

# Salute riproduttiva nell'era dei modulatori ad alta efficacia

**Dott. Luca Cristiani**

U.O.C. Fibrosi cistica

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Roma

## Sete... di conoscenza



Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica - Onlus  
 italian cystic fibrosis research foundation

LE STORIE COS'È LA FIBROSI CISTICA INFORMATI LA RICERCA SOSTIENI LA FONDAZIONE NEWS CAMPAGNE DI SOSTEGNO CONTATTI

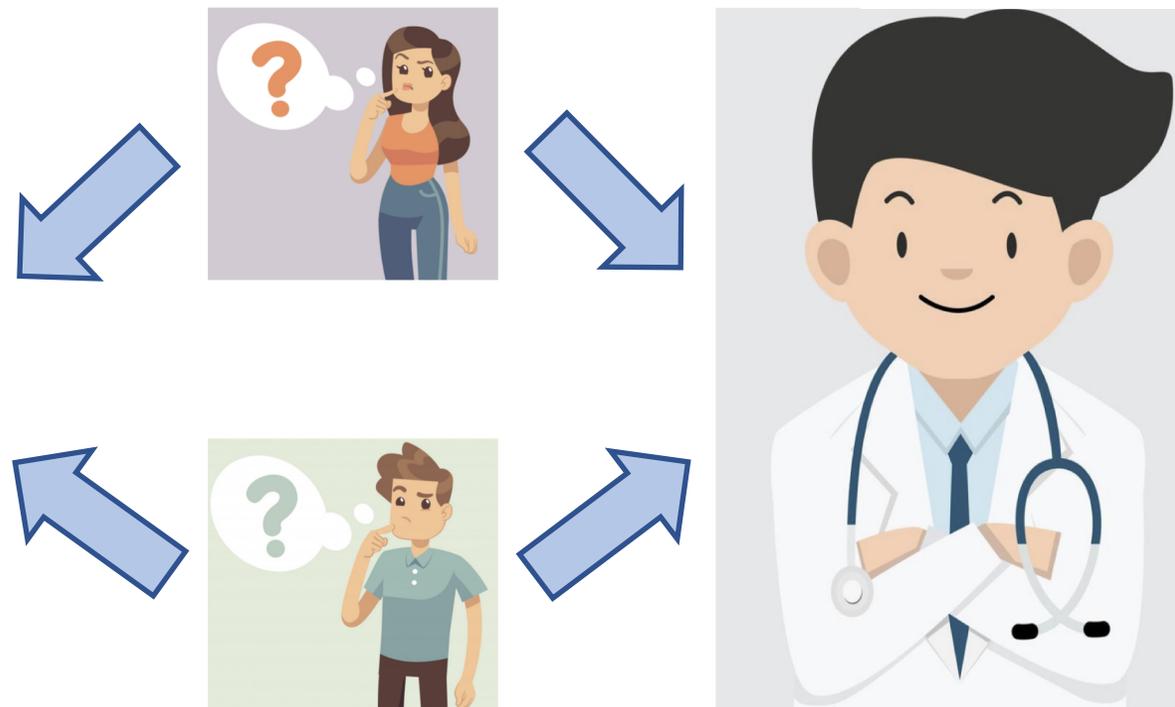
Domande e Risposte Progressi di Ricerca Commenti degli esperti Materiali informativi

La risposta che cerchi può trovarsi già in queste pagine

Utilizza i filtri qui sotto o il motore di ricerca per trovare le informazioni desiderate.

Filtra per:

Tutti (4240)	Complicanze e associazioni morbose (324)	Decorso clinico e sintomi (162)	Diagnosi FC, screening neonatale e forme atipiche (1148)
Genetica e mutazioni CFTR (1081)	Intestino, pancreas, fegato (324)	Infezione, infiammazione, batteri (574)	Nutrizione (123)
Ricerca (738)	<b>Riproduzione (590)</b>	Terapie correnti e strategie terapeutiche (600)	Varie (525)
Vivere con FC (409)			



