

# Cistična fibroza

---

Lasić, Ines

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:115433>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-16**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

Ines Lasić

**Cistična fibroza**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za plućne bolesti Jordanovac, Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom doc. dr. sc. Andree Vukić Dugac dr. med., spec. interne medicine - pulmolog na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i predan je na ocjenjivanje u akademskoj godini 2023./2024.

## POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

|                 |  |
|-----------------|--|
| AAV             | engl. <i>adeno-associated virus</i> , adeno-pridruženi virusi  |
| ACBT            | engl. <i>active cycle of breathing technique</i> , tehnika aktivnog ciklusa disanja  |
| Ad              | adenovirus   |
| ALT             | engl. <i>alanine aminotransaminase</i> , alanin aminotransferaza   |
| AST             | engl. <i>aspartate aminotransaminase</i> , aspartat aminotransferaza   |
| ATP             | engl. <i>adenosine triphosphate</i> , adenzin trifosfat  |
| BCRP            | engl. breast cancer resistance protein, protein otpornosti za karcinom dojke   |
| BMI             | engl. <i>body mass index</i> , indeks tjelesne mase  |
| CF              | engl. <i>cystic fibrosis</i> , cistična fibroza  |
| CFLD            | engl. <i>cystic fibrosis liver disease</i> , bolest jetre povezana s cističnom fibrozom                                      |
| CFRD            | engl. <i>cystic fibrosis-related diabetes</i> , šećerna bolest povezana s cističnom fibrozom                                 |
| CFTR            | engl. <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i> , transmembranski regulator provodljivosti cistične fibroze |
| CFQ-R RD        | engl. <i>cystic fibrosis questionnaire-revised respiratory domain</i> , revizija upitnika za CF, respiratorna domena         |
| CI              | engl. <i>confidence interval</i> , interval pouzdanosti  |
| CT              | engl. <i>computed tomography</i> , kompjuterizirana tomografija  |
| CYP 450         | engl. <i>cytochrome P450</i> , citokrom P450   |
| DNA             | engl. <i>deoxyribonucleic acid</i> , deoksiribonukleinska kiselina   |
| DIOS            | engl. <i>distal intestinal obstruction syndrome</i> , distalni intestinalni opstruktivni sindrom                             |
| DPI             | engl. dry powder inhaler, inhalator suhog praha  |
| ECFS            | engl. <i>European Cystic Fibrosis Society</i> , Europsko društvo za cističnu fibrozu   |
| ECFSPR          | engl. <i>European Cystic Fibrosis Society patient registry</i> , registar pacijenata Europskog društva za cističnu fibrozu   |
| FDA             | engl. <i>Food and Drug Administration</i> , Agencija za hranu i lijekove   |
| FE-1            | engl. <i>fecal elastase 1</i> , fekalna elastaza   |
| FEV1<br>sekundi | engl. <i>forced expiratory volume in the first second</i> , forsiran ekspiracijski volumen u prvoj sekundi                   |
| GERD            | engl. <i>gastroesophageal reflux disease</i> , gastroezofagealna refluksna bolest  |

|                |  |
|----------------|--|
| GIT            | gastrointestinalni trakt   |
| HFCWO          | engl. <i>high-frequency chest wall oscillation</i> , visoko frekventna oscilacija prsne stjenke    |
| INR            | engl. <i>international normalized ratio</i> , međunarodnog normaliziranog omjera                   |
| IRT            | engl. <i>immunoreactive trypsinogen</i> , imunoreaktivni tripsinogen                               |
| KOPB           | kronična opstruktivna plućna bolest  |
| MDR1           | engl. <i>multidrug resistance protein 1</i> , protein višestruke otpornosti na lijekove 1          |
| MDT            | multidisciplinarni tim   |
| MF             | engl. <i>minimal function</i> , minimalna funkcija   |
| m-RNA          | engl. <i>messenger RNA</i> , glasnička RNA   |
| MRSA           | engl. <i>methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i> , meticilin rezistentan zlatni stafilokok |
| MSSA           | engl. <i>meticillin-sensitive Staphylococcus aureus</i> , meticilin osjetljiv zlatni stafilokok    |
| NBD            | engl. <i>nucleotide-binding domain</i> , nukleotid-vezna domena                                    |
| NF- $\kappa$ B | engl. <i>nuclear factor kappa B</i> , nuklearni faktor kappa B                                     |
| NSAID          | engl. <i>non-steroidal anti-inflammatory drugs</i> , nesteroidni antiinflamatorni lijekovi         |
| OAT1 i 3       | engl. <i>organic anion transporters</i> , transporter organskih aniona                             |
| OTC            | engl. <i>over-the-counter</i> , bezreceptni lijekovi   |
| PD&P           | engl. <i>postural drainage and percussion</i> , posturalna drenaža i perkusija                     |
| PEP            | engl. <i>positive expiratory pressure</i> , pozitivni ekspiratorni tlak                            |
| PERT           | engl. <i>pancreatic enzyme replacement therapy</i> , nadomjesna terapija enzimima gušterače        |
| ppFEV1         | engl. <i>percent predicted FEV1</i> , postotak predviđenog FEV1                                    |
| PPI            | engl. <i>proton-pump inhibitor</i> , inhibitori protonske pumpe                                    |
| RTC            | engl. <i>randomized controlled trial</i> , randomizirano kontrolirano ispitivanje                  |
| SAD            | Sjedinjene Američke Države   |
| SCC            | engl. <i>sweat chloride concentration</i> , koncentracija klorida u znoju                          |
| SIBO           | engl. <i>small intestinal bacterial overgrowth</i> , prekomjerni rast bakterija u tankom crijevu   |

# Sadržaj

Sažetak

Summary

|  |    |
|--|----|
| CISTIČNA FIBROZA .....   | 1  |
| <b>Epidemiologija i prognoza</b> .....   | 1  |
| <b>Etiopatogeneza</b> .....  | 2  |
| <b>Klinička slika</b> .....  | 5  |
| <b>Dijagnostika</b> .....  | 6  |
| LIJEČENJE CISTIČNE FIBROZE .....   | 7  |
| <b>Konvencionalna/simptomatska terapija</b> .....                                  | 7  |
| Antimikrobna i antiinflamatorna terapija.....                                      | 7  |
| Čišćenje dišnih putova .....   | 10 |
| Nutricijska potpora.....   | 11 |
| Psihoterapija.....   | 12 |
| <b>Ciljana terapija</b> .....  | 13 |
| Liječenje CFTR modulatorima .....  | 13 |
| Genska terapija.....   | 18 |
| IZAZOVI KRONIČNE TERAPIJE.....   | 19 |
| <b>Nuspojave</b> .....   | 19 |
| <b>Interakcija lijekova</b> .....  | 21 |
| Interakcije CFTR modulatora .....  | 23 |
| <b>Adherencija</b> .....   | 25 |
| <b>Novi terapijski izazovi u skrbi za osobe s CF-om</b> .....                      | 28 |
| ULOGA I ZNAČAJ MULTIDISCIPLINARNOG TIMA U SKRBI ZA OSOBE S CISTIČNOM FIBROZOM..... | 30 |
| ZAKLJUČAK.....   | 35 |
| ZAHVALE.....   | 36 |
| LITERATURA .....   | 37 |
| ŽIVOTOPIS.....   | 46 |

## CISTIČNA FIBROZA

Ines Lasić

Cistična fibroza (CF, engl. *cystic fibrosis*) nasljedna je multisustavna bolest autosomno-recesivnog obrasca nasljeđivanja čije je liječenje u posljednjem desetljeću neoborivi dokaz napretka medicine i znanosti. Procjenjuje se da u svijetu približno 100 000 osoba boluje od CF. Nastaje kao posljedica mutacije u genu koji kodira CFTR (engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, transmembranski regulator provodljivosti cistične fibroze) protein koji je po funkciji transmembranski kanal odgovoran za prijenos prvenstveno kloridnih iona preko stanične membrane. Klinička manifestacija bolesti uključuje široku paletu znakova i simptoma od strane respiratornog, gastrointestinalnog, reproduktivnog i endokrinog sustava. Iako sama bolest ne predstavlja veliki dijagnostički izazov, zbog progresivne prirode bolesti od ključne je važnosti na vrijeme pomisliti i testirati one sa kliničkom sumnjom. Dugi niz godina osnova liječenja bila je simptomatska terapija kojom se pokušalo maksimalno usporiti progresija bolesti, olakšati simptome oboljelima te osigurati što kvalitetniji život s bolešću. Uvođenje CFTR modulatora u terapiju CF označilo je prekretnicu u liječenju osoba s CF-om. Iako CFTR modulatori nisu etiološka terapija njihovim uvođenjem došlo je do olakšanja simptoma, produljenja životnog vijeka i povišenja kvalitete života za 90% pacijenata kojima su dostupni. Napredak u terapiji donosi nove terapijske izazove, poglavito po pitanju liječenja kroničnih bolesti odrasle dobi, prevencije i liječenja malignih tvorbi te trudnoće. Medikamentozna terapija CF idealan je primjer polifarmacije koja je često imperativ u skrbi za pacijente s kroničnim progresivnim bolestima. Polifarmacija sa sobom nosi rizik od povećanih interakcija među lijekovima te smanjene adherencije. Unutar CF centra koji se skrbi o oboljelima od CF na određenom području djeluje multidisciplinarni tim sastavljen od niza liječnika, pomoćnog medicinskog osoblja, fizioterapeuta i niza drugih stručnjaka posebno educiranih za rad sa osobama s CF-om.

Ključne riječi: cistična fibroza, CFTR modulatori, adherencija, interakcije, multidisciplinarni tim

## Summary

# **CYSTIC FIBROSIS**

**Ines Lasić**

Cystic fibrosis (CF) is an inherited multisystem disease with an autosomal recessive pattern of inheritance, whose treatment in the last decade is undeniable proof of the progress of medicine and science. It is estimated that approximately 100,000 people worldwide suffer from CF. It arises as a result of a mutation in the gene that encodes the CFTR protein, which functions as a transmembrane channel responsible for the transport of primarily chloride ions across the cell membrane. The clinical manifestation of the disease includes a wide range of signs and symptoms affecting the respiratory, gastrointestinal, reproductive, and endocrine systems. Although the disease itself does not represent a major diagnostic challenge, due to its progressive nature, it is crucial to suspect of it and test those with clinical suspicion in a timely manner. For many years, the basis of treatment was symptomatic therapy, which aimed to slow the progression of the disease as much as possible, alleviate symptoms for patients, and ensure the best possible quality of life with the disease. The introduction of CFTR modulators into CF therapy marked a turning point in the treatment of people with CF. Although CFTR modulators are not an etiological therapy, their introduction has led to symptom relief, extended life expectancy, and improved quality of life for 90% of patients who have access to them. Progress in therapy brings new therapeutic challenges, particularly concerning the treatment of chronic adult diseases, prevention and treatment of malignancies, and pregnancy. Drug therapy for CF is an ideal example of polypharmacy, which is often imperative in the care of patients with chronic progressive diseases. Polypharmacy carries the risk of increased drug interactions and reduced adherence. Within CF centers dedicated to caring for CF patients in a specific area, there is a multidisciplinary team composed of various doctors, nursing staff, physiotherapists, and other specialists specially trained to work with people with CF.

Keywords: cystic fibrosis, CFTR modulators, adherence, interactions, multidisciplinary team



## CISTIČNA FIBROZA

Cistična fibroza (CF, engl. *cystic fibrosis*) nasljedna je multisustavna bolest autosomno-recesivnog obrasca nasljeđivanja koja je dugo vremena bila opisivana kao najučestalija nasljedna smrtonosna bolest bijele populacije. Još krajem 16. stoljeća pažnju liječnika zaokupljalo je stanje koje je dovodilo do smrti „slane“ dojenčadi. Zahvaljujući njihovom radu ostali su nam zapisi za koje danas pretpostavljamo da su prvi zapisi o CF te se odnose na karakteristične promjene na gušterači i plućima, mekonijski ileus i slično. Sam naziv bolesti cistična fibroza, koji u prvom redu opisuje patološke promjene na gušterači preminule djece, dugujemo doktorici Dorothy Andersen koja se krajem 40-ih godina dvadesetog stoljeća bavila istraživanjem promjena vezanih uz celijakiju te je svojim radom pomogla diferencijaciji ovih dviju bolesti. Alternativni naziv, mukoviscidoza, kovanica je patologa Sydneya Farbera kojim je uputio buduće znanstvenike na promatranje promjena u gušterači kao dio generaliziranog poremećaja u sekretornim mehanizmima. (1) Ovaj klinički entitet eklatantan je primjer napretka medicine budući da svaki iskorak u terapiji i skrbi za pacijente s cističnom fibrozom otvara nova pitanja te sve boljim praćenjem i upotrebom registra bolje definiramo izazove s kojima se susrećemo. (2) Zahvaljujući napretku liječenja i činjenici da je znatno produljen životni vijek pacijenata s CF-om, stvara se potreba za uključivanjem velikog broj stručnjaka iz raznih područja medicinske struke budući da pacijenti s CF-om, jednako kao i ostatak populacije, mogu razviti razne bolesti i stanja karakteristična za odraslu dobu. (3)

### **Epidemiologija i prognoza**

U posljednjih par desetljeća uočene su dvije velike promjene po pitanju populacije ljudi s cističnom fibrozom. U prvom redu uočen je pad incidencije oboljelih u većini razvijenih zemalja. Krucijalni pothvati u praćenju incidencije bili su uvođenje registara i novorođenačkog probira prema kojima je incidenciju moguće pratiti, a ne samo procjenjivati (tradicionalna procjena za Europu iznosila je 1/2500). U Europi incidencija iznosi 1/4500 u Zapadnoj Europi te 1/6000 u Sjevernoj i Centralnoj Europi. (4) Navedeni pad pripisuje se demografskim promjenama (miješanja populacija, smanjenje konsangviniteta), uvođenju genetskog testiranja, identifikaciji nositelja i parova koji imaju povećanu šansu za dobivanje potomka s CF-om, uvođenju prenatalne dijagnostike i prekidima trudnoća. (5) Druga, jasnije uočljiva promjena očituje se u povećanju

preživljenja oboljelih, povišenju dobi u kojoj pacijenti umiru i padu godišnjih stopa mortaliteta. (6) Prema posljednjim podacima, za osobe rođene između 2018. i 2022. godine, predviđena srednja dob preživljavanja iznosi 56,6 godina (CI 95%: 54,7–58,1 godina), odnosno predviđa se da će polovica osoba rođenih između 2018. i 2022. godine živjeti dulje od 56,6 godina. Srednja dob smrti iznosila je 36,6 godina za 230 prijavljenih smrtnih slučajeva u 2022. godini. Oko 8,3 posto smrtnih slučajeva dogodilo se prije 20. godine života. (7) Posljedično ovim promjenama, CF sve više postaje bolest odrasle populacije te se otvaraju novi izazovi prilikom skrbi za pacijente s CF-om. Očekivano je da će se procijenjena srednja dob preživljenja osoba s CF-om nastaviti poboljšavati u budućnosti zahvaljujući bržem širenju novorođenačkog probira i uvođenjem CFTR modulatora u terapiju. Potrebno je dodatno istražiti učinak tih faktora na preživljavanje pacijenata s CF-om. (4)

