



LIFC
Lega Italiana
Fibrosi Cistica



I WEBINAR DEL MARTEDÌ
Appuntamenti d'informazione
medico-scientifica sulla fibrosi cistica

L'influenza dei modulatori
sullo stato nutrizionale
dei pazienti FC

15 FEBBRAIO ore 17 **PARTECIPA** → **zoom**

Da Conferenza Nord Americana Fibrosi Cistica **2021**

L'influenza dei modulatori sullo stato nutrizionale dei pazienti FC

Qual è l'impatto dei modulatori della CFTR sullo stato di nutrizione?

Il danno pancreatico in FC può essere reversibile?

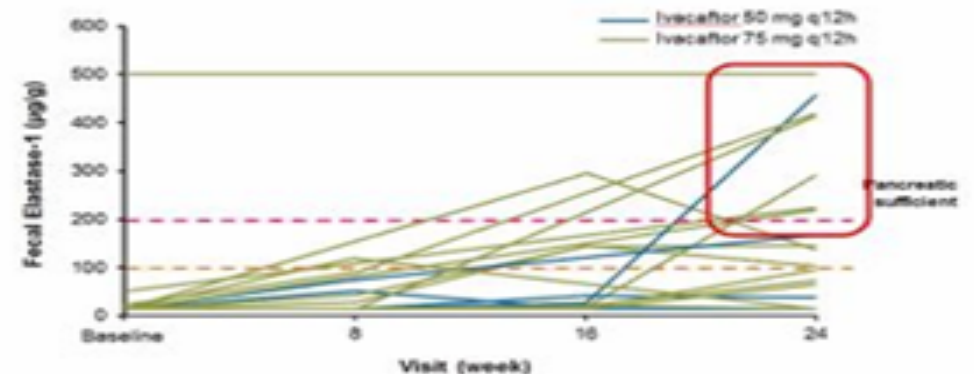


Ivacaftor e pancreas bambini 2-5 anni (KIWI)

Obiettivo: valutare sicurezza, farmacocinetica, farmacodinamica in bambini con mutazione Gating di 2-5 anni trattati con diverso dosaggio di Ivacaftor x 24 settimane

Ivacaftor and the pancreas

- KIWI Study 2016
 - 27 Children on ivacaftor
 - Ages 2-5
 - Primary endpoints
 - PK and safety
 - IRT reduced
 - Emergence of PS



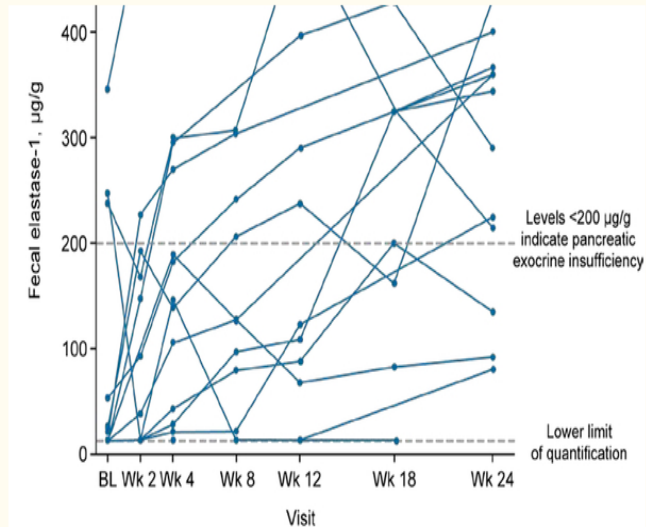
This study aimed to assess the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in children aged 2-5 years. Primary outcomes were pharmacokinetics and safety, analysed in all patients who received at least one dose of ivacaftor. Ivacaftor was generally well tolerated in young CF children with a gating mutation followed for 24 weeks. The safety profile was similar to that seen in older CF patients, although the frequency of LFT elevations suggests consideration of more frequent monitoring in younger children, particularly those with a history of elevated LFTs.



