

SODOBNO ZDRAVLJENJE CISTIČNE FIBROZE

MODERN TREATMENT OF CYSTIC FIBROSIS

AVTORJI / AUTHORS:

doc. dr. Barbara Salobir, dr. med., spec.^{1,2}

Katja Kalan, mag. farm., spec.³

doc. dr. Uroš Krivec, dr. med., spec.^{2,4}

¹ Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika,
Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije,
Zaloška 7, Ljubljana

² Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,
Vrazov trg 2, Ljubljana

³ Univerzitetni klinični center Ljubljana, Lekarna,
Zaloška 7, Ljubljana

⁴ Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Pediatrska klinika, Služba za pljučne bolezni,
Bohoričeva ulica 20, Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: barbara.salobir.pulmo@kclj.si



1 UVOD

Cistična fibroza (CF) je najpogostejša redka, avtosomno recesivna dedna bolezen belcev v Evropi in tudi v Sloveniji (1, 2). Nastane zaradi napake v enem samem genu za

POVZETEK

Cistična fibroza je najpogostejša redka, dedna, avtosomno recesivna, monogenska bolezen belcev. Povzroča jo napaka v genu za regulator transmembranske prevodnosti pri cistični fibrozi. Prizadene vse organske sisteme z izločevalnimi membranami. Najbolj so prizadeta dihalna in prebavila, kar se kaže predvsem s pogostimi okužbami dihal in malabsorpcijskim sindromom. Sodobno zdravljenje temelji na sedmih stebrih obravnave: 1) zagotavljanje ustrezne energijske in beljakovinske prehrane in nadomeščanje v maščobi topnih vitaminov A, D, E in K; 2) nadomeščanje encimov trebušne slinavke; 3) podpora mukociliarnemu čiščenju dihalnih poti; 4) preprečevanje in zdravljenje okužb dihal; 5) zdravljenje sladkorne bolezni in osteoporoze; 6) multidisciplinarna obravnava v specializiranih centrih za cistično fibrozo, ki vključuje tudi kliničnega farmacevta; 7) preprečevanje prenosa okužb. Skupaj s prihodom zdravil iz skupine modulatorjev regulatorja transmembranske prevodnosti pri cistični fibrozi nekoč usodna bolezen otrok postaja kronična bolezen odraslih. Vloga farmacevtov pa ob kompleksnosti zdravljenja postaja vedno pomembnejša.

KLJUČNE BESEDE:

cistična fibroza, farmacevti, modulatorji CFTR, standardno celovito zdravljenje

ABSTRACT

Cystic fibrosis is the most common rare, inherited, autosomal recessive, monogenic disease of Caucasians. Caused by a defect in the gene encoding the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, it affects all organs with secretory membranes. The respiratory and gastrointestinal tracts are most affected, manifesting mainly as frequent respiratory infections and malabsorption. Seven pillars of modern management are: 1) provision of adequate energy and protein nutrition, supplementation of fat-soluble vitamins A, D, E and K; 2) supplementation of pancreatic enzymes; 3) support of mucociliary clearance of the airways; 4) prevention and treatment of respiratory tract infections; 5) treatment of diabetes mellitus and osteoporosis; 6) multidisciplinary management in specialised centres for cystic fibrosis, with the participation of clinical pharmacists; 7) prevention of transmission of infections. Together



with new drugs modulating cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, a once fatal disease of children is becoming a chronic disease of adults. The role of pharmacists is becoming increasingly important given the complexity of treatment.

KEY WORDS:

CFTR modulators, cystic fibrosis, pharmacists, standard comprehensive treatment

klorov kanalček, imenovanem regulator transmembranske prevodnosti pri CF (angl. *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*, CFTR), ki se nahaja na dolgem kraku kromosoma 7 (1). Zaradi sodobnega načina zdravljenja, ki vključuje tudi najnovejša zdravila, modulatorje CFTR, nekoč usodna bolezen otrok postopoma postaja kronična bolezen odraslih (3).

Obravnava oseb s CF je najučinkovitejša, če jo vodi multidisciplinarni tim, ki vključuje tudi kliničnega farmacevta (4). Poleg njih so za učinkovito obravnavo ključni tudi farmacevti, ki prihajajo v neposreden stik z ljudmi s CF v zunanjih lekarnah. Z zagotavljanjem neprekinjenega izdajanja zdravil in svetovanjem ob izdaji dodatno doprinesejo k boljšemu izidu zdravljenja in preprečevanju zapletov, povezanih z boleznijo in zdravili (5). Zato je pomembno, da farmacevti dobro poznajo to najpogostejšo redko bolezen.

