

## **Kistik Fibrozis Tanı Ve Tedavisinde Yenilikler**

### ***Improvement In The Diagnosis And Treatment Of Cystic Fibrosis***

**Doç. Dr. Erkan ÇAKIR**

*Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi*

*Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı*

**Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:**

*Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adnan Menderes Bulvarı (Vatan Cad.) P.K. 34093 Fatih / İstanbul*

**Tel/phone:** +90 212 453 18 18

**mail:** erdemcakir1@yahoo.com

#### **Anahtar Kelimeler:**

Kistik fibrozis; çocuk, kistik fibrozis tanısı, kistik fibrozis tedavisi.

#### **Keywords:**

Cystic fibrosis, child, diagnosis of cystic fibrosis, treatment of cystic fibrosis.

**Geliş Tarihi - Received**

25/08/2016

**Kabul Tarihi - Accepted**

25/09/2016

#### **Öz**

Kistik Fibrozis (KF), otozomal resesif geçiş gösteren, beyaz ırkın en sık rastlanan öldürücü genetik hastalığıdır. Hastalığın sıklığı ülkeden ülkeye değişmektedir. KF ülkemizde Ocak 2015'ten itibaren Sağlık Bakanlığı yenidoğan tarama programına alınmıştır. Hastalığın tanısında klinik özelliklerin yanında laboratuvar büyük önem taşımaktadır. Hastalığın tedavisindeki ilerlemelerle birlikte beklenen yaşam süreleri 40 yıla kadar uzamıştır. Bu bölümde hastalığın tanı ve tedavisindeki yenilikler gözden geçirilecektir.

#### **Abstract**

Cystic Fibrosis (CF), is the most common lethal disease in Caucasians that is genetically transmitted as an autosomal recessive disorder. Frequency varies from country to country. CF has been taken into newborn screening program in our country since October 2015. In addition to clinical symptoms, laboratory findings of the disease denote attention. Life expectancy was extended up to 40 years of age concurrently with the advances in treatment of the disease. In this section, novel developments in the diagnosis and the treatment of the disease will be discussed.

#### **Giriş**

Kistik Fibrozis (KF), otozomal resesif geçiş gösteren, beyaz ırkın en sık rastlanan öldürücü genetik hastalığıdır. Hastalığın dünya genelinde sıklığı 1/3000-1/7000 arasında olup bu oran ülkeden ülkeye değişmektedir. Türkiye genelinde henüz sıklığı tam olarak bilinmese de ortalama 1/5000 civarında olduğu düşünülmektedir. KF, 2015 yılı ocak ayından itibaren Sağlık Bakanlığı tarafından yenidoğan tarama programı arasına alınmış ve rutin olarak tüm yenidoğan bebeklerde taranır hale gelmiştir. Tarama programı sonucunda çeşitli illerden gelen ilk sonuçlarda sıklık 1/4000-1/6000 arasında değişmekte olup, henüz ülke verisi bakanlık tarafından açıklanmamıştır (1-4).

Hastalığın oluşumunda, 7. kromozomda yer alan kistik fibrozis trans membran regülatör (KFTR) geninde oluşan mutasyon rol oynar. KFTR geni epitelyum hücresinin apikal membranında klor kanalı olarak görev yapar. KFTR genindeki mutasyon sonucunda klorun hücre dışına çıkışı engellenir, bununla birlikte suyun da hücre dışına çıkışı azalmış olur. Lümenin hücre içine su ve sodyum emiliminin de artmasıyla birlikte lümendeki sıvının yoğunluğu artar, sekresyon ve mukuslar ileri derecede dehidrate, koyu ve yapışkan hale gelir. Hastalığın ortaya çıkardığı problemlerin temelinde mukusların dehidrate olması yatmaktadır. KF, başta akciğer olmak üzere gastrointestinal sistem, üreme organları ve ter bezlerini tutan sistemik bir hastalıktır. Kronik süpüratif akciğer hastalıklarının ve bronşektazinin çocuklardaki en sık sebebidir. Beklenen ortalama yaşam 1985'te 27 yılken, 2014' te 39.3 yıla kadar ulaşmıştır. KF, önceleri çocukluk çağı hastalığı olarak bilinmekte iken, bu hastaların erişkin yaşlara kadar yaşaması ile giderek artan tarzda erişkin hastadan bahsedilmeye başlanmıştır. Amerikan KF Derneği'nin son yayımlanan raporuna göre toplamda erişkin (18 yaş ve üzeri) ve çocuk hasta sayısının birbirine eşitlendiği, hatta erişkin hasta sayısının bir miktar daha fazla olduğu görülmektedir. KF tarama programları ile erken tanı ve tedavi imkanlarının artması, hastalıkta beklenen ortalama yaşam süresinin daha da artmasına neden olacaktır (5,6-8).

### Kistik Fibrozis Tanısında Yenilikler

KF tanısında hem kliniğin hem de laboratuvarın önemli rolü bulunmakta ve bu iki ana grubun birlikteliği tanıyı koydurmaktadır (Tablo 1). Örneğin, KF yenidoğan tarama testi pozitif gelen bir çocukta beraberinde ter testinin de pozitif bulunması ya da KF'li kardeşi olan bir çocukta 2 adet KF gen mutasyonu saptanması ya da KF düşündürülen kliniğe sahip bir çocukta ter testi pozitifliği

**Tablo 1.** Kistik fibrozis tanısı.

#### 1. grup: Klinik özellikler

- Kistik fibrozis düşündürülen en az 1 ve üzeri klinik bulgular veya
- Kistik fibrozisli kardeş öyküsü veya
- Kistik fibrozis yenidoğan tarama testi pozitifliği

ve

#### 2. grup: Kistik fibrozis trans membran regülatör gen bozukluğunu gösteren laboratuvar bulgusu

- Ter testi pozitifliği veya
- Anormal nazal potansiyel fark veya
- 2 kistik fibrozis gen mutasyonu varlığı

KF tanısını koydurur (9,10). Ülkemizde KF yenidoğan taramasının başlamasından sonra tanıda oldukça değişiklikler olmuş, henüz klinik bulgular ortaya çıkmadan hastalara tanı konular hale gelmiştir.

