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u dosud nekolonizovaných		×		
sputum – PCR MTB		×		
sputum MTB (mikroskopicky, kultivačně)			×	
indukované sputum u neexpectorujících pacientů			×	
fyzioterapeut (není-li indikace častěji)			×	
klinický psycholog (není-li indikace častěji)			×	
HRCT hrudníku (není-li indikace častěji)				×
SONO břicha			×	
elastografie jater (v případě pozitivního nálezu na UZ břicha nebo elevace jaterních testů)				
gastrofibroskopie (v případě jaterní cirhozy, opak. v případě ligace jícnových varixů à 6–8 týdnů)				
kolonoskopie (screening starších 40 let à 5 let v případě negativního nálezu)				
ORL			pokud mají polypózu	bez polypózy
ECHO srdce				×
diabetologie		je dg. CF vázaný DM, screening mikrovaskulárních komplikací	dosud bez dg. CF vázaného DM	
nutriční terapeut (není-li indikace častěji)			×	
denzitometrie				×
revmatologie (individuálně)				

Tab. 14. Kontraindikace gravidity u CF žen

absolutní kontraindikace	plicní hypertenze hyperkapnie klidová hypoxemie
relativní kontraindikace	FEV1 pod 50 % n. h. kolonizace <i>Burkholderia cepacia</i> časté infekční exacerbace vyžadující i. v. ATB malnutrice s BMI pod 18 diabetes vázaný na CF

u nonCF populace. Jejich diagnostika a terapie je stejná jako u nonCF pacientů.

Syndrom obstrukce distálního ilea (DIOS) se může manifestovat plíživě jako bolestí v pravé jámě kyčelní spojené s nechutenstvím, kdy v rámci diferenciální diagnostiky musíme vyloučit apendicitidu a klostridiovou kolitidu. DIOS však může progredovat až do

rozvinutého ileozního stavu. Lehké formy léčíme hydratací, navýšením pankreatické substituce i podílu vlákniny ve stravě a podáváním perorálních mukolytik (N-acetylcystein). Těžší formy vyžadují podání osmotických laxativ (Fortrans). U rozvinutého ileozního stavu je nutné chirurgické řešení (resekce terminálního ilea a pravostranná hemikolektomie).

Apendicitida i klostridiová kolitida u CF pacientů mají často mitigovaný průběh s nevýraznými příznaky. U klostridiové kolitidy je nutné zdůraznit to, že vlivem nefunkčního CFTR kanálu nebývají přítomné typické průjemovité stolice. Diagnosticky průkazný je záchyt klostridiového toxinu ve stolici, léčba se shoduje s léčbou u nonCF nemocných (23).

V rámci komplexní léčby pacientů s CF je nutné zdůraznit význam **nutriční podpory**. Vzhledem k tomu, že malnutrice je u CF nemocných výrazně negativním rizikovým faktorem, který nadále přispívá k poklesu plicních funkcí (FEV₁), je u rizikových nemocných s BMI pod 23 kg/m² (u mužů) a 22 kg/m² (u žen) nezbytná vysokokalorická strava s vysokým

obsahem tuků a bílkovin. Doporučujeme kalorický příjem na úrovni 110–200 % normy (obvykle 120–150 % normy). 35–40 % kalorického příjmu by měly tvořit tuky a nejméně 20 % bílkoviny (0,83 g bílkovin/kg tělesné hmotnosti/den u dospělých). Nestačí-li příjem kaloricky bohaté potravy, pak přidáváme sipping, enterální (nazogastrická sonda, perkutánní gastrostomie) nebo i parenterální výživu. Dbáme i na dostatečný příjem vitamínů (viz výše) a minerálů. Vzhledem ke ztrátě chloridů a sodíku potom je indikováno i dosolování či přímo substituce NaCl (želatinové kapsle, 2–4 g/den) v případě nadměrného pocení (vlivem horkého počasí či horeček). U pacientů indikujeme pravidelné hodnocení stavu výživy **nutričním terapeutem**, který pomáhá nemocným se sestavením vyrovnaného jídelníčku individuálně přizpůsobeného věku pacienta, jeho vzdělání a fyzické aktivitě a v neposlední řadě i jeho socioekonomickým možnostem a rodinnému zázemí. Se zavedením CFTRm do léčby dochází u našich pacientů nejenom k normalizaci BMI, ale často je nárůst váhy takový, že BMI dosáhne hodnot typických pro nadváhu a mnohdy i obezitu. Zde pak nutriční terapeut pacientům upravuje jídelníček tak, aby obsahoval dostatek bílkovin a odpovídal racionálnímu stravování, což vede k řízené redukci hmotnosti. Se zavedením CFTRm do terapie právě styl jídelníčku našich nemocných doznal největších změn, od vysokokalorické stravy bohaté na tuky se přesouváme ke stravě racionální s dostatkem bílkovin (24).

