

Up to date in fibrosi cistica

Barbara Madini

Ambulatorio di Pneumologia Pediatrica, Pediatria ad Alta Intensità di Cura, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

E-mail: barbara.madini@policlinico.mi.it

La fibrosi cistica (FC) è una malattia autosomica recessiva che comporta una disfunzione multiorgano con conseguente riduzione dell'aspettativa di vita.

Dalla scoperta del gene regolatore della conduttanza transmembrana (CFTR) numerosi sforzi sono stati effettuati per trovare dei farmaci in grado di correggere il difetto genetico di base. Recentemente è stata approvata una combinazione di tre farmaci modulatori elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) negli individui con almeno un allele F508del, una delle mutazioni causanti FC più comune al mondo, con il potenziale di trattare circa l'85% delle persone affette (Heijerman HGM., *et al.* Lancet 2019; 394:1940-1948).

Nichols D., *et al.* (Nichols D., *et al.* Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2022; 205(5):529-539) nel loro lavoro presentano i risultati dello studio PROMISE, studio osservazionale post-approvazione del farmaco, in cui sono stati arruolati 487 pazienti di almeno 12 anni, che hanno assunto ETI da novembre 2019 a maggio 2021. Lo scopo primario dello studio è stato quello di valutare gli effetti clinici di ETI dopo 6 mesi dalla somministrazione.

Dopo l'arruolamento i pazienti sono stati valutati a 1, a 3 e a 6 mesi. Durante le visite sono stati raccolti i seguenti dati: peso, altezza, BMI (*body mass index*, BMI), sintomi respiratori tramite il questionario rivisto per pazienti affetti da FC (*Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*, CFQ-R-RD), dati spirometrici e test del sudore.

L'età media dei partecipanti allo studio è stata di 25.1 anni e l'aver già assunto una terapia con modulatori CFTR, sia duplice (lumacaftor/ivacaftor o tezacaftor/ivacaftor nel 44.1% dei pazienti) che singola (ivacaftor, nel 6.7% dei pazienti), non ha costituito un criterio di esclusione dallo studio. Il 50.9% dei pazienti non aveva precedentemente assunto terapia modulatrice. Dall'analisi dei risultati si è assistito ad un sostanziale miglioramento degli *outcomes* clinici in tutti i pazienti. La funzionalità polmonare ha subito un miglioramento indipendente dal precedente utilizzo di un modulatore CFTR. Tutti i sottogruppi considerati, divisi in base al precedente utilizzo o meno dei farmaci modulatori, da un FEV₁ predetto basale (ppFEV₁) tra 79% e 81% hanno raggiunto il 90% del FEV₁ predetto a 6 mesi. Anche nei pazienti con un valore basale di FEV₁ di circa 90% si è osservato un miglioramento medio di 6.5 punti di ppFEV₁. Inoltre, i pazienti che partivano da una riduzione severa del ppFEV₁ (65%) hanno avuto un miglioramento medio di 12.2 ppFEV₁. In aggiunta si è assistito anche ad un aumento della funzionalità di CFTR valutato tramite il test del sudore: in particolare c'è stata una riduzione media del valore di cloro essudato di 45.7 mmol/L a 6 mesi. Probabilmente in conseguenza di ciò, si è assistito anche ad una diminuzione dei sintomi respiratori riportati tramite il CFQ-R RD. Anche il BMI è aumentato mediamente di 24.5kg/m² tra gli adulti e al 65° centile tra gli adolescenti e, dato interessante, ha continuato ad aumentare anche quando i valori di FEV₁, nella maggior parte dei casi avevano raggiunto un *plateau*. Questo risultato evidenzia come, l'apporto nutrizionale debba essere rivalutato nei pazienti che iniziano l'ETI. Infine, tutti i partecipanti sono stati incoraggiati a proseguire le terapie già in corso, ma si è assistito ad una notevole diminuzione delle terapie aggiuntive, in particolare dell'utilizzo degli antibiotici inalatori (Tabella 1).

In conclusione, i risultati ottenuti da questo studio eseguito nella reale pratica clinica sono stati simili a quelli riscontrati nei *trials* clinici controllati (Middleton PG., *et al.* N. Eng. J. Med. 2019; 381:1809-1919).

Questi risultati possono dunque essere considerati un nuovo punto di riferimento per una terapia modulatrice altamente efficace.