### **Etiopatogeneza**

1989. godine tim znanstvenika predvođen doktorom Lap-Chee Tsuiom pozicijskim kloniranjem otkrio je gen na kromosomu 7 (7q31.2) za koji su smatrali da je odgovoran za kodiranje ionskog kanala koji je ključan za patofiziološke promjene u pacijenata s CF-om. (8) Budući da je i prije otkrića samog gena analiza obiteljskih stabala ustanovljena autosomno recesivna priroda bolesti, CF očitovat će se u jedinki kod kojih su prisutne dvije patološke varijante CFTR gena, svaka naslijeđena od jednog roditelja nositelja. Do danas otkriveno je više od 2000 različitih CFTR varijanti sa širokim spektrom kliničkog utjecaja. Tako neke mutacije dovode do stanja bez ikakvih simptoma, neke do CFTR-RD (engl. *CFTR-related disorders*; difuzne bronhiektazije, pankreatitis, muška infertilitet) te neke dovode do klasične multiorganske CF. (9) Za više od 70% klinički manifestnih slučajeva CF odgovorna je mutacija F508del (mutacija tri baze koje kodiraju fenilalanin na poziciji 508.) (10) CFTR član je superobitelji ABC proteina (engl. *ATP binding cassette*, ATP vežuća kaset) čija je uloga transport supstrata unutar i van stanice na račun hidrolize ATP-a (engl. *adenosine triphosphate*, adenzin trifosfat). (11) Na osnovu utjecaja na sintezu i funkciju proteina mutacije su svrstane u 6 grupa. Klasa I uključuje mutacije koje dovode do potpunog manjka CFTR proteina zbog prerane terminacije mRNA (engl. *messenger RNA*, glasnička RNA), odnosno riječ je o nonsense ili frameshift mutacijama. Nalaze se u 2-5% CF populacije. Klasa II uključuje mutacije kod kojih je poremećena post-translacijska obrada proteina

zbog koje CFTR nije dobro lokaliziran u stanici. Najčešća mutacija F508del (50% homozigota i 90% heterozigota) spada u ovu klasu. Regulacijske abnormalnosti CFTR proteina značajke su mutacija iz klase III, najčešće je riječ o greškama u NBD (engl. *nucleotide-binding domain*, nukleotid-vezna domena) proteina. CFTR protein se normalno stvara i transportira do apikalne membrane, međutim ne otvara se normalo. Najčešća mutacija iz ove klase je G551D (missense mutacija na kodonu 551). Klasa IV mutacije dovode do poremećenog protoka iona kroz kanal te skraćenog trajanja otvorenog stanja CFTR kanala. U klasi V mutacijama narušena je stabilnost mRNA pa je posljedično tome smanjena količina CFTR kanala. Klasa VI uključuje mutacije kod kojih je povećan turnover proteina, ali postoji normalna količina funkcionalnog CFTR proteinskog kanala. (12) Mutacije klase I, II i III (povezane s malo ili nimalo CFTR funkcije) uzrokuje bolest s ozbiljnijim fenotipom, dok mutacije klase IV, V i VI (održana rezidualna CFTR funkcija) rezultiraju blažim fenotipom. (13)

CFTR mutacija dovodi do disfunkcije CFTR kloridnog kanala. Osim kloridnih iona, ovisno o lokaciji na membrani epitelne stanice, CFTR kanal prenosi i bikarbonatne ione koji su važni za održavanje optimalnog pH. (14) U respiratornom sustavu glavni patofiziološki mehanizam povećana je viskoznost sluzi te neravnoteža pH koji zajedno vode do disregulacije urođene imunosti i normalnog mukocilijarnog čišćenja dišnih puteva. U kroničnoj i konstantnoj prisutnosti nakupljene sluzi povećano je naseljavanje respiratornog sustava bakterijama i virusima. Posljedično tome dolazi do aktivacije imunskog sustava čije djelovanje u kombinaciji s kroničnom infekcijom dovodi do destrukcije respiratornog epitela te fiziološkog odgovora u vidu aktivacije remodelacijskih mehanizama. (15) Tim procesom nastaju bronhiektazije, koje su glavna patološka promjena u plućima osoba s CF-om. Zahvaćenosti respiratornog sustava, uz pojavu bronhiektazija, očitovat će se i povećanom incidencijom pneumonija, hemoptizom te kao komplikacija može se javiti i bolest sinusa. (16)

Patofiziologija promjena u gastrointestinalnom sustavu očituje se u začepljenju izvodnih puteva egzokrinih organa odnosno gušterače i žučnog sustava. Disfunkcija egzokrinog dijela gušterače dovest će do nutritivnog manjka poglavito po pitanju vitamina solubilnih u mastima, slabog napredovanja i netolerancije lipida. Zahvaćenost gastrointestinalnog sustava i progresija promjena u jetri i gušterači dovode do mnogih, niže navedenih, komplikacija što CF s pravom daje atribut progresivne multisustavne bolesti. Zbog kompleksnih mehanizama na staničnoj razini, mutacije

CFTR kloridnog kanala dovode do hidroelektrolitskog disbalansa koji se može očitovati u vidu dehidracije, aritmija, povraćanja i kroničnog umora. (17–19)

CFTR kloridni kanal izražen je i u reproduktivnom sustavu muškaraca i žena te se njegova disfunkcija može očitovati još u fetalno doba, a kod odraslih prezentira se infertilnošću. Kod muškaraca nalazi se kongenitalno bilateralno oštećenje vas deferensa, smanjen volumen i promijenjen pH ejakulata. Kod žena zbog povećane viskoznosti vaginalne sluzi smanjena je penetracija spermija. (20)

U normalnim žlijezdama znojnicama, CFTR facilitira reapsorpciju kloridnih iona iz primarnog znoja dok se kreće kroz izvodne kanale. Natrijevi ioni slijede kloridne ione u svrhu održavanja električne neutralnosti. U CF, defektni CFTR protein neće reapsorbirati kloridne i natrijeve ione te će njihova koncentracija u znoju biti povišena. To rezultira karakterističnim slanim znojem koji se opaža kod osoba s CF-om. (21)

Jedna od najčešćih komplikacija CF bolesti je sinusitis koja se očituje s pojavom kroničnog rinosinuitisa i nazalnih polipa (86%). Čimbenici koji doprinose ovoj patologiji uključuju oštećenje mukocilijarnog sustava, infekciju, alergiju, edem sluznice te, rijetko, fizičke prepreke uzrokovane morfološkim ili anatomskim varijacijama u nosnoj šupljini ili paranazalnim sinusima. (22)

Disfunkcija endokrinog dijela gušterače, specifično beta stanica, dovodi do šećerne bolesti povezane s CF-om. CFRD (engl. *cystic fibrosis-related diabetes*, šećerna bolest povezana s cističnom fibrozom) spada u skupinu pankreatogenih dijabetesa te karakteristikama nalikuje DM tipu 1. Povezan je s češćim plućnim egzacerbacijama, bržim pogoršanjem funkcije pluća i višom smrtnošću, dok se hipoglikemija rijetko javlja. Prevalencija CFRD-a eksponencijalno raste s dobi, zahvaćajući 2% djece, 19% adolescenata i 40–50% odraslih s CF-om, s većom prevalencijom kod žena. (23)

CF jetrena bolest prezentira se kao hepatička ciroza uzrokovana stazom žuči te je jedna od najozbiljnijih potencijalno letalnih nerespiratornih komplikacija CF. Glavna histološka prezentacija CFLD (engl. *cystic fibrosis liver disease*, bolest jetre povezana s cističnom fibrozom) fokalna je bilijarna fibroza, koja obično prolazi bez simptoma. Portalna hipertenzija razvija se u manjem broju slučajeva (oko 10%) i može zahtijevati specifično liječenje, uključujući presađivanje jetre. (24)

Osteopenija i osteoporoza mogu biti prisutne zbog odgođenog puberteta, kroničnog upalnog stanja, smanjene apsorpcije vitamina D i K, poremećenog metabolizma kalcija. Ovi poremećaji u kliničkoj slici odrazit će se kao povećan broj fraktura i kifoskolioza te rjeđe, hipertrofična osteoartropatija. (25)

Mentalno zdravlje također može biti narušeno, najčešće u spektru anksioznih i depresivnih poremećaja koje se dovode u vezu s promijenjenim životnim stilom i kroničnošću terapije te posljedično dovode i do smanjene adherencije prilikom liječenja. (26)

### **Klinička slika**

Na osnovi patofizioloških promjena u dišnim putevima, osobe s CF-om mogu se prezentirati s različitim simptomima i znakovima. Mlađa djeca prezentiraju se perzistentnim suhim kašljem, tahipnejom te uočavaju se interkostalne retrakcije, smanjeno širenje toraksa i povećan anteroposteriorni promjer toraksa. Kod starije djece i adolescenata karakterističnija je pojava produktivnog kašlja s purulentnim iskašljajem uz gore navedene deformitete toraksa. S progresijom bolesti dolazi do pojave bronhiektazija i hemoptiza. (27) Kronična nazalna kongestija i sekrecija, glavobolja, kašalj i poremećaji sna znakovi su patologija sinusa. (22,28) Uznapredovale promjene u plućima kao što su plućna hipertenzija i posljedični *cor pulmonale* dovode do respiratorne insuficijencije koja je glavni uzrok mortaliteta kod osoba sa CF-om. (29)

Manifestacije u gastrointestinalnom sustavu vezane su uz sluznički dismotilitet, a prezentiraju se kao mekonijski ileus, konstipacija, rektalni prolaps, distalni intestinalni opstruktivski sindrom (DIOS, engl. *distal intestinal obstruction syndrome*), gastroezofagealna refluksna bolest (GERD, engl. *gastroesophageal reflux disease*) i bakterijsko prerastanje tankog crijeva (SIBO, engl. *small intestinal bacterial overgrowth*). (27)

Najčešći su znaci i simptomi pankreasne insuficijencije steatoreja, zastoj u rastu i razvoju te pankreatitis. Zbog hipoproteinemije dolazi do edema. Posljedično malapsorpciji vitamina topljivih u masti mogu se javiti koagulopatije i rahitis. Pacijenti s insuficijencijom egzokrine gušterače često razvijaju disfunkciju endokrine gušterače, što dovodi do intolerancije glukoze i šećerne bolesti povezane s cističnom fibrozom. (30) Pacijenti s CF-om često puno piju zbog osjećaja suhoće u ustima pa se neki od klasičnih simptoma DM kao što su polidipsija i polirurija mogu previdjeti.

Drugi simptomi CFRD-a mogu uključivati osjećaj umora, gubitak težine ili nemogućnost održavanja idealne težine unatoč visokom unosu energije, slab rast i kašnjenje u pubertetu. (23)

Kliničke manifestacije ostalih sustava navedene su u potpoglavlju etiopatogeneze.

## Dijagnostika

Dijagnostički postupak korišten prilikom postavljanja dijagnoze CF doživio je mnoge preinake uvjetovane ne samo napretkom dijagnostičkih metoda, nego i napretkom terapijskih opcija. Dijagnoza CF dugo je vremena bila klinička dijagnoza koja se potvrđivala laboratorijskim nalazima i genskom analizom ili se postavljala na temelju novorođenačkog probira koji još uvijek nije implementiran u RH. (31) U slučaju da se pacijent prezentira nekim od takozvanih klinički kriterija indicirano je napraviti test klorida u znoju. Neki od kliničkih kriterija su kronična sino-pulmonalna bolest, karakteristične gastrointestinalne i nutritivne abnormalnosti (mekonijski ileus, zaostajanje u rastu i razvoju, malnutricija), sindromi gubitka soli, opstruktivna azoospermija, braća i sestre s cističnom fibrozom odnosno pozitivna obiteljska anamneza, pozitivan novorođenački probir. Ukoliko vrijednosti testa klorida u znoju budu manje ili jednake 29 mmol/L dijagnoza CF nije vjerojatna. Vrijednost testa od 60 mmol/L ili više kriterij su za postavljanje dijagnoze CF. Siva zona u području 30-59 mmol/L zahtjeva dodatnu pretragu te je najčešće riječ o genskoj analizi koja u većini slučajeva razrješava dijagnostičku dilemu. (27,32) Razvoj terapije usmjerene na točno određene genske varijante CFTR kanala zahtjeva potpuno poznavanje genotipa osoba s CF-om. Potpuna genska analiza CFTR gena, odnosno identifikacija mutacija, brisanja i duplikacija unutar CFTR gena, može identificirati preko 98% varijanti u kodirajućoj regiji i susjednim regijama te je u eri CFTR modulatora ključna za što bolju skrb.

Gore spomenuti test novorođenačkog probira otkriva povišene koncentracije imunoreaktivnog tripsinogena (IRT, engl. *immunoreactive trypsinogen*) u asimptomatskih i slabo simptomatskih pacijenata te pomaže postavljanje dijagnoze CF u oko 64% novih slučajeva u Americi. Danas postoji cijeli niz prenatalnih pretraga koje mogu sekvencionirati fetalni DNA (engl. *deoxyribonucleic acid*, deoksiribonukleinska kiselina) i time otkriti mutaciju u CFTR genu,

međutim u mnogim zemljama, uključujući RH, takvo što još uvijek je nedostupno i financijski neodrživo.

Ostale dijagnostičke metode kao što su spirometrija, rendgenska snimka toraksa, CT (engl. *computed tomography*, kompjuterizirana tomografija) i slično ne pomažu postavljanju dijagnoze bolesti koliko praćenju progresija i uspješnosti terapijskih metoda. (27)

## LIJEČENJE CISTIČNE FIBROZE

### **Konvencionalna/simptomatska terapija**

#### Antimikrobna i antiinflamatorna terapija

Za većinu morbiditeta i mortaliteta u CF odgovorne su promjene u plućima koje uključuju opstrukciju dišnih putova, kroničnu bakterijsku infekciju i pretjerani upalni odgovor. CF dišni putovi najosjetljiviji su na kroničnu infekciju sljedećim mikroorganizmima: *Staphylococcus aureus*, *Hemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* i *Achromobacter xylosoxidans*. Većina ovih mikroorganizama stvara biofilmove koji im omogućavaju preživljavanje i dovode do trajnog upalnog podražaja u kojem neutrofili igraju glavnu ulogu. (33) Antimikrobna terapija unutar terapije CF ima dugu povijest, a učinkovito liječenje infekcije smatra se jednim od ključnih napredaka koji su doveli do produljenja života kod osoba s CF-om. Prvotno je bila usmjerena na *S. aureus* i *P. aeruginosa* budući da su bili najčešći patogeni u dišnim putevima. Otkriće novih antibiotika i njihova primjena, bilo racionalna, bilo iracionalna, doveli su do mutacijskih promjena u mikroorganizmima posljedično čemu se javljaju novi rezistentni sojevi. Jedan od novijih izazova antimikrobne terapije svakako su netuberkulozne mikobakterije. (33) Svrha antimikrobne terapije može biti kontrola kronične infekcije i prevencija egzacerbacija, eradikacija patogena ili akutno liječenje plućnih egzacerbacija. Ovisno o tome što nam je cilj, administracijski oblik antimikrobne terapije će se mijenjati, odnosno za kontrolu i liječenje kronične infekcije i prevenciju egzacerbacija administrirat ćemo inhalacijske oblike u kombinaciji s bronhodilatatorima i mukolitikima dok ćemo za liječenje plućnih egzacerbacija koristiti intravenski oblik terapije. Oralni antibiotici imaju svoju ulogu u kontroli kroničnih infekcija i liječenju blažih egzacerbacija. Eradikacija patogena lakša je i brža na početku same infekcije stoga je od velike važnosti

periodički provjeravati kulture iskašljaja pacijenata sa CF-om te ordinirati terapiju. Prilikom eradikacije prednost se daje IV antibioticima budući da je iskustvo pokazalo da iako in vitro testovi pokazuju osjetljivost na oralni antibiotik u realnosti nije tako. (34) Inhalacijska antibiotska terapija ima sposobnost postizanja viših koncentracija u dišnom sustavu i iskašljaju, dok u isto vrijeme eliminira toksičnost povezanu sa sustavnim liječenjem. Nažalost, na tržištu postoji ograničen broj inhalacijskih antibiotika. Inhalacijski kolistin, tobramicin, aztreonam lizin i, u novije vrijeme, levofloksacin odobreni su u različitim zemljama za pacijente s CF-om. U RH dostupni su inhalacijski tobramicin i kolistin u obliku otopine za inhalaciju putem nebulizatora ili u obliku suhog praha putem DPI (engl. *dry powder inhaler*). (35) Liječenje plućnih egzacerbacija ne oslanja se samo na IV antibiotike, uz njih potrebne su i pojačane aktivnosti čišćenja dišnih putova, uz obraćanje pažnje na povećane prehrambene potrebe. Tijekom egzacerbacije potrebno je pratiti glukozu u krvi, te prilagoditi dozu inzulina osobama koje imaju CFRD. Kao i kod bilo koje druge primjene antibiotika potrebno je prilagoditi dozu ovisno o jetrenoj i bubrežnoj funkciji. (36)

*S. aureus* vrlo je čest uzročnik infekcija kod osoba s cističnom fibrozom. Najčešće se radi o meticilin-osjetljivom *S. aureusu* (MSSA, engl. *meticillin-sensitive Staphylococcus aureus*), ali meticilin-rezistentni *S. aureus* (MRSA, engl. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) postaje sve češći u iskašljaju osoba s cističnom fibrozom. Za MSSA koriste se cefaleksin, flukloksacilin, kotrimoksazol, te kod odraslih tetraciklini. MRSA se može eradicirati kombinacijom lijekova kao što su vankomicin, linezolid, rifampin, rifampicin, tetraciklin. (33,37)