### Kistik Fibrozis Düşündürülen Klinik Bulgular

KF'de fenotipik özellikler dediğimiz ve hastalığı düşündürülen klinik bulgular tanıda önemli yer tutmaktadır. Hastalarda KF düşündürülen bulguların olması mutlaka ileri tanı ve tetkik yapmayı gerektirmekte ve hastaları öncelikle ter testi olmak üzere çeşitli testlere yönlendirmeyi gerektirmektedir. KF düşündürülen klinik bulgular yaşa göre değişmekte olup Tablo 2'de özetlenmiştir. KF düşündürülen klinik bulguları olan hastalarda ter testi pozitifliği ya da genetik olarak hastalığın gösterilmesi tanıyı koymak için yeterlidir.

**Tablo 2.** Kistik fibrozis düşündürülen klinik bulgular.

Yenidoğan dönemi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mekonyum ileusu</li> <li>• Mekonyumun gecikmesi</li> <li>• Uzamış yenidoğan sarılığı</li> </ul>
Sütçocukluğu dönemi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kronik ya da tekrarlayan öksürük wheezing, takipne</li> <li>• Akciğerlerde fazla havalanma bulguları</li> <li>• Büyüme -gelişme geriliği, kilo alamama</li> <li>• Anormal gaita (Yağlı, kokulu, bol miktarda)</li> <li>• Rektal prolapsus</li> <li>• Terin tuzlu olması</li> <li>• Sıcak havalarda sıvı ve tuz kaybı bulguları (Hiponatremik-hipopotasemik-hipokloremik metabolik alkaloz)</li> </ul>
Çocukluk dönemi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kronik öksürük ve balgam</li> <li>• Tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları</li> <li>• Bronşektazi</li> <li>• P.aeruginosa'nın balgamda izole edilmesi</li> <li>• Çomak parmak</li> <li>• Nazal polip</li> <li>• Kronik ya da tekrarlayan sinüzit</li> <li>• Büyüme gelişme geriliği</li> <li>• Kronik ishal</li> <li>• Kronik solunum yetmezliği</li> </ul>
Adolesan ve erişkinlerde ilave bulgular	<ul style="list-style-type: none"> <li>• İnfertilite</li> <li>• Ergenlik gecikmesi</li> <li>• Diyabet</li> <li>• Karaciğer ve pankreas yetmezlikleri</li> <li>• Kronik pankreatit</li> </ul>

Klinik bulgulara sahip hastalara tanıyı kesinleştirmede ter testi, KF gen analizi ve nazal potansiyel farkı gibi laboratuvar tetkikleri yanında, tanıyı destekleyen ve sistem tutulumlarını göstermesi açısından diğer tetkikler de yapılmalıdır. Her hastaya solunum sekresyonları örneği (Balgam ya da küçük çocuklarda nazofarengeal aspirasyon kültürü) bakılmalı, akciğer grafisi çekilmeli ve pankreatik yetmezliğin tespiti için gaitada elastaz değerleri ölçülmelidir (Normal: >200 mcg/gr). KF kliniği olan hastalarda tanıyı desteklemek ve hastaları değerlendirmek için istenen laboratuvar tetkikleri Tablo 3’te gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Kistik fibrozis düşünülen hastalarda tanıyı destekleyici ve sistem tutulumlarına yönelik testler.

- Tam kan sayımı
- Karaciğer enzimleri, total protein, albümin, kan şekeri, elektrolitler, kanama diyatezi tetkikleri
- A,D,E,K vitamin düzeyleri
- Hb A1c
- Total IgE- aspergillus spesifik IgE-IgG, aspergillus aynelilik deri prik testi [Allerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) açısından]
- Balgam-nazofarengeal aspirasyon kültürü, balgamda atipik mikobakteri kültürü
- Akciğer grafisi
- Batın ultrasonografisi
- Kardiyolojik değerlendirme-EKO
- Solunum fonksiyon testleri
- Oksijen satürasyonu-kan gazı ölçümü
- Gaitada elastaz ölçümü ya da kimotriptik aktivite bakılması

### Kistik Fibrozis Yenidoğan Tarama Testi Pozitifliği

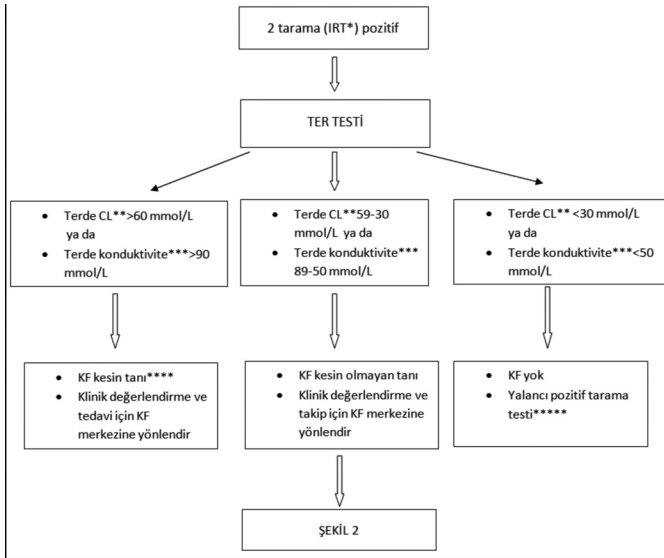
KF, birçok ülkede yenidoğan tarama programları arasında yer almaktadır. Ülkemizde de 1 Ocak 2015 tarihinden itibaren Sağlık Bakanlığı tarafından tarama programına alınmıştır. Tarama programının amacı hastalığın erken tanı alması ve henüz klinik bulgular ortaya çıkmadan tedavisinin başlanmasıdır. KF taraması pozitif olan bir hastada ter testi pozitifliği ya da genetik olarak hastalığın gösterilmesi, henüz hiçbir klinik bulgu ortaya çıkmada da tanı koydurucudur. Tarama programı ile tanı alan hastalarda vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi oranlarının daha iyi olduğu, solunum fonksiyon testlerinin daha iyi olduğu ve yaşam beklentisinin uzadığı gösterilmiştir (11,12). KF tarama programının avantajları Tablo 4’te verilmiştir.

