

# Šance i pro naše „Kelty“

V minulosti se pacienti s cystickou fibrózou (CF) dožívali jen několika let života, dnes jejich věkový průměr přesahuje 35 let. Nově zaváděná terapie výrazně zkvalitní – a věrme, že i prodlouží – život pacientům s keltskou mutací CF.

**O** možnosti kauzální léčby cystické fibrózy u nás jsme hovořili s doc. MUDr. Pavlem Dřevínkem, Ph.D., přednostou Ústavu lékařské mikrobiologie z LF UK a FN Motol a vedoucím Centra cystické fibrózy při FN Motol.

**Jedním z nejčastějších autozomálně recesivních dědičných onemocnění u naší, čili „kavkazské“ populace je právě CF. Co je podstatou nemoci a které orgánové systémy postihuje nejvýznamněji?**

Příčinou jsou mutace v obou alelách genu, který kóduje protein označovaný jako transmembránový regulátor vodivosti iontů při CF, zkráceně CFTR. Tento protein normálně vytvoří kanál na apikální straně epitelálních buněk, ale u CF je funkce kanálu narušena nebo ani není vytvořen. Následně se chloridové ionty nedostanou přes apikální buněčnou membránu. Základními postiženými orgány jsou plic a slinivka břišní. Dokud nebyly k dispozici trávicí enzymy, děti umíraly – insuficience zevní sekrece pankreatu býval kdysi limitující faktor přežití. Odtud pochází i název choroby, je to vlastně popis nálezu na slinivce břišní při pitvě. Problém byl vcelku úspěšně zvládnut enzymatickou substituční terapií, kdy se pacientům před každým jídlem podávají trávicí enzymy. Oproti tomu respirační obtíže, jako jsou chronické infekce a obstrukce plic, dosud zůstávají významným léčebným problémem. Pacienti s CF nyní nejčastěji umírají na dýchací problémy a respirační selhání.

**Při Centru cystické fibrózy na motolské dětské klinice funguje český registr pacientů, zachycuje stav od konce roku 2004. Jaký je u nás vývoj incidence CF? Incidence podle velké epidemiologické studie v 60. letech, kterou tehdy provedla docentka Věra Vávřová, vyšla 1 : 2700 živě narozených dětí. Do zavedení celoplošného novorozeneckého screeningu v roce 2009 jsme tedy předpokládali, že zachytíme asi 20 dětí ročně, pokud vycházíme z roční natality okolo 100 tisíc. Roční záchyt však máme 10–13 pacientů ročně. Incidence je tedy nižší, pohybuje se kolem 1 : 5500, což je významný posun. To to číslo se nyní drží setrvačně.**

Do snížení incidence se promítla prenatalní diagnostika a následně ukončení gravidity při pozitivních nálezech. V rizikových rodinách se plod testuje při amniocentéze. Ideální postup je pak při in vitro fertilizaci – ta umožňuje testování na CF ještě před implantací oplodněného vajíčka a následně jeho vyloučení při pozitivitě. Tato situace není tak hypotetická, jak by se zdálo; děje se to a incidenci CF uvedený postup snižuje. Co se týče prevalence, podle národního registru CF nyní máme asi 560 živých nemocných, z toho 60 procent tvoří děti a 40 procent dospělí. Trochu se tím lišíme od západní Evropy, kde tento poměr dosahuje 50 : 50. CF je typicky nemoc bílé rasy, respektive „kavkazské“ populace, proto se srovnáváme se státy západní Evropy a Severní Ameriky. Se zlepšováním péče se nemocní dožívají vyššího věku a náš podíl dospělých pacientů s CF není špatný výsledek, považujeme jej za úspěšný.

