

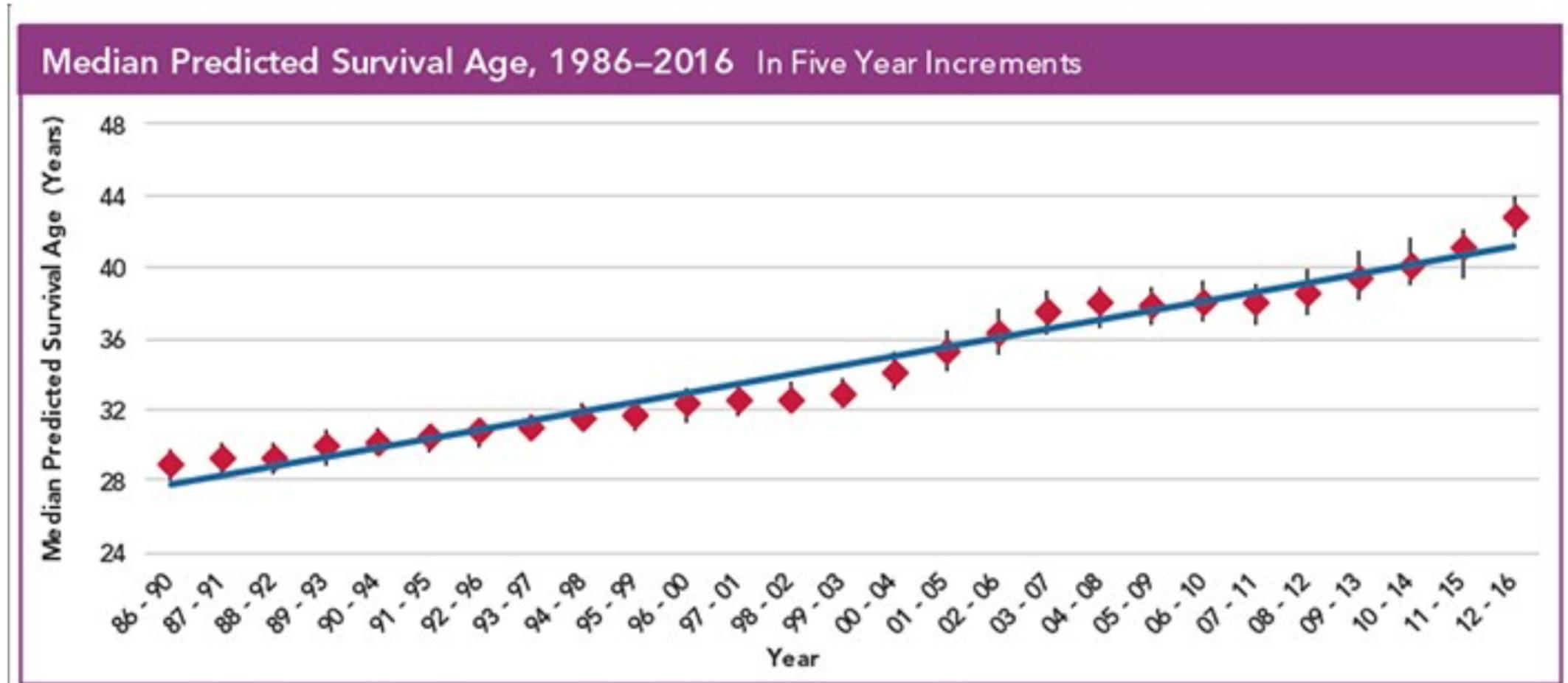


Voglio un figlio: maternità nell'era dei farmaci modulatori e potenziatori della proteina CFTR

Dott. Vincenzo Carnovale
Università Degli Studi di Napoli "Federico II"
CRR Fibrosi Cistica dell'Adulto - Napoli

ETÀ MEDIA DI SOPRAVVIVENZA

46.2 anni



**Using the currently recommended method for calculating median predicted survival.*

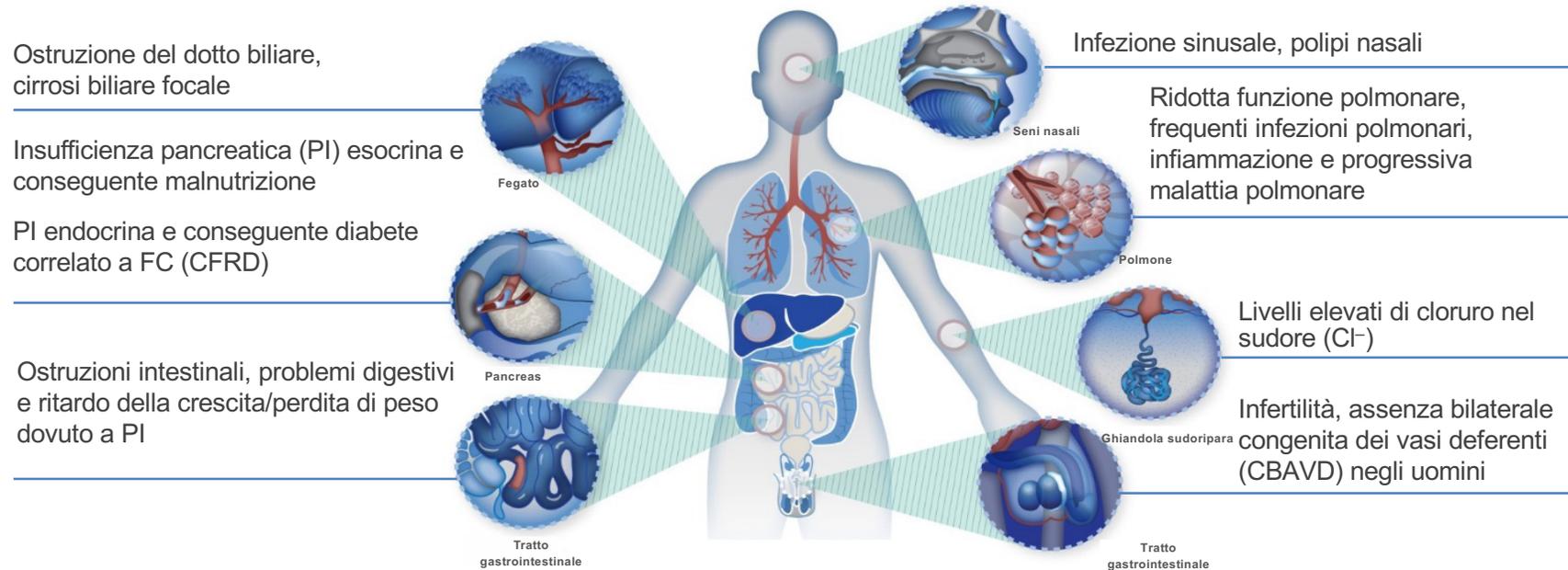
Future-Trend in Fibrosi Cistica dal 2010–2025