**Tablo 4.** Kistik fibrozis tarama programının avantajları.

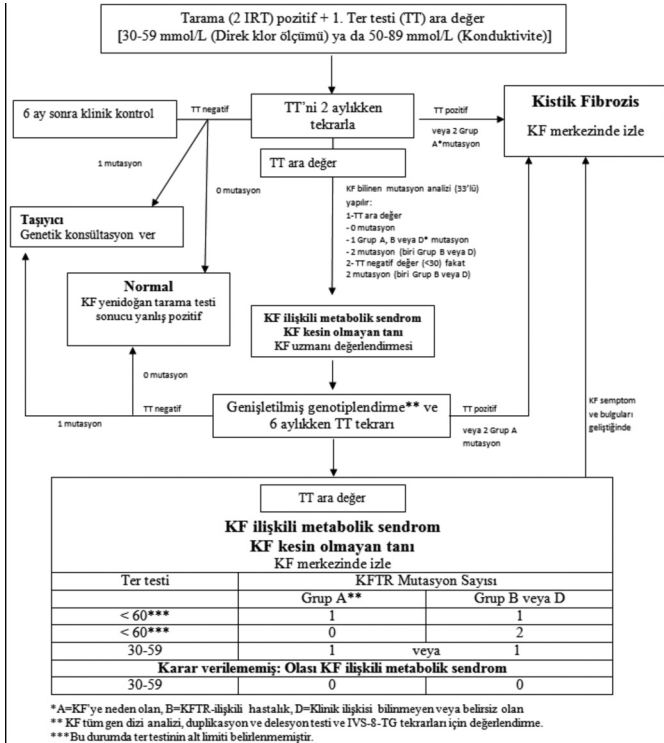
- Kistik fibroziste etkilenen sistemlerin erken değerlendirilmesi, komplikasyon ve hasarların önlenmesi ve geciktirilmesi
- Büyüme ve tartı alımının yakın takip edilerek duraksama olduğunda erken müdahale edilmesi
- Pankreas yetmezliğinin erken tespit edilerek gerekli enzim replasman tedavisinin ve beslenme takviyesinin verilmesi
- Solunum sisteminin erken değerlendirilmesi ve gerekli olan göğüs fizyoterapisinin- mukolitik ve hiperosmolar ajanların erken başlanması
- Solunum sistemine ait patojen mikroorganizmaların erken tespit edilerek erken eradikasyon tedavilerinin verilmesi
- Aşırı terleme ve tuz kaybı ile ortaya çıkabilecek hipopotasemik hipokloremik metabolik alkaloz ortaya çıkmadan erken tuz desteğinin sağlanması
- Kistik fibrozisin ülkemizdeki gerçek sıklığının belirlenmesi, bölgeler arası farklılıkların ortaya konulması
- Hastalıkla ilgili farkındalığın artırılması

KF yenidoğan taraması olarak immünoreaktif tripsinojen (IRT), pankreatit ilişkili protein (PAP) ölçümü ya da mutasyon taraması gibi yöntemler mevcut olup bu yöntemlerin birbirine üstünlüğü gösterilememiştir ve kendi içlerinde ülkeden ülkeye değişen avantaj ve dezavantajlara sahiptirler. Ülkemizde tarama yöntemi olarak topuk kanında IRT bakılmakta, 90 mmol ve üzeri bulunduğunda hasta tekrar çağrılarak topuk kanında yeniden IRT bakılmakta bu da 70 mmol ve üzeri gelirse tarama testi pozitif kabul edilip hasta ter testine yönlendirilmektedir. Mekonyum ileusu olan KF’li bebekler düşük IRT düzeylerine sahip olabileceklerinden KF yeni doğan taramalarında yakalanmayabilirler. Bu nedenle mekonyum ileusu olan tüm bebeklere tarama testi sonuçlarından bağımsız olarak ter testi yapılması gereklidir (13-15). Perinatal stresi ve düşük APGAR skorları olan bebeklerde ise IRT düzeyleri yükseklik gösterebilir. Bu durum yenidoğan tarama testlerinde yanlış pozitifliğe yol açabileceğinden, bu hastalara klinikleri düzelindiğinde ter testlerinin tekrarlanması gerekebilir (16,17).

Tarama testi pozitif gelen hastaları izleme rehberi ve ter testi rehberi Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu bünyesinde bulunan “Kistik fibrozis tarama programı bilimsel komitesi” tarafından hazırlanmış olup hastaların izlemi bu rehberlere göre yapılmaktadır (13,18). Tarama testi pozitif olan ve ter testine yönlendirilen hastalarda tanı akış şeması Şekil 1 ve Şekil 2’de gösterilmiştir (18).



**Şekil 1.** Tarama testi pozitif olan ve ter testi yapılan hastaların tanı akış şeması-1.



**Şekil 2.** Tarama testi pozitif olan ve ter testi yapılan hastaların tanı akış şeması-2.

### Ter Testi

Ter testi halen KF tanısında en önemli laboratuvar yöntemidir ve hastalığın tanısının konulması ve dışlanması noktasında altın standarttır. Ter testinin 2 defa pozitif bulunması yukarıda bahsedilen klinik özelliklerle birleştirilerek KF tanısını koydurur. KF yenidoğan taraması pozitif olan, KF düşündürülen kliniğe sahip olan, KF'li kardeş öyküsü olan her çocuğa ter testi yapılmalıdır.

Ter testi genel olarak 2 haftadan büyük ve 3 kg'dan ağır bebekler için yapılabilir. Daha küçük bebeklerde ye-

terli miktarda ter toplanamayabilir. İlk 48 saatin içindeki bebeklerde terde elektrolit düzeyleri yüksek olacağından, ter testi yapılması önerilmez. Ter testinin yapılması gerekiyorsa, 48 saatten sonra, eğer yeterli miktarda ter toplanması sağlanabilirse uygulanması önerilir. Prematüre bebekler hayatın ilk 7-14 gününde terlemezler, fakat zamanında doğan bebekler hayatın ilk gününden itibaren terleyebilirler. Gebelik haftası 36 hafta ve üstü olan, 6 haftadan daha küçük bebeklerde yapılan bir çalışma, ölçüm sırasında 2000 gr üzerindeki bebeklerde ter testinin güvenilir bir şekilde yapılabileceğini göstermiş olmasına rağmen klinik pratikte 3 kg altındaki çocuklarda yeterli miktarda ter toplamak zordur (13,19,20).

Ter testinde terde sadece klor düzeyi ölçülebileceği gibi (terde kantitatif klor ölçümü yöntemi), klorla birlikte diğer iyonların da ölçüldüğü konduktivite ölçümü yöntemi de kullanılabilir. Bu iki yöntem arasında ter testi pozitifliği üst sınırı değişebileceğinden testin yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır. Terde direk klor ölçümünde pozitiflik sınırı 60 mmol/L iken, konduktivite ölçümünde üst sınır 90 mmol olarak alınmalıdır (Tablo 5).

