

# Cistična fibroza: pomak prema uzročnom liječenju?

## *Cystic Fibrosis: a Shift Toward Causative Treatment?*

**SRĐAN BANAC**

Klinika za pedijatriju KBC-a Rijeka

**SAŽETAK** \_\_\_\_ Cistična fibroza (CF) najčešća je nasljedna smrtonosna bolest u ljudi bijele rase. Uzrokovana je odsutnošću ili poremećajem funkcije multifunkcionalnog proteina CFTR-a (engl. *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*). Do sada je otkriveno više od 1000 mutacija CFTR-gena podijeljenih u šest klasa. Terapijski pristup u CF-u temelji se na liječenju komplikacija i simptoma, a ne na liječenju uzroka bolesti. Međutim, istražuje se više oralno aktivnih supstancija – modifikatora CFTR-a – koje modificiraju funkciju CFTR-proteina. Time se pokušava korigirati podliježući genski defekt koji uzrokuje CF. S obzirom na to da terapijski učinak modifikatora CFTR-a ovisi o individualnom defektu proteina, za odabir prikladnih bolesnika nužno je poznavanje genotipa na oba alela CFTR-gena. Trenutačno je samo nekoliko modifikatora CFTR-a završilo treću fazu kliničkih ispitivanja i registrirano je za upotrebu. Nažalost, njihova je klinička učinkovitost skromna. Zbog izrazito nepovoljnog omjera troška i koristi kombinacija lumakaftor-ivakaftor za sada se ne može preporučiti pri liječenju bolesnika homozigota za mutaciju *F508del* CFTR-a. Potrebno je uložiti daljnje napore u razvoj učinkovitijih modifikatora CFTR-a.

**KLJUČNE RIJEČI:** cistična fibroza, modifikatori CFTR-a, liječenje

**SUMMARY** \_\_\_\_ Cystic fibrosis (CF) is the most common lethal inherited disease in the white population. It is caused by the absence or dysfunction of the multifunctional CF transmembrane conductance regulator (CFTR) protein. More than 1,000 mutations of the CFTR gene divided into six classes have been described. Current treatments for CF manage complications and symptoms, rather than the cause of the disease. However, there are several orally active compounds under development – CFTR modulators – that aim to correct the underlying gene defect that leads to CF by modifying the function of the CFTR protein. Since the therapeutic effects of CFTR modulators are based on individual protein defects, knowledge of the genotype of both alleles of the CFTR gene is necessary for appropriate patient selection. At present there are only a few CFTR modulators which have completed the third phase of clinical trials and have been approved for use. Unfortunately, their clinical effectiveness seems to be modest. At present, due to extremely unfavourable cost-benefit ratio, the lumacaftor-ivacaftor combination can not be recommended for CF patients who are homozygous for *F508del* CFTR mutation. Further efforts are needed to develop the next generation of CFTR modulators with more effective modifying potential.

**KEY WORDS:** cystic fibrosis, CFTR modulators, treatment



### Uvod

Iako pripada među rijetke bolesti, cistična fibroza (CF) najčešća je nasljedna smrtonosna bolest u ljudi bijele (indoeuropske) rase. CF je jedan od najvećih izazova s kojim se medicinska struka i znanost danas susreću. To je kompleksna multisistemska bolest koja znatno skraćuje životni vijek bolesnika. U povijesti medicine CF je poznat već stoljećima kao bolest male djece izrazito slane kože koja ne napreduju na težini i vrlo rano umiru. Usprkos tomu tek prije osam desetljeća, 1938. godine, američka patologinja Dorot-

hy Andersen uvela je u medicinsku literaturu današnji naziv bolesti opisujući fibrozirane cistične promjene na gušterači rano umrle dojenčadi koja su sva patila od malapsorpcijskog sindroma. U tim vremenima bolest je gotovo u sve djece bila fatalna već u prvoj godini života. Probavne i plućne komplikacije tada su smatrane ujedno i jedinim obilježjima kliničke prezentacije bolesti. Od tada pa do danas učinjeni su veliki pomaci u prepoznavanju, razumijevanju i liječenju CF-a tako da se prosječna dob preživljenja tih bolesnika pomakla dobrano u četvrtu dekadu života uz veliku vjerojatnost

daljnijeg porasta. Uz dvije spomenute komponente bolesti, gastrointestinalnu i respiratornu (gornji i donji dišni putovi), važne kliničke manifestacije CF-a uključuju i poremećaj rada niza drugih organa i organskih sustava uključujući hepatobilijarni trakt, endokrini i reproduktivni sustav, kosti i žlijezde znojnice. One dolaze sve više do izražaja kako bolesnici postaju sve stariji (1).

