



Cistična fibroza – nove terapijske mogućnosti

Cystic fibrosis – new therapeutic approaches

Duška Tješić-Drinković^{1,2✉}, Lana Omerza², Ivan Bambir², Ivana Todorici², Mirna Natalija Aničić^{1,2}, Irena Senečić-Čala^{1,2},
Jurica Vuković^{1,2}, Andrea Vukić Dugac^{1,3}, Dorian Tješić-Drinković⁴

¹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

² Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

³ Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

⁴ Klinika za dječje bolesti Srebrnjak, Zagreb, Hrvatska

Ključne riječi

CISTIČNA FIBROZA, CFTR, CFTR MODULATORI,
CILJANA TERAPIJA, PERSONALIZIRANA MEDICINA

Key words

CYSTIC FIBROSIS, CFTR, CFTR MODULATORS,
TARGETED THERAPY, PERSONALIZED MEDICINE

SAŽETAK. *Uvod:* Mongenska autosomno recesivno nasljedna bolest cistična fibroza (CF) prije pedesetak je godina završavala smrću u ranom djetinjstvu. Devedesetih se godina, zahvaljujući simptomatskom liječenju uz strukturiran, sveobuhvatan multidisciplinarni pristup u centrima za CF, životni se vijek većine bolesnika produljio do u odraslu dob. Razvoj novih, inovativnih lijekova uslijedio je nakon otkrića gena za CF 1989.g. i uvida u mehanizme kojima razne mutacije utječu na strukturu i funkcionalnost genskog produkta – kloridnog kanala. *Sadržaj:* Ovaj je rad pregled novijih terapijskih mogućnosti s naglaskom na CFTR modulatore (od eng. *cystic fibrosis transmembrane regulator*, transmembranski regulator provodljivosti za cističnu fibrozu), koji su postali dio standardnog liječenja u mnogim zemljama, a krajem 2021.g. i u Hrvatskoj. Modulatori su male molekule koje obnavljaju ekspresiju i funkciju kloridnog kanala djelujući izravno na procese stvaranja, oblikovanja ili stabilnosti mutirane CFTR bjelančevine. Zadiru u patofiziološki pokretač bolesti i dopunjuju simptomatsko liječenje, a potencijalno su primjenjivi u 90% bolesnika s CF. Pozitivni učinci su poboljšanje plućne funkcije, manje plućnih egzacerbacija, poboljšanje uhranjenosti, i najvažnije, produljenje životnog vijeka, osobito za osobe koje u mlađoj dobi započnu liječenje. Druge terapijske mogućnosti koje se istražuju su genska terapija i alternativni ionski kanali. Stanični modeli bazirani na uzorcima tkiva bolesnika s raznim mutacijama pružaju mogućnost *ex vivo* procjene terapijskog učinka raznih supstanci i implementaciju personalizirane medicine za CF. *Zaključak:* Učinkoviti CFTR modulatori modificiraju tijek bolesti i donose značajan pomak u kvaliteti i trajanju života bolesnika s CF. Ovi su lijekovi obećavajući za neposrednu budućnost oboljelih i navješćuju novu eru u liječenju CF u kojoj će se izbor terapije primarno temeljiti na personaliziranoj genetskoj informaciji.

SUMMARY. *Introduction:* In the 1970s, the monogenic autosomal recessive disease cystic fibrosis (CF) was deadly in childhood. In the 1990s, symptomatic treatment and comprehensive multidisciplinary follow up in CF centers have allowed most patients to live to young adulthood. New and innovative therapies emerged following the discovery of the CF gene in 1989. and unraveling the impact that different mutations exert on the structure and function of the gene product, the so-called the chloride channel. *Areas covered:* This is a review of new therapeutic approaches focusing mainly on CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator) modulators that are adopted into standard care in many countries, including Croatia at the end of year 2021. Modulators are small molecules that restore the expression and functionality of the chloride channel by changing cell-processing, folding and stability of the mutant CFTR. Modulators target proximal events in the disease pathogenesis, they complement standard care and are potentially applicable for 90% of the people with CF. Effects of treatment include better lung function, less pulmonary exacerbations, better nutritional status and most importantly increased survival, especially for patients starting therapy early in childhood. Other novel approaches, such as gene therapy and activation of alternative ion channels to bypass CFTR are in early stages of development. Cell models from patient-derived specimens with different mutations allow *ex vivo* evaluation of CFTR function and testing therapeutic effects of different substances. These models can thus be used for personalized medicine in CF. *Conclusion:* Effective CFTR modulators deeply modify the disease course, improve the quality of life and survival in CF. These drugs bring enormous promise for the immediate future, heralding an era in which therapeutic choices are driven by personalized genetic information.

Cistična fibroza (CF) je autosomno recesivno nasljedna bolest uzrokovana mutacijom gena na dugom kraku 7. kromosoma koji kodira stvaranje membranske bjelančevine – transmembranskog regulatora provodljivosti za cističnu fibrozu (CFTR, od eng. *cystic*

✉ Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Duška Tješić-Drinković, dr. med.,
Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb,
e-pošta: duska.td@gmail.com

fibrosis transmembrane regulator). Kolokvijalni naziv za genski produkt je kloridni kanal jer je to bila prva spoznaja o funkciji ove bjelančevine. Međutim, kroz njega ili uz njegovu pomoć prenose se još bikarbonati te niz drugih molekula. CFTR se nalazi u svim stanicama s jezgrom, s najjačom ekspresijom na apikalnoj površini submukoznih žlijezda i u epitelnim stanicama na sluznici dišnog sustava, probavnog sustava, reproduktivnog sustava, u gušterači i u znojnicama, pa su to organski sustavi najjače zahvaćeni bolešću^{1,2}. Kloridni kanal regulira volumen, količinu soli i kiselost u izlučevinama. Kad CFTR bjelančevina nije funkcionalna stvara se žilav, ljepljiv sekret s glavnim kliničkim posljedicama u vidu kronične plućne bolesti, malapsorpcijskog sindroma, bilijarne ciroze, sindroma gubitka soli i neplodnosti u muškaraca, uz dodatne komorbiditete čiji broj raste s dobi bolesnika^{3,4}. CF je multiorganska i progresivna bolest, s velikom varijabilnošću kliničkog tijeka i ekspresije od bolesnika do bolesnika, čak i u osoba s istim genotipom. Dodatno, vodeći se simptomi mijenjaju tijekom života jednog bolesnika. Glavna odrednica duljine životnog vijeka je kronična plućna bolest. Patofiziološka podloga plućne bolesti je narušeni mukocilijarni klirens zbog disfunkcije CFTR-a, što pogoduje zaostajanju sekreta i opstrukciji malih dišnih puteva od najranije životne dobi, te uz kroničnu neutrofilnu upalu i bakterijske infekcije postupno vodi prema respiratornoj insuficijenciji. Isti začarani krug: inflamacija-opstrukcija-infekcija postoji i u drugim organima zahvaćenim bolešću^{5,6}.

