



# Cistična fibroza – ishodi liječenja u Hrvatskoj uz CFTR modulatore

## Cystic Fibrosis – results of CFTR modulators in Croatia

Dorian Tješić-Drinković<sup>1</sup>, Ivan Bambir<sup>2\*</sup>, Duška Tješić-Drinković<sup>2,3\*</sup>, Andrea Vukić Dugač<sup>2,3\*</sup>

\*Ispred Multidisciplinarnog tima za Centra za cističnu fibrozu djece i odraslih KBC Zagreb:

(abecednim redom) Ivan Bambir, Maja Baretić, Latinka Basara, Ana Bogdanić, Dolores Bzik, Fedža Džubur, Vesna Elvedi Gašparović, Nataša Firis, Sanda Huljev Frković, Nevena Krnić, Ivana Kuhtić, Ana Kunović, Tatjana Jalušić Glunčić, Mateja Janković Makek, Agata Ladić, Ivana Lalić, Gorana Levačić, Ivona Markelić, Jasna Markušić, Ana Merkle, Iveta Merčep, Petra Mihelčić, Tomislava Milinković, Tihana Odobašić Palković, Lana Omerza, Eva Pavić, Sanja Perić, Sanja Pleško, Gorazd Poje, Ivana Rako, Duška Tješić-Drinković, Ivana Todorčić, Andrea Vukić Dugač, Katarina Vuković Đurić, Zrinka Šmuljić

<sup>1</sup>Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb

<sup>2</sup>Centar za cističnu fibrozu djece i odraslih, KBC Zagreb, Zagreb

<sup>3</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

### Ključne riječi

CISTIČNA FIBROZA, CFTR, MODULATOR, LUMAKAFTOR/  
IVAKAFTOR, ELEKSAKAFTOR/TEZAKAFTOR/IVAKAFTOR,  
HRVATSKA

### Key words

CYSTIC FIBROSIS, CFTR MODULATORS, LUMAKAFTOR/  
IVAKAFTOR, ELEXAKAFTOR/TEZAKAFTOR/IVAKAFTOR,  
CROATIA

**SAŽETAK.** Cistična fibroza najčešća je nasljedna bolest, koja skraćuje životni vijek, a uzrokuje je defekt u genu za transmembranski regulator provodljivosti cistične fibroze (eng. cystic fibrosis transmembrane regulator – CFTR). Poremećena je homeostaza elektrolita, što se očituje simptomima u više organskih sustava. Plućne manifestacije, s kroničnim infekcijama, upalom i, na kraju, respiratornim zatajenjem, ostaju i dalje najvažnija prijetnja životnom vijeku bolesnika. Do prije jednog desetljeća bilo je dostupno samo simptomatsko liječenje. Od 2012. g. dostupno je liječenje tzv. modulatorima CFTR-proteina i njihovim kombinacijama za osobe s cističnom fibrozom koje nose različite varijante CFTR-gena. Pojavom tih lijekova uvelike se promijenila perspektiva i kvaliteta života ljudi s cističnom fibrozom, ali postavljeni i novi izazovi u vezi s dugoročnim komplikacijama, pitanje eventualnog smanjenja konvencionalnog liječenja, ali i financiranja terapije, koja je mnogim bolesnicima nedostupna. Iznesene su bazične spoznaje o cističnoj fibrozi i funkciji CFTR-proteina, klasifikaciji varijanata CFTR-gena, mogućnostima liječenja CFTR-modulatorima te osnovni ishodi liječenja bolesnika s cističnom fibrozom u Hrvatskoj, gdje se ta terapija primjenjuje od jeseni 2021. godine.

**SUMMARY.** Cystic fibrosis, the most frequent lifespan shortening hereditary disease in Caucasians, is caused by a defect in the CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator) gene. Disturbed electrolyte homeostasis leads to the development of different symptoms in multiple organs. Pulmonary manifestations with chronic infections and inflammation result in respiratory failure and remain the most important life-shortening factor. Until recently only symptomatic treatment was available. In year 2012. a new treatment approach with small molecules that modulate the CFTR protein was introduced. Different combinations of CFTR modulators are applicable to certain patients carrying different variants of the CFTR gene. CFTR modulators made a huge difference in the quality of life and perspectives of people with cystic fibrosis. At the same time, new challenges emerged regarding long term complications and possible reduction of conventional treatment options, as well as financial issues that are an obstacle to the use of these drugs for many patients. This paper brings basic insight into cystic fibrosis, the function of CFTR protein, the classification of CFTR gene variants and possibilities of treatment with CFTR modulators as well as basic outcomes of CFTR modulators treatment in Croatia, where this therapy was introduced in autumn 2021.

Cistična fibroza (CF) autosomno je recesivno nasljedna bolest, posljedica mutacije gena koji se nalazi na dugom kraku kromosoma 7, a koji je odgovoran za sintezu proteina, tzv. transmembranskog regulatora provodljivosti (eng. *cystic fibrosis transmembrane regulator* – CFTR). Da bi se izbjegla negativna konotacija izraza „mutacija“ danas se preporučuje uporaba naziva „varijanta“, koji će se u tom smislu i u tekstu upotrebljavati(1).

Gen je identificiran prije 30 godina i otada je otkriveno preko 2000 varijanti CFTR-a. Najčešća je varijanta F508del (Phe508del; c.1521\_1523delCTT), gdje je

fenilalanin supstituiran na poziciji 508 na kromosomu 7. U svijetu otprilike 80 – 90% osoba s CF-om ima barem jednu kopiju varijante F508del-CFTR, iako zastupljenost te varijante varira od populacije do populacije (2). Među osobama koje se liječe u Hrvatskoj 81,1% su nosioci F508del varijante, što Hrvatsku, nakon Danske (83,2%) i Albanije (81,2%), svrstava u zemlje s najvišom incidencijom ove varijante. Podatci

### Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Dorian Tješić-Drinković, dr. med., Ul. Ferde Livadića 24, 10000 Zagreb,  
e-pošta: dorian.td@gmail.com

su to iz Europskog registra osoba s cističnom fibrozom (eng. *European Cystic Fibrosis Society Patient Registry – ECFSPR*) za 2021. g. koji uključuje 54 043 oboljelih iz 40 zemalja. Od svih registriranih osoba 80% su nosioci ove varijante, a polovina njih su homozigoti za F508del, dok 20% oboljelih ima neku drugu kombinaciju varijanti CFTR-gena (3).

CF je multisistemska bolest s najvećom prevalencijom u bijeloj rasi, tj. u Europi, Sjevernoj Americi i Australiji. U svijetu ima približno 90 000 ljudi s CF-om. Bolest je obilježena kroničnom infekcijom i upalom dišnih putova, insuficijencijom gušterače i pothranjenošću, dijabetesom, bolešću jetre, opstrukcijom sjemenovoda s posljedičnom neplodnošću kod skoro svih muškaraca, te preranom smrću. Postoji širok raspon težine bolesti s medijanom dobi preživljenja, koji je danas približno 50 godina (4).

Od prvog opisa bolesti koji je dala Dorothy Andersen, 1938. g. (5), do danas pojavile su se mnoge spoznaje vezane za CF – razumijevanje prirode bolesti, dijagnostika, različiti vidovi liječenja, organizacija provođenja liječenja i praćenja bolesnika, otkriće gena za CFTR, primjena „novih“ lijekova i personalizirani pristup u liječenju bolesnika (2, 4).

U radu su ukratko iznesene spoznaje koje omogućuju bolje razumijevanje liječenja bolesnika primjenom CFTR modulatora, terapije koja je uvelike promijenila život i perspektivu većine bolesnika s CF-om. Osim kratkog presjeka teoretskih činjenica, izneseni su osnovni pokazatelji ishoda liječenja naših bolesnika što je uz navedenu terapiju, rezultat angažmana mnogih liječnika i pridruženih struka koji uporno, unatoč brojnim preprekama, predano slijede suvremene trendove doprinoseći tako poboljšanju kvalitete života bolesnika s CF-om u Hrvatskoj.

