

ORGANIZACE PÉČE O PACIENTY S CF V ÉŘE MODULÁTOROVÉ TERAPIE.

Veronika Skalická

Pediatrická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha, Česká republika

Centrum cystické fibrózy, FN Motol, Praha, Česká republika

Pracoviště je začleněno v ERN LUNG (CF core)



FN MOTOL



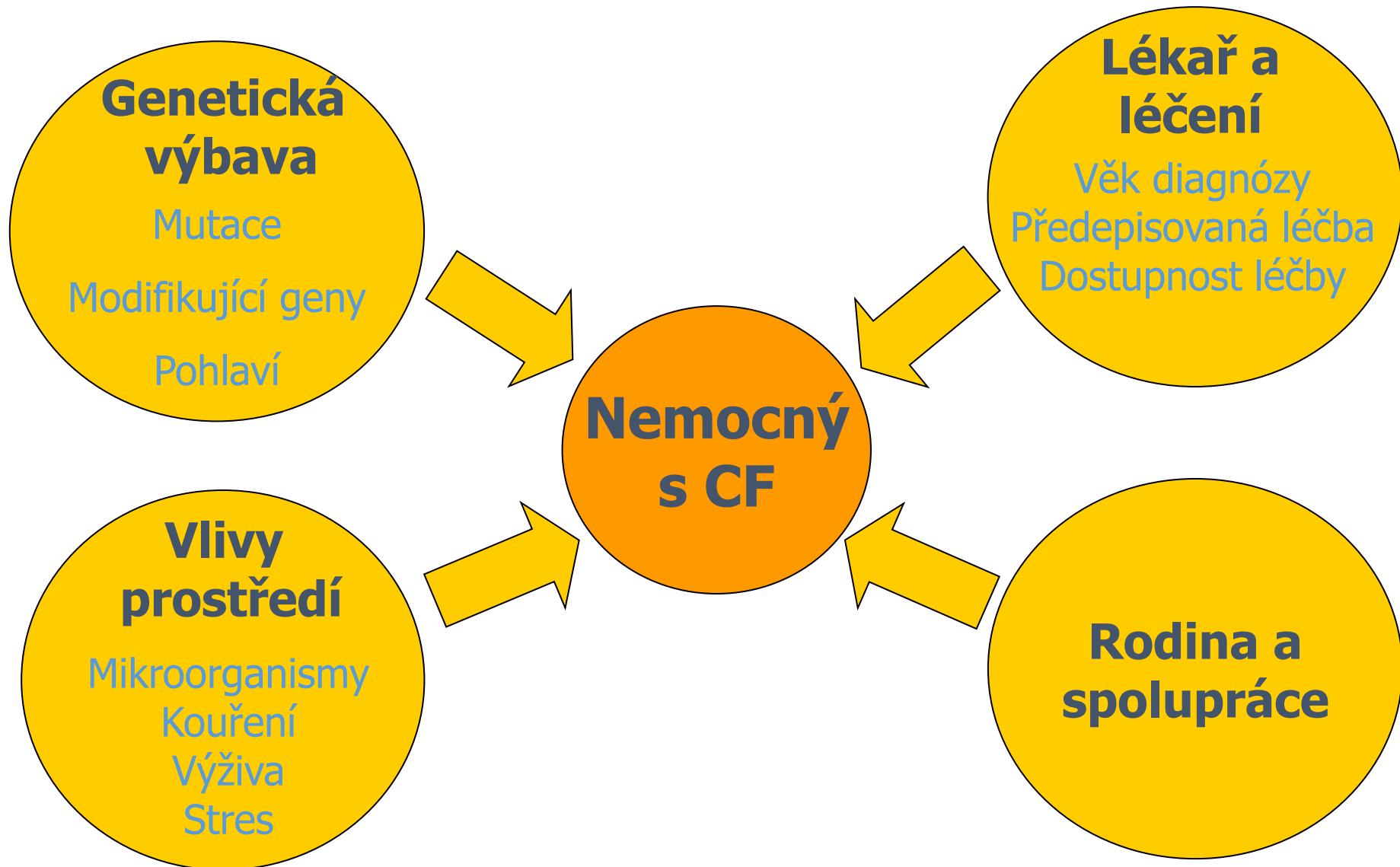
český registr
cystické fibrózy



2. LÉKAŘSKÁ
FAKULTA
UNIVERZITA
KARLOVA

Členská schůze Klubu CF, Praha; 1. dubna 2023

VLIVY PŮSOBÍCÍ NA PRŮBĚH CF



LÉČBA CF

- Komplexní, multidisciplinární
- Intenzivní až agresivní, časově náročné
- Celoživotně, denně, 7 dní v týdnu, 365 dní v roce
- Léčbu vede **tým centra CF**, kde pracují na CF specializovaní odborníci a kde je dobrá spolupráce s přidruženými obory
- **Standardy péče** publikovala Evropská společnost CF