Liječenje CF-a kompleksno je i provodi se svakodnevno tijekom cijelog života neprestano stavljajući na kušnju izdržljivost i bolesnika i njegove obitelji. Multisistemska priroda ove bolesti, obilježena zahvaćenošću različitih organa i organskih sustava, iziskuje multidisciplinarni pristup u kojem sudjeluje širok tim stručnjaka medicinskih i nemedicinskih profila. Bolesnici su podvrgnuti uzimanju ne samo velikog broja lijekova i specifičnim načinima njihove primjene nego i nizu nužnih svakodnevnih intervencija, od nutricionističkih do onih obilježenih velikom potrošnjom vremena kao što su inhalacijska primjena lijekova i fizikalna terapija prsnog koša. Sve to, pak, treba uskladiti s obvezama i životnim planovima bolesnika i njegove obitelji.

Nažalost, uzrok bolesti još se ne da liječiti. Aktualni terapijski pristup temelji se samo na supstitucijskim i simptomatskim mjerama liječenja kojima se pokušavaju ublažiti posljedice glavnih komplikacija bolesti kao što su razvoj kronične supurativne infekcije i upale donjih dišnih putova te destrukcija gušterače. Poboljšanje mukocilijarnog klirensa metodama fizikalne terapije prsnog koša zajedno s inhalacijama dornaze alfa i hipertone otopine NaCl, kontinuirana protuupalna imunomodulacijska primjena azitromicina te kombinirana antimikrobna terapija, i za liječenje akutnih egzacerbacija plućne infekcije i za provođenje povremene kronične supresivne antipseudomonalne terapije, osnovni su principi liječenja plućne komponente bolesti. Bolesnici u završnom stadiju bolesti iziskuju stalnu suplementaciju kisikom i, eventualno, primjenu neke od metoda neinvazivne noćne ventilacije. U nekih od njih transplantacija pluća moguća je terapijska opcija koja je, međutim, još i sad visokorizična procedura. Za mjerama postizanja optimalnoga nutritivnog statusa bolesnika treba posegnuti što prije, odmah nakon postavljanja dijagnoze. One uključuju visokokalorijsku prehranu i nadomjesnu primjenu pankreasnih enzima i vitamina topljivih u mastima. S vremenom u bolesnika koji pate od CF-a strada i egzokrina funkcija gušterače s posljedičnim razvojem dijabetesa i potrebe za nadomjesnom primjenom inzulina. Ima još niz komplikacija i komorbiditeta od kojih pate bolesnici s CF-om čiji je glavni izvor probavni sustav.

Posljednjih se godina veliki napori ulažu u iznalaženje novih mogućnosti liječenja CF-a kojima se, uvjetno rečeno, nastoji zadrijeti u uzročno liječenje bolesti. Radi se o većem

broju aktivnih supstancija, tzv. modifikatora CFTR-a (engl. *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), koje su većinom još u ranim fazama kliničkih ispitivanja, ali i o nekoliko registriranih lijekova kojima se, u određenih bolesnika s CF-om, pokušava barem djelomično korigirati ili pojačati poremećenu funkciju CFTR-proteina uzrokovanu genskom podlogom bolesti (2).