U bolesnika s cističnom fibrozom, kronična infekcija bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* javlja se u 75% slučajeva, što čini njezino iskorjenjivanje izazovnim. Kada se razvije ova kronična infekcija, dugotrajna terapija inhalacijskim antibioticima postaje ključna i učinkovita. Odobrene terapije poput tobramicin i aztreonam lizina pokazale su značajne prednosti u odnosu na placebo u kliničkim ispitivanjima, pokazujući poboljšanja u funkciji pluća, kvaliteti života i smanjenju pogoršanja plućnih simptoma. Ovi inhalirani antipseudomonasni antibiotici uglavnom djeluju smanjenjem bakterijskog opterećenja u plućima, što se mjeri kao broj kolonija u iskašljaju, posljedično tome dolazi do bolje funkcije pluća i kvalitete života za pacijente, te smanjenja učestalosti plućnih pogoršanja. (33,38)

Nema preporučenih dugotrajnih antibiotika za liječenje pacijenata s kroničnom infekcijom s kompleksom *Burkholderia cepacia* koji je univerzalno panrezistentan na antibiotike. Intravensko



liječenje antibioticima temelji se na nekoliko studija koje bi sugerirale da tetraciklin, kotrimoksazol, kloramfenikol, kolistin, ceftazidim, meropenem te kombinacije piperacilina/tazobaktama mogu povoljno djelovati. (33,38)

Mikobakterijski kompleks *Mycobacterium avium* obično se liječi kombinacijama etambutola, rifampicina, makrolida i inhaliranog amikacina. Za *Mycobacterium abscessus* koriste se kombinacije amikacina, linezolida, makrolida, cefoksitina, tigeciklina i/ili meropenema. (33)

Kortikosteroidi prvi su protuupalni lijekovi proučavani u CF. Njihovo djelovanje očituje se u smanjenom stvaranju sluzi i edema, inhibiciji kemotaksije, adhezije i aktivacije leukocita, inhibiciji aktivacije NF- $\kappa$ B (engl. *nuclear factor kappa B*, nuklearni faktor kappa B). Uz to, kortikosteroidi ometaju sintezu i djelovanje upalnih medijatora. Nuspojave, uključujući intoleranciju glukoze, usporavanje rasta i formiranje katarakte, ograničavaju dugoročnu primjenu kortikosteroida. Primjena inhaliranjem može pružiti korist uz manji rizik u usporedbi s sistemskom primjenom, ali sistemska primjena često je potrebna upravo kako bi se utjecalo na migraciju neutrofila. Redovita upotreba inhaliranih kortikosteroida povezana je s usporenijim smanjenjem funkcije pluća. Važno je naglasiti da za primjenu kortikosteroida, posebice dugoročno, mora postojati čvrsta indikacija. Primjerice, kod osoba koje više puta tjedno u svrhu simptomatskog olakšanja *wheezinga* i stezanja u prsima koriste bronhodilatatore, kod nekontrolirane upale ili kod starije djece i odraslih za koje se smatra da imaju CF astmu, što je prisutnost simptoma sličnih astmi kod osobe s cističnom fibrozom. Upotreba oralnih kortikosteroida mora biti potpuno opravdana zbog visokog potencijala za nuspojave. Indicirani su u liječenju alergijske bronhopulmonalne aspergiloze i to u najnižoj mogućoj dozi i najkraćem mogućem trajanju. IV kortikosteroidi koriste se u izuzetno rijetkim slučajevima nekontrolirane upale. Nema čvrstih podataka da nazalni kortikosteroidi smanjuju pojavu rinosinutisa i nazalnih polipa. (39)

NSAID-ovi (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*, nesteroidni antiinflamatorni lijekovi) posjeduju svojstva slična kortikosteroidima, ali imaju manje nuspojava. Ibuprofen, zbog svoje specifične aktivnosti prema neutrofilima, najviše je istraživani u CF. Djelovanjem ibuprofena kemotaksija neutrofila prema sluzničkom epitelu značajno je smanjena. Ovi učinci najizraženiji su kod mlađih pacijenata (5-13 godina). Ipak, ibuprofen nije široko prihvaćen, uglavnom zbog izazova povezanih s potrebom za određivanjem doze u svakog pacijenta, te zbog zabrinutosti u

vezi nuspojava lijeka. Istovremena uporaba antacida, inhibitora protonske pumpe ili misoprostola vjerojatno bi ograničila ove nuspojave. (33,40)

Sve manja primjena kortikosteroida i NSAID-a popraćena je povećanom primjenom makrolida azitromicina. Azitromicin ima antiinflamatorna i imunomodulirajuća svojstva zbog kojih je postao neizostavan dio terapijske sheme osoba s CF-om. Imunomodulacijsko djelovanje azitromicina nastaje regulacijom staničnih procesa uključenih u upalni odgovor, smanjenjem priljeva neutrofila i promjenama polarizacije makrofaga. Ono što azitromicin razlikuje od kortikosteroida i drugih imunomodulatornih lijekova jest činjenica da azitromicin pokazuje imunomodulirajuća svojstva transformacijom upalnog odgovora u kojem dominiraju makrofagi u upalni odgovor karakteriziran funkcionalnim aspektima regulacije i popravka, odnosno ne dovodi do potpune supresije čime bi se povećala rizičnost za infekcije, što akutne, što kronične. (41) Azitromicin može poboljšati funkciju pluća, smanjiti broj plućnih egzacerbacija, broj dana provedenih u bolnici i upotrebu drugih antibiotika. (42)

Uz ove skupine lijekova postoji niz novijih antiinflamatornih lijekova kao što su citokini i anticitokini, modulatori eikozanoida, modulatori intrastaničnog signaliziranja, antioksidansi, inhibitori proteaza. (33) Ove tvari trenutno prolaze razna klinička ispitivanja da se utvrdi njihovo djelovanje i učinkovitost te optimalna dob pacijenta i stupanj plućne bolesti kod kojih će njihovo uključivanje u terapiju pozitivno djelovati.

### Čišćenje dišnih putova

U osoba sa CF-om narušena je funkcija mukocilijarnog aparata; izravno zbog disfunkcije CFTR kanala, te neizravno zbog dehidracije vodenog sloja tekućine na površini dišnih puteva. Klinički ova će se disfunkcija očitovati kao smanjen mukocilijarni klirens, odnosno smanjeno iskašljavanje, povećan broj respiratornih infekcija, opstrukcija dišnih puteva i pretjeran upalni odgovor što neminovno vodi do oštećenja plućnog parenhima. Stoga je u terapiji čišćenja dišnih puteva važno djelovati na dva fronta; mukoliticima i hidracijskim otopinama razrjeđujemo sluz čije uklanjanje potenciramo raznovrsnim modalitetima respiratorne fizioterapije.

### *Hidracija i čišćenje sluzi*

Povećano oslobađanja DNA iz neutrofila u dišnim putevima osoba sa CF-om povezano je s većom viskoelastičnošću sluzi. U svrhu smanjenja gustoće sluzi razvijen je inhalacijski oblik rekombinantnog humanog enzima DNAze, Dornaza alfa, koji selektivno hidrolizira DNA. Ovaj lijek bio je jedan od prvih odobrenih za liječenje CF 1993. godine i još uvijek je u širokoj primjeni kod većine pacijenata. Primjena Dornaza alfae značajno smanjuje pogoršanja pluća i blago poboljšava funkciju pluća, smanjuje incidenciju plućnih egzacerbacija, no ne sprječava ih u potpunosti. (43,44)

Dva najznačajnija postupka koje pomažu hidraciju sluzi svakako su inhalacije hipertonične otopine NaCl (3% do 7%) i primjena inhalacijskog manitola. Prepreka u korištenju hipertonične otopine njen je kratak poluvijek i činjenica da može inaktivirati kationske antimikrobne defenzive i potaknuti nastanak infekcija. (45) Manitol, u obliku praška za inhalaciju, prekoračio je ove prepreke te je od 2020. godine odobren za primjenu u Americi. (43,46)

### *Respiratorna fizioterapija*

Fizioterapija važan je dio sveukupne skrbi za pacijente sa CF-om. Pročišćavanje dišnih puteva ima za cilj pomoći uklanjanju gustih sekreta iz dišnih puteva, te posljedično tome poboljšati ventilaciju i mehaniku pluća, te smanjiti pojavu infekcija dišnih puteva. U tehnike pročišćavanja dišnih puteva ubrajamo klasičnu torakalnu fizioterapiju (PD&P, engl. *postural drainage and percussion*, posturalna drenaža i perkusija), tehnika aktivnog ciklusa disanja (ACBT, engl. *active cycle of breathing technique*), autogena drenaža, pozitivni ekspiratorni tlak (PEP, engl. *positive expiratory pressure*), oscilirajući PEP i visokofrekventna oscilacija stijenke prsnog koša (HFCWO, engl. *high-frequency chest wall oscillation*). (47) Nijedna tehnika pročišćavanja dišnih puteva nije se pokazala superiornom u odnosu na druge. (48) Pacijentove preferencije uvelike će utjecati na njegovu adherenciju u izvođenju respiratorne fizioterapije. Pacijentima treba omogućiti izbor prilikom odlučivanja koju tehniku žele koristiti. (47)

### Nutricijska potpora

Nutricijski status osoba sa CF-om igra važnu ulogu u progresiji plućne bolesti te postoji povezanost između boljeg nutritivnog statusa i duljeg preživljenja. Faktori koji pridonose narušenom nutritivnom statusu su kronična malapsorpcija koja se javlja zbog insuficijencije

pankreeasa, rekurentnih infekcija dišnog sustava, kronično pojačanog upalnog odgovora i suboptimalnog unosa kalorija. (49)

Nadomjesna terapija enzima gušterače (PERT, eng. *pancreatic enzyme replacment therapy*) uključuje dostavu više egzogenih (najčešće svinjskih) enzima, osobito lipaze, amilaze i proteaze, u lumen duodenuma kako bi se facilitirala probava masti i bjelančevina. (17) Postoji velika varijabilnost doziranja PERT-a između pacijenata i centara, budući da na učinkovitost PERT-a utječe više čimbenika, uključujući stanje bolesti, sastav prehrane i suradljivost pacijenta. (50) Creon<sup>®</sup>, pankrelipaza, indiciran je za liječenje stanja praćenih egzokrinom disfunkcijom gušterače. U RH ove lipaze dolaze kao Kreon 10 000<sup>®</sup> želučanootporne kapsule za oralnu primjenu. Doziranje enzima prema tjelesnoj težini treba započeti s 1000 jedinica lipaze/kg/obrok za djecu mlađu od 4 godine, a 500 jedinica lipaze/kg/obrok za djecu stariju od 4 godine. Dozu treba prilagoditi prema težini bolesti, kontroli steatoreje te održavanju dobrog stanja uhranjenosti. Većina bolesnika treba ostati ispod, odnosno ne treba prekoračiti dnevnu dozu od 10000 jedinica lipaze na kg tjelesne težine ili 4000 jedinica lipaze/g unešene masti. (51)

Generalno govoreći o prehrani osoba s CF, u starije djece i odraslih preporučena je visokokalorična i visokomasna hrana te započinjanje oralnih prehrambenih dodataka koji se dodaju (a ne zamjenjuju) tim namirnicama. (52) Lijekovi za poticanje apetita kao što su ciproeptadin, meggestrol acetat i dronabinol, mogu se razmotriti u ovom kontekstu, uz uzimanje u obzir rizika od potencijalnih nuspojava lijekova za svakog pacijenta. (17)

Iz gore navedenih razloga razumno je očekivati da će osobe s CF-om biti pod povećanim rizikom za deficijenciju mikronutrijenata, minerala i vitamina. Dostupne su različite formulacije vitamina topljivih u mastima prilagođene pacijentima s CF-om, i ove dodatke treba davati uz PERT i hranu bogatu mastima kako bi se maksimizirala apsorpcija. (53) Uz to, moguća je pojava manjka natrija (rijetko uz zapadnjačku prehranu, u posebnim uvjetima), željeza, cinka, esencijalnih masnih kiselina. Kliničari koji vode pacijenta, zajedno s farmaceutima i ostatkom MDT (multidisciplinarni tim), dužni su godišnje provjeravati i nadomještati nutritivne manjke. (17)

## Psihoterapija

Progresivna priroda bolesti te kompleksna i dugotrajna terapija predstavljaju stresore kod pacijenta i njihovih obitelji. Time se otvara potreba za psihoterapijskim modalitetima liječenja koji će im

pomoći u nošenju s njihovom bolešću. Pacijenti s cističnom fibrozom imaju značajno lošiju kvalitetu života što odražava njihove značajno oslabljene rezultate za fizičko funkcioniranje. (26) Dosadašnje studije pokazale su da određene bihevioralne intervencije koje ciljaju na specifične simptome mogu pridonijeti ukupnom zdravlju pojedinca. (54) Prema reviziji smjernica ECFS (engl. *European Cystic Fibrosis Society*, Europsko udruženje cistične fibroze) iz 2018. godine (55) CF tim mora jednom godišnje odraditi probir simptoma poremećenog mentalnog zdravlja kod osoba s CF-om ( $\geq 12$  godina) i roditelja djece i mladih s CF-om. Smjernice opisuju psihometrijski probir i načine praćenja.

## **Ciljana terapija**

### Liječenje CFTR modulatorima

Nova era liječenja CF počinje 2012. godine kada se prvi put javljaju CFTR modulatori. Riječ je o malim molekulama koje dijelimo u dvije skupine; pojačivače ili potencijatore koji parcijalno popravljaju provodnu funkciju CFTR kanala te ispravljaju ili korektore koji djeluju na razini formiranja proteinskog dijela CFTR kanala i unutarstaničnog prijenosa CFTR kanala do membrane. Do današnjeg dana odobrena su 4 modulatora; pojačivač ivakaftor (IVA) te tri ispravljajuča lumakaftor (LUM), tezakaftor (TEZ) i eleksakaftor (ELX). U praksi ispravljajuči se koriste u kombinaciji s pojačivačem ivakaftorom. (56) U nastavku navodimo glavna obilježja navedenih CFTR modulatora te njihov učinak u terapiji osoba s CF-om.

### *Pojačivači*

Ivakaftor (Kalydeco<sup>®</sup>) CFTR je pojačivač/potencijator indiciran za liječenje cistične fibroze u bolesnika u dobi od 2 godine i starijih koji imaju jednu od sljedećih mutacija u CFTR genu: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ili S549R. Također je indiciran za liječenje CF u bolesnika u dobi od 2 godine koji imaju mutaciju R117H u CFTR genu. Ne pokazuje učinak kod homozigota za najčešću, F508del mutaciju. Ivakaftor omogućava povećan transport kloridnih iona kroz CFTR kanal tako što potencira otvoreno stanje kanala. Odobren je 2012. godine za terapiju pacijenata starijih od 6 godina s minimalno jednom G551D mutacijom. 2014. godine odobren je za veći broj mutacija iz klase III, s vremenom se dobna granica snižavala, a broj odobrenih mutacija povećavao.

Farmakokinetika ivakaftora ne razlikuje se značajno između zdravih pojedinaca i osoba sa CF-om. Vršna vrijednost u plazmi nakon oralne konzumacije javlja se za približno 4 sata. Apsorpcija lijeka najbolja je ako se uzima sa hranom bogatom mašću. U plazmi je 99% vezan za proteine plazme, poglavito albumin i alfa 1 - kiseli glikoprotein. Primarno se metabolizira preko CYP3A enzima u dva metabolita; M1 (farmakološki aktivan) i M6 (inertan). Eliminacija u velikom postotku (oko 88%) ide preko fecesa nakon metaboličke konverzije u jetri.

Farmakodinamika ivakaftora procijenjena je kroz niz kliničkih studija u kojima se promatrao parametar prosječne promjene koncentracije klorida u znoju. U 24 tjednim studijama za pacijente starije od 12 godina promjena je iznosila -48 mmol/L (95% CI -51, -45), a za pacijente 6-11 godina -54 mmol/L (95% CI -62, -47). Studija koja je uključivala homozigote za F508del mutaciju promjena je iznosila -3 mmol/L (95% CI -6, -0.2). (57)

### *Ispravljači*

Kombinacija ispravljača lumakaftora i pojačivača ivakaftora (Orkambi<sup>®</sup>) indicirana je za liječenje cistične fibroze u bolesnika u dobi od 12 godina i starijih koji su homozigoti za F508del mutaciju u CFTR genu. Ova kombinacija ne pokazuje djelotvornost u pacijenata koji nisu homozigoti za navedenu mutaciju. Rezultat mutacije nepravilno je savijen protein što dovodi do defekta u staničnoj obradi i transportu te posljedično tome protein biva obilježen za razgradnju. Stoga je smanjena i količina i funkcija CFTR kanala na površini stanice. Lumakaftor poboljšava konformacijsku stabilnost F508del-CFTR kanala i time povećava njegov izražaj na staničnoj membrani dok ivakaftor poboljšava njegovu funkciju potenciranjem otvorenog stanja kanala. Ova kombinacija odobrena je 2016. godine za homozigote starije od 12 godina te se do 2019. godine dobna granica spustila na starije od 2 godine.

