

# Cistična fibroza u eri CFTR modulatora

---

Josić, Lucija

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:168390>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-14**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Lucija Josić

**CISTIČNA FIBROZA U ERI CFTR MODULATORA**



DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za plućne bolesti Jordanovac, Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom doc. dr. sc. Andrea Vukić Dugac. dr. med., spec. interne medicine - pulmolog na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i predan je na ocjenjivanje u akademskoj godini 2022./2023.

## POPIS KRATICA

ATS	engl. <i>American Thoracic Society</i> , Američko torakalno društvo
BIA	engl. <i>bio-electrical impedance analysis</i> , bioelektrična impedancijska analiza
BIS	Bolnički informacijski sustav
cAMP	engl. <i>cyclic adenosine monophosphate</i> , ciklični adenzin-monofosfat
CF	cistična fibroza
CFRD	engl. <i>cystic fibrosis-related diabetes</i> , dijabetes povezan s cističnom fibrozom
CFTR	engl. <i>cystic fibrosis transmembrane regulator</i> , transmembranski regulator provodljivosti za cističnu fibrozu
DIOS	engl. <i>distal intestinal obstruction syndrome</i> , sindrom distalne crijevne opstrukcije
DPI	engl. <i>dry powder inhaler</i> , inhaler suhog praha
ECFS	engl. <i>The European Cystic Fibrosis Society</i> , Europsko društvo za cističnu fibrozu
EMA	engl. <i>The European Medicines Agency</i> , Europska agencija za lijekove
ERS	engl. <i>European Respiratory Society</i> , Europsko respiratorno društvo
ETI	eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor
FDA	engl. <i>The Food and Drug Administration</i> , Uprava za hranu i lijekove

FEF2575	engl. <i>forced mid-expiratory flow 25-75%</i> , forsirani srednji ekspiratorni protok
FEV1	engl. <i>forced expiratory volume in first second</i> , forsirani ekspiratorni volumen u 1. sekundi
FFM	engl. <i>fat free mass</i> , nemasna tjelesna masa
FFMI	engl. <i>fat free mass index</i> , indeks nemasne tjelesne mase
FM	engl. <i>fat mass</i> , masno tkivo
FVC	engl. <i>forced vital capacity</i> , forsirani vitalni kapacitet
ITM	indeks tjelesne mase
KBC	klinički bolnički centar
MRSA	engl. <i>methicilin-resistant Staphylococcus aureus</i> , meticilin rezistentni zlatni stafilokok
NaCl	natrijev klorid
PE	engl. <i>pulmonary exacerbation</i> , plućna egzacerbacija
PEF	engl. <i>peak expiratory flow</i> , vršni ekspiratorni protok
PhA	engl. <i>phase angle</i> , fazni kut
SMM	engl. <i>skeletal muscle mass</i> , skeletna mišićna masa
SMMI	engl. <i>skeletal muscle mass index</i> , indeks skeletne mišićne mase
TBW	engl. <i>total body water</i> , ukupna masa vode u tijelu
TI	tezakaftor/ivakaftor
TMD	engl. <i>transmembrane domain</i> , transmembranska domena
TT	tjelesna težina
TV	tjelesna visina

## Sadržaj

### SAŽETAK

### SUMMARY

1. UVOD.....	1
1.1. Cistična fibroza.....	1
1.2. Patogeneza i patofiziologija.....	1
1.3. Klinička slika i dijagnoza .....	3
1.4. Promjene na plućima .....	4
1.5. Nutritivni status .....	4
1.6. Liječenje – CFTR modulatori kao nova era liječenja CF.....	5
2. HIPOTEZA.....	7
3. OPĆI I SPECIFIČNI CILJEVI RADA.....	8
3.1. Opći cilj .....	8
3.2. Specifični ciljevi .....	8
4. MATERIJALI I METODE.....	9
4.1. Materijali .....	9
4.2. Metode .....	9
4.3. Statistička analiza.....	10
5. REZULTATI.....	11
5.1. Demografski podatci .....	11
5.2. Genotip bolesti .....	11
5.3. Plućna funkcija .....	13
5.3.1. Plućna funkcija – podjela po skupinama .....	15
5.4. BIA .....	18
5.4.1. BIA – podjela po skupinama .....	19
5.5. Kronična terapija.....	22
5.6. Broj plućnih egzacerbacija, broj hospitalizacija i potreba za antibioticima.....	22
5.7. Kronična kolonizacija u CF .....	25
5.8. Nuspojave CFTR modulatora .....	26
6. RASPRAVA.....	27
7. ZAKLJUČAK.....	31
8. ZAHVALE .....	32
9. POPIS LITERATURE .....	33
10. ŽIVOTOPIS.....	36

## 10. SAŽETAK

Lucija Josić

### CISTIČNA FIBROZA U ERI CFTR MODULATORA

Cistična fibroza je autosomno recesivna nasljedna bolest koja ima progresivan tijek i zahvaća brojne epitelne organe.

Cilj istraživanja je bio procijeniti učinkovitost liječenja trojnom terapijom eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor adultnih pacijenata sa cističnom fibrozom. Istražili smo povezanost između pokazatelja plućne funkcije, indeksa tjelesne mase i sastava tijela procijenjenog bioimpedancijom prije početka i nakon minimalno šestomjesečne terapije CFTR (od engl. *cystic fibrosis transmembrane regulator*) modulatorima, uz praćenje nuspojava i komplikacija terapije.

U istraživanju su sudjelovala 44 odrasla pacijenta oboljela od cistične fibroze koja se liječe u Centru za cističnu fibrozu djece i odraslih u Kliničkom bolničkom centru Zagreb. Prikupljeni su demografski, antropometrijski i klinički podaci (testovi plućne funkcije pomoću spirometrije i rezultati bioelektrične impedancijske analize pomoću Tanita vage).

Analiza je pokazala značajan porast svih praćenih vrijednosti plućne funkcije nakon uzimanja terapije te pad kronične kolonizacije pluća najčešćim patogenima. Rezultati su pokazali i porast indeksa tjelesne mase te parametara analize sastava tijela bioimpedancijom. Trojna terapija smanjila je broj hospitalizacija, plućnih egzacerbacija, antibiotskog liječenja te ukazala na dobar sigurnosni profil bez težih nuspojava.

Trojna terapija eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor znatno poboljšava kliničku sliku pacijenta oboljelog od cistične fibroze te neupitno unaprjeđuje kvalitetu života oboljelog.

Ključne riječi: cistična fibroza, CFTR modulatori, plućna funkcija, nutritivni status

## 11. SUMMARY

Lucija Josić

### CYSTIC FIBROSIS IN THE ERA OF CFTR MODULATORS

Cystic fibrosis is an autosomal recessive hereditary disease which has a progressive course and affects numerous epithelial organs.

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of treatment by triple therapy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in adult patients with cystic fibrosis. We explored the connection between indicators of lung function, body mass index and body composition estimated by bioimpedance before starting and after a minimum of six months of therapy with CFTR (*cystic fibrosis transmembrane regulator*) modulators, while monitoring possible side effects and complications of said therapy.

44 patients with cystic fibrosis who are treated at the Center for Cystic Fibrosis of Children and Adults at the Zagreb Clinical Hospital Center participated in the research. Demographic, anthropometric and clinical data were collected (pulmonary function tests using spirometry and results of bioelectrical impedance analysis using a Tanita scale).

The analysis showed a significant increase in all monitored lung function values after taking the therapy and a decrease in chronic lung colonization by the most common pathogens. The results showed an increase in body mass index and the parameters of body composition analysis by bioimpedance. The triple therapy reduced the number of hospitalizations, pulmonary exacerbations and antibiotic treatment and indicated a good safety profile without severe side effects.

The elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor triple therapy significantly improves the clinical picture of a patient with cystic fibrosis and it undoubtedly improves the patient's quality of life.

Key words: cystic fibrosis, CFTR modulators, pulmonary function, nutritional status



# 1. UVOD

## 1.1. Cistična fibroza

Cistična fibroza (CF) jest autosomno recesivna nasljedna bolest koja pripada skupini rijetkih bolesti. Multisistemska je bolest koja zahvaća brojne epitelne organe, ponajviše egzokrine žlijezde. Incidencija CF u Europi iznosi 1:2500 živorođene djece(1), te se danas procjenjuje da je CF najčešća nasljedna bolest sa smrtnim ishodom u pripadnika bijele rase. Bolest ima progresivan tijek, a može dovesti i do značajnog skraćenja životnog vijeka (2).

Cistična fibroza kao bolest koju danas poznajemo prvi je put znanstveno opisana 1938. od strane američke patologinje Dorothy Andersen. Ona je na obdukcijama djece preminule od CF opisala cistične promjene i fibrozu gušterače i razdvojila ovu bolest od celijakije (3,4). U to doba očekivani životni vijek oboljelih je bio svega 6 mjeseci te je u prvoj godini života umiralo 70% djece, dok je 1970. srednji životni vijek iznosio 16 godina. Danas je životni vijek oboljelih od CF značajno produljen i prema podacima američkog registra CF fondacije iz 2021., medijan očekivanog preživljenja iznosi 54 godine. Iznimno važan doprinos istraživanja, dijagnoze i terapije predstavlja 1989. godina i otkriće uzroka CF, mutacija dugog kraka kromosoma 7(5). Produljenom životnom vijeku pridonijeli su i mnogobrojni čimbenici, kao što su novorođenački probir, osnivanje multidisciplinarnih timova i centara za liječenje oboljelih od CF, a prvenstveno način liječenja. Napredak u liječenju donose inhalacijski antibiotici, supstitucijska terapija lipazom, dornaza alfa i zadnjih nekoliko godina dostupni učinkoviti CFTR (od engl. *cystic fibrosis transmembrane regulator*) modulatori. Također, zabilježeno je značajno smanjenje godišnje stope mortaliteta (0,8 na 100 ljudi u 2020.g u usporedbi s 1,6 na 100 ljudi u 2010.g.(6).

## 1.2. Patogeneza i patofiziologija

Bolest je uzrokovana mutacijom CFTR gena koji je lociran na dugom kraku 7. kromosoma. Produkt gena je CFTR-protein koji obavlja funkciju kloridnog kanala

reguliranog cAMP-om (od engl. *cyclic adenosine monophosphate*)(7). U epitelu koji izlučuje sluz, kanali za prolaz iona se otvaraju uslijed povišenja razine cAMP-a koji aktivira o cAMP-u ovisnu protein-kinazu, a ona fosforilira kloridni kanal (CFTR). U cističnoj fibrozi kanali za prolaz klora u epitelu se ne mogu aktivirati cAMP-om niti o njemu ovisnom protein-kinazom, pa stanice ne mogu izlučivati ione klora na odgovarajući način. Zbog toga klor ostaje u epitelnim stanicama, a zajedno s njim i natrij i voda. Posljedica je izlučivanje izrazito guste sluzi, koja začepljuje lumene izvodnih kanala žlijezda, bronhe i crijeva. U epitelu izvodnih kanala žlijezda znojnica, međutim, dolazi do djelovanja i na funkciju epitelnih natrijskih kanala, koji su inače inhibirani funkcijom CFTR-a. S obzirom da je u CF količina CFTR proteina poremećena, u epitelu izvodnih kanala znojnica poremećena je i funkcija natrijskih kanala. Zbog toga je izlučivanje natrija u znoju povećano, zajedno s izlučivanjem klora, te se u znoju nalazi povećana količina natrijeva klorida (NaCl) (7,8).