Ter testi sınırda çıkan bireylerde ter testi tekrarlanmasıdır. Bu bireyler normal olabileceği gibi atipik kistik fibrozisi olan hastalarda da ter testi sınırda değerler gösterebilir. Bu durumda hasta, konusunda deneyimli bir hekim tarafından görülmeli ve gerekli durumlarda genetik testler de yapılmalıdır (13,18,21).

### Kistik Fibrozis Gen Mutasyon Analizi

Genetik mutasyon analizi, KF tanısının konulmasında, özellikle ter testinin ara değer bulunduğu durumlarda oldukça önem taşır. Bugüne kadar KF ile ilgili olan 1900'ün üzerinde mutasyon rapor edilmiştir. Bu mutasyonların sıklığı etnik kökene göre ülkeden ülkeye değişmektedir. Dünyada birçok ülkede en fazla görülen genetik mutasyon delta F 508 mutasyonu iken ülkemizde yapılan sınırlı sayıda çalışmalarda bu mutasyonun sıklığı %13-20 arasında bulunmuştur. KF hastalık seyrinin ciddiyeti çevre etkenlerine, her iki allelde taşınan mutasyon tipine ve hastanın genomunda bulunan ve hastalık fenotipini modifiye edebilecek varyasyonların varlığına bağlı olarak değişiklik gösterir. Kapsamlı mutasyon bilgileri CFTR1 ve CFTR2 olarak adlandırılan veri tabanlarında mevcuttur. CFTR1 (Cystic Fibrosis Mutation database) [www.genet.sickkids.on.ca/app/mutasyon](http://www.genet.sickkids.on.ca/app/mutasyon) listelerini içermektedir. Cystic Fibrosis Foundation/Johns Hopkins University tarafından desteklenen CFTR2 -Clinical and Functional TRanslation of CFTR

**Tablo 5.** Ter testi yorumlanması

Yöntem	Yaş grupları	Ter testi negatif (KF olasılığı çok düşük)	Ara değer (Test tekrarı gerekir)	Ter testi pozitif (KF tanısını destekler)
Kantitatif klor ölçümü	İlk 6 ay	<30 mmol/L	30-59 mmol/L	>60 mmol/L
	6 ay ve üzeri	<40 mmol/L	40-59 mmol/L	>60 mmol/L
Terde kondüktivite	Her yaş grubu	<50 mmol/L	50-89 mmol/L	>90 mmol/L

(www.cftr2.org) veri tabanı ise mutasyon listeleri yanı sıra bu mutasyonların fonksiyonel özelliklerini ve klinik bilgilerini de içermektedir. Mutasyonların fenotipe yansımaları; hastalığa neden olan, hastalığa neden olmayan /nötral, etkisi değişken olan ve etkisi bilinmeyen olarak sınıflandırılmaktadır. KF şüphesi taşıyan bireylere genişletilmiş genotipleme yapılmalı ve ortaya çıkan sonuçlar genetik hekimi ve klinisyen tarafından birlikte yorumlanmalıdır.

### Kistik Fibrozis Tedavisinde Yenilikler

KF, tüm dünyada tedavisi üzerinde çalışılan ve ger geçen gün tedaviye yeni ajanların katıldığı önemli hastalıklardan biridir. KF'de, genetik mutasyon sonucunda KFTR geninde bozukluk oluşmakta, bu da mukosilyer temizliğin bozulmasına, hava yolu tıkaçlarının ortaya çıkmasına, enfeksiyon ve inflamasyon kısır döngüsünün artmasına, sonuçta büyüme gelişme geriliği ve kronik solunum yetmezliği ile sonuçlanan bir durumun ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Hastalığın tedavisinde fizyopatolojide yer alan tüm bu basamakların tedavisi üzerine çalışmalar yürütülmekte ve tedavinin ana basamaklarını bunlar oluşturmaktadır (Tablo 6).

### Mukosilyer Temizlik

KF'de yoğun ve yapışkan sekresyonlardan dolayı bronşlar tıkanmakta, siliyer temizlenme bozulmakta ve ilerleyen zamanlarda bronş genişlemesi ve kronik solunum yetmezliğine kadar hastalık ilerlemektedir. Hastalara herhangi bir şikayetleri olmasa da mukosilyer temizlik ve özellikle göğüs fizyoterapisi tanı anında başlanmalıdır.

### Göğüs Fizyoterapisi

Göğüs fizyoterapisi her hastanın mutlaka günlük düzenli olarak yapması gereken tedavilerin başında gelmektedir. Sabah ve akşam iki defa yapılabileceği gibi ihtiyaca göre sayı artırılabilir. Göğüs fizyoterapisi olarak elle yapılan göğüs masajları ve postüral drenaj oldukça fay-

**Tablo 6.** Kistik fibroziste tedavinin ana basamakları.

Kistik fibrozis trans membran düzenleyici gen mutasyonu	• Gen tedavisi- kök hücre tedavisi
Kistik fibrozis trans membran düzenleyici gen fonksiyon bozukluğu	• Kistik fibrozis trans membran düzenleyici gen farmakoterapisi
Mukosilyer temizlikte bozulma	• Solunum fizyoterapisi • Solunum fizyoterapisi • Mukolitik tedavi • Mukoaktif- hiperos molar-hidratör ajanlar
İnflamasyon	• Anti-inflamatuvar tedavi
Enfeksiyon	• Akut ve kronik antibiyotik tedavisi
Pankreas tutulumu ve büyüme geriliği	• Pankreatik enzim replasmanı, vitamin ve beslenme desteği
Terleme ile su ve tuz kaybı	• Sıvı ve elektrolit desteği
Kronik solunum yetmezliği	• Non-invazif ventilasyon • Akciğer nakli

dalıdır. Özellikle koordinasyonun sağlanabildiği küçük çocuklarda balon şişirme, rüzgar gülü üfleme, baloncuk üfleme gibi nefes egzersizleri yaptırılabilir. Daha büyük çocuklarda ise fluetter valve®, PEP valve®, acapella®, göğüs filütü kullanılabilir ve düzenli nefes egzersizleri yapılmalıdır. Son yıllarda kullanımı giderek artan göğüs yelekleri de henüz ülkemizde SGK geri ödemesinde olmasına rağmen temin edebilen hastalar için faydalı olmaktadır. Her KF hastası göğüs fizyoterapisi eğitimi ve takibi açısından fizik tedavi ve rehabilitasyon bölümü ile birlikte izlenmelidir (22,23).