Farmakokinetika lumakaftora pokazuje razlike između zdravih dobrovoljaca i pacijenata sa CF-om po pitanju doseganja vršne i srednje-stabilne koncentracije lijeka u plazmi. Apsorpcija kao i kod ivakaftora najbolja je u kombinaciji sa hranom bogatom masnoćama. 99% lumakaftora vezano je za proteine plazme, poglavito albumin. Lumakaftor u velikom se udjelu ne metabolizira nego se nepromijenjen izlučuje fecesom. Promjena u koncentraciji klorida u znoju (homozigoti u skupini sa lumakaftorom/ivakaftorom, hetero- i homozigoti u skupini s placebo) u usporedbi s placebo iznosila je -8.2 mmol/L (95% CI -14, -2) nakon 28 dana i -11 mmol/L (95% CI -18, -4) nakon 56 dana. (58)

Kombinacija ispravljača tezaftora i pojačivača ivakaftora (Symdeko<sup>®</sup>) indicirana je za liječenje bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 12 godina i starijih koji su homozigoti za mutaciju F508del ili koji imaju barem jednu mutaciju CFTR genu na koju reagira tezaftor/ivakaftor na temelju in vitro podataka i/ili kliničkih dokaza. Mehanizam djelovanja tezaftora sličan je mehanizmu lumakaftora s tim da reagiraju na mutacijski različite CFTR kanale. Kombinirani učinak tezaftora i ivakaftora povećana je količina i funkcija CFTR na površini stanice, što rezultira povećanjem transporta klorida, budući da ivakaftor može potencirati CFTR kanale samo ako ih je tezaftor dostavio do membrane. Ova kombinacija odobrena je 2020. godine za homozigote i heterozigote s jednom F508del mutacijom starije od 12 godina te se do 2021. godine dobna granica spustila na starije od 6 godina.

Farmakokinetika tezaftora slična je između zdravih pojedinaca i pacijenta s CF-om. Apsorpcija je najbolja uz hranu bogatu mastima. 99% tezaftora vezano je za proteine plazme, poglavito albumin. Metabolizira se preko CYP3A4 i CYP3A5 proteina u 3 metabolita; farmakološki aktivan M1, inertan M5 i u značajno manje farmakološki aktivan od M1, metabolit M2. Ekskrecija tezaftora većinski ide preko fecesa te manjim dijelom preko urina. Kod homozigota za F508del mutaciju promjena koncentracije klorida u znoju u usporedbi sa placebo iznosila je -10.1 mmol/L (95% CI: -11.4, -8.8) nakon 24 tjedna, a kod heterozigota -9.5 mmol/L (95% CI: -11.7, -7.3) nakon 8 tjedana. (59)

Kombinacija 3 CFTR modulatora, ivakaftor/tezaftor/eleksakaftor zvana Trikafta<sup>®</sup> ili Kaftrio<sup>®</sup> dovela je do značajnog kliničkog poboljšanja kod osoba s jednom ili dvije kopije F508del te pokazuje i poboljšanje kod osoba koji su heterozigoti za ovu mutaciju. Postoji više od 170 genskih mutacija koje odgovaraju na terapiju ovom kombinacijom. (60) Prvi put odobrena je u Americi u listopadu 2019. godine za osobe s CF-om starije od 12 godina. (61) U Europskoj Uniji odobrena je 2021. godine za pacijente starije od 12 godina, a 2022. godine ta granice spuštena je na pacijente starije od 6 godina. (62) Eleksakaftor i tezaftor vežu se na različito mjesto na CFTR proteinu te imaju aditivan učinak na obradu i prijenos CFTR kanala do stanične membrane gdje ivakaftor svojim djelovanjem potencira otvoreno stanje kanala. Farmakokinetička svojstva eleksakaftora slična su svojstvima ostalih modulatora, bolje se apsorbira uz masnu hranu, 99% je vezan na proteine plazme, metabolizira se primarno preko CYP3A4 i CYP3A5 enzima, izlučuje se većinski fecesom i zanemarivo urinom. (60) Sustavni pregled literature objavljen 2023. godine (62)

pokazuje djelotvornost trostruke kombinacije CFTR modulatora. Navedeni su RTC radovi koji su uključivali osobe s CF-om koje se heterozigoti ili homozigoti za F508del mutaciju. Kao indikator djelotvornosti lijeka korišteni su ppFEV1 (engl. *percent predicted FEV1*, postotak predviđenog FEV1), pojavnost plućnih egzacerbacija, SCC (engl. *sweat chloride concentration*, koncentracija klorida u znoju), subjektivni upitnik o kvaliteti života CFQ-R RD (engl. *cystic fibrosis questionnaire-revised respiratory domain*, revizija upitnika za CF, respiratorna domena) i BMI (engl. *body mass index*, indeks tjelesne mase). Homozigoti za F508del mutaciju pokazuju poboljšanje u ppFEV1 za 11% (95% CI 7.9–14.0,  $p < 0.001$ ), koncentracija klorida u znoju smanjena je za 39,6 mmol/L (95% CI –45.3 to –33.8) te je CFQ-R RD zbroj porastao 20,7 bodova (95% CI 12.5–29). Pacijenti sa genotipom F508del/MF (engl. *minimal function*, minimalna funkcija) mutacija pokazuju poboljšanje u ppFEV1 za 13,8% (95% CI 10.9–16.6,  $p < 0.001$ ), smanjenje SCC za 39,1 mmol/L (95% CI –44.9 to –33.3) te porast CFQ-R RD iznosa za 25.7 bodova (95% CI 18.3–33.1). (63) Prema jednom istraživanju godišnja stopa plućnih egzacerbacija kod pacijenata na terapiji trostrukom kombinacijom CFTR modulatora u trajanju od 24 tjedna pala je za 63%. (64). Sekundarne ishodi u mnogim studijama bile su promjene u BMI pacijenata s CF. Pokazano je da pacijenti na terapiji trojnom kombinacijom CFTR modulatora pokazuju porast u BMI u usporedbi s pacijentima na placebo terapiji ili terapiji dvojnou kombinacijom. (62)

Učinak CFTR modulatora na funkciju mutiranog kanala neće se samo očitovati u respiratornom sustavu nego će se jednako kao i patofiziologija same bolesti zrcaliti u svim organskim sustavima gdje su prisutni CFTR kanali.

Kako je već navedeno, progresivne promjene u pankreasu nastaju još in utero te uvođenje CFTR modulatora nije bilo popraćeno velikim nadanjima za poboljšanje pankreasne funkcije. Naime kod adolescenata i odrasli ne postoje dokazi reverzibilnosti ovih promjena. Međutim, kod djece kojima je terapija CFTR modulatorima započeta u dobi od 2 do 5 godina uočen je pad FE-1 (engl. *fecal elastase 1*, fekalna elastaza 1) što upućuje na moguću reverzibilnost promjena ili u najmanjem slučaju njihovu odgodu. (56,65)

Nemoguće je sa sigurnošću reći kakav će utjecaj uvođenje CFTR modulatora u terapiju imati po pitanju endokrine funkcije gušterače. S porastom preživljenja raste i incidencija CFRD i njegovih kasnih komplikacija. (56) Regresija bolesti i poboljšana tolerancija glukoze uočeni su kod



pacijenata na terapiji dvojnog i trojnog kombinacijom, međutim pacijentima koji su bili na inzulinu prije početka CFTR terapije nije bilo moguće isključiti ga iz terapije. (66)

Klinički, radiografski te endoskopski uočljivo smanjenje pojave rinosinuitisa i nazalnih polipa prisutno je kod osoba na terapiji ivakaftorom i trojnom kombinacijom, ali ne i kod osoba na dvojnoj terapiji. (67)

Brz i značajan porast BMI na terapiji CFTR modulatorima zabilježen je u pedijatrijskoj populaciji kao i u adultnoj. Pretpostavljeni patofiziološki mehanizam kojim dolazi do porasta mase uključuje smanjenje potrošnje energije u mirovanju i smanjenje upalnih promjena u crijevima. Iako navedeni porast mase ne označava samo porast masnog tkiva, važno je znati da porast masnog tkiva znači i povećanu incidenciju pretilih osoba odnosno osoba s povećanim kardiovaskularnim rizikom. Jedan od pristupa ovom problemu svakako se nalazi u prilagodbi prehrane osoba s cističnom fibrozom i popravljenim BMI. (68,69)

CFTR modulatori pokazuju određeni terapijski potencijal u CFLD-u, ali ne obilujemo pouzdanim podacima. Neki od razloga su manjkavo razumijevanje same patofiziologije CFLD, kao i nesigurno poznavanje hepatotoksičnosti samih modulatora. Međutim, in vitro istraživanja otvaraju vrata nadanjima i u ovom aspektu terapije. (70)

Nimalo manje važan učinak CFTR modulatora vidljiv je u poboljšanju ženske plodnosti iako još uvijek ne raspoložemo dovoljno dobrim podacima. Samo u SAD-u u 2020. godini prijavljeno je više od 600 trudnoća što je značajan porast u usporedbi s periodom od početka stoljeća do tada kada je prijavljeno svega 200 trudnoća. (71) Kod novorođenčadi majki koje su tijekom trudnoće bile na CFTR modulatornoj terapiji osim lažno negativnog novorođenačkog probira uočena je i očuvana pankreasna funkcija te smanjena SCC. (72)

Prema podacima ECFSPR (engl. *European Cystic Fibrosis Society patient registry*, registar pacijenata europskog društva za cističnu fibrozu) iz 2022. godine u Republici Hrvatskoj oboljelih od CF-e je 150 s 98 postotnim pokrićem nacionalnim registrom. Ono što trojnu kombinaciju CFTR modulatora u RH čini posebno važnom jest činjenica da je RH (80,3%) sa Danskom (82.5%) na samom vrhu zemalja u kojima prednjači upravo F508del mutacija. (73) Od 2021. trojna kombinacija dostupna je u RH za pacijente starije od 6 godina. U domaćem istraživanju koje je uključivalo odrasle pacijente neovisno o FEV1 (engl. *forced expiratory volume in the first second*,

forsiran ekspiracijski volumen u prvoj sekundi) vrijednosti, nakon minimalno 6 mjeseci praćenja terapijskog učinka u pokazan je postotni porast FEV1 za 33,78%. Također je pokazano da kod bolesnika sa značajnom plućnom opstrukcijom (FEV1 < 40%), vrijednosti spirometrije znatno rastu nakon primjene trojne kombinacije (porast FEV1 za čak 31%). Istraživanje je također pokazalo kako se BMI postotno povisio za 13% pa medijalna vrijednost iznosi 23,71kg/m<sup>2</sup>. (74)

## Genska terapija

Iako je otkriće CFTR modulatora neusporedivo poboljšalo kvalitetu života i preživljenje osoba sa CF njihov učinak u vidu ispravljanja i pojačavanja učinka mutiranog CFTR kanala ne predstavlja etiološku terapiju za CF koja je u srži monogenetska bolest. Uz to, 10% pacijenata ne reagira na terapiju CFTR modulatorima ili pokazuju individualnu intoleranciju prema modulatorima. (75)

Glavni pristup genske terapije u CF usmjeren je na dostavu genetički ispravnog gena za CFTR kanal do epitelnih stanica dišnih puteva. Iako je CF multisustavna bolest, pluća su ciljno mjesto zbog činjenice da je 90-95% smrtnih ishoda ove bolesti direktno vezano uz teške lezije dišnog sustava odnosno pluća. Poznato je da administracija aerosolom predstavlja jednostavan i uspješan način dostave tvari u dišni sustav, međutim u CF to nije slučaj zbog gustog sekreta na površinskim epitelnim stanicama bronhiola. Ključno je odabrati način isporuke odnosno nosač gena koji će osigurati učinkovitu ekspresiju funkcionalnog CFTR proteina i koji će prodrijeti do epitelnih stanica. (76)

Klinička istraživanja lijekova za gensku terapiju, gdje se geni od interesa isporučuju u nazalni i bronhalni epitel dišnih puteva koristeći i virusne i nevirusne sustave, postoje još od 1993. godine. Do sada je odrađeno više od 27 istraživanja sa preko 600 pacijenata, ali nijedno od njih nije pokazalo značajan uspjeh. (76)

Jedni od najčešćih virusnih vektora koji se koriste u genskoj terapiji svakako su adenovirusni vektori (Ad). Međutim urođena stanična imunost sprječava dugoročni učinak vektora zbog pojave povećane alveolarne upale praćene stvaranjem neutralizirajućih protutijela. (77) Kao alternativa adenovirusnim vektorima javljaju se adeno-povezani vektori ili adeno-associated virus (AAV) i lentivirusi. Glavna prepreka u genskoj terapiji lentivirusima pojava je insercijske mutageneze što rezultira povećanim rizikom za razvoj tumora. (78)

Nevirusni vektori kao što su liposomi i antisense oligonukleotidi oblici su dostave ispravnog gena do stanice koji zaobilaze urođenu i stečenu imunost. Iz jedne od najvećih studija iz 2015. godine pokazan je određeni stupanj uspješnosti genske terapije u vidu usporavanja patoloških promjena na plućima međutim rezultati nisu bili dovoljni da se jasno iznese djelotvornost genske terapije kao takve. (76)

## IZAZOVI KRONIČNE TERAPIJE

### Nuspojave

Upravo zbog velike djelotvornosti CFTR modulatora u terapiji CF za kliničara je od izuzetne važnosti prepoznati i na vrijeme reagirati prilikom pojave nekih od nuspojava koje mogu nastati. Budući da se klinička ispitivanja provode u jako raznolikim uvjetima ponekada nuspojave opažene u kliničkoj praksi neće biti jednake onima koje su opažene u kliničkim ispitivanjima te je samo pitanje vremena kada će takva diskrepancija postat neprimjetna.

Prilikom terapije ivakaftorom zabilježene su nuspojave u vidu povišenih razina jetrenih transaminaza, AST (engl. *aspartate aminotransaminase*, aspartat aminotransferaza) i ALT (engl. *alanine aminotransaminase*, alanin aminotransferaza). FDA (engl. *Food and Drug Administration*, Agencija za hranu i lijekove) preporuka jest da se razine jetrenih transaminaza provjere prije same terapije, u prvoj godini terapije svaka 3 mjeseca te nakon toga na godišnjoj razini. Doziranje lijeka preporuča se prekinuti u slučaju da razine jetrenih transaminaza budu veće od 5 puta iznad gornje granice normale. U pedijatrijskih bolesnika liječenih ivakaftorom prijavljeni su slučajevi nekongenitalne katarakte. Ne možemo s pouzdanošću taj događaj pripisati djelovanju ivakaftora budući da su pacijenti bili izloženi i drugim rizičnim faktorima kao što su zračenje i upotreba kortikosteroida. Preporuča se oftalmološki pregled i praćenje prije i tijekom terapije ivakaftorom. (57) Iz kliničkih studija kao najčešće nuspojave pacijenti navode glavobolju, orofaringealnu bol, infekcije gornjeg respiratornog trakta, začepljenost nosa, bolove u trbuhu, nazofaringitis, proljev, osip, mučninu i vrtoglavicu. Unatoč tome ivakaftor lijek je koji se dobro podnosi. (79)

Kombinacija dva modulatora, ivakaftora i lumakaftora, može dovesti do pogoršanja jetrene funkcije kod pacijenata s uznapredovalom jetrenom bolešću. Potrebno je stalno nadzirati pacijente

i po potrebi smanjiti dozu ili isključiti lijek iz terapije. Primjena ivakaftora i lumakaftora povezana je s povišenjem jetrenih transaminaza i ukupnog bilirubina u serumu. Preporučeni postupak isti je kao kod pacijenata koji se prezentiraju ovakvim nuspojavama na monoterapiji ivakaftorom. Nelagoda u prsima, dispneja i abnormalno disanje primijećeni su češće u bolesnika tijekom uvođenja terapije lumakaftorom/ivakaftorom u usporedbi s onima koji su primali placebo. Konkomitantna primjena lumikaftora/ivakaftora i hormonskih kontracepcijskih sredstava može dovesti do njihove smanjene učinkovitosti te povećane incidencije nuspojava vezanih uz menstrualni ciklus kao što su amenoreja, dismenoreja, menoragija, nepravilnost menstrualnog ciklusa. Po pitanju katarakte vrijede iste preporuke kao i za monoterapiju ivakaftorom. (58) Ostale nuspojave uključuju nazofaringitis, mučninu, povraćanje, nadutost, povišenje kreatin fosfokinaze, osip, rinoreju i umor. (80)