Epidemiologija cistične fibroze

Od prvih sustavnih opisa CF u medicinskoj literaturi prije osamdesetak godina dogodili su se značajni pomaci u trajanju i kvaliteti života. Bolest jest još uvijek neizlječiva, no, zahvaljujući naprecima utemeljenim na boljem razumijevanju patogeneze i znanstvenim dostignućima primjenjivim u praksi, danas se uspješno liječe i dobro kontroliraju simptomi, te usporava napredovanje bolesti. Četrdesetih i pedesetih godina prošlog stoljeća bolest je bila fatalna u prvim godinama života, sedamdesetih se životni vijek produljio do školske dobi, osamdesetih do kasne adolescencije, devedesetih do tridesetak godina, a s novim desetljećem na četrdesetak i više godina. Procijenjeni medijan životnog vijeka* bolesnika koji se danas rađaju je između 50 i 60 godina^{2,7,8,9}.

Sadašnje demografsko stanje i trendovi mogu se iščitati iz tri velika i dobro vođena registra bolesnika s CF: europskog (koji objedinjuje podatke iz 38 zemalja, uključujući i Hrvatsku, ali i neke izvaneuropske zemlje

npr. Tursku, Rusku Federaciju, Izrael i dr.), sjevernoameričkog i kanadskog. U ta su tri registra u 2019.g. upisani podaci od gotovo 88.500 bolesnika (50.902 u Europi, 31.119 u Sjedinjenim Američkim Državama i 4.344 u Kanadi). Više od polovice bolesnika su odrasli ljudi (52,4% u europskom registru, 56% u sjevernoameričkom registru i 62% u kanadskom registru) s tendencijom povećanja postotka u odnosu na prijašnje godine. Raspon dobi je od rane dojenačke dobi do duboke starosti. U europskom je registru 2019. g. najstariji bolesnik imao 85,5 godina. Očekivano trajanje života se također produžuje: računa se da će više od polovice američkih bolesnika rođenih između 2015. i 2019.g. doživjeti 46 godina ili više, a u Kanadi su perspektive 54 godine i više. U registrima se tijekom posljednjeg desetljeća prati i bolja uhranjenost bolesnika, manja stopa kronične kolonizacije s *Pseudomonas aeruginosa* bakterijom, duže očuvana plućna funkcija, ali i porast komplikacija koje povezujemo s boljim preživljenjem, kao što su dijabetes pridružen cističnoj fibrozi, alergijska bronhopulmonalna aspergiloza, hemoptiza, jetrene komplikacije, kolelitijaza, komplikacije koštano-zglobnog sustava i psihički poremećaji (depresija i anksioznost)^{10,11,12}.

Organizacija skrbi za bolesnike s cističnom fibrozom

Navedeni pomaci u trajanju i kvaliteti života nastali su zahvaljujući više čimbenika: boljoj dijagnostici i ranijem otkrivanju bolesti, prepoznavanju bolesnika s blagom kliničkom ekspresijom, boljem razumijevanju patogeneze bolesti i sprezi znanosti i industrije u otkrivanju novijih mogućnosti liječenja^{2,5}. Dodatni bitni preduvjet uspješnog liječenja je način zbrinjavanja bolesnika, odnosno liječenje i nadzor u centrima za CF s multidisciplinarnim timom. Naime, posljednjih tridesetak godina nedvojbeno se potvrdilo da centralizirana skrb osigurava bolje izgleda za bolesnike¹³. To ne čudi podsjetimo li se da je riječ o rijetkoj a vrlo varijabilnoj i složenoj bolesti s kojom se većina liječnika sretno rijetko (incidencija je između 1:3000 i 1:4000 u bjelačkoj populaciji)⁶. Stoga su u široj medicinskoj javnosti ograničena profesionalna iskustva i praktična znanja o CF. Okupljanje bolesnika u specijaliziranim CF centrima preduvjet je da liječnici i drugo osoblje upoznaju dostatan broj bolesnika i razumiju razne aspekte bolesti, da steknu vještine i iskustvo potrebno za učinkovito liječenje i pravodobno prepoznavanje rjeđih manifestacija bolesti te da mogu cjelovito sagledati bolesnika i odabrati optimalni terapijski pristup koji će odgoditi pojavu komplikacija povezanih s CF. Multidisciplinarnim se pristupom sprečavaju propusti i „lutanje bolesnika“ u subspecijalističkim službama.

Od 2017.g. centralizirana skrb za oboljele od CF postoji i u Hrvatskoj, u Centru za cističnu fibrozu djece i

* Medijan životnog vijeka je najmanja dob koju će doživjeti 50% danas rođenih bolesnika uz trenutne metode liječenja i stopu smrtnosti od CF

odraslih KBC-a Zagreb u kojem djeluje multidisciplinarni tim više liječnika – subspecijalista i stručnjaka pridruženih područja s dodatnom edukacijom o CF, a organizacija rada ustrojena je sukladno preporučenim standardima^{14,15}. Cjelokupna aktivnost našeg CF centra podređena je bolesniku koga se redovito poziva na kontrole, a osoblje osigurava i nadzire u suradnji s Klinikama i Zavodima unutar KBC-a Zagreb sve potrebne postupke za njega (organizacija rada po principu „usluga usmjerena prema bolesniku“). Bolesnici po potrebi mogu kontaktirati Centar tijekom 24 sata. U Centru je dostupna potpuna dijagnostika i svi oblici liječenja koji su odobreni u Hrvatskoj, uključujući i transplantaciju pluća i zbrinjavanje bolesnika nakon transplantacije. Psihološka pomoć bolesniku, podrška u socijalnoj sferi života i edukacija također su u djelokrugu aktivnosti našeg Centra¹⁶.

Liječenje je multidisciplinarno, složeno i zahtjevno, kako za bolesnika, tako i za zdravstveno osoblje. Uključuje lijekove, fizikalnu terapiju, nutriciolosku potporu i psiholosku potporu. Glavni ciljevi liječenja su smanjiti stvaranje gustog sekreta i potaknuti njegovu eliminaciju iz dišnog puta, što bolje kontrolirati plućne infekcije i malapsorpciju i održavati ravnotežu soli u organizmu^{4,5}. Farmakoterapija je uvelike modificirala klinički tijek bolesti i utjecala na epidemiologiju, te će o tome biti riječi u nastavku^{5,17}.