2^O CISTIČNI FIBROZI

Cistična fibroza povprečno prizadene 1 od 4.500 novorojenih otrok. Na svetu živi približno 100.000 ljudi s CF, v Evropi okoli 54.000 (1). Ker sodoben pristop k zdravljenju že sedaj pomembno podaljšuje življenjsko dobo, pričakujemo pomemben porast incidence in prevalence bolezni (3). Uvedba prebojnih zdravil, modulatorjev CFTR, ki so v Sloveniji razpoložljiva od leta 2015, pa povzroča tudi populacijsko širjenje mutacije. Novejši modulatorji CFTR, ki so razpoložljivi zadnjih pet let in so učinkoviti pri visokem deležu obolelih, namreč tako izboljšajo kakovost življenja, da mladi ljudje s CF povsem normalno zaživijo in imajo tudi otroke, kar je nekoč bila izjemna redkost.

Vzročnih različic v genu *CFTR* je danes že več kot 1.085 (6, 7). Najpogostejša med njimi je različica F508del. Vsaj en alel s to genetsko okvaro ima kar 81 % ljudi s CF.

Klorov kanalček CFTR se nahaja na apikalnih membranah epitelijskih celic v zgornjih in spodnjih dihalih, prebavilih, trebušni slinavki, jetrih, reproduktivnih organih ter v žlezah znojnicah. Skrbi za normalno elektrolitsko ravnovesje epitelijskih površin in eksokrinih žlez. S tem zagotavlja, da izločki niso preveč viskozni in se lahko normalno pretakajo. Ob moteni sintezi in motenem delovanju klorovega kanalčka pride do nepravilnega delovanja v vseh teh organskih sistemih (1).

Najizrazitejše so spremembe v pljučih, kjer neravnovesje povzroči, da sluz v dihalnih poteh postane gosta in lepljiva. Težko se jo izkašlja, kar povzroča okvare spodaj ležečih migetalk, sluz onemogoča njihovo premikanje in tako ovira čiščenje dihalnih poti. Ustvarijo se pogoji za dobro uspevanje mikroorganizmov, predvsem bakterij in gliv, ki kolonizirajo človeka s CF. V otroštvu se najprej naseli *Staphylococcus aureus*, v odrasli dobi pa se pridruži *Pseudomonas aeruginosa*, naselijo se tudi druge redkejšje bakterije ter atipične mikobakterije, med katerimi je najnevarnejša za slab potek *Mycobacterium abscessus*. Kronična vnetja dihalnih poti vodijo v nastajanje bronhiaktzij, zaporo malih dihalnih poti in kronično dihalno odpoved. Prizadeti so tudi drugi organski sistemi, med drugim zgornja dihalna (nosni polipi, rinosinusitis), predvsem pa prebavila. Moteni sta eksokrina in endokrina funkcija trebušne slinavke, prizadeta so žolčna izvodila, pojavi se malabsorpcija hranil s posledicami, kot so zastoj rasti in telesnega razvoja, sekundarne endokrinološke spremembe, vključno z osteoporozo, ter zmanjšanje imunske odpornosti, ki doprinese k pogostejšim zagonom vnetja v brohiektazijah. V prebavilih se zaradi neprebavljene hrane lahko v tankem črevesju prekomerno razraščajo bakterije (angl. *small intestinal bacterial overgrowth*, SIBO), lahko pa pride tudi do obstrukcije distalnega dela tankega črevesja (angl. *distal intestinal obstruction syndrome*, DIOS). Prizadete so tudi znojne žleze (pičel, slan znoj, nevarnost hiponatremične hipokloremične dehidracije) ter pri moških odsotnost semenovodov (lat. *vas deferens*), kar povzroča neplodnost (1).

3 ZGODOVINSKI RAZVOJ PREPOZNAVANJA IN ZDRAVLJENJA CISTIČNE FIBROZE

CF so posredno poznali že v srednjem veku. Na Irskem, kjer je CF najpogostejša, je vladal strah, da bo poljub otroka slan. Verjeli so, da je tak otrok uročen in vedeli, da

bo kmalu umrl. V strokovni literaturi so se od tedaj pojavljali posamični opisi otrok s simptomi in znaki CF (8).