Danas znademo za više od 2000 mutacija CFTR gena, međutim cističnu fibrozu uzrokuje njih nešto više od 200. Jedna od najčešćih mutacija je F508del koju karakterizira delecija aminokiseline fenilalanina koju ima oko 70% bolesnika (9,10). Prema podacima europskog registra za cističnu fibrozu (*ECFS Patient Registry*) uz Albaniju i Dansku, Republika Hrvatska ima najviši postotak oboljelih sa ovom mutacijom – 81.3%(11). Mutacije CFTR gena se s obzirom na mehanizam djelovanja, dijele u 7 funkcionalnih skupina. U klasi I dolazi do nesintetiziranja CFTR proteina uzrokovano stop kodon mutacijama i mutacijama pomaka okvira čitanja (engl. *frameshift*). U klasi II CFTR protein se sintetizira, ali je transport neadekvatan te se većim dijelom razgradi u proteasomima što rezultira smanjenom količinom proteina na apikalnoj membrani. Klasa III mutacija dovodi do poremećenog otvaranja CFTR kanala, dok u klasi IV se ionski kanal otvara, ali smanjeno propuštajući ione. Mutacije klase V djeluju u procesu prekrajanja (engl. *splicing*) pa nastaje funkcionalni protein, ali je kvantitativno reduciran. Klasa VI stvara protein koji je funkcionalan, ali nestabilan pa se prijevremeno razgradi. U klasu VII ulaze delecija i mutacija pomaka okvira čitanja koje ne mogu odgovoriti na farmakološko liječenje CFTR modulatorima. F508del spada u klasu II mutacija, koje su ujedno i jedne od najtežih mutacija CFTR gena (12).

### 1.3. Klinička slika i dijagnoza

Cistična fibroza je multisistemska bolest te zahvaća više organa. Patološke promjene kojima je obilježena su najizraženije u dišnom i probavnom sustavu. U dišnom sustavu dolazi do nakupljanja guste sluzi u bronhiolima, što dovodi do rekurentnih sekundarnih infekcija te u konačnici do kroničnog bronhitisa i bronhiolitisa (8). Najučestalije infektivne komplikacije su kolonizacija sa *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus*(7). Česte egzacerbacije plućnih manifestacija dovode do pada plućne funkcije i u konačnici lošije prognoze. Oko 10. godine života, a često i ranije, nastaju bronhiektazije. CF karakterizira i pojava brojnih komplikacija kao što su pneumotoraks, hemoptize te alergijska bronhopulmonalna aspergiloza koje se sve češće javljaju sa starenjem populacije oboljelih. Glavni uzrok smrti oboljelih od CF je respiratorna insuficijencija koja je uzrokovana uznapredovalom plućnom bolesti(13). Što se tiče probavnog sustava, još za vrijeme intrauterinog života može doći do začepjenja crijevnog lumena izrazito gustim mekonijem te posljedično nastanka mekonijskog ileusa. U gušterači velike većine bolesnika nastaje kronični pankreatitis te posljedično insuficijencija gušterače, odnosno gubitak egzokrine funkcije. To naposljetku dovodi do malapsorpcije masti, ugljikohidrata i bjelančevina iz lumena tankog crijeva. Navedeno se očituje steatorejom, pothranjenošću i zaostajanjem u tjelesnom razvoju. Također, gusta sluz u jetrenim žučnim vodovima može dovesti do nastanka sekundarne bilijarne ciroze. Posljedice same bolesti mogu se reflektirati i na reproduktivni sustav muškaraca u obliku atrofije i fibroze testisa, zbog čega je većina odraslih bolesnika muškog spola neplodna. Sa starenjem CF populacije sve češće se javljaju pridružene bolesti kao što su dijabetes pridružen CF - CFRD (od engl. *cystic fibrosis-related diabetes*), kronični sinusitis, anksioznost i depresija(8).

U većini zemalja svijeta bolest se danas dijagnosticira novorođenačkim probirom, iz kapljice krvi novorođenčeta. Uz to, prenatalna dijagnoza u uzorcima dobivenim amniocentezom ili biopsijom korionskih resica, a pomoću molekularnih dijagnostičkih metoda točna je u oko 95% slučajeva (8). Iako je u mnogim zemljama svijeta navedeni probir rutinski, u Hrvatskoj se ne radi (14). Bolest se uglavnom dijagnosticira u ranoj

životnoj dobi karakterističnom kliničkom slikom kao što je pothranjenost, mekonijski ileus, zaostajanje u rastu i razvoju. Zlatni standard dijagnostike je mjerenje koncentracije klorida u znoju pilokarpinskim testom, a kao potvrda dijagnoze koristi se genska analiza DNA tj. određuju se mutacije CFTR gena na oba alela (7,15).

#### **1.4. Promjene na plućima**

Promjene na plućima su najčešći uzrok poboljšavanja u bolesnika sa cističnom fibrozom. Stoga, adekvatna skrb bolesnika podrazumijeva kontinuirano praćenje plućne funkcije kao i kolonizacije dišnih puteva redovitim uzimanjem iskašljaja na mikrobiološku analizu. Od testova plućne funkcije za praćenje CF bolesnika najčešće se koristimo spirometrijom, posebice praćenjem vrijednosti FEV1 (od engl. *forced expiratory volume in first second*) koji daje najviše podataka o stupnju opstrukcije. Izrazito je važno pratiti i vrijednosti FVC (od engl. *forced vital capacity*), PEF (od engl. *peak expiratory flow*) te FEF 25-75 (od engl. *forced mid-expiratory flow 25-75%*) koji reprezentativno predočuju stanje malih dišnih puteva (16). Zaključno, praćenje promjena na plućima je važno za monitoriranje progresije bolesti te odgovora na terapijsko liječenje(17).

#### **1.5. Nutritivni status**

Osim plućnih, izuzetno su važne gastrointestinalne manifestacije. Prvenstveno insuficijencija gušterače dovodeći do malnutricije i maldigestije te u konačnici pothranjenosti bolesnika, odnosno lošijeg nutritivnog statusa. Mnogobrojne studije su pokazale da je nutritivni status snažan indikator morbiditeta i mortaliteta kod oboljelih od CF (18). Također, zbog progresije pogoršanja plućne funkcije, mehanizam disanja zahtijeva veće kalorijske potrebe čime se dokazuje izravna korelacija plućnog i nutritivnog statusa (19). Zbog svega toga iznimno je važno pratiti nutritivni status pacijenata prilikom svake posjete liječniku (7,20). Određuje se rutinski pomoću indeksa tjelesne mase (ITM). ITM se računa tako što se podijeli tjelesna težina u kilogramima sa kvadratom tjelesne visine u metrima. Pacijenti se onda dijele u skupine, teško pothranjeni ukoliko je ITM ispod 16.5 kg/m<sup>2</sup>, pothranjeni ispod 18.5

kg/m<sup>2</sup>, uredne vrijednosti ako su u intervalu od 18.5 do 24.9 kg/m<sup>2</sup>, prekomjerna tjelesna težina od 25 do 29.9 kg/m<sup>2</sup> te pretili ako je ITM veći od 30 kg/m<sup>2</sup>. Za praćenje CF bolesnika ciljna vrijednost ITM-a za ženski spol je 22 kg/m<sup>2</sup>, dok za muški spol je 23 kg/m<sup>2</sup>(21).

Međutim, ITM je limitiran u procjeni nutritivnog statusa ne dajući analizu sastava tijela. Za to je zadužena metoda bioelektrične impedancije. BIA (od engl. *bio-electrical impedance*) je pretraga kojom se mjeri postotak vode u organizmu, nemasna tjelesna masa (FFM, od engl. *fat free mass*) koja uključuje mišićnu masu i kosti, ukupne masti i visceralne masti (FM, od engl. *fat mass*) te težinu mišića, masti i kostiju. Što je veća vrijednost FFM, veća je snaga respiratornih mišića te posljedično bolja plućna funkcija. FM govori o zalihama energije, stoga adipozniji bolesnici imaju, također, bolju plućnu funkciju. Dodatnu vrijednost koju otkriva BIA je fazni kut (PhA, od engl. *phase angle*). Važan je indikator opterećenošću bolesti pokazujući omjer ekstracelularne i intracelularne vode, mase tjelesnih stanica i integriteta membrane(22). PhA pozitivno korelira s ITM te njegova manja vrijednost ukazuje na lošiju prognozu(23). Zaključno, metoda bioelektrične impedancije je brza, lako izvediva pretraga za procjenu nutritivnog statusa bolesnika s CF.

## **1.6. Liječenje – CFTR modulatori kao nova era liječenja CF**

Sve donedavno, liječenje je bilo isključivo simptomatsko, ublažujući simptome postojeće bolesti. Simptomatska terapija je, uglavnom, bazirana na suzbijanju respiratornih i gastrointestinalnih simptoma uz nutritivnu potporu. Respiratorno liječenje se fokusira na čišćenju dišnih putova, liječenju i prevenciji infekcija, upale te u završnim stadijima bolesti, na transplantaciji pluća. Mukolitička terapija se koristi za čišćenje dišnih putova. Mehanizam djelovanja je smanjenje viskoznosti plućnog sekreta, čime se olakšava iskašljavanje dovodeći do poboljšanja plućne funkcije te smanjujući broj egzacerbacija. U Hrvatskoj se koristi dornaza alfa i hipertonična otopina natrijeva klorida (NaCl), a u svijetu je još dostupan i inhalacijski manitol. Nadalje, ključan čimbenik su i fizikalne tehnike održavanja čistoće dišnog puta, kao što su aktivni ciklus disanja, jednostavna perkusija, posturalna drenaža ili pak

visokofrekventna oscilirajuća drenaža dišnog puta. Budući da je jedan od najvećih problema u CF kronična kolonizacija, ključno ju je držati pod kontrolom primjenom inhalacijskih antibiotika. U Hrvatskoj su dostupni inhalacijski tobramicin i kolistin u obliku otopine za inhalaciju putem nebulizatora ili u obliku suhog praha putem DPI (od engl. *dry powder inhaler*), a u svijetu još i inhalacijski levofloksacin i aztreonam. Velik broj bolesnika uzima i azitromicin, ali ne zbog svog antimikrobnog učinka, već kao imunomodulatorni lijek. Gastrointestinalno liječenje se temelji na 3 principa: nadomjesna terapija enzimima gušterače, vitaminska suplementacija vitaminima topivim u mastima (vitamini A, D, E i K) te enteralna prehrana. Izuzetno je važna i hiperkalorijska dijeta koja podrazumijeva balansiranu dijetu koja je za minimalno 20% uvećana u odnosu na prehranu zdravog čovjeka. Iz svega navedenog valja zaključiti, kako je liječenje zaista mukotrпно i kompleksno te je potreban cjelodnevni angažman oboljelog (12).