Neodmyslitelnou součástí péče o CF nemocné je intervence **klinického psychologa**. Jednoznačnou indikací pro konzultaci psychologa je pomoc při sdělování diagnózy, tranzice (přechod) pacienta z dětské části CF centra na dospělé a také jakékoli zhoršení CF onemocnění (včetně paliativní péče v terminálním stavu CF). Klinický psycholog má nezastupitelnou pozici při zvažování indikace LuTx. Léčba CFTRm mívá jako nežádoucí účinek rozvoj depresivních stavů, i zde je na místě pravidelné sledování. U indikovaných případů pak nasazujeme malou dávku antidepressiv (citalopram).

Tím, jak se postupně prodlužuje medián přežití CF nemocných, můžeme očekávat nárůst výskytu tzv. **civilizačních chorob**. Cíleně

bychom měli po těchto chorobách pátrat, tak jako to děláme u nonCF populace. Jistě bychom se měli zaměřit na záchyt metabolického syndromu – hypertenze, hyperlipoproteinemie, diabetu mellitu 2. typu a obezity. Z něj potom vyplývá riziko aterosklerózy (ať již ischemické choroby srdeční nebo cévní mozkové příhody) či syndromu spánkové apnoe (OSAS). V rámci diabetu mellitu 2. typu cílíme na projevy mikro a makroangiopatie. V neposlední řadě nás zajímá funkce ledvin, rozvoj nefropatie má mnoho rizik – opakované užití nefrotoxických léků (aminoglykosidy, imunosupresivní terapie po LuTx), mikroangiopatie při DM, vliv metabolické alkalózy (při hyponatremické dehydrataci vlivem ztrát sodíku a chloridů potom).

Výrazným problémem jistě bude i nárůst nádorových onemocnění, zejména v oblasti gastrointestinálního traktu (játra, žlučové cesty, žlučník, střevo) a také non-Hodgkinských lymfomů. V současnosti již je k dispozici doporučení screeningu **kolorektálního karcinomu** (Tab. 12). U pacientů starších 40 let je indikováno kolonoskopické vyšetření. V případě negativního nálezu je další kontrolní vyšetření provedeno s odstupem 5 let. V případě nálezu adenomatózního polypu doporučujeme kontrolní kolonoskopii již za 3 roky. U imunokompromitovaných CF nemocných po orgánové transplantaci je postup identický, pouze screeningovou kolonoskopií indikujeme u pacientů starších 30 let již za 2 roky po provedené transplantaci (25).

Plánování rodičovství a genetické poradenství

S prodlužující se predikovanou střední délkou života se založení biologicky vlastní rodiny u CF nemocných dostává z roviny snů do zcela běžné všednodenní reality. Až 98 % dospělých CF **mužů** je neplodných v důsledku obstrukční azoospermie při agenezi chámovodů, toto potvrdíme vyšetřením spermioqramu. Pacient podstoupí odběr spermií nejlépe cestou mikrochirurgické aspirace z nadvarlete (MESA). Získanými spermiemi jsou pak v rámci procesu umělého oplodnění (IVF) metodou ICSI (intracytoplazmatická injekce spermie do vajíčka) oplodněny oocyty partnerky. Poté následuje embryotransfer. Pravděpodobnost otěhotnění je 45%.