Do napredka v zdravljenju CF je prišlo šele po letu 1938, ko sta ameriška patologinja in klinična zdravnica Dorothy Hansine Andersen ter švicarski pediater Guido Fanconi ločeno prvič opisala bolezen (9). Pri zahiranih dojenčkih in podhranjenih otrocih sta pri obdukcijah odkrila z gosto in viskozno vsebino zamašena izvodila fibrotično in cistično spremenjenih trebušnih slinavk. Sklepala sta, da je razlog bolezni pomanjkanje encimov trebušne slinavke. Dr. Andersen je tudi prva začela otroke zdraviti z encimi trebušne slinavke (8, 9).

Od takrat naprej je znanje o CF hitro naraščalo in postavili so se temelji sodobnega načina zdravljenja, organizirani znotraj centrov za multidisciplinarno obravnavo CF, kjer je možno zdraviti vse zaplete bolezni (10, 11). Takšna celovita obravnava, skupaj z možnostjo presaditve pljuč in redkeje jeter ob odpovedi organa kljub optimalnemu zdravljenju, je dajala vedno boljše izide zdravljenja povsod, kjer je bila dostopna. Vedno več otrok je postalo mladostnikov in mladih odraslih. Življenjska doba je začela postajati primerljiva splošni populaciji (1–3).

Ob soočanju s čedalje več odraslimi s CF so raziskovalci pri bolnikih opazili neobičajno zgodnjo pojavnost kroničnih bolezni sodobnega časa. Večina odraslih dobi s CF povezano sladkorno bolezen, ko odpove endokrini del pankreasa. Pogostejše so kardiovaskularne bolezni, med rakavimi boleznimi pa rak debelega črevesja. Pogostejša je tudi depresija (4, 11, 13). Vse to je postalo nov izziv sodobne obravnave ljudi s CF, da bo življenjska doba oseb s CF postala popolnoma primerljiva splošni populaciji.

4 SODOBNO ZDRAVLJENJE CISTIČNE FIBROZE

Sodobno zdravljenje CF je sestavljeno iz sedmih temeljnih stebrov zdravljenja, ki zajemajo farmakološke in nefarmakološke ukrepe (4, 11, 14):

1. zagotavljanje ustrezne energijske in beljakovinske prehrane; pri osebah brez zdravljenja z modulatorji CFTR tudi z dodajanjem visoko kaloričnih in beljakovinskih dodatkov, da se pokrije 120 % potreb po energiji, ter nadomeščanje v maščobi topnih vitaminov A, D, E in K;
2. nadomeščanje encimov trebušne slinavke;
3. podpora mukociliarnemu čiščenju dihalnih poti z inhalacijami hipertonične 3 % do celo 10 % NaCl in rekombinantne DNAze ter z redno respiratorno fizioterapijo;

4. preprečevanje, zgodnje odkrivanje in intenzivno zdravljenje okužb dihal, ki so v odrasli dobi zaradi napredovanja bolezni pogostejše, uporaba inhalacijskih antibiotikov za obvladovanje kolonizacije z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa*, s katero je koloniziranih večina odraslih bolnikov in je povezana s slabšo prognozo;
5. zgodnje prepoznavanje in zdravljenje sladkorne bolezni in osteoporoze;
6. organiziranje obravnave bolnikov s CF znotraj specializiranih centrov za CF, kjer se z multidisciplinarnim pristopom, ki vključuje tudi kliničnega farmacevta, lahko obvladuje vse zaplete CF;
7. preprečevanje prenosa okužb tako med zdravstvenimi delavci in bolniki, kakor tudi med bolniki, z upoštevanjem nošnje zaščitnih mask, rednim razkuževanjem in upoštevanjem distance ter s segregacijo bolnikov znotraj zdravstvene ustanove, kar pomeni, da se bolniki med seboj ne srečujejo.

Čeprav se je zdelo, da bo z uvedbo modulatorjev CFTR možno opuščati oz. zmanjšati inhalacijsko terapijo in nadomeščanje encimov trebušne slinavke, se vedno bolj kaže, da to le deloma drži (4, 15, 16). Zato je potrebno s še večjo skrbnostjo ozavestiti osebe s CF, da zmanjšanje ali celo opustitev ostalega zdravljenja lahko bolezen poslabša. Tu je vloga farmacevtov ob izdaji zdravil nepogrešljiva.

5 ZDRAVILA, KI JIH OSEBE S CISTIČNO FIBROZO NAJPOGOSTEJE POTREBUJEJO

Protokoli obravnave in sodobnega zdravljenja oseb s CF so zbrani v knjigi »Priročnik za obravnavo otrok in mladostnikov s cistično fibrozo« (18). Publikacija je namenjena

ALI STE VEDELI?