Najučinkovitija terapijska opcija u liječenju CF svakako bi bila genska terapija koja se, sve do danas, unatoč brojnim istraživanjima, nije pokazala djelotvornom. Međutim, u posljednjih dvadeset godina uloženo je mnogo truda u razvoj skupine lijekova pod zajedničkim nazivom CFTR modulatori. CFTR modulatori djeluju na intracelularna zbivanja tako da pojačavaju ili korigiraju sintezu mutiranog CFTR proteina(7). Ivakaftor, djelujući kao potencijator, stabilizira otvorenu konfiguraciju ionskog kanala, poboljšava otvaranje kanala neovisno o ATP-u i stabilizira predhidrolitička stanja čime povećava funkciju CFTR proteina. Lumakftor, tezakaftor i eleksakaftor djeluju kao korektori, odnosno ispravljaju ko-translacijsko savijanje transmembranske domene TMD (od engl. *transmembrane domain*) te stabiliziraju najranija zbivanja tijekom CFTR sinteze(24). Dokazano je da su postojeći lijekovi učinkovitiji ukoliko se primjenjuju u kombinaciji, međutim, djeluju samo na određeni tip mutacije i kao takvi nisu opcija za sve oboljele (25). Ivakaftor je prvi odobreni lijek koji se primjenjuje od 2012. za pacijente s mutacijom G551D i 9 drugih rijetkih mutacija. Nedugo nakon toga pridodaje mu se lumakaftor kao prva dvojna terapija za homozigote s mutacijom F508del. Druga dvojna terapija uvedena je 2018. kada je ivakaftoru dodan tezakaftor za liječenje homozigota s mutacijom F508del ili s mutacijama s rezidualnom funkcijom. Konačno je 2019. od strane FDA (od engl. The Food and Drug

Administration) te 2020. od strane EMA (od engl. The European Medicines Agency) odobrena trojna terapija za liječenje CF – eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor (ETI). Od 15. listopada 2021. primjena ETI odobrena je u Hrvatskoj za liječenje oboljelih od CF koji su stariji od 12 godina te su homozigoti za F508del ili heterozigoti za F508del s mutacijom minimalne funkcije. Od veljače 2023. indikacija je proširena na sve oboljele starije od 6 godina koji imaju barem jednu F508del mutaciju (7). Registracijske kliničke studije jasno su pokazale učinkovitost primjene trojne terapije (26,27). Istraživanje rađeno na homozigotnoj populaciji starijoj od 12 godina pokazalo je da primjena trojne terapije ETI dovodi do porasta FEV1 za 10% u odnosu na dvojni TI terapiju (TI - tezakaftor/ivakaftor), uz redukciju broja plućnih egzacerbacija, bolju kvalitetu života te niže vrijednosti klorida u znoju (25). Iste godine objavljena je druga studija provedena na heterozigotnoj populaciji starijoj od 12 godina koja je pokazala porast FEV1 za 14,3%, statistički značajan pad u broju plućnih egzacerbacija, uz bolji nutritivni status, bolju kvalitetu života te pad vrijednosti klorida u znoju. Obje studije zabilježile su pojavu blagih nuspojava, kao što su pojačan kašalj i iskašljavanje, glavobolja te tranzitorni porast jetrenih enzima (26). Iako je standardno simptomatsko liječenje i dalje potrebno, svakako valja istaknuti kako je primjena CFTR modulatora donijela revolucionaran preokret te zaista zaslužuje epitet „nove ere“ u liječenju oboljelih.

## **2. HIPOTEZA**

Trojna terapija CFTR modulatorima kombinacijom eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor dovodi do poboljšanja plućne funkcije i nutritivnog statusa procijenjenog mjerenjem sastava tijela bioelektričnom impedancijom kod odraslih bolesnika sa cističnom fibrozom i barem jednom F508del mutacijom.

### 3. OPĆI I SPECIFIČNI CILJEVI RADA

#### 3.1. Opći cilj

Opći cilj ovog rada je procjena učinkovitosti liječenja adultnih pacijenata s cističnom fibrozom trojnom terapijom CFTR modulatorima ETI nakon minimalno 6 mjeseci korištenja terapije.

#### 3.2. Specifični ciljevi

1. Analiza osnovnih demografskih podataka i genotipa bolesti adultnih pacijenata s CF u RH.
2. Procjena utjecaja trojne terapije ETI na:
  - 2.1. Pokazatelje plućne funkcije (FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, PEF, FEF<sub>2575</sub>).
  - 2.2. Kroničnu kolonizaciju pluća bakterijama *P.aeruginosa*, *S.aureus* i *S. maltophilia*
  - 2.3. Egzacerbacije plućnih manifestacija CF, učestalost bolničkog liječenja i potrebe za primjenom antibiotika
  - 2.4. ITM pacijenta
  - 2.5. Sastav tijela procijenjen bioimpedancijskom analizom – postotak masti, indeks masnoće, FFM, FFMI, SMM, SMMI, postotak tjelesne vode i PhA.
3. Stratifikacija pacijenata s obzirom na stupanj opstrukcije na skupinu s FEV<sub>1</sub><40% te skupinu s FEV<sub>1</sub>≥40% te usporedba učinkovitosti ETI na plućnu funkciju i vrijednosti BIA po skupinama.
4. Praćenje mogućih nuspojava trojne terapije ETI.



## 4. MATERIJALI I METODE

### 4.1. Materijali

Iz Bolničkog informacijskog sustava (BIS) prikupljeni su osnovni demografski podatci (dob, spol), antropometrijski podatci (tjelesna visina, tjelesna težina, ITM) i genotip bolesti. Za procjenu plućne funkcije su korišteni podatci dobiveni spirometrijom (FEV1, FVC, FEV1/FVC, PEF, FEF25-75), dok su za procjenu nutritivnog statusa korišteni podatci dobiveni BIA-om (postotak masti, FFM, FFMI (od engl. *fat free mass indeks*), SMM (od engl. *skeletal muscle mass*), SMMI (od engl. *skeletal muscle mass index*), visceralna masnoća, tjelesna voda, PhA). Prikupljeni su i podatci o kolonizaciji bakterijama (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia*) te vrijednosti klorida u znoju. Nadalje, zabilježeno je korištenje terapije (lijek dornaza alfa, hipertonična otopina NaCl, inhalacijski antibiotici, pripravci enzima gušterače, enteralni pripravci, drenaža prsnog koša), broj plućnih egzacerbacija, broj hospitalizacija i potreba za korištenjem peroralnih ili parenteralnih antibiotika. Svi navedeni podatci prikupljali su se prije početka terapije trojnom terapijom ETI te minimalno 6 mjeseci nakon započete terapije. Također su se prikupili podatci o najčešćim nuspojavama po uvođenju terapije (kašalj, glavobolja, osip, akne, DIOS (od engl. *distal intestinal obstruction syndrome*), povišeni jetreni enzimi, psihičke nuspojave).

### 4.2. Metode

U RH svi odrasli bolesnici od CF se liječe u Centru za cističnu fibrozu djece i odraslih, Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Adultni centar se nalazi u sklopu Klinike za plućne bolesti Jordanovac. U istraživanje su uključeni svi odrasli pacijenti Centra (stariji od 18 g.) u periodu od 10/2021.g. do 10/2022.g. koji su imali indikaciju za terapiju CFTR modulatorima (barem jedna F508del mutacija), koji su pristali na navedenu terapiju te minimalno 6 mjeseci ju i koristili – njih ukupno 44. Prikupljeni su

osnovni demografski, antropometrijski i klinički podatci (spirometrija i bioelektrična impedancijska analiza) prije i nakon minimalno 6 mjeseci terapije CFTR modulatorima eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor.

Mjerenje sastava tijela izvršeno je putem TANITA MC-780MA P s 8 kontaktnih elektroda za noge i ruke prema uputama proizvođača i prema preporuci Kyle i sur (21). Mjerenja su obavljena 10 minuta nakon postavljanja pacijenta u ortostatski položaj kako bi se pogreške zbog akutnih promjena u distribuciji tjelesnih tekućina svele na minimum. Tjelesna visina je izmjerena antropometrijski, a ITM izračunat kao  $TT/TV^2$ . Procijenjene su vrijednosti FFM i SMM, a iz njih izračunate FFMI i SMMI. Fazni kut (PhA) je izračunat softverskom opremom.

Spirometrija je napravljena prema standardima ATS (od engl. *American Thoracic Society*) i ERS (od engl. *European Respiratory Society*) (20,21).

Odgovarajućim metodama statističke analize analizirali smo prikupljene podatke i potom interpretirali rezultate istraživanja. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva KBC-a Zagreb.

### **4.3. Statistička analiza**

Podatci su prikazani tablično i grafički. U statističkoj analizi korišteni su neparametrijski statistički testovi. Razlike između kategorijskih varijabli ispitivane su  $\chi^2$  testom, a za usporedbu kvantitativnih varijabli korišten je Mann-Whitney U test. Učinjena je multivarijantna logistička regresija predikcije za skupinu pacijenata koja ima više od jedne egzacerbacije u godini dana, a kao prediktori su korištene one varijable koje su u prethodno navedenim analizama bile značajne. U statističkoj analizi korištena je programska podrška IBM SPSS Statistics, verzija 25.0 ([www.spss.com](http://www.spss.com)) Sve P vrijednosti manje od 0,05 smatrane su statistički značajnima.

## 5. REZULTATI

### 5.1. Demografski podatci

U istraživanju su sudjelovala 44 odrasla pacijenta oboljela od cistične fibroze koja se liječe u Centru za cističnu fibrozu djece i odraslih u KBC-u Zagreb u periodu od 10.mj. 2021. do 10.mj. 2022. i imaju barem jednu F508del mutaciju te su pristali na navedenu terapiju. Od ukupno 44 ispitanika, njih 24 (24/44, 55%) su žene, a njih 20 (20/44, 45%) su muškarci. Raspon godina bio je 18-38 g., a srednja dob ispitanika je bila 25,70 godina. Medijan dobi je 24,5 godina. Demografski podatci prikazani su u Tablici 1.

**Tablica 1. Demografski podatci ispitanika**

M - srednja vrijednost

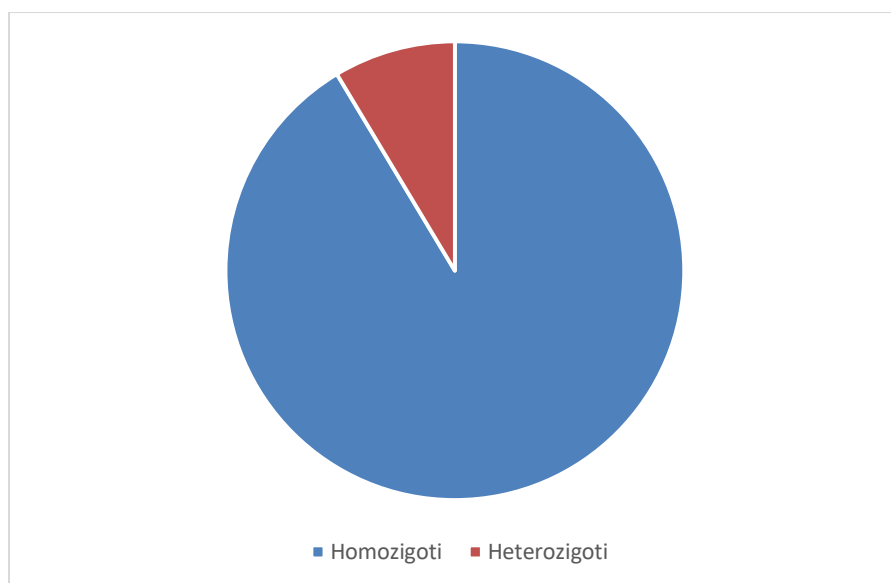
<b>Ukupan broj ispitanika</b>	44
<b>Žene</b>	24 (24/44, 55%)
<b>Muškarci</b>	20 (20/44, 45%)
<b>Dob (godine) srednja vrijednost i raspon</b>	M=25,70 ± 5,25 (18-38)

### 5.2. Genotip bolesti

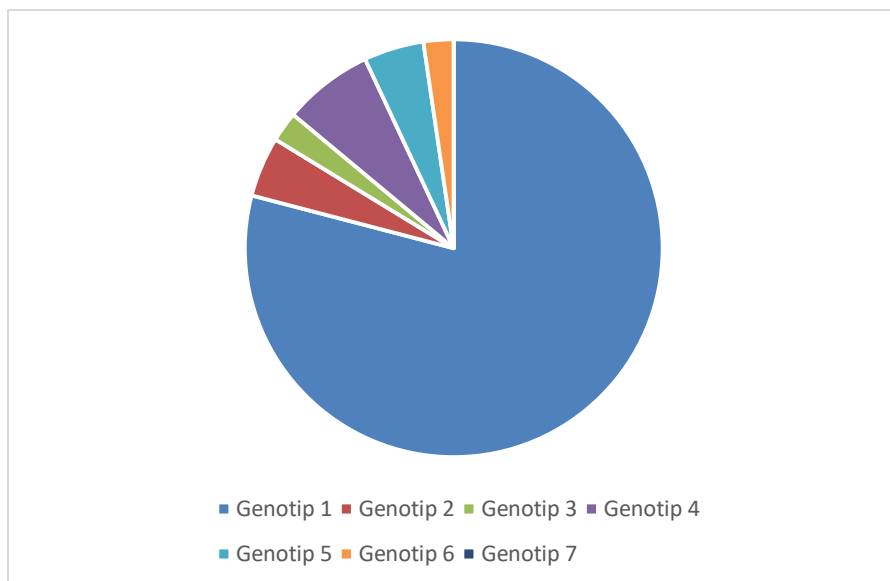
S obzirom na prisutne mutacije, u ispitanika je postojalo 7 različitih genotipova. Od ukupno 44 ispitanika njih 34 (34/44, 77%) su bili homozigoti za F508del. Preostalih 10 ispitanika (10/44, 13%) su bili heterozigoti te su uz jednu F508del mutaciju imali neke od mutacija minimalne funkcije (vidi Tablicu 3). Prikaz rezultata testiranja genotipa bolesti se nalazi u Tablici 2. i Slici 1. i 2.