### O sintezi CFTR proteina i patofiziologiji

Sinteza CFTR proteina složen je proces, započinje transkripcijom CFTR-DNK (deoksiribonukleinska kiselina) koja se odvija unutar stanične jezgre stvaranjem glasničke ribonukleinske kiseline (mRNK), koja se nakon prolaska jezgrine membrane veže za ribosome u staničnom citosolu. Na ribosomima se zatim odvija proces dekodiranja mRNK, tzv. translacija, te sinteza polipeptidnog lanca od 1480 aminokiselina na osnovi zadanog genetskog koda CFTR-a. Daljnja biosinteza CFTR-proteina nastavlja se posttranslacijskim modifikacijama i konformacijskim presavijanjem proteina kroz endoplazmatski retikulum (ER) i Golgijevo tijelo (GT) do konačnog formiranja zrelog oblika proteina. U cijelom procesu stvaranja funkcionalnog proteina još uvijek su određeni koraci unutar biosinteze CFTR-proteina dijelom nepoznati. Proces stvaranja CFTR-proteina je i u tzv. „normalnim“ okolnostima, kod divlje varijante gena, neučinkovit i spor, tako da se

kod zdravih pojedinaca tek manji dio, 20 – 30% novo-sintetiziranog CFTR-proteina konačno oblikuje u funkcionalno zrelo CFTR-bjelančevinu. Njegova količina u membrani stanice zatim varira ovisno o ravnoteži anterogradnog puta kroz stanicu, endocitoze i njegovog recikliranja, odnosno razgradnje (6, 7).

CFTR-protein funkcionira kao kloridni i bikarbonatni kanal. Gubitak funkcionalnog CFTR-proteina rezultira smanjenim izlaskom klorida iz epitelnih stanica, što posljedično uzrokuje dehidraciju sekreta na površini epitelnih stanica te promjenu vrijednosti pH i osmolarnosti sekreta. CFTR također regulira i aktivnost drugih ključnih procesa unutar stanice uključujući aktivnost drugih ionskih kanala, kao što je natrijev epitelni kanal (ENaC). Poremećaj u funkciji CFTR-a uzrokuje stoga smanjenje reapsorpcije natrija i vode preko ENaC-a, što dodatno doprinosi dehidraciji površinskog tekućeg sloja stanice te neučinkovitosti mukociljarne aktivnosti. Nadalje, disfunkcija CFTR-a utječe i na funkciju mitohondrija, mehanizme prirodnog imuniteta i dovodi do deregulacije upalnih zbivanja. Unutar dišnih puteva se zbog svih tih poremećaja stvara okruženje koje je osjetljivo na nekontrolirana upalna zbivanja i kronične bakterijske infekcije, posebno s *Pseudomonas aeruginosa* (6-8).

Iako je više procesa unutar i izvan stanice zahvaćeno disfunkcionalnim CFTR-proteinom, općenito se smatra da je poremećaj prijenosa klorida glavni patofiziološki pokretač bolesti. Ujedno je promjena funkcije kloridnog kanala i lako dostupan marker svih procesa zahvaćenih u CF-u, pri čemu je testiranje klorida u znoju relativno lako izvodivo i od važnog dijagnostičkog značenja, kao i u praćenju učinkovitosti novih lijekova (9).

Do sada je poznato više od 2000 varijanti CFTR-proteina, no značenje brojnih varijanti nije poznato. Većina varijanti CFTR-a rijetke su i bez potvrde o povezanosti s bolešću, međutim njihov velik broj upućuje na nedostatak stabilnosti CFTR-gena (2). U tijeku je međunarodni projekt – CFTR 2 baza koja povezuje osnovne kliničke podatke s genotipom osoba s CF-om i redovito se ažurira. Prema posljednjim objavljenim podacima, u travnju 2023. g. evidentirano je 719 varijanti koje uzrokuju CF i 49 varijanti s varijabilnim kliničkim značenjem (10).

### O klasifikaciji varijanti CFTR-a

Postoje sustavi klasifikacije varijanti CFTR-a kako bi pomogli u razumijevanju posljedica molekularnog defekta. Obično sustav klasifikacije uključuje šest različitih klasa. Posljedice različitih patogenih varijanti CFTR-proteina mogu se očitovati u odsutnosti sinteze funkcionalnog proteina (klasa I), poremećajima u oblikovanju, „preklapanju“, proteina te njihovom razgradnjom prilikom prolaska kroz citoplazmu stanice

(klasa II), neučinkovitim otvaranjem CFTR kanala (klasa III), poremećajem u provodljivosti i anionske selektivnosti CFTR kanala (klasa IV), smanjenom sintezom funkcionalnog proteina (klasa V) te smanjenom stabilnošću proteina u membrani stanice, odnosno njegovoj brznoj razgradnji (klasa VI) (8).

Za svaku klasu veže se i različita težina bolesti, ovisno o stupnju disfunkcije CFTR-a, a time i kliničke i prognostičke implikacije za pacijente. Teže manifestacije bolesti prisutne su kod klasa I-III, a lakše kod klasa IV-VI. Kod heterozigota za dvije različite klase mutacija CFTR-a klinička slika je obično određena lakšom klasom, iako treba voditi računa da konačna ekspresija CF-a ovisi i o drugim čimbenicima, kao što su modificirajući geni, okruženje, terapijski postupci i dr. Također, neke varijante mogu imati značajke i više od jedne klase, pa tako npr. najčešća varijanta F508del, koja se ubraja u klasu II, ima istodobno i značajke klase III i VI (8, 11-14).

Postoji sustav klasifikacije i sa sedmom klasom u koju se ubrajaju varijante CFTR-a gdje je odsutna mRNK (12). Češće se navodi podjela sa šest klasa u kojoj su varijante klase I (bez funkcionalnog CFTR-proteina) podijeljene u dvije podklase, jedne kod koje nema prisutne mRNK nužne za proces translacije (klasa I a), te druge sa sintezom nefunkcionalnog proteina (klasa I b) (13, 14).

### Liječenje cistične fibroze

CF zahvaća više organskih sistema, što je čini složenom bolešću za liječenje. Stoga bi se bolesnici s CF-om trebali liječiti u specijaliziranom centru gdje skrb pruža multidisciplinarni tim koji se sastoji od liječnika, „CF specijalista“, koji se mogu regrutirati iz raznih specijalnosti (poglavito pulmologa, gastroenterologa, ali sve više i endokrinologa, otorinolaringologa, genetičara, kliničkog farmakologa, te u posljednje vrijeme ginekologa, onkologa), medicinskih sestri („CF sestre“ – vičnih u terapiji bolesnika s CF-om), fizioterapeuta, dijetetičara, psihologa i socijalnog radnika (15, 16). Takav strukturirani multidisciplinarni pristup liječenju, sukladno europskim standardima, postoji od 2017. g. u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, pod nazivom Centar za cističnu fibrozu djece i odraslih (17).

Režim liječenja drastično se promijenio od prvog opisa bolesti, od ere prije antibiotika, do danas (5, 18). Do prije desetak godina tradicionalna je skrb za bolesnike s CF-om bila usmjerena na simptomatsko liječenje zahvaćenih organskih sistema, ponajprije na plućne i gastrointestinalne posljedice bolesti. Primjena fizikalne terapije prsnoga koša u svrhu poboljšanja klirensa sekreta u dišnim putevima uz upotrebu inhalacijskih mukolitika, sekretolitika i antibiotika (sistemskih, inhalacijskih) te enzima gušterače i vitamina za kontrolu malapsorpcije, doveli su posljednjih desetljeća do

znatnog produljenja životnog vijeka i promjene strukture bolesnika (gotovo polovica, a ponegdje i više, odrasle je dobi) te do poboljšanja kvalitete života bolesnika. No, unatoč napretku u produljenju medijana očekivanog životnog vijeka (>40 godina), svakodnevna provedba opsežne i složene terapije, koja zahtjeva i više od 4 sata dnevnog angažmana, za svakog je bolesnika veliko opterećenje u stvarnome životu i utječe na adherentnost u provođenju terapije (18).