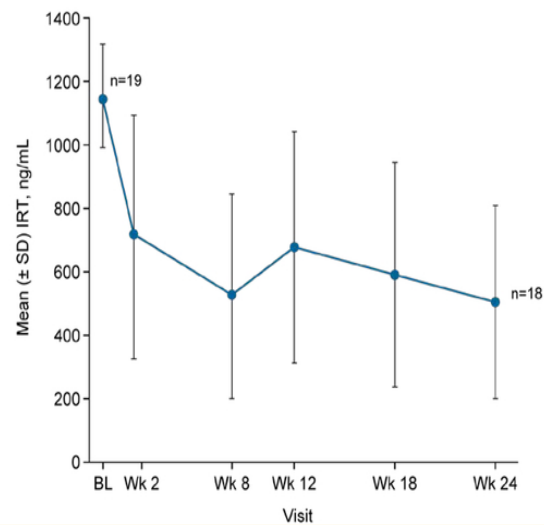
Ivacaftor e pancreas bambini 1-2 anni (ARRIVAL)

ARRIVAL

- 19 bambini **1-2 anni**
- Ivacaftor per **24 settimane**
- Normalizzazione della elastasi fecale (EF > 200 µg/g) nella metà dei pz
- Il danno del pancreas avviene in utero/ 1° anno di vita

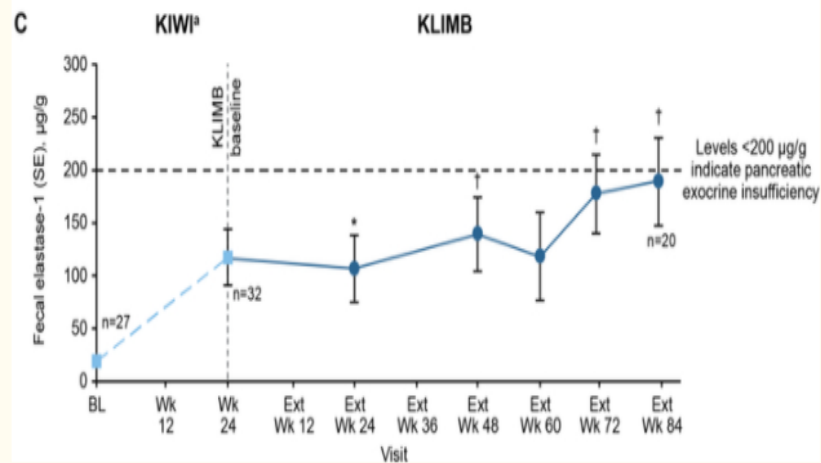
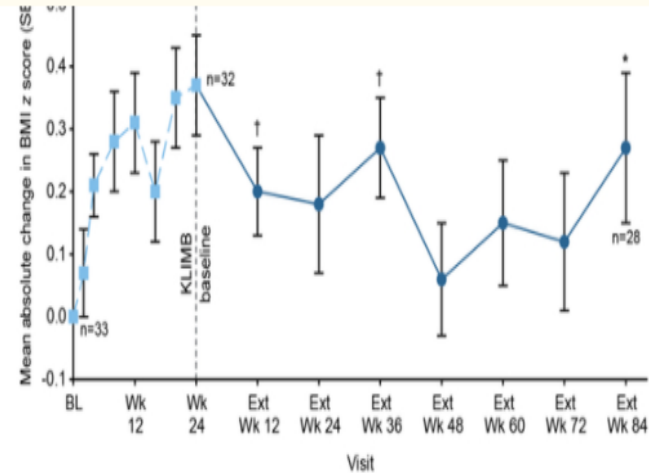


B



Giudicato finora irreversibile, ma con i modulatori si è osservato che un **recupero parziale** è possibile.