Ženy s CF mohou otěhotnět přirozenou cestou, avšak v důsledku vazkého cervikálního hlenu a kyselého pH v děloze je jejich fertilita oproti zdravým ženám snížena. Užití CFTRm však viskozitu cervikálního hlenu snižuje a upravuje děložní pH, dochází i ke zlepšení stavu výživy, a to vše vede k významně vyššímu procentu CF patientek, které otěhotní přirozenou cestou. Pokud se početí nedaří i CF ženy mohou podstoupit proces IVF. Vzhledem k zátěži, kterou těhotenství pro ženu představuje, jsou stavy, kdy otěhotnění důrazně nedoporučujeme (Tab. 14). V době, kdy se pacientka snaží otěhotnět, a následně pak i během celé gravidity je nutné z léčby vysadit potenciálně teratogenní léky. Pokud pacientka užívá CFTRm, jejich vysazení nedoporučujeme. Je nutné ale pacientku poučit o tom, že CFTRm procházejí placentou i do mateřského mléka. U novorozence a kojeného dítěte je nutné kontrolovat jaterní testy a pravidelně indikovat oftalmologické vyšetření, je vhodné též monitorovat psychomotorický vývoj a mentální zdraví dítěte.

Základním předpokladem **plánování rodičovství** je genetické vyšetření partnera či partnerky na nosičství mutací CFTR genu se současně proběhlou **genetickou konzultací**.

Závěr

V posledních šesti desetiletích jsme v rámci diagnostiky a léčby cystické fibrózy zaznamenali doslova překotný vývoj. Objev CFTR genu v 80. letech 20. století spustil lavinu základního výzkumu, který vedl k lepšímu pochopení patofyziologie a vztahů genotyp–fenotyp tohoto klinicky velmi variabilního onemocnění. Sekvence genomu nám dá jasnou odpověď u oligosymptomatických pacientů s pouze hraničním výsledkem potního testu. Novorozenecký screening umožňuje velmi časnou diagnostiku CF onemocnění. Výrazně se zlepšily také naše možnosti symptomatičké léčby. Díky účinné pankreatické substituci a vysokoenergetické dietě s vysokým obsahem bílkovin jsme docílili snížení incidence podvýživy u CF pacientů. Zavedení protokolů eradikační léčby u raných stadií infekcí dýchacích cest, jakož i protokolů pro redukci bakteriální nálože v dýchacích cestách u chronických kolonizací, vedlo společně s farmakologickou i nefarmakologickou

mukolytickou léčbu k výraznému zpomalení poklesu plicních funkcí (FEV₁).

V současnosti ale naprosto přelomovým okamžikem v léčbě CF bylo zavedení CFTRm. Modulátory CFTR kanálu doslova obrátily život většiny našich pacientů vzhůru nohama. Zlepšení plicních funkcí a stavu výživy společně s vymizením kašle a minimalizací zahlenění vede u léčených pacientů k výraznému zlepšení kvality života. K normalizaci životního stylu dochází i díky poklesu počtu a frekvence infekčních exacerbací. Při zachování již zažitých preventivních epidemiolo-

gických opatření a při podstoupeném plném očkování (včetně očkování proti viru SARS-CoV-2) se pacienti s CF přestávají izolovat. Léčení pacienti vedou prakticky normální život bez omezení. Naprostá většina sportuje a začala žít společensky aktivní život. Léčení pacienti (pacientky) (po proběhlé konzultaci s klinickým genetikem) plánují založení vlastní rodiny. Klesají jejich obavy z toho, že neuvidí své dítě vyrůstat. Dostali „čas navíc.“

Cystická fibróza byla dlouho vnímaná jako smrtelné onemocnění kojenců a malých dětí. Nyní společně s prodlužující se střední délkou

života u CF pacientů očekáváme zvýšenou incidenci a prevalenci „běžných“ civilizačních chorob stejně jako u nonCF populace. Důležité bude nalézt správnou rovnováhu mezi nezbytnou léčbou CF a zátěží, kterou tato léčba pro naše pacienty znamená. Bude nutné se více orientovat na potřeby stárnoucí CF populace, a to nejen po stránce zdravotnické, ale též psychosociální. Zde můžeme těžit ze zkušeností již stávajících, kvalitně sestavených a vysoce erudovaných multidisciplinárních týmů v jednotlivých CF centrech (26).