Country	Children age ≤17 years				Adults age ≥18 years				Total			
	2010	2015	2020	2025	2010	2015	2020	2025	2010	2015	2020	2025
Austria	361	393	419	433	344	440	530	612	705	833	949	1045
Switzerland	294	320	341	353	281	360	433	500	575	680	774	853
Cyprus	19	21	22	23	18	23	28	32	37	44	50	55
Spain	1311	1429	1521	1573	1250	1600	1925	2225	2561	3029	3446	3798
Finland	22	26	28	30	22	31	40	57	65	77	87	97
Greece									589	697	793	874
Italy 	Incremento pazienti pediatrici del 20 %				Incremento pazienti adulti del 77 %				5258	6219	7075	7798
Luxembourg									22	26	30	33
Malta	12	13	14	14	11	14	17	20	23	27	31	34
Portugal	147	160	171	176	140	179	216	249	287	339	387	425
All in group	5180	5645	6010	6215	4942	6326	7612	8797	10122	11971	13622	15012

Assumptions on population dynamics based on observed dynamics of countries within group A: increase by 9% in children and by 28% in adults between 2010 and 2015; increase by 16% in children and by 54% in adults between 2010 and 2020; increase by 20% in children and by 78% in adults between 2010 and 2025.

La FC è una malattia genetica rara che riduce le aspettative di vita

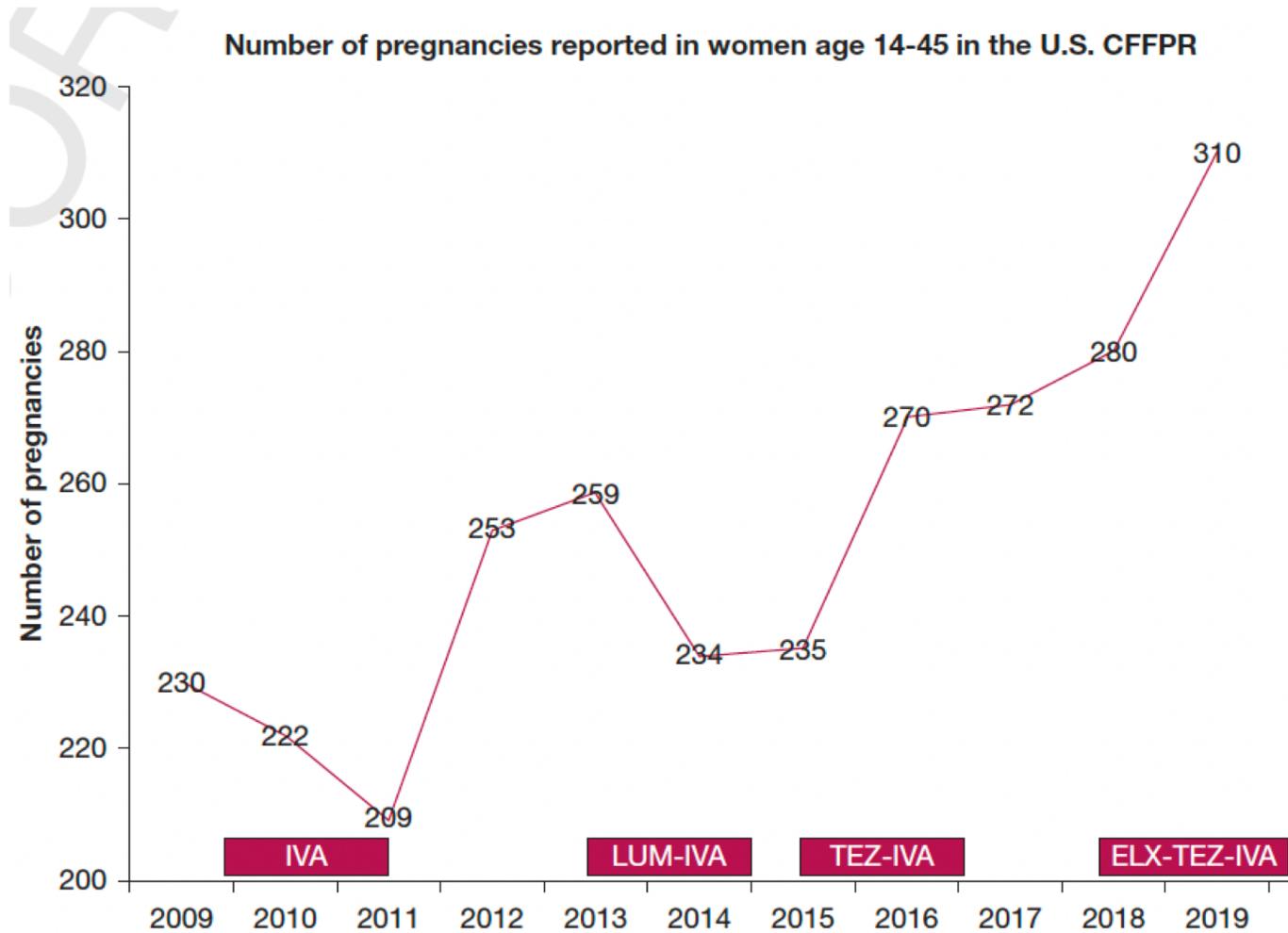
- Circa 70.000 persone ne sono affette in tutto il mondo¹
- L'età mediana di sopravvivenza predetta per le persone con FC nel 2015 era di circa 41,6 anni⁴
- Le manifestazioni cliniche si verificano in tutto il corpo¹