Identifikacija CFTR-gena prije više od 30 godina (1989. g.) (19, 20), usmjerila je istraživanja na pokušaj razrješenja temeljnog genskog defekta, tj. na strategije liječenja koje bi mogle ispraviti temeljni genetski defekt. Potencijalna bi korist od takve terapije bila velika i teoretski bi trebala biti prikladna za liječenje svih osoba s CF-om, bez obzira na varijantu genotipa.

Istraživani su različiti pristupi genetske terapije od pokušaja dostave normalnog CF-gena ili mRNA preko virusnih ili nevirusnih vektora u dišne puteve, zatim primjene tehnologija koje omogućuju tzv. uređivanje gena, odnosno CFTR-DNA ili mRNA, npr. poput CRISPER-Cas9 (eng. *clustered regulatory interspaced short palindromic repeats*) i drugih tehnika, ali se do danas nijedan od tih pristupa nije pokazao održivom opcijom liječenja (14, 18, 21). Stoga su istraživanja usmjerena i prema pronalaženju drugih terapijskih pristupa. Zahvaljujući učinkovitim metodama probira potencijalnih terapijskih molekula na staničnim modelima koji su testiranjem *in vitro* (npr. na stanicama nazalnog epitela, krvnim pluripotentnim matičnim stanicama te na crijevnim/respiracijskim modelima, tzv. organoidima) omogućili predviđanje kliničkog odgovora na lijek (14, 22-25), došlo je do identifikacije malih molekula koje mogu poboljšati funkciju abnormalnog CFTR-proteina, odnosno došlo je do otkrića tzv. CFTR modulatora (18, 26).

Otkrićem CFTR modulatora i njihovom primjenom dogodio se ključni pomak u liječenju i u stvarnom životu bolesnika s CF-om, od liječenja simptoma i posljedica bolesti prema liječenju patofiziološkog pokretača bolesti – postojećeg defekta CFTR-proteina. Potencijalna primjena takve terapije dovoljno rano u životu, otvorila je perspektivu neopisive promjene života bolesnika od same manifestacije bolesti do prevencije čitavog niza komplikacija, ali i nova pitanja.

### CFTR modulatori

CFTR modulatori su male molekule koje se uzimaju na usta i koje mijenjaju, „moduliraju“, funkciju abnormalnog CFTR-proteina u čitavom organizmu. Za razliku od genske terapije, oni ne mijenjaju CFTR-gen ali „manipuliraju“, upliću se u proces stvaranja konačnog produkta genetskih varijanti CF-a.

Do sada je poznato nekoliko mogućih načina djelovanja modulatora CFTR-a. Jedna je mogućnost stabili-

zacije CFTR-proteina, tzv. stabilizatorima, s posljedicom produženja vremena aktivnosti CFTR-proteina. Tzv. amplifikatorima bi se povećala količina mRNK pa time i CFTR-proteina nastalog neposredno po procesu translacije, čime se omogućuje djelovanje drugih modulatora na veću količinu tako nastalog proteina. Ispituju se i molekule koje bi omogućile sintezu proteina prekinutu tijekom procesa translacije na ribosomima, tzv. stop-kodon čitači (14, 15, 25).

Osim navedenih potencijalnih modulatora opisanih djelovanja, danas su već u kliničkoj praksi dostupna dva druga tipa modulatora: CFTR potencijatori i CFTR korektori. Potencijatori, tj. pojačivači, potenciraju cAMP-posredovanu aktivnost CFTR kanala, dok korektori ispravljaju nedostatke formiranja CFTR-proteina prilikom prolaska kroz staničnu citoplazmu (na razini ER, GT, i dr.) (6, 14, 18, 26).

U praktičkoj primjeni dostupne su četiri molekule, odnosno registrirana su četiri terapijske molekule: jedan CFTR potencijator i tri korektora, te njihove kombinacije (1, 14, 18).

Prva, mala molekula koja je klinički bila dostupna za osobe s CF-om, bio je ivakaftor (Kalydeco®). To je potencijator koji pospješuje transport klorida kroz apikalnu membranu stanice tako što povećava vrijeme u kojem je CFTR kanal otvoren. Prvobitno je 2012. g. odobren u SAD-u za mutaciju G551D (Gly551Asp-CFTR; mutacija klase III) (27-29).

Danas je ivakaftor u SAD-u odobren za djecu već u dobi od mjesec dana koja imaju jednu od 97 mutacija koje su podložne djelovanju potencijatora. U Kanadi i EU odobren je za djecu stariju od četiri mjeseca, a do stupan je još u drugih desetak zemalja, u kojima je odobren u različitim rasponima dobi i broju mutacija.

Randomizirana klinička ispitivanja pokazala su da ivakaftor ima pozitivan učinak na funkciju pluća, porast tjelesne težine i kvalitetu života u različitim dobnim skupinama. Prosječno povećanje postotka predviđenog forsiranog ekspiratornog volumena u 1 s (FEV1% p.v.) bilo je oko 10% u prvim studijama kratkoročnog praćenja terapije. Daljnja su istraživanja pokazala da je ivakaftor djelotvoran i kada se ne prate samo kratkoročni učinci na FEV1% p.v. i/ili indeks tjelesne mase. Najdojmljiviji ishod bilo je 55%-tno smanjenje plućnih egzacerbacija u populaciji s varijantom G551D, gdje su dugoročni podatci pokazali učinak na više razina ishoda uključujući funkciju pluća nakon 5,5 godina terapije. Također, postoje dokazi da liječenje ivakaftorom ima pozitivan učinak i na izlučivanje inzulina u osoba s poremećenom tolerancijom glukoze i na steatozu jetre u osoba s bolešću jetre povezanom s CF-om (14, 30-32).

Pokazalo se da ivakaftor ima dobru podnošljivost i siguran profil, mada su u 30% bolesnika, posebno mlađih, registrirane do tri puta povišene vrijednosti jetrenih funkcijskih testova.

Iako se ivakaftor pokazao djelotvornim u liječenju samo malog dijela (2 – 5%) cjelokupne populacije bolesnika s CF-om (tj. onih s G551D varijantom i drugim varijantama III. klase), rezultati postignuti njegovom primjenom bili su značajni za cjelokupnu CF zajednicu utoliko što su potvrdili novi terapijski pristup pokazavši da je moguće popraviti funkciju mutiranog CFTR-proteina te tako djelovati na manifestacije bolesti, pa i na one za koje se smatralo da su ireverzibilne.

Danas je ivakaftor u kombinaciji s još dva modulatora: eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor (E/T/I) sastavni dio trojne terapije koja je u SAD-u odobrena 2019. g. za liječenje bolesnika s CF-om.

Prvi korektor koji je u eksperimentima pokazao učinak na varijantu F508del i potom ušao u kliničku promjenu, bio je lumakaftor (32). Njegova primjena kao monoterapija bila je razočaravajuća, bez značajnijeg učinka na plućnu funkciju (33,34), da bi se tek u kombinaciji s ivakaftorom pokazalo određeno poboljšanje u bolesnika s najčešćom varijantom CFTR-a (35).

Prva dvojna kombinacija korektora i potencijatora, lumakaftor/ivakaftor (L/I), Orikambi®, odobrena je 2015. godine, a zatim je 2018. g. odobrena i druga kombinacija tezakaftor/ivakaftor (T/I), pod nazivom Symdeko® u SAD, a Symkevi® u EU (14, 30, 36).