### Bronkodilatör İlaçlar

Özellikle salbutamol, inhaler ya da nebül formlarda KF hastalarında kullanılabilir. Fizyoterapi önce-

si rutin kullanımı önerilmemekle birlikte, özellikle bronş dilatasyonunun gerektiği, bronş spazmı olan hastalarda ihtiyaca göre kullanımı önerilmektedir (18).

### **Mukolitik Tedavi**

KF'li hastaların sekresyonları hem mukusun dehidrate olmasından hem de ölen bakterilerin parçalanması ile ortaya çıkan DNA gibi ürünlerin fazlalığından dolayı koyu ve yapışkandır. Bu durum akciğer tutulumunun ana sorununu olduğu için mukusları parçalama amaçlı mukolitik tedavi çok büyük önem taşımaktadır. Tüm dünyada halen en fazla kullanımı olan ve KF'li hastalarda etkinliği kanıtlanmış mukolitik tek ajan Dornaz alfa'dır (Pulmozyme nebul®). Dornaz alfa, KF'li hastaların balgamında nötrofillerden ortaya çıkan DNA'yı parçalayarak balgamın kıvamını azaltır ve atılımını kolaylaştırır. Dornaz alfa kullanımı KF'li hastalarda hastalığın şiddetinden bağımsız olarak akciğer fonksiyon testlerinde iyileşmeye ve enfektif ataklarda azalmaya yol açmaktadır. Dornaz alfa ayrıca akciğer fonksiyon testlerindeki azalmayı yavaşlatır. Dornase alfanın solunum semptomları olan hastalarda yenidoğan döneminden itibaren, günlük 1x1 nebül dozunda olacak şekilde kullanımı önerilir. Dornaz alfa tamponlanmamış sulu bir çözüldür ve nebulizatör maskesi içinde başka ilaç veya çözüldülerle karıştırılmamalı veya seyreltilmemelidir. İlacın 2-8 derece arasındaki sıcaklıklarda, buzdolabında saklanması gerekmektedir. Dornaz alfa tedavisinin geleneksel olarak fizyoterapiden 30-60 dk önce verilmesi önerilmekle birlikte, çalışmalar tedavinin fizyoterapi öncesi veya sonrasında verilmesi arasında önemli bir fark olmadığını göstermektedir (24,25). Dornaz alfa KF hastalarına SGK tarafından ödenmektedir.

### **Mukoaktif- Hiperosmolar-Hidratör Ajanlar**

Bu grupta özellikle solunum yolu lümenine su çekek koyu balgamı sulandırmayı amaçlayan ve halen kullanılmakta olan %7'lik hipertonic salin ve inhale manitol yer almaktadır. Mekanizmaları, sekresyonların içindeki DNA'yı parçalayan dornaz alfadan farklıdır. Bu nedenle de hiperosmolar ajanlar ile dornaz alfanın birbirinin yerine kullanılması önerilmemektedir. Dornaz alfa ile birlikte bir hiperosmolar ajanın kullanımı tedavinin etkinliğini artırmaktadır (26).

#### **%7'lik hipertonic salin**

Hipertonic salin (HS) inhalasyonu KF'li hastalarda solunum yolu yüzey sıvısının hidrasyonunu artırarak sek-

resyonların atılımını kolaylaştırır, alevlenmeleri azaltır, solunum fonksiyonlarını iyileştirir ve yaşam kalitesini artırır. Orta ve ağır derecede akciğer hastalığı olan 6 yaşından büyük hastalarda günde iki kez 4 ml olacak şekilde, fizyoterapiden hemen önce kullanımı önerilmektedir. HS, bronkokonstrüksiyona neden olabildiğinden öncesinde salbutamol inhalasyonu yapılmalıdır. Ülkemizde Hyaneb® nebul olarak bulunan ilacın henüz SGK tarafından geri ödemesi bulunmamaktadır. %7'lik HS karışım olarak ta hazırlanabilir (30 cc %20'lik serum salye 65 cc izotonik eklenirse 95 cc %7'lik solüsyon elde edilir ve bu sıvıdan sabah ve akşam 4'er cc nebül olarak verilebilir) (6,7,27).

#### **Mannitol**

İnhale kuru toz manitol ozmotik bir ajandır ve KF'li hastalarda solunum yolu yüzey sıvısının hidrasyonunu ve öksürüğü artırarak mukosilyer klirensi artırır. KF'li erişkin ve 6 yaşından büyük çocuklarda yapılan çalışmalar manitol tedavisinin solunum fonksiyon testlerini iyileştirdiğini göstermiştir. İritan bir ajan olduğu için öncesinde bronkodilatör tedavi ve ilacın yeni başlandığı hastalarda tolere edilip edilmediğinin hastanede gözlem altında izlenmesi uygun olacaktır. Mannitol, 2X400 mg dozunda (40 mg'lık kapsüllerden sabah-akşam 10'ar adet) pozolojisinde kullanılır. İnhale kuru toz manitol ülkemizde Bronchitol® ismiyle bulunmakta olup, henüz rutin olarak SGK geri ödemesinde bulunmamakta, endikasyon dışı ilaç raporu ile SGK tarafından ödenmektedir (28,29).

#### **Yeni hidratör ajanlar**

Denufosol ve Moli 1901, KFTR dışı farklı iyon kanallarına etki eden ve halen faz 3 çalışmaları devam eden ajanlardır (5).

### **İnflamasyon Tedavisi**

KF'de ortaya çıkan yoğun inflamasyonu azaltmak amaçlı, 1994 yılından beri ibuprofen kullanılmakla birlikte ilaç düzey kontrolünün zor olması nedeni ile rutin önerilmemektedir. Kortikosteroidlerin ise sadece hastada beraberinde astım ya da alerjik bronkopulmoner aspergillozis varsa kullanımı önerilmekte, bunun dışında rutin kullanımı önerilmemektedir. Azitromisinin anti-inflamatuar etkinliğinden dolayı KF'li hastalarda uzun süreli kullanımı üzerine birçok çalışmalar mevcuttur ve 6 yaş üzeri ve non-mikobakteriyel tüberkülozu olmayan çocuklarda kullanımı önerilmektedir. Tedavi süresi net olmamakla birlikte ortalama 6 ay, 40 kg'ın altında günde 250 mg,

40 kg'ın üstünde günde 500 mg haftada 3 gün olacak şekilde kullanımı önerilir (6,7,18).

Alfa-1 antitripsin, KB001-A ve sildenafil faz 2 ve faz 3 çalışmaları halen devam eden anti-inflamatuvar ajanlardır (5).