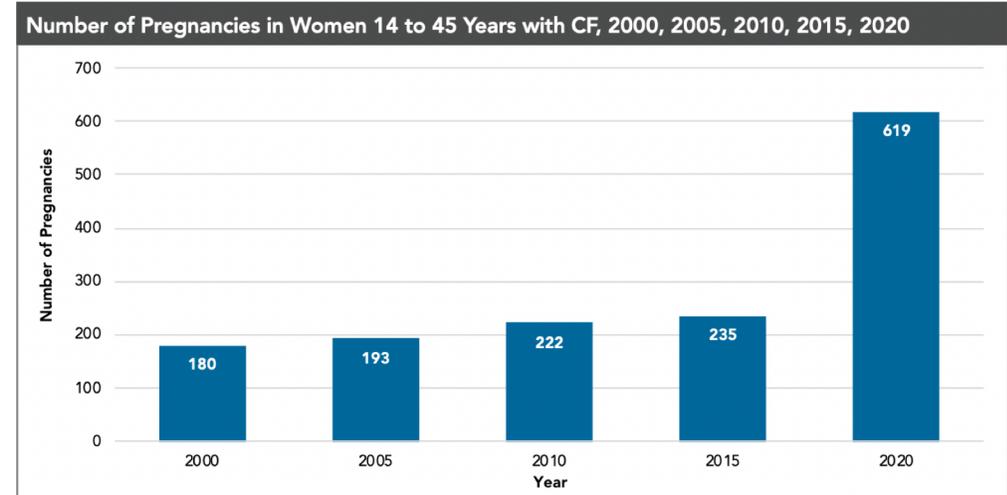
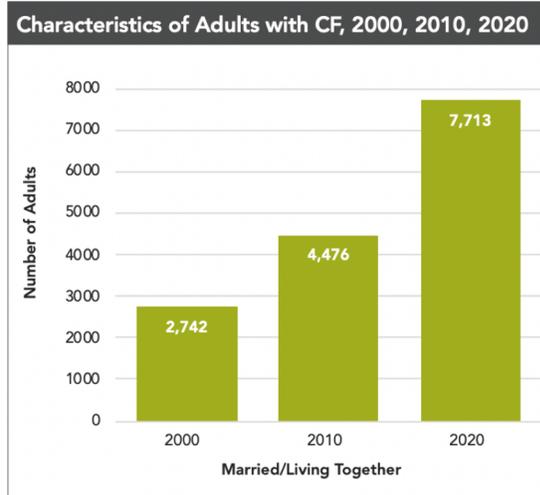
### Pursuing parenthood with cystic fibrosis: reproductive health and parenting concerns in individuals with cystic fibrosis

Claire E Hailey<sup>1</sup>, J Winfield Tan<sup>2</sup>, Elisabeth P Dellon<sup>3</sup>, and Eliza M Park<sup>2,4</sup>

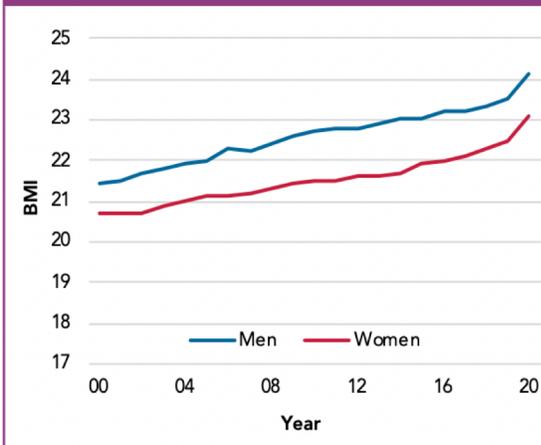
Hailey CE, Tan JW, Dellon EP, Park EM. Pursuing parenthood with cystic fibrosis: Reproductive health and parenting concerns in individuals with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2019.

- Assenza/mancanza di adeguata informazione ed educazione riguardo la salute riproduttiva in fibrosi cistica da parte del team di cura;
- «Non pensavamo minimamente che potessi arrivare oltre l'adolescenza. Nessuno pertanto si è mai speso a parlare di salute riproduttiva. Anche io, non ho mai approfondito. In effetti, nel 1990, le cose erano parecchio diverse, perché discuterne?».

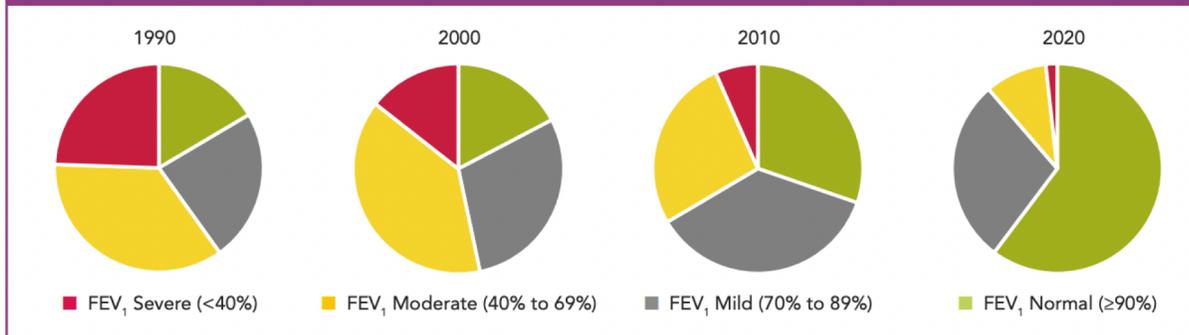
# PATIENT REGISTRY 2020 ANNUAL DATA REPORT



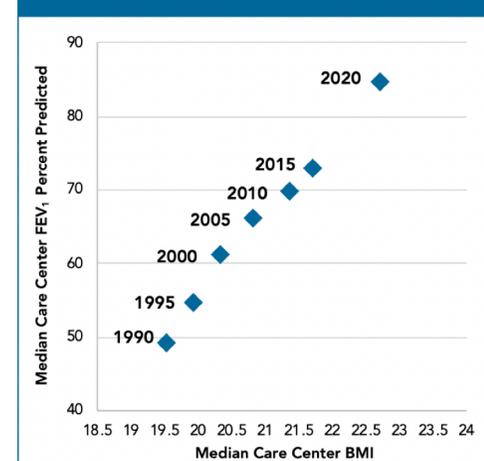
### Median BMI Values for Adults 20 Years and Older, 2000-2020