Farmakoterapija cistične fibroze

Simptomatska terapija koja je godinama bila i jedina metoda liječenja CF još je uvijek vrlo aktualna. Prvi lijekovi bili su enzimi gušterače (stara i danas napuštena generacija enzima), a ubrzo potom uslijedili su prvi antibiotici. Primjena sulfadiazina i nebuliziranog penicilina počela je četrdesetih godina. Antibiotici su ostali nezaobilazni dio terapije. Daju se u različitim kombinacijama i režimima primjene (oralno, parenteralno, u inhalacijama, *ad hoc*, u ciklusima ili kontinuirano)¹⁷. Nema konsenzusa oko optimalnog odabira antibiotika i ritma primjene, no postoji suglasje o nužnosti rane i relativno agresivne terapije sa ciljem eradicacije izoliranih bakterija i sprečavanja ili barem odgađanja kronične kolonizacije karakterističnim patogenima (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*)¹⁴. Od protuupalnih lijekova, makrolidi su se dokazali učinkovitima i primjenjuju se od devedesetih godina kao dugotrajna terapija. Mukolitička terapija daje se u inhalacijama (rekombinantna humana DNaza, hipertona otopina NaCl i manitol koji se u nas rijetko propisuje). Enzimi gušterače, suplementacija vitamina topivih u mastima i mikroelementi te nutritivna potpora također su dio standardne simptomatske terapije. Ovdje valja spomenuti i lijekove za pridružene bolesti – ursodeoksikolnu kiselinu kod jetre-

ne bolesti, inzulin kod šećerne bolesti i dr. Nezaobilazni dio liječenja su i nefarmakološke metode, a naročito su korisne respiratorna fizikalna terapija i aerobne vježbe^{5,6,14}.

Dosljednost u primjeni simptomatskog liječenja važna je od trenutka utvrđivanja dijagnoze, tj. i u klinički „tihoj“ fazi bolesti, jer strukturne promjene u dišnom putu nastaju mnogo prije nego se jasno očituju smanjenom plućnom funkcijom. Upravo se takvim pristupom znatno produljio životni vijek i poboljšao izgled za kvalitetniji život, i prije nego su kreirani lijekovi s djelovanjem na patofiziološki uzrok bolesti^{14,5,16}.

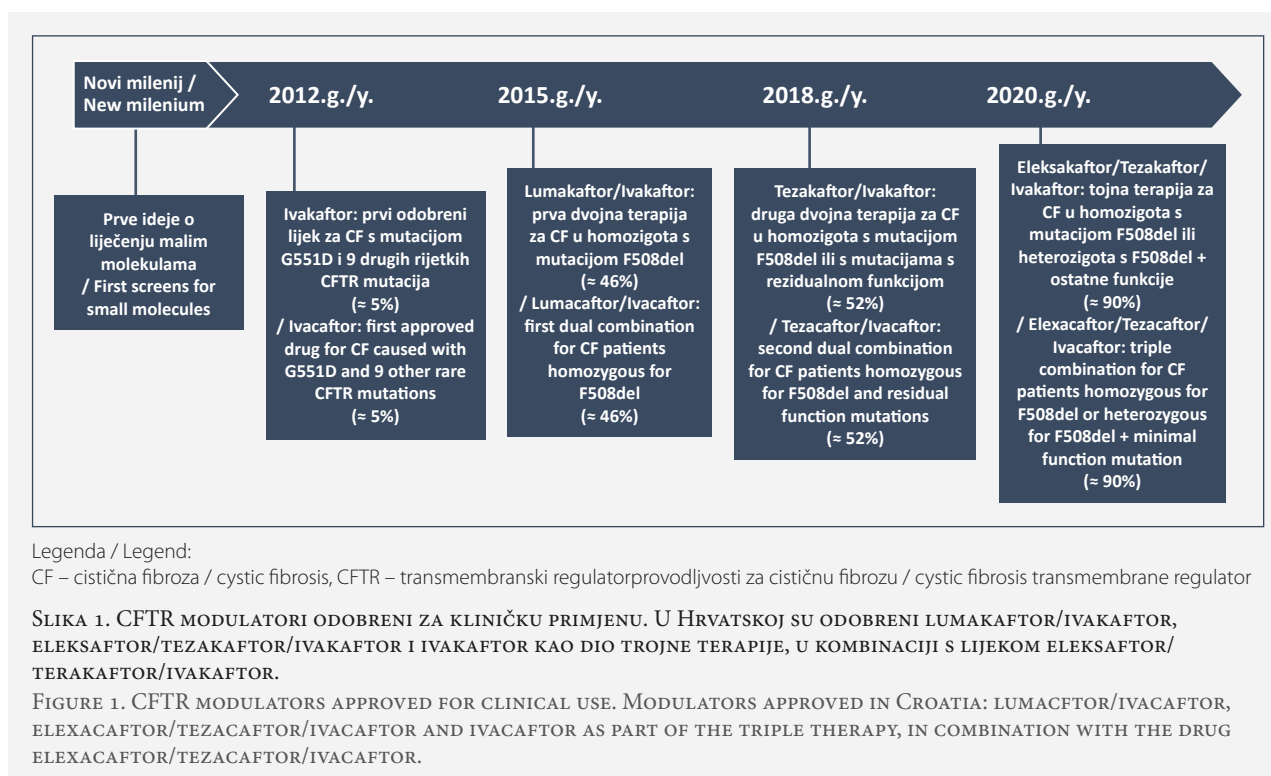
Otkriće gena 1989.g. potaknulo je proučavanje promjena na staničnoj i molekularnoj razini koje dovode do kliničkih posljedica u CF i osmišljavanje životinjskih modela koji omogućuju *in vivo* proučavanje patogeneze bolesti^{18,19}. Dobivene spoznaje inicirale su terapijske inovacije u sferi simptomatskog liječenja, no značajnije, i razvoj lijekova koji utječu na patofiziološki pokretač bolesti – poremećen ionski transport²⁰. Važno je napomenuti da se očekuje klinička djelotvornost i kod djelomičnog, relativno malog oporavka funkcije kloridnog kanala. Naime, prema *in vitro* istraživanjima dostatno je svega 10% rezidualne CFTR funkcije da se ostvari transport usporediv s onim u posve zdravim stanicama, a iz iskustva znamo da bolesnici s CF koji imaju cca 10% normalne ekspresije CFTR bjelančevine u pravilu ne razviju plućnu bolest i kliničku sliku CF u punom opsegu²¹.

Više je mogućnosti da se ispravi ili zaobiđe poremećen ionski transport zbog disfunkcije kloridnog kanala što je patofiziološki pokretač u CF.