Conway S., Balfour-Lynn IM et al: European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. Journal of Cystic Fibrosis 2014, 13(1): 3-22

Castellani et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision Journal of Cystic Fibrosis 17 (2018) 153–178

Dobrá spolupráce rodiny a lékařů nezbytná

SLEDOVÁNÍ CF: SOP ambulantní kontrola

<http://pracovniskupinacf.blogspot.com/p/sop.html>

Conway et al: European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. Journal of Cystic Fibrosis 2014, S3-S22; ECFS SC

Castellani et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision Journal of Cystic Fibrosis 17 (2018) 153–178

Vyšetření (pokaždé, pokud není uvedeno jinak) (2)

- **plicní funkce**
 - spirometrie (bronchodilatační test a bodypletysmografie dle individuálního zvažení)
- **sputum**
 - kultivace sputa (kde nelze sputum, pak odsátí HCD/výtěr hltanu s kašláním)
 - 2x ročně PCR P.A. a B.C. u nekolonizovaných
 - 1x ročně mykobakteria
- **laboratorní odběry 1-4x ročně (dle stavu)**
 - KO+diff
 - Koagulace: APTT, protrombinový čas (Quickův test)
 - biochemie: CRP, Na, K, Cl, Ca, P, Mg, Fe, Transferin, ALT, AST, GMT, ALP, bili celk/př, cholinesteráza, gluk, prealbumin, urea, krea, KM, CB, alb, vit. A, E, 25-OH D, trigl., cholesterol, HbA1c
 - imunologie: IgG, A, M, E, spec. IgE/Aspergillus fumigatus, EMA, antiTG
 - u pakr. suficientních: AMS, pAMS, lipáza, stolice na elastázu (1x ročně)
 - sérologie *P. aeruginosa* (1x ročně, zejm. nekolonizovaní a neprodukující sputum)
 - **moč:** u malých dětí pokaždé, odpady iontů - poměr Na/kreatinin)
- **OGTT** (1x ročně od 10 let)
- **UZ břicha** (1x ročně)
- **RTG S+P** (1x ročně, pokud se nedělá CT)
- **HRCT plic** (1x za 2-3 roky u dětských pacientů, poprvé v předškolním věku)
- **Kardiologie** (EKG+ECHO 1x za 2 roky, poté v 6, 12, 18 letech a při respir. insuficienci)
- **ORL** (1x ročně u dětí, u dospělých 1x za 5 let, nebo při symptomech)
 - audiogram (1x ročně u pacientů na pravidelné léčbě i.v. aminoglykosidy)
- **Denzitometrie** (první od 10-18 let, dále dle výsledku: norma á 5 let, penie á 2-3 roky, poróza ročně)
- **Psychologie** (1x ročně)
- **Nutriční terapeut** (1x ročně)
- **Fyzioterapie** (minimálně 1x ročně a při každé hospitalizaci)
- **Antropometrie** (u dětí 1x ročně)

INDIKACE MODULÁTORŮ CFTR DLE VĚKU A MUTACE

Komerční název	Modulátor	Pacienti vhodní pro léčbu
Kalydeco™	IVA	Nosiči G551D a dalších mutací třídy III Od 4 měsíců věku
Orkambi™	LUM + IVA	Homozygoti F508del Od 2 let věku
Symkevi™ (EU) Symdeco™ (US)	TEZ + IVA	Homozygoti F508del, heterozygoti F508del/RF Od 6 let věku
Kaftrio™ (EU) Trikafta™ (US)	ELX + TEZ + IVA	Nosiči alespoň jedné mutace F508del Od 6 let věku (EMA: leden 2022)

Český Registr CF celkem pacientů: 707

vhodní na léčbu modulátory dle věku a mutace: 507 (72 %)

vhodní na léčbu modulátory dle mutace příp. bez omezení věkem: 609 (86 %)

aktuálně na léčbě: 430 (74 % z vhodných dle věku) /+6 dalších léčených dle kritérií FDA, nikoliv dle EMA/