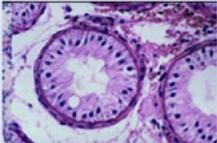
1. Cutting GR. *Nat Rev Genet.* 2015;16(1):45–56;
 2. Rowe SM, et al. *N Engl J Med.* 2005;352(19):1992–2001; 3. MacDonald KD, et al. *Paediatr Drugs.* 2007;9(1):1–10;}}
 4. Registro dei pazienti della Cystic Fibrosis Foundation. Relazione annuale dei dati 2015. Bethesda, MD. CFF:2016.

*Pregnancy and delivery in a patient with
cystic fibrosis of the pancreas.
Siegel B, Siegel S.*

Segnalazione della prima gravidanza
portata a termine
con successo in una donna con FC.
In quegli anni la mediana di sopravvivenza
era meno di 10 anni.



Potenziati fattori associati ad una ridotta fertilità nei pazienti affetti da Fibrosi Cistica



- ▶ Sperm maturation defects:
- ▶ Sertoli cells
- ▶ Tight junction permeability



- ▶ CBAVD - absent passage



- ▶ Abnormal acrosomal membrane composition
- ▶ Defective sperm capacitation
- ▶ Reduced sperm motility

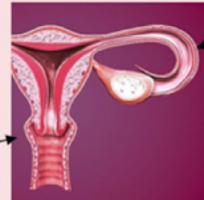




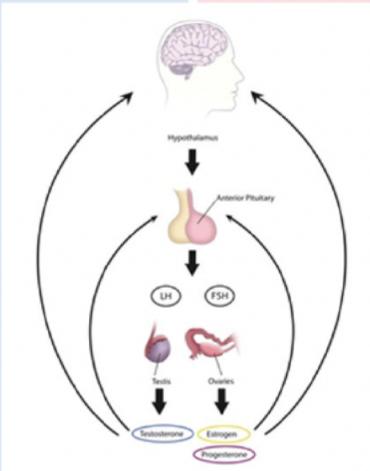
- Loss of:
- ▶ Adipose tissue
- ▶ Insulin
- ▶ IGF



- ▶ CFTR-dependent aromatase activation
- ▶ High testosterone
- ▶ Low estrogen
- ▶ Anovulation
- ▶ Low AMH levels



- ▶ Thick cervical secretions
- ▶ Deficient HCO₃⁻ in oviductal fluid



Low levels of gonadotropins ?

Fertilità negli uomini con FC

- ~95% di uomini con FC è infertile a causa di azoospermia ostruttiva causata da assenza bilaterale congenita dei vasi deferenti (CBAVD)^{1,2}
- Qualche situazione di infertilità è osservata indipendentemente dall'ostruzione
- Ruolo di CFTR nel trasporto di bicarbonato associato alla motilità spermatica
- Le mutazioni di *CFTR* possono influenzare la spermatogenesi per via di uno squilibrio di liquidi ed elettroliti nell'epididimo



Sebbene la maggior parte degli uomini con FC sia infertile,
la spermatogenesi attiva avviene³

**È essenziale che tutti gli uomini vengano consigliati sulla potenziale
fertilità prima di considerarsi infertili³**

Fertilità nelle donne con FC

- La maggior parte delle donne con FC è fertile, il 75% delle quali cerca di concepire e rimane incinta¹
- Anatomia generalmente normale, il muco cervicale denso, disidratato compromette la penetrazione del collo dell'utero da parte dello sperma (a causa di grandi quantità di CFTR presenti nel collo dell'utero)
- Disturbi dell'ovulazione e menarca ritardato (multifattoriale)^{2,3}
- Le alterazioni delle concentrazioni uterine di bicarbonato possono comportare la mancata capacitazione e fertilizzazione dello sperma



La gravidanza deve essere pianificata in donne con FC per garantire che la salute della madre possa essere ottimizzata; i farmaci teratogenici vengono evitati e si prende in considerazione la consulenza genetica¹

• 1. Gatiss S, et al. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2009;35(3):157–60; 2. Ahmad A, et al. *Curr Opin Obstet Gynaecol*. 2013;25(3):167–72;
3. Rutherford AJ. *J R Soc Med*. 2007;100 (suppl 47):29–34.