Ivacaftor in bambini 2-5 anni (KLIMB) (continuazione studio Kiwi)



KLIMB:

28 bambini con FC di età 2-5 anni
Ivacaftor per **84** settimane

Migliora lo stato di nutrizione
Migliora l'elastasi fecale

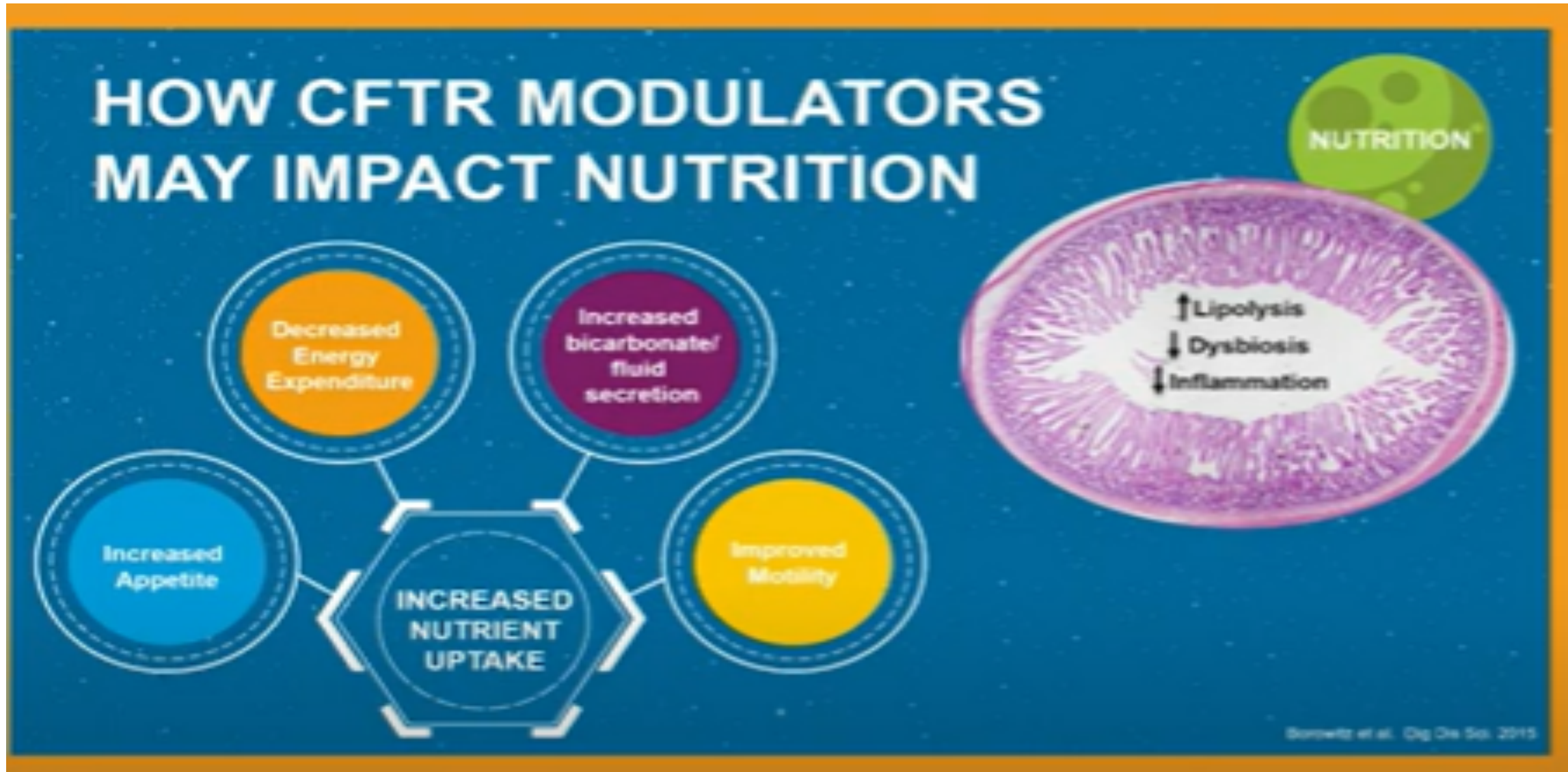
C'è un punto di non ritorno?