**Vyšší výskyt CF u nás opravdu souvisí s keltskými předky, jak se traduje?**

Keltská mutace je jedna specifická mutace z asi 2 tisíc popsáných. V České republice je jednoznačně nejčastější mutací deltaF508, která se nachází alespoň na jedné kopii genu u 70 % všech CF pacientů. Ale keltská mutace se nám rozhodně nevyhnula, je totiž typická pro země, kudy se kdysi Keltové stěhovali a kde zanechali své geny. Tuto mutaci výborně zmapoval a její výzkum nadále provádí profesor Milan Macek se svým týmem. Hodně zastoupena je v Česku, ve Francii (zejména v Bretani), ve Velké Británii (zejména ve Walesu) a v Irsku, kam byli Keltové vytlačeni. Na Slovensku se keltská mutace CF prakticky nevyskytuje. U nás je zastoupena asi v 5 procentech případů a většinou u těchto pacientů nacházíme jednu kopii genu s touto mutací a druhou kopii s mutací jiného typu. V Irsku je asi desetiprocentní zastoupení, v ostatních „keltských“ zemích je naopak nižší než u nás. Obecně je v Evropě stejně jako u nás nejčastější zastoupení mutace deltaF508, bez ohledu na národnost.

**Kdo dodává údaje do našeho národního registru CF a jak**

**vlastně funguje novorozenecký screening?**

Data nám předávají centra CF, je jich celkem pět. Novorozenecký screening CF zachycuje metabolit uvolňovaný pankreatem, čili zachycujeme už poškozené slinivky, k němuž došlo v prenatálním období, a dále je doplněn genetickým vyšetřením na mutace CFTR. Odběry provádějí všechny porodnice, vzorky krve na celkem 13 vrozených onemocnění, která jsou sledována novorozeneckým screeningem, pak odesílají do biochemických laboratoří. Pozitivní výsledek screeningu na CF se hlásí lékaři centra cystické fibrózy v Brně nebo v Motole, který kontaktuje rodinu prostřednictvím praktického dětského lékaře. Následně zve rodiče s dítětem do centra k potvrzení či vyloučení CF, neboť výsledek screeningu ještě neznamená diagnózu, ale jen podezření na ni. Dítě zůstává v péči jednoho z pěti center, které případ hlásí do registru. Praktický dětský lékař se tedy dozví velmi rychle o diagnóze CF u novorozence, ale děti jsou převážně léčeny v centrech. Novorozenecký screening CF takto v drtivé většině případů umožní časně odhalení nemoci, než se objeví první klinické symptomy. I pokud je dítě ve stabilizovaném stavu, chodí každé 3 měsíce na prohlídku do centra. Obvodní pediatr do samotné léčby CF zpravidla příliš nezasahuje. Je samozřejmě dále v kontaktu s rodinou dítěte, ošetřuje běžné nemoci včetně běžných nachlazení, ale CF jako taková je léčena v centrech. Často ovšem rodiny v případě nějakého akutního onemocnění kontaktují spíš přímo centrum.

**Stále hovoříme o symptomatické léčbě. Jak je to s možností kauzální léčby?**

Kauzální léčba CF je zatím možná pouze pro pacienty s keltskou mutací. Ty mají, alespoň teoreticky, nárok na léčbu ivacaftorem (Kalydeco). Do klinického užívání byl přípravek s touto účinnou látkou v Evropě předán poměrně nedávno, Evropská léková agentura (EMA) ho zaregistrovala v roce 2012, lék je tedy registrován již i u nás. Nyní čekáme na rozhodnutí lékové komise SÚKL o určité ceny a schválení jeho úhrady. Jiná záležitost je, kde na lék na-

jít finanční prostředky, protože náklady na roční léčbu činí 6 až 6,5 milionu korun pro jednoho pacienta a jde zároveň o léčbu celoživotní.

Ivacaftor je nová molekula, jejíž registraci předcházelo 10 let preklinických a klinických studií. Tato malá molekula ovlivňuje už zmíněný chloridový kanál na membránách buněk; navrácí mu jeho funkci. U pacientů s mutací deltaF508 chloridový kanál není přítomen, nelze tedy ani ovlivnit jeho funkci. U keltských mutací chloridový kanál přítomen je a tento lék jeho funkci navrácí. Indikací podání ivacaftoru je proto pouze keltská mutace CF. První velký úspěch byl, že dobře dopadly klinické zkoušky. Ukázaly značnou účinnost léku a vyloučily jakékoli významné nežádoucí účinky, kvůli nimž by podávání muselo být zastaveno. Zároveň ale pokračuje léčba symptomatická, protože přípravek se nasazuje nejdříve až v 6 letech života, kdy už mohou být některé orgány nemocí postiženy, a mohou tudíž být i náhle náhle ke vzniku komplikací. Ivacaftor se podává perorálně, 2x denně, zatím tedy od 6 let věku dítěte, ale pro podávání mladším dětem už probíhají klinické testy, nyní pro děti starší 2 let.