## Genska podloga bolesti

Od trenutka otkrića CFTR-gena 1989. godine svjedoci smo velikog napretka u dijagnostici CF-a i razumijevanju njegove etiopatogeneze. CF je uzrokovan mutacijom CFTR-gena smještenog na dugom kraku 7. kromosoma i pripada u monogenske bolesti koje se nasljeđuju autosomno recesivno. Do sada je otkriveno više od 1000 patogenih mutacija CFTR-gena koje su podijeljene u šest klasa. Ovisno o klasi mutacije čitav je spektar mogućih poremećaja – od potpune nemogućnosti transkripcije i translacije CFTR-proteina do njegove sinteze, ali sa smanjenom funkcijom ili skraćenim poluživotom. Mutacije klasa I. – III. redovito imaju za posljedicu tešku kliničku ekspresiju plućne i probavne komponente bolesti, a mutacije klasa IV. – VI. obilježene su većinom blažim oblicima bolesti uz relativno očuvanu funkciju gušterače (3).

Odsutnost ili poremećena funkcija CFTR-proteina u bolesnika koji pate od CF-a definitivno su prepoznate kao etiološka podloga bolesti na staničnoj razini i njome se može tumačiti većina, ali ne i svaka organska disfunkcija u toj bolesti. CFTR-gen ima široku ekspresiju tako da je CFTR-protein multifunkcionalan, normalno smješten na apikalnim stranama epitelnih stanica. Njegova dosad najbolje istražena funkcija jest ona kao regulatora membranskih kloridnih kanala. U bolesnika s CF-om on je odgovoran za visoke koncentracije klorida u znoju (patološki nalaz znojnog testa) i za neke kliničke manifestacije kao što su elektrolitska neravnoteža i toplinska iscrpljenost bolesnika tijekom ljetnih vrućih i sparnih dana, obilježene pojačanim znojenjem. Međutim, izgleda da CFTR-protein nije samo regulator membranskih kloridnih kanala, nego sudjeluje i u regulaciji transporta iona natrija i bikarbonata, kao i nekih drugih ionskih kanala tako da je teško vjerovati da je jedan te isti poremećaj jednako odgovoran za sve kliničke manifestacije bolesti. Sve je više dokaza da je disregulacija epitelnih natrijskih kanala zapravo dominantni poremećaj odgovoran za razvoj plućne komponente bolesti (4).

Plućna problematika prisutna je kod gotovo svih bolesnika koji pate od CF-a i obilježena je progresivnim razvojem kronične respiratorne insuficijencije koja je na koncu glavni uzrok skraćenja životne dobi tih bolesnika. Iako težina plućnih manifestacija dobro korelira s nekim mutacijama

CFTR-gena, uglavnom se pokazalo da većina genotipova CFTR-a nije dobar prediktor progresije propadanja plućne funkcije. Izgleda da na konačnu kliničku manifestaciju ne samo plućnih nego i ostalih manifestacija bolesti, osim tipa mutacije CFTR-gena, utječu i određene individualne modifikacije u samome genskom lokusu CFTR-a, varijante modificirajućih gena u bilo kojem dijelu kariotipa, kao i čimbenici okoliša (5). Iako je navedeno predmet brojnih aktualnih istraživanja, davanje pouzdane individualne prognoze tijeka bolesti na temelju podliježućega genotipa CFTR-a još nije moguće.