**Tablica 2. Prikaz genotipa bolesti**

<b>Vrsta mutacije</b>	<b>Broj ispitanika s mutacijom</b>
F508del/F508del	34
F508del/1898+1G>A	2
F508del/G21+1G>T	1
F508del/G542X;9T	3
F508del/Glu585	2
F508del/N1303K	1
F508del/Y1092X	1



**Slika 1. Tortni dijagram prikaza genotipa bolesti**



**Slika 2.** Tortni dijagram prikaza učestalosti genotipova bolesti

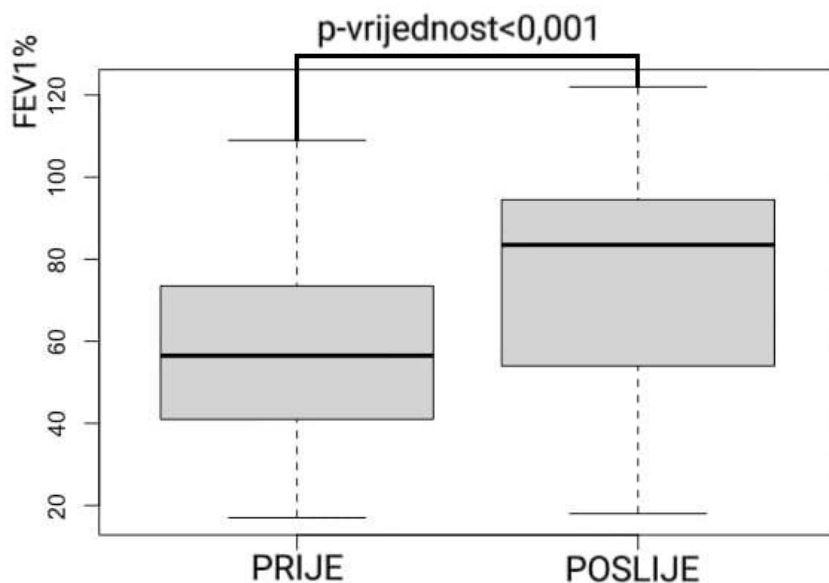
### 5.3. Plućna funkcija

Analizirana je plućna funkcija pretragom spirometrije. Pretraga je rađena prije početka terapije i nakon minimalno 6 mjeseci korištenja terapije ETI. Vidljiv je značajan porast svih relevantnih spirometrijskih parametara nakon uzimanja terapije. Vrijednost FVC(L) porasla je za 23,38% (FVC% za 25,29%), a FEV1(L) za 32,14% (FEV1% za 33,78%), što je vidljivo na slici 3. Omjer FEV1/FVC porastao je za 6,2%. Vrijednost PEF(L/s) porasla je za 34,55% (PEF% za 33,81%), a FEF2575(L/s) za 56,96% (FEF2575% za 57,44%). Svi rezultati se smatraju statistički značajnim ( $p < 0,05$ ). Detaljne vrijednosti analize plućne funkcije prikazane su u Tablici 3. Grafički prikaz FEV1% prije i poslije terapije ETI prikazan je na Slici 3.

### Tablica 3. Prikaz plućne funkcije

Prikaz vrijednosti spirometrije prije početka i poslije minimalno 6 mjeseci terapije ETI. ETI- eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor, FVC – forsirani vitalni kapacitet; FEV1 – forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi; PEF – vršni ekspiratorni protok; FEF2575 – maksimalni srednji ekspiratorni protok; M= aritmetička sredina.  $p < 0,05$  - rezultat se smatra statistički značajnim

	<b>PRIJE (M)</b>	<b>POSLIJE(M)</b>	<b>p-vrijednost</b>
<b>FVC (L)</b>	3,28 ± 1,18	4,05 ± 1,26	0,000000
<b>FVC (%)</b>	73,23 ± 20,96	91,75 ± 21,52	0,000000
<b>FEV1 (L)</b>	2,21 ± 0,92	2,92 ± 1,20	0,000000
<b>FEV1(%)</b>	57,86 ± 21,26	77,41 ± 26,94	0,000854
<b>FEV1/FVC</b>	0,66 ± 0,09	0,70 ± 0,13	0,000000
<b>PEF (L/s)</b>	5,76 ± 1,96	7,75 ± 2,38	0,000000
<b>PEF(%)</b>	68,84 ± 20,51	92,11 ± 22,50	0,000000
<b>FEF2575 (L/s)</b>	1,56 ± 0,95	2,45 ± 1,57	0,000000
<b>FEF2575(%)</b>	34,50 ± 18,95	54,32 ± 33,90	0,000000



**Slika 3.** Grafički prikaz FEV1% prije i poslije minimalno šestomjesečne terapije eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor. FEV1 – forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi

### 5.3.1. Plućna funkcija – podjela po skupinama

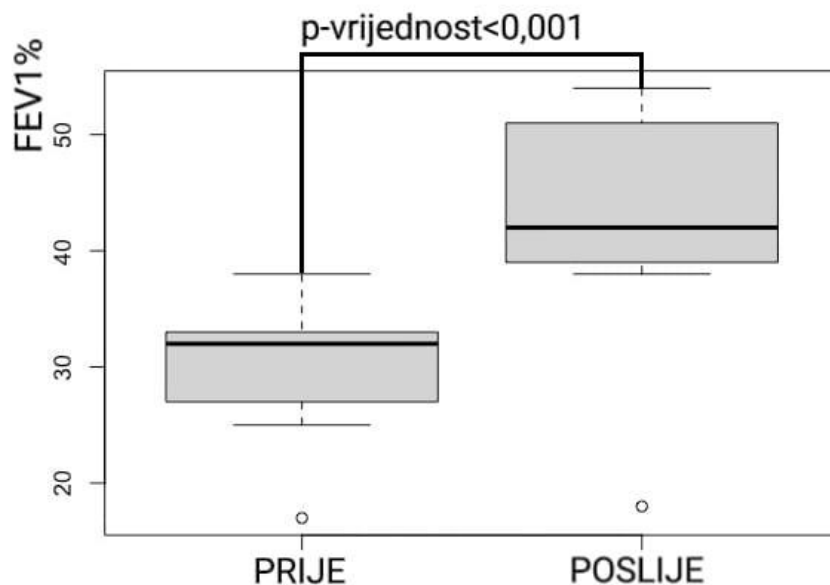
Ispitanike smo zatim prema stupnju opstrukcije podijelili u dvije skupine - skupina 1, s teškim stupnjem opstrukcije, koji su imali vrijednost  $FEV1 < 40\%$  prije uvođenja trojne terapije te skupina 2 čija je vrijednost bila  $FEV1 \geq 40\%$ . Postotno povećanje FEV1% nakon minimalno 6 mjeseci terapije ETI i kod pacijenata u skupini 1 i skupini 2 je jednako te iznosi 34% što je grafički prikazano na slici 4. i 5. Postotna promjena FVC, FVC%, PEF i PEF% je znatno veća u ispitanika u skupini 1, dakle kod bolesnika s težim stupnjem opstrukcije. Nasuprot tome, vrijednosti FEF25-75 i FEF2575% su više porasle u ispitanika u skupini 2. Svi rezultati su statistički značajni ( $p < 0,05$ ), osim FEV1/FVC, FEF 2575 i FEF 2575% u skupini 1 gdje je  $p > 0,05$ . Detaljne vrijednosti analize postotnih promjena prikazane su u Tablici 4. Na Slici 4. i 5. prikazane su postotne promjene FEV1% prije i poslije terapije ETI po skupinama pacijenata  $FEV1 < 40\%$  i  $FEV1 \geq 40\%$ .

**Tablica 4. Prikaz postotnih promjena spirometrije prema skupinama**

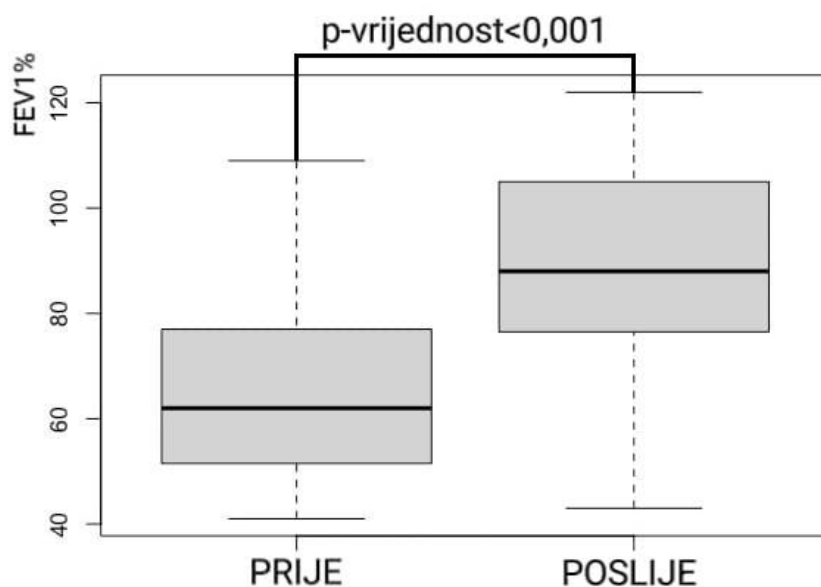
Prikaz postotnih promjena spirometrije prije početka i poslije minimalno 6 mjeseci terapije ETI, podijeljene u skupine pacijenata s  $FEV1 < 40\%$  te  $FEV1 \geq 40\%$ . ETI- eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor, FVC – forsirani vitalni kapacitet; FEV1 – forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi; PEF – vršni ekspiratorni protok; FEF2575 – maksimalni srednji ekspiratorni protok; M= aritmetička sredina.  $p < 0,05$  – rezultat se smatra statistički značajnim

	<b>M, FEV1&lt;40%</b>	<b>p-vrijednost</b>	<b>M, FEV1 ≥40%</b>	<b>p-vrijednost</b>
<b>FVC(L)</b>	31,56	0,003906	22,20	0,000000
<b>FVC (%)</b>	34,87	0,003906	23,89	0,000000
<b>FEV1(L)</b>	31,31	0,007812	32,24	0,000001
<b>FEV1(%)</b>	34,19	0,012772	33,73	0,000001
<b>FEV1/FVC</b>	-0,40	0,952682	7,57	0,000412
<b>PEF(L/s)</b>	51,48	0,003906	31,94	0,000000
<b>PEF (%)</b>	47,69	0,009091	31,63	0,000000
<b>FEF2575(L/s)</b>	25,10	0,128906	59,56	0,000001
<b>FEF2575(%)</b>	24,79	0,153317	60,27	0,000001





**Slika 4.** Grafički prikaz FEV1% prije i poslije minimalno šestomjesečne terapije ETI u skupini pacijenata FEV1<40. ETI- eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor, FEV1 – forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi.



**Slika 5.** Grafički prikaz FEV1% prije i poslije minimalno šestomjesečne terapije ETI u skupini pacijenata FEV1≥40%. ETI- eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor, FEV1 – forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi.