Doporučení pro léčbu cystické fibrózy přípravkem Ivakaftor-Tezakaftor-Elexakaftor (Kaftrio®)

Odborné stanovisko lékařů - specialistů na problematiku cystické fibrózy



Prof. MUDr. Pavel Dřevínek, Ph.D.	Vedoucí lékař centra CF FN Motol
MUDr. Lukáš Homola, Ph.D.	Vedoucí lékař centra CF FN Brno
MUDr. Marcela Kreslová, Ph.D.	Vedoucí lékař centra CF FN Plzeň
Doc. MUDr. Libor Fila, Ph.D.	Lékař centra CF FN Motol
MUDr. Veronika Skalická	Lékař centra CF FN Motol
MUDr. Petr Jakubec, Ph.D.	Vedoucí lékař centra CF FN Olomouc



český registr cystické fibrózy

Registr cystické fibrózy (CF) slouží jako databáze pacientů nemocných cystickou fibrózou, kteří jsou sledováni jednak ve specializovaných centrech CF, jednak u ostatních lékařů zabývajících se cystickou fibrózou. Základním cílem Registru je shromažďovat a kompletovat data o počtu a věkovém složení pacientů v České republice, o jejich klinickém stavu, o průběhu jejich onemocnění a o profilu jejich léčby. Takto sesbírané a uspořádané údaje jsou podkladem pro přesné sledování a vyhodnocování výskytu této choroby, jejího průběhu i péče o pacienty.

Celorepublikový Registr CF představuje zdroj informací pro odborné prezentace klinických dat a poskytuje cenné údaje, které usnadňují zařazování českých CF pacientů do mezinárodních klinických studií.

Fungující národní Registr CF je součástí celoevropské CF databáze, která je vytvořena a spravována jako součást evropského grantu EuroCareCF. Český registr v tomto projektu současně zajišťuje infrastrukturu pro celou východní Evropu: poskytuje rámec a software pro sběr a zpracování základních dat o výskytu této choroby v zemích bývalého východního bloku.

Náš registr má za cíl shromáždit informace o všech těch pacientech s CF, kteří žili v naší zemi k 31. 12. 2003, a o všech dalších, u nichž byla CF od tohoto data diagnostikována. Nejde nám jen o děti s CF, ale i o pacienty dospělé.

DOPORUČENÍ PRO LÉČBU CF PŘÍPRAVKEM IVA-TEZ-ELEX

- **Kritéria k zahájení:** genotyp + věková hranice, compliance, nekuřáctví, ne po Tx plic
- **Podávání:** p.o. tbl., ráno *iva-tez-elex*, večer *iva*, s jídlem s obsahem tuku a pankr. enzymy
- **Sledování:** **spirometrie**, hmotnost (**BMI**), test **kuřáctví** (Smokelyzer), **JT, CK, potní test** (pokles o 20 %), **oční** vyš. na ev. kataraktu, **psycholog**
- **Ukončení léčby:** nespolupráce (konzílium odborníků), jaterní poškození Child-Pugh tř. C, Tx plic, toxikomanie, hypersenzitivita, závažné NÚ
- **Interakce:** induktory CYP3A (**třezalka**; rifampicin; antiepileptika)
inhibitory CYP3A (**grapefruit**; klarithromycin = **KLACID, FROMILID**; erythromycin; antimykotika)
monitorace hladin: warfarin, digoxin, imunosupresiva

Checklist (kontrola provedených vyšetření)					Kaftrio+Kalydeco				
	genotyp	oční vyšetření dětí (do 18 let)	FEV ₁	LCI	BMI	renální funkce	jaterní enzymy kreatin kináza (CK)	potní test	kuřáctví
před zahájením léčby									
4 týdny		-				-	-	-	
3 měsíce		-				-		-	
6 měsíců		-		-		-			
9 měsíců		-		-		-		-	
12 měsíců		-				-		-	
15 měsíců	-	-		-		-	-	-	
18 měsíců	-	-		-		-	-	-	
21 měsíců	-	-		-		-	-	-	
24 měsíců	-					-		-	
27 měsíců	-	-		-		-	-	-	
30 měsíců	-	-		-		-	-	-	
33 měsíců	-	-		-		-	-	-	
36 měsíců	-			*		-		-	
39 měsíců	-	-		-		-	-	-	
42 měsíců	-	-		-		-	-	-	
45 měsíců	-	-		-		-	-	-	
48 měsíců	-			*		-		-	
				* dle zvážení					

3 PILÍŘE KLASICKÉ LÉČBY CF

A photograph of a concrete bridge with three pillars spanning a river. The bridge is set in a rocky, wooded area. The sky is clear and blue. The water in the river is a light blue-green color. The bridge has a metal railing on top. The pillars are cylindrical and support the bridge deck. The surrounding landscape is rocky with some green vegetation and trees in the background.