Obje su kombinacije spoj korektora (lumakaftora ili tezakaftora) i potencijatora (ivakaftora). Lumakaftor i tezakaftor djeluju na stabilizaciju CFTR-proteina tijekom njegova formiranja prolaskom kroz stanicu, da bi zatim pod djelovanjem potencijatora došlo do poboljšanja funkcije CFTR kanala.

Klinički učinak kombinacije L/I pokazao je skroman, ali ipak značajan učinak na poboljšanje plućne funkcije kod homozigota za F508del (porast FEV1% p.v. za 2.6 – 4%), ali je učinak kod heterozigota s jednom varijantom F508del bio beznačajan.

Iako je princip djelovanja isti za kombinacije T/I i L/I, kombinacija T/I pokazala je nešto bolji učinak na plućnu funkciju (porast FEV1% p.v. za 4% u homozigota, odnosno 6,8% kod heterozigota) uz smanjenje plućnih egzacerbacija, manje nuspojave i bolji profil interakcije s drugim lijekovima (14, 18, 26, 35-37).

Dok je kombinacija L/I registrirana samo za F508del homozigote u dobi od 2 godine, T/I je odobren za bolesnike u dobi iznad 6 godina s dvije varijante F508del ili s jednom varijantom F508del i jednom od 150 dodatnih varijanti s rezidualnom funkcijom.

Predstavnik iduće generacije korektora, eleksakaftor, koji također djeluje na najčešću varijantu F508del, razlikuje se od lumakaftora i tezakaftora po tome što se na novi, drugačiji način i na drugome mjestu upliće u oblikovanje CFTR-bjelančevine. Uz to što djeluje kao korektor, pokazalo se da eleksakaftor ima i značajke potencijatora (14, 38).

Krajem 2019. odobrena je u SAD-u prva trojna kombinacija s ovim modifikatorom: eleksakaftor/teza-

kaftor/ivakaftor (E/T/I) pod nazivom (Trikafta®) za bolesnike iznad 12 godina, a kasnije je indikacija proširena, pa je sredinom 2021. odobrena primjena u dobi od 6 godine nadalje, a od 2023. godine u još mlađe djece, od 2 godine nadalje. Inicijalno je lijek odobren za F508del homozigote i za F508del heterozigote u kombinaciji s nizom varijanti koje su odgovorile na lijek tijekom *in vitro* ispitivanja, da bi od 2023. bio odobren za sve bolesnike s barem jednom varijantom F508del, neovisno o tome koja je druga patološka varijanta. To praktički znači da oko 80% svih osoba s CF-om imaju genotip pogodan za terapiju ovim lijekom.

U EU je 2021. godine navedena trojna kombinacija, E/T/I, registrirana pod nazivom Kaftrio® za bolesnike u dobi iznad 12 godina, te krajem 2022. za bolesnike od 6 godina nadalje (39).

Istraživanja su potvrdila veću djelotvornost trojne kombinacije modulatora (E/T/I) od prethodnih odobrenih pojedinačnih ili dvojnih kombinacija modulatora. Učinkovitost se vidi u poboljšanoj plućnoj funkciji (porast FEV1% p.v. od 10 do >14%) (33), boljem indeksu plućnog klirensa, manjim brojem plućnih egzacerbacija i padom koncentracije klorida u znoju (za cca 41,5 mmol/L). Također je u bolesnika uočeno poboljšanje indeksa tjelesne mase i kvalitete života. Uloga u dijabetesu povezanom s cističnom fibrozom (CFRD) zasad još nije jasna.

Pokazalo se da lijek ima povoljan sigurnosni profil s blagim do umjerenim nuspojavama. Od nuspojava najčešće se opisuju kašalj, infekcija gornjih dišnih putova poput obične prehlade, gripe (influenca), pojačane produkcije sputuma, upale sinusa te kongestije ili sekrecije nosa. Opisane se glavobolja, porast krvnog tlaka, bolovi u želucu i trbuhu, proljev, osip, povećanje jetrenih enzima (3 puta iznad normale za dob kod 10,6% bolesnika), kreatin fosfokinaze i bilirubina u krvi, te, rijetko, oštećenje očne leće u dječjoj dobi (zamućenje leće koje ne utječe na vid) (14, 39).

U pokušaju predviđanja utjecaja trojne modulacijske terapije (E/T/I) grupa autora iz Kanade (40) osmislila je mikrosimulacijski model i s pomoću njega analizirala podatke iz registra kanadskih bolesnika. Model se temelji na kvantificiranju potencijalnog utjecaja trojne terapije CFTR modulatora te na analizi razlika u ishodima liječenja u raznim scenarijima liječenja, od bazičnog liječenja CF-a bez terapije modulatorima do ishoda po uvođenju, ranom ili kasnom, terapije CFTR modulatorima. Simulirana je distribucija težine bolesti, potreba za transplantacijom, učestalost egzacerbacija, te srednja dob preživljavanja. Bez obzira na neka ograničenja i nedostatke (među ostalim i podršku farmaceutske industrije) tom se simulacijskom analizom uspjelo pokazati da se uvođenjem trojne modulacijske terapije povećava broj blažih, a smanjuje broj težih oblika bolesti i potrebe

za transplantacijom u odnosu na bolesnike bez terapije modulatorima. Također, učestalost egzacerbacija je manja po uvođenju trojne terapije u odnosu na dinamiku pogoršanja kod bolesnika bez modulatora. Autori su usporedili i učinke CFTR modulatora ovisno o dobi kad je počelo liječenje. Pokazalo se da „kasnije“ uvođenje terapije, tj. dvije godine kasnije u odnosu na „rano“ uvođenje, također ima pozitivan učinak na tijek bolesti, ali s kasnijim početkom i nešto slabijim učinkom na smanjenje plućnih pogoršanja. Kod „kasnijeg“ uvođenja također su zapaženi korisni učinci: manja zastupljenost težih oblika bolesti, manja potreba za transplantacijom i produljenje srednje dobi preživljavanja, no svi navedeni učinci izraženi su u manjem stupnju nego kod ranog uvođenja terapije.

Nažalost, od trenutno dostupnih učinkovitih CFTR modulatora nemaju svi bolesnici s CF-om koristi, bilo stoga što je njihova varijanta CFTR-a rijetka ili im terapija jednostavno nije dostupna (1). Trenutno više farmaceutskih tvrtki istražuje nove moguće CFTR modulatore koji su u različitim fazama pretkliničkog i kliničkog ispitivanja, što pruža nadu za daljnje poboljšanje učinkovitosti i sigurnosti terapije. Postoji i europski projekt pod nazivom Human Individualized Treatment for CF (HIT-CF) koji je u tijeku u 16 različitih zemalja, a cilj mu je dobiti modulatore za bolesnike s posebno rijetkim mutacijama (1, 11, 41).

Konačno, valja napomenuti da je terapija CFTR modulatorima danas povezana i sa značajnim materijalnim troškovima, što ograničava dostupnost liječenja svim bolesnicima koji ispunjavaju medicinske uvjete, pa tako diljem svijeta postoji značajna nejednakost u pristupu tim lijekovima. Izgledno je da će u budućnosti sve veći broj modulatora biti prisutan na tržištu, pa će i CF zajednica morati pronaći načina kako da ti lijekovi postanu dostupniji bolesnicima, posebno onima s rijetkim varijantama CFTR-gena.

### Primjena CFTR modulatora u Hrvatskoj

U Hrvatskoj je liječenje sa CFTR modulatorima, usprkos mnogim preprekama, odobrio Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO) u listopadu 2021. godine, uz određena ograničenja.

Primjena dvojne kombinacije L/I (Orikambi® granule i tablete) odobrena je u bolesnika iznad 2 godine starosti s dvije varijante F508del. Trojna kombinacija E/T/I (Kaftrio®+Kalydeco® tablete) odobrena je za bolesnike iznad 12 godina koji su homozigoti za F508del varijantu ili s jednom F508del i jednom dugom varijantom minimalne funkcije.

