

# Šest-minutni test hoda u djece s cističnom fibrozom prije i tijekom liječenja modulatorima transmembranskog regulatora provodljivosti za cističnu fibrozu

---

Hrvoić, Lovro

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:766956>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Lovro Hrvoić**

**Šest-minutni test hoda u djece s cističnom fibrozom  
prije i tijekom liječenja modulatorima  
transmembranskog regulatora provodljivosti za  
cističnu fibrozu**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Centru za cističnu fibrozu djece i odraslih Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Duške Tješić-Drinković i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## POPIS KRATICA

3MST – trominutni test uspinjanja stubama (engl. *three-minute step test*)

6MWD – šest-minutna hodna pruga (engl. *six-minute walk distance*)

6MWT – šest-minutni test hoda (engl. *six-minute walk test*)

BMI – indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*)

CF – cistična fibroza

CFTR – transmembranski regulator provodljivosti za cističnu fibrozu (engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*)

CFTR2 – projekt „Klinička i funkcionalna translacija CFTR-a“ (engl. *The Clinical and Functional TRanslation of CFTR*)

CPET – spiroergometrija (engl. *incremental cardiopulmonary exercise test*)

ECFS – Europsko društvo za cističnu fibrozu (engl. *European Cystic Fibrosis Society*)

ELX/TEZ/IVA – eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor (engl. *Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor*)

FEV<sub>1</sub> – forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi (engl. *forced expiratory volume in one second*)

HR – srčana frekvencija (engl. *heart rate*)

LUM/IVA – lumakaftor/ivakaftor (engl. *Lumacaftor/Ivacaftor*)

LOCF – imputacija s posljednjim provedenim promatranjem (engl. *Last Observation Carried Forward*)

NOCB – imputacija sa sljedećim provedenim promatranjem (engl. *Next Observation Carried Backwards*)

ppFEV<sub>1</sub> – postotak prediktivne vrijednosti FEV<sub>1</sub> (engl. *percent-predicted FEV<sub>1</sub>*)

SpO<sub>2</sub> – saturacija arterijske krvi kisikom

VO<sub>2</sub>max – vršni unos kisika (engl. *maximal oxygen uptake*)

# SADRŽAJ

<b>1. SAŽETAK</b> .....	
<b>2. SUMMARY</b> .....	
<b>3. UVOD</b> .....	1
3.1. Cistična fibroza .....	1
3.1.1. Epidemiologija .....	1
3.1.2. Patofiziologija .....	2
3.1.3. Patologija.....	2
3.1.4. Klinička slika.....	3
3.1.5. Dijagnoza .....	4
3.1.6. Liječenje .....	5
3.1.7. Prognoza .....	7
3.2. Procjena stanja bolesnika .....	7
3.2.1. Procjena tjelesne spremnosti.....	8
<b>4. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA</b> .....	10
<b>5. ISPITANICI I METODE</b> .....	11
5.1. Ispitanici.....	11
5.2. Metode.....	11
<b>6. REZULTATI</b> .....	14
6.1. Karakteristike bolesnika .....	14
6.2. Identificirane mutacije CFTR-gena i njihova učestalost u ispitivanoj skupini.....	14
6.3. Promjena uhranjenosti bolesnika tijekom prvih 12 mjeseci terapije .....	15
6.4. Promjena plućne funkcije bolesnika tijekom prvih 12 mjeseci terapije .....	17

6.5. Promjena rezultata šest-minutnog testa hoda tijekom prvih 12 mjeseci terapije .....	18
6.6. Međuodnos uhranjenosti i rezultata šest-minutnog testa hoda .....	20
6.7. Međuodnos plućne funkcije i rezultata šest-minutnog testa hoda .....	21
<b>7. RASPRAVA .....</b>	<b>22</b>
7.1. Učinak CFTR modulatora na stanje uhranjenosti bolesnika .....	22
7.2. Učinak CFTR modulatora na plućnu funkciju bolesnika.....	23
7.3. Učinak CFTR modulatora na tjelesnu spremnost bolesnika .....	24
7.3.1. Promjena duljine hodne pruge u šest-minutnom testu hoda .....	25
7.3.2. Promjena zasićenja krvi kisikom i srčane frekvencije u mirovanju i pri šest-minutnom testu hoda .....	27
7.4. Međuodnos rezultata šest-minutnog testa hoda i drugih biljega težine bolesti tijekom liječenja CFTR modulatorima .....	29
<b>8. ZAKLJUČCI .....</b>	<b>31</b>
<b>9. ZAHVALE .....</b>	<b>33</b>
<b>10. LITERATURA .....</b>	<b>34</b>
<b>11. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>43</b>

# 1. SAŽETAK

## Šest-minutni test hoda u djece s cističnom fibrozom prije i tijekom liječenja modulatorima transmembranskog regulatora provodljivosti za cističnu fibrozu

Lovro Hrvoić

**Uvod.** Narušena tjelesna spremnost bitno negativno utječe na kvalitetu života oboljelih od cistične fibroze (CF). Može se procijeniti šest-minutnim testom hoda (6MWT).

**Cilj istraživanja.** Istražiti povezanost primjene modulatora transmembranskog regulatora provodljivosti za CF (CFTR) s poboljšanjem tjelesne spremnosti.

**Metode.** Ovo retrospektivno istraživanje provedeno je s podacima prikupljenim od maloljetnih bolesnika  $\geq 5$  god. koji su u razdoblju od 15. 10. 2021. do 30. 10. 2022. započeli liječenje eleksakaftorom/tezakaftorom/ivakaftorom (ELX/TEZ/IVA) ili lumakaftorom/ivakaftorom (LUM/IVA) u Centru za cističnu fibrozu djece i odraslih Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Ispitanici su praćeni prvih 12 mjeseci liječenja te im je svaka tri mjeseca određen indeks tjelesne mase (BMI), učinjena spirometrija i 6MWT. Praćena je promjena navedenih parametara u tom razdoblju te međuodnos rezultata 6MWT-a i BMI-ja, odnosno plućne funkcije. Nedostajali podatci nadomješteni su primjenom imputacije.

**Rezultati.** 36 bolesnika (medijan dobi 14 god.) uključeno je u istraživanje; njih 27 liječeno s ELX/TEZ/IVA, a 9 s LUM/IVA. Prosječna duljina hodne pruge na početku liječenja iznosila je  $522,1 \pm 99,9$  m, a nakon 12 mjeseci  $592,0 \pm 106,3$  m ( $p < 0,001$ ). Pritom je najveće povećanje duljine hodne pruge bilo zabilježeno u prvih šest mjeseci liječenja ( $p = 0,023$ ). Promjena z-vrijednosti BMI-ja ( $p = 0,006$ ) i postotka prediktivne vrijednosti FEV<sub>1</sub> (ppFEV<sub>1</sub>) ( $p < 0,001$ ) tijekom 12 mjeseci praćenja također je bila značajna. Duljina hodne pruge nakon 12 mjeseci liječenja pozitivno je korelirala sa z-vrijednošću BMI-ja ( $p = 0,002$ ) i ppFEV<sub>1</sub> ( $p < 0,001$ ).

**Zaključak.** Liječenje CFTR modulatorima praćeno je i klinički i statistički značajnim poboljšanjem tjelesne spremnosti uz pozitivnu korelaciju s poboljšanjem uhranjenosti i plućne funkcije.

**Ključne riječi:** cistična fibroza, modulatori transmembranskog regulatora provodljivosti za cističnu fibrozu, šest-minutni test hoda

## 2. SUMMARY

### Six-minute walk test in children with cystic fibrosis before and during treatment with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators

Lovro Hrvoić

**Background.** Exercise tolerance is compromised in many patients with cystic fibrosis (CF) and negatively affects their quality of life. The six-minute walk test (6MWT) can be used to assess exercise tolerance.

**Aim.** To investigate whether cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulators are associated with an improvement in exercise tolerance.

**Methods.** This is a retrospective study including children aged  $\geq 5$  years who began treatment with lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA) or elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) at the Cystic Fibrosis Centre for Children and Adults at the University Hospital Centre Zagreb in the period between 15. 10. 2021. and 30. 10. 2022. Patients were monitored during the first 12 months of treatment; every 3 months body mass index (BMI) was calculated and spirometry and 6MWT were performed. Collected data were analysed for a change in 6MWT results, BMI and percent-predicted FEV<sub>1</sub> (ppFEV<sub>1</sub>) as well as correlation between these parameters. Missing values were replaced using imputation methods.

**Results.** 36 patients (median age 14 years) were included; 27 received ELX/TEZ/IVA and 9 received LUM/IVA. Average 6MWT walking distance (6MWD) prior to treatment and after 12 months were  $522.1 \pm 99.9$  and  $592.0 \pm 106.3$  m respectively ( $p < 0.001$ ). Average increase in 6MWD in the first half-year was significantly higher than in the following 6 months ( $p = 0.023$ ). Changes in BMI z-score ( $p = 0.006$ ) and ppFEV<sub>1</sub> ( $p < 0.001$ ) during treatment were also significant. 6MWD at 12 months positively correlated with BMI z-score ( $p = 0.002$ ) and ppFEV<sub>1</sub> ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions.** Both clinically and statistically significant improvement in 6MWT results was visible following initiation of CFTR modulator treatment. A positive correlation with lung function improvement and improvement in BMI was observed.

**Key words:** cystic fibrosis, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators, six-minute walk test



## 3. UVOD

### 3.1. Cistična fibroza

Cistična fibroza (CF) je monogenska autosomno-recesivna nasljedna bolest koja je posljedica mutacije gena na dugom kraku 7. kromosoma koji kodira sintezu transmembranskog regulatora provodljivosti za cističnu fibrozu (engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* ili CFTR) (1-3).

#### 3.1.1. Epidemiologija

Najčešća je u bjelačkoj populaciji u sjeverozapadnoj Europi i Sjevernoj Americi. Incidencija varira među pojedinim narodima. U državama Zapadne Europe prosječna incidencija je 1:4500, a u Srednjoj i Sjevernoj Europi 1:6000 (2, 4). Učestalost heterozigota za mutaciju CFTR-gena je od 1:25 do 1:28 (5).

Slika CF-a uvelike se promijenila u prethodnih sto godina. Sredinom prošlog stoljeća, oboljeli su najčešće umirali tijekom prve dvije godine života zbog malapsorpcije (3, 7). Danas mogu doživjeti i više od 50 godina, a glavni uzrok skraćenog životnog vijeka je kronična plućna bolest (3). Prema posljednjem objavljenom Registru pacijenata Europskog društva za cističnu fibrozu (engl. *European Cystic Fibrosis Society* ili ECFS), koji obuhvaća 39 europskih država, u 2020. godini prosječna dob oboljelih bila je 21,8 godina, a pri smrti 33,7 godine (7). Od svih registriranih njih samo 0,7% je preminulo te godine, najčešće kao posljedica komplikacije plućne bolesti. Republika Hrvatska također sudjeluje u ECFS-ovom registru te je 2020. godine bilo registrirano 147 oboljelih, s pretpostavljenim obuhvatom od > 95%. Njihova prosječna dob bila je

15,6 godina, a oko 62% ih je bilo mlađe od 18 godina. Medijan dobi pri postavljanju dijagnoze bio je 0,42 godine (7).

### 3.1.2. Patofiziologija

Do danas je identificirano više od 2100 varijanti CFTR-gena (8). Od toga je projektom „Klinička i funkcionalna translacija CFTR-a“ (engl. *The Clinical and Functional Translation of CFTR* ili CFTR2) opisano njih 485 od kojih je 401 povezano s razvojem CF-a (9). Podijeljene su u šest klasa ovisno o učinku koji imaju na ekspresiju, strukturu ili funkciju CFTR-proteina (2, 10). Prve tri klase obuhvaćaju teške mutacije koje prati potpun ili gotovo potpun gubitak funkcije CFTR-proteina, dok je obilježje druge tri klase određen stupanj ostatne aktivnosti proteina (2).

Među bjelačkom populacijom sjeverozapadne Europe i Sjeverne Amerike najčešća je mutacija Phe508del (F508del) koja pripada klasi 2, a uzrokuje izostanak ugradnje aminokiseline fenilalanina na 508. mjesto peptidnog lanca (2, 4). Među europskim državama u sklopu ECFS-a, u Hrvatskoj je, uz Albaniju i Dansku, zabilježena najveća prevalencija te mutacije. Više od 90% oboljelih u Hrvatskoj ima barem jedan alel s F508del mutacijom, a oko 66% su homozigoti (7). Od drugih mutacija nijedna se ne pojavljuje u većem postotku u općoj populaciji.