- S prihodom zdravil iz skupine modulatorjev CFTR se je osebam s cistično fibrozo (CF) bistveno izboljšala kvaliteta življenja.
- S prihodom modulatorjev CFTR je nekoč usodna bolezen otrok postala kronična bolezen odraslih.
- Osebe s CF se zaradi preprečevanja prenosa okužb ne smejo družiti med seboj.
- Pri osebah s CF so poleg pljuč prizadeta tudi prebavila, trebušna slinavka, jetra in reproduktivni organi.
- Za urejeno CF je poleg ustreznega zdravljenja pomemben tudi zdrav življenjski slog.

strokovni javnosti in je prosto dostopna na spletni strani Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. V nadaljevanju so predstavljeni kratki povzetki zdravil, ki jih pri osebah s CF najpogosteje uporabljajo, pripravljeni s pomočjo povzetkov glavnih značilnosti zdravil, priporočil Evropskega združenja za cistično fibrozo (angl. *European Cystic Fibrosis Society*, ECFS), podatkov lastnih evidenc in našega praktičnega priročnika za obravnavo otrok in mladostnikov s CF (4, 11, 14, 17, 18).

5.1 ENCIMI TREBUŠNE SLINAVKE – AMILAZA, LIPAZA, PROTEAZA

Pogosto je eden prvih kliničnih znakov CF pri otrocih odsotno ali zmanjšano izločanje encimov trebušne slinavke in posledična podhranjenost. Zato je potrebno nadomeščanje encimov trebušne slinavke in velikokrat so to ena prvih zdravil, ki jih prejme oseba z diagnozo CF. Odmerek encimov je prilagojen stopnji malabsorpcije in hitrosti praznjenja želodca. Določi ga specialist gastroenterolog. Odvisen je od količine zaužitih maščob v obroku, zato je odmerjanje na tak način običajno tudi predpisano (npr. 2000 E / g maščob). Dietetik nauči bolnike pravilnega preračunavanja količine maščob v različnih živilih in jim s tem pomaga pri ustreznem odmerjanju. Zdravilo je treba vzeti ob vsakem obroku, ki vsebuje maščobe, tik pred ali takoj na začetku obroka. Neustrezen odmerek se kaže v spremembah konsistence blata in števila odvajanj (4, 11, 17, 18).

5.2 HIPERTONIČNE RAZTOPINE NaCl ZA INHALIRANJE

Hipertonične raztopine NaCl za inhaliranje se uporabljajo za redčenje sluzi v dihalnih poteh. Tako se dihalne poti lahko učinkovito čistijo in odstranjujejo patogene. Redne inhalacije so eden izmed temeljnih ukrepov za zmanjšanje zapletov in preprečevanje okužb. Običajno jih bolniki s CF izvajajo 2-krat dnevno, ob poslabšanjih tudi 3-krat dnevno neposredno pred respiratorno fizioterapijo. Včasih so se hipertonične raztopine pripravljale v lekarnah kot magistralno zdravilo. Od leta 2023 je na voljo medicinski pripomoček in ga osebe s CF dobijo na naročilnico (4, 11, 17, 18).

5.3 ENCIM, KI CEPI ZUNAJCELIČNO DNA – DORNAZA ALFA, DEOKSIRIBONUKLEAZA

Rekombinantna humana DNAza je sintetični encim, ki razgrajuje DNA, ki nastane pri razpadu nevtrofilcev v dihalnih

poteh. Tako postane izmeček manj viskozen in ga oseba lažje izkašlja. Zastajanje goste gnojne sluzi v dihalnih poteh zmanjšuje pljučno funkcijo in povečuje tveganje za nastanek okužb dihal. Zdravilo bolniki inhalirajo enkrat dnevno vsaj pol ure pred respiratorno fizioterapijo in pred raztopino NaCl. Če ima bolnik predpisan inhalacijski antibiotik, ga mora vzeti vsaj eno uro po končani inhalaciji dornaze alfa, ker lahko antibiotik spremeni beljakovinsko strukturo dornaze alfa in posledično zmanjša njeno učinkovitost. Inhaliranje zdravila dornaza alfa se ne priporoča neposredno pred spanjem, ker se po inhalaciji poveča verjetnost kašljanja (4, 11, 17, 18).