U ožujku 2023. indikacije su proširene za kombinaciju E/T/I (Kaftrio®+Kalydeco®) na bolesnike koji imaju dvije varijante F508del ili uz jednu varijantu F508del nose bilo koju drugu patogenu varijantu, a dobna granica je spuštena na 6 godina.

U Hrvatskoj se liječe 152 osobe s cističnom fibrozom (neobjavljeni podaci iz Baze bolesnika s CF-om liječenih u RH). Kandidati za terapiju nisu bolesnici nakon transplantacije pluća (njih 8), djeca mlađa od 2 godine (4 bolesnika) i 10 bolesnika s nepovoljnom genetikom. Stoga je od ukupnog broja bolesnika njih 130 inicijalno zadovoljavalo kriterije za primjenu odobrenih CFTR modulatora, a do danas se taj broj donekle povećao zahvaljujući proširenju indikacije početkom ožujka ove godine i odrastanju dijela malih bolesnika.

Provedba terapije u Hrvatskoj dogovorena je na nacionalnoj razini s HZZO-om uz centralizirano uključivanje i uz redoviti periodični nadzor bolesnika u Centru za cističnu fibrozu djece i odraslih KBC-a Zagreb. Od odobrenja terapije CFTR modulatorima u Hrvatskoj, 15.10.2021. godine, pa do kraja 2022. ovaj je oblik liječenja ponuđen gotovo svim bolesnicima koji su ispunjavali kriterije, a uveden je u 45 odraslih bolesnika i 44 djece. Naime, 20% kandidata (23 djece i 3 odrasla bolesnika) nije prihvatilo ovo liječenje, a razlozi su različiti: neki su bolesnici odgodili početak terapije dok ne vide iskustva drugih bolesnika, neki roditelji s djecom koja su mogla primiti L/I terapiju, odučili su pričekati dob za trojnu terapiju, neki se nisu željeli obvezati za redovne kontrolne preglede, neki ne žele početi s liječenjem dok su u dobrom kliničkom stanju, a dio bolesnika kontrolira se u Hrvatskoj, no nisu naši osiguranici.

Terapija modulatorima provodi se po protokolu koji sadrži obvezne postupke praćenja u određenim razmacima i za svakog bolesnika postoje individualne tablice praćenja.

Lijekovi se uzimaju svakodnevno, u dvije doze, uz obrok bogat mastima (20 g). Bolesnici i njihovi liječnici imaju obvezu javljanja neželjenih događaja, kliničkih i terapijskih promjena (npr. uvođenja antibiotika). Da bi se bolesnicama olakšalo, omogućeno im je i praćenje na daljinu uz mjerenje kućne spirometrije, kontakt telefonom i elektroničkom poštom. Moguć je, pa i obvezan, kontakt u hitnim slučajevima s Centrom za CF tijekom 24h/7dana u tjednu.

Za procjenu učinkovitosti terapije upotrebljavaju se objektivni parametri. Obvezno se prati i o tome periodički izvješćuje HZZO, respiratorni status odnosno plućna funkcija (FEV1% p.v.) za osobe u dobi od 6 godina nadalje, učestalost plućnih pogoršanja, broj hospitalizacija i potrošnja antibiotika zbog plućnih pogoršanja, potom stanje uhranjenosti odnosno ITM i promjena koncentracije klorida u znoju. Prate se i drugi laboratorijski parametri – osobito pokazatelji jetrene funkcije i pankreasni status (fekalna elastaza-1), te kolonizacija dišnog puta karakterističnim patogenima. U djece su obvezni oftalmološki pregledi. Drugi su dostupni testovi bioelektrična impedancijska analiza za procjenu sastava tijela, procjena fizičke izdržljivosti

i aerobnog kapaciteta (6-minutni test hoda, spiroergometrija). Ne manje važna jest subjektivna procjena bolesnika i obitelji, odnosno kvaliteta života i svakodnevnog funkcioniranja. Indeks plućnog klirensa, što je jedna od metoda praćenja ishoda terapije u svijetu, kod nas nije dostupna.

## Rezultati praćenja i ishoda po uvođenju CFTR modulatora

### Pedijatrijski bolesnici

Do kraja 2022. godine u pedijatrijskom dijelu Centra za cističnu fibrozu djece i odraslih KBC-a Zagreb u 44 je bolesnika započeto liječenje CFTR modulatorima. Orkambi® je primijenjen u 17 djece, a (Kaftrio®+Kalydeco®) u 27 djece. Jedan je bolesnik u međuvremenu postao punoljetan te je najesen 2022. prešao u adultnu skrb u sklopu našeg CF centra. Prikazujemo analizu podataka o tim pacijentima (42) i uspoređujemo s neobjavljenim podatcima o istim pacijentima iz godine prije primjene modulatora.

Nešto je veći udio ženskog spola (25 djevojčica ili 56%, prema 44%, tj. 19 dječaka). Raspon dobi je od 3 do 11 godina za bolesnike liječene Orkambijem® (medijan: 5 godina), a od 12 do 18 godina za bolesnike liječene s Kaftrio®+Kalydeco® (medijan: 15 godina).

Svi su bolesnici koji su primili Orkambi® homozigoti F508del, a u skupini djece liječene trojnom terapijom 13 su homozigoti F508del, a 14 su heterozigoti koji su F508del imaju jednu dugu mutaciju, a u dva je bolesnika identificiran kompleksni alel. Prisutne su sljedeće varijante: dele2,3 i Ser466 kod tri bolesnika, Arg1070Gln i Y1092X kod dva bolesnika, te G551D, R1066C, W401X, R1162X, S466X:R1070Q, 457TAT>G, 621+1G>T kod po jednog bolesnika.

Terapiju su bolesnici uglavnom dobro podnosili; gotovo polovica bolesnika (20/44) nije imala nikakve neželjene događaje ili nuspojave. Najozbiljnija nuspojava registrirana je u trogodišnjeg bolesnika u vidu opetovano značajno povišenih koncentracija aminotransferaza usprkos pauzama i korekcijama doze modulatora, te je obustavljena terapija Orkambijem®. Ovo je poznata komplikacija terapije lijekom L/I, i češća je što je dob mlađa. Ostale uočene nuspojave bile su blage i prolazne, bez dodatnih terapijskih intervencija. Najčešća nuspojava bila je pojačan kašalj i iskašljavanje u prvim danima ili tjednima terapije, kod gotovo polovice ispitanika (19/44). U dva je ispitanika početni kašalj praćen sipnjom, a kod jednog oskudnom hemoptoom. U dvoje djece javio se osip nakon mjesec dana terapije koji je spontano regredirao tijekom desetak dana. Ostale su nuspojave bile samo u početku terapije i kratkotrajne: umor u 4 djece, bol u trbuhu (2/44), glavobolja (2/44), vrtoglavica (2/44), inapetencija (1/44), žgaravica (1/44), hunjavica (4/44), te promjena raspoloženja i impulzivno ponašanje (2/44).

Za procjenu ishoda liječenja izdvajamo podskupinu od 35 djece kod kojih je uvedena terapija CFTR modulatorima do kraja 2022. g., a terapiju su primali najmanje 6 mj. (26 na terapiji E/T/I i 9 na terapiji L/I). Dobni raspon ovih ispitanika je od 4 do 18 godina, s medijanom od 14 godina.