## Modifikatori CFTR-a

Radi se o novoj grupi aktivnih supstancija u razvoju – korektora i pojačivača CFTR-a – kojima se pokušava barem dijelom modificirati podliježući genski defekt, odnosno pokrenuti i korigirati sintezu CFTR-proteina ili pojačati njegovu funkciju na molekularnoj razini. S obzirom na to da potencijalni terapijski učinak modifikatora CFTR-a ovisi o individualnom defektu funkcije CFTR-proteina, preduvjet da se uopće razmotre indikacije za ispitivanje njihove učinkovitosti jest poznavanje mutacije CFTR-gena i klase kojoj pripadaju, i to na oba bolesnikova alela. U tom se pogledu posljednjih godina ispituje veći broj supstancija, a primjer jedne od njih jest PTC124, poznatija pod nazivom ataluren. Riječ je o oralno aktivnoj molekuli koja može pomoći ribosomima premostiti problem nefiziološkoga preranog javljanja STOP-kodona u procesu translacije, što dovodi do potpune odsutnosti sinteze CFTR-proteina. To je uzročni mehanizam bolesti koji se javlja u 2 – 5% svih bolesnika s CF-om koji na jednom ili na oba svoja alela nose mutaciju CFTR-gena I. klase, najčešće mutaciju *G542X*. Iako je u ranim fazama ispitivanja bilo perspektivnih naznaka, rezultati treće faze kliničkog ispitivanja atalurena u odraslih i djece nisu dokazali njegovu kliničku dobrobit kao lijeka za CF, tako da se od daljnjih ispitivanja, prema svemu sudeći, zasad odustalo (6). Za razliku od atalurena, pojačivač CFTR-a ivakaftor registriran je u SAD-u kao lijek za CF još u siječnju 2012. Klinička ispitivanja pokazala su da primjena ivakaftora dovodi do blažeg poboljšanja plućne funkcije i određenog smanjenja respiratornih simptoma i egzacerbacija plućne komponente bolesti u bolesnika s CF-om koji na barem jednom alelu imaju samo mutaciju *G551D* CFTR-gena koja pripada u III. klasu mutacija. Kod te klase mutacija održana je sinteza CFTR-proteina koji se čak uspješno procesira u citoplazmi i doseže staničnu membranu, ali nema normalnu regulaciju tako da je fiziološki transmembranski protok kloridnih iona potpuno inhibiran. Rezultati daljnjih istraživanja, i kliničke i *in vitro* zabilježene aktivnosti ivakaftora, pokazali su da lijek u blažoj mjeri pojačava funkciju CFTR-proteina kod još

nekih mutacija CFTR-gena III. i IV. klase. Tako su prošle godine u SAD-u indikacije za primjenu ivakaftora proširene i vrijede za sveukupno 33 *gating* (engl. *gate* = vrata) mutacije CFTR-gena čiji se poremećaj funkcije CFTR-proteina očituje u poremećenoj regulaciji otvaranja i provodljivosti ionskog kanala. Sveukupni udio bolesnika s CF-om koji na barem jednom alelu imaju jednu od tih *gating*-mutacija i kao takvi čine potencijalnu ciljanu terapijsku skupinu, ne prelazi 5% (4).

Svakako najčešća patološka mutacija CFTR-gena jest ona označena kao *F508del* koja pripada u II. klasu mutacija. U općoj populaciji bolesnika s CF-om njih polovica su homozigoti, a njih 40% su heterozigoti za tu mutaciju. Mutacija *F508del* pogađa procesiranje i transport CFTR-proteina tako da se gotovo sva količina sintetiziranog proteina razgradi prije nego što uopće dosegne apikalnu stranu epitelnih stanica. Dostava CFTR-proteina na površinu stanice u određenoj mjeri može biti poboljšana primjenom korektora CFTR-a – lumakaftora. Međutim, važno je istaknuti činjenicu da, ako i dosegne površinu stanice, genski produkt mutacije *F508del*, jednako kao genski produkti mutacija III. klase, nema funkciju. Stoga je u bolesnika koji su homozigoti za mutaciju *F508del* razvijena i kao lijek registrirana kombinacija lumakaftora s ivakaftorom. Pretpostavka je da bi u tih bolesnika lumakaftor trebao omogućiti da mutirani CFTR-protein dosegne i zauzme svoju poziciju u staničnoj membrani gdje bi ivakaftor „otvorio vrata“ kanala i uspostavio željenu ionsku provodljivost. Za iste bolesnike razvijena je i kombinacija u kojoj se uz ivakaftor kao korektor CFTR-a nalazi tezakaftor (7).

## Klinička ispitivanja učinkovitosti modifikatora CFTR-a

Klinička ispitivanja primjene ivakaftora pokazala su da lijek pruža određenu dobrobit bolesnicima s CF-om koji na barem jednom alelu imaju mutaciju *G551D* CFTR-gena. U prvome provedenom multicentričnom randomiziranom kliničkom pokusu kontroliranom placebom na takvim ispitanicima ( $n = 161$ ; dob  $\geq 12$  god.) nakon nekoliko tjedana primjene ivakaftora prosječna vrijednost forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi ( $FEV_1$ ) porasla je za oko 10%. Zabilježeno poboljšanje plućne funkcije u ispitanika uglavnom je ostalo održano tijekom svih 48 tjedana koliko je pokus trajao. Isto tako, u ispitanika koji su primali ivakaftor zabilježeno je sniženje rizika od nastupa akutne egzacerbacije plućne komponente bolesti, kao što je došlo i do znatnog sniženja koncentracije klorida u znoju, čija se srednja vrijednost spustila ispod granice od 60 mmol/L, što se inače rabi kao dogovorena gornja granica za postavljanje dijagnoze CF-a (8). Poboljšanje plućne funkcije u jednakoj je mjeri zabilježeno