### 3.1.3. Patologija

Produkt CFTR-gena je CFTR-protein dug 1480 aminokiselina, koji ima funkciju kloridnog kanala te sudjeluje u regulaciji transporta iona natrija i hidrogenkarbonata (3). Izražen je u epitelnim stanicama respiratornog trakta, gastrointestinalnog trakta, žlijezda znojnice i genitourinarnog sustava (1). Poremećaj njegove funkcije uzrokuje poremećaj u transportu soli i vode (2). U respiratornom sustavu, nedostatak CFTR

bjelančevine očituje se pojačanim zadržavanjem iona klorida i hidrogenkarbonata unutar stanica, što potiče resorpciju natrija i vode iz izvanstaničnog prostora i dovodi do manjka vode u mukoznom sekretu. Takav sekret je žilav, začepљуje male dišne puteve u kojima se nakuplja te otežava njihovo čišćenje fiziološkim mukocilijarnim mehanizmima. Takav mikrokoliš pogoduje kolonizaciji patogenih mikroorganizama i nastanku kronične upale. Istim mehanizmom dolazi do opstrukcije u drugim epitelnim organima u kojima je CFTR-protein izražen, poput izvodnih kanala gušterače, žučnih vodova te sjemenovoda, čime se narušava njihova funkcija i nastaje trajno oštećenje (2-3). U žlijezdama znojnicama dolazi do poremećaja reapsorpcije soli i vode iz primarnog znoja, zbog čega je u znoju oboljelih prisutna visoka koncentracija klorida i takav znoj je slan (3).

#### 3.1.4. Klinička slika

Klasična cistična fibroza prezentira se već u ranom djetinjstvu kao multisistemska bolest s kroničnom plućnom bolesti, učestalim respiratornim infekcijama, malapsorpcijom, insuficijencijom gušterače te povećanom koncentracijom klorida u znoju (2). Jedan dio oboljelih ima atipičan oblik bolesti koji zahvaća samo jedan organski sustav, te zbog toga često bude prepoznat tek u odrasloj dobi (12). Te su osobe najčešće nositelji jedne teške mutacije, dok se na drugom alelu nalazi lakša mutacija (12) ili patološki broj trinukleotidnih ponavljanja (13).

Kliničkom slikom gotovo svih oboljelih dominira kronična plućna bolest (3). Unatoč tome što su asimptomatska, većina novorođenčadi je kolonizirana sa sojevima bakterija *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* ili *Pseudomonas aeruginosa* prije navršenih mjesec dana. Prvi simptom iz respiratornog trakta je suhi kašalj, koji najčešće potakne virusna infekcija, no perzistira sve do primjene antibiotika

(2). Oboljele se nastoji održati asimptomatskima kroz čitavo djetinjstvo, no povremeno se javljaju epizode akutnih egzacerbacija koje su obilježene pojačanim kašljem, iskašljajem te dispnejom. Daljnjom progresijom plućne bolesti javlja se kronični kašalj, kratkoća daha, smanjena tolerancija tjelesnih aktivnosti te sve uočljiviji zaostatak u rastu. Krajnja faza je razvoj kronične plućne insuficijencije i *cor pulmonale*, što bez transplantacije pluća završava smrću. Danas rijetko dolazi do takvog ishoda u djetinjstvu, a komplikacije poput atelektaze, hemoptize i pneumotoraksa češće se pojavljuju tek u kasnoj adolescenciji ili odrasloj dobi (2).

U više od 85% djece javlja se insuficijencija egzokrine funkcije gušterače, što dovodi do malapsorpcije proteina i masti te zaostajanja u rastu, no danas je nadomještanjem enzima gušterače i liposolubilnih vitamina moguće postići uredan razvoj djeteta (2). Poremećaj endokrine funkcije gušterače javlja se nešto kasnije, najčešće u adolescentnoj dobi, te 30% oboljelih u odrasloj dobi ima dijabetes. U 30% oboljelih postoji oštećenje jetre, najčešće u obliku fokalne bilijarne ciroze ili masne infiltracije. Najčešće se otkrije u prvih 15 godina života, a 3 puta je češće u osoba muškog spola (1-2). Drugi je najčešći uzrok smrti oboljelih u današnje vrijeme (1).

Gubitak prekomjernih količina natrija i klorida znojem u male djece može uzrokovati hiponatrijemiju i hipokloremičnu alkalozu, osobito pri velikim vrućinama ili u slučaju gastroenteritisa (2).

### 3.1.5. Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na temelju pristunosti kliničke prezentacije bolesti i dokazanog poremećaja funkcije CFTR-proteina (14). Za određivanje funkcije CFTR-proteina prednost treba dati testu određivanja koncentracije klorida u znoju pilokarpinskom iontoforezom. Test određivanja klorida u znoju visoko je osjetljiv i

pozitivan je u do 99,9% bolesnika (15). Koncentracija klorida  $\geq 60$  mmol/L s klasičnom kliničkom slikom, pozitivnom obiteljskom anamnezom ili pozitivnim novorođenačkim probirom dovoljna je za postavljanje dijagnoze CF-a (14, 16). U slučaju granične koncentracije od 30 do 59 mmol/L prilikom dva mjerenja savjetuje se učiniti genetičku analizu i/ili provesti daljnu analizu funkcije CFTR-proteina (14).

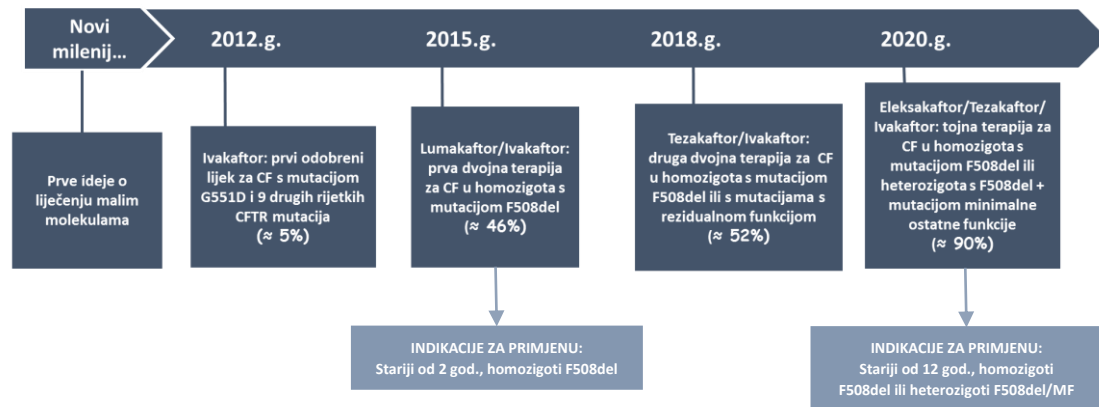
### 3.1.6. Liječenje

U liječenju CF-a nezamjenjivu ulogu ima doživotna simptomatska terapija (3, 17). Pristup liječenju mora biti multidisciplinarnan i zahtijeva blisku suradnju liječnika različitih specijalnosti i subspecijalnosti, ali i stručnjaka iz drugih područja kao što su fizioterapeuti, nutricionisti, psiholozi i pulmonalni fiziolozi (1, 17). Bitni faktori za uspjeh simptomatske terapije su dosljednost u primjeni te dobra organizacija liječenja zbog čega se ono treba provoditi centralizirano, u specijaliziranim centrima za CF (17).

Temelji simptomatske terapije jesu fizikalna terapija prsnog koša, prehrambena potpora uz suplementaciju enzima gušterače i vitamina, mukolitička i antibiotska terapija, ili u svrhu profilakse ili pri akutnoj egzacerbaciji plućne bolesti (1). S terapijom treba započeti odmah nakon postavljanja dijagnoze u asimptomatskoj fazi. Nužno je što prije uspostaviti kontrolu nad progresijom plućne bolesti, pothranjenošću te osigurati normalan rast i razvoj djeteta, kako bi se što duže održala asimptomatska faza bolesti i odgodilo propadanje plućne funkcije (2, 17).

Veliki korak naprijed u liječenju CF-a ostvaren je razvojem CFTR modulatora koji djeluju na mutirani, nefunkcionalni CFTR-protein (17-18). U kliničkoj primjeni su dvije vrste modulatora: potencijatori i ispravljači (engl. *correctors*) (19). Potencijatori djeluju na CFTR-proteine ugrađene u apikalnoj membrani pojačavajući njihovu funkciju

za transport klorida (20). Ispravljači djeluju na pogrešno smotane proteine u citoplazmi, omogućavaju njihovo pravilno modeliranje i ugradnju u apikalnu membranu.



**Slika 1.** CFTR modulatori odobreni u Hrvatskoj na listi skupih lijekova, s početkom primjene 15. listopada 2021. godine. Prema: Tješić-Drinković D i sur. (2022), preuzeto i prilagođeno uz dopuštenje Duške Tješić-Drinković.

U Hrvatskoj su od 2021. godine odobrene dvije formulacije CFTR modulatora za peroralnu primjenu: eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor – ELX/TEZ/IVA (Kaftrio) i lumakaftor/ivakaftor – LUM/IVA (Orkambi) (Slika 1) (17). LUM/IVA u F508del homozigota umjereno, ali dugotrajno poboljšava plućnu funkciju što je vidljivo u porastu FEV<sub>1</sub> za u prosjeku 3-4% (21-22). Primjena trojne terapije ELX/TEZ/IVA u F508del homozigota dovodi do povećanja FEV<sub>1</sub> za prosječno 10%, a pozitivan učinak opažen je i u složenih heterozigota s jednom kopijom mutacije F508del (20, 23-25). Stoga bi trojna terapija mogla imati djelotvoran učinak u čak do 85-90% svih oboljelih od CF-a (20). Osim poboljšanja plućne funkcije i smanjenja broja plućnih egzacerbacija, trojnom je terapijom ostvareno i do tad neviđeno poboljšanje kvalitete života oboljelih (18, 25).

### 3.1.7. Prognoza

Zahvaljujući ranom prepoznavanju bolesti, pravovremenoj terapiji i redovitim kontrolama preživljenje i očekivani životni vijek oboljelih od CF-a značajno su bolji nego u prošlosti (2). Procjenjuje se da je medijan preživljenja za oboljele rođene između 2017. i 2021. godine uz dostupnu optimalnu simptomatsku terapiju oko 53 godine (26).

Uvođenje CFTR modulatora nanovo je preobrazilo sliku bolesti poboljšanjem plućne funkcije, smanjenjem broja plućnih egzacerbacija, poboljšanjem uhranjenosti i značajnim povećanjem kvalitete života (17-18). Na temelju uspjeha dosadašnje relativno kratke primjene modulatora predviđa se da bi doživotna primjena LUM/IVA s početkom u dobi od 6 godina mogla produljiti očekivani životni vijek za 8 do 23 godina (27-29), a da bi se dugotrajnom primjenom trojne terapije ELX/TEZ/IVA moglo postići dodatnih 27 godina „punog zdravlja“ (30). Unatoč ostvarenom napretku, potporna simptomatska terapija i dalje je neizostavan dio liječenja (3, 17).

## 3.2. Procjena stanja bolesnika

Redoviti kontrolni pregledi oboljelih od CF-a u intervalima od mjesec dana do tri mjeseca ključni su za pravovremeno prepoznavanje i sprječavanje komplikacija te usporavanje progresije bolesti (2, 31). Tako se na svakom kontrolnom pregledu izvodi spirometrija iz koje se prema vrijednosti FEV<sub>1</sub> procjenjuje plućna funkcija te mikrobiološka evaluacija iz uzorka iskašljaja ili brisa orofarinksa (2, 32-33). Također se prati promjena tjelesne mase i visine te uspoređuje sa starijim nalazima i referentnim vrijednostima (31, 34). Svakih godinu dana treba napraviti potpunu obradu bolesnikovog zdravstvenog stanja (31), koja uključuje procjenu rasta i razvoja (16, 33) te stanja uhranjenosti (31, 35-36), funkcije respiratornog (2, 37) i gastrointestinalnog

sustava (31), mišićno-koštanog sustava (34), endokrinog sustava (2), i bolesnikove tjelesne spremnosti (38).

### 3.2.1. Procjena tjelesne spremnosti

U sklopu procjene tjelesne spremnosti određuje se stupanj ograničenja u tjelesnim aktivnostima, provjerava se dolazi li do pojave simptoma pri povećanom naporu te predviđaju potencijalne negativne posljedice tjelovježbe i pojačane tjelesne aktivnosti (38-41). Smanjena tjelesna spremnost u oboljelih od CF-a multifaktorijske je etiologije. Može biti uzrokovana oštećenjem plućne funkcije ili pothranjenošću, ali može biti i posljedica dekonicioniranja uslijed neredovite tjelesne aktivnosti (39, 42). Razina tjelesne spremnosti služi kao prognostički čimbenik za daljnji tijek bolesti i indikator je kvalitete života, a u kliničkoj praksi se koristi i za procjenu kandidata za transplantaciju pluća (39, 43-45).