### Median FEV<sub>1</sub> Percent Predicted in 18-Year-Olds, 1990-2020

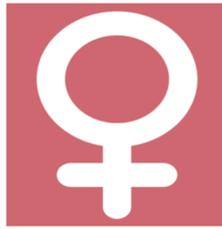


### Median Care Center Value for Individuals 20 to 40 Years, 1990-2020





LIFC  
Lega Italiana  
Fibrosi Cistica

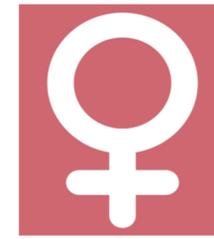


GENITORIALITÀ



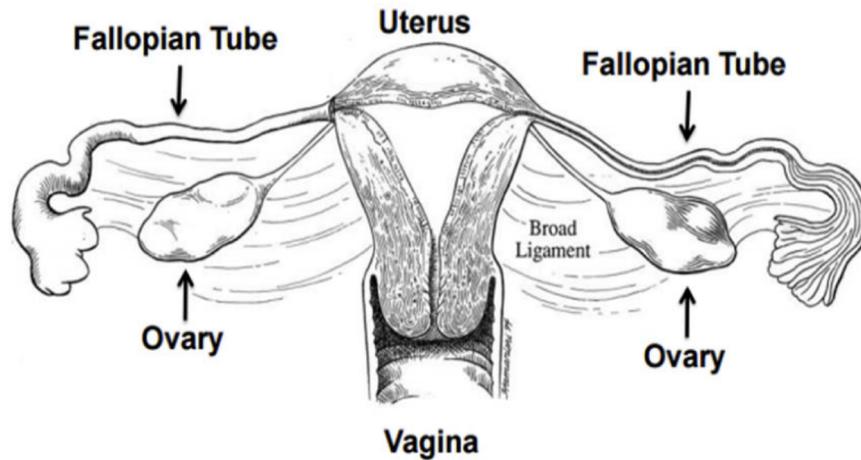
- Sono fertile?
- Una gravidanza può avere effetti negativi sulla mia salute?
- I farmaci comunemente impiegati per la cura della fibrosi cistica possono essere usati in gravidanza?
- I farmaci modulatori influenzano la mia fertilità?
- I farmaci modulatori sono sicuri in gravidanza?
- Devo essere seguita in modo particolare durante la gravidanza, a causa della mia malattia?
- A chi rivolgermi per la mia gravidanza?
- E se la gravidanza non arriva?
- Esiste il rischio che io abbia un figlio affetto da fibrosi cistica?

- Sono fertile?
- Come accertare la mia infertilità?
- Posso avere un figlio nonostante la mia infertilità?
- I farmaci modulatori possono influire sulla mia fertilità?
- Quali sono le opportunità per avere un figlio per chi ha la fibrosi cistica?
- A chi rivolgermi
- Esiste il rischio che io abbia un figlio affetto da fibrosi cistica?