Prvi je **genska terapija**, kojom bi se normalan gen dopremio u staničnu jezgru i tako ispravio defekt u proizvodnji kloridnog kanala, što bi bilo definitivno izlječenje. Ranih devedesetih, ubrzo nakon kloniranja gena, počeli su eksperimenti s genskom terapijom ali nisu doživjeli praktičnu primjenu zbog niza pretežno tehničkih ograničenja²². Međutim, napori da se popravi, preinači ili promijeni ekspresija bolesnog gena ili biološka svojstva živih stanica uz pomoć novih tehnoloških rješenja za uređivanje gena i novih vektora aktualni su i danas^{23,24}.

Drugi put je **terapija usmjerena na genski produkt**, mutiranu CFTR bjelančevinu. To su tzv. CFTR modulatori, farmakološki aktivne male molekule koje ili ispravljaju poremećaj u biosintezi i oblikovanju CFTR proteina ili pojačavaju njegovu funkcionalnost²⁵. Prvi se put spominju 2003.g. Ova je terapija zaživjela u praksi i doista promijenila perspektivu oboljelih. CFTR modulatori primjenjuju se posljednjih desetak godina, a od jeseni 2021.g. i u Hrvatskoj. Stoga ćemo o tim lijekovima više reći u slijedećem odjeljku.

Treća skupina novih lijekova modificira poremećen ionski transport ne zadirući u bazični defekt kloridnog



kanala, nego zaobilazno, djelujući na alternativne puteve (tzv. *CFTR by-pass terapije*). Primjeri su supstance koje inhibiraju pojačanu aktivnost ENaC kanala (od eng. *epithelial Na channel*, epitelni natrijev kanal) ili stimuliraju alternativne puteve za transport klorida, ili djeluju na kiselost izlučevina aktivacijom izmjenjivača kloridnih i bikarbonatnih iona, i dr. Svi su još u fazi istraživanja ili kliničkih ispitivanja^{25,26}.

Ove nove terapijske metode velikim dijelom zadiru u personaliziranu medicinu, koncept liječenja u kojem koristimo informacije o genima, proteinima i okolišnim faktorima u odabiru optimalnog izbora lijeka za pojedinca. Terapijski pristup se „kroji“ uzimajući u obzir interakciju između biologije bolesti i biologije pacijenta. Poznavanje CFTR mutacija je važan segment personalizirane medicine za CF, ali nije jedini preduvjet za njenu uspješnost^{27,28}. Naime, poznata je velika klinička varijabilnost između osoba s istom mutacijom. To je točno i za najčešću mutaciju F508 del, koju ima više od 60% bolesnika u Europskom Registru¹⁰. Jednako tako je i odgovor na terapiju, kako klasičnu simptomatsku tako i terapiju koja modulira kloridni kanal različito povoljan u osoba s istom mutacijom. Očito je da „jedan te isti pristup za sve“ nije najbolji.

Sukladno tome, razvili su se eksperimentalni modeli čiji je temelj stanice porijeklom od bolesnika, primjericice organoidi iz rektalnih biopsija, ili kulture stanica nosnog ili bronhalnog epitela ili inducirane pluripotentne matične stanice^{29–31}. Na tim se modelima

može realnije testirati lijek *ex vivo* i predvidjeti terapijski odgovor na neke supstance *in vivo*, i primjer su translacijske i personalizirane medicine, usmjerene prema bolesniku. No tu priči nije kraj: rezultate *in vitro* istraživanja na humanom materijalu trebat će korelirati s kliničkim odgovorom, jer i drugi geni, dosad neprepoznati, mogu oblikovati i preusmjeriti terapijski odgovor *in vivo*^{25,26,28}.

CFTR modulatori

To su male molekule koje popravljaju CFTR bjelančevinu čija je sinteza i aktivnost zbog mutacije u CFTR genu poremećena. Djeluju na glavni patofiziološki pokretač u CF – oslabljeni transport klorida i bikarbonata. Obnavljaju ekspresiju, funkciju i stabilnost CFTR mutanta, stoga ih možemo smatrati i funkcionalnim lijekovima^{25,31}.

Različite mutacije na različitim razinama interferiraju sa stvaranjem ispravnog i potpuno funkcionalnog kloridnog kanala, pa su za različite mutacije i njihove kombinacije prikladna različita terapijska rješenja. Mutacije se dijele u 7 klasa ovisno o grešci koja je u pitanju^{28,32}. No, pojednostavljeno možemo govoriti o dvije skupine mutacija. Jedna objedinjuje one mutacije koje onemogućuju normalnu sintezu, oblikovanje i procesuiranje CFTR bjelančevine u citoplazmi, pa posljedično kloridnog kanala uopće nema ili je tek minimalna rezidualna ekspresija CFTR-a na membrani stanice. Drugu skupinu čine mutacije kod kojih je muti-

rana CFTR bjelančevina prisutna u membrani, ali je njena funkcija neadekvatna^{25,26,33}.

Na osnovi ove podjele razvile su se i u praktičnoj su primjeni dvije vrste modulatora:

1. **korektori** (ispravljajući) – ispravljaju grešku u oblikovanju proteina u citoplazmi epitelne stanice i omogućuju prijenos CFTR bjelančevine do stanične membrane; i

2. **potencijatori** – povećavaju mogućnost otvaranja CFTR kanala (tj. propusnost) u staničnoj membrani.

Ostali modulatori koji se istražuju, ali nisu doživjeli praktičnu primjenu su:

3. **pojačivači** (eng. *amplifier*) – vežu se za nascentni CFTR protein u citoplazmi i povećavaju količinu CFTR proteina;

4. **stabilizatori** – produžuju poluvrijeme života CFTR bjelančevine tako da je usidre u membranu i onemogućuje lizosomsku razgradnju; i

5. **stop-kodon i read through molekule** – oporavljaju mRNA i omogućuju biosintezu CFTR proteina.^{28,31,33}

Do sada odobreni CFTR modulatori s indikacijama navedeni su na slici 1.

Modulatori su lijekovi koji se uzimaju oralno, u pravilu dva puta dnevno s razmakom od 12 sati, uz obrok bogat masnoćama, jer je time apsorpcija ovih lijekova višestruko bolja. Modulatori su svakodnevna i cjeloživotna terapija. Naime, u tijelu se trajno stvara mutirani CFTR protein, pa je kontinuirano potrebno modulirati – ispravljati grešku u sintezi, oblikovanju, razgradnji ili funkciji kloridnog kanala. Liječenje treba započeti što ranije, jer patofiziološki proces započinje još intrauterino i progredira tijekom vremena, a aktivnost bolesti može se dokazati sofisticiranim metodama i u asimptomatskoj fazi. Terapijski se učinak gubi nakon jednog do dva tjedna po obustavi liječenja^{2,28}.