LITERATURA

1. Castellani C, Linnane B, Pranke I, et al. Cystic Fibrosis Diagnosis in Newborns, Children, and Adults. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019 Dec;40(6):701-714.
2. Křenková P, Piskáček 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):532-537.
3. Fila L. Cystická fibróza u dospělých. *Interní med*. 2014;16(2):54-60.
4. Bonadia LC, de Lima Marson FA, Ribeiro JD, et al. CFTR genotype and clinical outcomes of adult patients carried as cystic fibrosis disease. *Gene*. 2014 May 1;540(2):183-90. doi: 10.1016/j.gene.2014.02.040. Epub 2014 Feb 26. PMID: 24583165.
5. Český registr cystické fibrózy [Internet]. Praha. Available from: <http://www.cfregist.cz>.
6. Vávrová V, et al. Cystická fibróza. Praha: Grada Publishing; 2006.
7. Bartošová J. Novorozenecký screening cystické fibrózy a diagnostika CFSPID. *Čes-slov Pediat*. 2019;74(7):381-386.
8. <https://cfr2.org>
9. 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 Nov 7;381(19):1809-1819. doi: 10.1056/NEJMoa1908639. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31697873; PMCID: PMC7282384.
10. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016;388:2519-2531.
11. Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, et al. Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee. Cystic Fibrosis Foundation pulmonary guideline. Pharmacologic approaches to prevention and eradication of initial Pseudomonas aeruginosa infection. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11:1640-1650.
12. Milinic T, McElvaney OJ, Goss CH. Diagnosis and Management of Cystic Fibrosis Exacerbations. *Semin Respir Crit Care Med*. 2023 Apr;44(2):225-241.
13. Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Nov 1;180(9):802-8.
14. Waters V, Stanojevic S, Atenafu EG, et al. Effect of pulmonary exacerbations on long-term lung function decline in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2012;40:61-66.
15. Fila L, Šterclová M. Transplantace plic: kritéria pro referování k předtransplantačnímu vyšetření. Poziční dokument ČPFS ČLS JEP. *Stud Pneumol Phthiseol*. 2023;83:203-206.
16. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, et al. Participants in the Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis-state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis*. 2003;37(Suppl 3):S225-S264.
17. Olivier KN, Weber DJ, Lee JH, et al. Nontuberculous Mycobacteria in Cystic Fibrosis Study Group. Nontuberculous Mycobacteria. II-nested-cohort study of impact on cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(6):835-840.
18. Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:298-306.
19. Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2017;16(Suppl 2):S70-S78.
20. Ode KL, Chan CL, Granados A, et al. Cystic fibrosis related diabetes: medical management. *J Cyst Fibros*. 2019;18(Suppl 2):S10-S18.
21. Sellers ZM, Assis DN, Paranjape SM, et al. Cystic fibrosis screening, evaluation, and management of hepatobiliary disease consensus recommendations. *Hepatology*. 2024 May 1;79(5):1220-1238. doi: 10.1097/HEP.0000000000000646. Epub 2023 Oct 26. PMID: 37934656; PMCID: PMC11020118.
22. Putman MS, Anabtawi A, Le T, et al. Cystic fibrosis bone disease treatment: Current knowledge and future directions. *J Cyst Fibros*. 2019;18(Suppl 2):S48-S55.
23. Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, et al. ECFS. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J cyst Fibros*. 2011;10(Suppl 2):S24-S28.
24. Turck D, Braegger ChP, Colombo C, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clinical Nutrition*. 2016;35:557-577.
25. Hadjiliadis D, Khoruts A, Zauber AG, et al. Cystic Fibrosis Colorectal Cancer Screening Consensus Recommendations. *Gastroenterology*. 2018;154:736-745.
26. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med*. 2020;8(1):65-124.