Consulenza e considerazioni pre-gravidanza

I potenziali genitori devono ricevere consulenza per discutere aspetti chiave correlati alla salute e al benessere della madre e del bambino

Fattori da discutere

Stato di portatore di FC del partner → Diagnosi prenatale
Funzionalità polmonare pre-gravidanza → Prognosi
Diabete pre-gravidanza → Ottimizzare il controllo
Nutrizione pre-gravidanza → Supplemento di acido folico
Terapia attuale → Revisione della terapia, inclusa la necessità di interrompere alcuni trattamenti
Maggiore rischio di parto prematuro → Conseguenze neonatali
Maggiore rischio di limitata crescita fetale → Valutazione ecografica
Possibile deterioramento della funzione polmonare → Prognosi a lungo termine
Visite più frequenti in ospedale
Rischio di ricovero ospedaliero
Maggiore rischio di parto cesareo
Allattamento al seno

Qualunque sia la decisione presa dai potenziali genitori, è importante che gli stessi siano rassicurati dal fatto che essi saranno supportati dal team per la FC e da quello di ostetricia

Test genetici

Tutti i pazienti con FC che stanno prendendo in considerazione l'idea di un figlio devono iniziare a sottoporre il/la proprio/a partner al test delle mutazioni della FC¹

<ul style="list-style-type: none">• Le coppie devono sottoporsi a una consulenza genetica che consenta loro di prendere decisioni informate in merito alle loro opzioni riproduttive¹• Deve essere presa in considerazione anche l'analisi di sequenziamento genico¹	<ul style="list-style-type: none">• I tipi più comuni di mutazioni della FC possono essere testati¹• I pazienti devono essere consapevoli del fatto che un risultato negativo al test non garantisce risultati negativi – i pazienti possono ancora essere portatori di mutazioni non comuni¹	<ul style="list-style-type: none">• Se lo screening per la FC in un partner è negativo, il rischio di avere un bambino con FC è molto basso – appena 1:400• Molti pazienti sovrastimano il rischio^{1,2}<ul style="list-style-type: none">– Il 13% delle donne con FC ritiene che il rischio sia di 1:4– Il 18% ritiene che il rischio sia di 1:25
---	---	---

• 1. Ahmad A, et al. *Curr Opin Obstet Gynaecol.* 2013;25(3):167–72; 2. Sawyer SM, et al. *J Adolesc Health.* 1995;17(1):46–50.

Diagnosi genetica pre-impianto

Le coppie che sono risultate portatrici di mutazioni della FC possono scegliere di sottoporsi a una diagnosi genetica pre-impianto (PGD) dei loro embrioni

La biopsia per PGD può tecnicamente essere eseguita a qualsiasi stadio pre-impianto, tuttavia, sono state implicate tre fasi

Ovociti fertilizzati
o non fertilizzati
(uso di corpi bipolari)

Embrioni del Giorno 3
(uso di blastomeri)

Blastocisti (uso di cellule
del trofotoderma)

Prima di ricorrere alla PGD, le coppie devono essere consapevoli che non c'è nessuna garanzia al 100% che un embrione che risulta normale e sia scelto per il trasferimento risulterà in un bambino non malato

Monitoraggio

- Emogrupo e fattore RH
- Toxoplasmosi
- CMV e Rosolia
- VDRL/TPHA
- HbSAg, HCV, HIV

Inizio Gravidanza: **mensilmente**

- Glicemia
- Emocromo
- PCR
- GOT/GPT (AST/ALT)
- Albumina
- Na, K, Cl etc.
- Creatinina
- Azotemia
- Urine

Inizio Gravidanza: **trimestralmente**

- Hb glicata
- Sideremia, ferritina, transferrina
- Bilirubina tot e fraz
- Proteine tot
- INR e Fibrinogeno

Monitoraggio mensile:

- Peso corporeo
- Valutazione fisioterapica, SpO₂, FR e PFR
- Coltura dell'escreato + ABG
- Visita ostetrica + ECG fetale
- ECG alla paziente
- OGTT 75 gr 24°-28° settimana

Occorrono ulteriori controlli fetali durante la gravidanza nelle donne con FC

- ☑ Scansioni ecografiche in serie forniscono informazioni utili sul benessere materno e fetale
 - ☑ Devono essere eseguite abitualmente, dato il maggiore rischio di crescita limitata
- ☑ L'evidenza di compromissione fetale può risultare in una raccomandazione di parto anticipato
- ☑ Se il parto è previsto prima delle 34 settimane di gestazione, la somministrazione di steroidi materni, per es. betametasone, deve essere raccomandata per contribuire alla maturazione dei polmoni fetali

Modificazioni apparato respiratorio

Dispnea nel 70% delle gravide alla 28°-31° settimana (effetto del progesterone?)

- Aumento del volume corrente
- Riduzione della $p\text{CO}_2$ 27-32 mmHg
- Riduzione dei bicarbonati plasmatici di 4 mEq/L

Variazione dei parametri respiratori

- < capacità polmonare totale
- < capacità funzionale residua
- < volume residuo

Modificazioni apparato cardiocircolatorio

- Aumento del volume plasmatico 50%
- Aumento della gittata cardiaca 30-50%
- Aumento della FC di 10-15 bpm
- Riduzione delle resistenze periferiche
 - < PA sistolica di 5-10 mmHg
 - < PA diastolica 10-15 mmHg

Aumento del dispendio energetico

Necessità di introdurre 350-1000 KCal

- Aumento del consumo energetico per la crescita del feto
- Aumento del metabolismo basale
- Aumento del consumo energetico della Madre
- Possibile maldigestione per estratti pancreatici insufficienti
- Infezioni

Diabete mellito correlato (CFRD)

Terapia insulinica in dosi refratte

Target dei valori glicemici:

- digiuno < 105 mg/dl
- 1 h post pranzo < 155 mg/dl
- 2 h post pranzo < 130 mg/dl

Diabete mellito correlato (CFRD) non ben controllato

Rischi per la Madre:

- Più precoce comparsa di complicanze (nefropatia e retinopatia)
- Ipertensione arteriosa
- > infezioni respiratorie
- > mortalità

Rischi per il feto:

- Anomalie congenite (malformazioni cardiache, cerebrali etc.)
- Macrosomia
- Polidramnios - Oligodramnios

- Reflusso gastro-esofageo
- Stipsi
- > rischio di occlusione (DIOS)
- > rischio di epatopatia FC correlata
- Colostasi gravidica

Criteria di Fuchs

Esacerbazione polmonare

I pazienti con ≥ 4 dei seguenti segni clinici soddisfano la definizione di esacerbazione polmonare:

Criteria di Fuchs¹

- Aumento di tosse
- Aumento di dispnea (senza componente di reattività delle vie aeree)
- Aumento di produzione/cambiamento di aspetto dell'escreato
- Nuova comparsa/aumento di emottisi
- Temperatura 38° C
- Perdita di appetito o di peso (non spiegata con le alterazioni dell'alvo)
- Malessere/affaticabilità/letargia
- Nuovo riscontro all'esame toracico
- Nuovo infiltrato alla radiografia toracica
- Declino della funzione polmonare, FVC o FEV percentuale del predetto $>10\%$ rispetto alla precedente misurazione
- Dolore/dolorabilità sinusale

Criteria di Fuchs modificati²

- Aumento di produzione dell'escreato
- Nuova o aumentata tosse con produzione di sangue
- Aumento di tosse
- Aumento di dispnea sotto sforzo
- Malessere/affaticabilità/letargia
- Anoressia o perdita di peso
- Febbre
- Dolore/dolorabilità sinusale
- Variazioni della secrezione sinusale
- Nuovi riscontri all'esame toracico
- Declino della FEV $>10\%$ dalla precedente misurazione
- Alterazioni radiografiche indicative di infezione polmonare

Esacerbazioni polmonari

- Iniziare la terapia antibatterica precocemente
- Preferire la via endovenosa
- Aumentare il dosaggio dei farmaci
 - Aumento del volume plasmatico
 - Aumento della clearance renale

Parto in donne con FC

Tempistiche

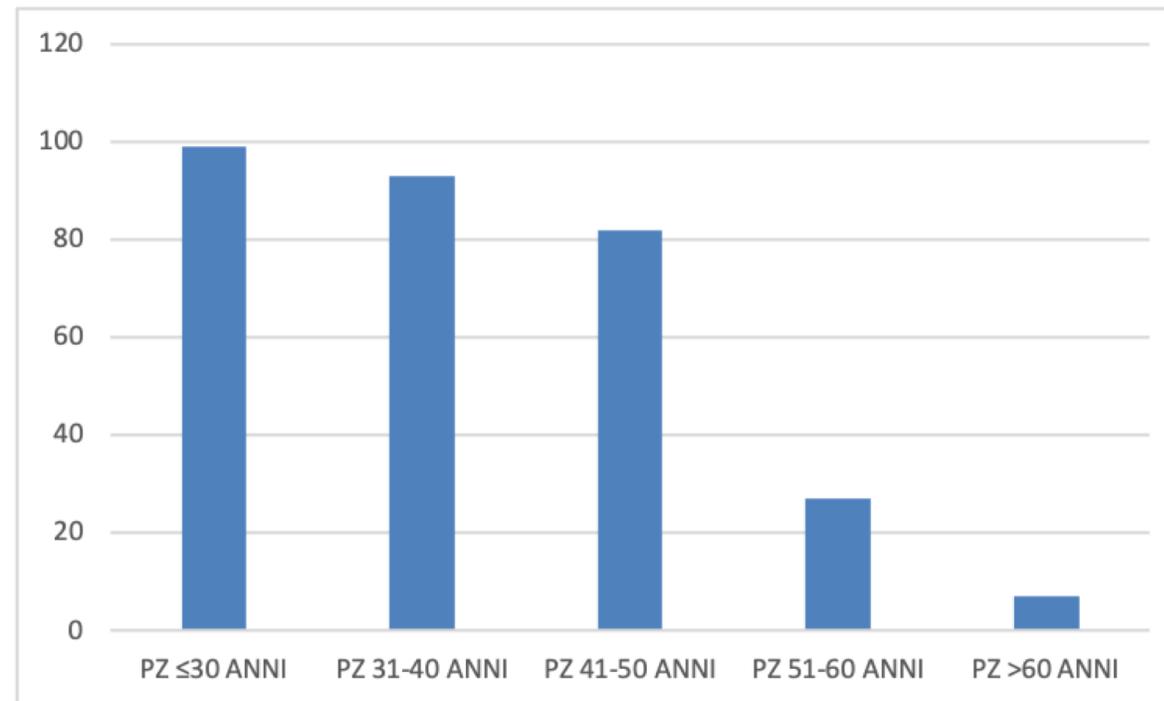
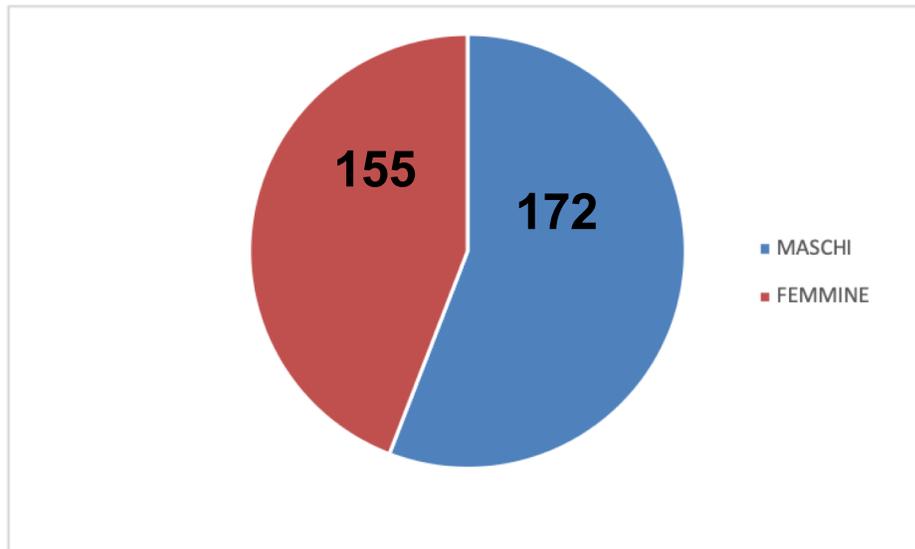
- Subordinato al benessere materno/fetale e all'andamento della gravidanza
- La complicazione fetale più comune è il parto pretermine ed è solitamente iatrogena
- Il deterioramento della funzione polmonare materna spesso comporta la decisione di un parto anticipato: ~ 25% dei parti è pretermine
- Molte gravidanze che raggiungono il termine (>37 settimane) sono indotte elettivamente se vi è evidenza di compromissione materna