Djelotvornost lijekova procjenjuje se praćenjem respiratorne funkcije, uglavnom prema FEV1 (forsiranom ekspiratornom volumenu u prvoj sekundi), tj. postotku prediktivne vrijednosti s obzirom na dob, spol i visinu (FEV1%pv). Stopa pada FEV1%pv kao mjere propadanja plućne funkcije i aktualni FEV1%pv važni su predskazivači morbiditeta i očekivanog životnog vijeka. Poboljšanje ovih parametara znak je učinkovitosti liječenja. Primjerice, inhalacijski mukolitici povećavaju FEV1 za 3–6%¹⁴. Drugi parametri za procjenu djelotvornosti terapije su broj plućnih egzacerbacija i potreba za dodatnim antibiotskim liječenjem, poboljšanje uhranjenosti/bolja kontrola malapsorpcije, a specifično za liječenje CFTR modulatorima koji ciljaju na patofiziološki pokretač bolesti uočena je i pad koncentracije klorida u znoju u početku terapije^{14,28}.

Ivakaftor

Prvi odobreni lijek bio je jedan potencijator, ivakaftor (Kalyeco®). On djeluje na CFTR protein na površini stanice i mehanizmom koji dosad nije potpuno razjašnjen pojačava otvaranje kloridnog kanala u normalnim i nekim mutiranim oblicima CFTR-a. Kao monoterapija učinkovit je kod malog broja mutacija i primjenjiv je za malo pacijenata unutar cjelokupne CF populacije, svega 5%. Lijek je vrlo učinkovit: plućna se funkcija popravi (porast FEV1%pv. oko 9%) i zadrži na boljim vrijednostima, smanji se izlučivanje klorida znojem do intermedijarnih vrijednosti (oko 50 mmol/L), poboljša se uhranjenost, a u nekih se bolesnika oporave i pankreasna funkcija i pH probavnih sokova. Rjeđa su plućna pogoršanja, a povoljni učinci ne slabe tijekom višegodišnje primjene, što doprinosi produljenju očekivanog životnog vijeka od barem 5 godina u odnosu na bolesnike tretirane samo simptomatski^{32,34}. Lijek je danas odobren za bolesnike od 4. mj. života nadalje u SAD i u Europi.

Dvojna terapija lumakaftor/ivakaftor

Velik iskorak za CF zajednicu bilo je otkriće djelotvorne kombinacije modulatora za mutaciju koja pogađa puno više bolesnika, tj. CFTR-F508del mutaciju. Od gotovo 89.000 osoba registriranih u CFTR2 bazi podataka njih oko 73% ima barem jednu kopiju ove mutacije, a oko 40% su homozigoti (podaci iz rujna 2021.g.)³⁵. Incidencija ove mutacije u našoj zemlji još je veća: u bazi bolesnika liječenih u Hrvatskoj u 2020.g. gotovo svi bolesnici (97%) imaju barem jednu kopiju F508del mutacije (66% je homozigota, a 31% heterozigota) (neobjavljeni podaci).

Prvi lijek odobren za homozigote F508del je kombinacija lumakaftor/ivakaftor (Orkambi®). Korektor (ispravljajući) lumakaftor pospješuje oblikovanje bjelančevine u endoplazmatskom retikulumu i osigurava konfiguraciju proteina koji je manje podložan preuranjenoj razgradnji unutar stanice. Međutim, tako „opravljani“ CFTR kanal na membrani ne otvara se pravilno, pa je nužno dodati i potencijator ivakaftor da bude funkcionalan. Učinak lumakaftor/ivakaftor kombinacije na CFTR-F508del mutaciju lošiji je od ranije opisanog učinka ivakaftora na odabrane mutacije, a uočena je i veća varijabilnost u kliničkom odgovoru na terapiju.

Prema mjerljivim pokazateljima, FEV1%p.v. se popravi oko 3% (slično kao uz redovnu mukolitičku inhalacijsku terapiju), a koncentracija klorida u znoju smanji se za cca 10 mcmol/L. Na prvu, ovo djeluje kao skroman učinak. No, usporedbom plućne funkcije u homozigota F508del na Orkambiju® i kontrolne skupine samo na standardnoj terapiji u dugotrajnom kliničkom ispitivanju (PROGRESS) utvrđen je za 42% povoljniji (sporiji) pad plućne funkcije uz CFTR modula-

tor nego bez njega³⁶. Zabilježene su neke nuspojave, od kojih kao značajnije valja istaći pogoršanje respiratornih simptoma u početku terapije i značajniji porast aminotrasferaza³⁷. Sekundarni opaženi pokazatelji djelotvornosti u kliničkim ispitivanjima su manji broj plućnih egzacerbacija i dulji vremenski razmak do prvog pogoršanja plućne bolesti, manji broj hospitalizacija zbog egzacerbacija, manja potrošnja parenteralnih antibiotika, dulje vrijeme bez izolacije bakterija *Pseudomonas aeruginosa* ili *Staphylococcus aureus* bakterija, poboljšanje biomarkera pankreasne funkcije, te poboljšanje nutritivnog statusa i osobne percepcije o respiratornim teškoćama kao jednom od mjerila kvalitete života (36,38). Pozitivni učinci liječenja nešto su skromniji no još uvijek signifikantni u bolesnika s inicijalno teže narušenom plućnom funkcijom³⁹.

U simulacijskim modelima procjenjuje se da bi cjeloživotno liječenje Orkambijem započeto u 6. god. života produljilo očekivani životni vijek za 23,4 god; a ako liječenje započne u 25. godini očekuje se učinak od + 4,8 god.⁴⁰. Orkambi® je odobren u Hrvatskoj u krajem 2021. g., za homozigote F508del od 2. godine života nadalje.

Trojna terapija eleksakaftor /tezakaftor/ivakaftor

Trojna kombinacija lijekova: korektori eleksakaftor i tezakaftor uz potencijator ivakaftor posljednji su odobreni CFTR modulatori (Trikafta® na američkom tržištu i Kaftrio® na europskom tržištu) i najdjelotvorniji su od aktualno dostupnih lijekova ove skupine^{28,33}. Trojna terapija daje se u režimu 2 tbl. Kaftrio® ujutro a navečer (nakon 12 h) 1 tbl. Kalydeco®. Pokazalo se da ova kombinacija značajno povećava količinu zrelog CFTR proteina na membrani i njegovu funkcionalnost u svih osoba s F508del mutacijom, neovisno o drugoj mutaciji. Drugim riječima, pogodni su za liječenje velike većine bolesnika s CF. Odobreni su i u našoj zemlji krajem 2021.g. za homo- i heterozigote s mutacijom F508del u dobi od 12 godina naviše, a vjerojatno uskoro i za mlađu djecu.