Péče
o stav
výživy

Průchodnost
dýchacích
cest

Kontrola
infekce

MANAGEMENT VÝŽIVY v éře modulátorové terapie

Severoamerická konference cystické fibrózy NACFC 2022

Vliv modulátorové terapie na zevně sekretorickou funkci slinivky břišní.

- CFTRm mohou obnovit funkci u mladších pankreaticky insuficientních pacientů, kteří mají ještě nějakou sekreční rezervu v buňkách slinivky, ale ne u všech
- Pozorován vliv *iva-tez-elex* na střevní motilitu (snížení potíží se zácpou)
- Snížila se míra střevního zánětu (posouzeno dle poklesu hodnot kalprotektinu ve stolici), ale hodnota elastázy-1 se nezměnila
- Závěr: *iva-tez-elex* mají mnohem menší vliv na funkci zažívacího traktu než na funkci plic

MANAGEMENT VÝŽIVY v éře modulátorové terapie

Česká celonárodní konference RECYF 2022

MUDr. Arpád Kerekes z Kliniky nemocí plicních a tuberkulózy LF a FN Brno:
Výživa u cystické fibrózy, změna paradigmat v éře terapie CFTR-modulátory.

- V éře terapie CFTRm se dostáváme, vzhledem k **prodlužování věku**, k dospívání k **civilizačním chorobám**.
- Vzhledem k tomu a také i vzhledem k lepšímu vstřebávání živin, je žádoucí přistoupit ke změně paradigmatu ve smyslu **změny doporučení z kvantitativního hlediska do kvality**, tedy z **hyperkalorické stravy na racionální** a z obecně **hyperproteinové do kvalitativně nastavené** se zastoupením aminokyselin leucin, arginin či omega3 mastných kyselin.
- Je potřeba i **dobře monitorovat hladinu vitaminů** rozpustných v tucích, zvláště vitaminu A pro možnost jeho nežádoucího vzestupu.

MANAGEMENT DÝCHACÍCH CEST v éře modulatorové terapie

Česká celonárodní konference RECYF 2022

Mgr. Jana Plešková a Mgr. Anna Chmelařová z Kliniky rehabilitace a tělovýchovného lékařství 2. LF UK a FN Motol: [Fyzioterapie a inhalace v éře CFTRm, souhrn z ECFS konference v Rotterdamu 2022.](#)

- Airway clearance techniky (ACT) jsou stále standardní součástí léčby u pacientů s CF.
 - Otázka, zda pohybová aktivita může nahradit klasické ACT.
 - Novinky v inhalační léčbě v éře CFTRm.
- Studie NEEMO, studie HERO: adherence k užívání léků a ke klasické inhalační léčbě.
- Studie SIMPLIFY: vliv přerušování chronické inhalační léčby u pacientů starších 12ti let na léčbě *iva-tez-elex*, kteří měli FEV1 >60 % (>18let), resp. >70 % (<18let), pacienti byli náhodně rozděleni pro pokračování nebo ukončení léčby hypertonickým NaCl nebo dornázou alfa. U pacientů na *iva-tez-elex* s relativně dobrou funkcí plic **nevedlo vysazení** denní inhalace hypertonického NaCl nebo dornázy alfa **po dobu 6 týdnů** ke klinicky významným **rozdílům ve funkci plic** ve srovnání s pokračováním v léčbě (nelze říci, zda-li vysazení bude mít vliv na akutní exacerbace). Byl však pozorován **mírně vyšší výskyt respiračních nežádoucích účinků** (kašel, obstrukce, diskomfort v oblasti hrudníku, zvýšené množství sputa), **výrazněji** v malé podskupině (7 % účastníků) **s nižší funkcí plic**.
- Studie CF STORM, ještě neukončená, sleduje změnu FEV1 při přerušování / pokračování inhalační terapie.