Zlatnim standardom za procjenu tjelesne spremnosti smatra se spiroergometrija (engl. *incremental cardiopulmonary exercise test* ili CPET) koja se izvodi na pokretnoj traci ili bicikl-ergometru, pri čemu se tzv. *breath-by-breath* analizom plinova precizno određuju različiti ventilacijski, cirkulacijski i metabolički parametri, od kojih je najvažniji maksimalni unos kisika (engl. *maximal oxygen uptake* ili  $VO_2\text{max}$ ) na temelju kojeg se procjenjuje aerobni kapacitet (38).  $VO_2\text{max}$  je u korelaciji sa smrtnosti oboljelih od CF-a (46). I u visoko razvijenim zemljama je, zbog visoke cijene opreme i potrebe za stručnim osobljem, spiroergometrija dostupna u tek malom broju specijaliziranih centara za CF zbog čega njena redovita klinička primjena za procjenu tjelesne spremnosti nije moguća (47).

Drugi testovi koji se koriste za procjenu tjelesne spremnosti u oboljelih od CF-a su šest-minutni test hoda (engl. *six-minute walk test* ili 6MWT) (48), trominutni test



uspinjanja stubama (engl. *three-minute step test* ili 3MST) (49), *shuttle test* (50) te različiti testovi trčanja (38, 51-52). Na izbor testa ponajviše će utjecati potrebna oprema i znanje, kao i mogućnost da se testom ostvari maksimalni napor. U praksi su za godišnje praćenje napretka pacijenta sasvim dovoljni i jednostavniji inkrementalni testovi na pokretnoj traci (38). Za procjenu dnevne tjelesne aktivnosti mogu se koristiti i različiti upitnici i pedometri (53).

6MWT se koristi za procjenu aerobnog kapaciteta u osoba s kroničnim srčanim ili plućnim bolestima (38). Pacijent mora tijekom 6 minuta hodati najbržim mogućim korakom naprijed-nazad duž staze duge od 30 do 50 metara, a pritom se pulsni oksimetrom monitorira saturacija kisikom ( $SpO_2$ ) i frekvencija srca (engl. *heart rate* ili HR). Na kraju testa izračunava se ukupna prohodana udaljenost, tj. hodna pruga (engl. *six-minute walk distance* ili 6MWD), a Borg skalom se može procijeniti subjektivan osjećaj „gubitka zraka“ (38, 54). Na prohodanu udaljenost utječu dob i visina osobe (55). Za procjenu aerobnog kapaciteta u oboljelih od CF-a smatra se da 6MWT ima ograničenu korist, jer su ispitivanja na odraslim osobama oboljelim od CF-a pokazala da su razlike u prohodanoj udaljenosti u odnosu na zdravu populaciju uočljive tek pri značajno narušenoj plućnoj funkciji (38, 56). Ipak, u osoba s blago do umjereno narušenom plućnom funkcijom, bio je vidljiv jači osjećaj gubitka zraka prema Borg skali, što je u skladu s opažanjem da osobe s CF-om mogu ostvariti jednaku razinu tjelesne aktivnosti, ali uz veći napor (56).

## 4. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

U ovom radu testira se sljedeća hipoteza:

Terapija CFTR modulatorima ELX/TEZ/IVA i LUM/IVA povezana je s poboljšanom tjelesnom spremnošću bolesnika s cističnom fibrozom, procijenjenom prema rezultatima šest-minutnog testa hoda.

Primarni cilj ovoga rada je analizirati i usporediti rezultate šest-minutnog testa hoda u djece liječene u Centru za cističnu fibrozu djece i odraslih Kliničkog bolničkog centra Zagreb prije i tijekom terapije s CFTR modulatorima.

Specifični ciljevi su:

- 1) odrediti učestalost pojedinih mutacija CFTR-gena u ispitivanoj skupini,
- 2) ispitati promjenu uhranjenosti tijekom prvih 12 mjeseci liječenja CFTR-modulatorima,
- 3) ispitati promjenu plućne funkcije procijenjene prema omjeru dobivenog FEV<sub>1</sub> i referentne FEV<sub>1</sub> vrijednosti predviđene za osobu iste dobi, spola i visine (engl. *percent-predicted* FEV<sub>1</sub> ili ppFEV<sub>1</sub>) tijekom prvih 12 mjeseci liječenja CFTR-modulatorima,
- 4) ispitati promjenu rezultata 6MWT-a tijekom prvih 12 mjeseci liječenja CFTR-modulatorima,
- 5) ispitati međudnos uhranjenosti i rezultata 6MWT-a,
- 6) te ispitati međudnos plućne funkcije i rezultata 6MWT-a.

## 5. ISPITANICI I METODE

### 5.1. Ispitanici

U razdoblju od 15. listopada 2021. do 30. listopada 2022. godine 43 maloljetna pacijenta Centra za cističnu fibrozu djece i odraslih Kliničkog bolničkog centra Zagreb započelo je terapiju CFTR modulatorima. Oboljeloj djeci mlađoj od 12 godina (njih 16 od 43) u terapiju je uvedena LUM/IVA, a djeci u dobi od 12 godina ili starijoj (27 od 43) ELX/TEZ/IVA. Od njih ukupno 43, u ovo istraživanje uključeno je 36 ispitanika koji su bili u dobi od 5 ili više godina pri početku liječenja. Provođenje istraživanja je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

### 5.2. Metode

Ovo je retrospektivna analiza podataka prikupljenih iz medicinske dokumentacije. Prikupljeni su opći podatci o bolesnicima i njihovoj bolesti (dob, spol, vrsta mutacija). Protokol praćenja bolesnika liječenih CFTR modulatorima definira pretrage i postupke koji se vrše prije uvođenja terapije, te nakon 3, 6, 9 i 12 mjeseci od početka liječenja. Pri svakom se pregledu mjeri tjelesna masa i visina djeteta te izračunava indeks tjelesne mase (engl. body mass index ili BMI) (33-34). Plućna funkcija se procjenjuje spirometrijom s početkom u dobi od 4 do 6 godina (2). Za potrebe procjene tjelesne spremnosti također se izvodi šest-minutni test hoda u sklopu kojeg se mjeri saturacija arterijske krvi kisikom i srčana frekvencija svakih 60 sekundi, a na kraju testa određuje ukupna duljina hodne pruge (6MWD) (48).

Za potrebe ovog istraživanja analizirani su podatci prikupljeni iz nalaza bolesnika s kliničkih pregleda učinjenih u razdoblju od 15. listopada 2021. do

23. siječnja 2023. godine, a koji su uključivali preglede pri uvođenju CFTR modulatora te redovite tromjesečne kontrole do najkasnije godinu dana od početka terapije. Izdvojeni su podatci o BMI-ju izraženom kao z-vrijednost, plućnoj funkciji (procijenjenoj prema spirometrijskom nalazu – ppFEV1) i rezultatima 6-minutnog testa hoda (6MWD, SpO<sub>2</sub> i HR). Na temelju promjene SpO<sub>2</sub> i HR tijekom izvođenja testa, za svakog ispitanika izračunat je vršni pad saturacije kisikom ( $\Delta$ SpO<sub>2</sub>) i vršno povećanje srčane frekvencije ( $\Delta$ HR).

Kako svi ispitanici nisu započeli liječenje istog datuma, nije za sve mogao biti ispunjen uvjet praćenja punih godinu dana od početka liječenja. Svih 36 ispitanika je bilo pregledano nakon 3 i 6 mjeseci, njih 29 nakon 9 mjeseci, a samo 19 nakon 12 mjeseci liječenja. Osim toga, kod nekih ispitanika nedostajali su podatci o 6MWT-u zbog sljedećih razloga: izvođenje 6MWT-a bilo je uvedeno u protokol praćenja bolesnika tek u ljeto 2022. godine, a prije toga se nije redovito provodilo, u mlađe nesuradljive djece izvedba testa nije bila ostvariva ili se zbog neke druge bolesti ili ozljede nevezane uz cističnu fibrozu test nije mogao napraviti, u pojedinim slučajevima vrijednosti SpO<sub>2</sub> i srčane frekvencije izmjerene pulsним oksimetrom nisu bile vjerodostojne, najčešće kod djevojčica zbog laka na noktima, te su stoga morale biti eliminirane pri obradi podataka. Zbog navedenih razloga analiza samo kompletnih slučajeva suzila bi uzorak na 7 ispitanika: 6 ispitanika liječenih s ELX/TEZ/IVA i 1 ispitanik liječen s LUM/IVA. Stoga su za potrebe ovog istraživanja nedostajali podatci nadomješteni primjenom imputacije. Korištena je imputacija s posljednjim provedenim promatranjem (engl. *Last Observation Carried Forward* ili LOCF) pri kojoj su nedostajuće vrijednosti za varijable BMI, ppFEV1,  $\Delta$ SpO<sub>2</sub> i  $\Delta$ HR bile zamijenjene sa zadnjom izmjerenom vrijednosti (prvi prethodni mjesec u kojem je vrijednost zabilježena). Ako je nedostajalo prvo mjerenje za neku varijablu uzeta je prva sljedeća

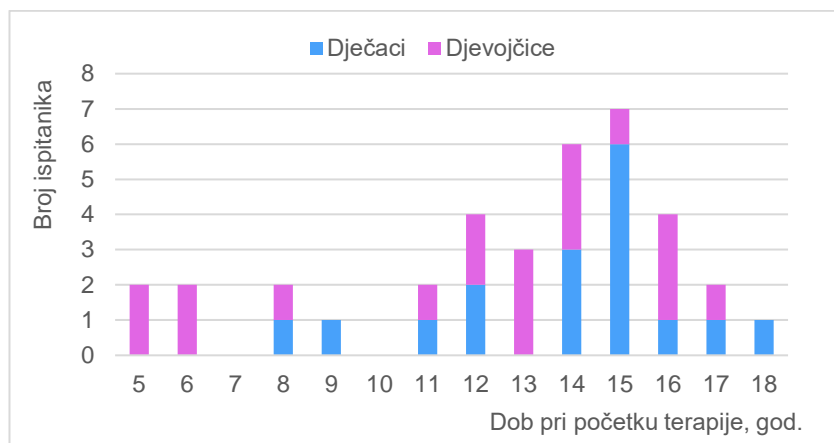
izmjerena vrijednost, tj. primijenjena je *Next Observation Carried Backward* metoda (NOCB). Za ispitanike kod kojih nije postojalo ni jedno mjerenje za neku od varijabli (samo je jedan takav ispitanik), nedostajuće vrijednosti zamijenjene su aritmetičkom sredinom ili medijanom ovisno o normalnosti raspodjele te varijable.

Podatci za analizu pripremljeni su u računalnom programu Microsoft Excel 2019. Podatci su obrađeni u programskom jeziku R v4.2.2. Korišteni su Studentov T-test za zavisne uzorke, jednofaktorska i dvofaktorska ANOVA ponovljenih mjerenja te Pearsonova korelacija. Statistička značajnost određena je s  $p$  vrijednosti  $< 0,05$ .

## 6. REZULTATI

### 6.1. Karakteristike bolesnika

Od ukupno 36 ispitanika uključenih u istraživanje, 17 je dječaka (47,22%) i 19 djevojčica (52,78%) (Slika 2). Medijan dobi pri uvođenju terapije bio je 14 godina; najmlađi pacijent imao je 5 godina, a najstariji 18 godina. Prosječna dob pri uvođenju terapije bila je  $12,81 \pm 3,50$  godina. 9 ispitanika (25%) bilo je mlađe od 12 godina te im je u terapiju uvedena LUM/IVA. Preostalih 27 bolesnika liječeno je s ELX/TEZ/IVA.



**Slika 2.** Raspodjela bolesnika po spolu i dobi pri uvođenju terapije.

### 6.2. Identificirane mutacije CFTR-gena i njihova učestalost u ispitivanoj skupini

Svih 36 bolesnika ima barem jedan alel CFTR-gena s mutacijom F508del. Njih 22 (61,11%) su homozigoti za mutaciju F508del. Druge identificirane mutacije CFTR-gena i njihova zastupljenost prikazane su u Tablici 1.