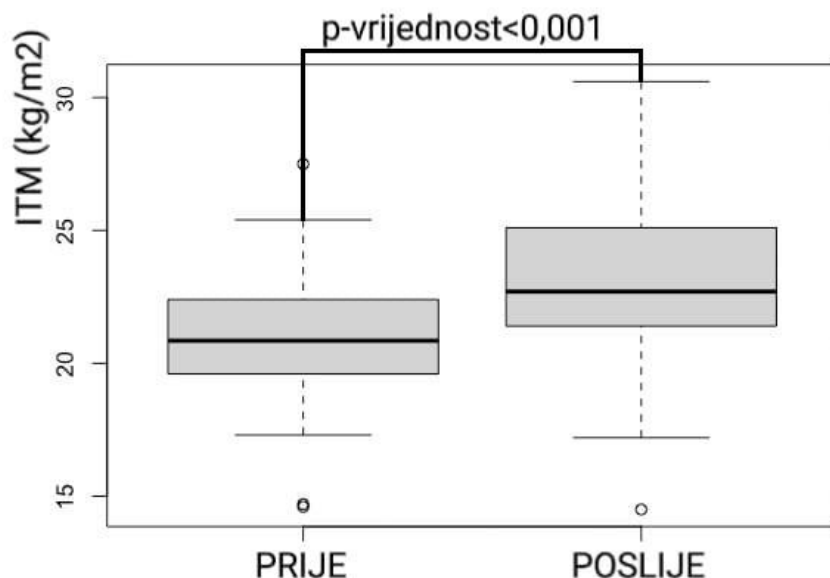
## 5.4. BIA

Za procjenu nutritivnog statusa korištena je bioelektrična impedancijska analiza koja uključuje vrijednosti ITM, postotak masti, FFM, FFMI, SMM, SMMI, postotak tjelesne vode, indeks masnoće i fazni kut prije početka i nakon minimalno 6 mjeseci korištenja terapije eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor. Vidljiv je značajan porast vrijednosti ITM za 13%, postotka masti za 11,8%, FFM za 5,6%, FFMI za 4,8%, SMM za 14%, SMMI za 12,8% i indeksa masnoće za čak 42,8%. S druge strane, postotak tjelesne vode se smanjio za 5,3%, a fazni kut za 2,4%. Svi rezultati se smatraju statistički značajnim ( $p < 0,05$ ). Na Slici 6. prikazan je ITM prije i nakon minimalno 6 mjeseci terapije ETI. Detaljna analiza podataka vidljiva je u Tablici 5.

### Tablica 5. Prikaz rezultata BIA prije i poslije terapije

Prikaz rezultata BIA prije i nakon minimalno 6 mjeseci korištenja terapije ETI. BIA- bioelektrična impedancijska analiza, ETI- eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor, ITM – indeks tjelesne mase; FFM – nemasna tjelesna masa; FFMI – indeks nemasne tjelesne mase; SMM – skeletna mišićna masa; SMMI – indeks skeletne mišićne mase; M= aritmetička sredina.  $p < 0,05$  – rezultat se smatra statistički značajnim

	<b>PRIJE (M)</b>	<b>POSLIJE(M)</b>	<b>p-vrijednost</b>
<b>ITM (kg/m<sup>2</sup>)</b>	20,94 ± 2,62	23,71 ± 6,74	0,000000
<b>mast (%)</b>	18,98 ± 7,48	21,21 ± 7,65	0,001067
<b>FFM (kg)</b>	49,58 ± 9,63	52,36 ± 10,49	0,000000
<b>FFMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	16,88 ± 1,98	17,69 ± 2,18	0,000000
<b>SMM (kg)</b>	29,64 ± 5,87	33,79 ± 9,83	0,000005
<b>SMMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	10,15 ± 1,83	11,45 ± 3,06	0,000027
<b>voda (%)</b>	58,27 ± 7,81	55,19 ± 8,59	0,000343
<b>indeks masnoće</b>	1,84 ± 1,44	2,63 ± 1,80	0,000424
<b>fazni kut (°)</b>	6,41 ± 2,01	6,26 ± 0,91	0,046674



**Slika 6.** Grafički prikaz ITM prije početka i nakon minimalno 6 mjeseci korištenja terapije ETI. ETI- eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor, ITM – indeks tjelesne mase.

#### 5.4.1. BIA – podjela po skupinama

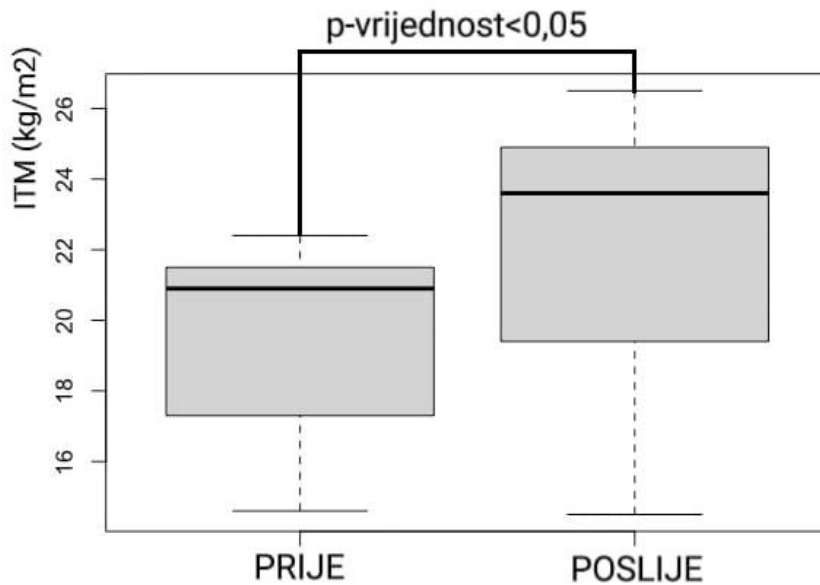
Ispitanike smo zatim opet prema stupnju opstrukcije podijelili u dvije skupine – skupina 1, s teškim stupnjem opstrukcije, koji su imali vrijednost  $FEV1 < 40\%$  prije uvođenja terapije i skupina 2 sa  $FEV1 \geq 40\%$ . Postotna promjena ITM, FFM i FFMI približno je jednaka u obe skupine. Međutim, vidljiva je značajna pozitivna postotna promjena vrijednosti SMM i SMMI u skupini 2, dok su u skupini 1 njihove vrijednosti smanjene nakon terapije. Promjena postotka masti i indeksa masnoće veća je u skupini 1 pacijenata. U obe skupine primijećen je pad vrijednosti postotka tjelesne vode i faznog kuta, s tim da je veći pad faznog kuta u skupini 1. Svi rezultati se smatraju statistički značajnim, osim postotne promjene SMM i SMMI u skupini 1 i postotne promjene faznog kuta u obe skupine ( $p > 0,05$ ). Na Slikama 7. i 8. prikazana je postotna promjena ITM nakon minimalno 6 mjeseci terapije u skupini 1 i 2 pacijenata. Detaljna analiza postotne promjene vrijednosti BIA prikazana je u Tablici 6.

**Tablica 6. Prikaz postotnih promjena vrijednosti BIA prema skupinama**

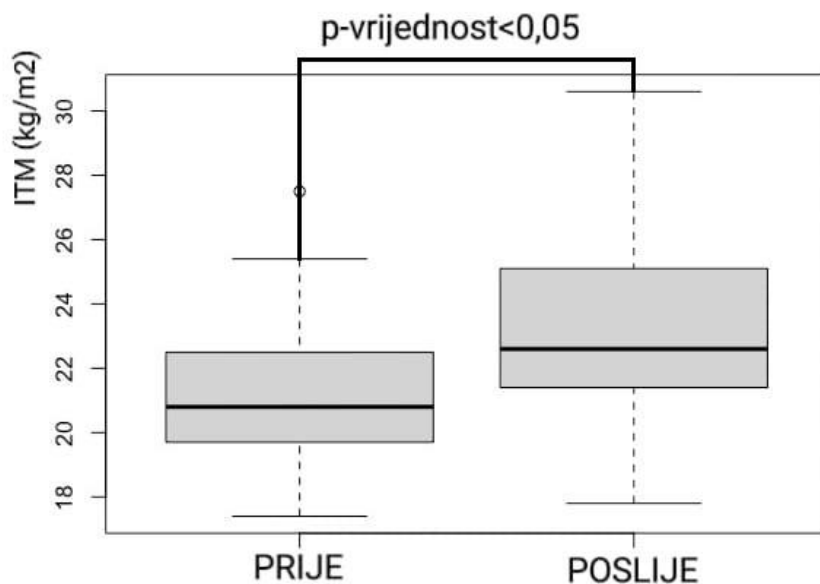
Prikaz postotnih promjena vrijednosti BIA nakon minimalno 6 mjeseci korištenja terapije ETI, podijeljeno u skupine pacijenata  $FEV1 < 40\%$  i  $FEV1 \geq 40\%$ . ITM – indeks tjelesne mase; FFM – nemasna tjelesna masa; FFMI – indeks nemasne tjelesne mase; SMM – skeletna mišićna masa; SMMI – indeks skeletne mišićne mase; M= aritmetička sredina

$p < 0,05$  – rezultat se smatra statistički značajnim

	<b>M, FEV1&lt;40%</b>	<b>p-vrijednost</b>	<b>M, FEV1 ≥40%</b>	<b>p-vrijednost</b>
<b>ITM (kg/m<sup>2</sup>)</b>	0,12	0,007812	0,13	0,000003
<b>mast (%)</b>	0,23	0,011719	0,09	0,022464
<b>FFM(kg)</b>	0,06	0,007812	0,05	0,000002
<b>FFMI(kg/m<sup>2</sup>)</b>	0,05	0,007812	0,05	0,000000
<b>SMM(kg)</b>	-0,02	0,300781	0,18	0,000007
<b>SMMI(kg/m<sup>2</sup>)</b>	-0,04	0,425781	0,17	0,000019
<b>voda(%)</b>	-0,06	0,012538	-0,05	0,009351
<b>indeks masnoće</b>	0,86	0,031033	0,34	0,006576
<b>fazni kut(°)</b>	-0,07	0,373420	-0,01	0,065774



**Slika 7.** Grafički prikaz ITM prije i poslije minimalno šestomjesečne terapije ETI u skupini 1 ispitanika ( $FEV_1 < 40\%$ ). ETI- eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor, ITM – indeks tjelesne mase, FEV<sub>1</sub> – forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi.



**Slika 8.** Grafički prikaz ITM prije i poslije minimalno šestomjesečne terapije ETI u skupini 2 ispitanika ( $FEV_1 \geq 40\%$ ). ETI- eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor, ITM – indeks tjelesne mase, FEV<sub>1</sub> – forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi.

## 5.5. Kronična terapija

Analizirali smo potrebu za korištenjem simptomatske terapije – lijeka dornaza alfa, hipertonične otopine NaCl i inhalacijskih antibiotika u ispitanika prije početka i nakon minimalno 6 mjeseci korištenja terapije ETI. P-vrijednosti su veće od 0,05 te stoga rezultati nisu statistički značajni. Navedeno pokazuje da su pacijenti uredno nastavili s uzimanjem svoje kronične terapije. Detaljne vrijednosti analize prikazane su u Tablici 7.

### Tablica 7. Korištenje kronične terapije

Postotak pacijenata koji koriste kroničnu terapiju za CF prije i nakon minimalno 6 mjeseci terapije ETI.  $p < 0,05$  – rezultat se smatra statistički značajnim. CF- cistična fibroza, ETI- eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor.