### Enfeksiyon Tedavisi

KF'de akut ve kronik bakteriyel enfeksiyonlar hastalığın gidişini etkileyen en önemli faktörlerdendir. Akut alevlenmelerde akut enfeksiyon tedavisinin yanında diğer hastalıklardan farklı olarak özellikle kronik *Pseudomonas aeruginosa* (PA) kolonizasyonu olan hastalarda inhale antibiyotiklerin kullanımı önem taşımaktadır. KF'de ilk saptanan etkenler genellikle *Haemophilus influenzae* ve *Staphylococcus aureus*'tur (SA). Tekrarlayan solunum yolu örneklerinde SA üreyen ve kolonize olduğu kabul edilen hastalarda profilaktik antibiyotik kullanımının yeri yoktur (8,30-32).

### *P.aeruginosa* enfeksiyonu

PA, KF'de sağkalımla ilişkilendirilen en önemli patojendir. PA kültürde ilk üretildiğinde eradikasyon tedavisi uygulanmalıdır. Eradikasyon tedavisinde direnç gelişimini engellemek için mutlaka kombinasyon tedavileri yapılmalıdır. Eradikasyon tedavilerinde inhale tobramisin, inhale kolistin, oral siprofloksasin ve bunların kombinasyonlarından oluşan çeşitli tedavi rejimleri kullanılmış, rejimler arasında tedavi başarısında belirgin fark görülmemiş ve hiçbirinde de kesin eradikasyon elde edilememiştir. İlk PA üremesi tespit edilen KF'li bir hasta için kabul edilebilir pek çok tedavi rejimi olmakla birlikte, en sık tercih edilen 2-3 hafta süre ile intravenöz betalaktam+aminoglikozid (seftazidim, sefepim, sefapeazon, imipenem, meropenem, piperasilin-tazobaktam) ile birlikte amikasin ya da tobramisin tedavisidir. Tedavi seçimi antibiyotik duyarlılığına göre yapılmalıdır. Tekrarlanan PA üremesi olan hastalarda kronik PA enfeksiyonundan bahsedilir ve hastaya kültür duyarlılık sonuçlarına göre profilaktik antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. Profilaksiste amikasin, gentamisin ve kolistin IV formları nebül şeklinde kullanılabilirken, tobramisin direk nebül formu kullanılır (Tablo 7) (8,30-35).

Tobramisin 300 mg'lık nebül formları ülkemizde mevcut olup son 6 ayda en az 1 defa PA üremesi olan 6 yaş üstü hastalarda SGK tarafından ödemesi yapılmaktadır. Gerekli görüldüğü takdirde 6 yaş altında da endikasyon dışı ilaç müracaatı ile bu ilaç temin edilebilmek-

**Tablo 7.** Kronik *Pseudomonas aeruginosa* kolonizasyonunda kullanılan antibiyotikler ve dozları.

Amikasin (IV formu)	6-12 yaş: 2x250 mg >12 yaş: 2x500 mg
Gentamisin (IV formu)	<2 yaş: 2x20 mg 2-8 yaş:2x40 mg >8 yaş: 2x80 mg
Kolistin (IV formu)	2x1-2 milyon ünite
Tobramisin (nebül)	2x300 mg

tedir. Tobramisin 28 gün boyunca kullanıldıktan sonra 28 gün ara verilmeli, tekrarlanan balgam duyarlılık sonucuna göre ilaca devam edilmelidir.

### *Kronik Pseudomonas aeruginosa* tedavisinde kullanılan yeni antibiyotikler

Tobramisin kuru toz hali (Tobi Podhaler®) 2013 yılında FDA onayı almış olup, 28 mg'lık kapsüllerden 2x4 kapsül dozunda kullanılmakta fakat henüz ülkemizde bulunmamaktadır (36).

Nebülize Aztreonam Lysine (Cayston®) 2010 yılında FDA onayı almış, e-Flow ile 3x75 mg dozunda kullanılan bir ilaç olup ülkemizde henüz kullanıma girmediği (37).

Kuru toz kolistin (Colobreathe®), 6 yaş üzeri, turbospin ile 2x150 mg dozunda kullanılan, Avrupa ve ABD'de onay almış, kullanımı hızlı bir ilaç olup henüz ülkemizde bulunmamaktadır (38).

Inhale levofloksasin (Quinsair®, Aeroquin®), 12 yaş üzerinde 1x240 mg dozunda, zirela nebülizatör sistemi ile kullanılan, Avrupa ve Kanada'da onay almış, ABD'de onay bekleyen bir ilaçtır (39).

Inhale lipozomal amikasin (Arikace®), Vankomisin kuru toz (MRSA kolonizasyonu için, AeroVanc®) ve Gallium'un faz 2-faz 3 aşamaları devam etmektedir (5).

### *Pankreas tutulumu- büyüme gelişme geriliği – su ve tuz kaybına yönelik tedaviler*

KF'li hastaların birçoğunda pankreas tutulumu olmakta ve buna bağlı olarak pankreatik enzim yetersizliği, yağlı ve mukuslu gaita, sindirim bozuklukları, büyüme gerilikleri oluşmakta, solunum yüküne de bağlı olarak ilave enerji gereksinimleri ortaya çıkmaktadır. Pankreas tutulumu pankreatik elastaz tayini ile yapılmakta ve pankreatik enzim replasman tedavisi (PERT) uygulanmaktadır. PERT tedavisi uygulanacak hastalar Tablo 8'de verilmiştir. PERT kapsülleri açılarak mikro kürecikler be-

beklerde az miktarda su/mama/anne sütü/veya meyve püresi ile karıştırılıp verilir. Karıştırılacak besinin pH değeri <5.5 olmalıdır; yoğurt, elma püresi, meyve suyu bu amaçla kullanılabilir. Küçük çocuklarda kapsül içeriği verilirken yemeğin üzerine serpilmemeli veya yemekle karıştırılmamalıdır. Enzimler yemeğin başında verilir (8,18).

KF'li bebeklerde, ilk besin olarak anne sütü önerilir. İki yaş altı bebeklerde, kilo kaybı ya da kilo alım azlığı var ise kaloriden zengin besinlerin ve mamalar tüketilmelidir. Hastalarda A,D,E ve K vitamini eksikliği olduğundan bu vitaminlerin de dışarıdan takviye edilmesi gereklidir. Vitaminler ayrı ayrı verilebileceği gibi son yıllarda ülkemize de gelen ve sıkça kullanılmaya başlanılan kombine preparat (AquADEKs®, sıvı ve kapsül formunda) kullanılabilir.