**Tablica 1.** Mutacije CFTR-gena identificirane u bolesnika uključenih u istraživanje.

Mutacija	Broj ispitanika	%
F508del / ...	36	100%
F508del / F508del	22	61,11%
/ CFTRdele2,3(21 kb)	3	8,33%
/ Ser466*	3*	8,33%
/ Arg1070Gln	2*	5,56%
/ Y1092X	2	5,56%
/ W401X	1	2,78%
/ G551D	1	2,78%
/ R1066C	1	2,78%
/ 621 + 1G-->T	1	2,78%
/ 457 TAT-->G	1	2,78%
/ R1162X	1	2,78%

(\*) U dva bolesnika identificiran je kompleksni alel [Ser466\*; Arg1070Gln]

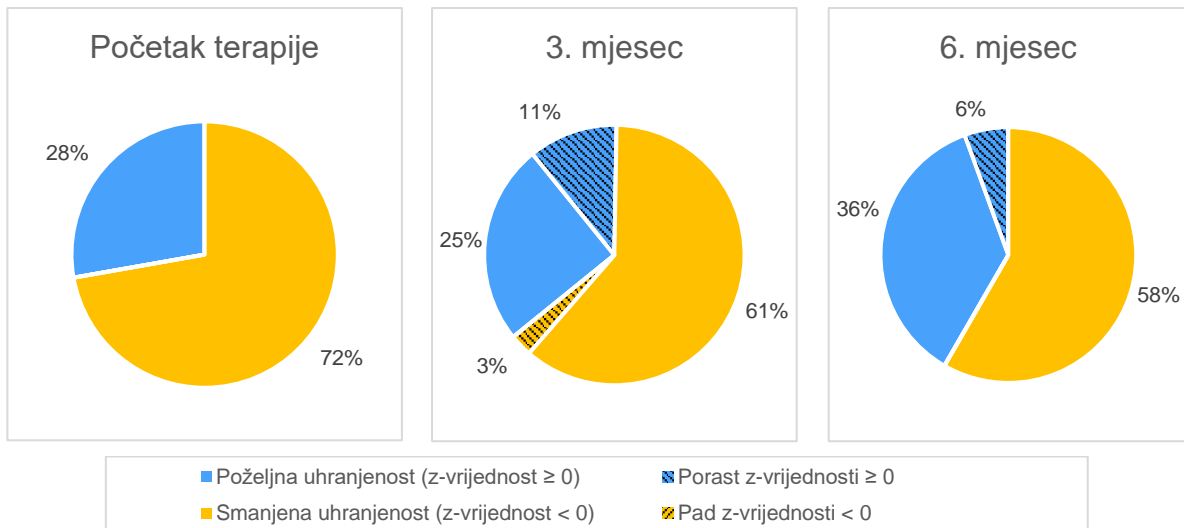
### 6.3. Promjena uhranjenosti bolesnika tijekom prvih 12 mjeseci terapije

**Tablica 2.** Promjena z-vrijednosti BMI-ja tijekom prvih godinu dana liječenja CFTR modulatorima. Broj ispitanika (n) = 36.

BMI z-vrijednost	Početak liječenja	3. mjesec	6. mjesec	9. mjesec	12. mjesec
medijan	-0,79	-0,37	-0,36	-0,14	-0,05
raspon	(-2,91, 1,65)	(-3,77, 1,74)	(-3,99, 1,96)	(-3,29, 2,22)	(-2,56, 2,04)
x ± SD	-0,73 ± 1,18	-0,45 ± 1,31	-0,37 ± 1,32	-0,43 ± 1,08	-0,36 ± 0,87

x – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija

Promjena z-vrijednosti BMI-ja tijekom prvih 12 mjeseci liječenja bila je statistički značajna ( $p = 0,006$ ) i prosječno je iznosila  $+0,37 \pm 0,72$  (Tablica 2). Na kontrolnim pregledima nakon 3 mjeseca ( $p = 0,008$ ), 6 mjeseci ( $p = 0,013$ ), 9 mjeseci ( $p = 0,019$ ) i 12 mjeseci ( $p = 0,004$ ) izračunate z-vrijednosti BMI-ja bile su značajno različite od z-vrijednosti BMI-ja na početku liječenja.



**Slika 3.** Raspodjela bolesnika prema kategoriji uhranjenosti tijekom prvih šest mjeseci liječenja.

Na temelju z-vrijednosti BMI-ja bolesnici su svrstani u dvije kategorije: poželjna uhranjenost ( $z\text{-vrijednost} \geq 0$ ) i smanjena uhranjenost ( $z\text{-vrijednost} < 0$ ) (Slika 3). Pri uvođenju terapije, 10 od 36 ispitanika (27,78%) bilo je dobro uhranjeno, a njih 26 (72,23%) bilo je uhranjenosti ispod medijana za dob i spol, što se smatra najmanjom poželjnom uhranjenošću za oboljele od CF-a. Nakon 3 mjeseca liječenja 4 od 26 bolesnika s prvotno smanjenom uhranjenosti poboljšalo je indeks tjelesne mase na  $z\text{-vrijednost} \geq 0$ , dok je u samo jednog ispitanika došlo do pada z-vrijednosti BMI-ja ispod 0. Nakon 6 mjeseci terapije, u 15 od 36 bolesnika (41,67%) postignuta je ciljana z-vrijednost  $\geq 0$ . U samo jednog ispitanika tijekom praćenja bio je zabilježen porast indeksa tjelesne mase na  $z\text{-vrijednost} \geq 2$  (kategorija pretilosti). U bolesnika koji su praćeni duže od 6 mjeseci, nakon tog razdoblja nije opažena promjena kategorije uhranjenosti.



## 6.4. Promjena plućne funkcije bolesnika tijekom prvih 12 mjeseci terapije

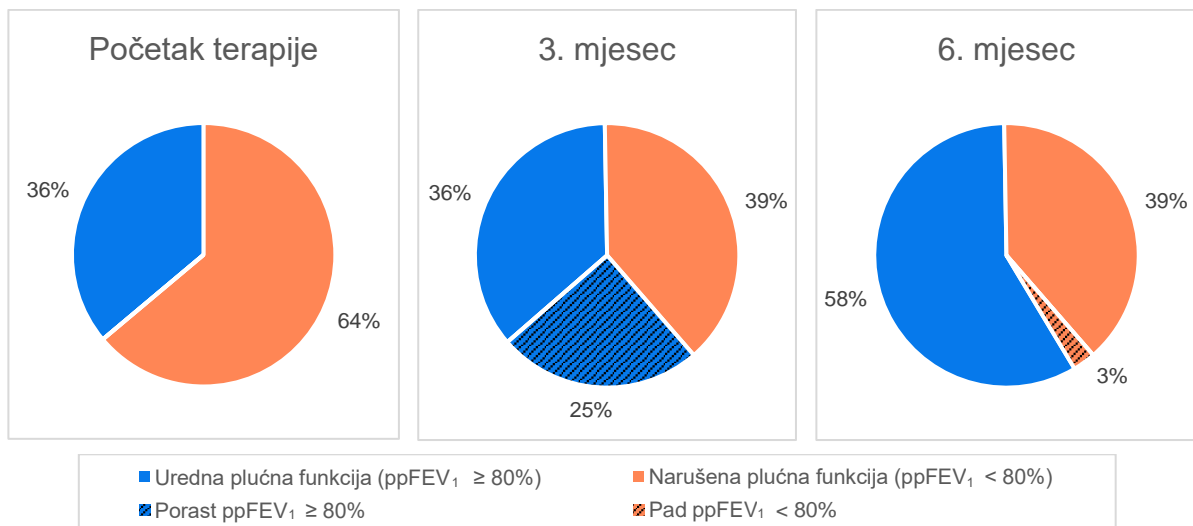
**Tablica 3.** Promjena ppFEV<sub>1</sub> tijekom prvih 12 mjeseci liječenja CFTR modulatorima.

Broj ispitanika (n) = 36.

ppFEV <sub>1</sub> , %	Početak liječenja	3. mjesec	6. mjesec	9. mjesec	12. mjesec
medijan	67	85,5	84,5	79,5	79,5
raspon	(16, 113)	(27, 125)	(18, 129)	(18, 124)	(18, 126)
x ± SD	63,44 ± 25,49	76,78 ± 24,58	77,25 ± 26,61	75,11 ± 25,89	75,22 ± 26,23

x – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija

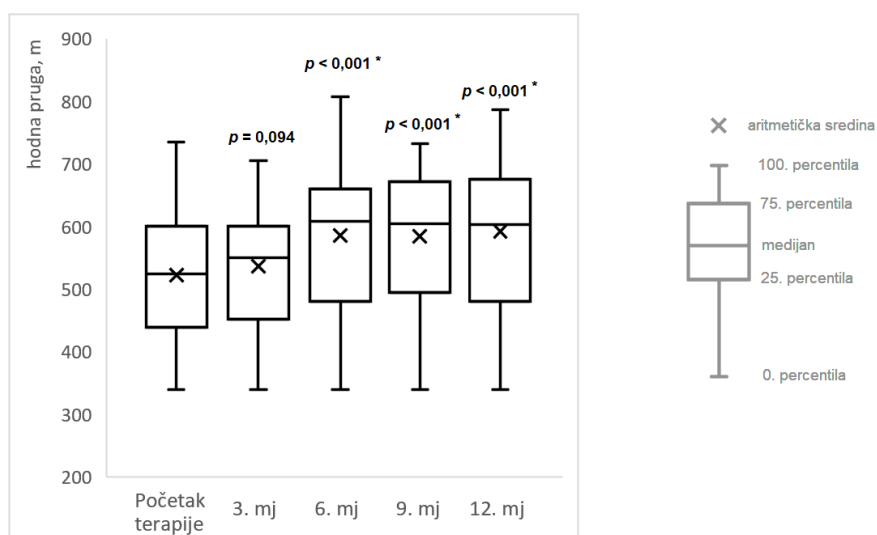
Tijekom 12 mjeseci liječenja postignut je prosječan porast ppFEV<sub>1</sub> za 11,78 ± 12,51% ( $p < 0,001$ ) (Tablica 3). Vrijednosti ppFEV<sub>1</sub> na kontrolnim pregledima nakon 3 mjeseca ( $p < 0,001$ ), 6 mjeseci ( $p < 0,001$ ), 9 mjeseci ( $p < 0,001$ ) i 12 mjeseci ( $p < 0,001$ ) liječenja bile su statistički značajno različite od ppFEV<sub>1</sub> pri uvođenju CFTR modulatora.



**Slika 4.** Raspodjela bolesnika prema kategoriji plućne funkcije određene na temelju ppFEV<sub>1</sub> tijekom prvih šest mjeseci liječenja.

Na temelju vrijednosti ppFEV<sub>1</sub> bolesnici su svrstani u dvije kategorije plućne funkcije: uredna plućna funkcija (ppFEV<sub>1</sub> ≥ 80%) i narušena plućna funkcija (ppFEV<sub>1</sub> < 80%) (Slika 4). Oko trećine ispitanika, tj. 13 od 36 ispitanika (36,11%) na početku liječenja imalo je urednu plućnu funkciju, a njih 23 (63,89%) bilo je svrstano u kategoriju s narušenom plućnom funkcijom. Na spirometriji napravljenoj na kontrolnom pregledu nakon 3 mjeseca 9 ispitanika s prethodno narušenom plućnom funkcijom postiglo je vrijednost ppFEV<sub>1</sub> ≥ 80%. Nakon 6 mjeseci liječenja u jednog ispitanika došlo je do pada ppFEV<sub>1</sub> < 80%; 21 od 36 ispitanika (58,33%) na temelju nalaza spirometrije imalo je urednu plućnu funkciju. Uočena je statistički značajna promjena ppFEV<sub>1</sub> između 6. i 12. mjeseca liječenja ( $p < 0,001$ ), no kod nijednog ispitanika nije došlo do promjene kategorije plućne funkcije. U ispitanika koji su praćeni duže od 6 mjeseci, nakon tog razdoblja nije opažena promjena kategorije.

## 6.5. Promjena rezultata šest-minutnog testa hoda tijekom prvih 12 mjeseci terapije



**Slika 5.** Duljine hodne pruge pri uvođenju CFTR modulatora i tijekom prvih 12 mjeseci praćenja. Sa simbolom \* označene su statistički značajne promjene u odnosu na mjerenje prije uvođenja terapije.

Opažena je statistički značajna promjena duljine hodne pruge tijekom prvih 12 mjeseci liječenja ( $p < 0,001$ ) (Tablica 4). Nakon 3 mjeseca liječenja nije bilo značajnog porasta duljine hodne pruge u odnosu na početak liječenja, no nakon 6 mjeseci bio je vidljiv prosječan porast za 13,47% ( $p < 0,001$ ) (Slika 5). Duljina hodne pruge nakon 12 mjeseci liječenja porasla je za prosječno 15,20% u odnosu na hodnu prugu izmjerenu prije uvođenja CFTR modulatora ( $p < 0,001$ ). Prosječni porast duljine hodne pruge za 2,26% između 6. i 12. mjeseca liječenja bio je značajno manji od porasta ostvarenog u prvih šest mjeseci ( $p = 0,023$ ).