i u istodobno provođenome kliničkom pokusu na mlađim ispitanicima s CF-om (n = 52; dob 6 – 11 god.) koji su također na barem jednom alelu imali mutaciju *G551D* CFTR-gena (9). Ispitanici iz oba navedena klinička pokusa praćeni su u sklopu studije otvorenog tipa još 3 godine. Osim što su ispitanici na ivakaftoru poboljšali svoju tjelesnu težinu i imali nižu stopu javljanja plućnih egzacerbacija, cijelo to vrijeme prethodno zabilježen blaži prosječni porast FEV<sub>1</sub> uspijevali su zadržati na razini od otprilike 10% (10). Štoviše, postupni gubitak njihove plućne funkcije tijekom te 3 godine bio je za 50% sporiji u usporedbi s bolesnicima, homozigotima za mutaciju *F508del* CFTR-a kod kojih primjena ivakaftora nije ni indicirana (11).

Na temelju rezultata ispitivanja ivakaftora kao pojačivača funkcije kloridnih kanala provedenih *in vitro* (kulture tkiva) na stanicama s ekspresijom dodatnih 8 mutacija CFTR-gena III. klase, proveden je randomizirani dvostruko slijepi klinički pokus kontroliran placebom na ispitanicima s CF-om (n = 39; dob ≥ 6 god.) koji na barem jednom alelu imaju jednu od tih 8 *gating*-mutacija CFTR-a. Rezultati su pokazali da ivakaftor i ovim ispitanicima pruža sličnu dobrobit kao što su to pokazali klinički pokusi na ispitanicima heterozigotima za mutaciju *G551D* (12). Dodatna ispitivanja na kulturama tkiva pokazala su da ivakaftor donekle pojačava funkciju ionskog kanala i na stanicama s mutacijom *R117H* koja pripada u IV. klasu mutacija CFTR-a. Iako tijekom 24-tjedne primjene ivakaftora u ispitanika s CF-om (n = 69; dob ≥ 6 god.) s mutacijom *R117H* nije došlo do znatnog poboljšanja plućne funkcije, u starije podgrupe ispitanika (dob ≥ 18 god.) s uznapredovalom bolešću zabilježen je blaži porast prosječne vrijednosti FEV<sub>1</sub> (13). S obzirom na to da oštećenje pluća u CF-u započinje još u ranoj dobi, provedeno je kliničko ispitivanje u bolesnika predškolske dobi (n = 34; dob 2 – 5 god.) s odgovarajućim *gating*-mutacijama CFTR-a, ali ponajprije s aspekta sigurnosti primjene ivakaftora u male djece. Nakon 24 tjedna primjene ivakaftora došlo je do pada prosječne koncentracije klorida u znoju i do porasta tjelesne težine ispitanika. Najčešće zabilježene nuspojave bile su kašalj i povraćanje. U pet ispitanika došlo je do jakog porasta jetrenih enzima, što je iziskivalo prekid primjene ivakaftora (14).

Za razliku od određene dobrobiti koju pruža ivakaftor, doduše u izuzetno malog udjela sveukupne populacije bolesnika s CF-om, učinak kombinacije lumakaftora i ivakaftora u homozigota za mutaciju *F508del*, koji čine većinu bolesnika s CF-om, pokazao se više nego skromnim. Nakon 24-tjedne primjene lijeka (n = 1108; dob ≥ 12 god.) u usporedbi s placebo-kontrolom, zabilježeno je minimalno poboljšanje FEV<sub>1</sub> od oko samo 3%, kao i vrlo skromno povišenje indeksa tjelesne mase te poboljšanje kvalitete života (15). Zabilježeno minimalno poboljšanje plućne funkcije u slič-