Terapija tezakaftorom/ivakaftorom može dovesti do povišenja jetrenih enzima te vrijede iste preporuke kao i kod pojave ove nuspojave u monoterapiji ivakaftorom. Po pitanju katarakte vrijede iste preporuke kao i za monoterapiju ivakaftorom. Ostale nuspojave uključuju glavobolje, mučninu, začepljenje sinusa i vrtoglavicu. (59)

Keating sa suradnicima istraživao je sigurnost trostruke terapije. (63) U navedenoj studiji uspoređivane su nuspojave u 3 skupine, skupina s trostrukom terapijom gdje je 92% pacijenata navelo neku od nuspojava, skupina s dvostrukom terapijom (tezakaftor/ivakaftor) gdje je 71% pacijenata navelo nuspojave te placebo skupina gdje 100% pacijenata navodi neku od nuspojava. 53% pacijenata na trojnoj terapiji navodi blage, 43% umjerene i 4% ozbiljne neželjene pojave. Najčešće nuspojave bile su kašalj, povećana proizvodnja sputuma, plućne egzacerbacije, hemoptiza i povišena tjelesna temperatura. Također su zabilježeni porasti aminotransferaza 3 puta iznad gornje granice (8% pacijenata) te porast bilirubina 2 puta iznad gornje granice (3% pacijenata). Što se tiče ozbiljnih nuspojava, zabilježeni su slučajevi infektivne plućne egzacerbacije, sindroma distalne opstrukcije crijeva i tromboze vratne vene. Nije bilo smrtnih slučajeva, ali nuspojave kao što su osip, povišene razine bilirubina i bol u prsima, koje su se dogodile kod tri pacijenta u skupini s trojnom terapijom, dovele su do prekida ispitivanja. U svojim istraživanjima Middleton (64) te Heijerman (81) navode slične rezultate po pitanju nuspojava trostruke terapije kod odraslih pacijenata. U pedijatrijskoj populaciji, 6-11 godina, u skupini djece liječenom trostrukom terapijom 80% ih navodi nuspojave, a u placebo skupini 93,4% djece navodi

neku nuspojavu. Nuspojave su uglavnom bile blage ili umjerene težine. U skupini s trojnom terapijom bile su glavobolja (30%) i kašalj (23,3%), dok su u kontrolnoj skupini kašalj (42,6%), bol u trbuhu (27,9%), infektivna plućna egzacerbacija (26,2%), glavobolja (19,7%) i bol u orofarinksu (19,7%). Ozbiljne nuspojave kao što su povećanje jetrenih enzima tri puta iznad gornje granice i osip imalo je 6,7% djece u skupini s trostrukom kombinacijom te 14,8% u placebo skupini. (82) Reakcije preosjetljivosti, uključujući slučajeve angioedema i anafilaksije, prijavljene su nakon stavljanja lijeka u promet. (60) U ranije navedenom istraživanju učinka trojne kombinacije u RH zabilježene nuspojave bile su blage kao što su kašalj (43,18%), glavobolja i tranzitorno povišenje jetrenih enzima (18,18%). Jedna četvrtina pacijenata ne navodi nikakve nuspojave. Nijedan pacijent nije zabilježio tešku nuspojavu koja bi mogla dovesti do životno ugrožavajućeg stanja ili do prekida terapije. (74)

### **Interakcija lijekova**

Napredak u liječenju cistične fibroze kojem svjedočimo zahvaljujući uvođenju CFTR modulatora, neminovno dovodi do problema povezanih s interakcijama lijekova. Ključ za minimalizaciju navedenog problema i posljedica koje vuče sa sobom nalazi se u identifikaciji onih tvari koje utječu na metabolizam lijekova te prilagođavanju ili supstituciji istih. (83) Kompleksnost interakcija i njihovog menadžmenta u liječenju CF proizlazi iz činjenice da često govorimo o kombinacijama kratkoročnih liječenja (antibiotici) i kroničnih terapija (CFTR modulatori). (84) Identificirano je nekoliko faktora koji se povezuju s učestalošću interakcija među lijekovima. To su polifarmacija, ženski spol, dob (najmlađi i najstariji), jetrena disfunkcija, bubrežna disfunkcija, hipoproteinemija, genetski polimorfizmi, dehidracija. (83)

U kontekstu interakcija među lijekovima primarno promatramo kako lijekovi međusobno utječu na apsorpciju i biotransformaciju. Lijekovi kao što su PPI (engl. *proton-pump inhibitor*, inhibitori protonske pumpe), antacidi i H<sub>2</sub> antagonisti dovode do povišenja želučanog pH čime se smanjuje apsorpcija lijekova koji se optimalno apsorbiraju u kiselom okolišu (npr. antifungici kao što su ketokonazol). Uz to, preraspodjela lijekova uvjetovana je i transportnim proteinima vezanim za membranu kao što je P-glikoprotein. (83)

P-glikoprotein (P-gp), poznat i kao protein višestruke otpornosti na lijekove 1 (MDR1, engl. *multidrug resistance protein 1*), efluksni je transporter koji utječe na apsorpciju, distribuciju i eliminaciju lijekova. Nalazi se na apikalnim membranama stanica s izlučivačkom funkcijom poput hepatocita, bubrežnih tubularnih stanica, enterocita i endotelnih stanica moždanih kapilara. P-gp ograničava apsorpciju lijekova iz crijeva, sprječava ulazak lijekova u mozak i pomaže u izlučivanju lijekova putem jetre i bubrega. Njegova je glavna uloga smanjenje sistemske izloženosti svojim supstratima. (85) Lijekovi inhibitori P glikoproteina koje koriste osobe sa CF-om su klaritromicin, eritromicin, rifampicin, itraconazol, ketokonazol. (83)

Interakcije se događaju i zbog vezivanja lijekova na proteina plazme. Primjerice, 97% molekula ivakaftora veže se za serumski albumin. U studijama s paralelnom administracijom ivakaftora i nekoliko drugih lijekova pronađeno je da se razine ivakaftora u plazmi povećavaju zbog istiskivanje sa serumskih proteina nosača što posljedično može dovesti do potencijalne akumulacije lijeka u organizmu. (86)

Klinički najrelevantniji oblik interakcija među lijekovima svakako su interakcije koje se događaju na razini metabolizma lijekova. Citokrom P450 enzimi većinski su zaduženi za biotransformaciju lijekova u jetri. Mogućnost jednog CYP450 (engl. *cytochrome P450*, citokrom P450) enzima da metabolizira više supstrata glavni je razlog interakcija među lijekovima. (87)

Neke od interakcija koje su značajne u terapiji osoba sa CF-om su QT prolongacija, nefrotoksičnost te interakcije u koje ulaze novi lijekovi odnosno CFTR modulatori. Makrolidi i fluorokinoloni, često korišteni antibiotici za CF, mogu produžiti QT interval. FDA je upozorila na rizik fatalnih srčanih ritmova kod azitromicina, a eritromicin i klaritromicin najviše produžuju QT interval. Ciprofloksacin i levofloksacin također mogu produžiti QT interval, ali manje od moksifloksacina. (88,89) Većina antimikrobnih lijekova za liječenje infekcija kod CF mogu uzrokovati nefrotoksičnost, osobito ako se daju istovremeno. To uključuje aminoglikozide, karbapeneme, vankomicin, kolistin i sulfametoksazol/trimetoprim. Stoga je težnja uvijek na što racionalnijoj primjeni antimikrobnih lijekova, njihovom doziranju i načinu uzimanja. Važno je pomno pratiti pacijente koji uzimaju više potencijalno nefrotoksičnih lijekova, ili izbjeci kombiniranu terapiju ovim spojevima. (83)

## Interakcije CFTR modulatora

CFTR modulatori terapija su koja se uzima kronično i često paralelno s drugim lijekovima, zato je od izuzetne važnosti da su kliničari i CF farmakolozi dobro upoznati s metabolizmom lijekova i načinom na koji stupaju u interakcije s drugim tvarima. (84) Budući da sva četiri trenutno dostupna lijeka stupaju u interakcije sa inducerima i inhibitorima CYP3A ovdje navodimo neke od lijekova koje osobe s CF-om uzimaju, a djeluju na navedene citokrom enzime. Neki od inducera CYP3A enzima su antibiotici rifampicin i rifabutin, lijekovi s djelovanjem na živčani sustav kao što su fenobarbital, karbamazepin i fenitoin te tvari koje sadržavaju ekstrakt gospine trave (lat. *Hypericum perforatum*). S druge strane, jaki inhibitori CYP3A enzima su antifungici iz skupine azola kao što su ketokonazol, itrakonazol, posakonazol i vorikonazol, antibiotici kao što su telitromicin i klaritromicin, dok su flukonazol i eritromicin srednje jaki inhibitori.

Ivakaftor osjetljiv je CYP3A supstrat i koadministracija sa inducerima CYP3A enzima rezultirat će smanjenom koncentracijom ivakaftora. Nasuprot tome, administracija sa CYP3A inhibitorima rezultirat će povećenom koncentracijom lijeka. (83) Preporučeno je praćenje INR-a (engl. *international normalized ratio*, međunarodnog normaliziranog omjera) tijekom koadministracije varfarina i ivakaftora. (57)

Ivakaftor slabi je inhibitor CYP3A enzima dok je lumakaftor snažni inducer CYP3A enzima te se ukupan efekt očituje kao snažna CYP3A indukcija. Posljedično tome prilikom konkomitantnog uzimanja kombinacije lumakaftora/ivakaftora i lijekova koji su snažni induceri ili inhibitori CYP3A enzima potrebno je prilagoditi dozu. Prilagodba doze nije potrebna kod terapije umjerenim i slabim inhibitorima i inducerima CYP3A enzima. Konkomitantna administracija ovih lijekova sa hormonskim kontraceptivnim sredstvima može dovesti do smanjene efikasnosti i pouzdanosti te nuspojava vezanih uz menstrualni ciklus. (58) Istovremena primjena lumakaftora/ivakaftora s P-gp supstratima (npr. digoksin) može promijeniti njihovu izloženost. Također može promijeniti (povećati ili smanjiti) izloženost CYP2C8 (npr. montelukast) i CYP2C9 supstratima (npr. varfarin), smanjiti izloženost CYP2C19 supstratima (npr. omeprazol), te značajno smanjiti izloženost CYP2B6 supstratima (npr. bupropion). Istovremena primjena lumakaftora/ivakaftora s lijekovima koji su supstrati za OAT1 i 3 (engl. *organic anion transporters*, transporter organskih aniona), te BCRP (engl. breast cancer resistance protein, protein otpornosti za karcinom dojke) transport, može povećati plazmatske koncentracije tih lijekova. (90)

Druga kombinacija CFTR modulatora, tezakaftor/ivakaftor, ulazi u manji broj klinički značajnih interakcije u usporedbi s kombinacijom koja uključuje lumakaftor. I tezakaftor i ivakaftor supstrati su CYP3A enzima te konkomitantna upotreba CYP3A inducera rezultirat će smanjenom koncentracijom u plazmi. Ne preporuča se konkomitantna primjena s jakim CYP3A inducerima. Konkomitantna primjena s CYP3A inhibitorima također će zahtijevati prilagodbu doze. Tezakaftor/ivakaftor kombinacija ne ulazi u interakciju sa hormonskim kontraceptivima. (83,91) Upravo zbog manjeg broja interakcija u koje stupa tezakaftor u usporedbi s lumakaftorom prilikom prelaska s kombinacije lumakaftor/ivakaftor na kombinaciju tezakaftor/ivakaftor potrebno je prilagoditi dozu lijekova kao što su benzodiazepini, kortikosteroidi, PPI, antidepresivi i slično. (63)

Još uvijek ne obilujemo znanstveno utemeljenim informacijama o interakcijama trojne terapije CFTR modulatora i drugih lijekova koje osobe s CF-om uzimaju. Prilikom propisivanja Trikafe<sup>®</sup>/Kaftria<sup>®</sup> vodimo se klinički relevantnim informacijama, interakcijama pojedinih komponentni lijeka, in vitro modelingom te pretpostavljenim interakcijama prema eliminacijskom obrascu pojedinog lijeka. Eleksakaftor, tezakaftor i ivakaftor supstrati su CYP3A enzima te se istodobna primjena lijekova koji su CYP3A induktori ne preporuča budući da dovodi do smanjene izloženosti i učinkovitosti trojne kombinacije. S druge strane, dozu trojne kombinacije treba smanjiti pri istodobnoj primjeni s jakim inhibitorima CYP3A kao što su ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, telitromicin i klaritromicin. Prilikom koadministracije srednje jakih CYP3A inhibitora također je potrebna prilagodba doze trojne kombinacije. Istodobna primjena sa sokom od grejpa, koji sadrži jednu ili više komponenti koje umjereno inhibiraju CYP3A, može povećati izloženost aktivnim tvarima lijeka te je potrebno izbjegavati hranu ili piće koje sadrži grejp tijekom liječenja. Što se tiče utjecaja trojne kombinacije CFTR modulatora na druge lijekove, ivakaftor može inhibirati CYP2C9 stoga je preporučeno praćenje međunarodnog normaliziranog omjera (INR) tijekom istovremene primjene varfarina. Drugi lijekovi kod kojih trojna kombinacija može povećati izloženost uključuju glimepirid i glipizid. Primjena trojne kombinacije može povećati sustavnu izloženost lijekovima koji su osjetljivi supstrati P-gp-a, što može povećati ili produžiti njihov terapijski učinak i nuspojave. U lijekove koji su supstrati P-gp-a ubrajamo digoksin, ciklosporin, everolimus, sirolimus i takrolimus. Mnogi od ovih lijekovima imaju uzak terapijski indeks te se posebno preporuča praćenje doze i učinka prilikom terapije. Ne očekuje se da će trojna kombinacija utjecati na djelotvornost oralnih kontraceptiva. (60)



## **Adherencija**

Adherencija (lat. *adherere* – prilijepiti se) u kontekstu kliničke medicine predstavlja vrlo važan, često previđen, aspekt uspješnosti kronične terapije. Adherenciju možemo definirati kao mjeru u kojoj je ponašanje pacijenta u skladu sa preporukom dobivenom od strane zdravstvenih djelatnika i zdravstva općenito. (92) Budući da terapija CF zahtjeva multimodalitetne terapijske opcije očekivano je da će i pitanje adherencije takvoj terapiji biti kompleksnije. Problem s kojim se susreću klinički farmakolozi i drugi liječnici koji se skrbe za pacijente s CF-om svakako je činjenica da je adherenciju kao takvu teško mjeriti, a to je posebno važno za stanje kao što je CF gdje se adherencija značajno razlikuje između različitih terapijskih modaliteta (npr. oralna primjena lijekova u obliku tableta i fizioterapijske metode za čišćenje sluzi iz pluća). Problem je također i u činjenici da postoje značajne razlike između praćenja u različitim centrima te između samih zdravstvenih sustava. Uz to, studije o adherenciji često koriste različite oblike mjerenja (upitnici, samo-prijavljivanje, elektronički uređaji, dnevnici) te su rezultati teško usporedivi. (83)

Postoji cijeli niz faktora koji pridonose smanjenoj adherenciji kod pacijenata s CF-om. Neki od faktora spadaju u klasične demografske faktore kao što su dob i spol. U većini studija ne postoji značajna razlika u adherenciji među spolovima, međutim u dobnoj strukturi najveću adherenciju imaju starije i mlađe populacije dok je adherencija najniža među adolescentima. (93) Po pitanju socijalnih faktora, veći stupanj adherencije pronađen je kod pojedinaca koji imaju dobru obiteljsku ili partnersku podršku. Faktori direktno vezani uz terapiju kao što su vrijeme, kompleksnost, okus pokazuju različit utjecaj na adherenciju. Tako terapije koje su kompleksnije i zahtijevaju puno vremena imaju niži stupanj adherencije u usporedbi s jednostavnijim i kraćim terapijama. Prema nekim studijama osoba s CF-om potroši ekvivalent od 4 mjeseca godišnje baveći se svojom bolešću. Presječnim studijama pokazano je da je prosječni broj terapija dnevno 7, a vrijeme uloženo u njihovo izvršavanje iznosi 108 minuta u danu.(94,95) Također postoje i individualni faktori koji se odnose na samog pacijenta kao što su mentalno zdravlje, nošenje s bolešću, stupanj edukacije, odnos sa liječnicima i drugim zdravstvenim djelatnicima, znanje i shvaćanje terapije. Uočava se povezanost između smanjene adherencije u odraslih i lošeg razumijevanja preporuka liječnika. U studiji koja promatra korelaciju između razumijevanja preporuka i adherencije tretmanu pokazano je da je pacijenti s CF-om nemaju poteškoća s razumijevanjem koji oblik

terapije im je preporučen (70%), međutim preporuka učestalosti korištenja/izvođenja terapije pokazuje veći stupanj nerazumijevanja (12,2-100%) ovisno o kojem obliku terapije je riječ (najčešće je riječ o posturalnoj drenaži, perkusiji, nutritivnim suplementima, inzulinskoj terapiji). (94)

Prema ECFS-ovoj publikaciji *Optimizing pharmaceutical care in cystic fibrosis* (83) faktori koje pacijenti najčešće navode kao razlog za nepridržavanje terapiji su manjak vremena, zaboravljanje, „osjećam se previše dobro“, složenost liječenja i percipirana učinkovitost tretmana. Posljedično tome dolazi do pogrešnog tumačenje simptoma, nepotrebnih simptoma, povećanog morbiditeta i mortaliteta, gubitka novca i vremena, opterećenja zdravstvenog sustava, povećanja troškova zdravstvenog osiguranja, negativan utjecaj na socijalni život, školu i posao. S druge strane, postoji cijeli niz facilitatora koji povećavaju adherenciju kod pacijenta. Podijeljeni su u dvije velike skupine; intrinzične koji se odnose na pacijenta direktno, te ekstrinzične koji mogu biti vezani uz organizacijske vještine ili uz osobu koja sudjeluje u skrbi za pacijenta. Neki od intrinzičnih faktora su optimizam i pozitivna uvjerenja, motivacija, odgovornost, vrijednosti, percipirano povjerenje, percepcija kontrole, neovisnost, razumijevanje te mnogi drugi. Ekstrinzični faktori koje većemo uz skrbnike i pružatelje zdravstvene skrbi odnose se na podršku, ohrabrenje, pomoć od strane roditelja, prijatelja i zajednice (škola, posao). Također veliki utjecaj ima i dobra komunikacija sa CF timom koji je odgovoran za podršku, edukaciju i praćenje pacijenata. Ekstrinzični faktori vezani uz organizacijske vještine uključuju vrijeme, integracija tretmana u svakodnevni raspored, poticanje rutine, fleksibilnost primjene terapije, klaster terapijskih oblika, kutije za dnevne tablete, posebna pakiranja lijekova, sinkronizirano podizanje lijekova.