- Si può migliorare la secrezione di bicarbonato (qualsiasi età)
- Ma il recupero della funzione delle cellule acinari del pancreas può essere solo nei bambini **piccoli**

MA

Se la funzione pancreatică viene recuperata solo nei bambini molto piccoli perché nella maggior parte dei pazienti in terapia con modulatori della CFTR si osserva incremento del peso?

Attività dei modulatori sulla nutrizione



Ragioni potenziali per l'incremento del peso

- Minore dispendio di energia per supportare il lavoro respiratorio
- Miglioramento del gusto/olfatto
- Aumento dell'appetito
- Aumento dell'interesse verso il cibo
- Diminuzione dei dolori addominali
- Diminuzione del reflusso gastroesofageo
- Migliore assorbimento dei nutrienti
- Migliore funzione dell'apparato digerente (secrezione del bicarbonato, flusso biliare, motilità)
- Nei bambini piccoli in terapia con modulatori può esservi un recupero della funzione pancreatic

Altre ragioni per l'incremento del peso

- Pandemia da Covid-19
 - aumento di peso durante la pandemia correlato a:
quarantena, stress, cambiamenti nelle abitudini alimentari e nell'attività fisica
 - nei bambini più tempo passato al **computer** e **interruzione dell'attività fisica/sport**

- ¹Lange SJ, Kompaniyets L, Freedman DS, et al. Longitudinal Trends in Body Mass Index Before and During the COVID-19 Pandemic Among Persons Aged 2–19 Years — United States, 2018–2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021;70:1278–1283.
- ²Woolford SJ, Sidell M, Li X, et al. Changes in Body Mass Index Among Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic. JAMA. Published online August 27, 2021.

Modulatori: effetto sul peso

Inizio della terapia con modulatore

- **Il potenziale aumento, dipende dal tipo di modulatore e dal genotipo (1)**

- Occorre Individuare i pazienti nei quali l'incremento ponderale è utile vs quelli in cui non lo è

Come comportarsi:

- Se il BMI del pz è ottimale discutere l'eventualità di incremento ponderale
- Se si è al disotto dell'obiettivo del BMI rivedere l'obiettivo del peso
- Se si è al disopra dell'obiettivo del BMI (sovrappeso/obesità) considerare la necessità di cambiamenti della dieta

ATTENZIONE

- **I pazienti possono avere un iniziale ↑ importante del peso**

- Può succedere nei primi 3 mesi di terapia prima del ritorno al controllo presso il Centro

Il paziente può essere sorpreso, preoccupato o contento

- Dopo l'incremento iniziale, ci può essere una stasi, una perdita oppure un incremento di peso continuo



Inizio terapia con modulatori: ruolo dei grassi



per l'assorbimento dei modulatori della CFTR è necessaria
l'assunzione contemporanea di una certa quantità di grassi

I grassi ↑ 2-4 volte
l'assorbimento dei
modulatori

La quantità di grassi da
introdurre è stimata in
10-20 grammi negli
adulti, nei bambini in
5-10 grammi

L'assorbimento del
modulatore non è
influenzato dal tipo
di grasso ingerito

Preferire i grassi
insaturi più salutari
per il cuore

Ricordare

- ➔ Assumere i modulatori con cibi grassi
aumenta la capacità di assorbire il farmaco da parte del corpo
- ➔ Pur non essendoci una raccomandazione specifica sui grammi,
l'obiettivo di 10/20 grammi per **ciascuna assunzione** di modulatore è
sufficiente per adolescenti e adulti
- ➔ Per i bambini la raccomandazione è di 5/10 grammi per ciascuna
assunzione di modulatore
- ➔ Si possono abbinare più alimenti tra di loro

Esempi di alimenti che possono essere assunti insieme ai modulatori come fonte di grassi

ALIMENTO	PORZIONE (GR)	LIPIDI (GR)
LATTE INTERO	125	4,5
YOGURT DA LATTE INTERO	125	4,9
YOGURT GRECO DA LATTE INTERO	125	11,4
BURRO	10	8,3
OLIO DI OLIVA	10	10
BURRO D'ARACHIDI	10	5,4
STRACCHINO	50	12,6
UOVO DI GALLINA	50	4,4
MOZZARELLA DI BUFALA	100	21,7
MOZZARELLA DI VACCA	100	19,5
PORZIONE DI OLIVE VERDI	30	4,5