MANAGEMENT KONTROLY INFEKCE v éře modulátorové terapie

Česká celonárodní konference RECYF 2022

Prof. MUDr. Pavel Dřevínek, Ph.D. z CCF FN Motol: **Plicní mikrobiom a jeho změny v souvislosti s CFTRm.**

- Studie u pacientů na léčbě ivakaftorem ukazují rozdílné výsledky, z čehož zatím vyplývá poznání, že ivakaftor možná **ovlivňuje soubor mikroorganismů** v dýchacích cestách (mikrobiom), ale možná jen dočasně, **zvyšuje rozmanitost** bakteriálních druhů s pozorovaným **poklesem pozitivních nálezů *Ps. aeruginosa***, spíše se ale jedná o **snížení nálože** než o eradikaci; klesá množství stafylokoků.

Hledáme možnosti co nejspolehlivějšího získávání vzorků na mikrobiologické vyšetření

- Oropharyngeal swab (throat swab): je výtěr z krku dotykem zadní stěny hltanu a patra
 - Cough swab: výtěr po indukci kašle bez dotyku stěny horních cest dýchacích
 - Indukované sputum
 - Sputum expektorujícího pacienta
 - Bronchoalveolární laváž z bronchoskopie
-
- Odsátí sekretu z horních dýchacích cest

MANAGEMENT DIABETU při CF (CFRD) v éře modulátorové terapie

Severoamerická konference cystické fibrózy NACFC 2022

Předběžné výsledky při léčbě IVA-TEZ-ELEX

- Zdá se, že se zlepší glykémie a hladina glykovaného hemoglobinu (HbA1c)
- Zdá se, že se zvýší sekrece inzulínu
- Nicméně 46 % pacientů na modulátorové léčbě mělo abnormální oGTT
- 75 % nově zjištěných CFRD v r. 2022 bylo u pacientů na modulátorové léčbě
- **Je potřeba dalšího pozorování, zkoumání, hodnocení**

SLEDOVÁNÍ CF: SOP ambulantní kontrola

<http://pracovniskupinacf.blogspot.com/p/sop.html>

Conway et al: European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. Journal of Cystic Fibrosis 2014, S3-S22; ECFS SC

Castellani et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision Journal of Cystic Fibrosis 17 (2018) 153–178

Vyšetření (pokaždé, pokud není uvedeno jinak) (2)

- **plicní funkce**
 - spirometrie (bronchodilatační test a bodypletysmografie dle individuálního zvažení)
- **sputum**
 - kultivace sputa (kde nelze sputum, pak odsátí HCD/výtěr hltanu s kašláním)
 - 2x ročně PCR P.A. a B.C. u nekolonizovaných
 - 1x ročně mykobakteria
- **laboratorní odběry 1-4x ročně (dle stavu)**
 - KO+diff
 - Koagulace: APTT, protrombinový čas (Quickův test)
 - biochemie: CRP, Na, K, Cl, Ca, P, Mg, Fe, Transferin, ALT, AST, GMT, ALP, bili celk/př, cholinesteráza, gluk, prealbumin, urea, krea, KM, CB, alb, vit. A, E, 25-OH D, trigl., cholesterol, HbA1c
 - imunologie: IgG, A, M, E, spec. IgE/Aspergillus fumigatus, EMA, antiTG
 - u pakr. suficientních: AMS, pAMS, lipáza, stolice na elastázu (1x ročně)
 - sérologie *P. aeruginosa* (1x ročně, zejm. nekolonizovaní a neprodukující sputum)
 - **moč:** u malých dětí pokaždé, odpady iontů - poměr Na/kreatinin)
- **OGTT** (1x ročně od 10 let)
- **UZ břicha** (1x ročně)
- **RTG S+P** (1x ročně, pokud se nedělá CT)
- **HRCT plic** (1x za 2-3 roky u dětských pacientů, poprvé v předškolním věku)
- **Kardiologie** (EKG+ECHO 1x za 2 roky, poté v 6, 12, 18 letech a při respir. insuficienci)
- **ORL** (1x ročně u dětí, u dospělých 1x za 5 let, nebo při symptomech)
 - audiogram (1x ročně u pacientů na pravidelné léčbě i.v. aminoglykosidy)
- **Denzitometrie** (první od 10-18 let, dále dle výsledku: norma á 5 let, penie á 2-3 roky, poróza ročně)
- **Psychologie** (1x ročně)
- **Nutriční terapeut** (1x ročně)
- **Fyzioterapie** (minimálně 1x ročně a při každé hospitalizaci)
- **Antropometrie** (u dětí 1x ročně)

ZÁVĚREM

RADOST z
profitujících z
léčby

PODĚKOVÁNÍ
všem

PŘÁNÍ brzkých
dalších účinných
léků pro
zbývající 10 %
s CF