U kliničkim studijama registrirani su odlični rezultati: poboljšanje plućne funkcije (porast FEV1%p.v. od 14%), značajno manje plućnih pogoršanja u godini dana (pad od 63%), bolja uhranjenost i niža koncentracija klorida u znoju, čak do intermedijarnih vrijednosti^{41,42}. Studije su pokazale i dobar sigurnosni profil s blagim i umjerenim nuspojavama, te je svega oko 1% ispitanika morao prekinuti liječenje zbog pojave nuspojava⁴³. U sistemskom pregledu postmarkentiških opsevacijskih studija uočena je veća, ali ne i zabrinjavajuća učestalost neželjenih događaja i prekida terapije nego u ranijim kliničkim studijama⁴⁴.

Kontraindikacija za CFTR modulare u bolesnika s pogodnim mutacijama praktički nema. U slučajevima s potencijalno većim rizikom kao što su teže narušena

jeterna funkcija ili teža respiratorna insuficijencija doza se može prilagoditi uz češći nadzor nego je predviđeno standardnim protokolom (tj. mjesec dana po uvođenju terapije, te nakon tri, šest, devet i dvanaest mjeseci, kad se procjenjuje jednogodišnji učinak i opravdanost nastavka terapije)^{2,14,26,28,42}. Drugim riječima, CFTR modulatori doista su velik iskorak i svjetlo na kraju tunela za cca 90% bolesnika s CF, njih oko 80.000, pod uvjetom da im je lijek na raspolaganju i da ga dobro podnose. Nažalost, cijena je vrlo visoka a predviđeno trajanje terapije dugoročno, odnosno doživotno, tako da ovi lijekovi nisu univerzalno dostupni. U Južnoj Americi postoje već neki bioslični lijekovi prihvatljivije cijene, a i troškovi odobrenih lijekova se smanjuju.

Na kraju, važno je istaći da CFTR modulatori jesu revolucionarni terapijski iskorak koji je u potpunosti promijenio sliku CF te očekivanja bolesnika, obitelji i zdravstvenih djelatnika. Međutim, nisu zamjena za dosadašnje standardno liječenje. Nadopunjuju ga i dio su sveobuhvatnog multidisciplinarnog zbrinjavanja bolesnika od novorođenačkog probira do transplantacije pluća, kao krajnje mjere u respiratornoj insuficijenciji⁴⁵.

Izazovi na pragu nove ere u liječenju cistične fibroze

Terapija CFTR modulatorima podesava molekularna zbivanja na samom početku patofiziološkog lanca koji uzrokuje bolest i nedvojbeno je prekretnica u liječenju CF, no daleko smo još od jedinstvenog rješenja za sve bolesnike i izlječenja. Više je razloga. Prvo, oko 10% bolesnika ima mutacije na koje ne djeluju današnji CFTR modulatori. Nadalje, ishod nije sasvim izvjestan ni u ostalih 90% bolesnika, potencijalno lječivih odobrenim modulatorima. Naime, velika je varijabilnost u odgovoru na terapiju, čak među bolesnicima s istom mutacijom koji počinju s liječenjem u približno istoj dobi i u istom stadiju bolesti. Perspektiva bolesnika to je svjetlija što liječenje ranije započne, ali je zasad nepredvidivo koliko i u kojem smjeru će se bolest u konačnici razviti^{14,26}. Novorođenački probir na CF zaživio je u brojnim zemljama, a nadležna će tijela vjerojatno ubrzo sniziti dobnu granicu za početak terapije za sve CFTR modulare i omogućiti njihovu primjenu od najranije dobi⁴⁵. Zasad nemamo instrumente za praćenje i procjenu bolesti i terapijskog učinka u tako ranoj pretkliničkoj fazi. Nadalje, ovi se lijekovi primjenjuju nepunih deset godina, pa ne znamo hoće li učinci modulatorne terapije biti jednako dobri u budućnosti, ili s vremenom može doći do „zasićenja“ i neosjetljivosti na lijek^{31,35,46}.

Modulatori usporavaju napredovanje bolesti i dijelom mijenjaju (popravljaju) već prisutna oštećenja zahvaćenih organa, osobito u mlađih osoba. Kod bolesnika s već izraženim težim strukturnim promjenama

također se očekuje sporija progresija prema respiratornoj insuficijenciji i drugim komplikacijama, no trebat će i dalje svu suportivnu terapiju i sveobuhvatno liječenje uz modulatore. Ipak, s protokom vremena očekujemo sve manje bolesnika s komplikacijama, osobito u djetinjstvu, što ujedno znači manji broj hospitalizacija, manju potrošnju antibiotika i manji rizik za transplantaciju pluća, te manje opterećenje zdravstvenog sustava u tom smislu^{40,45}. U procjeni dugoročne isplativosti ove skupe terapije, vrijedi na vagu dodati ekonomske i društvene prednosti koje donosi smanjena invalidnost, veća radna sposobnost i produljenje života oboljelih.

Standardna, sveobuhvatna terapija vrlo je vremen-ski zahtjevna – u mirnim fazama bolesti traje i po 4 sata i narušava kvalitetu života, no zasad nema dokaza koji bi opravdali ukidanje neke od simptomatskih mjera liječenja^{2,5,14,32}. Primjera radi, ne znamo koji je dugoročni učinak CFTR modulatora na mikrobiologiju sputuma i trebamo li inzistirati na eradikaciji karakterističnih patogenih bakterija. Međutim, neki bolesnici koji osjete poboljšanje, prestaju kašljati i poboljšaju kondiciju skloni su u stvarnom životu odustati od dijela uobičajene terapije. Treba ih obeshrabriti u tim namjerama. Naime, CFTR funkcija je i dalje manjkava usprkos modulaciji a proinflatorni fenotip i podložnost kroničnoj infekciji ne nestaju, te će s vremenom oštetiti organe^{5,46}. U tijeku je SIMPLIFY studija, multicentrično kliničko ispitivanje kojim se želi objektivirati učinak kratkotrajnog prekida inhalacijske terapije mukolitikima na plućnu funkciju i ocijeniti ima li argumenata da se umanj standardna terapija za bolesnike liječenje kombinacijom Kafrio® i Kalydeco⁴⁷.