noj mjeri bilježi se i kod primjene nekih drugih lijekova u okviru standardne terapije plućne komponente bolesti kao što su inhalacijska primjena dornaze alfa ili kod povremene inhalacijske primjene tobramicina u sklopu provođenja kronične supresivne antipseudomonalne terapije. Ispitanici iz gore navedenoga kliničkog pokusa, koji su uspjeli podnijeti dugotrajnu primjenu lijeka, praćeni su i u sklopu otvorene studije još 96 tjedana gdje se i dalje pokazalo da je sveukupna dobrobit lijeka izuzetno skromna. Zabilježena je nešto niža stopa javljanja egzacerbacija plućne bolesti i stopa hospitalizacije ispitanika, ali bez dosezanja razine statističke značajnosti (16). U recentnoj multicentričnoj studiji provedenoj u mlađih bolesnika (n = 206; dob 6 – 11 god.) također homozigota za mutaciju *F508del* CFTR-a, primjena kombinacije lumakaftora i ivakaftora tijekom 24 tjedna dovela je do blagog poboljšanja indeksa tjelesne mase i do pada koncentracije klorida u znoju za oko 20 mmol/L. Iako u ispitanika nije zabilježena znatna promjena FEV<sub>1</sub> u usporedbi s početnim vrijednostima, došlo je do određenog poboljšanja indeksa plućnog klirensa (engl. *Lung clearance index* – LCI) – osjetljivog pokazatelja ranog oštećenja pluća u bolesnika s CF-om (17). Međutim, zabilježeni stupanj blagog poboljšanja jednak je stupnju poboljšanja LCI-ja koje se bilježi nakon inhalacija hipertone otopine NaCl (18) ili nakon inhalacijske primjene dornaze alfa (19), inače standardnih mjera liječenja bolesnika s CF-om koje nisu bile uskraćene ispitanicima u prethodno navedenome kliničkom pokusu i oni su ih mogli uzimati. Što se tiče primjene kombinacije tezakaftora i ivakaftora u ispitanika s CF-om (n = 509; dob ≥ 12 god.) homozigota za mutaciju *F508del* dobiveni su također vrlo skromni rezultati uključujući prosječni porast apsolutnih vrijednosti FEV<sub>1</sub> koji nije prelazio 4% (20).

S obzirom na to da su treće faze kliničkih ispitivanja aktualnih modifikatora CFTR-a upozorile na svoj skromni učinak, a uzimajući u obzir njihovu izuzetno visoku cijenu, očito će proći još mnogo vremena do njihova eventualnog uvođenja u standardnu kliničku primjenu. Troškovi primjene ivakaftora iznose čak do 310.000 USD, a kombinacije lumakaftora i ivakaftora do 260.000 USD na godinu po jednom bolesniku. Radi se o milijunskim iznosima uzimajući u obzir da se radi o doživotnoj terapiji. Zbog vrlo visoke cijene lijekova proizvođaču je upućeno i dosta kritika od medicinske javnosti. Izraziti nerazmjer koristi i troška, poglavito na račun kombinacije lumakaftora i ivakaftora, razlog je što zdravstveni sustavi i u razvijenim zemljama uglavnom ne pokrivaju troškove primjene tih lijekova. Na primjer, britanski Nacionalni institut za zdravlje i izvrsnost (engl. *National Institute for Health and Care Excellence* – NICE) ne preporučuje primjenu kombinacije lumakaftora i ivakaftora u liječenju homozigota za mutaciju *F508del* CFTR-a (21).

## Zaključak

Sve bolji primjer nastojanja modernoga, personaliziranog pristupa liječenju bolesti jest CF, bolest čija se dijagnoza gotovo u svih bolesnika može potvrditi jednostavnom, jeftinom i dostupnom pretragom – znojnim testom. Sve bolje poznavanje genske podloge bolesti i obilježja različitih klasa mutacija CFTR-gena nije više važno samo za potvrdu dijagnoze i davanje genskog savjeta obitelji nego i radi poten-

cijalne terapijske primjene novih specifičnih lijekova, tzv. modifikatora CFTR-a. Za sada, izrazito nepovoljan omjer koristi i troška onemogućuje njihovu znatniju primjenu u kliničkoj praksi. Očito je potrebno uložiti daljnje napore u iznalaženje novih supstancija, molekula nove generacije korektora i pojačivača CFTR-a koji će učinkovitije pomaknuti liječenje CF-a iz sfere simptomatske terapije prema liječenju uzroka (22).