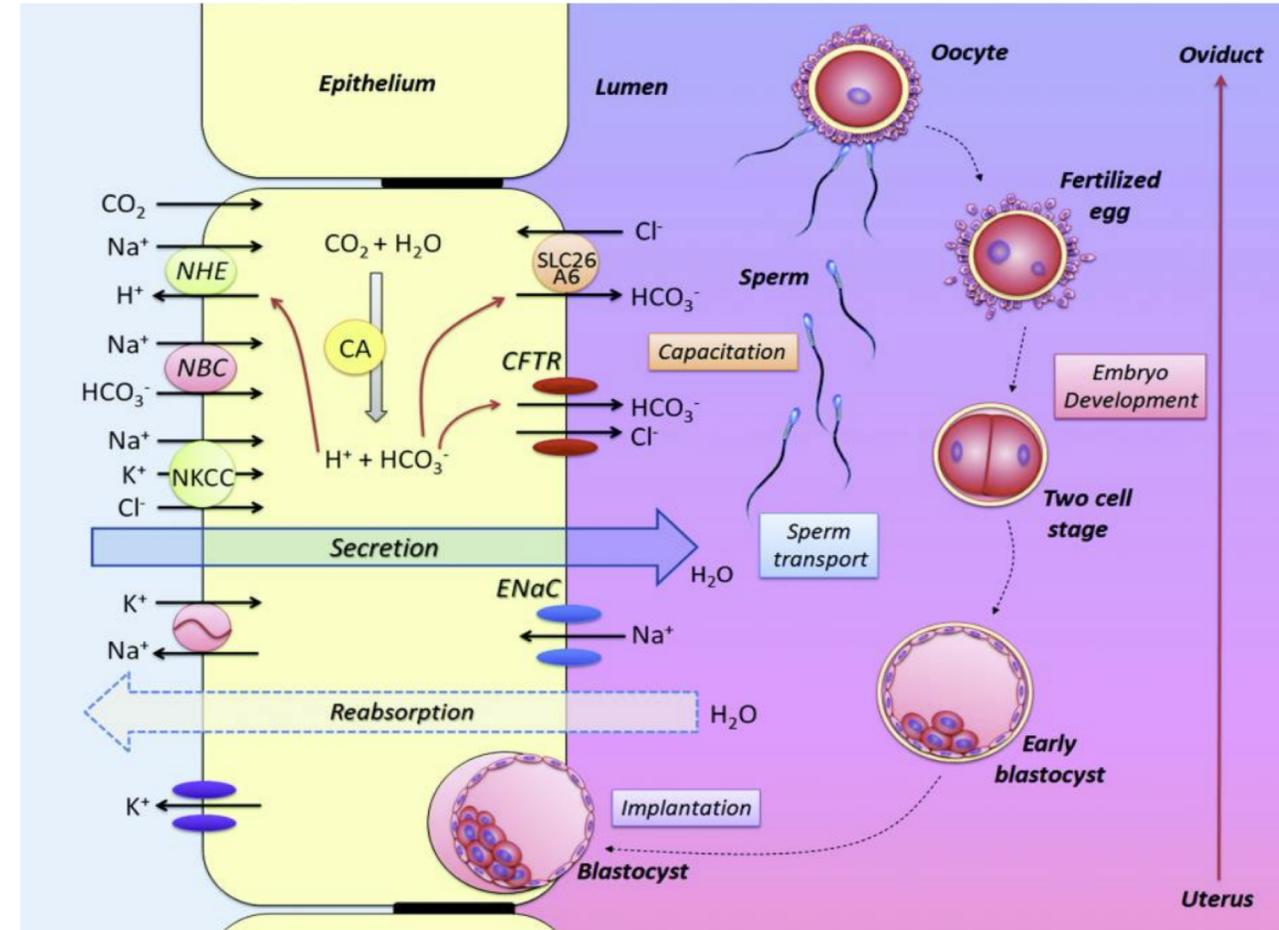
**Cause di ridotta fertilità:**

- Malnutrizione
- Alterazione dell' asse ipotalamo-ipofisi-gonadi
- Muco cervicale
- Microambiente uterino



**Espressione di CFTR:**

- Tube di Falloppio (+)
- Cervice uterina (+)
- Endometrio (+++)



Treize AE, Buchwald M. In vivo cell-specific expression of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Nature*. 1991

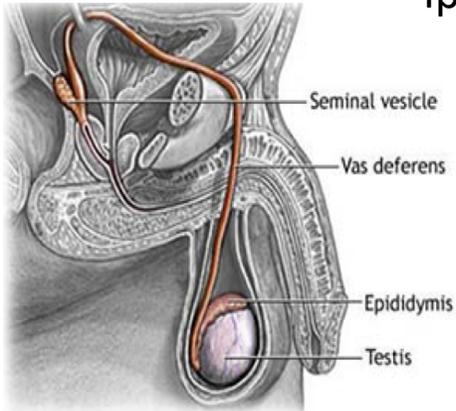
Taylor-Cousar, J.L. CFTR Modulators: Impact on Fertility, Pregnancy, and Lactation in Women with Cystic Fibrosis. *J. Clin. Med.* 2020

Oppenheimer EA, Case AL, Esterly JR, Rothberg RM. Cervical mucus in cystic fibrosis: a possible cause of infertility. *Am J Obstetrics Gynecol.* 1970

Chan HC, Ruan YC, He Q, et al. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in reproductive health and disease. *J Physiol.* 2009

## Infertilità maschile in FC:

- Assenza congenita bilaterale dei vasi deferenti (CBAVD)
- Ipogonadismo (deficit testosterone)