Problem adherencije ne tiče se samo simptomatskih lijekova, nego i CFTR modulatora. Iz perspektive kliničara čini se nevjerovatnim da lijek s tako velikim terapijskim potencijalom i vrlo jednostavnim doziranjem (oralno, dva puta dnevno s razmakom od 12 h) bolesnici ne bi uzimali kako je propisano. No, to se događa u praksi²⁸. Važno je uključiti bolesnike u odluke oko liječenja kroz otvorene i laicima razumljivo argumentirane diskusije, jer je to preduvjet dobre adherencije ovoj terapiji za koju držimo da je doživotna³¹. Konačno, valja priznati da ma kako obećavajuća terapija CFTR modulatorima bila, nije idealno rješenje iz dana u dan i zauvijek ovisiti o dosljednom pijenju lijekova, i to vrlo skupih, koje neki bolesnici čak neće ni tolerirati⁴⁵. Stoga ne posustaju naponi za iznalaženje novih korektivnih i drugih lijekova, učinkovitih i eventualno praktičnijih za primjenu od trenutno dostupnih^{2,23,27,31}.

Zaključak

CF je relativno česta među rijetkim bolestima: pogađa oko 90.000 ljudi diljem svijeta. Donedavno se lije-

čenje oslanjalo isključivo na kontrolu simptoma bolesti i posljedica komplikacija s ciljem odgađanja fatalnog ishoda, najčešće zbog respiratorne insuficijencije. Do devedesetih godina prošlog stoljeća životni se vijek produžio na tridesetak godina. Identifikacija gena za CF koji kodira CFTR protein, tzv. kloridni kanal 1989.g. i razumijevanje poremećaja u sintezi i funkcioniranju te bjelančevine na razini stanice dovelo je do otkrića malih molekula – CFTR modulatora s izravnim utjecajem na mutirani kloridni kanal, pokretač bolesti. Time se promijenila paradigma liječenja, od isključivo simptomatskog do patofiziološkog i otvorio novi horizont za oboljele.

Različite kombinacije lijekova pogodne su različite kombinacije mutacija. U našoj su državi krajem 2021. godine odobrena dva CFTR modulatora koji su, sudeći po genskom profilu, primjenjivi u 97% bolesnika liječenih u Hrvatskoj: lijek lumakaftor/ivakaftor i tzv. trojna terapija – kombinacija lijekova eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor + ivakaftor. Ovi lijekovi ne zamjenjuju standardnu simptomatsku terapiju nego je nadopunjuju. Uz njih se lice CF uvelike promijenio: poboljšava se plućna funkcija i usporava napredovanje bolesti, manje je plućnih egzacerbacija i manja potrošnja antibiotika za kontrolu infekcija/kolonizacija dišnog puta patogenim uzročnicima, poboljšana je uhranjenost i kvaliteta života, a podnošljivost i sigurnosni profil novih lijekova je dobar.

Istodobno se javljaju novi izazovi i dileme: ne možemo predvidjeti kako će se razviti bolest u djece koja počnu liječenje vrlo rano i u asimptomatskoj fazi, ne možemo objasniti varijabilnost terapijskog odgovora u sličnih bolesnika s istim genotipom, nije jasno hoće li s vremenom djelotvornost modulatora jenjati i hoće li biti dugoročnih neželjenih posljedica, ne znamo mogu li se barem djelomično reducirati ostale terapijske mjere te kako osigurati dugoročno dobru suradljivost i adherenciju bolesnika, i dr.

Usprkos boljitku koju donosi trenutno dostupna terapija daleko smo od izlječenja i bolest još uvijek dosta skraćuje životni vijek. Za generaciju bolesnika rođenih u posljednjih pet godina (uz optimalne uvjete liječenja) medijan preživljenja procjenjuje se na pedesetak godina. Jedna mutacija obično uzrokuje grešku na više razina, modulatori tek djelomično oporavljaju CFTR funkciju, a oko 10% bolesnika ima mutacije koje nisu lječive CFTR modulatorima. Na sreću, i druge su terapijske inovacije na pomolu. Uz nove modulatore, proučava se niz supstanci koje modificiraju poremećen ionski transport ne zadirući u bazični defekt kloridnog kanala, a napreduju i istraživanja vezana za gensku terapiju. Osmišljeni su životinjski modeli za proučavanje patogenetskih zbivanja *in vivo* i stanični modeli čiji su temelj tkiva bolesnika s različitim mutacijama (organoidi iz rektalnih biopsija ili kulture stanica nosnog i

bronhalnog epitela) pogodni za *ex vivo* procjenu djelovanja supstanci s potencijalnim terapijskim učinkom. Ušli smo u eru translacijske i personalizirane medicine za CF.