	<b>Postotak korištenja prije terapije ETI</b>	<b>Postotak korištenja poslije terapije ETI</b>	<b>p-vrijednost</b>
<b>Dornaza alfa</b>	97,73%	93,18%	0,345779
<b>Hipertonična otopina NaCl</b>	88,64%	75%	0,065787
<b>Inhalacijski antibiotici</b>	52,27%	54,55%	0,836421

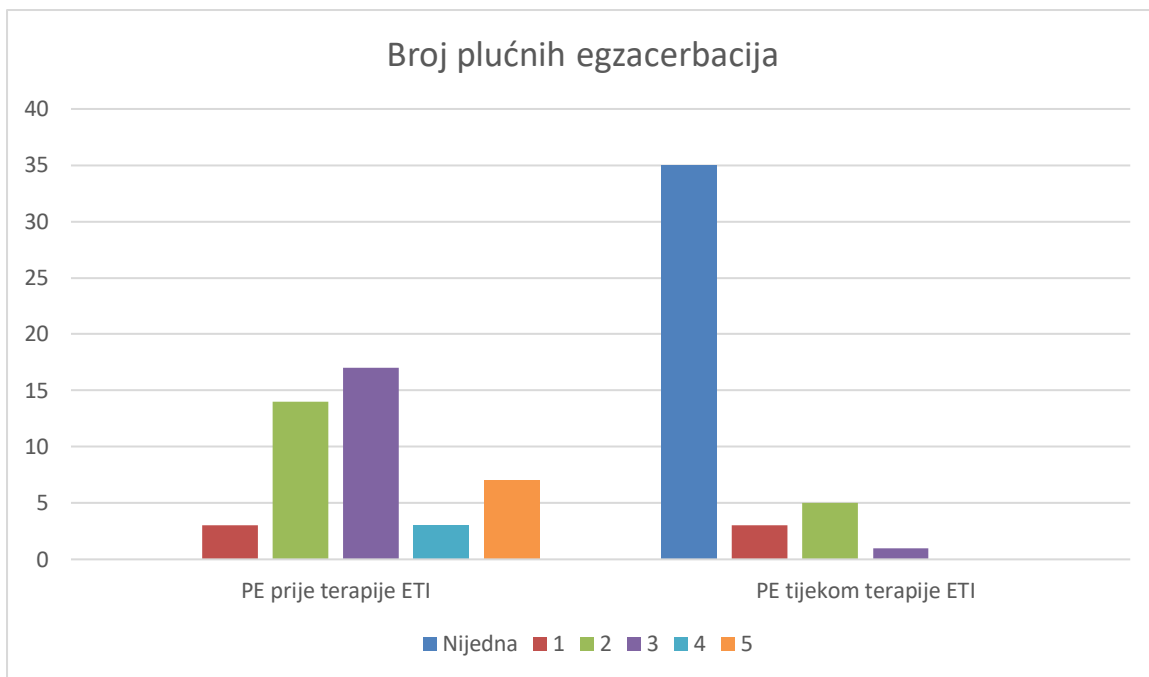
## 5.6. Broj plućnih egzacerbacija, broj hospitalizacija i potreba za antibioticima

Analizirali smo broj plućnih egzacerbacija, broj hospitalizacija i potrebe za antibiotskim liječenjem u svih ispitanika u periodu godine dana prije početka korištenja terapije te u periodu od početka korištenja terapije ETI do minimalno 6 mjeseci nakon toga.

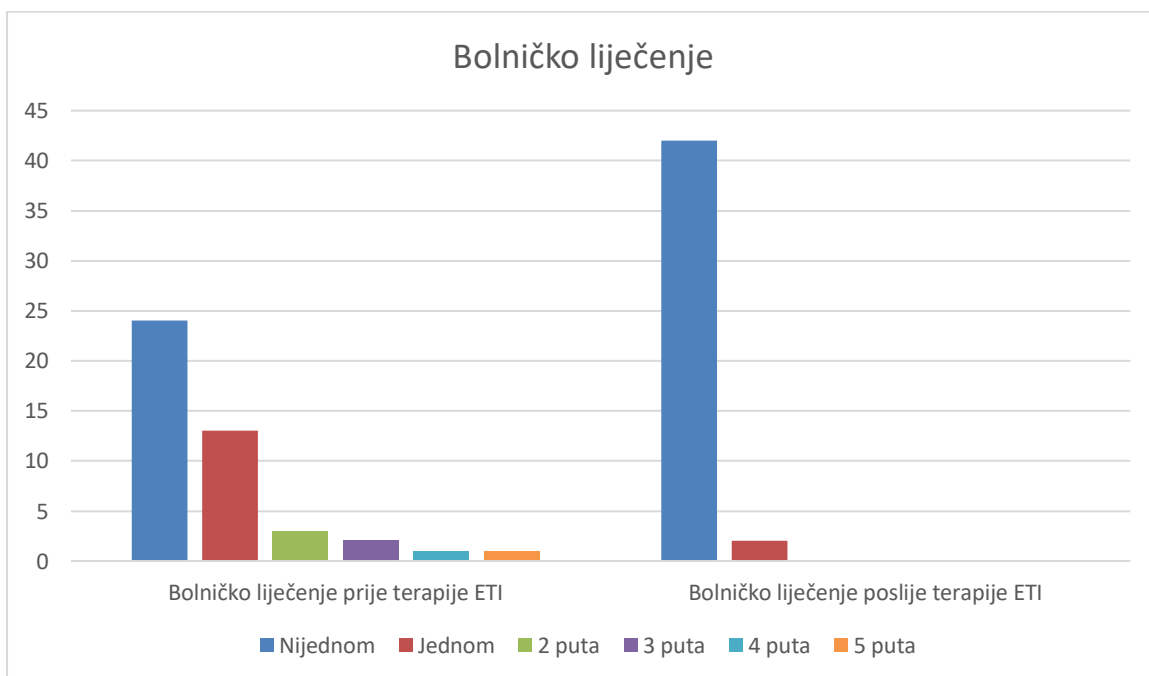
Prije korištenja terapije, od ukupno 44 ispitanika, niti jedan nije bio bez plućnih egzacerbacija. Jednu egzacerbaciju je imalo troje ispitanika, dvije PE (od engl. *pulmonary exacerbation*) njih 14, tri PE njih čak 17, četiri PE njih 3, a pet PE je imalo 7 ispitanika. Što se tiče bolničkog liječenja, 24 ispitanika nije bilo niti jednom na bolničkom liječenju, njih 13 je bilo jedanput, 3 ispitanika se 2 puta bolnički liječilo, 2 ispitanika 3 puta te po jedan ispitanik 4 i 5 puta. Bez antibiotskog liječenja, u periodu prije terapije ETI, bio je samo jedan pacijent. Ostalih 43 su svi bili antibiotski liječeni, od toga njih troje jedanput, dva puta njih 14, tri puta njih čak 17, 5 pacijenata je 5 puta uzimalo antibiotik, a bio je i jedan pacijent koji je čak 8 puta uzimao antibiotik.

S druge strane, od početka korištenja terapije ETI, od ukupno 44 ispitanika, njih 35 nije imalo niti jednu egzacerbaciju, 3 ispitanika su imali jednu, 5 ispitanika je imalo 2, a samo 1 ispitanik imao je 3 egzacerbacije. Nadalje, 42 ispitanika nije imalo potrebu bolničkog liječenja, dok su 2 ispitanika imala 1 hospitalizaciju od početka korištenja terapije. 32 ispitanika tijekom korištenja terapije nije uzimalo niti jedan antibiotik, njih 7 je uzimalo antibiotik jedanput, 4 pacijenta su uzimala antibiotik u dva navrata, a samo 1 je uzimao antibiotik 3 puta tijekom korištenja terapije.

Detaljna analiza podataka prikazana je na Slikama 9., 10. i 11.

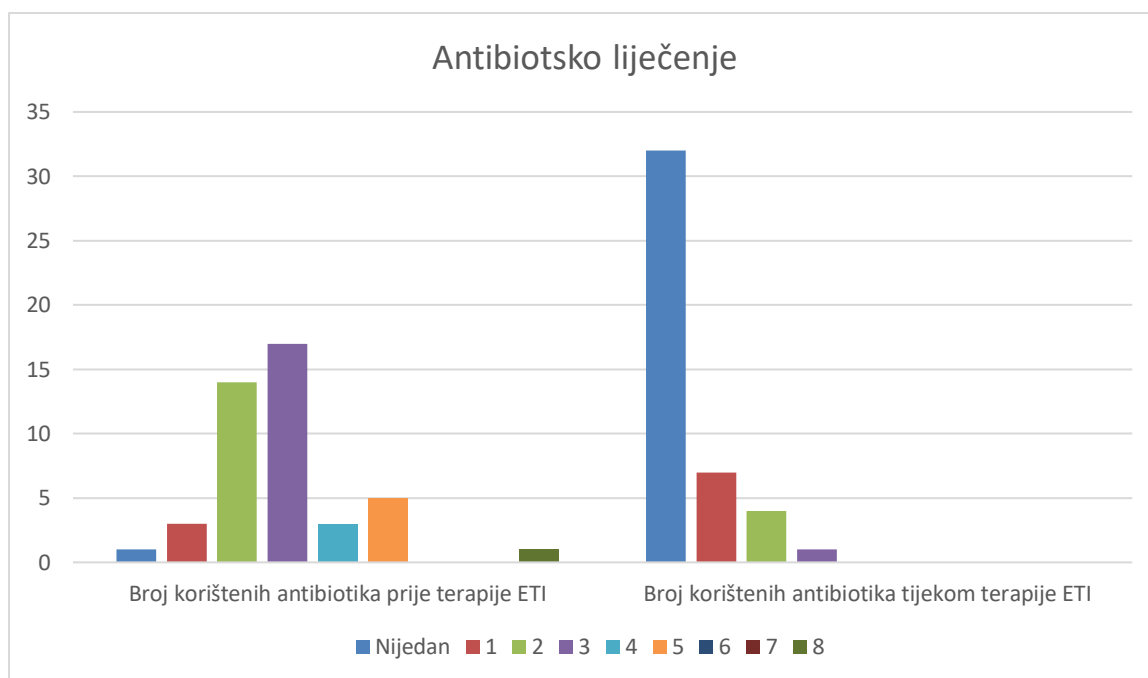


**Slika 9.** Grafički prikaz broja plućnih egzacerbacija prije i tijekom korištenja terapije ETI. ETI- eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor.



**Slika 10.** Grafički prikaz broja hospitalizacija ispitanika prije i tijekom korištenja terapije ETI. ETI- eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor.





**Slika 11.** Grafički prikaz potrebe za antibiotskim liječenjem prije i tijekom korištenja terapije ETI. ETI- eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor.

## 5.7. Kronična kolonizacija u CF

Ispitali smo kolonizaciju pluća bakterijama *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, MRSA (meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus*) i *Stenotrophomonas maltophilia* prije početka i nakon minimalno 6 mjeseci terapije ETI. Kod pacijenata se nakon minimalno 6 mjeseci korištenja terapije prati značajan pad postotka ispitanika koloniziranih svim navedenim bakterijama. Postotak pacijenata koloniziranih sa *P. aeruginosa* se smanjio sa 84% na 27%, *S. aureus* sa 88% na 31% njih, *S. maltophilia* sa 13% na 2%, a postotak ispitanika koloniziranih sa MRSA koji je ranije bio 4% se sveo na 0. Rezultati o kolonizaciji *P. aeruginosa* i *S. aureus* se smatraju statistički značajnim ( $p < 0,05$ ), dok rezultati o kolonizaciji MRSA i *S. maltophilia* nisu statistički značajni ( $p > 0,05$ ). Detaljne vrijednosti analize prikazane su u Tablici 8.

### Tablica 8. Kronična kolonizacija pluća bakterijama prije i poslije terapije ETI

Kronična kolonizacija pluća bakterijama u CF prije i nakon minimalno 6 mjeseci terapije ETI.  $p < 0,05$  – rezultat se smatra statistički značajnim. CF- cistična fibroza, ETI- eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor.