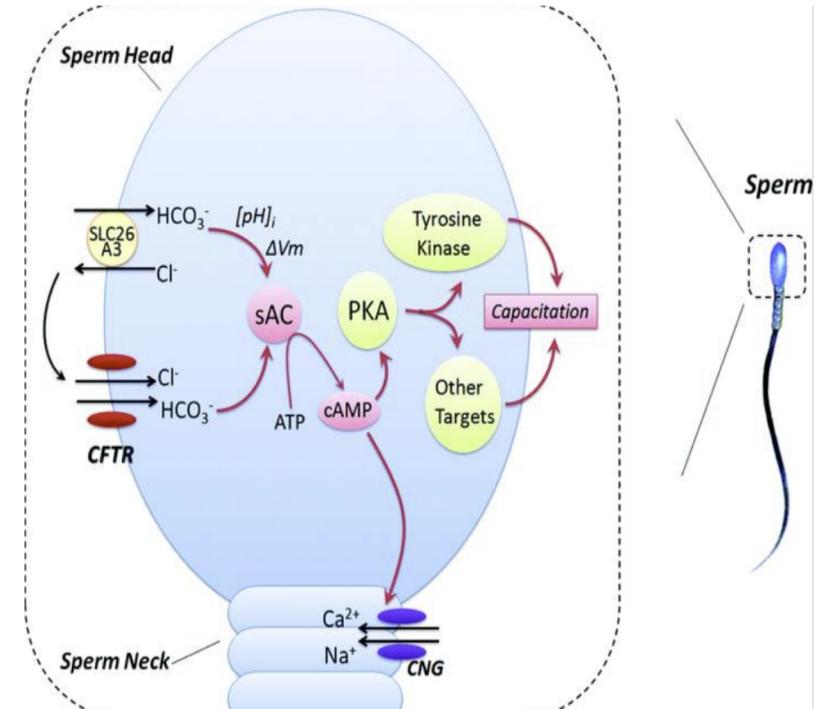


### CFTR espresso in:

- ipotalamo
- tubuli seminiferi
- Spermatozoi

### CBAVD:

- 98% maschi con fibrosi cistica
  - 1-2% della popolazione generale
  - Può associarsi ad assenza degli epididimi e/o vescicole seminali
  - Istologia testicolare generalmente normale
  - Patologia CFTR-correlata
  - Ecografia scrotale/esame del liquido seminale
- } Azoospermia ostruttiva

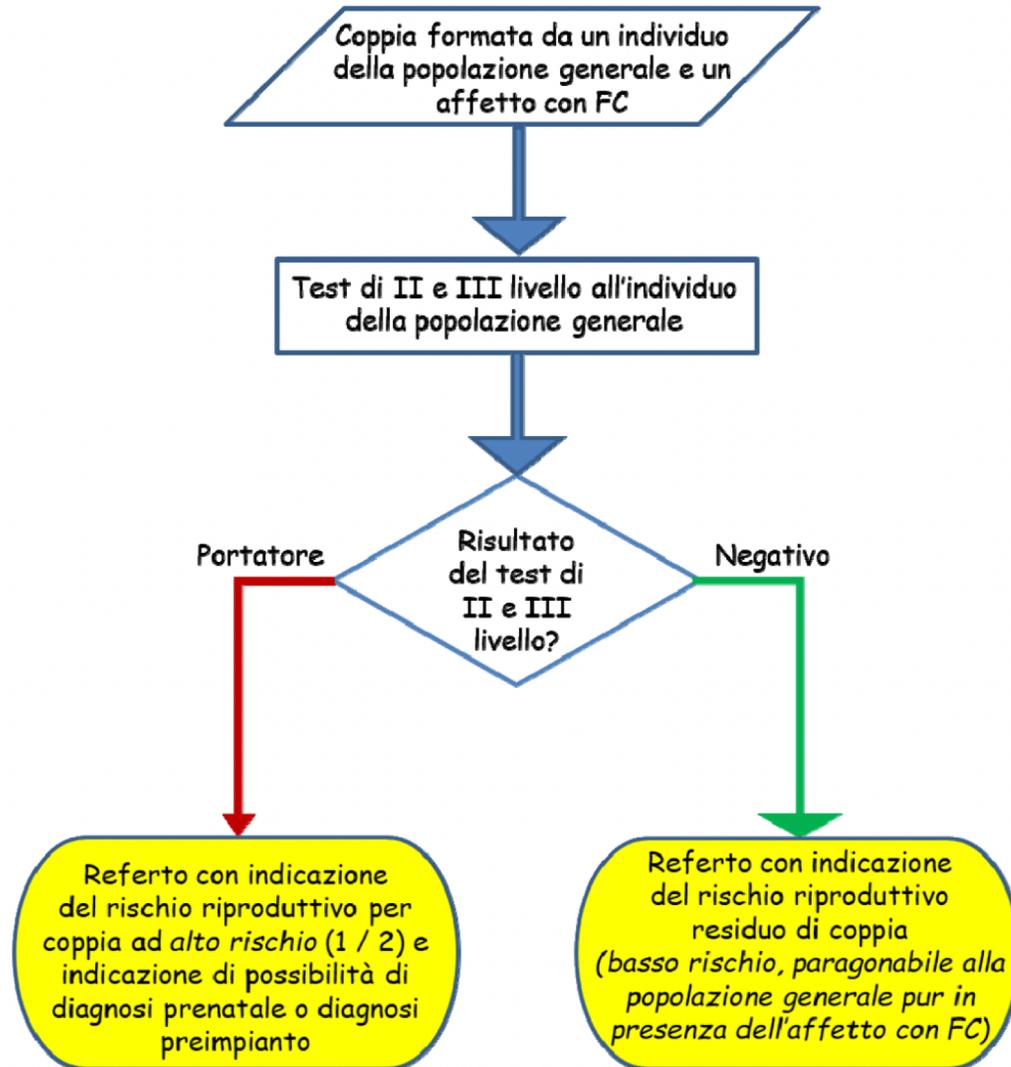


Yoon JC, Casella JL, Litvin M, Dobs AS. Male reproductive health in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2019

S.L. Elkin, et al. Hypogonadism in adult males with cystic fibrosis. *Thorax*, 55 (2000)

Chan HC, Ruan YC, He Q, et al. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in reproductive health and disease. *J Physiol.* 2009

## Un po' di chiarezza...



## Rischio residuo

	Un membro della coppia affetto da FC, l'altro portatore	Un membro della coppia affetto da FC, l'altro negativo al test genetico
	Detection rate del test genetico = 97% (II e III livello)	
Rischio di coppia per FC	1 / 2 (50%)	1 / 1935 (0,05%)