5.4 INHALACIJSKI ANTIBIOTIKI – TOBRAMICIN, KOLISTIN, AZTREONAM, LEVOFLOKSACIN, AMIKACIN

Vdihovano antibiotično zdravljenje je sestavni del standardnih eradikacijskih protokolov bakterije *Pseudomonas aeruginosa* iz dihal oseb s CF, pri zmanjševanju bremena okužbe pri kronično koloniziranih bolnikih in akutnemu zdravljenju pljučnih poslabšanj, povzročenih z občutljivimi bakterijami. Inhalacijski antibiotiki zmanjšajo količino bakterij v izmečku in tveganje za ponovno pljučno poslabšanje ter izboljšajo respiratorne simptome, kakovost življenja in pljučno funkcijo. V primerjavi s peroralnimi in intravenskimi antibiotiki inhalacijski dosežejo večjo koncentracijo učinkovine v pljučih ter zmanjšajo sistemsko toksičnost. Žal ni vsak antibiotik primeren za inhalacijsko uporabo. Glede na vrsto antibiotika ga inhalirajo bodisi 2- ali 3-krat dnevno vedno po respiratorni fizioterapiji in vsaj eno uro po DNAazi. Čas trajanja zdravljenja je od bolnika do bolnika različen. Običajno en krog zdravljenja z inhalacijskimi antibiotiki traja štiri tedne tako pri otrocih kot pri odraslih.

Izbor inhalacijskega antibiotika in shema jemanja sta odvisna od številnih dejavnikov, kot so med drugim občutljivost bakterije *Pseudomonas aeruginosa*, pogostost poslabšanj vnetja v bronhiektazijah, napredovalost bolezni, pa tudi bolnikove preference. Čas za jemanje zdravila v obliki prašnih delcev je precej krajši od inhalacije raztopine zdravila z nebulatorjem. Vendar za to potrebujejo dobro pljučno funkcijo, ki je bolniki z akutnim poslabšanjem pogosto nimajo. Zato so pri otrocih pogosteje predpisana zdravila v obliki inhalacijske raztopine za nebulator. Kadar ta ni na voljo, ustrezno inhalacijsko raztopino pripravimo iz praška za raztopino za injiciranje ali infundiranje, pri čemer se priprava raztopine za inhaliranje razlikuje od priprave raztopine za injiciranje.

Zdravljenje z inhalacijskimi zdravili predstavlja dodatno obremenitev v napornem vsakodnevem režimu jemanja zdravil, zato je potrebna ustrezna pomoč za zagotavljanje nujno potrebnega sodelovanja bolnika z zdravljenjem, kjer je tudi vloga farmacevta v lekarni nepogrešljiva (4, 11, 17, 18).

5.5 ŽOLČNE KISLINE – URSODEOKSIHOLNA KISLINA

Ursodeoksiholna kislina spremeni razmerje med vodotopnimi in lipidotopnimi žolčnimi kislinami in domnevno zmanjša okvaro žolčevodov tako, da zmanjšuje viskoznost žolča. Zdravljenje žal vedno ne upočasni napredovanja jetrne okvare. Priporočen dnevni odmerek je 20 mg/kg telesne mase, razdeljen v 2 dnevna odmerka. Hrana ne vpliva na absorpcijo učinkovine (4, 11, 17, 18).

5.6 V MAŠČOBAH TOPNI VITAMINI – VITAMINI D, E, K IN A

Osebe s CF in insuficienco trebušne slinavke potrebujejo večji vnos v maščobi topnih vitaminov (A, D, E, K), zato vsem dodajamo te vitamine v velikih odmerkih. Začetne odmerke se kasneje prilagaja glede na serumske koncentracije vitaminov. Vitamine je treba jemati ob obrokih. Po začetku zdravljenja z modulatorji CFTR opazamo višje serumske koncentracije vitamina A, zato je potrebno redno letno spremljanje in ustrezno prilagajanje odmerkov nadomestnega zdravljenja z lipidotopnimi vitamini. Za osebe s CF so registrirani kot živilo za posebne zdravstvene namene in so v celoti kriti v okviru obveznega zdravstvenega zavarovanja (4, 11, 17, 18, 19).

5.7 VISOKOKALORIČNI IN BELJAKOVINSKI NAPITKI

Za zagotavljanje ustrezne rasti in razvoja otroka s CF ter primerne prehranjenosti oseb s CF vseh starosti je pogosto potreben predpis visokokaloričnih enteralnih napitkov, kot jih priporočita klinični dietetik in gastroenterolog. Oseba lahko prejema več različnih enteralnih napitkov hkrati, ki se jih pogosto prilagaja glede na bolnikovo prehransko anamnezo, bolnikove preference (okus, tekstura), pridružene bolezni, npr. s CF povezana sladkorna bolezen ipd. Vsi enteralni napitki se lahko aplicirajo tudi skozi nazogastrične sonde ali perkutane endoskopske gastrostome (4, 11, 14, 17, 18).