Iznimno je važno postići što veći stupanj adherencije kod pacijenta s CF-om što zbog same kompleksnosti terapije što zbog činjenice da je CF progresivna multisustavna bolest kojoj je potrebno pristupiti maksimalno preventivno kad su komplikacije u pitanju. Veliki značaj na samu adherenciju ima odnos i komunikacija između pacijenta, njegove obitelji i CF-MDT-a. Većina članova CF-MDT-a ima dugogodišnji odnos s pacijentom i obitelji. Iako je liječenje pacijenta u prvom planu, važno je da liječnici prilikom svake posjete pristupe pacijentu kao osobi u cijelosti. Stvaranjem najboljeg mogućeg terapijskog plana za svakog pojedinačnog pacijenta omogućuje se da pacijent i njegova obitelj što manje *osjećaju* svoju bolest u svakodnevnom životu. Upravo zbog dugotrajnog praćenja kod istog kliničara i uspostavljanja odnosa pacijenti mogu oklijevati prilikom

prijavljivanja neadherencije terapiji zbog osjećaja krivnje ili straha od razočaranja. Iskrena komunikacija ključna je za rješavanje prepreka i trebala bi biti cilj svake konzultacije. (13) Motiviranje pacijenata za pridržavanje terapije uključuje razumijevanje njihovih ciljeva i povezivanje terapije s ostvarenjem životnih ciljeva. To mogu biti kratkoročni ciljevi kao što su sudjelovanje u društvenim aktivnostima ili sportu te dugoročni ciljevi kao što su zapošljavanje ili osnivanje obitelji. Bitno je prepoznati čvrst oslonac u ovakvom holističkom pristupu budući da će neminovno utjecati na adherenciju terapiji u smislu pozitivne motivacije. (83) Prilikom bilo kakve promijene terapije potrebno je u komunikaciji s pacijentom postaviti realne i jasne ciljeve te implementacija nove terapije u dosadašnji plan treba proći sa što manje negativnog utjecaja na dosadašnju terapiju. (96) Također je ključno uvijek iskomunicirati s pacijentima njihovo shvaćanje nove terapije i njene primjene. (97) Prilikom svakom posjeta pacijenta potrebno je raspraviti o adherenciji te pokušati identificirati probleme te poraditi na njihovom rješavanju. (83) Više od tri četvrtine osoba s CF-om i/ili njihovih skrbnika smatra da je podizanje lijekova i opreme iz CF centara ili lokalnih ljekarni teško i stresno. Uobičajeni problemi uključuju probleme u komunikaciji između lokalnih ljekarni i CF centara, izgubljene upute te razne probleme prilikom podizanja antibiotske terapije. (98) Uporaba telemedicine kao novog oruđa u praćenju pacijenta s raznim kroničnim bolestima, uključujući i CF, može pomoći povećanju adherencije. Telemedicina omogućuje veću povezanost pacijenata i CF-MDT-a, mogućnost pravovremenog prepoznavanja potrebe za povećanjem agresivnosti terapije, smanjen broj hospitalizacija. Ograničavajući faktori u primjeni telemedicine mogu biti edukacija i motivacija pacijenta, nemogućnost svakodnevnog pristupa internetu ili osobnom računalu. (13)

Svjedoci smo revolucionarnih otkrićima po pitanju CFTR modulatora, no od ogromne je važnosti osvijestiti osobama s CF-om, kao i svim članovima CF-MDT-a, značaj simptomatske terapije koja ne može i ne smije postati zanemarena. Zbog učinkovitosti nove terapije i vremenskog opterećenja koje nosi simptomatska terapije osobe s CF-om sklone su odustajanju od druge terapije kao što su inhalacijski antibiotici i hipertonične otopine. Iako oralna primjena CFTR modulatora u sličnoj mjeri kao i terapija čišćenja dišnih puteva snižava stopu plućnih egzacerbacija, nemoguće je ignorirati činjenicu da ove dvije terapijske opcije imaju neusporedive pozadine. Tako bi 12 mjeseci terapije modulatorima za jednu osobu s CF-om moglo financirati do tri respiratorna fizioterapeuta koji bi mogli osmisliti personalizirane planove respiratorne fizioterapije i vježbanja te pratiti adherenciju više pacijenata. (99)

## **Novi terapijski izazovi u skrbi za osobe s CF-om**

U bujici terapijskih izazova, noviteta i ideja od nevjerojatne je važnosti zadržati čvrst temelj holističkog pristupa osobama s CF-om. Kao što CFTR modulatori ne postoje samo radi CFTR kanala tako ni CF-MDT ne postoji samo zbog cistične fibroze. Populacija osoba s CF-om doživljava sve veću životnu dob te se pomiču granice za koje su prije izgledale nepremostive. Stoga su novi izazovi u skrbi za ove pacijente upravo liječenje kroničnih bolesti odrasle populacije, vođenje trudnoća te prevencija i liječenje karcinoma.

Progresivne promjene plućne funkcije koje započinju u ranom djetinjstvu glavno su obilježje etiopatogeneze CF. Kliničko poboljšanje nakon uvođenja terapije CFTR modulatorima značajno je poboljšalo stanje osoba s CF, međutim veliki broj još uvijek ostaje koloniziran multirezistentnim sojevima bakterija što će za njih u budućnosti značiti veći rizik za pogoršanje i dodatnu terapiju. Uz to, poznato je da su respiratorne bolesti povezane sa starenjem, pri čemu je kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) odgovorna za više od 3 milijuna smrti širom svijeta, a slijede ju infekcije donjeg respiratornog sustava i rak pluća. (100) Sve starija CF populacija postaje rizična za naveden respiratorne komorbiditete. (101)

Postoji velik broj studija koje promatraju CF populaciju u kontekstu kardiovaskularnih bolesti. Uočena je pojava ateroskleroze i koronarne bolesti u CF populaciji te disregulacija lipida i pretilost za koje je poznato da uvelike pridonose ukupnom kardiovaskularnom riziku. (102,103)

U povijesnom kontekstu osobe s CF-om, naročito djeca, patile su od pothranjenosti. S novom terapijom CFTR modulatorima i nutritivskom potporom koja je dostupna osoba s CF, problem pothranjenosti relativno se transformirao u problem pretilosti. Prema europskim i američkim registrima, raste broj pretilih osoba u CF populaciji. Jedan od razloga svakako leži u činjenici da su dugi niz godina terapijski postupci bili usmjereni prema povećanju BMI kao terapijskom cilju. Uz to, s lošim FEV1 vrijednostima pacijenti su bili ograničeni po pitanju bavljenja fizičkom aktivnošću. (104) Danas, u eri CFTR modulatora, povećani BMI, disregulacija lipida, metabolički sindrom i CFRD otvaraju vrata kardiovaskularnim bolestima. (101)

Povećana incidencija malignih bolesti također je otvoreno pitanje u CF populaciji. U velikom opservacijskom istraživanju učinjenom u SAD-u, uočeno je da osobe s CF-om imaju usporedivi rizik od pojave karcinoma kao i opća populacija. No, stratifikacijom tih podataka otkriveno je da je rizik za pojavu karcinoma jednjaka, kolona i rektuma skoro 3.5 veći nego u općoj populaciji. Takav rezultat zasad se pripisuje CFTR disfunkciji u GIT-u, visokokalorijskoj prehrani s velikim udjelom masti i kroničnim upalnim promjenama u GIT-u. (105) S druge strane, udio CF populacije koji je liječen transplantacijom pluća pod povećanim je rizikom za pojavu karcinoma zbog imunosupresivne terapije. Rizik za sve tumore je oko 10% veći s tim da je najznačajnija povezanost još jedanput uočena upravo za karcinom jednjaka, kolona i rektuma. (106)

Produljenjem života i povećanjem njegove kvalitete sve veći broj osoba sa CF-om odlučuje se za osnivanje obitelji. Žene s CF-om trebale bi razgovarati o namjeri trudnoće sa svojim liječnikom, koji će ih uputiti na genetičko i opstetričko savjetovanje zajedno s njihovim partnerom. Zbog polifarmacije koja prati terapiju CF, važno je provjeriti sigurnost svih propisanih terapija tijekom trudnoće. Partner mora biti testiran na status nositelja CF. Ako je partner nositelj, postoji šansa jedan naprema dva da će dijete imati CF. Također je potrebno da prođu nutritivno savjetovanje, provjeru tolerancije glukoze, razine vitamina i folata u serumu. (107) Studije provedene prije uvođenja CFTR modulatora pokazale su značajan pad respiratorne funkcije tijekom trudnoće s povratkom na razine prije trudnoće u tjednima nakon poroda. (108) Velike populacijske studije pokazuju da je trudnoća statistički sigurna za većinu žena s CF-om s dobrom plućnom funkcijom. Podaci iz američke baze podataka i epidemiološke studije o CF-u pokazuju da su žene s CF-om koje ostanu trudne u prosjeku zdravije na početku od žena koje ne ostanu trudne. Što se tiče CFTR modulatora tijekom trudnoće, trenutni podaci su ograničeni. Prekid terapije može pogoršati funkciju pluća, no nema dokaza za značajnu teratogenost ili teške nuspojave. Europsko društvo za respiratorne bolesti i Društvo za torakalnu medicinu Australije i Novog Zelanda smatraju da su modulatori CFTR-a vjerojatno sigurni, s potencijalnim majčinskim koristima koje nadmašuju rizike tijekom trudnoće i dojenja. (109) Optimizacija zdravlja prije začeća, upravljanje specifičnim čimbenicima rizika povezanim s lošim ishodom, integrirana multidisciplinarna skrb tijekom trudnoće s obzirom na rizik i korist dodatnih tretmana te temeljito praćenje u postporođajnom razdoblju ključni su za optimizaciju ishoda trudnoće kod pacijentica s CF-om, koristeći se pristupom koji pomaže i majci i novorođenčetu. (109)

## ULOGA I ZNAČAJ MULTIDISCIPLINARNOG TIMA U SKRBI ZA OSOBE S CISTIČNOM FIBROZOM

Kako očekivani životni vijek osoba s CF-om raste, tako raste i složenost njihove bolesti i terapijskih postupaka. (110) Složenost i trošak terapije zahtijevaju značajnu specijalističku zdravstvenu skrb koja pacijentima može omogućiti brz, siguran i sveobuhvatan terapijski pristup. (111)

Osnovni multidisciplinarni tim, sastavljen od obučениh i iskusnih stručnjaka za cističnu fibrozu, odgovoran je za brigu o pacijentima. Ključno je da CF-MDT bude odgovarajuće veličine obzirom na populaciju klinike. Postoje razne preporuke o tome za koliko bi osoba s CF-om trebao skrbiti pojedini član tima, međutim takve preporuke nisu obvezujuće ni primjenjive u svim CF centrima.

CF-MDT uključuje sljedeće specijaliste za CF i prateće osoblje: liječnike pedijatre i pulmologe, gastroenterologe, otorinolaringologe, kliničke mikrobiologe, specijalizirane medicinske sestre i tehničare, specijaliste fizioterapeute, respiratorne fizioterapeute, nutricioniste, kliničke psihologe, psihijatre i psihoterapeute, socijalne radnike, farmaceute, kliničke genetičare i ostale. Treba postojati jasno medicinsko vodstvo MDT-a, a uloge i odgovornosti svih liječnika u timu trebaju biti jasno definirane. (111)

U nastavku su ukratko navedeni članovi CF-MDT i njihove uloge u timu.

Liječnici unutar MDT-a gotovo uvijek posebno su educirani pedijatri, pulmolozi i gastroenterolozi eksperti za CF. Osim što su voditelji tima, na njima je odgovornost nadgledanja i razvijanja individualnog plana liječenja i skrbi za svaku pojedinu osobu s CF-om. Budući da je suradnja na svim razinama zdravstvene zaštite nezaobilazna stavka za potpuno i što sigurnije liječenje, liječnici unutar CF-MDT-a koordinirani su sa liječnicima i ostalim osobljem primarne zdravstvene zaštite. Te uz sve navedeno, provođenje novih istraživanja, praćenje rezultata liječenja, edukacija drugih članova tima i kontrola kvalitete također su zaduženja liječnika unutar tima.

Upravo zbog prirode CF skrb za ove pacijente zahtjeva uključivanje specijalista endokrinologa. Idealni pristup uključivao bi godišnje preglede i konzultacije udružene sa standardnim godišnjim pregledima u CF centru. Endokrini problemi kao što su poremećaji linearnog rasta, slabo

napredovanje, slab prirast težine, poremećaji puberteta, menstrualne nepravilnosti, nedostatak vitamina D, bolesti kostiju, hipogonadizam, adrenalna insuficijencija, disregulacija glukoze i CFRD u domeni su endokrinologa te je njegov zadatak na godišnjoj razini napraviti ciljani probir na ova stanja. Uz to, zadatak endokrinologa također je osigurati da pacijenti obave potrebne testove povezane s endokrinim sustavom, kao što su skeniranje gustoće kostiju (DEXA) i godišnji OGTT. (112)

Uloga specijalista otorinolaringologa u CF-MDT-u uključuje rutinske konzultacije i godišnje probire te testove za ocjenu kvalitete života sa ORL simptomima. Posebno se naglašava godišnji probir na poremećaje sluha kod osoba s CF-om koje uzimaju ototoksične lijekove. Po pitanju terapijskih opcija specijalist otorinolaringolog zadužen je zajedno s ostatkom CF tima stvoriti što efikasniji plan liječenja koji će uključivati racionalnu primjenu antibiotika i intranazalnih i inhalacijskih kortikosteroida. Također su zaduženi dati jasne i ograničene indikacije za endoskopsku kirurgiju sinusa.(113)

Kao što smo ranije naveli, produljenjem života i poboljšanjem kvalitete istog povećaju se i potrebe osoba s CF-om po pitanju specijalističke skrbi. Ginekolozi, zajedno s opstetričarima, zaduženi su za vođenje trudnoća, antenatalnu i postnatalnu skrb roditelja. Uz to, njihova se uloga očituje i u zbrinjavanju komplikacija vezanih za trudnoću u okviru osnovne kronične bolesti. Nevezano za trudnoću, uloga je ginekologa savjetovati osobe s CF-om po pitanju kontracepcije i osnovne ginekološke skrbi. Naime, kako ove žene žive dulje i zdravije, suočavaju se s problemima poput menstrualnih nepravilnosti, urinarne inkontinencije i povećanog rizika od vaginalnih gljivičnih infekcija zbog česte upotrebe antibiotika. (114)

Unutar CF-MDT-a sve češće javlja se potreba za uključivanje urologa u sveukupnu skrb za CF pacijente. Njihov je zadatak liječenje genitourinarnih infekcija, bubrežnih kamenaca, renalnih cista, funkcijskih poremećaja mokraćnog mjehura, hematurije i ostalih uroloških problema. Također su uključeni u zbrinjavanje muške infertiliteta zbog kongenitalnog manjka vas deferensa te su na taj način uključeni u reproduktivno zdravlje muškaraca s CF-om.