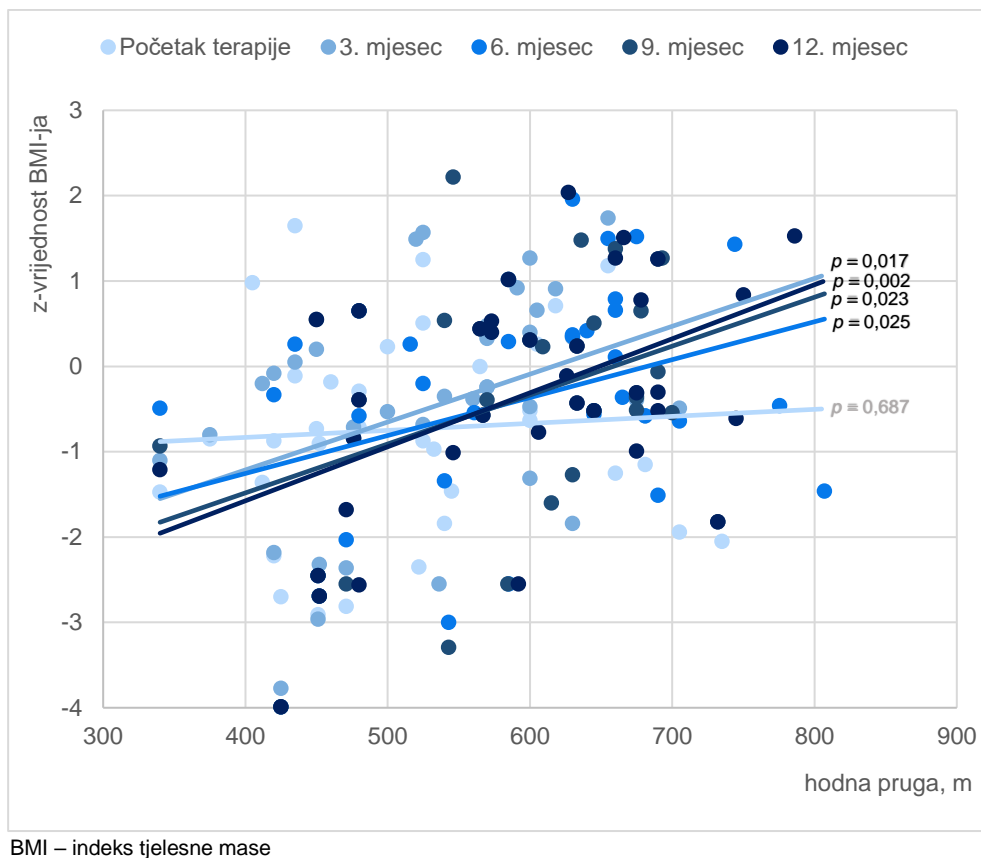
**Tablica 4.** Rezultati šest-minutnog testa hoda pri uvođenju CFTR modulatora i tijekom prvih 12 mjeseci praćenja. Broj ispitanika ( $n$ ) = 36.

Parametri		Početak terapije	3. mjesec	6. mjesec	9. mjesec	12. mjesec
6MWD, m	medijan	523,5	550	607,5	604,5	603
	raspon	(340, 735)	(340, 705)	(340, 807)	(340, 732)	(340, 786)
	$x \pm SD$	$522,1 \pm 99,9$	$536,2 \pm 92,2$	$585,2 \pm 134,3$	$584,4 \pm 95,3$	$592,0 \pm 106,3$
SpO <sub>2</sub> 0. min, %	medijan	97,5	98	98	98	98
	raspon	(94, 99)	(94, 99)	(94, 99)	(94, 99)	(94, 100)
	$x \pm SD$	$97,12 \pm 1,73$	$97,28 \pm 1,62$	$97,41 \pm 1,54$	$97,66 \pm 1,41$	$97,75 \pm 1,46$
ΔSpO <sub>2</sub> , %	medijan	-1	-1	-1	-1	-2
	raspon	(-7, 0)	(-7, 0)	(-7, 0)	(-7, 0)	(-9, 0)
	$x \pm SD$	$-2,03 \pm 2,30$	$-1,97 \pm 2,25$	$-1,58 \pm 1,90$	$-2,28 \pm 2,26$	$-2,69 \pm 2,41$
HR 0. min, min <sup>-1</sup>	medijan	99	95	95	94	93
	raspon	(60, 147)	(70, 144)	(73, 139)	(65, 139)	(66, 139)
	$x \pm SD$	$99,33 \pm 19,52$	$97,72 \pm 17,10$	$97,33 \pm 17,01$	$94,33 \pm 17,04$	$95,15 \pm 17,06$
ΔHR, min <sup>-1</sup>	medijan	38	33	40	55	59
	raspon	(0, 122)	(0, 122)	(0, 106)	(0, 106)	(0, 131)
	$x \pm SD$	$41,83 \pm 31,06$	$38,08 \pm 30,01$	$37,64 \pm 28,81$	$46,81 \pm 29,92$	$54,86 \pm 28,53$

$x$  – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija

Nije zamijećena statistički značajna promjena u SpO<sub>2</sub> u mirovanju, HR u mirovanju te ΔSpO<sub>2</sub> tijekom 12 mjeseci liječenja. Opažena je statistički granično značajna promjena ΔHR ( $p = 0,045$ ).

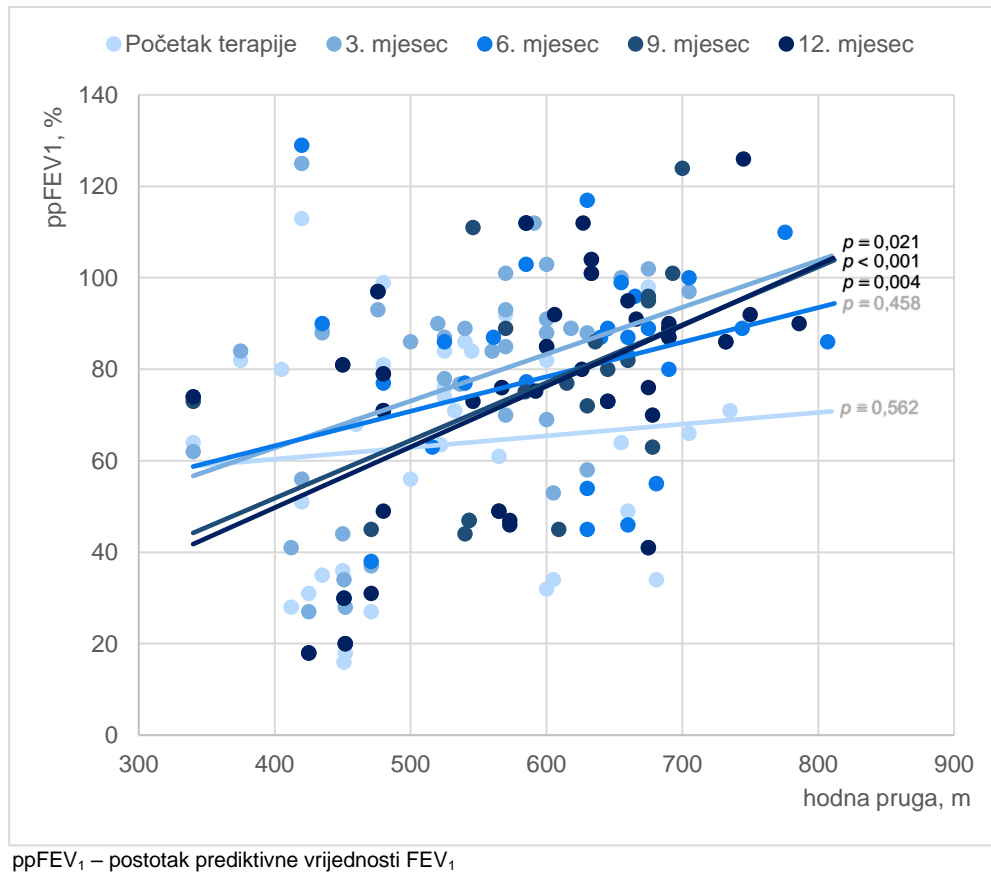
## 6.6. Međuodnos uhranjenosti i rezultata šest-minutnog testa hoda



**Slika 6.** Korelacija između uhranjenosti i duljine hodne pruge.

Utvrđena je statistički značajna pozitivna korelacija između z-vrijednosti BMI-ja i duljine hodne pruge na kontrolnim pregledima nakon 3 mjeseca ( $p = 0,017$ ), 6 mjeseci ( $p = 0,025$ ), 9 mjeseci ( $p = 0,023$ ) i 12 mjeseci liječenja ( $p = 0,002$ ): bolesnici s većom z-vrijednosti BMI-ja ostvarivali su bolje rezultate 6MWT-a (Slika 6). Bolesnici koji su pri uvođenju CFTR modulatora bili poželjno uhranjeni (z-vrijednost  $\geq 0$ ) nakon 3 mjeseca liječenja pokazivali su značajan napredak ( $p = 0,018$ ) u duljini hodne pruge (prosječan porast za 5,97%) u odnosu na bolesnike koji su početno bili smanjene uhranjenosti (prosječan pad za 1,18%). Ista razlika između skupina nije uočena nakon 6, 9 ili 12 mjeseci liječenja. Nije utvrđeno postojanje korelacije između z-vrijednosti BMI-ja i  $\Delta\text{SpO}_2$ , odnosno  $\Delta\text{HR}$ .

## 6.7. Međuodnos plućne funkcije i rezultata šest-minutnog testa hoda



**Slika 7.** Korelacija između plućne funkcije i duljine hodne pruge.

Utvrđena je statistički značajna pozitivna korelacija između ppFEV<sub>1</sub> i duljine hodne pruge na kontrolnim pregledima nakon 3 mjeseca ( $p = 0,021$ ), 9 mjeseci ( $p = 0,004$ ) i 12 mjeseci liječenja ( $p < 0,001$ ): bolesnici s većim ppFEV<sub>1</sub> ostvarivali su bolje rezultate 6MWT-a (Slika 7). Bolesnici s urednom plućnom funkcijom pri uvođenju CFTR modulatora nakon 9 ( $p = 0,036$ ) i 12 mjeseci liječenja ( $p = 0,005$ ) ostvarili su značajno veće produljenje hodne pruge (+20,22%, odnosno +25,35%) od bolesnika s početno narušenom plućnom funkcijom (+7,69%, odnosno +5,57%). Nije utvrđeno postojanje korelacije između ppFEV<sub>1</sub> i  $\Delta\text{SpO}_2$ , odnosno ppFEV<sub>1</sub> i  $\Delta\text{HR}$ .

## 7. RASPRAVA

### 7.1. Učinak CFTR modulatora na stanje uhranjenosti bolesnika

Djeci oboljeloj od CF-a cilj je omogućiti normalan rast i razvoj, u skladu s onim njihovih vršnjaka. Prema smjernicama ECFS-a indeks tjelesne mase u djece i adolescenata s CF-om u dobi od 2 do 18 godina života treba biti na ili iznad 50. percentile za zdravu djecu, odnosno z-vrijednost BMI-ja  $\geq 0$  (57). U 2020. godini medijan z-vrijednosti BMI-ja oboljele djece u Hrvatskoj u dobi od 2 do 17 godina iznosio je -0,4, a njih 75% imalo je z-vrijednost BMI-ja manju od 0,3 (7). Medijan z-vrijednosti BMI-ja djece uključene u ovo istraživanje na početku liječenja iznosio je -0,79; samo 10 od 36 bolesnika bilo je normalno uhranjeno. Tijekom prvih 12 mjeseci liječenja u još 6 bolesnika ostvareno je povećanje indeksa tjelesne mase na z-vrijednost  $\geq 0$ , a medijan z-vrijednosti BMI-ja na kraju praćenja iznosio je -0,05. Ovi su rezultati sukladni podacima iz literature.

Dobar učinak CFTR modulatora na stanje uhranjenosti uočen je već tijekom 3. faze kliničkih istraživanja za LUM/IVA i ELX/TEZ/IVA. Obje su terapije bile povezane sa statistički značajnom promjenom BMI-ja nakon 6 mjeseci liječenja u odnosu na BMI ispitanika na početku liječenja (25, 58-60). Ratjen i sur. objavili su da je primjena LUM/IVA u homozigota za F508del tijekom 6 mjeseci bila povezana s apsolutnim porastom z-vrijednosti BMI-ja za +0,1 ( $p = 0,0310$ ) (59). Što se tiče trojne terapije ELX/TEZ/IVA, u kliničkom istraživanju provedenom na 403 heterozigota za F508del Middleton i sur. opazili su u odraslih ispitanika prosječno povećanje BMI-ja za +1,13 kg/m<sup>2</sup> nakon 6 mjeseci liječenja u odnosu na početni BMI, odnosno za +1,04 kg/m<sup>2</sup> u odnosu na placebo skupinu ( $p < 0,001$ ) (25). U istraživanju Heijerrmana i sur.

provedenom na homozigotima za F508del uočen je značajan porast BMI-ja za +0,6 kg/m<sup>2</sup> već nakon mjesec dana liječenja s ELX/TEZ/IVA ( $p < 0,0001$ ) (60). U ovom istraživanju već je na prvom kontrolnom pregledu nakon 3 mjeseca liječenja opažen prosječan porast BMI-ja za 0,97 kg/m<sup>2</sup>, odnosno z-vrijednosti BMI-ja za 0,28 ( $p = 0,008$ ). Nakon 6 mjeseci BMI je prosječno porastao za 1,08 kg/m<sup>2</sup> u odnosu na početnu vrijednost, odnosno z-vrijednost BMI-ja za 0,30 ( $p = 0,013$ ) što je usporedivo s prethodno objavljenim rezultatima za ELX/TEZ/IVA. Treba uzeti u obzir da naši ispitanici nisu bili liječeni isključivo s ELX/TEZ/IVA, već je 9 ispitanika primalo LUM/IVA, a zbog malog broja ispitanika odvojena analiza jedne i druge skupine bila bi nepouzdana.