Utjecaj terapije na plućnu funkciju procijenjen je prema promjeni u spirometrijskom nalazu. Medijan FEV1% p.v. na početku terapije iznosio je 69,5%, a nakon 6 mj. narastao je na 84,5%. Nakon 6 mj. liječenja evidentiran je prosječni porast FEV1 u litrama od 0,5 l, odnosno apsolutni prosječni porast FEV1% p.v. za 13,4%. Porast je bio veći u skupini liječenoj kombinacijom Kafrio® + Kalydeco® u odnosu na Orkambi® (17,3% vs. 0,8%). Najveći porast FEV1% p.v. iznosio je čak 55% u mladića koji je iz kategorije značajno narušene plućne funkcije dosegao FEV1% p.v. u rasponu normalnih vrijednosti. Kod malog broja bolesnika (3/26 na trojnoj terapiji i 3 od 8 djece koji izvode spirometriju na dvojnoj terapiji) zabilježen je pad plućne funkcije – prosječno za 7% FEV1% p.v.

Nakon pojačanog kašlja i iskašljavanja u prvim danima ili tjednima terapije, većina ispitanika stvara puno manje sekreta, pa čak i ne može producirati sputum. Stoga je praćenje bakteriologije dišnog puta otežano, jer više od polovice ispitanike ne može dati uzorak iskašljaja, pa se umjesto toga analizirao bris ždrijela. Kronična ili intermitentna kolonizacija bakterijom sa *Staphylococcus aureus* bila je prisutna u 30/35 ispitanika prije terapije i u većine je izolat potvrđen barem u jednom uzorku tijekom praćenja, a u jednog se bolesnika pojavio meticilin rezistentni soj. Kolonizacija bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* bila je prisutna u 18/35 bolesnika prije terapije CFTR modulatorima, no smanjila se uz primjenu CFTR modulatora: potvrđena je u 8 ispitanika barem u jednom uzroku tijekom terapije. Pojavnost kolonizacije bakterijom *Stenotrophomonas maltophilia* nije se promijenila (4/35 prije i 5/35 tijekom terapije CFTR modulatorima). Prekratko je vrijeme praćenja da se sudi o eventualnoj eradikaciji bakterija, no u 4/35 ispitanika u uzorcima nije izolirana karakteristična patogena flora.

U promatranom 6-mjesečnom intervalu od početka terapije evidentiran je i značajan pomak u nutritivnom statusu, procijenjen prema z-vrijednosti za ITM. Prije terapije je 9/35 bolesnika bilo poželjno uhranjeno (tj. ITM z-vrijednost >0), a nakon 6 mj. terapije je udio primjereno uhranjenih narastao na 14/35, uz napomenu da je dvoje djece bilo na granici prekomjernog ITM-a. Prije terapije je u ispitivanoj skupini medijan z -ITM bio -0,73 (raspon: -2,91 do +1,65), a nakon 6 mj. terapije CFTR modulatorima medijan z -ITM iznosi -0,33 (raspon: -3,99 do 1,96), što predstavlja apsolutni porast ITM-a za 0,32 SD. I ovdje je zabilježen bolji učinak trojne kombinacije (E/T/I) nego dvojne terapije

(L/I); štoviše, u podskupini djece koja su primala Orkambi® (9/35) uočen je nepovoljan trend; tj. pad ITM-a za oko 0,2 SD.

Bolesnici često navode bolje opće stanje, izdržljivost i kondiciju, što se može objektivizirati 6-minutnim testom hoda i usporedbom duljine hodne pruge prije i tijekom terapije. Prosječna duljina hodne pruge prije terapije u ispitivanoj skupini iznosi 544 m, a nakon 6 mj. iznosi 593 m, što je porast od 9,01%, pri čemu djeca na dvojnoj terapiji (L/I) praktički nisu ostvarila nikakav napredak, ali su djeca liječena trojnom terapijom (E/T/I) produljila hodnu prugu prosječno za 13,13%.

Analizirane su i koncentracije klorida u znoju prije i tijekom terapije. Prosječna koncentracija klorida u znoju prije terapije bila je 113 mmol/L, a svega je jedan ispitanik imao intermedijarne vrijednosti. Nakon 6 mjeseci 19 ispitanika ima i dalje povišenu koncentraciju, 9 ispitanika ima intermedijarne koncentracije, a 7 ispitanika ima koncentracija klorida u znoju <30 mmol/L, što su normalne vrijednosti. Prosječna je koncentracija klorida u znoju pala za 41,33% (u apsolutnim vrijednostima - 46,9 mmol/L), pri čemu je opet učinak E/T/I lijekova povezan sa značajnijim padom koncentracije nego L/I terapija.

Podskupina od 16 bolesnika (13 na E/T/I, 3 na L/I) procijenjena je i nakon 12 mj. terapije. Spirometrijski parametri pokazuju daljnji trend blagog porasta u odnosu na mjerenja prije početka terapije CFTR modulatorima. U ovoj je podskupni prosječni FEV1% p.v. nakon 6 mj. bio za 11,25% veći, a nakon 12 mj. za 12,75% (dodatni porast od 1,50% u drugih 6 mjeseci terapije).

Jednogodišnje praćenje omogućilo je procjenu učinka CFTR modulatora na godišnju pojavnost plućnih egzacerbacija. U godini prije terapije samo 1/16 bolesnika nije imao nijednu egzacerbaciju, a tijekom liječenja značajno više, tj. polovica bolesnika (8/16) nije imala plućno pogoršanje. Ukupni broj egzacerbacija u analiziranoj podskupini smanjio se sa 40 u godini prije terapije na 14 u godini uz CFTR modulare. Sukladno tome, bilo je bitno manje hospitalizacija (11 u godini prije terapije vs. 3 u godini tijekom liječenja modulatorima), a značajno je smanjena i potrošnja antibiotika, kako parenteralnih, tako i peroralnih.

Usprkos jasnom kliničkom poboljšanju i smanjenju respiratornih simptoma, ispitanici su ostali adherentni u primjeni kronične simptomatske plućne terapije (inhalacije mukolitika i antibiotika).

Sukladno literaturnim podacima, i ovi rezultati upućuju na bolju učinkovitost terapija E/T/I u odnosu na terapiju s L/I, osobito što se tiče kontrole plućne bolesti. Međutim, rezultati naših bolesnika potvrđuju da je odgovor na terapiju nepredvidiv, tj. različit čak i u bolesnika s istim genotipom i približno istom pluć-

nom funkcijom. Valja istaknuti da je u svih pedijatrijskih bolesnika uočen boljitak zdravstvenog stanja, barem u jednom segmentu bolesti (nutritivnom ili plućnom), a beziznimno u osobnoj procjeni kvalitete života.

### Odrasli bolesnici

Prikazujemo rezultate za 44 odrasla bolesnika kod kojih je u adultnom dijelu Centra za cističnu fibrozu djece i odraslih KBC-a Zagreb započeto liječenje trojnom kombinacijom modulatora E/T/I (Kaftrio®+Kalydeco®) do kraja 2022. g., a koji su terapiju primali najmanje 6 mjeseci (43).

Razdioba po spolu je praktički ista kao kod djece. Od 44 bolesnika, njih 24 (55%) su žene, a 20 (45%) su muškarci. Raspon dobi bio je 18 – 38 godina, a srednja je dob bila 25,7 godina.

Većina bolesnika (34/44 ili 37%) su homozigoti za F508del, a 10/44 su heterozigoti te uz F508del imaju i jednu dugu mutaciju: G542X;9T kod tri bolesnika, 1898+1G>A i Glu585 kod dva bolesnika te G21+1G>T; N1303K; Y1092X kod po jednog bolesnika.

Terapiju su bolesnici uglavnom dobro podnosili: nuspojave nisu registrirane kod četvrtine bolesnika (11/44), dok su kod ostalih 33 bolesnika (75%) zapažene blaže nuspojave po uvođenju terapije. Najčešće je to bio pojačan kašalj u 11/44 bolesnika (43,18%), zatim glavobolja i povišenje jetrenih enzima u 8/44 bolesnika (18,18%), akne u 7/44 bolesnika (15,91%), sindrom distalne crijevne opstrukcije u 3 bolesnika (6,82%), u troje su bolesnika (6,82%) uočene psihičke smetnje (anksioznost, promjene raspoloženja, poremećaj apetita), a u jednog osip (2,27%).