5.8 MODULATORJI CFTR – IVAKAFTOR, TEZAKAFTOR, ELEKSAKAFOR, LUMAKAFTOR

Zdravila z učinkom na delovanje ionskega kanala CFTR, t. i. modulatorji CFTR, so zelo učinkovita in relativno nova zdravila, ki predstavljajo preboj v zdravljenju oseb s CF. Taka zdravila so v Sloveniji dostopna od leta 2015. Vplivajo na CFTR, katerega okvara je vzrok bolezni. Z rednim jemanjem se zmanjša število poslabšanj bolezni, izboljša pljučna funkcija, prehranjenost, telesna zmogljivost in kakovost življenja. Razlikujemo dve glavni skupini modulatorjev: korektorje in potenciatorje. Korektorji (lumakaftor, tezakaftor in eleksakaftor) vplivajo na beljakovino CFTR tako, da izboljšajo sintezo in transport kanalčka na površino celične membrane. Potenciatorji (ivakaftor) pa izboljšajo delovanje kanalčka CFTR, ki je že prispel na celično površino, tako da izboljšajo odpiranje in s tem prehajanje kloridnih ionov.

Izbir učinkovin in odmerjanje zdravil je prilagojeno starosti bolnika. Absorpcija učinkovin je boljša, če jih zaužijemo z mastno hrano. Njihovi najpogostejši neželeni učinki so glavobol, driska, okužba zgornjih dihal, bolečine v trebuhu in zvišanje aminotransferaz ter bilirubina. Opažajo tudi prekomerno pridobivanje telesne mase na račun maščobnega tkiva. Med resnimi neželenimi učinki lahko pride do izbruha izpuščaja, okvare jeter ali mentalnih težav, kot je depresija. Dokazano učinkoviti so samo pri določenih različicah sprememb v genu *CFTR*, med katere sodi tudi najpogostejša F508del. Okrog 20 % oseb s CF nosi genetske različice, pri katerih navedena zdravila niso odobrena. Zato še naprej potekajo raziskave, da bi lahko bili vse osebe s CF deležne tako učinkovitega zdravljenja (4, 11, 17, 18).

5.8.1 Interakcije modulatorjev CFTR z drugimi zdravili in s hrano

Modulatorji CFTR eleksakaftor, tezakaftor in ivakaftor se v pomembnem deležu presnavljajo z encimi citokromi P450 (CYP) 3A. Sočasna uporaba močnih induktorjev encimov CYP3A torej zmanjša njihovo sistemsko izpostavljenost. Pri kliničnem preizkušanju sočasne uporabe induktorja rifampicina in ivakaftorja, se je površina pod krivuljo ivakaftorja zmanjšala za 89 %. Zmanjšanje izpostavljenosti pričakujemo tudi pri eleksakaftorju in tezakaftorju, zato se sočasna uporaba močnih induktorjev encimov CYP3A in modulatorjev CFTR odsvetuje. Šentjanževka je znan induktor CYP3A, zato je potrebno bolnike opozoriti, naj med jemanjem modulatorjev CFTR ne uživajo pripravkov iz šentjanževke (17).

Pri sočasni uporabi zaviralcev encimov CYP3A pa se serumske koncentracije zgoraj naštetih modulatorjev CFTR pomembno povečajo. Itrakonazol, močan zaviralec CYP3A, poveča sistemsko izpostavljenost eleksakaftorju za 2,8-krat, tezakaftorju za 4,0-krat in ivakaftorju kar za 15,6-krat. Povzetki glavnih značilnostih posameznih modulatorjev CFTR navajajo natančna navodila za prilagajanje odmerjanja pri sočasni uporabi tako močnih kot zmernih zaviralcev CYP3A. Bolniki, ki prejemajo modulatorjev CFTR, se morajo izogibati uživanju grenivke ter hrani in pijači, ki vsebuje njen sok. Furanokumarini, prisotni v grenivki, so namreč znani zaviralec encimov CYP3A in lahko povečajo sistemsko izpostavljenost modulatorjev CFTR (17).

