

ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR E INFIAMMAZIONE NEI BAMBINI E NEGLI ADOLESCENTI CON FIBROSI CISTICA: UNO STUDIO DI COORTE RETROSPETTIVO A DOPPIO CENTRO

a cura della Redazione

Commento a: Pepe A, Fevola C, Dolce D, et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor and inflammation in children and adolescents with cystic fibrosis: a retrospective dual-center cohort study. *Ther Adv Respir Dis.* 2025;19:1–9. doi:10.1177/17534666251314706

La fibrosi cistica (FC) è causata da varianti del gene regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR), che determinano una disfunzione dei canali epiteliali del cloro, compromettendo l'equilibrio idrosalino in diversi organi e apparati (1). Questa alterazione comporta una riduzione o un'assenza del trasporto di ioni cloruro e bicarbonato attraverso le membrane epiteliali, con conseguente produzione di secrezioni dense e viscosi (2). A livello polmonare, tali secrezioni ostruiscono le vie aeree, favoriscono la colonizzazione batterica e scatenano una risposta infiammatoria cronica (3).

Nel tempo, questo processo conduce a infezioni respiratorie ricorrenti, declino della funzione polmonare, insufficienza pancreatica esocrina, ostruzione intestinale, cirrosi epatica e infertilità maschile (2).

Negli ultimi anni, la disponibilità di terapie in grado di modulare il CFTR ha trasformato radicalmente il decorso clinico della FC (4,5). Tra queste, Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) rappresenta la prima terapia approvata per i pazienti con varianti CFTR responsive (6). In Italia, l'uso di ETI è autorizzato nei soggetti FC di età pari o superiore a 6 anni, portatori di almeno una copia della mutazione F508del (7). In questa popolazione, il trattamento con ETI ha dimostrato miglioramenti significativi della funzione respiratoria, dello stato nutrizionale e della qualità di vita (8,9). Questi benefici sono attribuiti in gran parte al miglioramento della clearance mucociliare e alla riduzione dell'infiammazione a livello delle vie aeree (10).

In questo contesto, si inserisce lo studio retrospettivo condotto da Pepe e colleghi, che ha valutato l'andamento dei principali parametri infiammatori sistemici in 66 bambini e adolescenti con FC trattati con ETI per un periodo di 24 mesi. Sono stati analizzati i livelli sierici di immunoglobuline (IgG, IgA, IgM), γ -globuline e leucociti in tre timepoints (baseline, 12 e 24 mesi), confrontandoli con quelli di un gruppo di controllo composto da coetanei con FC non eleggibili al trattamento con ETI.

I risultati mostrano una significativa riduzione dei

livelli di IgG (da 1.168 a 1.092 mg/dl), IgA, γ -globuline e leucociti, già dopo 12 mesi di trattamento e mantenuta a 24 mesi.

Da un punto di vista clinico-funzionale, si è osservato un netto miglioramento della funzione respiratoria (ppFEV₁ da 85,7% a 100,7% a 12 mesi), seguito da un lieve calo a 95,5% a 24 mesi, pur rimanendo ampiamente sopra il valore iniziale. Tale andamento potrebbe riflettere un'eventuale ridotta aderenza alla terapia o un fisiologico riequilibrio dopo il picco iniziale.

I risultati hanno mostrato, anche, un **miglioramento dello stato nutrizionale** (BMI z-score da -0,34 a -0,04) e una drastica **riduzione della concentrazione di cloruro nel sudore** (da 109 a 47 mmol/L). Infine, si è registrata una **riduzione della positività per *S. aureus* e *P. aeruginosa*** nelle colture respiratorie durante il trattamento.

Questi risultati rafforzano l'ipotesi che la terapia ETI possa esercitare un effetto antinfiammatorio sistemico anche nella popolazione pediatrica, in linea con quanto precedentemente osservato in studi precedenti su adolescenti (11,12) e adulti (13). Alcuni autori hanno **ipotizzato che i livelli di IgA e IgG possano rappresentare uno strumento di monitoraggio di routine per valutare indirettamente il grado di compromissione della funzione polmonare**, in quanto il loro incremento risulta inversamente correlato ai valori di ppFEV₁ (14,15) o più in generale, potrebbero costituire **un utile marcatore nel follow-up** delle persone con FC (16).

Nonostante questi risultati, gli autori sottolineano alcune limitazioni metodologiche, tra cui la natura retrospettiva dello studio, la limitata gamma di marker immunitari analizzati, l'assenza di dati su eventuali farmaci concomitanti, la ridotta dimensione del campione e la mancanza di analisi stratificate per genotipo o sesso. Studi prospettici, su larga scala e con follow-up più esteso, saranno fondamentali per confermare questi risultati e chiarire ulteriormente il ruolo dei marker infiammatori nel monitoraggio clinico della FC.



Bibliografia

1. Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, et al. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15010.
2. Boucher RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med* 2007; 58: 157–170.
3. Petrocheilou A, Moudaki A, Kaditis AG. Inflammation and infection in cystic fibrosis: update for the clinician. *Children (Basel)* 2022; 9: 1898.
4. Bacalhau M, Camargo M, Magalhães-Ghiotto GAV, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: a life-changing triple combination of CFTR modulator drugs for cystic fibrosis. *Pharmaceuticals (Basel)* 2023; 16: 410.
5. Terlizzi V, Farrell PM. Update on advances in cystic fibrosis towards a cure and implications for primary care clinicians. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2024; 54: 101637.
6. Trikafta Prescribing Information, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/212273s004lbl.pdf
7. Agenzia Italiana del Farmaco, https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004908_048984_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113
8. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, 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. *Lancet* 2019; 394: 1940–1948.
9. Mall MA, Brugha R, Gartner S, et al. Efficacy and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children 6 through 11 years of age with cystic fibrosis heterozygous for F508del and a minimal function mutation: a phase 3b, randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 206: 1361–1369.
10. Donaldson SH, Corcoran TE, Pilewski JM, et al. Effect of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on mucus and mucociliary clearance in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2024; 23: 155–160.
11. Schnell A, Hober H, Kaiser N, et al. Elexacaftor – Tezacaftor – Ivacaftor treatment improves systemic infection parameters and *Pseudomonas aeruginosa* colonization rate in patients with cystic fibrosis a monocentric observational study. *Heliyon* 2023; 9: e15756.
12. Lepissier A, Bonnel AS, Wizla N, et al. Moving the dial on airway inflammation in response to trikafta in adolescents with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 207: 792–795.
13. Dhote T, Martin C, Regard L, et al. Normalisation of circulating neutrophil counts after 12 months of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in patients with advanced cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2023; 61: 2202096.
14. Zhang S, Shrestha CL, Robledo-Avila F, et al. Cystic fibrosis macrophage function and clinical outcomes after elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. *Eur Respir J* 2023; 61: 2102861.
15. Gillan JL, Davidson DJ, Gray RD. Targeting cystic fibrosis inflammation in the age of CFTR modulators: focus on macrophages. *Eur Respir J* 2021; 57: 2003502.
16. Hanssens LS, Cellauro S, Duchateau J, et al. Immunoglobulin G: a useful outcome marker in the follow-up of cystic fibrosis patients? *Immun Inflamm Dis* 2021; 9: 608–614.