Klinički mikrobiolog sa specijalističkim znanjem o CF i povezanim infekcijama trebao bi biti dio CF-MDT-a. Ovu ulogu na sebe mogu preuzeti i specijalisti za infektivne bolesti. Klinički

mikrobiolog trebao bi usko surađivati s mikrobiološkim laboratorijem koji pruža dijagnostičke usluge za CF-MDT, kao i s lokalnim timom za kontrolu i prevenciju infekcija. Zadužen je za savjetovanje o dijagnostici i liječenju infekcija, uključujući praćenje antibiotika i rezistencije na određenom području. Uloga je kliničkih mikrobiologa da educiraju tim o tome koji uzorci su potrebni za laboratorijsku dijagnostiku, kada i kako ih sakupiti i dostaviti.

Medicinske sestre i tehničari neizostavan su dio CF tima. Njihova je uloga u koordinaciji i izvođenju svih terapijskih planova koje CF-MDT na čelu s liječnikom isplanira. Također su od velikog značaja prilikom edukacije i uvođenja nove terapije budući da educiraju pacijente o pravilnom načinu primjene terapije, higijeni, održavanju uređaja i slično. Oni su prvi i najčešći kontakt sa timom u slučaju da osobe s CF-om imaju bilo kakva pitanja ili brige.

Respiratorni fizioterapeut zadužen je za izvođenje testova plućne funkcije i njihovo praćenje tijekom terapije. Njegov je zadatak educirati osobe s CF-om o terapiji čišćenja dišnih puteva koja uključuje respiratornu fizioterapiju i inhalacijsku primjenu hipertoničnih otopina i manitola. Većina CF pacijenata s vremenom nauči samostalno izvoditi terapijske postupke, međutim upravo zbog njihove dugotrajnosti adherentnost s vremenom opada te prisutnost i ohrabrenje od strane respiratornog fizioterapeuta ima veliku ulogu. Uz navedeno, njihova je uloga i da osobe s CF-om educiraju o higijeni i brizi za opremu kao što su nebulizatori, kompresori i sistemi za dopremu kisika.

Fizioterapeuti i treneri također mogu biti uključeni u CF-MDT. Njihova je uloga planiranje i izvođenje vježbi i fizičkih aktivnosti koje su unutar fizičkih mogućnosti osoba s CF. Fizička aktivnost preporučena svima može se prilagoditi prema godinama, stanju plućne funkcije i općem stanju osoba s CF-om te tako promovirati sveukupno zdravlje. Uz to, pomažu prilikom jačanja mišića, držanja tijela i zajedno s respiratornim fizioterapeutima educiraju i provode terapije čišćenja dišnih puteva.

Nutricionisti posebno educirani za rad s osobama s CF-om imaju važnu ulogu unutar CF-MDT-a. CF bolest je kojoj je optimalan nutritivni status u isto vrijeme izazov, ali i terapijski cilj budući da bolji BMI znači i bolju plućnu funkciju. Međutim, dugo vremena preporučivana visokokalorijska prehrana bogata mašću praćena smanjenom fizičkom aktivnošću, danas u eri CFTR modulatora, postaje rizik za razvoj pretilosti i kardiovaskularnih bolesti. Stoga je



nutricionist u CF-MDT-u zadužen za praćenje BMI, razvijanje i održavanje prehrambenih planova, pomaže praćenju i održavanju razina vitamina i drugih mikronutrijenata, razvija i prilagođava prehranu komplikacijama kao što je CFRD, CFLD i slično.

Psiholozi, psihijatri i psihoterapeuti esencijalni su dio medicinske skrbi za pacijente s bilo kakvom kroničnom bolesti. U CF-MDT-u njihova je uloga da prepoznaju i liječe poremećaje ponašanja kao što je depresija, anksiozne poremećaje, poremećaje u učenju i generalno da pomažu osobi s CF-om da se nosi sa svojom bolešću. Zajedno s nutricionistima prate i po potrebi tretiraju poremećaje prehrane. Kognitivno, akademsko i emocionalno blagostanje po principima holističkog pristupa ne smiju biti zanemareni bilo da se radi o djeci, adolescentima, odraslima ili obitelji osoba s CF-om.

Socijalni radnici unutar CF-MDT-a imaju svoje mjesto upravo zbog činjenice da kronična, doživotna bolest i terapija koje su vremenski iscrpljujuće značajno utječu na kvalitetu života. Osobama s CF-om potrebna je podrška prilikom nošenja sa zahtjevima škole, posla i zdravstvenih ustanova budući da će liječenje cistične fibroze, čak i dobro kontrolirane, zahtijevati utrošak vremena. Socijalni radnici tu su da savjetuju osobe s CF-om i njihovu obitelj po pitanju zdravstvenog sustava i osiguranja, financijskog tereta, izostanaka s posla i škole i slično. Također, važna je njihova uloga prilikom tranzicije iz pedijatrijske u adultnu skrb.

ECFS u svojoj publikaciji iz 2014. godine navodi važnost kliničkog farmaceuta u sklopu CF MDT-a. Glavna je odgovornost kliničkog farmaceuta da se brine o upotrebi lijekova na takav način da pacijent dobije maksimalni klinički učinak lijeka, minimalni rizik za terapijom inducirane neželjene nuspojave te da su troškovi i opterećenje zdravstvenog sustava i samog pacijenta na optimalnoj razini. Uz to, klinički farmaceut zadužen je za praćenje i dokumentiranje nuspojave, kontraindikacija i alergija kod pacijenata. Uključenost CF farmaceuta pomaže praćenju adherencije. (115) CF farmaceut koordinira s liječnicima opće prakse i lokalnim ljekarnicima kako bi spriječio kašnjenja lijekova i osigurao da sve osobe s CF-om dobiju lijekove na što brži i sigurniji način. Također je zadužen za posredovanje prilikom tranzicije pacijenata iz pedijatrijske u adultnu skrb. Ništa manje vrijedna je i njegova uloga u edukaciji svih uključenih u skrb pacijenta s CF-om. (83)

Klinički genetičari posebno educirani za CF savjetuju i educiraju osobe s CF-om o tome kako se njihova bolest nasljeđuje te što sve mogu dobiti genetičkim testiranjima. Neizostavni su prilikom planiranja trudnoća gdje je potrebno testirati partnera za nositelja mutacije.

Očekivano je da će se sastav i veličina tima prilagođavati populaciji za koju brine te prema potrebi uključivati sve veći i raznolikiji niz specijalista koji sudjeluju u skrbi za osobe s CF-om. Iako su uloge članova tima jasno definirane, u sve dinamičnijem području liječenja CF granice se pomiču prateći razvoj dijagnostike i terapije. (116) Svaki pojedini CF Centar prati smjernice i prilagođava se preporukama za sastav i organizaciju CF Centra (111) tako da osobe s CF-om dobiju najbolju skrb uz najmanje uzurpacije svakodnevnog života. Organiziranost, educiranost i spremnost na suradnju ono je što jedan multidisciplinarni tim čini čvrstim osloncem za oboljele i njihovu obitelj.

## ZAKLJUČAK

Cistična fibroza kronična je multisustavna bolest koja zahvaća respiratorni, gastrointestinalni, endokrini i reproduktivni sustav. Rezultat je mutacije CFTR gena na kromosomu 7 koji kodira CFTR kanal zadužen za prijenos iona preko stanične membrane. Istraživanje genske pozadine bolesti, patogeneze i kliničke slike te razvijanje novih terapijskih opcija bez prestanka traje još od 1989. godine kada je otkriven gen odgovoran za nastanak bolesti. Iako je dugi niz godina nosila epitet najletalnije nasljedne bolesti bjelačke populacije, CF tretirana simptomatskom neetiološkom terapijom omogućila je da djece s CF-om dožive odraslu dob. Revolucija u terapiji CF javlja se početkom 21. stoljeća kada na scenu stupaju CFTR modulatori, lijekovi koji pomažu i ispravljaju rad CFTR kanala. CFTR modulatori lijekovi su koji značajno poboljšavaju respiratornu funkciju, BMI i kvalitetu života osoba s CF-om. Od velike je važnosti pratiti interakcije i moguće nuspojave navedenih lijekova te poticati što bolju adherentnost za simptomatsku terapiju.

Od početka CFTR modulatorne terapije pa do danas značajno se produljio životni vijek osoba s CF-om te takvo što otvara vrata za nove izazove u skrbi za pacijente s CF-om. Neki od novih izazova svakako su prevencija i liječenje kroničnih bolesti odrasle populacije kao što su respiratorne bolesti, kardiovaskularne bolesti, maligne bolesti, pretilost i slično. Uz to, sve više osoba s CF-om odlučuje se za zasnivanje obitelji te vođenje trudnoće, porod i postnatalna skrb postaju neizostavan dio terapijske skrbi.

Budući da je holistički pristup pacijentu s CF-om apsolutni imperativ došlo je do osnivanja CF centara u kojima djeluju multidisciplinarni timovi. Takav tim, sačinjen od cijelog niza liječnika, pomoćnog zdravstvenog osoblja i stručnjaka, nadgleda skrb i terapiju za osobe s CF-om u CF centru.

Godine rada i truda nemjerljivog broja znanstvenika i liječnika dovele su cističnu fibrozu do mjesta gdje je sada. Iako je terapija CF uvođenjem modulatora doživjela revoluciju, još uvijek imamo mjesta za napredak što se očituje sve ažurnijim i detaljnijim angažmanom znanstvenika u istraživanju genske terapije CF kojom nastojimo doći do konačne etiološke terapije.

## ZAHVALE

Od srca zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Andrei Vukić Dugac na svim savjetima, komentarima, i strpljenju koje je ukazala prilikom pisanja ovog diplomskog rada.

Hvala dragom Bogu, mojim roditeljima, Bruni i Anđelki, sestrama Ruži, Martini, Heleni i *Jeleni*, te svim mojom prijateljima koji su bili uz mene kroz ovih šest godina.

## LITERATURA

1. Cystic Fibrosis, Third Edition - Margaret Hodson, Andrew Bush, Duncan Geddes - Google Knjige [Internet]. [cited 2024 May 22]. Available from: [https://books.google.hr/books?id=9x\\_cBQAAQBAJ&hl=hr&source=gbs\\_navlinks\\_s](https://books.google.hr/books?id=9x_cBQAAQBAJ&hl=hr&source=gbs_navlinks_s)
2. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2024 May 22];109(5):893–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apa.15155>
3. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. Vol. 173, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006. p. 475–82.
4. Scotet V, L'hostis C, Férec C. The changing epidemiology of cystic fibrosis: Incidence, survival and impact of the CFTRGene discovery. Vol. 11, *Genes*. MDPI AG; 2020.
5. Scotet V, Duguépérroux I, Saliou P, Rault G, Roussey M, Audrézet MP, et al. Evidence for decline in the incidence of cystic fibrosis: A 35-year observational study in Brittany, France. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7(1).
6. Stephenson AL, Tom M, Berthiaume Y, Singer LG, Aaron SD, Whitmore GA, et al. A contemporary survival analysis of individuals with cystic fibrosis: A cohort study. *European Respiratory Journal*. 2015 Mar 1;45(3):670–9.
7. CysticFibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2022 Annual Data Report. Bethesda, Maryland;
8. Kerem BS, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the Cystic Fibrosis Gene: Genetic Analysis. *Science* (1979). 1989 Sep 8;245(4922):1073–80.
9. Bareil C, Bergougnoux A. *Archives de Pédiatrie* 27 (2020) eS8-eS12 CFTR gene variants, epidemiology and molecular pathology [Internet]. 2020. Available from: [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)
10. Orenstein DM, Winnie GB, Altman H. Cystic fibrosis: a 2002 update. *J Pediatr* [Internet]. 2002 Dec 11 [cited 2024 May 27];140(2):156–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11865265/>
11. Csanády L, Vergani P, Gadsby DC. Structure, gating, and regulation of the CFTR anion channel. *Physiol Rev* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2024 May 27];99(1):707–38. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/physrev.00007.2018>
12. Rafeeq MM, Murad HAS. Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. *J Transl Med*. 2017 Apr 27;15(1):84.
13. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. Vol. 8, *The Lancet Respiratory Medicine*. Lancet Publishing Group; 2020. p. 65–124.
14. Borowitz D. CFTR, bicarbonate, and the pathophysiology of cystic fibrosis. Vol. 50, *Pediatric Pulmonology*. John Wiley and Sons Inc; 2015. p. S24–30.

15. Elborn JS. Cystic fibrosis. Vol. 388, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2016. p. 2519–31.
16. Fonseca C, Bicker J, Alves G, Falcão A, Fortuna A. Cystic fibrosis: Physiopathology and the latest pharmacological treatments. *Pharmacol Res*. 2020 Dec 1;162.
17. Ratchford TL, Teckman JH, Patel DR. Gastrointestinal pathophysiology and nutrition in cystic fibrosis. Vol. 12, *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. Taylor and Francis Ltd; 2018. p. 853–62.
18. Dickinson KM, Collaco JM. Cystic fibrosis. *Pediatr Rev*. 2021 Feb 1;42(2):55–65.
19. Birimberg-Schwartz L, Wilschanski M. Cystic Fibrosis Related Gastrointestinal Manifestations - Moving Forward. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 May 22];20(4):562–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34452731/>
20. Hull SC, Kass NE. Adults with cystic fibrosis and (in)fertility: how has the health care system responded? *J Androl*. 2000;21(6):809–13.
21. Quinton PM. Cystic Fibrosis: Lessons from the Sweat Gland. *Physiology*. 2007 Jun;22(3):212–25.
22. Oomen KPQ, April MM. Sinonasal manifestations in cystic fibrosis. *Int J Otolaryngol*. 2012;2012:789572.
23. Iafusco F, Maione G, Rosanio FM, Mozzillo E, Franzese A, Tinto N. Cystic fibrosis-related diabetes (Cfrd): Overview of associated genetic factors. Vol. 11, *Diagnostics*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2021.
24. Dana J, Debray D, Beaufrère A, Hillaire S, Fabre M, Reinhold C, et al. Cystic fibrosis-related liver disease: Clinical presentations, diagnostic and monitoring approaches in the era of CFTR modulator therapies. *J Hepatol*. 2022 Feb;76(2):420–34.
25. Stalvey MS, Clines GA. Cystic fibrosis-related bone disease: insights into a growing problem. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013 Dec;20(6):547–52.
26. PEARSON DA, PUMARIEGA AJ, SEILHEIMER DK. The development of psychiatric symptomatology in patients with cystic fibrosis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 1991 [cited 2024 Jun 14];30(2):290–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2016234/>
27. López-Valdez JA, Aguilar-Alonso LA, Gándara-Quezada V, Ruiz-Rico GE, Ávila-Soledad JM, Reyes AA, et al. Cystic fibrosis: current concepts. Vol. 78, *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. Permanyer Publications; 2021. p. 584–96.
28. Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. In: *Journal of Pediatrics*. 2005.
29. Suwantarant N, Rubin M, Bryan L, Tekle T, Boyle MP, Carroll KC, et al. Frequency of small-colony variants and antimicrobial susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2024 Jun 16];90(4):296–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29343421/>