Lumakaftor se večinoma izloča v nespremenjeni obliki z blatom, zato inhibitorji in induktorji encimov iz skupine cikloksimov ne vplivajo na sistemsko izpostavljenost lumakaftorja. Je pa sam lumakaftor močan induktor CYP3A, kar je potrebno upoštevati pri sočasni uporabi substratov CYP3A z ozkim terapevtskim oknom (npr. midazolam, ciklosporin, takrolimus), s katerimi se sočasna uporaba odsvetuje. Kljub velikemu številu zdravil, ki jih osebe s CF prejemajo poleg modulatorjev CFTR, te na srečo večina ne vplivajo na presnovne encime CYP3A. Tako interakcije med zdravili, ki jih običajno prejemajo bolniki s CF in modulatorji CFTR, niso pogoste (17).

Na serumsko koncentracijo modulatorjev CFTR vpliva tudi hrana. Sistemsko izpostavljenost eleksakaftorja se zveča približno 1,9- do 2,5-krat, ivakaftorja približno 2,5- do 4-krat ter lumakaftorja za približno 2-krat, če jih damo z maslnim obrokom hrane v primerjavi s stanjem na tešče. Na izpostavljenost tezakaftorja hrana ne vpliva. Zato se priporoča jemanje modulatorjev CFTR skupaj s hrano, ki vsebuje maščobe (17, 18).

6 PRIMER DOBRE KLINIČNE PRAKSE NA PULMOLOŠKEM ODDELKU PEDIATRIČNE KLINIKE UNIVERZITETNEGA KLINIČNEGA CENTRA V LJUBLJANI – VLOGA KLINIČNEGA FARMACEVTA

Multidisciplinarni tim za obravnavo otrok s CF že več let vključuje tudi kliničnega farmacevta. Na mesečnih srečanjih se pogovorimo o osebah s CF, ki so bili v zadnjem mesecu na rednem letnem pregledu oziroma imajo redni letni pre-

gled napovedan v prihajajočem mesecu. Klinični farmacevt pred vsakim srečanjem preveri, katera zdravila je oseba dvignila v lekarni v zadnjem letu. Ugotovili smo, da se to, kar pove oseba in kar pokaže izpis kartice zdravstvenega zavarovanja, pogosto ne sklada. Najslabše sodelovanje z zdravljenjem imajo mladostniki, ko začnejo sami prevzemati odgovornost za jemanje zdravil. Z informacijami o količini dvignjenih zdravil klinični farmacevt opolnomoči zdravnike za nadaljnje pogovore z osebami s CF ter za lažje odločanje pri spremembah odmerjanja zdravil.

6.1 OSEBNA KARTICA ZDRAVIL

Otroci s CF v povprečju prejemajo 8 do 9 različnih zdravil dnevno. Večina izmed njih je namenjena peroralnemu jemanju. Pogosta so tudi zdravila za inhaliranje, pri katerih je aplikacija bolj zamudna od peroralne uporabe. Nekateri z jemanjem zdravil nimajo težav, drugi pa se s tem težje spopadejo. Izdelava osebne kartice zdravil (OKZ) je eden izmed korakov pri premagovanju teh težav. Naš namen je, da otroke in njihove starše spodbudimo k rednemu in pravilnemu jemanju zdravil, ki so pomembna za otrokovo zdravstveno stanje. Na OKZ je naveden namen uporabe določenega zdravila, kar jim pomaga ozavestiti, zakaj oseba s CF zdravilo jemlje in tako pripomore k njihovemu boljšemu sodelovanju pri zdravljenju z zdravili. Z izdelavo OKZ smo pri otrocih s CF začeli že precej let pred uvedbo modula OKZ. Takrat je bila sicer v drugačni obliki, vendar ravno tako pripeta v dokumentacijo v elektronski temperaturni list. Odkar obstaja modul OKZ na portalu zVEM+, so postopno vsi otroci s CF dobili svojo OKZ tudi v Centralni register podatkov o pacientu. Ažurno posodobljena OKZ je v veliko pomoč zdravstvenemu osebju, ki se redko sooča z osebami s CF, posebno v primerih hospitalnega zdravljenja.

7 SKLEP

Sodobno zdravljenje CF, vključno z možnostjo uvedbe prebojnih zdravil, modulatorjev CFTR, ki korigirajo osnovno motnjo, je pripeljalo do takšnega napredka, da je nekoč usodna bolezen otrok postala kronična bolezen odraslih. Vloga vseh farmacevtov postaja zaradi kompleksnosti zdravljenja vedno bolj pomembna, tako znotraj centrov obravnave CF, kjer so del multidisciplinarnega tima, kot v lekar-

nah. Uvedba OKZ je zelo dobrodošla pomoč pri obravnavi ljudi s CF na vseh ravneh zdravstvene oskrbe, vključno z obravnavo v lekarni, kjer lahko farmacevti s pravočasno izdajo zdravil in svetovanjem še dodatno izboljšajo obravnavo vseh ljudi s CF.