**Existují na ivacaftor už i studie, které by dokazovaly prodloužení života pacientů?**

Vzhledem k tomu, že se lék pacientům podává teprve krátkou dobu, nemohou ještě takové studie o prodloužení délky života být k dispozici. Ale klinické studie běžely dva roky a prokázaly zlepšení klinického stavu, čili okamžitý benefit. Objektivně vidíme zlepšení například na spirometrii jakožto na jednom ze základních markerů funkce plic. Hodnota FEV<sub>1</sub> (jednotvářinová kapacita plic) se jen během 14 dnů podávání zlepšuje v průměru o 10 procent a tu si pacienti drží. To je zcela objektivní výsledek účinnosti léku, nejen tedy fakt, že se pacient subjektivně cítí lépe.

**Nyní máte v registru celkem 26 pacientů s CF s keltskou mutací, děti i dospělí. Můžete alespoň většině z nich nabídnout už i tuto léčbu?**

To je zatím problém. My jsme byli jako jeden z 8 států na celém světě

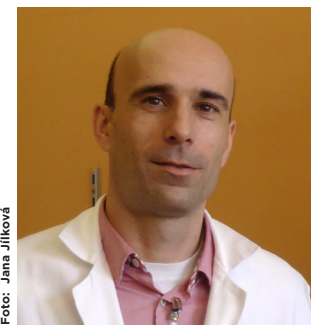


Foto: Jana Jilková

zařazení do klinického testování, měli jsme na ivacaftoru 4 pacienty. Testování bylo u nás v centru zahájeno na konci roku 2009 a pacienti ještě stále máme v klinické studii. Po registraci léku studie v ostatních zemích skončila, protože přípravek už je k dispozici. Výrobce doslova kvůli Praze udělal výjimku a studie pokračuje, aby jej mohli naši 4 pacienti dál dostávat. Žádnou studii ale nelze prodloužovat do nekonečna a výrobce, firma Vertex, se vyjádřil v tom smyslu, že lék může poskytovat v tomto režimu už jen řádově měsíce. Doufáme, že problém vyřešíme systémově. Zatím jsme v nejistotě, jak zajistíme kontinuitu nové léčby u těchto čtyř pacientů po skončení studie, nemluvě o těch zhruba dvaceti dalších, také s keltskou mutací, kterým by se vší pravděpodobností také pomohla.

**Ivacaftor u nás ještě nemá stanovenou cenu, ale určitě bude velmi drahý. Nebudete muset počkat až na genovou léčbu?**

Tento lék stěží může být levný. Vertex, což je relativně malá americká farmaceutická firma, vynaložil společně s americkou patientskou organizací obrovské prostředky na výzkum a vývoj vysoce inovativního přípravku pro velmi omezený počet nemocných. Je pravda, že v 90. letech se značné naděje vkládaly do genové léčby, a zejména ve Velké Británii sly obrovské prostředky na vývoj právě tímto směrem. Paradoxem je, že genová léčba CF je ještě stále v počátcích výzkumu, kdežto preparát ivacaftor už je v klinickém používání a je v něm velmi úspěšný.

**Jakou šanci na kauzální lék má ona větší část pacientů s delta mutací?**

Velkou nadějí pro pacienty s mutací deltaF508 je další přípravek lumacaftor, který vyvíjí také firma Vertex a už je v klinickém zkoušení. Vývoj probíhá nadějně. Druhý nový lék by nás však určitě znovu postavil před problém jeho úhrady – budeme mít další kauzální léčbu, tentokrát pro mnohem větší skupinu pacientů, ale znovu se bude nepochybně jednat o velmi drahou záležitost.