## 7.2. Učinak CFTR modulatora na plućnu funkciju bolesnika

Plućna funkcija se pri svakom kontrolnom pregledu procjenjuje spirometrijski (2). Pri tome je od najveće važnosti FEV<sub>1</sub> koji se pokazao najjačim prediktorom mortaliteta u oboljelih od CF-a (32). U praksi se u svrhu usporedbe sa starijim nalazima i nalazima zdrave populacije izražava kao omjer izmjerenog FEV<sub>1</sub> i predviđenog FEV<sub>1</sub> referentne zdrave populacije (ppFEV<sub>1</sub>) (33). Vrijednost ppFEV<sub>1</sub> veća ili jednaka 80% korelira s očuvanom plućnom funkcijom (61). Prema podacima ECFS-a u 2020. godini 50% oboljelih od CF-a u dobi od 6 do 17 godina u Hrvatskoj imalo je ppFEV<sub>1</sub> veći od 79,7% (7). U ovom istraživanju medijan ppFEV<sub>1</sub> na početku liječenja iznosio je 67%, a 13 ispitanika (36,11%) imalo je ppFEV<sub>1</sub> veći od 80%. Nakon 3 mjeseca liječenja zabilježen je prosječan apsolutni porast ppFEV<sub>1</sub> za 13,31% ( $p < 0,001$ ). U istraživanju Barryja i sur. prosječan apsolutni porast ppFEV<sub>1</sub> nakon 2 mjeseca liječenja trojnom terapijom iznosio je +5,8% (62). U ovom je istraživanju nakon 6 mjeseci liječenja opažen značajan ( $p < 0,001$ ) apsolutni porast ppFEV<sub>1</sub> za prosječno 13,81%, a više od

polovice ispitanika (njih 21) imalo je vrijednost ppFEV<sub>1</sub> jednaku ili veću od 80%. Ovi su rezultati u skladu s onima Middletona i sur. koji izvještavaju o porastu ppFEV<sub>1</sub> za prosječno +13,9% nakon 6 mjeseci primjene ELX/TEZ/IVA (25). Prema rezultatima dosadašnjih istraživanja LUM/IVA ima slabiji učinak na plućnu funkciju nego ELX/TEZ/IVA; tako je u jednom istraživanju primjena LUM/IVA tijekom razdoblja od 6 mjeseci bila povezana s apsolutnim porastom ppFEV<sub>1</sub> za samo 3% ( $p < 0,001$ ) (63). Nedostatak ovog istraživanja je nemogućnost promatranja ispitanika liječenih s ELX/TEZ/IVA odvojeno od ispitanika liječenih s LUM/IVA zbog relativno malog uzorka. Ipak, valja napomenuti da se i najmanji statistički značajan porast ppFEV<sub>1</sub>, pa čak i stagnacija, može smatrati odličnim rezultatom, jer u osoba koje nisu liječene CFTR modulatorima FEV<sub>1</sub>, zbog progresije kronične plućne bolesti, u prosjeku pada za 2-3% sa svakom godinom života (2).

### 7.3. Učinak CFTR modulatora na tjelesnu spremnost bolesnika

Smanjena tjelesna spremnost jedno je od obilježja oboljelih od CF-a, a povezuje se, između ostalog, s narušenom plućnom funkcijom i pothranjenošću (64). S obzirom da CFTR modulatori pozitivno djeluju na plućnu funkciju i tjelesnu masu oboljelih, opravdano je očekivati da će imati pozitivan učinak i na tjelesnu spremnost. Do sada su o promjeni aerobnog kapaciteta tijekom liječenja CFTR modulatorima objavljeni tek sporadični prikazi bolesnika i serije prikaza bolesnika ili klinička istraživanja s vrlo malim uzorcima koja su često uključivala i odrasle ispitanike, a ne samo oboljelu djecu (65-68). Među prvim objavljenim istraživanjima na ovu temu bila je serija prikaza bolesnika koja je pokazala značajno povećanje VO<sub>2</sub>max, odnosno aerobnog kapaciteta, pri primjeni ivakaftora kao monoterapije u oboljelih od CF-a s mutacijom G551D (65). Daljnjim istraživanjima na većim uzorcima nije potvrđeno značajno



povećanje  $VO_2\max$ , no opaženo je značajno poboljšanje izdržljivosti procijenjeno prema maksimalnom trajanju tjelovježbe (66). Povećanje  $VO_2\max$  i povećana tolerancija dnevnih tjelesnih aktivnosti opažena je i u tri odrasla bolesnika koji su uzimali LUM/IVA u razdoblju od 2 godine (67). Causer i sur. objavili su seriju tri prikaza bolesnika adolescenata koji su bili liječeni s ELX/TEZ/IVA te su im procijenili aerobni kapacitet spiroergometrijom (68). Već nakon 6 tjedana liječenja kod sva tri adolescenta postojao je klinički značajan porast  $VO_2\max$  u rasponu od +17,6% do +52,4%, s najvećim poboljšanjem opaženim u ispitanika s početno najlošijom plućnom funkcijom i najslabijom tjelesnom spremnosti. Tako brz porast u aerobnom kapacitetu objasnili su djelovanjem CFTR modulatora izravno na poprečno-prugaste mišćne stanice skeletnih mišića i posljedičnim povećanjem iskoristivosti  $O_2$ , a ne porastom mišićne mase, jer iako je u sva tri bolesnika opažen porast BMI-ja, vršna razvijena snaga pri tjelovježbi tek se neznatno promijenila. To je u skladu s prethodno poznatom činjenicom da je CFTR-protein izražen i na poprečno-prugastim mišićnim stanicama, a pretpostavlja se da je uključen u regulaciju funkcije mitohondrija, uključujući i oksidativne procese (69-70).

### 7.3.1. Promjena duljine hodne pruge u šest-minutnom testu hoda

Većina do sad provedenih istraživanja o promjeni rezultata 6MWT-a pri primjeni CFTR modulatora bila je na odraslim ispitanicima. Primjena LUM/IVA u odraslih homozigota za F508del u jednom je istraživanju dovela do porasta u medijanu duljine hodne pruge za 75 m, odnosno 11,54% ( $p = 0,021$ ) već nakon 3 mjeseca liječenja, a u drugom istraživanju, gdje su se ispitanici pratili tijekom razdoblja od godinu dana, ostvaren je prosječan porast hodne pruge za 118,1 m, odnosno 22,18% ( $p = 0,006$ ) (71-72). Giallongo i sur. pratili su promjenu duljine hodne pruge u 9 odraslih

heterozigota za F508del liječenih s ELX/TEZ/IVA tijekom prvih 12 mjeseci liječenja; nakon 6 mjeseci opažen je prosječan porast duljine hodne pruge za 6,98%, a nakon godinu dana za 18,63% ( $p = 0,008$ ) (73).

U ovom istraživanju, koje je uključivalo 27 bolesnika liječenih s ELX/TEZ/IVA i 9 ispitanika mlađih od 12 godina liječenih s LUM/IVA, opaženo je značajno produljenje hodne pruge nakon 6 mjeseci ( $p < 0,001$ ), 9 mjeseci ( $p < 0,001$ ) i 12 mjeseci liječenja ( $p < 0,001$ ) u odnosu na hodnu prugu pri uvođenju terapije. Promjena duljine hodne pruge u prva 3 mjeseca liječenja nije bila statistički značajna. Na početku liječenja prosječna duljina hodne pruge iznosila je  $522,1 \pm 99,9$  m, a nakon 6 mjeseci  $585,2 \pm 134,3$  m; ostvaren je prosječan porast za 63,1 m ili 13,47%. Nakon 12 mjeseci liječenja prosječna duljina hodne pruge iznosila je  $592,0 \pm 106,3$  m; u odnosu na početak liječenja duljina hodne pruge porasla je za 69,9 m ili 15,20%. Prethodno provedenom analizom postojećih istraživanja o primjeni 6MWT-a u različitim kardiorespiratornim poremećajima utvrđeno je da se već povećanje duljine hodne pruge u rasponu od 14 do 30,5 m može smatrati klinički značajnim (74). Prema tome, produljenje hodne pruge opaženo u ovom istraživanju može se smatrati klinički značajnim.

Ako promatramo samo prosječno povećanje duljine hodne pruge između 6. i 12. mjeseca (+6,8 m ili +2,26%) liječenja, ono je značajno manje ( $p = 0,023$ ) od povećanja ostvarenog u prvih 6 mjeseci liječenja. Slična stagnacija porasta prosječne hodne pruge nakon prvih 6 mjeseci bila je vidljiva pri primjeni LUM/IVA u istraživanju Warka i sur. (72), no ne i pri primjeni ELX/TEZ/IVA u istraživanju Giallongoa i sur. gdje je zapravo prosječan porast duljine hodne pruge od 6. do 12. mjeseca bio čak nešto veći (+8,96%) od porasta u prvih pola godine liječenja (+6,98%) (73). Kako bi se isključila mogućnost da je stagnacija u porastu duljine hodne pruge posljedica uključivanja ispitanika liječenih s LUM/IVA ili posljedica primjene imputacije pri statističkoj obradi

podataka, dodatno je provedena analiza u podskupini od 6 ispitanika liječenih s ELX/TEZ/IVA, koji su praćeni 12 mjeseci i imali sve izmjerene varijable (tj. kod kojih nije bila nužna primjena imputacije). Prosječna promjena duljine hodne pruge u tom je slučaju znatno veća i iznosi +36,06% nakon 6 mjeseci, odnosno +36,31% nakon 12 mjeseci liječenja, no stagnacija u povećanju duljine hodne pruge u drugih šest mjeseci i ovdje je statistički značajna ( $p = 0,017$ ). Prosječno povećanje duljine hodne pruge između 6. i 12. mjeseca liječenja iznosilo je +1,51%, a u čak 4 od 6 ispitanika u tom je vremenskom intervalu zapravo došlo do blagog pada duljine hodne pruge. Potrebna su daljnja istraživanja s većim uzorcima kako bi se utvrdilo je li opažena stagnacija tek slučajna ili CFTR modulatori maksimalan učinak na tjelesnu spremnost ostvaruju na samom početku liječenja, a nakon toga se njihov učinak smanjuje. Sličan trend promjene ppFEV<sub>1</sub> vidljiv je u rezultatima istraživanja Migliorisija i sur. koji su pratili bolesnike liječene s ELX/TEZ/IVA tijekom godinu dana – nakon naglog poboljšanja plućne funkcije u prvih šest mjeseci liječenja uslijedio je manji porast ppFEV<sub>1</sub> tijekom sljedećih šest mjeseci (75). Također je moguće da je dio ispitanika nakon 6 mjeseci liječenja postigao razinu tjelesne spremnosti u skladu s onom njihovih zdravih vršnjaka što bi se moglo provjeriti usporedbom duljina hodnih pruga ovih ispitanika s onima referentne populacije.

### 7.3.2. Promjena zasićenja krvi kisikom i srčane frekvencije u mirovanju i pri šest-minutnom testu hoda

U skladu s algoritmom izvođenja 6MWT-a svakih 60 sekundi testa bilježila se vrijednost SpO<sub>2</sub> i srčane frekvencije izmjerene pulsним oksimetrom. SpO<sub>2</sub> u mirovanju (mjerena na početku testa) ostala je stabilna tijekom 12 mjeseci liječenja CFTR modulatorima s prosječnom vrijednosti oko 97-98%. Promjena saturacije tijekom izvođenja testa također se nije značajno mijenjala s liječenjem: medijan vršnog pada

SpO<sub>2</sub> iznosio je -1 pri svakom pregledu osim nakon 12 mjeseci liječenja kada je iznosio -2. Istraživanja provedena na zdravim ispitanicima pokazala su da se saturacija značajno ne mijenja tijekom 6MWT-a (76), a isto je bilo opaženo i kod djece s CF-om (77). 6MWT je submaksimalni test procjene tjelesne spremnosti u kojem ispitanici sami određuju intenzitet i tempo tjelesnog napora; neznatna promjena u saturaciji stoga nije neočekivana (77). U testovima u kojima se postiže maksimalan tjelesni napor u oboljelih od CF-a opaža se značajniji pad saturacije i aerobnog kapaciteta (78). Zamijećeno je da i u usporedbi s drugim jednostavnim testovima procjene tjelesne spremnosti poput 3MST-a, 6MWT izaziva manji kardiorespiratorni odgovor (79).

