

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

Efektivnost i efikasnost lečenja dece obolele od cistične fibroze modulatorima CFTR proteina

Efficacy and Effectiveness of Treating Children with Cystic Fibrosis with CFTR Protein Modulators

*Andelka Stojković<sup>1,2</sup>, Katerina Dajić<sup>1</sup>, Vesna Veličković<sup>1</sup>, Biljana Vuletić<sup>1,2</sup>, Zorica Rašković<sup>1</sup>, Slavica Marković<sup>1,2</sup>,  
Nevena Folić<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Univerzitetski klinički centar, Klinika za pedijatriju, Kragujevac, Srbija

<sup>2</sup>Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, Kragujevac, Srbija

**Sadržaj** Terapija cistične fibroze (CF) modulatorima transmembranskog transporta CF proteina (CFTRP) je inovativna, efikasna i efektivna za pacijente koji su homo- ili hetero-zigoti F508del. Kombinacija korektora i potencijatora u određenoj proporciji i u određenom dnevnom režimu je omogućila povećanu produkciju i intracelularnu funkciju CFTRP, bolji klirens disajnog stabla i pluća, bolji transport hlora i kvalitetniju razmenu materija na nivou respiratorne i crevne membrane pre svega, smanjenje koncentracije hlora u znoju, poboljšanje plućne funkcije, retke plućne egzacerbacije uslovljene infekcijom, smanjenje flatulencije i drugih digestivnih tegoba vezanih za CF, veću produkciju pankreasne elastaze, poboljšanje telesne mase, bolju kontrolu dijabetesa melitusa vezanog za CF, bolju adherentnost pacijenta za modulatore CFTRP, kvalitetniji način života obolelog od CF, smanjenje psihičkih tegoba i gubitak indikacije za transplantaciju pluća. Modulatori CFTRP, (elexacaftor 100mg, tezacaftor 50mg, ivacaftor 75mg) i Ivacaftor 150mg su efikasni i efektivni u lečenju plućnih i vanplućnih simptoma CF u dece starije od 12 godina i ispoljavaju mali broj, uglavnom blagih neželjenih dejstava, dobro se tolerišu i bezbedni su. Klinički fenotip CF je bitno promenjen nakon primene modulatora CFTRP.

**Ključne reči:** cistična fibroza, CFTR Protein, hlorni kanal

**Summary** Cystic fibrosis (CF) therapy with CF protein transmembrane transport modulators (CFTRP) is innovative, effective, and efficient for patients who are homo- or hetero-zygotes F508del. The combination of correctors and potentiators in a certain proportion and in a certain daily regime enabled increased production and intracellular function of CFTRP, better clearance of the respiratory tree and lungs, better chlorine transport, and better metabolism at the level of respiratory and intestinal membranes primarily, enabled reduction of chlorine concentration in sweat, improvement of lung function, rare lung exacerbations caused by infection, reduction of flatulence and other digestive problems related to CF, increased production of pancreatic elastase, improved body weight, better control of CF-related diabetes mellitus, better patient adherence to CFTRP modulators, the better quality of life for CF patients, reduction of mental health problems and loss of indication for lung transplantation. CFTRP modulators (elexacaftor 100mg, tezacaftor 50mg, ivacaftor 75mg) and Ivacaftor 150mg are effective and efficient in treating pulmonary and extrapulmonary CF symptoms in children over 12 years of age, and have a less number of mild adverse effects ie. drugs are well tolerated, and safe. The clinical phenotype of CF was significantly altered after the application of the CFTRP modulator.

**Key words:** cystic fibrosis, CFTR protein, chlorine channel

**Uvod**

Razvoj modulatora proteina transmembranske regulacije u obolelih od cistične fibroze (CFTR) je u fokusu interesovanja od 2011.godine kada je potvrđeno dejstvo potencijatora, ivacaftor (IVA), za mutaciju cistične fibroze (CF) Gly551Asp (G551D) u dece uzrasta 4 meseca i starije (1). Ivacaftor (IVA) pomaže da "vrata" hlornih kanala u mukoznoj membrani ostanu otvorena u dužem vremenskom periodu čime se obezbeđuje promet hlornih jona u ćeliju i iz ćelije a to ima za posledicu ravnotežu soli i vode. IVA ne povećava broj proteina CFTR na površini ćelije. U slučaju da se IVA

kombinuje sa drugim korektorom i potencijatorom Evropska agencija za lekove (EMA) je izdala odobrenje za aplikaciju u dece uzrasta 6 godina i starije (2).