Una delle possibili complicanze, nei pazienti affetti da FC è la malattia epatica (*cystic fibrosis liver disease*, CFLD). Solitamente si presenta durante l'infanzia e caratteristicamente i pazienti non manifestano segni e sintomi clinici significativi fino all'insorgenza dell'Ipertensione Portale (IP). I criteri diagnostici di CFLD sono ancora dibattuti: alcuni autori sostengono che per fare diagnosi debbano essere necessariamente presenti segni clinici e radiologici di IP. Mentre, in particolare in Europa ed in Nord America, le linee guida suggeriscono di dividere la CFLD in due categorie, la prima composta dai pazienti con evidenza di IP, la seconda (*Non-specific cystic fibrosis liver disease*, NSCFLD) costituita da pazienti con alterazioni epatiche ecografiche e biochimiche, senza tuttavia evidenza di IP.

Sasame A., *et al.* (Sasame A., *et al.* J. Cys. Fibros. 2022; 21(2): 202-211) nel loro studio, hanno voluto valutare

Tab. 1: Valutazione del riferito utilizzo di quattro farmaci assunti giornalmente ad ogni visita Modificato da Nichols D., *et al.* Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2022; 205(5):529-539.

Outcome	Visite	Utilizzo/numero pazienti (%)	P Value
Antibiotici Inalatori	Basale	248/486 (51)	
	1° mese	186/417 (44.6)	
	3° mese	97/195 (49.7)	
	6° mese	145/429 (33.8)	< 0.005
Azitromicina	Basale	238/486 (49.0)	
	1° mese	206/417 (49.4)	
	3° mese	94/195 (48.2)	
	6° mese	191/429 (44.5)	0.01
Soluzione Ipertonica	Basale	368/486 (75.7)	
	1° mese	308/417 (73.9)	
	3° mese	148/195 (75.9)	
	6° mese	293/429 (68.3)	< 0.005
Dornase-alfa	Basale	424/486 (87.2)	
	1° mese	365/417 (87.5)	
	3° mese	166/195 (85.1)	
	6° mese	350/429 (81.6)	< 0.005

l'impatto della CFLD sulla mortalità dei pazienti affetti da FC, essendo presenti in letteratura dati contrastanti. Gli autori hanno svolto una revisione sistematica di tutti gli studi osservazioni sull'argomento, coinvolgenti sia pazienti adulti che bambini od entrambi, dal primo gennaio 1938 al 31 dicembre 2021. Dagli iniziali 543 studi considerati, ne sono stati selezionati 14, i quali rispettavano i criteri d'inclusione definiti dagli autori (Tabella 2): chiara definizione e dato di prevalenza di CFLD nella popolazione studiata, presenza del dato di mortalità tra gli *outcomes*. Tutti gli studi analizzati erano osservazionali, ma tra loro molto eterogenei, in termini di disegno dello studio e coorti di popolazioni selezionate. Dall'analisi dei dati si evince che la malattia epatica, definita come evidenza clinica e radiologica di IP, contribuisce a ridurre l'aspettativa di vita e costituisce un fattore di rischio di mortalità indipendente nei pazienti affetti da FC. In aggiunta, la principale causa di morte nei pazienti affetti da CFLD è la malattia polmonare terminale, cosa che può spiegare perché la malattia epatica non sia percepita come causa di ridotta aspettativa di vita. A supporto di questa tesi vi è il fatto che 13 dei 14 studi analizzati giungono alla medesima conclusione nonostante i diversi *settings* in cui sono stati eseguiti. L'unico studio che giunge ad una diversa conclusione è quello effettuato da Colombo C., *et al.* (Colombo C., *et al.* Hepatology 2002; 36(6): 1374-82) sia perché l'età media dei pazienti con CFLD è più bassa rispetto a quelli che non hanno malattia epatica sia perché il follow-up è stato troppo breve per valutarne i reali effetti, considerando che tutti i bambini affetti da CFLD alla fine dello studio avevano meno di 10 anni. Infine, gli autori hanno notato come, nonostante il miglioramento delle cure dei pazienti affetti da FC negli ultimi anni, la malattia epatica abbia la stessa prevalenza sia negli studi più recenti, che in quelli dei primi anni '80.

In conclusione, questa revisione sistematica sottolinea come, nonostante il generale miglioramento delle cure, la malattia epatica riduca l'aspettativa di vita dei pazienti affetti da FC e come quindi, sia necessario avere una definizione univoca di malattia ed intervenire precocemente nei soggetti a rischio di svilupparla.

Tab. 2: Schema per la scelta degli articoli della revisione sistematica. Modificato da Sasame A., *et al.* J. Cys. Fibros. 2022;21(2):202-211.