Modalità

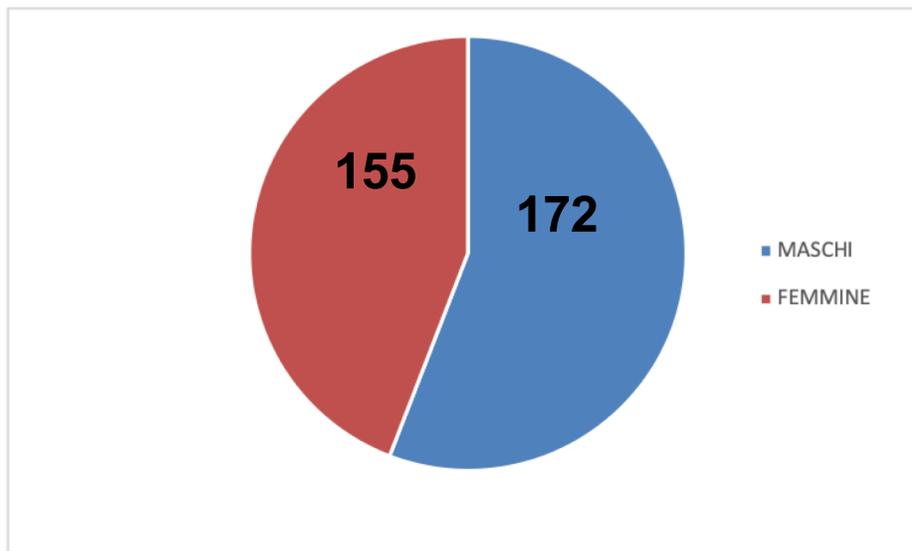
- In assenza di indicazioni ostetriche, puntare a un parto vaginale
- L'anestesia epidurale consente un travaglio relativamente privo di stress
- Il taglio cesareo può essere indicato per considerazioni ostetriche, come presentazione in posizione podalica
- Nelle donne con una funzione polmonare particolarmente scarsa, sebbene il parto vaginale rimane ideale, può essere necessario il parto chirurgico

È importante coinvolgere la madre in queste decisioni, dato che il più delle volte esprime delle preferenze circa la modalità del parto e le sue opinioni devono essere rispettate