## La « checklist » di una gravidanza in fibrosi cistica



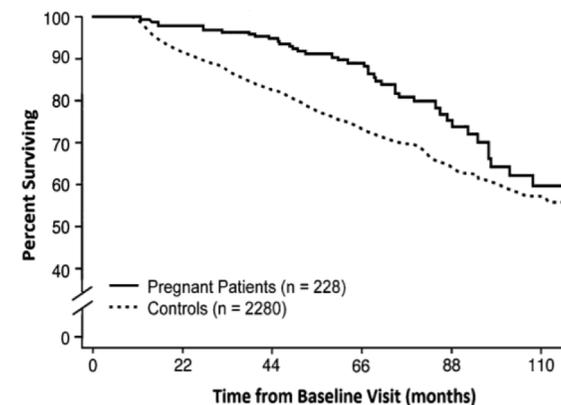
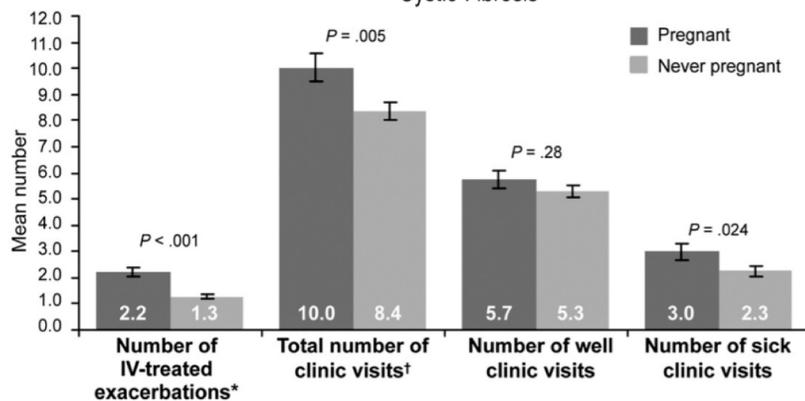
La salute della donna prima della gravidanza influisce sull' outcome materno-fetale

- Genetica della madre e del partner** (counselling genetico)
- Liaison con il team ginecologico/ostetrico** (valutazione specialistica, necessità materno-fetali)
- Ottimizzazione dello stato nutrizionale** (valutazione dietista) **e del controllo glicemico** (diabetologo)
- Ottimizzazione della salute respiratoria** (valutazione fisioterapista respiratorio, aderenza)
- Considerazioni farmacologiche** (modifica dei regimi terapeutici, modifiche del dosaggio)
- Counselling psicologico** (impatto sulla salute, aspettative, difficoltà)



### Long-term Effects of Pregnancy and Motherhood on Disease Outcomes of Women with Cystic Fibrosis

Michael S. Schechter<sup>1</sup>, Alexandra L. Quittner<sup>2</sup>, Michael W. Konstan<sup>3</sup>, Stefanie J. Millar<sup>4</sup>, David J. Pasta<sup>4</sup>, and Ann McMullen<sup>5</sup>; for the Scientific Advisory Group and the Investigators and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis





# FARMACI E GRAVIDANZA



«...Hai risolto un bel problema... e va bene così...Ma poi me ne restano mille!...»

- **Broncodilatatori**
- **Mucolitici**
- **Antibiotici inalatori**
- **Enzimi pancreatici**
- **Antiacidi**
- **Inibitori di pompa protonica**
- **Vitamine**

	Pre/T1	T2/T3	Labour	Breastfeeding
Salbutamol (A) [-]	Compatible			
Hypertonic saline (-) [-] Mannitol (B2) [C] Dornase alfa (B1) [-]	Compatible			
Tobramycin (D) [-]	Compatible			
Colistimethate sodium (B2) [C] Aztreonam (B1) [B]	Probably safe			Compatible
Pancrealipase (-) [C]	Compatible			
Antacids (A) [B]	Compatible			
Rabeprazole (B1) [-] Omeprazole (B3) [-] Pantoprazole (B3) [-] Esomeprazole (B3) [-]	Compatible			
Vitamin A (D) [RDA=D, above RDA=X]	Probably safe			
Vitamin B (-) [RDA=unlisted, above RDA=C] Vitamin C (-) [RDA=A, above RDA=C] Vitamin D (-) [RDA=unlisted, above RDA=D] Vitamin E (-) [RDA=A, above RDA=C] Vitamin K (-) [C]	Compatible within RDAs			