Od decembra 2020.godine potvrđeno je uspešno lečenje visoko efektivnim modulatorima u trojnoj kombinaciji korektora i potencijatora, elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI), za obolele od CF koji su nosioci makar jedne kopije genske mutacije Phe508del (F508del) i to za decu uzrasta 12 godina i stariju (3). Američka agencija za hranu i lekove (FDA) je u junu 2021.godine izdala saglasnost za uzrast dece 6 godina i starije (4) dok je EMA izdala saglasnost za

## Efektivnost i efikasnost lečenja dece obolele od cistične fibroze modulatorima CFTR proteina

A. Stojković, K. Dajić, V. Veličković, B. Vuletić, Z. Rašković, S. Marković, N. Folić

primenu ETI u dece starije od 12 godina u martu 2021.godine i obe saglasnosti su aktuelne (5). Nije dokazana efikasnost ETI prema drugim kopijama 177 retkih mutacija gena za protein CFTR već jedino za F508del.

### Klinička efikasnost

Modulatori regulatornog proteina transmembranskog transporta u obolelih od CF, elexacaftor 100mg, tezacaftor 50mg, ivacaftor 75mg i ivacaftor 150mg su efikasni i efektivni u lečenju plućnih i vanplućnih simptoma CF u dece starije od 12 godina, prema saglasnosti EMEA (2,5).

**Tabela 1.** Promene kliničke slike, hemijskog sastava fecesa, bilirubina, insulinemije, glikoziliranih hemoglobina nakon dva meseca lečenja ETI+IVA

pacijent	pol	uzrast (g)	početak terapije	poboljšanje simptoma pri kontroli		preležao		hemijski pregled stolice nakon 2 m					HgA1C (%)	
				1 m	2 m	Covid 19	Influenzu	masti	mišićna vlakna	skrob	bilirubin ukupni (umol/l) nakon 2 m	insulinemija - 0 min (uU/ml)	1m/2m	0 m
LŠ	M	12	24.12.2021.	∅	manji broj stolica, blaži meteorizam	+	-	∅	+	+	8/2	1.7	5.3	5.5
AJ	M	19	24.12.2021.	∅	porast TM za 2 kg nema kašalj	+	-	∅	∅	∅	13/3	-	5.4	5.4
LS	M	14	18.12.2021.	∅	manje znojenje toleriše fizički napor	+	+	+	∅	∅	10/2	11.3	5.3	5.0
MS	M	17	18.12.2021.	∅	manje znojenje	+	-	+	∅	∅	15/4	-	5.5	5.5
VS	M	16	15.12.2021.	∅	retko kašlje	+	-	+	+	∅	19/5	7.4	5.3	5.8

M-muški pol; m-mesec; g-godine

Klinički fenotip CF je bitno promenjen nakon primene modulatora proteina CFTR. Kombinacija korektora i potencijatora u određenoj proporciji i u određenom dnevnom režimu je omogućila povećanu produkciju i intracelularnu funkciju proteina CFTR, bolji klirens disajnog stabla i pluća, bolji transport hlora i kvalitetniju razmenu materija na nivou respiratorne i crevne membrane, pre svega, kao i smanjenje koncentracije hlora u znoju, poboljšanje plućne funkcije, retke plućne egzacerbacije uslovljene infekcijom, smanjenje flatulencije i drugih digestivnih tegoba vezanih za CF, veću produkciju pankreasne elastaze, poboljšanje telesne mase, bolju kontrolu dijabetes melitus vezanog za CF, bolju adherentnost pacijenta za modulare proteina CFTR, kvalitetniji način života obolelog od CF, smanjenje psihičkih tegoba i gubitak indikacije za transplantaciju pluća (6,7,8). Mali broj odraslih pacijenata obolelih od CF (homo/heterozigot F508del) lečenih kombinacijom ETI+IVA

je imao komplikaciju praćenu hiperbilirubinemijom i holecistektomijom (9). Shodno navedenoj efikasnosti i efektivnosti navedenih potencijatora i korektora u kliničkim studijama, postavljena je indikacija za njihovu primenu u petoro dece obolele od CF homo- ili hetero-zigotni nosioci gena F508del u UKC Kragujevac.

Poboljšanje kliničke slike su potvrdili svi pacijenti nakon 2 meseca lečenja trojnom kombinacijom potencijatora i korektora uz primenu sve prethodne terapije, što je prikazano u tabelama 1 i 2.