Totale: 327 pazienti



Totale: 327 pazienti

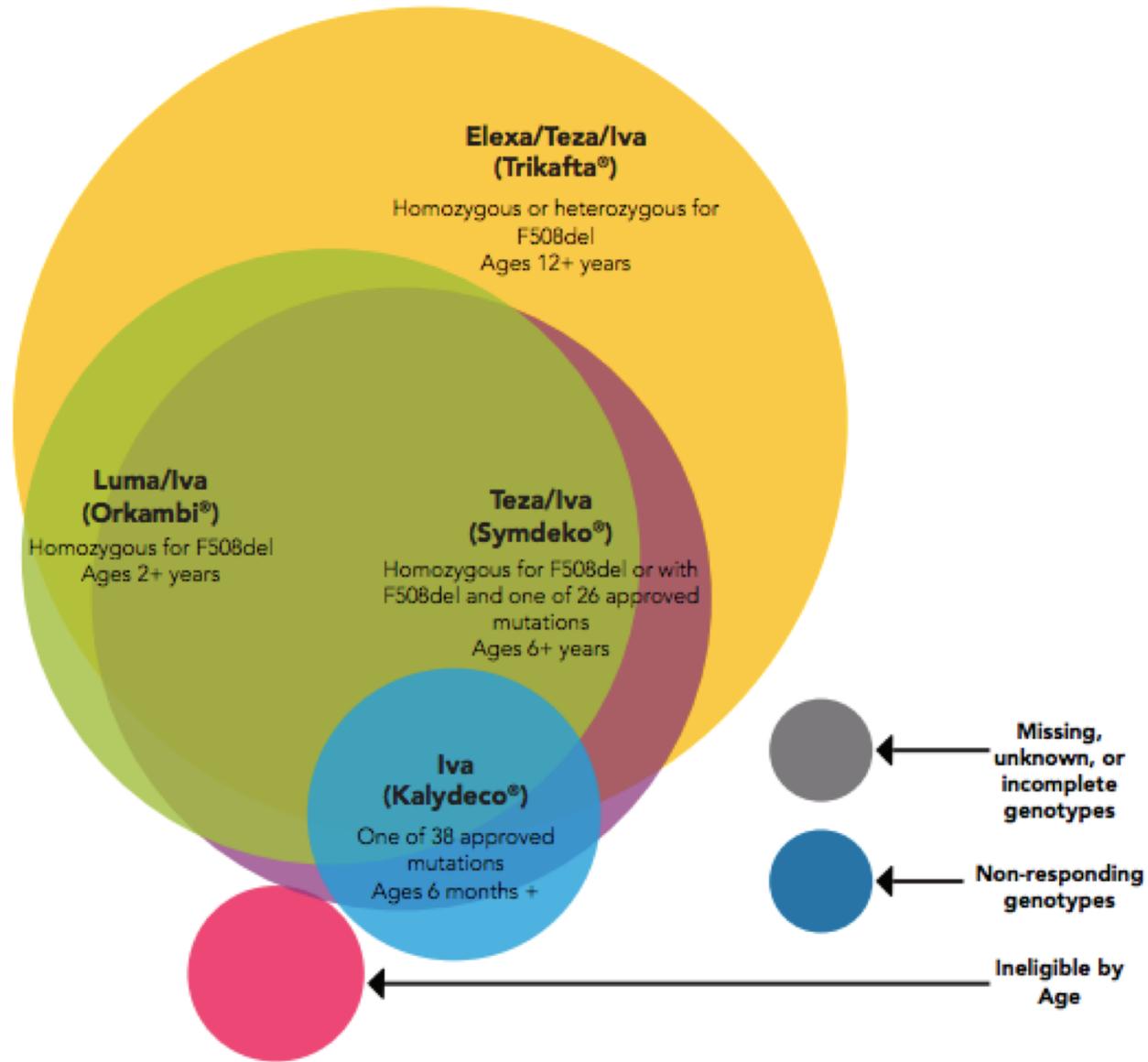


N° gravidanze totali: 18
3 pazienti hanno avuto 2 gravidanze
1 paziente ha avuto 3 gravidanze
1 gravidanza gemellare
3 gravidanze pretermine

MODULATORI DELLA CFTR

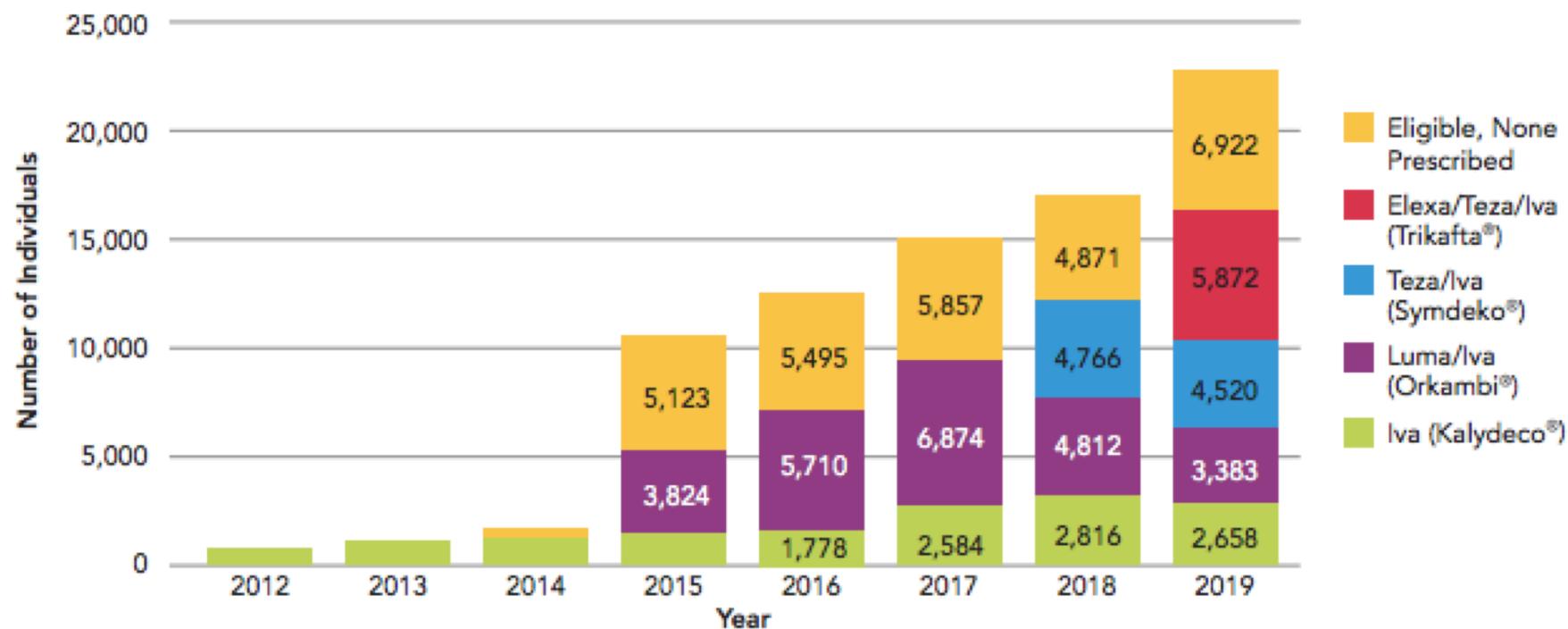
Restore CFTR Function [Learn more >](#)

Pre-clinical	Phase One	Phase Two	Phase Three	To Patients
				Elxacaftor + tezacaftor + ivacaftor (Trikafta®) >
				Ivacaftor (Kalydeco®) >
				Lumacaftor + ivacaftor (Orkambi®) >
				Tezacaftor + ivacaftor (Symdeko®) >
				ABBV-2222 (formerly GLPG2222) >
				ABBV-3067 >
				ELX-02 >
				VX-121 >
				VX-561 (formerly CTP-656) >
				ABBV-191 >
				MRT5005 >
				Arcturus >
				Icagen >
				Reata >
				ReCode Therapeutics >
				Southern Research Institutes >
				Spirovent Sciences >
				4D Molecular Therapeutics >