- **Antibiotici**

- **Antimicotici**

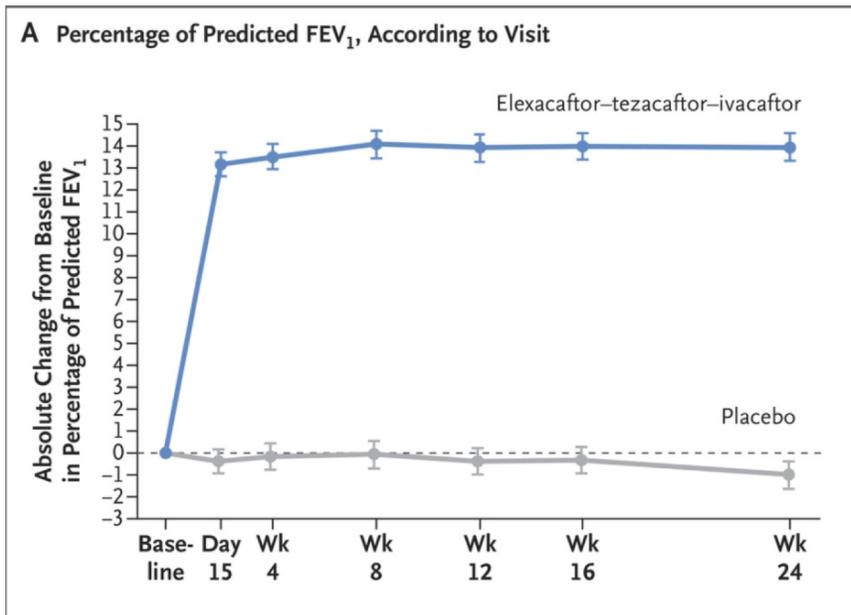


# I «nuovi» modulatori ad «alta efficacia»



## Entering the era of highly effective modulator therapies

Kavita Dave MBBS<sup>1</sup> | Rebecca Dobra BMBS<sup>1,2</sup> | Sandra Scott PhD<sup>1,2</sup> |  
 Clare Saunders BSc<sup>1,2</sup> | Jess Matthews MSc<sup>1</sup> | Nicholas J. Simmonds MD<sup>1,2</sup> |  
 Jane C. Davies MD<sup>1,2</sup> 



**A**



**B**

## «Baby Boom»

SHORT COMMUNICATION | VOLUME 20, ISSUE 3, P399-401, MAY 01, 2021

### Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor resolves subfertility in females with CF: A two center case series

Kate E. O'Connor • Dana L. Goodwin • Andrew NeSmith • ... Steve M. Rowe • Stefanie Krick • George M. Solomon   • [Show all authors](#)

Published: December 19, 2020 • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.12.011> •  Check for updates



Studio retrospettivo americano su 201 donne in età fertile che assumevano Kaftrio

Periodo di studio: **Ottobre 2019 – Maggio 2020**

**14** gravidanze dopo l'inizio del modulatore - tempo medio di concepimento **8 settimane**:

- 7 in coppie con infertilità e desiderio di concepimento
- 7 in coppie senza intenzionalità di concepimento (4 coppie utilizzavano metodi anticoncezionali)
- 10 donne su 14 hanno scelto di proseguire Kaftrio ( Nessuna riacutizzazione – 1 aborto)

## #NACFC2021 – Large Rise in Pregnancies With Trikafta Seen at Nationwide Children's

- 1° anno di Kaftrio (2020 -2021)
- **21 gravidanze** (16% delle donne in età fertile del centro) contro le 18 gravidanze dal 1996 al 2011
- **19 in corso di Kaftrio** (4 donne con FEV1 < 40%) , continuato in **18 su 19**.
- 3 aborti spontanei (tassi sovrapponibili a quelli dalla popolazione generale). 1 IVG
- 8 nati ( 3 pretermine, 5 a termine), 50% da taglio cesareo. Non malformazioni.



SRH Impact	Ivacaftor	Lumacaftor	Tezacaftor	Elexacaftor
<b>Fertility</b>	Impaired fertility and reproduction in male and female rats at toxic human doses (5-7X MRHD)	No effects on female or male fertility at toxic human doses	No effects on female or male fertility at toxic human doses	Impaired male and female fertility and reproduction at toxic human doses (6-7X MRHD)
<b>Chromosomal Abnormalities</b>	No genotoxicity	No genotoxicity	No genotoxicity	No genotoxicity
<b>Pregnancy/Teratogenicity</b>	Rats: At maternally toxic dose, did not impact survival or organ development; ↓fetal body weight  Rabbits: At maternally toxic dose, did not impact survival or organ development	Rats and Rabbits: No significant effect at maternally toxic dose	Rats: No significant effect at maternally toxic dose  Rabbits: At maternally toxic dose, ↓fetal body weight, early development delay in pinna detachment/eye opening	Rats: At maternally toxic dose, did not impact survival or organ development; ↓fetal body weight  Rabbits: At maternally toxic dose, did not impact survival or organ development
<b>Lactation</b>	Present in breast milk	Present in breast milk	Present in breast milk	Present in breast milk
<b>Neonatal cataracts</b>	Cataracts observed at all doses in juvenile(7 to 35 days) rats	For combination therapy, see ivacaftor	For combination therapy, see ivacaftor	For combination therapy, see ivacaftor