İki yaş altı bebeklerde, aşırı terleme ile tuz kaybı olduğundan, tanı anında 1/8 tatlı kaşığı, 6 aydan itibaren ¼ tatlı kaşığı günlük tuz desteği önerilir. Bu amaçla önerilen dozda sofraya tuzu kullanılabileceği gibi, %20'lik serum sale 10 cc'lik ampul preparatı da kullanılabilir ve günlük ortalama 1cc/kg dozunda kullanılması önerilir. İhtiyaç elektrolit düzeylerine göre ayarlanmalıdır (8,18).

**Tablo 8.** Pankreas enzim replasman tedavisinin başlanma endikasyonları.

- Pankreas yetmezliği ile ilişkili 2 mutasyonu olan tüm bebekler
- Fekal elastaz düzeyi <200 mcg/gr ya da objektif pankreas yetmezliği kanıtları olan bebekler (yağlı- pis kokulu, çok sayıda dışkılama, kilo almada yetersizlik)
- Şüphe götürmez malabsorpsiyon bulgu ve semptomları olup test sonuçları beklenen bebekler

### **Kistik fibrozis trans membran düzenleyici gen fonksiyon bozukluğuna yönelik tedaviler**

Kistik fibrozis trans membran düzenleyici (KFTR) geni KF'de klor kanalı olarak görev yapmakta ve bu gendeki fonksiyon bozukluğu hastalığın temel mekanizmasını oluşturmaktadır. KFTR genindeki fonksiyon bozukluğuna yönelik tedaviler ilk defa hastalığın sebebine yönelik tedaviler olarak umut uyandırmıştır. Her geçen gün hızla ilerleyen çalışmalarda bu mekanizma üzerine etkili yeni ilaçlar bulunmaktadır. KFTR genini düzenleyici olabileceği gibi düzeltici nitelikte de ilaçlar mevcuttur.

#### ***Ivacaftor (VX-770)***

KFTR protein düzenleyici özelliği bulunan Ivacaftor, 2012 yılında FDA onayı almış ve Kalydeco® ismiyle pi-

yasaya sunulmuştur. En az bir allelede G551D mutasyonu taşıyanlarda kullanılan bu ilaç ayrıca G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D genleri için de FDA onayı almıştır. Plazma membranında zaten var olan ancak işlevi bozuk olan KFTR kanallarının çalışmasını arttırarak; SFT parametrelerinde düzelme (FEV1'de % 8-10 artış), ter testi düzeylerinde azalma, kilo alımı, pulmoner nedenli ölüm sayısında azalma ve yaşam süresinde uzamaya neden olmaktadır. İlaç 6 yaş üstünde 2x150 mg tablet (oral) ve 6 yaş altında 2x50-75 mg granül olarak kullanılabilir (40,41). İlaç maliyeti yıllık ortalama 311,000 dolardır ve dünyanın birçok ülkesinde olduğu gibi ülkemizde de henüz tam geri ödeme kapsamında değildir.

#### ***Lumacaftor (VX-809)***

KFTR proteininin hücre zarına taşınarak klor kanalı olarak çalışmasını sağlayan düzeltici bir ilaçtır. Delta F508 homozigotlarda ivacaftor ile kombine tedavide SFT'de FEV1 de % 2.6-4 artış, alevlenme sıklığında %20 azalma, tartı alımında anlamlı artış sağlanmıştır (42). Kalydeco-Lumacaftor kombine ilacın (Orkambi®)12 yaş üstü homozigot delta F508 mutasyonunda kullanılması için FDA onayı alınmıştır. İlaç 2x2 tb (200/125 mg tb) dozunda kullanılmakta ve yıllık maliyeti ortalama 259,000 doları bulmaktadır.

#### ***Ataluren (PTC124)***

Hücre içinde üretilen proteinin salınımını sağlayan ve bu grupta ilk çıkartılan ilaçlardan biridir. Etkinlik ve güvenilirlik açısından faz 3 çalışması halen devam etmektedir (43).

### **Kistik fibrozis trans membran düzenleyici gen mutasyonuna yönelik tedaviler**

Bu grupta üzerinde çalışılan başlıca ana konular gen tedavisi ve kök hücre tedavisidir.

#### ***Kistik fibrozis gen tedavisi***

Gen tedavisi ile ilgili çalışmalar halen devam etmekte olup gen transferinde en büyük problem uygun vektörün bulunamaması olarak karşımızda durmaktadır. İngiltere KF gen tedavi konsorsiyumu tarafından 12 yaş ve üzeri 130 hastada tekrarlanan dozda (inhalasyonla, her ay 1 yıl boyunca) 'non-viral gene transfer systems using cationic liposome/DNA complexes' in vektör olarak kullanıldığı Faz IIB çalışması halen devam etmektedir (44).



## KF Kök Hücre Tedavileri

Bu konuda da çalışmalar halen devam etmekte olup tedavi sonrası akciğer toksisitesi ve doku reddi olduğunda yeterli KFTR aktivitesinin sağlanıp sağlanamayacağı problemler arasında gözükmektedir.