Utjecaj terapije na plućnu funkciju procijenjen je prema promjeni u srednjim vrijednostima forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) i forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV1) te vršnog ekspiratornog protoka (PEF). Vrijednosti svih triju parametara plućne funkcije porasle su nakon minimalno 6 mjeseci uzimanja trojne terapije. Vrijednost FVC (l) porasla je za 23,38% (FVC% p.v. za 25,29%), vrijednosti FEV1(l/s) za 32,14% (FEV1% p.v. za 33,78%), te vrijednost PEF (l/s) porasla je za 34,55% (PEF% p.v. za 33,81%).

Za istaknuti je opažanje da je povećanje FEV1 bilo podjednako izraženo u skupinama bolesnika s teže i manje narušenom plućnom funkcijom, odnosno kod bolesnika s  $FEV1 \leq 40\%$  p.v. te  $FEV1 > 40\%$  p.v.

Praćenje plućnih egzacerbacija bolesti pokazalo je značajno smanjenje u odnosu na period prije terapije. Tako se u periodu prije uvođenja trojne terapije broj egzacerbacija kretao od jedne (kod svih bolesnika) do pet kod 7/44 (16%) bolesnika. Po uvedenoj trojnoj terapiji čak 35/44 bolesnika (79,5%) nije uopće imalo egzacerbacija, dok su ostali imali najviše do tri pogoršanja.

Broj hospitalizacija također se smanjio. Prije trojne terapije 20/44 bolesnika je zahtijevalo bolničko liječe-

nje plućnih pogoršanja, a broj hospitalizacija bio je 1 – 5 puta po bolesniku. U periodu liječenja CFTR modulatorima, od 44 bolesnika samo su dva bolesnika hospitalizirana u jednom navratu.

Manji broj plućnih pogoršanja i hospitalizacija prati i manja potrošnja antibiotika nakon uvođenja terapije CFTR modulatorima. Broj bolesnika koji nisu uzimali antibiotik porastao je s jednog prije terapije na 32 bolesnika, tj. povećao se za 70%, te je prosječna primjena antibiotika sa 2,61 smanjena na 0,34 antibiotika po bolesniku.

Kolonizacija dišnog puta bakterijama *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus* također se smanjila u bolesnika koji su CFTR modulatoru primali najmanje 6 mjeseci. Postotak bolesnika s pozitivnim nalazom *Pseudomonas aeruginosa* smanjio se sa 84% na 27%, a za *Staphylococcus aureus* je zabilježeno smanjenje sa 88% na 31%, što je za oboje značajno smanjenje. Registrirana je i smanjena prisutnost izolacija MRSA (meticilin rezistentan *Staphylococcus aureus*) s 4% na 0, te *Stenotrophomonas maltophilia* sa 13% na 2%. Ova opažanja raduju, no vrijeme praćenja je prekratko da bi se zaključilo o eradikaciji bakterija, pogotovo što velik dio bolesnika ne uspijeva više iskašljati iz donjeg dišnog puta uzorak za analizu.

Praćenje uhranjenosti prema ITM-u pokazalo je značajan porast, u prosjeku za 13% nakon uvođenja E/T/I, odnosno sa  $20,94 \pm 2,62$  na  $23,71 \pm 6,74$  kg/m<sup>2</sup>. U analizi sastava tijela bioelektričnom je impedancijom utvrđeno da porast postotka masti od 11,8% prati i porast postotka nemasne tjelesne mase od 5,6% i skeletne mišićne mase za 14%, odnosno da je udio sarkopenije manji nego prije terapije CFTR modulatorima.

Provođenje kronične simptomatske plućne terapije, odnosno inhalacija rhdNaze, hipertone otopine soli te inhalacijskih antibiotika nije se značajnije promijenilo prije i nakon uvođenja trojne terapije (97,3/93,2%, 88,6/75%, 52,3/54,5%).

Prema iskazima bolesnika koji primaju terapiju CFTR modulatorima, kvaliteta njihova života postala je neusporedivo bolja u odnosu na razdoblje prije terapije modulatorima. Navode da se općenito osjećaju poletnije, da imaju više snage te da imaju manje simptoma bolesti. Zanimljivo je i opažanje o većoj učestalosti trudnoća – prije uvođenja terapije svega su dvije bolesnice ostvarile 3 trudnoće koje su uspješno iznesene, iako uz određena pogoršanja majčinih bolesti. Po uvođenju terapije spontano je zanjelo još 7 žena, do sada se rodilo 4 zdrave djece, a sve su trudnoće protekle bez pogoršanja osnovne bolesti.

### Zaključak

Uvođenje CFTR modulatora u liječenju bolesnika s CF-om bitan je pomak nabolje, bez obzira na varijabilnosti u odgovoru na terapiju kod izvjesnog broja bole-



snika. Pozitivan pomak očituje se u poboljšanju plućne funkcije, smanjenom broju plućnih pogoršanja i hospitalizacija. Također je smanjena potrošnja antibiotika, a u perspektivi je moguća i modifikacija bazične terapije ovisno od bolesnika do bolesnika. Osim na respiratornom sistemu, pomaci su uočljivi kako u poboljšanju uhranjenosti, tako i u smanjenju simptomatologije sa strane probavnog sustava, poboljšanju mišićne snage, a moguć je utjecaj i na komorbiditete, poput šećerne bolesti ili steatoze jetre. Ono što je posebno važno jest da se kvaliteta života bolesnika iz temelja promijenila nabolje.

Rezultati praćenja terapije CFTR modulatorima u Centru za cističnu fibrozu djece i odraslih KBC-a Zagreb, iako na relativnom malom broju bolesnika, pokazuju da su komparabilni s rezultatima i opažanjima u drugim zemljama u kojima se primjenjuju. U analizi ishoda bolesnika od posebne je važnosti što postoji baza bolesnika liječenih u Hrvatskoj (registar bolesnika). Kao i u drugim zemljama, registar omogućuje konzistentno praćenje terapije, odnosno prepoznavanje i kvantificiranje rezultata liječenja i nuspojave, te usporedbu stanja bolesnika kroz dulje vrijeme, uključujući i eru prije CFTR modulatora. Nadalje, takvim sustavnim praćenjem mogu se lakše uočiti potencijalno neželjeni učinci, koji trebaju pobuditi oprez i dodatno praćenje, te u konačnici donijeti dobre ili loše spoznaje u intrigantnom, još nedovoljno istraženom terapijskom području medicine.

Veseli, naravno, da je liječenje CFTR modulatorima bolesnicima donijelo značajne promjene nabolje, no ostaje mnogo toga da se procijeni, npr. koliko rano, tj. kada je optimalno započeti terapiju i kako procjenjivati stanje pri uvođenju terapije u bolesnika koji još nemaju simptome bolesti, koji su dugoročni učinci tih lijekova i nuspojave, odnosno postoji li vremensko ograničenje za primjenu ove terapije, te kako i kada modificirati postojeću bazičnu terapiju uz primjenu modulatora. Također, treba u budućnosti računati i na uvođenje novih lijekova i njihovih kombinacija.

Navedene nepoznanice i okolnosti, uključujući i visoku cijenu terapije, od posebne su važnosti ne samo za bolesnike nego i za liječnike, kao i za sistem zdravstvenog osiguranja svake zemlje. Sve to upućuju na važnost, ali i nužnost, kontinuiranog i kontroliranog provođenja terapije te daljnje centralizirano praćenje bolesnika.