Frekvencija srca u mirovanju (mjerena na početku testa) nije se značajno mijenjala tijekom 12 mjeseci liječenja; prosječna frekvencija srca na početku liječenja iznosila je  $99,33 \pm 19,52 \text{ min}^{-1}$ , a nakon 12 mjeseci  $95,15 \pm 17,06 \text{ min}^{-1}$ . Promjena frekvencije tijekom izvođenja 6MWT-a značajno se razlikovala između pojedinih pregleda ( $p = 0,045$ ): u pravilu je s trajanjem liječenja srčana frekvencija pri 6MWT-u intenzivnije rasla ( $+41,83 \pm 31,06 \text{ min}^{-1}$  na početku liječenja, odnosno  $+54,86 \pm 28,53 \text{ min}^{-1}$  nakon 12 mjeseci). Taj porast bi se mogao objasniti kao posljedica povećanih zahtjeva mišića za O<sub>2</sub>, jer se poboljšanjem bolesnikove tjelesne spremnosti povećava i intenzitet kojim izvodi 6MWT te bolesnik u isto vrijeme prohoda veću udaljenost. Srčana frekvencija se u skladu s algoritmom izvođenja 6MWT-a bilježila svakih 60 sekundi; u daljnjem istraživanju možda bi bilo korisno bilježiti je i nakon određene prohodane udaljenosti (npr. 100 m) – bilo bi za očekivati da će srčana frekvencija nakon prohodanih 100 metara padati s trajanjem liječenja.

## 7.4. Međudnos rezultata šest-minutnog testa hoda i drugih biljega težine bolesti tijekom liječenja CFTR modulatorima

O međudnosu rezultata 6MWT-a i BMI-ja postoje različita tumačenja u literaturi: neki autori ne nalaze povezanost i smatraju da je BMI loš biljeg za procjenu tjelesne spremnosti (80-82), dok su autori jednog istraživanja ustvrdili postojanje statistički značajne korelacije između z-vrijednosti BMI-ja i duljine hodne pruge kada je i ona bila izražena kao z-vrijednost (83). U ovom istraživanju nije utvrđena povezanost između duljine hodne pruge i BMI-ja pri uvođenju CFTR modulatora. Nakon 3 mjeseca liječenja bolesnici s početno poželjnom uhranjenošću postigli su veći napredak ( $p = 0,018$ ) u duljini hodne pruge u odnosu na bolesnike sa smanjenom uhranjenošću pri uvođenju terapije. Na sljedećim kontrolnim pregledima više nije bilo uočljive razlike između tih dviju skupina. Moguće je da je to posljedica primjene imputacije pri analizi podataka. Ipak, postojala je značajna pozitivna korelacija između duljine hodne pruge i korespondirajuće z-vrijednosti BMI-ja na kontrolnim pregledima od 3. do 12. mjeseca praćenja: bolesnici koji su na tim pregledima imali više z-vrijednosti BMI-ja postizali su i bolje rezultate 6MWT-a.

Oko međudnosa rezultata 6MWT-a i plućne funkcije u postojećoj literaturi postoji slično neslaganje kao za međudnos 6MWT-a i BMI-ja (79, 81-84). Dok pojedini autori negiraju postojanje značajne korelacije između duljine hodne pruge i ppFEV<sub>1</sub> (84), neki smatraju da duljina hodne pruge i ppFEV<sub>1</sub> bolje koreliraju u bolesnika sa umjereno do značajno narušenom plućnom funkcijom te da bi u takvih bolesnika mogla poslužiti kao dobar prognostički biljeg (79). U ovom istraživanju nije utvrđeno postojanje značajne korelacije između duljine hodne pruge i ppFEV<sub>1</sub> pri uvođenju terapije, no ona je postojala na kontrolnim pregledima nakon 3 mjeseca, 9 mjeseci i 12 mjeseci liječenja: bolesnici s izmjerenim većim vrijednostima ppFEV<sub>1</sub> na tim

pregledima ostvarivali su bolje rezultate 6MWT-a. Izostanak značajne korelacije između tih dviju varijabli na početku liječenja i na kontrolnom pregledu nakon 6 mjeseci vjerojatno je posljedica primjene imputacije. Ako se promatra promjena duljine hodne pruge ovisno o kategoriji plućne funkcije u kojoj su bolesnici bili pri uvođenju terapije, bolesnici s početno narušenom plućnom funkcijom ostvarili su slabiji napredak u duljini hodne pruge nakon 9 mjeseci ( $p = 0,036$ ) i 12 mjeseci liječenja ( $p = 0,005$ ) u usporedbi s bolesnicima s početno urednom plućnom funkcijom.

## 8. ZAKLJUČCI

U ovom se radu primarno ispituje povezanost CFTR modulatora LUX/IVA i ELX/TEZ/IVA s poboljšanom tjelesnom spremnošću bolesnika s cističnom fibrozom, procijenjenom prema rezultatima šest-minutnog testa hoda. Uključeni su ispitanici dobi od 5 do 18 godina koji su homozigoti ili heterozigoti za mutaciju F508del. Prednost ovoga istraživanja je homogena (malodobna) struktura ispitanika, jer je većina dosadašnjih istraživanja na ovu temu uključivala i odrasle ispitanike.

Utvrđena je statistički značajna promjena u duljini hodne pruge u šest-minutnom testu hoda tijekom prvih 12 mjeseci liječenja CFTR modulatorima ( $p < 0,001$ ). Ukupno prosječno povećanje duljine hodne pruge u tom razdoblju iznosilo je +15,20%. Značajnije povećanje duljine hodne pruge ostvareno je u prvih šest mjeseci, nego u drugih šest mjeseci liječenja, tijekom kojih je zabilježen prosječan porast od svega +2,26% ( $p = 0,023$ ). Prosječna duljina hodne pruge na početku liječenja iznosila je  $522,1 \pm 99,9$  m, nakon 6 mjeseci  $585,2 \pm 134,3$  m, a nakon godinu dana liječenja  $592,0 \pm 106,3$  m.

U radu se dodatno ispituje povezanost CFTR modulatora LUX/IVA i ELX/TEZ/IVA s indeksom tjelesne mase i plućnom funkcijom, te međuodnos ovih parametara s tjelesnom spremnošću. Utvrđeno je sljedeće:

- Opažen je statistički značajan apsolutni porast z-vrijednosti BMI-ja tijekom prvih 12 mjeseci liječenja CFTR modulatorima, u prosjeku za  $+0,37 \pm 0,72$  ( $p = 0,006$ ). Na početku liječenja 10 od 36 bolesnika imalo je poželjan indeks tjelesne mase (z-vrijednost  $\geq 0$ ), a tijekom 12-mjesečnog praćenja još 6 bolesnika postiglo je poželjnu uhranjenost.

- Opažen je statistički značajan apsolutni porast ppFEV<sub>1</sub> tijekom prvih 12 mjeseci liječenja, u prosjeku za  $+11,78 \pm 12,51\%$  ( $p < 0,001$ ). Na početku liječenja 13 od 36 bolesnika imalo je ppFEV<sub>1</sub>  $\geq 80\%$ , a nakon godinu dana njih 21 od 36 imalo je urednu plućnu funkciju, tj. ppFEV<sub>1</sub>  $\geq 80\%$ .
- Saturacija arterijske krvi kisikom i srčana frekvencija u mirovanju nisu se značajno mijenjale tijekom prvih 12 mjeseci liječenja. Također nije bilo značajne promjene u saturaciji prilikom izvođenja šest-minutnog testa hoda: početne vrijednosti saturacije na početku testa kretale su se oko 97-98%, a medijan pada saturacije od -1 do -2 tijekom cjelokupnog praćenja. Za razliku od toga, opažen je granično značajan ( $p = 0,045$ ) porast srčane frekvencije tijekom izvođenja 6MWT-a.
- Duljina hodne pruge pri određenim kontrolnim pregledima korelirala je s indeksom tjelesne mase. Nakon 3 mjeseca liječenja početno poželjno uhranjeni bolesnici pokazivali su veći napredak u duljini hodne pruge (+5,97%) u usporedbi s bolesnicima s početno smanjenom uhranjenosti (-1,18%) ( $p = 0,018$ ).
- Duljina hodne pruge pri određenim kontrolnim pregledima korelirala je s ppFEV<sub>1</sub>. Bolesnici s urednom plućnom funkcijom (ppFEV<sub>1</sub>  $\geq 80\%$ ) na početku liječenja ostvarili su nakon 12 mjeseci liječenja veće povećanje duljine hodne pruge (+25,35%) u odnosu na bolesnike s inicijalno narušenom plućnom funkcijom (+5,57%) ( $p = 0,005$ ).



## 9. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Duški Tješić-Drinković na pomoći i savjetima koje mi je pružila tijekom izrade ovog diplomskog rada. Također zahvaljujem svojem prijatelju Andreju Slapničaru, studentu Prirodoslovnog-matematičkog fakulteta u Zagrebu, na pomoći pri statističkoj obradi prikupljenih podataka. Veliko hvala mojim najbližima, mami i tati, bratu, baki i djedu na neizmjerne podršci i strpljenju tijekom ovih šest godina studiranja.

## 10. LITERATURA

1. Goel KM, Gupta DK, ur. Hutchinson's Paediatrics. 2. izd. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2012.
2. Kliegman RM, St Geme III JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, i sur, ur. Nelson Textbook of Pediatrics. 21. izd. Elsevier; 2020.
3. Mardešić D, Barić I, ur. Pedijatrija. Osmo, prerađeno i dopunjeno izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016.
4. Scotet V, L'Hostis C, Férec C. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of the CFTR Gene Discovery. Genes (Basel). 2020;11(6):589.
5. Schram CA. Atypical cystic fibrosis: identification in the primary care setting. Can Fam Physician. 2012;58(12):1341-5.
6. Frydman MI. Epidemiology of cystic fibrosis: a review. J Chronic Dis. 1979;32(3):211-9.
7. Orenti A, Zolin A, Jung A, van Rens J, Fox A, Krasnyk M, i sur. ECFSPR Annual Report 2020 [Internet]. European Cystic Fibrosis Society; 2022 [pristupljeno 20.01.2023.]. Dostupno na: [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/ECFSPR\\_Report\\_2020\\_v1.0%20%2807Jun2022%29\\_website.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/ECFSPR_Report_2020_v1.0%20%2807Jun2022%29_website.pdf)
8. Cystic Fibrosis Mutation Database [Internet]. Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium; 1899 [pristupljeno 01.03.2023.]. Dostupno na: <http://www.genet.sickkids.on.ca/Home.html>
9. The Clinical and Functional TRanslation of CFTR (CFTR2) [Internet]. US CF Foundation, Johns Hopkins University, The Hospital for Sick Children; 2011 [pristupljeno 01.03.2023.]. Dostupno na: <https://cftr2.org/welcome>
10. Dragičević D. Molekularne osnove cistične fibroze i suvremeni terapijski pristupi [Završni rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet;

2019 [pristupljeno 01.03.2023.] Dostupno na:

<https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:635626>

11. Rohlfes EM, Zhou Z, Heim RA, Nagan N, Rosenblum LS, Flynn K, i sur. Cystic fibrosis carrier testing in an ethnically diverse US population. *Clin Chem*. 2011;57(6):841-8.
12. Davé S, Honney S, Raymond J, Flume PA. An unusual presentation of cystic fibrosis in an adult. *AmJ Kidney Dis*. 2005;45(3):e41-4.
13. Alghisi F, Angioni A, Tomaiuolo AC, D'Apice MR, Bella S, Novelli G, i sur. Diagnosis of atypical CF: a case-report to reflect. *J Cyst Fibros*. 2008;7(4):292-4.
14. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, i sur. Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr*. 2017;181Suppl:4-15.
15. Hrvatsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu. Postupnik za dijagnostiku cistične fibroze [Internet]. Hrvatsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu [pristupljeno 23.01.2023.]. Dostupno na: <https://kohompgz.files.wordpress.com/2013/10/postupnik-za-dijagnostiku-cistic48dne-fibroze.pdf>
16. Leniček Krleža J, Aralica M, Tješić-Drinković D, Crneković K, Culej J, Fressl Juroš G, i sur. National Guidelines for the Performance of the Sweat Test in Diagnosis of Cystic Fibrosis on behalf of the Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine and the Cystic Fibrosis Centre - Paediatrics and adults, University Hospital Centre Zagreb. *Biochemia Medica*. 2022;32(1):8-23.
17. Tješić-Drinković D, Omerza L, Bambir I, Todorčić I, Aničić MN, Senečić-Čala I, i sur. Cistična fibroza - nove terapijske mogućnosti. *Liječ Vjesn*. 2022;144;Suppl 1:27-35.
18. Aspinall SA, Mackintosh KA, Hill DM, Cope B, McNarry MA. Evaluating the Effect of Kaftrio on Perspectives of Health and Wellbeing in Individuals with Cystic Fibrosis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(10):6114.
19. Grasemann H. CFTR Modulator Therapy for Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 2017;377(21):2085-8.

20. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr.* 2020;109(5):893-9.
21. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med.* 2015;373:1783-4.
22. Taylor-Cousar JL, Jain M, Barto TL, Haddad T, Atkinson J, Tian S, i sur. Lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease homozygous for F508del-CFTR. *J Cyst Fibros.* 2018;17(2):228-35.
23. Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF, i sur. VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med.* 2018;379(17):1612-20.
24. Davies JC, Moskowitz SM, Brown C, Horsley A, Mall MA, McKone EF, i sur. VX-659-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med.* 2018;379(17):1599-1611.
25. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, i sur. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med.* 2019;381(19):1809-19.
26. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2021 Annual Data Report [Internet]. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation; 2022 [pristupljeno 23.01.2023.]. Dostupno na: <https://www.cff.org/medical-professionals/patient-registry>
27. Balfour-Lynn IM, King JA. CFTR modulator therapies - Effect on life expectancy in people with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2022 Jun;42:3-8.
28. Dilokthornsakul P, Patidar M, Campbell JD. Forecasting the long-term clinical and economic outcomes of lumacaftor/ivacaftor in cystic fibrosis patients with homozygous phe508del mutation. *Value Health.* 2017;20:1329-35.
29. Rubin JL, O'Callaghan L, Pelligra C, Konstan MW, Ward A, Ishak JK, Chandler C, Liou TG. Modeling long-term health outcomes of patients with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR treated with lumacaftor/ivacaftor. *Ther Adv Respir Dis.* 2019;13.

30. Pharmac. Trikafta Technology Assessment Report (TAR) [Internet]. Pharmac [ažurirano 3.10.2022., pristupljeno: 27.01.2023.]. Dostupno na: <https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/order-publications/technology-assessment-reports-tars/trikafta-technology-assessment-report/>
31. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, i sur. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros.* 2014;13 Suppl 1:S23-42.
32. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1992;326(18):1187-91.
33. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H; Consensus Committee. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros.* 2005 Mar;4(1):7-26.
34. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG, i sur. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros.* 2002;1(2):51-75.
35. Littlewood JM, Wolfe SP. Control of malabsorption in cystic fibrosis. *Paediatr Drugs.* 2000;2(3):205-22.
36. Walters MP, Kelleher J, Gilbert J, Littlewood JM. Clinical monitoring of steatorrhoea in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 1990;65(1):99-102.
37. Sharp JK. Monitoring early inflammation in CF Infant pulmonary function testing. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2002;23:59-76.
38. Urquhart DS. Exercise testing in cystic fibrosis: why (and how)? *J R Soc Med.* 2011;104 Suppl 1(Suppl 1):S6-14.
39. Hebestreit H, Arets HG, Aurora P, Boas S, Cerny F, Hulzebos EH, i sur. Statement on Exercise Testing in Cystic Fibrosis. *Respiration.* 2015;90(4):332-51.
40. Barker M, Hebestreit A, Gruber W, Hebestreit H. Exercise testing and training in German CF centers. *Pediatr Pulmonol.* 2004;37:351-5.

41. Ruf K, Hebestreit H. Exercise-induced hypoxemia and cardiac arrhythmia in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2009;8:83-90.
42. Hebestreit H, Kieser S, Rudiger S, Schenk T, Junge S, Hebestreit A, i sur. Physical activity is independently related to aerobic capacity in cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2006;28:734-9.
43. Radtke T, Faro A, Wong J, Boehler A, Benden C. Exercise testing in pediatric lung transplant candidates with cystic fibrosis. *Pediatr Transplant.* 2011;15:294-9.
44. Tantisira KG, Systrom DM, Ginns LC. An elevated breathing reserve index at the lactate threshold is a predictor of mortality in patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:1629-33.
45. Orenstein DM, Nixon PA, Ross EA, Kaplan RM. The quality of well-being in cystic fibrosis. *Chest.* 1989;95:344-7.
46. Nixon PA, Orenstein DM, Kelsey SF, Doershuk CF. The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1992;327:1785-8.
47. Stevens D, Oades PJ, Armstrong N, Williams CA. A survey of exercise testing and training in UK cystic fibrosis clinics. *J Cyst Fibros.* 2010;9:302-6.
48. Gulmans VA, van Veldhoven NH, de Meer K, Helders PJ. The six-minute walking test in children with cystic fibrosis: reliability and validity. *Pediatr Pulmonol.* 1996;22:85-9.
49. Balfour-Lynn IM, Prasad SA, Lavery A, Whitehead BF, Dinwiddie R. A step in the right direction: assessing exercise tolerance in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1998;25:278-84.
50. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax.* 1992;47:1019-24.
51. Leger LA, Lambert J. A maximal multistage 20m shuttle run test to predict VO<sub>2</sub> max. *Eur J Appl Physiol.* 1982;49:1-5.

52. Selvadurai HC, Cooper PJ, Meyers N, Blimkie CJ, Smith L, Mellis CM, i sur. Validation of shuttle tests in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2003;35(2):133-8.
53. Bradley J, O'Neill B, Kent L, Hulzebos EH, Arets B, Hebestreit H, i sur. Physical activity assessment in cystic fibrosis: A position statement. *J Cyst Fibros.* 2015;14(6):e25-32.
54. Wilson RC, Jones PW. A comparison of the visual analogue scale and modified Borg scale for the measurement of dyspnoea during exercise. *Clin Sci.* 1989;76:277-82.
55. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. The 6-minute walk test: normal values for children of 4-11 years of age. *Arch Dis Child.* 2008;93:464-8.
56. Chetta A, Pisi G, Zanini A, Foresi A, Grzincich GL, Aiello M, i sur. Six-minute walking test in cystic fibrosis adults with mild to moderate lung disease: comparison to healthy subjects. *Respir Med.* 2001;95(12):986-91.
57. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, i sur. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2016;35(3):557-77.
58. Bailey J, Rozga M, McDonald CM, Bowser EK, Farnham K, Mangus M, i sur. Effect of CFTR Modulators on Anthropometric Parameters in Individuals with Cystic Fibrosis: An Evidence Analysis Center Systematic Review. *J Acad Nutr Diet.* 2021;121(7):1364-78.
59. Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, Huang X, Stanojevic S, i sur. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2017;5(7):557-67.
60. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, i sur. 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):1940-8.

61. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, i sur. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-43.
62. Barry PJ, Mall MA, Álvarez A, Colombo C, de Winter-de Groot KM, Fajac I, i sur. Triple Therapy for Cystic Fibrosis *Phe508del*-Gating and -Residual Function Genotypes. *N Engl J Med*. 2021;385(9):815-25.
63. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, i sur. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for *Phe508del* CFTR. *N Engl J Med*. 2015;373(3):220-31.
64. Caterini JE. The Impact of CFTR Modulator Therapy on Exercise Intolerance and Oxygen Transport Metabolism in Cystic Fibrosis [disertacija]. Toronto: University of Toronto, Exercise Sciences; 2020 [pristupljeno 22.03.2023.] Dostupno na: <https://hdl.handle.net/1807/103987>
65. Edgeworth D, Keating D, Ellis M, Button B, Williams E, Clark D, i sur. Improvement in exercise duration, lung function and well-being in G551D-cystic fibrosis patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized, cross-over study with ivacaftor treatment. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(15):2037-45.
66. Saynor ZL, Barker AR, Oades PJ, Williams CA. The effect of ivacaftor in adolescents with cystic fibrosis (G551D mutation): an exercise physiology perspective. *Pediatr Phys Ther*. 2014;26(4):454-61.
67. Savi D, Schiavetto S, Simmonds NJ, Righelli D, Palange P. Effects of Lumacaftor/Ivacaftor on physical activity and exercise tolerance in three adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2019;18(3):420-4.
68. Causer AJ, Shute JK, Cummings MH, Shepherd AI, Wallbanks SR, Pulsford RM, i sur. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor improves exercise capacity in adolescents with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2022;57(11):2652-8.



69. Lamhonwah AM, Bear CE, Huan LJ, Chiaw PK, Ackerley CA, Tein I. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in human muscle: dysfunction causes abnormal metabolic recovery in exercise. *Ann Neurol.* 2010;67(6):802-8.
70. Valdivieso AG, Santa-Coloma TA. CFTR activity and mitochondrial function. *Redox Biol.* 2013;1(1):190-202.
71. Lauwers E, Belmans D, Mignot B, Ides K, Van Hoorenbeeck K, Snoeckx A, i sur. The short-term effects of ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) on regional and distal lung structures using functional respiratory imaging. *Ther Adv Respir Dis.* 2021;15.
72. Wark PAB, Cookson K, Thiruchelvam T, Brannan J, Dorahy DJ. Lumacaftor/ivacaftor improves exercise tolerance in patients with Cystic Fibrosis and severe airflow obstruction. *BMC Pulmonary Medicine.* 2019;19(1):106.
73. Giallongo A, Parisi GF, Papale M, Manti S, Mulé E, Aloisio D, i sur. Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Cardiorespiratory Polygraphy Parameters and Respiratory Muscle Strength in Cystic Fibrosis Patients with Severe Lung Disease. *Genes (Basel).* 2023;14(2):449.
74. Bohannon RW, Crouch R. Minimal clinically important difference for change in 6-minute walk test distance of adults with pathology: a systematic review. *J Eval Clin Pract.* 2017;23(2):377-81.
75. Migliorisi G, Collura M, Ficili F, Pensabene T, Bongiorno D, Collura A, i sur. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor as a Final Frontier in the Treatment of Cystic Fibrosis: Definition of the Clinical and Microbiological Implications in a Case-Control Study. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(5):606.
76. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. The 6-minute walk test: normal values for children of 4-11 years of age. *Arch Dis Child.* 2008;93(6):464-8.
77. Pereira FM, Ribeiro MÂ, Ribeiro AF, Toro AA, Hessel G, Ribeiro JD. Functional performance on the six-minute walk test in patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2011;37(6):735-44.

78. McKone EF, Barry SC, Fitzgerald MX, Gallagher CG. Role of arterial hypoxemia and pulmonary mechanics in exercise limitation in adults with cystic fibrosis. *J Appl Physiol.* 2005;99(3):1012-8.
79. Lang RL, Stockton K, Wilson C, Russell TG, Johnston LM. Exercise testing for children with cystic fibrosis: A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(8):1996-2010.
80. Roshanzamir Z, Shirzadi R, Modaresi M. The correlation between 6-min walk test and respiratory parameters in children with cystic fibrosis. *Ir J Med Sci.* 2022;191(1):289-94.
81. Cunha MT, Rozov T, de Oliveira RC, Jardim JR. Six-minute walk test in children and adolescents with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41(7):618-22.
82. Ziegler B, Rovedder PM, Lukrafka JL, Oliveira CL, Menna-Barreto SS, Dalcin Pde T. Submaximal exercise capacity in adolescent and adult patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2007;33(3):263-9.
83. Stollar F, Rodrigues JC, Cunha MT, Leone C, Adde FV. Six minute walk test Z score: correlations with cystic fibrosis severity markers. *J Cyst Fibros.* 2012;11(3):253-6.
84. Andrade Lima C, Dornelas de Andrade A, Campos SL, Brandão DC, Mourato IP, Britto MCA. Six-minute walk test as a determinant of the functional capacity of children and adolescents with cystic fibrosis: A systematic review. *Respir Med.* 2018;137:83-8.

## 11. ŽIVOTOPIS

Lovro Hrvoić rođen je u Zagrebu 22. 04. 1998.

Pohađao je Osnovnu školu Retkovec i prirodoslovno-matematičku, XV. gimnaziju koju je završio s izvrsnim uspjehom. Tijekom osnovne i srednje škole sudjelovao je na natjecanjima iz biologije, kemije, matematike i engleskog jezika, te je u 1. razredu srednje škole postigao 2. mjesto na državnom Natjecanju iz biologije. Nagrađen je za izniman uspjeh postignut na Državnoj maturi u šk. god. 2016./2017., jer je po rezultatima ostvarenim iz ispita Državne mature iz matematike, hrvatskog i engleskog jezika bio među 20 najboljih učenika. Ispit Državne mature iz matematike riješio je sa 100%-tnom točnošću.

2017. godine upisuje Medicinski fakultet u Zagrebu. Nagrađen je Dekanovom nagradom za najboljeg studenta prve godine studija medicine u akademskoj godini 2017./2018. Tijekom studija sudjeluje kao demonstrator na Katedri za medicinsku kemiju, biokemiju i kliničku kemiju – predmeti Medicinska kemija i biokemija 1 i Medicinska kemija i biokemija 2 u akad. god. 2018./2019. i 2019./2020. te na Katedri za histologiju i embriologiju – predmet Histologija i embriologija u akad. god. 2019./2020. Također, tijekom studija sudjeluje u pisanju radova na Klinici za neurologiju i Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu i terapiju boli u KBC Zagreb, od koja su tri trenutno objavljena. Bio je aktivni sudionik na stručnom skupu „Multidisciplinarni pristup liječenja infekcija u intenzivnoj medicini“ održanom u KBC Zagreb 2022. godine.