LITERATURA

- Mall MA, Hartl D. CFTR: cystic fibrosis and beyond. *Eur Respir J* 2014;44:1042–1054.
- Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, i sur. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med* 2020;8:65–124.
- Tješić-Drinković D, Tješić-Drinković D. Cystic fibrosis. Rad Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti. Medicinske znanosti [Internet]. 2015 [pristupljeno 13.02.2022.];(522=41):65–74. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/139011>.
- Parkins MD, Rendall JC, Elborn S. Changing epidemiology and clinical issues arising in an ageing cystic fibrosis population. *Ther Adv Respir Dis* 2011; 5: 105–119.
- Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet* 2016;388:2519–2531.
- Sanders DA, Fink A. Background and epidemiology. *Pediatr Clin North Am* 2016; 63:567–584.
- Busch R. On the history of cystic fibrosis. *Acta Universitatis Carolinae. Medica (Praha)*. 1990;3613–15.
- Di Sant'Agnese P. Experiences of a pioneer researcher. Discovery of the sweat Electrolyte Defect and the Early Medical History of Cystic Fibrosis. U: Doershuk CF, ur. Cleveland: AM Publishing Ltd 2001:17–35.
- Cystic fibrosis. The transcript of a Witness Seminar held by the Wellcome Trust Centre for the History of Medicine at UCL, London, on 11 June 2002. Christie DA, Tansey E M, ur. [Internet]. 2002 [pristupljeno 13.02.2022.]; Dostupno na: <https://discovery.ucl.ac.uk/id/eprint/2060/1/wit20.pdf> 2005.
- Orenti A, Zolin A, Jung A, van Rens J i sur. ECFSPR Annual Report 2019 [Internet]. 2021 [pristupljeno 13.02.2022.]; Dostupno na: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECF-SPR_Report_2019_v1_23Dec2021.pdf.
- Cystic Fibrosis Canada. The Canadian Cystic Fibrosis Registry 2019 Annual Data Report [Internet]. 2020 [pristupljeno 13.02.2022.]; Dostupno na: <https://www.cysticfibrosis.ca/registry/2019AnnualDataReport.pdf>.
- Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2019 Annual Data Report [Internet]. 2020 [pristupljeno 13.02.2022.]; Dostupno na: <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-10/2019-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>.
- Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, Carroll NR, Dodd M, Bilton D, Lomas DA. Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. *BMJ* 1998;316:1771–5.
- Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F i sur. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros* 2018;17:153–178.
- Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, i sur. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: framework for the Cystic Fibrosis Centre. *J Cyst Fibros* 2014;13(Suppl. 1):S3–22.
- Tješić-Drinković Du, Kelečić J, Vukić Dugac A, Tješić-Drinković Do. Strukturirana brigada o bolesnika s cističnom fibrozom. U: Tješić-Drinković D, Senečić-Čala I, Vuković J, ur. Pedijatrija danas 2019: Od šume informacija do stabla pedijatrijskog znanja. Priručnik stalnog medicinskog usavršavanja „Pedijatrija danas“. Medicinska naklada, Zagreb, 2019: 129–137.
- Littlewood J, Peckham D. The role of medicines in changing the clinical history of cystic fibrosis. U: Bentley S, Castellani C, Peckham D, Shaw N, ur. Optimizing pharmaceutical care in cystic fibrosis. ECFS; 2020, str.13–31.
- Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A i sur.. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245: 1073–1080.
- Riordan JR. CFTR function and prospects for therapy. *Annu Rev Biochem* 2008; 77: 701–726.
- Kreindler JL. Cystic fibrosis: Exploiting its genetic basis in the hunt for new therapies. *Pharmacol Ther* 2010; 125: 219–229.
- Johnson LG, Olsen JC, Sarkadi B, Moore KL, Swanstrom R, Boucher RC. Efficiency of Gene-Transfer for Restoration of Normal Airway Epithelial Function in Cystic-Fibrosis. *Nat Genet*. 1992;2:21–25.
- Griesenbach U, Alton EW. Gene transfer to the lung: lessons learned from more than 2 decades of CF gene therapy. *Adv Drug Deliv Rev* 2009;61:128–139.
- Hodges CA, Conlon RA. Delivering on the promise of gene editing for cystic fibrosis. *Genes Dis*. 2019;6:97–108.
- Alton EW, Boyd AC, Porteous DJ, Davies G, Davies JC, Griesenbach U i sur. UK Cystic Fibrosis Gene Therapy Consortium. A Phase I/IIa Safety and Efficacy Study of Nebulized Liposome-mediated Gene Therapy for Cystic Fibrosis Supports a Multidose Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:1389–1392.
- Bell SC, De Boeck K, Amaral MD. New pharmacological approaches for cystic fibrosis: promises, progress, pitfalls. *Pharmacology & Therapeutics* 2015;145:19–34
- Mall MA, Mayer-Hamblett N, Rowe SM. Cystic Fibrosis: Emergence of Highly Effective Targeted Therapeutics and Potential Clinical Implications. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1193–1208.
- Clancy JP, Jain M. Personalized Medicine in Cystic Fibrosis Dawning of a New Era. *Am J Respir Crit Care Med*; 2012; 186, 593–597.
- Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine. *Front. Pharmacol.* [Internet]. 2021 [pristupljeno 13.02.2022.]; 10 : članak 1662; Dostupno na: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2019.01662/full>.
- Cutting G.R. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *Nat Rev Genet*. 2015;16:45–56.
- Awatade N.T, Uliyakina I, Farinha C.M, Clarke L.A, Mendes K, Solé A i sur. Measurements of Functional Responses in Human Primary Lung Cells as a Basis for Personalized Therapy for Cystic Fibrosis. *EBioMedicine*. 2015;2:147–153.
- Clancy JP, Cotton CU, Donaldson SH, Solomon GM, Van-Devanter DR, Boyle MP, i sur. CFTR modulator therotyping: current status, gaps and future directions. *J Cyst Fibros* 2019;18:22–34.
- De Boeck K, D Amaral M. Rapid Review Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 662–74.
- Boon M, De Boeck K. CFTR modulators, CFTR directed therapies and precision medicine. U: Bentley S, Castellani C, Peckham D, Shaw N, ur. Optimizing pharmaceutical care in cystic fibrosis. ECFS; 2020, str. 183–217.
- Volkova N, Moy K, Evans J, Campbell D, Tian S, Simard C i sur. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated

- with ivacaftor: data from national US and UK registries. *J Cyst Fibros* 2020;19:68–79.
35. *The Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2) [Internet]*. 2021 [pristupljeno 13.02.2022.]; Dostupno na: <http://cfr2.org>.
 36. *Konstan MW, McKone EF, Moss RB, Marigowda G, Tian S, Waltz D i sur.* Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a 3 phase, extension study. *Lancet Respir Med* 2017;5:107–118.
 37. *Boyle MP, Bell SC, Konstan MW, McColley SA, Rowe SM, Rietschel E i sur.* A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:527–38.
 38. *Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M i sur.* Lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Eng J Med* 2015; 373:220–31.
 39. *Burgel PR, Munck A, Durieu I, Chiron R, Mely L, Prevotat A.* Real-life safety and effectiveness of lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:188–197.
 40. *Rubin JL, O'Callaghan L, Pelligra C, Konstan MW, Ward A, Ishak JK i sur.* Modeling long-term health outcomes of patients with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR treated with lumacaftor/ivacaftor. *Ther Adv Respir Dis* 2019; 13:1–23.
 41. *Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF i sur.* VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles. *N Engl J Med* 2018;379:1612–20.
 42. *Middleton PG, Taylor-Cousar JL.* Development of elexacaftor – tezacaftor – ivacaftor: Highly effective CFTR modulation for the majority of people with Cystic Fibrosis. *Expert Rev Respir Med*. 2021 Feb 17:1–13.
 43. *Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E; VX17-445-103 Trial Group.* Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394:1940–1948.
 44. *Dagenais RVE, Su VC, Quon BS.* Real-World Safety of CFTR Modulators in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *J. Clin. Med.* 2021;10:23. [pristupljeno 13.02.2022.]; Dostupno na: <https://doi.org/10.3390/jcm10010023>.
 45. *De Boeck K.* Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr.* 2020;109:893–899.
 46. *Kerem E, Oren YS, Kerem B.* Take it personally: how personal we reach when we are so different from each other? *J Cyst Fibros* 2019; 18:3–7.
 47. *Mayer-Hamblett N, Nichols DP, Odem-Davis K i sur.* Evaluating the Impact of Stopping Chronic Therapies after Modulator Drug Therapy in Cystic Fibrosis- The SIMPLIFY Clinical Trial Study Design. *Ann Am Thorac Soc* 2021; 18: 1397–1405.