30. Chen Q, Shen Y, Zheng J. A review of cystic fibrosis: Basic and clinical aspects. Vol. 4, *Animal Models and Experimental Medicine*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 220–32.
31. HDPGHP. POSTUPNIK ZA DIJAGNOSTIKU CISTIČNE FIBROZE.
32. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *Journal of Pediatrics*. 2017 Feb 1;181:S4-S15.e1.
33. Chmiel JF, Davis PB. State of the Art: Why do the lungs of patients with cystic fibrosis become infected and why can't they clear the infection? [Internet]. 2003. Available from: <http://respiratory-research.com/content/4/1/8>
34. Antibiotic treatment for cystic fibrosis-3rd edition. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group; 2009.
35. Taccetti G, Francalanci M, Pizzamiglio G, Messore B, Carnovale V, Cimino G, et al. Cystic Fibrosis: Recent Insights into Inhaled Antibiotic Treatment and Future Perspectives. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Mar 22;10(3).
36. 2018 B J, Young A, Wilcox P, Chilvers M, Peters D, Kent VS, et al. Cystic Fibrosis Care Guidelines for Pulmonary Exacerbations [Internet]. Available from: [www.spryberry.co](http://www.spryberry.co)
37. Dasenbrook EC, Checkley W, Merlo CA, Konstan MW, Lechtzin N, Boyle MP. Association Between Respiratory Tract Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus and Survival in Cystic Fibrosis [Internet]. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/>
38. Döring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: Current and future strategies. Vol. 11, *Journal of Cystic Fibrosis*. 2012. p. 461–79.
39. Dr Ian Balfour-Lynn. Steroid treatment in cystic fibrosis. 2016.
40. Michael M, Konstan W, Yard AJB, Harles C, Oppel LH, Amela P, et al. EFFECT OF HIGH-DOSE IBUPROFEN IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS From the Departments of Pediatrics. 1995.
41. Yan Y, Wu L, Li X, Zhao L, Xu Y. Immunomodulatory role of azithromycin: Potential applications to radiation-induced lung injury. *Front Oncol*. 2023 Mar 8;13.
42. Cai Y, Chai D, Wang R, Bai N, Liang BB, Liu Y. Effectiveness and safety of macrolides in cystic fibrosis patients: a meta-analysis and systematic review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011 May;66(5):968–78.
43. Figueira MF, Ribeiro CMP, Button B. Mucus-targeting therapies of defective mucus clearance for cystic fibrosis: A short review. Vol. 65, *Current Opinion in Pharmacology*. Elsevier Ltd; 2022.
44. Costello CM, O CM, Finlay GA, Shiels P, FitzGerald MX, Hayes JP, et al. Effect of nebulised recombinant DNase on neutrophil elastase load in cystic fibrosis [Internet]. Vol. 51, *Thorax*. 1996. Available from: <http://thorax.bmj.com/>

45. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB, et al. A Controlled Trial of Long-Term Inhaled Hypertonic Saline in Patients with Cystic Fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2006 Jan 19;354(3):229–40.
46. Daviskas E, Anderson SD, Jaques A, Charlton B. Inhaled mannitol improves the hydration and surface properties of sputum in patients with cystic fibrosis. *Chest [Internet]*. 2010 Apr 1 [cited 2024 Jun 14];137(4):861–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19880909/>
47. McIlwaine MP, Son NML, Richmond ML. Physiotherapy and cystic fibrosis: What is the evidence base? Vol. 20, *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 613–7.
48. Pryor JA, Tannenbaum E, Scott SF, Burgess J, Cramer D, Gyi K, et al. Beyond postural drainage and percussion: Airway clearance in people with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2010 May;9(3):187–92.
49. Matel JL, Milla CE. Nutrition in cystic fibrosis. Vol. 30, *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009. p. 579–86.
50. Calvo-Lerma J, Hulst JM, Asseiceira I, Claes I, Garriga M, Colombo C, et al. Nutritional status, nutrient intake and use of enzyme supplements in paediatric patients with Cystic Fibrosis; a European multicentre study with reference to current guidelines. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2017 Jul 1;16(4):510–8.
51. Uputa o lijeku: Kreon 10 000 želučanootporne kapsule, tvrde.
52. Solomon M, Bozic M, Mascarenhas MR. Nutritional Issues in Cystic Fibrosis. Vol. 37, *Clinics in Chest Medicine*. W.B. Saunders; 2016. p. 97–107.
53. Schindler T, Michel S, Wilson AWM. Nutrition Management of Cystic Fibrosis in the 21st Century. *Nutrition in Clinical Practice*. 2015 Aug 25;30(4):488–500.
54. Goldbeck L, Fidika A, Herle M, Quittner AL. Psychological interventions for individuals with cystic fibrosis and their families. Vol. 2014, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2014.
55. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. Vol. 17, *Journal of Cystic Fibrosis*. Elsevier B.V.; 2018. p. 153–78.
56. Regard L, Martin C, Da Silva J, Burgel PR. CFTR Modulators: Current Status and Evolving Knowledge. *Semin Respir Crit Care Med*. 2023 Apr 1;44(2):186–95.
57. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION KALYDECO® (ivacaftor) Label [Internet]. Available from: [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).
58. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION ORKAMBI™ (lumacaftor/ivacaftor) [Internet]. Available from: [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).
59. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION SYMDEKO (tezacaftor/ivacaftor) tablets [Internet]. Available from: [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).



60. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION TRIKAFTA® (elexacaftor, tezacaftor, and ivacaftor) [Internet]. Available from: [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).
61. Goetz DM, Savant AP. Review of CFTR modulators 2020. Vol. 56, *Pediatric Pulmonology*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 3595–606.
62. Kapouni N, Moustaki M, Douros K, Loukou I. Efficacy and Safety of Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review. Vol. 10, *Children*. MDPI; 2023.
63. Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF, et al. VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *New England Journal of Medicine*. 2018 Oct 25;379(17):1612–20.
64. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *New England Journal of Medicine*. 2019 Nov 7;381(19):1809–19.
65. Davies JC, Wainwright CE, Sawicki GS, Higgins MN, Campbell D, Harris C, et al. Ivacaftor in Infants Aged 4 to <12 Months with Cystic Fibrosis and a Gating Mutation. Results of a Two-Part Phase 3 Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Mar 1;203(5):585–93.
66. Misgault B, Chatron E, Reynaud Q, Touzet S, Abely M, Melly L, et al. Effect of one-year lumacaftor-ivacaftor treatment on glucose tolerance abnormalities in cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2020 Sep;19(5):712–6.
67. Douglas JE, Civantos AM, Locke TB, Sweis AM, Hadjiliadis D, Hong G, et al. Impact of novel CFTR modulator on sinonasal quality of life in adult patients with cystic fibrosis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021 Feb 18;11(2):201–3.
68. Bass R, Brownell JN, Stallings VA. The Impact of Highly Effective CFTR Modulators on Growth and Nutrition Status. *Nutrients*. 2021 Aug 24;13(9):2907.
69. Litvin M, Yoon JC. Nutritional excess in cystic fibrosis: the skinny on obesity. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2020 Jan;19(1):3–5.
70. Stauffer K. Current Treatment Options for Cystic Fibrosis-Related Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 14;21(22).
71. Desportes KA, Donaldson SH. Current state of CFTR modulators for treatment of Cystic Fibrosis. *Curr Opin Pharmacol*. 2022 Aug;65:102239.
72. Fortner CN, Seguin JM, Kay DM. Normal pancreatic function and false-negative CF newborn screen in a child born to a mother taking CFTR modulator therapy during pregnancy. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2024 Jun 21];20(5):835–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33846105/>
73. Zolin A, Adamoli A, Bakkeheim E, van Rens J et al. 2022 Annual Data Report [Internet]. 2024. Available from: [www.ecfs.eu/ecfspr](http://www.ecfs.eu/ecfspr)
74. Josić, Lucija. Cistična fibroza u eri CFTR modulatora [Internet]. 2023. Available from: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:168390>

75. Burgener EB, Moss RB. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators: Precision medicine in cystic fibrosis. Vol. 30, *Current Opinion in Pediatrics*. Lippincott Williams and Wilkins; 2018. p. 372–7.
76. Lomunova, Gershovich PM. Gene Therapy for Cystic Fibrosis: Recent Advances and Future Prospects. Vol. 15, *Acta Naturae*. Acta Naturae; 2023. p. 20–31.
77. Cooney AL, McCray PB, Sinn PL. Cystic fibrosis gene therapy: Looking back, looking forward. Vol. 9, *Genes*. MDPI AG; 2018.
78. Milone MC, O’Doherty U. Clinical use of lentiviral vectors. Vol. 32, *Leukemia*. Nature Publishing Group; 2018. p. 1529–41.
79. Deeks ED. Ivacaftor: A review of its use in patients with cystic fibrosis. Vol. 73, *Drugs*. Springer International Publishing; 2013. p. 1595–604.
80. Cheng PC, Alexiou S, Rubenstein RC. Safety and efficacy of treatment with lumacaftor in combination with ivacaftor in younger patients with cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med*. 2019 May 4;13(5):417–23.
81. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, et al. 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. *The Lancet*. 2019 Nov 23;394(10212):1940–8.
82. Mall MA, Brugha R, Gartner S, Legg J, Moeller A, Mondejar-Lopez P, et al. Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 Through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study. 2022 [cited 2024 Jun 12]; Available from: [www.atsjournals.org](http://www.atsjournals.org).
83. Bentley S, Castellani C, Peckham D, Shaw N. Editors European Cystic Fibrosis Society OPTIMIZING PHARMACEUTICAL CARE IN CYSTIC FIBROSIS [Internet]. 2020. Available from: [www.ecfs.eu](http://www.ecfs.eu)
84. Jordan CL, Noah TL, Henry MM. Therapeutic challenges posed by critical drug–drug interactions in cystic fibrosis. Vol. 51, *Pediatric Pulmonology*. John Wiley and Sons Inc.; 2016. p. S61–70.
85. Elmeliegy M, Vourvahis M, Guo C, Wang DD. Effect of P-glycoprotein (P-gp) Inducers on Exposure of P-gp Substrates: Review of Clinical Drug–Drug Interaction Studies. Vol. 59, *Clinical Pharmacokinetics*. Adis; 2020. p. 699–714.
86. Schneider EK, Huang JX, Carbone V, Baker M, Azad MAK, Cooper MA, et al. Drug-drug plasma protein binding interactions of ivacaftor. *Journal of Molecular Recognition*. 2015 Jun 1;28(6):339–48.
87. Lin JH, Lu AYH. Inhibition and Induction of Cytochrome P450 and the Clinical Implications.
88. Shaffer D, Singer S, Korvick J, Honig P. Concomitant Risk Factors in Reports of Torsades de Pointes Associated with Macrolide Use: Review of the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System [Internet]. Vol. 35, *Clinical Infectious Diseases*. 2002. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/>

89. Tsikouris JP, Peeters MJ, Cox CD, Meyerrose GE, Seifert CF. Effects of Three Fluoroquinolones on QT Analysis After Standard Treatment Courses. Vol. 11. 2006.
90. Orkambi®-Lumacaftor/Ivacaftor Drug Drug Interaction a case study.
91. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS Symkevi film-coated tablets.
92. Abbott J, Havermans T, Hart A. Adherence to the medical regimen: Clinical implications of new findings. Vol. 15, Current Opinion in Pulmonary Medicine. 2009. p. 597–603.
93. Dziuban EJ, Saab-Abazeed L, Chaudhry SR, Streetman DS, Nasr SZ. Identifying barriers to treatment adherence and related attitudinal patterns in adolescents with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2010 May;45(5):450–8.
94. Pakhale S, Baron J, Armstrong M, Tasca G, Gaudet E, Aaron SD, et al. Lost in translation? How adults living with Cystic Fibrosis understand treatment recommendations from their healthcare providers, and the impact on adherence to therapy. *Patient Educ Couns*. 2016 Aug 1;99(8):1319–24.
95. Sawicki GS, Sellers DE, Robinson WM. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: Challenges to disease self-management. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2009;8(2):91–6.
96. Strecher VJ, Seijts GH, Kok GJ, Latham GP, Glasgow R, Devellis B, et al. Goal setting as a strategy for health behavior change. *Health Educ Q* [Internet]. 1995 [cited 2024 May 31];22(2):190–200. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7622387/>
97. Horne R, Weinman J. PATIENTS' BELIEFS ABOUT PRESCRIBED MEDICINES AND THEIR ROLE IN ADHERENCE TO TREATMENT IN CHRONIC PHYSICAL ILLNESS. Vol. 47, *Journal of Psychosomatic Research*. 1999.
98. Davies G, Rowbotham NJ, Smith S, Elliot ZC, Gathercole K, Rayner O, et al. Characterising burden of treatment in cystic fibrosis to identify priority areas for clinical trials. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2020 May 1;19(3):499–502.
99. Dixon E, Puckey M, Collins N, Marsh G, Pabary R. Striving for perfection, accepting the reality: A reflection on adherence to airway clearance and inhalation therapy for paediatric patients with chronic suppurative lung disease. Vol. 34, *Paediatric Respiratory Reviews*. W.B. Saunders Ltd; 2020. p. 46–52.
100. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2024 Jun 23];380(9859):2095–128. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23245604/>
101. Blankenship S, Landis AR, Harrison Williams E, Peabody Lever JE, Garcia B, Solomon G, et al. What the future holds: cystic fibrosis and aging. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1340388.
102. Perrin FMR, Serino W. Ischaemic heart disease--a new issue in cystic fibrosis? *J R Soc Med* [Internet]. 2010 Jul [cited 2024 Jun 23];103 Suppl 1(Suppl 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20573670/>

103. Skolnik K, Levy RD, Wilcox PG, Quon BS. Coronary artery disease in cystic fibrosis: An emerging concern? *J Cyst Fibros* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2024 Jun 23];15(6):e70–1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27751792/>
104. Swisher AK, Erickson M. Perceptions of physical activity in a group of adolescents with cystic fibrosis. *Cardiopulm Phys Ther J*. 2008 Dec;19(4):107–13.
105. Maisonneuve P, Marshall BC, Knapp EA, Lowenfels AB. Cancer risk in cystic fibrosis: a 20-year nationwide study from the United States. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2013 Jan 16 [cited 2024 Jun 23];105(2):122–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23178438/>
106. Fink AK, Yanik EL, Marshall BC, Wilschanski M, Lynch CF, Austin AA, et al. Cancer risk among lung transplant recipients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2024 Jun 23];16(1):91–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27539828/>
107. Cheng EY, Goss CH, McKone EF, Galic V, Debley CK, Tonelli MR, et al. Aggressive prenatal care results in successful fetal outcomes in CF women. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2006 May [cited 2024 Jun 24];5(2):85–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16650742/>
108. McMullen AH, Pasta DJ, Frederick PD, Konstan MW, Morgan WJ, Schechter MS, et al. Impact of pregnancy on women with cystic fibrosis. *Chest* [Internet]. 2006 [cited 2024 Jun 24];129(3):706–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16537871/>
109. Gur M, Pollak M, Bar-Yoseph R, Bentur L. Pregnancy in Cystic Fibrosis-Past, Present, and Future. *J Clin Med*. 2023 Feb 12;12(4).
110. McKone EF, Ariti C, Jackson A, Zolin A, Carr SB, Orenti A, et al. Survival estimates in European cystic fibrosis patients and the impact of socioeconomic factors: a retrospective registry cohort study. *European Respiratory Journal*. 2021 Sep 1;58(3).
111. Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, Drevinek P, Foweraker J, Havermans T, et al. European cystic fibrosis society standards of care: Framework for the cystic fibrosis centre. Vol. 13, *Journal of Cystic Fibrosis*. Elsevier; 2014.
112. Darukhanavala A, Kremer T. Automatic referrals within a cystic fibrosis multidisciplinary clinic improve patient evaluation and management. *J Clin Transl Endocrinol*. 2021 Mar 1;24.
113. Kimple AJ, Senior BA, Naureckas ET, Gudis DA, Meyer T, Hempstead SE, et al. Cystic Fibrosis Foundation otolaryngology care multidisciplinary consensus recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2022 Sep 1;12(9):1089–103.
114. Roe AH, Merjaneh L, Oxman R, Hughan KS. Gynecologic health care for females with cystic fibrosis. *J Clin Transl Endocrinol*. 2021 Dec;26:100277.
115. Mooney K, Ryan C, Downey DG. Pharmacists' perspectives on monitoring adherence to treatment in Cystic Fibrosis. *Int J Clin Pharm*. 2016 Apr 1;38(2):296–302.
116. Cirilli N, Southern KW, Barben J, Vermeulen F, Munck A, Wilschanski M, et al. Standards of care guidance for sweat testing; phase two of the ECFS quality improvement programme. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2022 May 1;21(3):434–41.



## ŽIVOTOPIS

Zovem se Ines Lasić i živim u Širokom Brijegu s roditeljima i 3 sestre. Rođena sam 4. studenog 1999. u Mostaru. Pohađala sam Drugu osnovnu školu u Širokom Brijegu i Opću gimnaziju fra Dominika Mandića (2014.-2018.), također u Širokom Brijegu.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2018. godine. Kroz 6 godina studija bila sam član Studentske sekcije za pedijatriju te demonstrator na katedri za Fiziku i biofiziku. Već dugi niz godina volontiram i radim u raznim udrugama, volim rad s djecom, čitanje i pisanje.