ALIMENTO	PORZIONE (GR)	LIPIDI (GR)
PARMIGIANO	50	14,9
NOCI	30 (6)	20,4
MANDORLE DOLCI	30	16,6
HAMBURGER DI FAST FOOD	100	9,1
PIZZA MARGHERITA	462	43
PIZZA POMODORO E MOZZARELLA	50	3,8
FETTE BISCOTTATE	30	1,8
CORNETTO	50	9,2
KINDER PINGUI'	30	8,5
KINDER MAXI	21	7,4
KINDER DELICE	39	8,8

I PRODOTTI E LE RELATIVE MARCHE SONO CITATI COME ESEMPI PURAMENTE INDICATIVI E NON AI FINI COMMERCIALI O PUBBLICITARI. INVITIAMO SEMPRE ALLA CONSULTAZIONE CON IL PERSONALE DEI CENTRI DI CURA PER QUALSIASI NECESSITA' O CHIARIMENTO

Qualche consiglio

La sera la dose di modulatore è spesso assunta lontano dal pasto:

➡ Fare uno spuntino supplementare che contenga grassi

Può essere necessario identificare le scelte a casa o fuori casa:

➡ A casa hummus, formaggi, latte intero, yogurt, etc

➡ Fuori casa un pacchetto di arachidi, olive, crackers con burro di arachidi, pizza a taglio, etc

Integratori con modulatori valutare il contenuto in grassi
Ensure plus (11gr), Ensure (6gr)

Promemoria importante

➡ Continuare l'assunzione degli enzimi pancreatici se prescritti

➡ Ricordarsi sempre di mangiare alimenti contenenti grassi quando viene assunto il modulatore (formaggi, burro d'arachidi, uova, latte yogurt)

➡ La quantità di **sale** necessaria può dipendere dal tipo di modulatore :

- Con **Kalydeco** o **Kaftrio** può essere necessaria una moderata quantità
- Con **Orkambi** o **Symdeko** può essere necessaria una maggiore quantità

Modulatori e obesità

L'obiettivo è di evitare l'obesità nei pazienti in terapia con farmaci che aumentano la sopravvivenza

Raccomandazione:

- Monitoraggio dell'andamento del peso ad ogni visita nel primo anno di assunzione del modulatore
- Valutare se presenti i criteri per il sovrappeso o l'obesità
- Discutere con il paziente l'andamento del peso e i cambiamenti nella dieta

Ma

- Continuare ad intervenire nei pazienti **sottopeso** con dieta ipercalorica e integratori per os

Modulatori e obesità

Eliminare il superfluo di una dieta altamente calorica

- Sospendere gli integratori calorici per os tranne quando usati per il contenuto in grassi con la dose di modulatore o come sostitutivo del pasto
- Bloccare alle ASL gli ordini di rifornimento
- **Bere bevande a basso contenuto calorico**
- Mantenere le bevande con elettroliti se necessarie come fonte di sodio durante lo sport, ma diminuire il contenuto in calorie/zucchero
- Diminuire il latte intero tranne che con la dose del modulatore
- **Interrompere i condimenti altamente calorici**
- Ridurre olio, burro, margarina
- Ridurre salse, creme, formaggi, panna

Modulatori e sodio

Ricordare

- **Diminuzione significativa nei valori del test del sudore per Kalydeco ($\downarrow$ 48mmol/L) e Kaftrio ($\downarrow$ 40 mmol/L) ma non per Orkambi e Symkevi**
- Considerare di diminuire il sodio nella dieta giornaliera da 5-6 gr a 4 gr

I pazienti devono sapere

- riconoscere le occasioni di necessità di $\uparrow$ di sodio nella dieta: estate, attività sportiva, attività all'aperto
- riconoscere i sintomi della perdita di sodio

Bisogno di sale durante l'estate

In estate si trascorre maggior tempo all'aria aperta e i pazienti con FC perdono più sale nel sudore.