**Tabela 2.** Promena kliničke slike, mikrobioloških nalaza, parametara plućne funkcije u toku dva meseca lečenja lečenja ETI+IVA

pacijent	pol	uzrast (g)	početak terapije	poboljšanje simptoma, kontrola za		preležao		kultura sputuma nakon		Procena plućne funkcije					
				1 m	2 m	Covid 19	Influenzu	0 m	2 m	FEV1/FEF25 (%)	SReff/SRtot (%)	RV/TLC (%)	0 m	2 m	
LŠ	M	12	24.12.2021.	∅	manji broj stolica, manji meteorizam	+	-	∅	Enterobacter spp	102/106	106/128	123/150	123/145	115	126
AJ	M	19	24.12.2021.	∅	porast TM za 2 kg nema kašalj	+	-	Pseudomonas aer.	Candida sp.	12/1105	146/192	214/247	206/362	154	115
LS	M	14	16.12.2021.	∅	manje se znoji bolje toleriše fizički napor	+	+	Candida sp.	Staph.aureus	88/45	94/60	279/323	278/313	94	101
MS	M	17	16.12.2021.	∅	manje se znoji	+	-	Staph.aureus, Candida sp.	Candida sp.	10/1120	10/1130	194/246	169/230	126	125
VS	M	16	15.12.2021.	∅	retko kašlje	+	-	∅	∅	95/64	115/143	280/298	186/208	111	122

M-muški pol; m-mesec; g-godine

### Zaključak

Modulatorna terapija trojnom kombinacijom potencijatora i korektora (Kaftrio®, Kalydeco®) za obolele od cistične fibroze, bilo homo- bilo heterozigotne nosioce genske mutacije F508del, je nakon dva meseca primene pokazala početnu efikasnost i efektivnost u kontroli ove hronične i

životno limitirajuće bolesti što nas ohrabruje da je nastavimo. Istovremeno, u ovih pet pacijenata obolelih od CF koji su koristili modulatornu terapiju nisu zabeležena neželjena dejstva tokom 2 meseca njene primene. Praćenje ovih pacijenata biće nastavljeno tokom sledećih 10 meseci.

## Literatura

1. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, Griese M, McKone EF, Wainwright CE, Konstan MW, Moss R, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Rowe SM, Dong Q, Rodriguez S, Yen K, Ordoñez C, Elborn JS; VX08-770-102 Study Group. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med.* 2011 Nov 3;365(18):1663-72. doi: 10.1056/NEJMoa1105185, PMID: 22047557.
2. Kalydeco: EPAR-Medicine overview. EMA/6151/2022. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kalydeco>
3. Food and drug administration (FDA). TRIKAFTA drug insert. 2020 Jan 12, 2021]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/212273s002lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/212273s002lbl.pdf).
4. Vertex Announces U.S. FDA Approval for TRIKAFTA® (elexacaftor\_tezacaftor\_ivacaftor and ivacaftor) in Children With Cystic Fibrosis Ages 6 through 11 With Certain Mutations. Available from: <https://investors.vrtx.com/node/28496/pdf>
5. Kaftrio:EPAR-Medicine overview. EMA/352917 /2020. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio>
6. Ramos KJ, Pilewski JM, Taylor-Cousar JL. Challenges in the use of highly effective modulator treatment for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2021 May;20(3):381-387. doi: 10.1016/j.jcf.2021.01.007, PMID: 33531206
7. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, Mall MA, Welter JJ, Ramsey BW, McKee CM, Marigowda G, Moskowitz SM, Waltz D, Sosnay PR, Simard C, Ahluwalia N, Xuan F, Zhang Y, Taylor-Cousar JL, McCoy KS; VX17-445-103 Trial Group. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2019 Nov 23;394(10212):1940-1948. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8, PMID: 31679946
8. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, Ramsey BW, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Vermeulen F, Marigowda G, McKee CM, Moskowitz SM, Nair N, Savage J, Simard C, Tian S, Waltz D, Xuan F, Rowe SM, Jain R; VX17-445-102 Study Group. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med.* 2019 Nov 7;381(19):1809-1819. doi: 10.1056/NEJMoa1908639, PMID: 31697873
9. Safirstein J, Grant JJ, Clausen E, Savant D, Dezube R, Hong G. Biliary disease and cholecystectomy after initiation of elexacaftor/ivacaftor/tezacaftor in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2021 May;20(3):506-510. doi: 10.1016/j.jcf.2020.07.014, PMID: 32736949

---

Primljen/Received: 02.03.2022.

Prihvaćen/Accepted: 16.03.2022.

---

## Correspondence to :

Prof. dr Anđelka Stojković  
Univerzitetski klinički centar, Klinika za pedijatriju, Kragujevac, Srbija,  
Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac,  
Mail: andja410@mts.rs

---