8 LITERATURA

1. Grasmann H, Ratjen F. Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 2023. 2;389(18):1693-1707. doi: 10.1056/NEJMra2216474.
2. Zolin A, Adamoli A, Bakkeheim E, van Res J, et al. ECFSPR 2022 Annual Data Report [Internet]. [Cited 2025 February 27]. Available from: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report_2022_ECFSPR_20240603.pdf
3. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med*. 2020. 8(1): 65-124. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6
4. Southern KW, Addy C, Bell SC, Bevan A, Borawska U, Brown C, et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis; establishing and maintaining health. 2024. 23(1):12-28. doi: 10.1016/j.jcf.2023.12.002
5. Mooney K, Ryan C, Downey DG. Pharmacists' perspectives on monitoring adherence to treatment in Cystic Fibrosis. *Int J Clin Pharm*. 2016. 38(2):296-302. doi: 10.1007/s11096-015-0239-4
6. Bareil C, Bergougnoux A. CFTR gene variants, epidemiology and molecular pathology. *Arch Pediatr*. 2020. 27 Suppl 1:eS8-eS12. doi: 10.1016/S0929-693X(20)30044-0
7. Clinical functional translation of CFTR. [Internet]. [Cited 2025 February 27]. Available from: <https://cftr2.org/node/26>
8. Navarro S. Historical compilation of cystic fibrosis. *Gastroenterology and Hepatology* 2016; 39: 36-42
9. Barben J. First description of cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2021. 20(1):183. doi: 10.1016/j.jcf.2020.08.008
10. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016. 388:2519-31
11. Burgel PR, Southern KW, Addy C, Battezzati A, Berry C, Bouchara JP, et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis (CF); recognising and addressing CF health issues. *J Cyst Fibros*. 2024. 23(2):187-202. doi: 10.1016/j.jcf.2024.01.005
12. Burgel PR, Bellis G, Olesen HV, Viviani L, Zolin A, Blasi F, Elborn JS, on behalf of the ERS/ECFS Task Force on The Provision of Care for Adults with Cystic Fibrosis in Europe. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. *European Respiratory Journal*. 2015. 46:133-41
13. Gramegna A, Addy C, Allen L, Bakkeheim E, Brown C, Daniels T, et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis (CF); Planning for a longer life. *J Cyst Fibros*. 2024. 23(3):375-387. doi: 10.1016/j.jcf.2024.05.007
14. Wilschanski M, Munck A, Carrion E, Cipolli M, Collins S, Colombo C, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guideline on nutrition care for cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2024. 43(2):413-445. doi: 10.1016/j.clnu.2023.12.017
15. Sathe M, Moshiree B, Alij E, Lee M, Hudson J, Gifford A, et al. Need to study simplification of gastrointestinal medication regimen in cystic fibrosis in the era of highly effective modulators. *Pediatr Pulmonol*. 2023. 58(3):811-818. doi: 10.1002/ppul.26257
16. Mayer-Hamblett N, Ratjen F, Russell R, Donaldson SH, Riekert KA, Sawicki GS, et al. SIMPLIFY Study Group. Discontinuation versus continuation of hypertonic saline or dornase alfa in modulator treated people with cystic fibrosis (SIMPLIFY): results from two parallel, multicentre, open-label, randomised, controlled, non-inferiority trials. *Lancet Respir Med*. 2023. 11(4):329-340. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00434-9
17. Centralna baza zdravil [Internet]. [Cited 2025 February 23]. Available from: www.cbz.si
18. Krivec U, Praprotnik M, Breclj J, editors. PRIROČNIK ZA OBRAVNAVO OTROK IN MLADOSTNIKOV S CISTIČNO FIBROZO, 2nd edition. Ljubljana: Univerzitetni klinični center, Pediatrična klinika; 2022. [Internet]. [Cited 2025 February 23]. Available from: https://www.kclj.si/dokumenti/prirocnik_cf.pdf
19. Fabricius D, Knieling T, Zurmuehl N, Makedon L, Freihorst J, Schmidt H, et al. Changes in vitamins and trace elements after initiation of highly effective CFTR modulator therapy in children and adults with cystic fibrosis - a real-life insight. *Bode S. Mol Cell Pediatr*. 2024. 8;11(1):4. doi: 10.1186/s40348-024-00178-6