	<b>Postotak koloniziranih prije terapije ETI</b>	<b>Postotak koloniziranih poslije terapije ETI</b>	<b>p-vrijednost</b>
<b>P. aeruginosa</b>	84,09%	27,27%	0,000005
<b>S. aureus</b>	88,64%	31,82%	0,000005
<b>MRSA</b>	4,55%	0,0%	0,345779
<b>S. maltophilia</b>	13,64%	2,27%	0,072601

### 5.8. Nuspojave CFTR modulatora

Od 44 ispitanika njih 11 (11/44, 25%) nije imalo nikakve nuspojave po uvođenju terapije CFTR modulatorima. 33 ispitanika (33/44, 75%) je navelo određene blaže nuspojave na početku uvođenja terapije. Od mogućih nuspojava najčešće su bile kašalj koji je zabilježen u 19 ispitanika (19/44, 43,18%), glavobolja i tranzitorno povišenje jetrenih enzima u 8 ispitanika (8/44, 18,18%) i akne u 7 ispitanika (7/44, 15,91%). Sindrom distalne crijevne opstrukcije (engl. DIOS) zabilježen je u 3 (3/44, 6,82%), a akne u samo 1 ispitanika (1/44, 2,27%). U 3 ispitanika (3/44, 6,82%) bile su prisutne psihičke smetnje, kao što su anksioznost, promjene raspoloženja i poremećaji apetita. Od ostalih rjeđih nuspojava navedene su umor, vrtoglavica, febrilitet, pojačana sekrecija iz nosa, bolovi u trbuhu, proljevasta ili tvrda stolica, pojačano znojenje te smetnje koncentracije.

## 6. RASPRAVA

Cistična fibroza jest rijetka bolest progresivnog tijeka te ujedno i najčešća nasljedna bolest sa smrtnim ishodom. Sve donedavno bolesnici su liječeni isključivo simptomatskom terapijom, bez adekvatnog učinka na sam uzrok bolesti. Učinkovita trojna terapija CFTR modulatorima donijela je revolucionaran preokret u načinu liječenja oboljelih od CF koji imaju barem jednu mutaciju F508del. Ovaj podatak od vitalne je važnosti za Hrvatsku s obzirom da većina oboljelih od CF u našoj zemlji ima navedenu mutaciju (81,3%). U našem istraživanju, po prvi puta u Hrvatskoj, dali smo cjeloviti prikaz učinkovitosti ETI kod odraslih bolesnika s CF. Prezentirani su rezultati za 44 od ukupno 56 adultnih pacijenata u RH. Istraživanje je pokazalo da primjena trojne terapije ETI kod adultnih pacijenata oboljelih od CF znatno poboljšava plućnu funkciju, nutritivni status te neupitno unaprjeđuje kvalitetu života.

U praćenju bolesnika sa CF od ključne je važnosti spirometrija kao pokazatelj progresije plućnih manifestacija. Naše istraživanje bolesnika starijih od 18 godina, pokazalo je da se nakon minimalno 6 mjeseci trojne terapije ETI, FEV1 postotno poveća za 33,78% (57,86% prije, 77,41% poslije). Medijalna vrijednost FEV1 od 77,41% ulijeva nadu o potencijalno urednim vrijednostima spirometrija velike većine naših bolesnika u budućnosti. Rezultati našeg istraživanja upućuju na još bolju učinkovitost ETI u svakodnevnom životu u odnosu na registracijske studije (26,27). Razlog tome je najvjerojatnije to što smo mi u naše istraživanje uključili isključivo odrasle bolesnike i to neovisno o vrijednosti FEV1, dočim su u navedene kliničke studije uključeni oboljeli stariji od 12 godina uz uvjet da imaju FEV $>$ 40%. Slične studije koje su analizirale promjenu spirometrijskih parametara isključivo kod odraslih bolesnika s CF nisu objavljene. S obzirom na težinu i progresivan tijek bolesti, do sada u praćenju bolesnika s CF nisu se pratile vrijednosti PEF i FEF<sub>25-75</sub>, čije snižene vrijednosti upućuju na opstrukciju na nivou malih dišnih puteva. Naši rezultati koji pokazuju statistički značajno povećanje navedenih parametara sugeriraju da primjena ETI dovodi do značajnog poboljšanja i na nivou malih dišnih puteva.

Bolesnici sa lošijom plućnom funkcijom ( $FEV1 < 40\%$ ) imaju, nažalost, lošiju prognozu, učestalije egzacerbacije te su često isključeni iz znanstvenih istraživanja pa imamo ograničene podatke o učinkovitosti trojne terapije u svijetu na spomenutu skupinu. Francuska klinička studija koja je ispitivala učinak trojne terapije kod bolesnika s CF koji su na listi za transplantaciju pluća pokazala je kako primjena trojne terapije ETI nakon godinu dana dovodi do porasta FEV1 za 13,4% (27). Naše istraživanje pokazalo je da i kod bolesnika sa značajnom plućnom opstrukcijom ( $FEV1 < 40\%$ ), vrijednosti spirometrije znatno rastu nakon primjene ETI (porast FEV1 za čak 31%). Ipak, iscrpno pretražujući dostupnu literaturu, pronašli smo istraživanje Stylemans i sur. u kojemu je korištena ista podjela bolesnika te je pokazalo porast FEV1 kod pacijenata s lošijom plućnom funkcijom za 12% (28). A, kada smo uspoređivali naše pacijente s lošijom funkcijom s onima sa povoljnijom ( $FEV1 \geq 40\%$ ), pokazalo se zanimljivo, da su bolesnici koji imaju bolju plućnu funkciju značajnije smanjili opstrukciju na nivou malih dišnih puteva (porast FEF<sub>25-75</sub> za 60,27%), a bolesnici sa nepovoljnijom plućnom funkcijom su uz porast PEF-a za 51,48%, povišili i FVC za 31,56% što upućuje na učinkovitost ETI kod svih bolesnika neovisno o stupnju opstrukcije.

U skrbi oboljelih od CF, uz plućnu funkciju, izuzetno je važan nutritivni status bolesnika. Sve donedavno, pojam pothranjenosti je bio jedan od ključnih problema u zbrinjavanju bolesnika, međutim, primjena CFTR modulatora značajno je utjecala i na nutritivni status bolesnika. Već je registracijska studija Middleton i sur. pokazala da primjena ETI dovodi između ostalog i do poboljšanja nutritivnog statusa uz značajno poboljšanje vrijednosti ITM (26). Nedavno objavljena američka studija iz stvarnog života (real life study) pokazala je da nakon godinu dana primjene ETI dolazi do prosječnog povećanja ITM-a za 1,6 kg/m<sup>2</sup> (29). Naše istraživanje pokazalo je kako se ITM postotno povišio za 13% pa medijalna vrijednost iznosi 23,71kg/m<sup>2</sup>. Ove brojke sugeriraju da ćemo najvjerojatnije u budućnosti imati nove izazove u zbrinjavanju oboljelih od CF sa pojavom sve većeg broja pretilih bolesnika te da bi dosadašnja nutricionistička procjena obveznog kalorijskog suficita u odnosu na normalnu populaciju mogla postati dio prošlosti te se okrenuti ka prevenciji pretilosti oboljelog.

Nadalje, važno je istaknuti kako smo u našem istraživanju trenutno jedini, uspoređujući s dostupnom znanstvenom literaturom, detaljno analizirali kompletan sastav tijela pretragom BIA-e poslije minimalno šestomjesečne terapije ETI kod adultnih bolesnika. Do sada je objavljen svega jedan rad Granados i sur. koji su na maloj kohorti od svega 8 bolesnika s CF, starijih od 6 godina, mjerili sastav tijela i pokazali porast u tjelesnoj težini i masnom tkivu, ali bez promjene u ITM i mišićnoj masi (SMM) (30). Rezultati našeg istraživanja snažno govore u prilog učinkovitosti terapije CFTR modulatorima budući da je u svih naših pacijenata došlo do značajnog porasta, ne samo postotka masti (11,8%) i indeksa masnoće (42,8%), već i mišićne mase (SMM za 14%). Time se izravno smanjuje potreba svakodnevnog uzimanja enteralnih pripravaka, što uvelike poboljšava kvalitetu života oboljelih, ali i smanjuje troškove liječenja. Osim toga, dokazano je i da adipozniji bolesnici imaju bolju plućnu funkciju (31). Nadalje, velik problem oboljelih od CF predstavlja smanjena nemasna tjelesna masa te gubitak skeletne mišićne mase tj. sarkopenija. Budući da je dokazana izravna povezanost između vrijednosti FFMI i SMMI te veće snage respiratornih mišića i višeg FEV<sub>1</sub>, njihov porast od 4,8% i 12,8% od velikog je značaja (32,33). Također, analizirali smo razlike u promjenama sastava tijela u skupini pacijenata s lošijom (FEV<sub>1</sub><40%) i boljom plućnom funkcijom (FEV<sub>1</sub>≥40%). Obje skupine imaju približno jednak porast ITM, kao i indeksa nemasne tjelesne mase. Važno je istaknuti da kod pacijenata s FEV<sub>1</sub><40% dolazi do značajnijeg porasta postotka masti u tijelu (23%) i indeksa masnoće (86%) u odnosu na pacijente s FEV<sub>1</sub>≥40% (9% i 34%).

Respiratorno simptomatsko liječenje zahtijeva svakodnevni angažman oboljelog. U našem istraživanju pratili smo uzimanje kronične terapije (dornaza alfa, hipertonična otopina NaCl i inhalacijski antibiotici) prije i nakon uvođenja ETI. Unatoč učinkovitosti CFTR terapije i značajnom smanjenju većine simptoma bolesti, većina bolesnika ostala je adherentna i nastavila uzimati svoju kroničnu terapiju (za svu ispitivanu kroničnu terapiju nismo našli statistički značajnu razliku u odnosu na period prije ETI;  $p>0,05$ ).

Plućne egzacerbacije jedan su od najčešćih uzroka bolničkog liječenja, kao i primjene antibiotika kod oboljelih od CF. Dosadašnja istraživanja pokazala su da se

25% pacijenata nakon liječenja PE ne uspije u potpunosti oporaviti, odnosno vratiti plućnu funkciju na prvotno stanje (29). Istraživanje Middleton i sur. pokazalo je da primjena ETI dovodi do smanjenja broja plućnih egzacerbacija za 63% u odnosu na placebo (26,27). U našem istraživanju važno je istaknuti da prije početka terapije, niti jedan pacijent nije bio bez barem jedne plućne egzacerbacije tijekom praćenja, a njih 7/44 (16%) je imalo čak 5 egzacerbacija. U periodu korištenja terapije ETI 35/44 (79,55%) je prošlo bez ijedne egzacerbacije, a nijedan pacijent nije imao više od 3 egzacerbacije. Studija Walter i sur. pokazala je da primjena ETI dovodi do smanjenja hospitalizacija u oboljelih od CF za 86%, a primjene antibiotika za 80% (35). U našoj studiji, broj bolesnika koji nisu bolnički liječeni se nakon primjene ETI povećao sa 24 na 42 pacijenta tj. za 40%. Samo su 2 pacijenta bila hospitalizirana, i to u jednom navratu, dok su prije primjene ETI zabilježene potrebe hospitalizacije i po 5 puta u periodu godine dana. Broj pacijenata koji nisu imali potrebu korištenja antibiotika se povećao sa samo jednog na 32 pacijenta tj. za 70%. Prije terapije u prosjeku je korištenje antibiotika bilo 2,61 antibiotik/osoba, a nakon uvođenja ETI taj se broj smanjio na samo 0,34 antibiotik/osoba. To nam sve ukazuje na ogromno poboljšanje kliničke slike i kvalitete života oboljelih od CF. Također, zbog velikog pada broja hospitalizacija i korištenih antibiotika, dolazi i do značajnog smanjenja opterećenosti bolnica te posljedično troškova liječenja takvih pacijenata.

Nadalje, velik problem oboljelih od CF je kronična kolonizacija pluća patogenima koja zatim neposredno dovodi do plućnih egzacerbacija te povećanog broja hospitalizacija i korištenja antibiotika. Naše istraživanje pokazalo je da primjena ETI dovodi do smanjenja kolonizacije bakterijama *P. aeruginosa* i *S. aureus* za 57%. Budući da parametri FVC, PEF i FEF<sub>2575</sub> zorno prikazuju opstrukciju sekretom u malim dišnim putevima, a time i šansu za naseljavanje patogenima, njihov porast nakon primjene ETI od velikog je značaja u smanjenju kronične kolonizacije pluća (36). Međutim, s obzirom na enormno poboljšanje plućnog statusa nakon primjene ETI, velik broj pacijenata više nije u mogućnosti dati iskašljaj te se postavlja pitanje pouzdanosti ovog rezultata.