Attenzione a questi segni indicativi di bassi livelli di sodiemia:

- Fatica, perdita di energia
- Debolezza
- Irritabilità
- Confusione mentale
- Stordimento
- Nausea, vomito
- Cefalea
- Crampi o spasmi muscolari

Modulatori e diabete

- Alterazione della glicemia: valori alti e bassi
- Valori di OGTT in range intermedi
- Valori di glicemia alterati a digiuno (fra 100 e 125 mg/dl)
- Valori alterati di tolleranza glicidica (glicemia due ore dopo carico orale fra 140 e 199 mg/dl)

Per migliorare il controllo glicemico

- Limitare le bevande zuccherate
- Limitare i dolci
- Accoppiare carboidrati con proteine/grassi
- Fare piccoli pasti frequenti



Original research

The role of modulators in cystic fibrosis related diabetes

Lina Merjaneh ^{a,*}, Sana Hasan ^b, Nader Kasim ^c, Katie Larson Ode ^d

^a Division of Endocrinology, Department of Pediatrics, Seattle Children's Hospital, Seattle, WA, USA

^b Department of Endocrinology and Metabolism, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH

^c Division of Pediatric Diabetes and Endocrinology, Helen DeVos Children's Hospital, Spectrum Health, Grand Rapids, MI, USA

^d Division of Endocrinology, Department of Pediatrics, University of Iowa Stead Family Children's Hospital, Iowa City, IA, USA

No studies are yet available regarding the effect of the highly effective triple therapy (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) on CFRD or insulin secretion. CFTR modulators might affect development or progression of CFRD through many mechanisms including improving insulin secretion by correcting the CFTR defect directly, improving ductal function, reducing islet inflammation, and improving incretin secretion or by enhancing insulin sensitivity via reduced systemic inflammation and increased physical activity driven by improved lung function and quality of life. On the other hand, they can stimulate appetite and improve gastrointestinal function resulting in increased caloric intake and absorption, driving excessive weight gain and potentially increased insulin resistance. If the defect in insulin secretion is reversible then it is possible that initiation of CFTR modulators at a younger age might help prevent CFRD. Despite the advances in CF management, CFRD remains a challenge and knowledge continues to evolve. Future studies will drive better understanding of the role of highly effective CFTR modulators in CFRD.

Non sono ancora disponibili studi sugli effetti di Kaftrio sul CFRD o sulla secrezione di insulina.

I possibili meccanismi di azione sullo sviluppo o la progressione del diabete includono:

- il miglioramento della secrezione di insulina con la correzione diretta del difetto di base,
- il miglioramento della funzione duttale,
- la riduzione dell'infiammazione delle insule,
- l'aumento della sensibilità all'insulina mediante la riduzione dell'infiammazione sistemica e un aumento dell'attività fisica derivata dal miglioramento della funzione polmonare e della qualità della vita.

MA

Kaftrio può stimolare l'appetito e migliorare la funzione intestinale determinando un aumento dell'introito calorico ed un migliore assorbimento dei nutrienti con conseguente aumento eccessivo di peso e potenzialmente aumento dell'insulinoresistenza.

Se il difetto di secrezione dell'insulina è reversibile allora è possibile che un inizio precoce dei modulatori della CFTR possa aiutare a prevenire il CFRD.

Sono necessari ulteriori studi per una migliore comprensione dell'influenza dei modulatori sul CFRD.

Modulatori e stipsi

- Può presentarsi un aumento importante all'inizio dei modulatori
- Migliora nel tempo durante la terapia

Considerare la necessità di liquidi

- *Aumentare del 50% l'apporto quotidiano*

Fibre

- Possono avere un ruolo vantaggioso
 - L'aumento della frutta e della verdura è vantaggioso per tutti
- Trattamento > 18 anni: fibra + psyllium, lattulosio, etc



LIFC
Lega Italiana
Fibrosi Cistica