CFTR Modulators by Year



	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Total Eligible	954	992	1,801	10,591	12,983	15,435	17,265	23,355
Pct Eligible on CFTRm	83%	98%	68%	52%	58%	62%	72%	70%
Total on Modulators	796	977	1,231	5,468	7,488	9,578	12,394	16,433

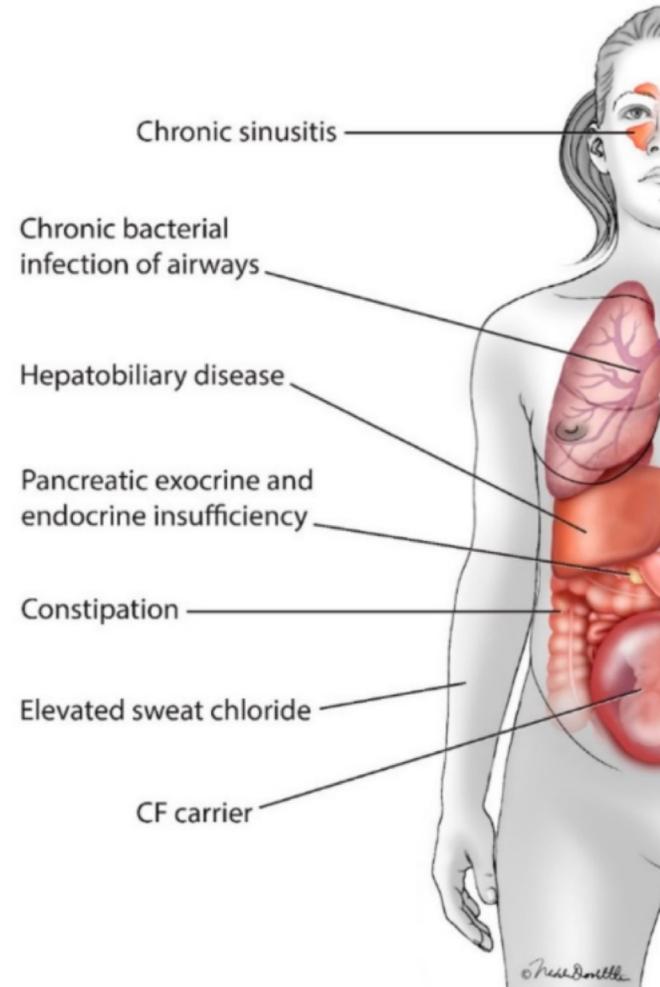


Table 1. Data from animal reproduction models investigating the impact of CFTR modulator administration on sexual and reproductive health (SRH).

SRH Impact	Ivacaftor	Lumacaftor	Tezacaftor	Elexacaftor
Fertility	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)
Chromosomal Abnormalities	No genotoxicity	No genotoxicity	No genotoxicity	No genotoxicity
Pregnancy/Teratogenicity	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
Lactation	Present in breast milk	Present in breast milk	Present in breast milk	Present in breast milk
Neonatal cataracts	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

Maximal recommended human dose (MRHD); data from the United States prescribing information (USPI) for ivacaftor [35], lumacaftor/ivacaftor [36], tezacaftor/ivacaftor [37], and elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor [38].

Table 2. Case reports of modulators and pregnancy.

Case Report	Modulator	Mother's Baseline ppFEV ¹	Mother's Genotype	Trimesters Exposed	Infant Gestational Age (Weeks)	Infant Health	Lactation Use
Kaminski and Nazareth, 2015 [46]	iva	94	G551D/3272-26A > G	1-3	39	Normal	No
Jones and Walshaw, 2015 [39]	iva	75	F508del/G551D	1-3	38	Normal	Not reported
Jones and Walshaw, 2015 [39]	iva	"Normal"	F508del/G551D	Not reported	Twins, not reported	Not reported	Not reported
Ladores et al., 2017 [40]	iva	103	G551D/1585 2A > G	1	40	Normal	Not reported
Vekaria et al., 2019 [43]	iva	46	F508del/G551D	1-3 ^	36	Normal, Normal ophthalmologic exam	Not reported
		43#		1-3 #	34	Normal, Normal ophthalmologic exam	Not reported
Trimble et al., 2018 [44]	lum/iva	90	F508del/F508del	1-3 *	38	Mild hyperbilirubinemia (resolved), Normal ophthalmologic exam at 37 and 184 days	Yes
Mainz et al., 2019 [45]	lum/iva	52	F508del/F508del	1-3 †	35	Normal, Normal ophthalmologic exam "during first year"	No
Ladores et al., 2020 [41]	lum/iva	"Improved by 6% on lum/iva"	F508del/F508del	1-3	Not reported	Normal	Not reported
				1-3 §	Not reported	Normal	Not reported

LA SEDIA DELLA FERTILITA'



Sul piano del linguaggio simbolico, lo "stare" cui allude la Sedia della Fertilità è un passaggio interiore imprescindibile per aprirsi all'influenza divina benedicente e miracolosa. In altri termini, non ci si può aprire all'Amore divino senza una preliminare preparazione interiore, senza uno "stare" con se stessi e in se stessi. Nel nostro contesto specifico, la "Sedia" è legata ai "misteri" della femminilità, alla piena esplicazione della femminilità e, dunque, alla Fertilità, alla possibilità di generare un nuovo essere.



La Chiesa di S.Maria Francesca





Voglio un figlio: maternità nell'era dei farmaci modulatori e potenziatori della proteina CFTR

Grazie per l'attenzione!

Dott. Vincenzo Carnovale
Università Degli Studi di Napoli "Federico II"
CRR Fibrosi Cistica dell'Adulto - Napoli