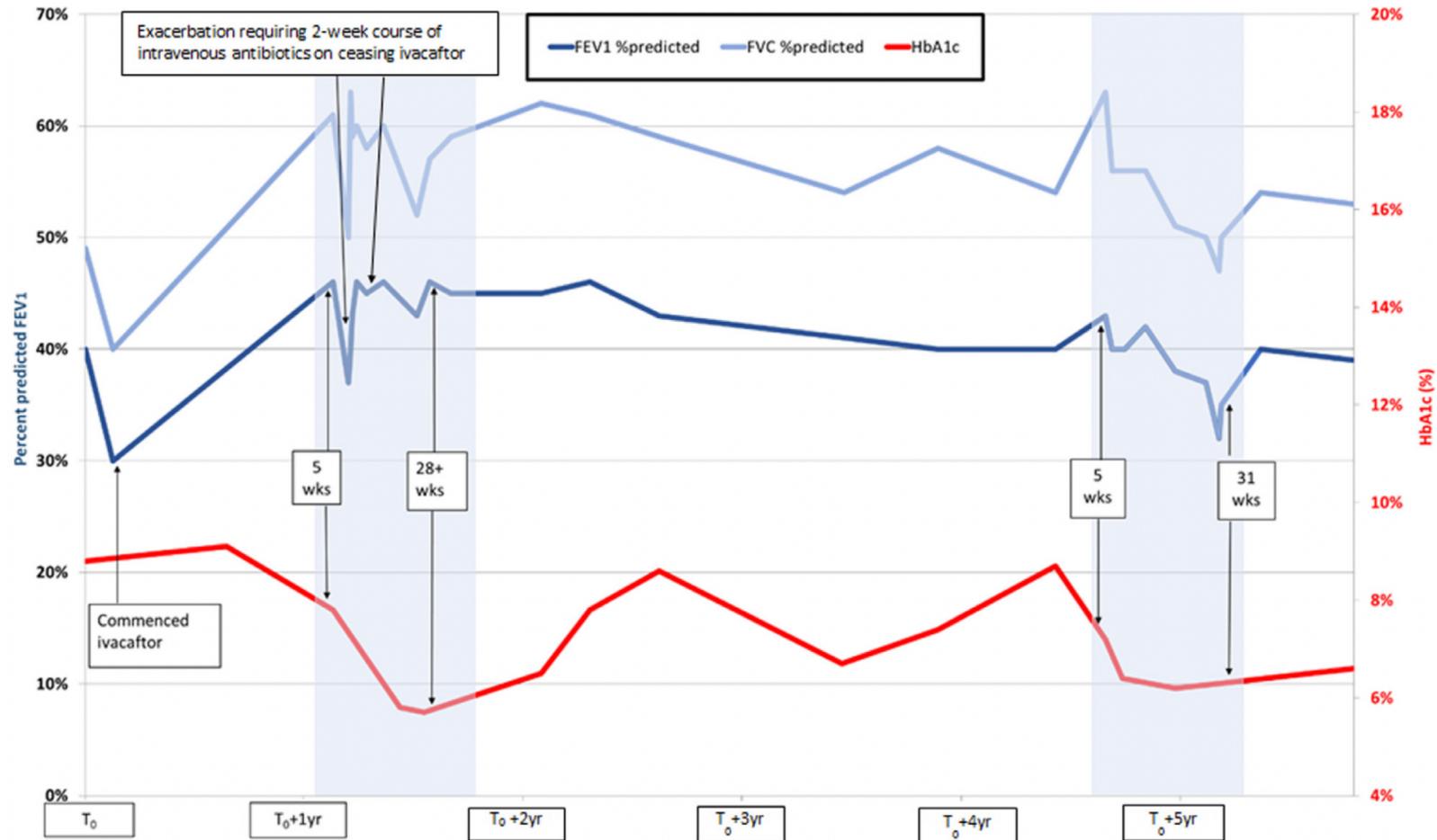


	Pre/T1	T2/T3	Labour	Breastfeeding
Ivacaftor (B3) [-] Lumacaftor and ivacaftor (B3) [-] Tezacaftor and ivacaftor (B3) [-] Elexacaftor and tezacaftor and ivacaftor (B3) [-]	Probably safe			

Taylor-Cousar JL. CFTR Modulators: Impact on Fertility, Pregnancy, and Lactation in Women with Cystic Fibrosis. *J Clin Med.* 2020.

Middleton PG, Gade EJ, Aguilera C, et al. ERS/TSANZ Task Force Statement on the management of reproduction and pregnancy in women with airways diseases. *Eur Respir J* 2020.

## Una storia...che vale doppio!



- ❖ Ogni donna è diversa – **medicina personalizzata**
- ❖ La **decisione** di sospendere o proseguire un modulatore in gravidanza è una decisione importante che deve essere **condivisa** dall'equipe e dalla donna
- ❖ Valutazione **rischio/beneficio**
- ❖ Case reports/Case series/Modelli animali: **non** emergono **tassi anomali di aborto, malformazioni o complicanze fetali**
- ❖ Studio prospettico multicentrico **MAYFLOWRS** - NCT04828382 (USA)

# Take home messages

- Uomini e donne con fibrosi cistica possono diventare genitori
- Condivisione del desiderio con il team di cura
- Programmazione della gravidanza
- Aumento della fertilità nelle donne dopo l' inizio dei modulatori ad alta efficacia
- Dati «preliminari» di sicurezza dei modulatori in gravidanza incoraggianti

[luca.cristiani@opbg.net](mailto:luca.cristiani@opbg.net)