## LITERATURA

1. Tješić-Drinković Do, Tješić-Drinković Du. Osobitosti cistične fibroze odrasle dobi. *Paediatr Croat* 2015;59:74–80.
2. Banac S. Genetska podloga rijetkih plućnih bolesti u djece. *Paediatr Croat* 2016;60(Supl 1):18–23.
3. Katkin JP, Mallory GB, Hoppin AG. Cystic fibrosis: Genetics and pathogenesis. UpToDate. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-genetics-and-pathogenesis>. Datum pristupa: 7. 3. 2018.
4. European Respiratory Society. Cystic fibrosis. U: Gibson J, Lodenkemper R, Sibille Y, Lundbäck B (ur.). *The European lung white book*. UK: Charlesworth Press; 2013:160–75.
5. Tješić-Drinković D. Cistična fibroza i bronhiektazije. *Medicus* 2013;22:103–10.
6. Simon RH, Mallory GB, Hoppin AG. Cystic fibrosis: Investigational therapies. UpToDate. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-investigational-therapies>. Datum pristupa: 7. 3. 2018.
7. Simon RH, Mallory GB, Hoppin AG. Cystic fibrosis: Overview of the treatment of lung disease. UpToDate. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-overview-of-the-treatment-of-lung-disease>. Datum pristupa: 7. 3. 2018.
8. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG i sur. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011;365:1663–72. DOI: 10.1056/NEJMoa1105185.
9. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ i sur. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1219–25. DOI: 10.1164/rccm.201301-0153OC.
10. McKone EF, Borowitz D, Drevinek P 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 (PERSIST). *Lancet Respir Med* 2014;2:902–10. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70218-8.
11. Sawicki GS, McKone EF, Pasta DJ i sur. Sustained benefit from ivacaftor demonstrated by combining clinical trial and cystic fibrosis patient registry data. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:836–42. DOI: 10.1164/rccm.201503-0578OC.
12. De Boeck K, Munck A, Walker S i sur. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *J Cyst Fibros* 2014;13:674–80. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.09.005.
13. Moss RB, Flume PA, Elborn JS i sur. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg117His-CFTR mutation: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2015;3:524–33. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00201-5.
14. Davies JC, Cunningham S, Harris WT i sur. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2-5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI): an open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med* 2016;4:107–15. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00545-7.
15. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW i sur. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med* 2015;373:220–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1409547.
16. Konstan MW, McKone EF, Moss RB i sur. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. *Lancet Respir Med* 2017;5:107–18. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30427-1.
17. Ratjen F, Hug C, Marigowda G i sur. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2017;5:557–67. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30215-1.

18. Amin R, Subbarao P, Jabar A i sur. Hypertonic saline improves the LCI in paediatric patients with CF with normal lung function. *Thorax* 2010;65:379–83. DOI: 10.1136/thx.2009.125831.
19. Amin R, Subbarao P, Lou W i sur. The effect of dornase alfa on ventilation inhomogeneity in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2011;37:806–12. DOI: 10.1183/09031936.00072510.
20. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF i sur. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Eng J Med* 2017;377:2013–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1709846.
21. National Institute for Health and Care Excellence. Lumacaftor-ivacaftor for treating cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation. Technology appraisal guidance (TA 398). Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta398>. Datum pristupa: 7. 3. 2018.
22. Colombo C. Cystic fibrosis transmembrane conductance-regulator modulators for children. *Lancet Respir Med* 2017;5:536–7. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30208-4.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

Prof. dr. sc. Srđan Banac, dr. med.  
Klinika za pedijatriju KBC-a Rijeka  
Istarska 43, 51000 Rijeka  
e-mail: [srdan.banac@medri.uniri.hr](mailto:srdan.banac@medri.uniri.hr)

**PRIMLJENO/RECEIVED:**

23. 1. 2018. /January 23, 2018

**PRIHVAĆENO/ACCEPTED:**

7. 3. 2018. /March 7, 2018