Na kraju istraživanja, nakon minimalno 6 mjeseci korištenja trojne terapije ETI zabilježili smo i sve moguće nuspojave koje su se pojavile te njihovu učestalost. U prilog terapiji govori rezultat da čak 11/44 (25%) pacijenata nije imalo nikakve nuspojave. Od češćih nuspojava, zabilježene su blage kao kašalj (43,18%), glavobolja i tranzitorno povišenje jetrenih enzima (18,18%). Važno je istaknuti da je većina pacijenata prijavila nuspojave na samom početku korištenja koje su se u pravilu povukle nakon nekoliko dana. Nijedan pacijent nije zabilježio tešku nuspojavu koja bi mogla dovesti do životno ugrožavajućeg stanja ili do prekida terapije ETI.

## 7. ZAKLJUČAK

Temeljem istraživanja, zaključeno je sljedeće:

1. Primjena ETI minimalno 6 mjeseci povezana je sa značajnim poboljšanjem plućne funkcije oboljelih, što najbolje pokazuje povišenje FEV1 za 33,78%.
2. Statistički značajno povećanje parametara spirometrije PEF i FEF2575 sugerira da je primjena ETI povezana sa značajnim poboljšanjem i na nivou malih dišnih puteva.
3. ETI terapija povezana je sa značajnim poboljšanjem plućne funkcije i kod bolesnika sa teškom plućnom opstrukcijom (porast FEV1 za čak 31%) što upućuje na učinkovitost ETI kod svih bolesnika neovisno o stupnju opstrukcije.
4. Pacijenti s lošijom plućnom funkcijom ( $FEV1 < 40\%$ ) povicili su ukupni kapacitet pluća (FVC) u većem postotku nego oni s povoljnijom plućnom funkcijom ( $FEV1 \geq 40\%$ ).
5. ITM, postotak masti u tijelu i indeks masnoće značajno rastu te postoji mogući preokret iz ere pothranjenosti u eru pretilosti. Smanjuje se potreba za enteralnom prehranom CF pacijenata što smanjuje troškove i poboljšava ukupnu kvalitetu života.

6. Primjena ETI povezana je sa značajnim povećavanjem nemasne tjelesne mase (FFM) i skeletne mišićne mase (SMM) tj. smanjuje sarkopeniju, te posredno povećavajući snagu respiratornih mišića i vrijednosti FEV1 dovodi do bolje plućne funkcije.
7. Primjena ETI povezana je sa osjetnim porastom postotka tjelesne masti i indeksa masnoće u pacijenata s lošijom plućnom funkcijom (FEV1<40%) u odnosu na pacijente s povoljnijom plućnom funkcijom.
8. Unatoč učinkovitosti terapije CFTR modulatorima i značajnom smanjenju simptoma bolesti, većina bolesnika ostala je adherentna i nastavila uzimati svoju kroničnu terapiju.
9. Primjena ETI povezana je sa značajnim smanjenjem broja plućnih egzacerbacija, broja hospitalizacija i potrebe za antibiotskom terapijom što neupitno poboljšava kvalitetu života pacijenata, ali i smanjuje opterećenost bolnica i troškove liječenja.
10. Nakon minimalno šestomjesečne terapije ETI dolazi do značajnog pada kronične kolonizacije pluća dotadašnjim patogenima (*P.aeruginosa* i *S.aureus*), međutim potrebna su dodatna istraživanja radi bolje procjene težine dobivenih rezultata.
11. ETI terapija ima generalno dobar sigurnosni profil uz najčešće blage nuspojave kao što su kašalj, glavobolja i tranzitorno povišenje jetrenih enzima koje se uglavnom povuku nakon nekoliko dana korištenja terapije.

## 8. ZAHVALE

Od srca zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Andrei Vukić Dugac što mi je dala priliku da sudjelujem u istraživanju i na usmjeravanju tijekom pisanja ovog rada. Hvala na svim savjetima i strpljenju svo ovo vrijeme! Hvala mojim prijateljicama koje su bile neizmijerna potpora te učinile ovo razdoblje ljepšim. Posebno bih zahvalila mojem Antoniu, uvijek spremnom na riječi podrške, motivacije te osloncu u teškim



trenutcima. I na kraju, ogromna zahvala mojoj obitelji, roditeljima Ivanki i Iliji te braći Juri, Antoniu i Ivan Roku na bezuvjetnoj ljubavi, razumijevanju i strpljenju.

## 9. POPIS LITERATURE

1. Klimova B, Kuca K, Novotny M, Maresova P. Cystic Fibrosis Revisited – a Review Study. MC. 2017 Jan 30;13(2):102–9.
2. VanDevanter DR, Kahle JS, O’Sullivan AK, Sikirica S, Hodgkins PS. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. Journal of Cystic Fibrosis. 2016 Mar;15(2):147–57.
3. Elborn JS. Cystic fibrosis. The Lancet. 2016 Nov;388(10059):2519–31.
4. Singh J, Towns S, Jayasuriya G, Hunt S, Simonds S, Boyton C, et al. Transition to adult care in cystic fibrosis: The challenges and the structure. Paediatric Respiratory Reviews. 2022 Mar;41:23–9.
5. Navarro S. Recopilación histórica de la fibrosis quística. Gastroenterología y Hepatología. 2016 Jan;39(1):36–42.
6. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (internet).Maryland: Cystic Fibrosis Foundation;c2021(pristupljeno April 24, 2023). Dostupno na: <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-10/2019-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>.
7. Tješić-Drinković D. Cistična fibroza i bronhiektazije. Medicus [Internet]. 2013 [pristupljeno 10.06.2023.];22(2\_Respiratorni\_Konti):103-110. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/111751>.
8. Damjanov I., Seiwerth S., Jukić S., Nola M. PATOLOGIJA. Peto, 5.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. 2018.
9. Graeber SY, Vitzthum C, Pallenberg ST, Naehrlich L, Stahl M, Rohrbach A, et al. Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Therapy on CFTR Function in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two *F508del* Alleles. Am J Respir Crit Care Med. 2022 Mar 1;205(5):540–9.
10. Wang X, Li C. Decoding F508del Misfolding in Cystic Fibrosis. Biomolecules. 2014 May 6;4(2):498–509.
11. Orenti A, Zolin A, Jung A, van Rens J et al. ECFSPR Annual Report 2020 [Internet]. 2022 [cited 2023 Oct 6]. Available from: [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)

12. Rafeeq MM, Murad HAS. Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. *J Transl Med*. 2017 Apr 27;15(1):84.
13. Endres TM, Konstan MW. What Is Cystic Fibrosis? *JAMA*. 2022 Jan 11;327(2):191.
14. De Boeck K, Vermeulen F, Dupont L. The diagnosis of cystic fibrosis. *La Presse Médicale*. 2017 Jun;46(6):e97–108.
15. Mall MA, Mayer-Hamblett N, Rowe SM. Cystic Fibrosis: Emergence of Highly Effective Targeted Therapeutics and Potential Clinical Implications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 May 15;201(10):1193–208.
16. Breuer O, Caudri D, Stick S, Turkovic L. Predicting disease progression in cystic fibrosis. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2018 Nov 2;12(11):905–17.
17. Langan RC, Goodbred AJ. Office Spirometry: Indications and Interpretation. *Am Fam Physician*. 2020 Mar 15;101(6):362–8.
18. Milla CE. Association of nutritional status and pulmonary function in children with cystic fibrosis: Current Opinion in Pulmonary Medicine. 2004 Nov;10(6):505–9.
19. Matel J, Milla C. Nutrition in Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009 Oct;30(05):579–86.
20. Sullivan JS, Mascarenhas MR. Nutrition: Prevention and management of nutritional failure in Cystic Fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2017 Nov;16:S87–93.
21. Weir CB, Jan A. BMI Classification Percentile And Cut Off Points. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2023 Mar 10]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541070/>
22. Di Vincenzo O, Marra M, Scalfi L. Bioelectrical impedance phase angle in sport: a systematic review. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2019 Jan 15;16(1):49.
23. Ward LC, Müller MJ. Bioelectrical Impedance Analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2013 Jan;67(S1):S1–S1.
24. Tümmler B. Post-approval studies with the CFTR modulators Elexacaftor-Tezacaftor—Ivacaftor. *Front Pharmacol*. 2023 Mar 21;14:1158207.
25. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. 2019 Nov;394(10212):1940–8.

26. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019 Nov 7;381(19):1809–19.
27. Martin C, Reynaud-Gaubert M, Hamidfar R, Durieu I, Murriss-Espin M, Danner-Boucher I, et al. Sustained effectiveness of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in lung transplant candidates with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2022 May;21(3):489–96.
28. Stylemans D, Darquenne C, Schuermans D, Verbanck S, Vanderhelst E. Peripheral lung effect of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in adult cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2022 Jan;21(1):160–3.
29. Bower JK, Volkova N, Ahluwalia N, Sahota G, Xuan F, Chin A, et al. Real-world safety and effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis: Interim results of a long-term registry-based study. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2023 Mar;S1569199323000668.
30. Granados A, Chan CL, Moheet A, Vigers T, Arbeláez AM, Larson Ode K. The impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on body composition in a small cohort of youth with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2023 Mar 17;ppul.26388.
31. Calella P, Valerio G, Brodlie M, Taylor J, Donini LM, Siervo M. Tools and Methods Used for the Assessment of Body Composition in Patients With Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *Nutrition in Clinical Practice*. 2019 Oct;34(5):701–14.
32. Giribes M, Cárdenas G, Aviles V, Garcia-Barrasa N, Andurell L, Puiggros C, et al. Muscle mass and respiratory function in cystic fibrosis adult patients. *Clinical Nutrition*. 2018 Sep;37:S234–5.
33. King SJ, Nyulasi IB, Strauss BJG, Kotsimbos T, Bailey M, Wilson JW. Fat-free mass depletion in cystic fibrosis: Associated with lung disease severity but poorly detected by body mass index. *Nutrition*. 2010 Jul;26(7–8):753–9.
34. Sanders DB, Bittner RCL, Rosenfeld M, Hoffman LR, Redding GJ, Goss CH. Failure to Recover to Baseline Pulmonary Function after Cystic Fibrosis Pulmonary Exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Sep 1;182(5):627–32.
35. Walter E, Bass JL. The Effect of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Hospitalizations and Intravenous Antibiotic Use. *TPJ*. 2022 Mar;26(1):73–9.
36. McNulty W, Usmani OS. Techniques of assessing small airways dysfunction. *European Clinical Respiratory Journal*. 2014 Jan;1(1):25898.

## 10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 24.7.1997. u Zadru. Pohađala sam Osnovnu školu Obrovac, a zatim Srednju školu Obrovac, smjer opća gimnazija, gdje sam dobila priznanje učenice generacije. Medicinski fakultet u Zagrebu sam upisala 2017. godine. Za vrijeme studiranja bila sam aktivni član Studentske sekcije za pedijatriju te studentske udruge CroMSIC. Radila sam kao student pružatelj hitne pomoći na turniru „World Boccia Intercontinental Challenger“ u Zagrebu. Tijekom školovanja volontirala sam u sklopu Zavoda za hitnu medicinu Krapinsko-zagorske županije. Također tijekom pandemije COVID-19 volonirala sam na trijaži KB „Sveti Duh“. Dobitnica sam nagrade za najbolji stručni rad na kongresu Hrvatskog torakalnog društva „TORAKS“.

Poznavateljica sam engleskog jezika (B2) te talijanskog jezika (A2). Tijekom studiranja radila sam kao student instruktora biologije i kemije te mnogobrojne ostale studentske poslove. Osim ljubavi prema medicini, veliki sam zaljubljenik u sport, trenirala sam taekwondo te imam crni pojas, a trenutno se aktivno bavim trčanjem.