## LITERATURA

1. Southern KW, Castellani C, Lammertyn E, Smyth A, VanDevanter D, van Koningsbruggen-Rietschel S i sur. Standards of care for CFTR variant-specific therapy (including modulators) for people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2023;22:17–30.
2. Elborn, J.S. Cystic fibrosis. *Lancet* 2016;388:2519–2531.
3. Zolin A, Orenti A, Jung A, van Rens J, Prasad V, Naerlich L i sur. ECFSPR Annual Report 2021 [Internet]. 2023. [pristupljeno 14. 6.2023.]; Dostupno na [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report\\_2021\\_09Jun2023.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report_2021_09Jun2023.pdf)
4. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N i sur. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr* 2017;181S:S4–S15.e1. [pristupljeno 14. 6.2023.]; Dostupno na <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.064>
5. Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. *Am J Dis Child* 1938;56:344–399.
6. Solomon GM, Marshall SG, Ramsey BW, Rowe SM. Breakthrough Therapies: Cystic Fibrosis Potentiators and Correctors. *Pediatric Pulmonology* 2015;50:S3–S13.
7. Ward CL, Omura S, Kopito RR. Degradation of CFTR by the ubiquitin-proteasome pathway. *Cell* 1995;83:121–127.
8. Vallières E, Elborn JS. Cystic fibrosis gene mutations: evaluation and assessment of disease severity. *Advances in Genomics and Genetics* 2014;4:161–172.
9. Leniček Krleža J, Aralica M, Tješić-Drinković D, Crneković K, Culej J, Fressl J i sur. National Guidelines for the Performance of the Sweat Test in Diagnosis of Cystic Fibrosis on behalf of the Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine and the Cystic Fibrosis Centre – Paediatrics and adults, University Hospital Centre Zagreb. *Biochemia Medica*. 2022;32(1):8–23.
10. CFTR2 *Clinical and Functional Translation of CFTR – baza na internetu*. [pristupljeno 5.5.2023.]. Dostupno na: [https://cftr2.org/mutations\\_history](https://cftr2.org/mutations_history)
11. Bierlaagh MC, Muilwijk D, Beekman J M, van der Ent CK. A new era for people with cystic fibrosis *EJPE* 2021;180:2731–2739.
12. De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med* 2016;4:662–674.
13. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr Int J Paediatr* 2020;109(5):893–899.
14. Bergeron C, Cantin AM. New Therapies to Correct the Cystic Fibrosis Basic Defect. *Int J Mol Sci* 2021;22, 6193. Dostupno na: <https://doi.org/10.3390/ijms22126193>
15. Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, Drevinek P, Foweraker J, Havermans T i sur. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. *J Cyst Fibros* 2014;14:S3–S22.
16. 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.
17. Tješić-Drinković Du, Kelečić J, Vukić Dugac A, Tješić-Drinković Do. Strukturirana briga 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.
18. Girón Moreno RM, García-Clemente M, Diab-Cáceres L, Martínez-Vergara A, Martínez-García MA, Gómez-Punter RM. Treatment of Pulmonary Disease of Cystic Fibrosis: A Comprehensive Review. *Antibiotics* 2021;10:486–527.
19. 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 (4922):1073–1080.
20. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Deam M i sur. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989;245:1059–1065.

21. Alton EW, Boyd AC, Davies JC, Gill DR, Griesenbach U, Harrison PT i sur. Genetic medicines for CF: Hype versus reality. *Pediatric Pulmonology*. 2016;51(S44):S5-S17.
22. Chen KG, Mallon BS, Park K, Robey PG, McKay RDG, Gottesman MM i sur. Pluripotent stem cell platforms for drug discovery. *Trends Mol. Med*. 2018;24:805–820.
23. Berkers G, van Mourik P, Vonk AM, Kruisselbrink E, Dekkers J F, de Winter-de Groot KM i sur. Rectal organoids enable personalized treatment of cystic fibrosis. *Cell Rep* 2019;26:1701–1708.
24. Merket S, Schubert M, Olmer R, Engles L, Radetzki S, Veltman M i sur. High-throughput screening for modulators of CFTR activity based on genetically engineered cystic fibrosis disease-specific iPSCs. *Stem Cell Rep* 2019;12:1389–1403.
25. Lammertyn E, De Keyser H, Dunlevy F, Bierlaagh MC, van der Heijden E, van der Ent CK. HIT-CF: hope for CF patients with rare mutations through organoid-based personalised medicine. *Proj Repos J* 2020;7:148-151.
26. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine. *Front Pharmacol* 2020;10:1662.
27. FDA Approves Kalydeco (ivacaftor), the first medicine to treat the underlying cause of cystic fibrosis Vertex Pharmaceuticals [Internet]. 2012. Dostupno na: <https://investors.vrtx.com/news-releases/news-release-details/fda-approves-kalydeco-tm-ivacaftor-first-medicine-treat>
28. Rowe SM, Heltshe SL, Gonska T, Donaldson SH, Borowitz D, Gelfond D i sur. Clinical mechanism of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator ivacaftor in G551D-mediated cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190(2):175–84.
29. McKone EF, Borowitz D, Drevinek P, Griese M, Konstan MW, Wainwright C i sur. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3 open-label extension study (PER-SIST). *Lancet Respir Med* 2014;2(11):902–10.
30. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine. *Front Pharmacol* 2020;10:1662.
31. Rosenfeld M, Cunningham S, Harris WT, Lapey A, Regelman WE, Sawicki, GS i sur. An open-label extension study of ivacaftor in children with CF and a CFTR gating mutation initiating treatment at age 2-5 years (KLIMB). *J. Cyst Fibros* 2019;18(6):838–843. Dostupno na: <https://doi: 10.1016/j.jcf.2019.03.009>
32. Aoyama BC, Mogayzel PJ. Ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis in children under six years of age. *Expert Rev Respir Med* 2020;14(6):547-557. Epub 2020 Mar 17. PMID: 3215 4747. Dostupno na: <https://doi: 10.1080/17476348.2020.1741352>.
33. Van Goor F, Hadida S, Gootenhuis PD, Burton B, Stack JH, Straley KS i sur. Correction of the F508del-CFTR protein processing defect in vitro by investigational drug VX-809. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108 (46):18843-18848. Dostupno na: <https://doi.org/10.1073/pnas.1105787108>
34. Clancy JP, Rowe SW, Accurso FJ, Aitken ML, Amin RS i sur. Results of a phase IIa study of VX-809, an investigational CFTR corrector compound, in subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Thorax* 2012; 67(1):12–18. Dostupno na: <https://doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-200393>
35. 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;20142 (7); 527–538.
36. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C i sur. Tezacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. *N Eng J Med* 2017;377(21);2013–2023.
37. 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;379:1612–1620.
38. Laselva O, Bartlett C, Gunawardena TNA, Ouyang H, Eckford PDW, Moraes TM i sur. Rescue of multiple class II CFTR mutations by elexacaftor+ tezacaftor+ivacaftor mediated in part by the dual activities of Elexacaftor as both corrector and potentiator. *Eur Respir J* 2020;2002774. Dostupno na: <https://oi.org/10.1183/13993003.02774-2020>
39. Kapouni N, Moustaki M, Douros K, Loukou I. Efficacy and Safety of Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *Children* 2023;10:554.
40. Stanojevic S, Vukovojac K, Sykes J, Felix Ratjen F, Tullis E, Stephenson AL. Projecting the impact of delayed access to elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor for people with Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros* 2021;20:243–249.
41. Lammertyn E, De Keyser H, Dunlevy F, Bierlaagh MC, van der Heijden E, van der Ent CK. HIT-CF: hope for CF patients with rare mutations through organoid-based personalised medicine. *Proj Repos J* 2020;7:148–151.
42. Hrvoić L. Šest-minutni test hoda u djece s cističnom fibrozom prije i tijekom liječenja modulatorima transmembranskog regulatora provodljivosti za cističnu fibrozu [diplomski rad]. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2023. str. 44
43. Josić L. Cistična fibroza u eri CFTR modulatora. [diplomski rad]. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2023. str. 36