### Kaynaklar

- Gürson CT, Sertel H, Gürkan M, Pala S. Newborn screening for cystic fibrosis with the chloride electrode and neutron activation analysis. *Helv Paediatr Acta* 1973; 28: 165-74.
- Yamashiro Y, Shimizu T, Oguchi S, Shioya T, Nagata S, Ohtsuka Y. The estimated incidence of cystic fibrosis in Japan. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 544-47.
- Hamosh A, Fitzsimmons SC, Macek M Jr, Knowles MR, Rosenstein BJ, Cutting GR. Comparison of the clinical manifestation of cystic fibrosis in black and white patients. *J Pediatr* 1998; 132: 255-59.
- Farrell PM. Improving the health of patients with cystic fibrosis through newborn screening. *Adv Ped* 2000; 49: 115.
- <https://www.cff.org/2014-Annual-Data-Report.pdf>
- Clinical guidelines for the care of children with cystic fibrosis 2014 [www.rbht.nhs.uk/childrencf](http://www.rbht.nhs.uk/childrencf)
- Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 680-89.
- Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, et al. European Cystic Fibrosis Society standards of care: best practice guidelines. *Journal of Cystic Fibrosis* 2014; 13: S23-S42.
- Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. *J Pediatr* 2008; 153 (2): 4-14.
- Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr* 1998; 132 (4): 589-95.
- Nguyen TT, Thia LP, Hoo AF, et al. Evolution of lung function during the first year of life in newborn screened cystic fibrosis infants. *Thorax* 2014; 69 (10): 910-17.
- Dijk FN, McKay K, Barzi F, Gaskin KJ, Fitzgerald DA. Improved survival in cystic fibrosis patients diagnosed by newborn screening compared to a historical cohort from the same center. *Arch Dis Child* 2011, 96 (12): 1118-23.
- Ulusal Yenidoğan Tarama Programı Kistik Fibrozis Taraması Ter Testi Rehberi. <http://cocukergen.thsk.saglik.gov.tr/bilgi-dokumanlar/kitaplar/1002-yenidoğan-tarama-programi-kistik-fibrozis-taraması-ter-testi-rehberi.html>
- Wagener JS, Sontag MK, Accurso F. Newborn screening for cystic fibrosis. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15: 309-15.
- Rusakow LS, Abman SH, Sokol RJ, Seltzer W, Hammond K, Accurso FJ. Immunoreactive trypsinogen levels in infants with cystic fibrosis complicated by meconium ileus. *Screening* 1993; 2: 13-17.
- Comeau AM, Parad RB, Dorkin HL, et al. Population-based newborn screening for genetic disorders when multiple mutation DNA testing is incorporated: a cystic fibrosis newborn screening model demonstrating increased sensitivity but more carrier detections. *Pediatrics* 2004; 113: 1573-81.
- Rock MJ, Mischler EH, Farrell PM, Bruns WT, Hassemer DJ, Laessig RH. Immunoreactive trypsinogen screening for cystic fibrosis: characterization of infants with a false-positive screening test. *Pediatr Pulmonol* 1989; 6: 42-48.
- Kistik fibrozis yenidoğan tarama testi ile tanı alan hastaları izleme rehberi. <http://cocukergen.thsk.saglik.gov.tr/bilgi-dokumanlar/kitaplar/1001-kistik-fibrozis-yenidoğan-tarama-testi-ile-tanı-alan-hastaları-izleme-rehberi.html>
- Harpin VA, Rutter N. Sweating in preterm infants. *J Pediatr* 1982; 100: 614-18.
- Hardy JD, Davison SH, Higgins MU, Polycarpou PN. Sweat tests in the newborn period. *Arch Dis Child* 1973; 48: 316-18.
- Desmarquest P, Feldmann D, Tamalat A, et al. Genotype analysis and phenotypic manifestations of children with intermediate sweat chloride test results. *Chest* 2000; 118: 1591-97.
- Prasad A, Main E, Dodd ME. Finding consensus on the physiotherapy management of asymptomatic infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 236-44.
- Prasad A, Main E. Routine airway clearance in asymptomatic infants and babies with cystic with cystic fibrosis in the UK: obligatory or obsolete? *Phys Ther* 2006; 11: 11-20.
- Jones AP, Wallis CE. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3: CD001127.
- Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ, et al. Clinical use of dornase alfa is associated with a slower rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 545-53.
- Heijerman H, Westerman E, Conway S, Touw D, Döring G; consensus working group. Consensus Working Group. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: An European consensus. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 295-315.
- Donaldson SH, Bennett WD, Zeman KL, Knowles MR, Tararan R, Boucher RC. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N Engl J Med* 2006; 354 (3): 241-50.
- Nolan SJ, Thornton J, Murray CS, Dwyer T. Inhaled mannitol for cystic fibrosis. *Cochrane database Syst Rev* 2015; 10: CD008649.
- Bilton D, Robinson P, Cooper P, et al. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. *Eur Respir J* 2011; 38: 1071-80.
- Mogayzel PJ Jr, ET Naureckas, Robinson KA, et al. Cystic Fibrosis Foundation pulmonary guideline. Pharmacologic approaches to prevention and eradication of initial pseudomonas aeruginosa infection. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 1640-50.
- Sermet-Gaudelus I, Mayell SJ, Southern KW; European Cystic Fibrosis Society (ECFS), Neonatal Screening Working Group. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. *J Cyst Fibro* 2010; 9 (5): 323-29.

32. Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 680-89.
33. Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G; ELITE Study Group. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax* 2010; 65: 286-91.
34. Treggiari MM, Rosenfeld M, Mayer-Hamblett N, et al. Early anti-pseudomonal acquisition in young patients with cystic fibrosis: rationale and design of the EPIC clinical trial and observational study. *Contemp Clin Trials* 2009; 30: 256-68.
35. Proesman M, Vermeulen F, Boulanger L, Verhaegen J, De Boeck K. Comparison of two treatment regimens for eradication of *pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2013; 12: 29-34.
36. Konstan MW, Flume PA, Galeva I, et al. One-year safety and efficacy of tobramycin powder for inhalation in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2016; 51: 372-78.
37. Assael BM, Pressler T, Bilton D, et al. Active Comparator Study Group. Inhaled aztreonam lysine vs. inhaled tobramycin in cystic fibrosis: a comparative efficacy trial. *J Cyst Fibros* 2013, 12 (2): 130-40.
38. Schuster A, Haliburn C, Doring G, Goldman MH, Freedom Study Group. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study. *Thorax* 2013; 68: 344-50.
39. Elborn JS, Flume PA, Cohen F, Loutit J, VanDevanter DR. Safety and efficacy of prolonged levofloxacin inhalation solution (APT-1026) treatment for cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* airway infection. *J Cystic Fibros* 2016, S1569-1993 (16) 00012-6. doi: 10.1016/j.jcf.2016.01.005.
40. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al.; VX08-770-102 Study Group. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2013; 365 (18): 1663-72.
41. Taylor-Cousar J, Niknian M, Gilmartin G, Pilewski JM; VX11-770-901 investigators. Effect of ivacaftor in patients with advanced cystic fibrosis and a G551D-CFTR mutation: Safety and efficacy in an expanded access program in the United States. *J Cyst Fibros* 2016; 15 (1): 116-22.
42. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al; TRAFFIC Study Group; TRANSPORT Study Group. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med* 2015; 16; 373 (3): 220-31.
43. Kerem E, Konstan MW, De Boeck K, et al; Cystic Fibrosis Ataluren Study Group. Ataluren for the treatment of nonsense-mutation cystic fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2 (7): 539-47.
44. Alton EW, Armstrong DK, Ashby D, et al; UK Cystic Fibrosis Gene Therapy Consortium. Repeated nebulisation of non-viral CFTR gene therapy in patients with cystic fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2015; 3 (9): 684-91.