FONDAZIONE SCIENTIFICA MAURIZIANA Onlus
Via Magellano, 1 - 10128 Torino - Italy
tel. +39 011 5082 508 - fax +39 011 5082 047
codice fiscale 97587140019
e-mail: fondazionescientifica@mauriziano.it
www.mauriziano.it

FONDAZIONE SCIENTIFICA MAURIZIANA Onlus

Al Presidente della
Fondazione Scientifica Mauriziana ONLUS

RELAZIONE PROGETTO DI RICERCA

Titolo del progetto: "Valutazione dell'efficacia degli schemi terapeutici in uso per la terapia del coinvolgimento polmonare attivo in pazienti affetti da Sclerosi Sistemica"

L'interstiziopatia polmonare (ILD) è una delle più frequenti complicanze della Sclerosi Sistematica (SSc) e la principale causa di morte in questi pazienti.
A livello evolutivo la fibrosi polmonare si caratterizza per momenti di quiescenza e momenti di progressione della patologia caratterizzati da dispnea, tosse e astenia; sintomi particolarmente aspecifici.
L'attività dell'ILD è valutabile tramite il deterioramento delle di prove di funzionalità respiratorie (PFR) e la comparsa di immagini "a vetro smerigliato" alla TC torace ad alta risoluzione (HRCT).
L'obiettivo delle terapie mirate a livello polmonare è quello di evitare la progressione radiologica da lesioni "a vetro smerigliato" verso lesioni "a favo d'api" ed il recupero, idealmente almeno del 10%, della DLCO e della FVC valutate tramite PFR; oltre ovviamente al miglioramento della sintomatologia riferita dal paziente.
Fino ad oggi il farmaco che ha dimostrato una buona efficacia nel raggiungimento di tali obiettivi è la Ciclofosfamide (CTX), utilizzata in tutto il mondo secondo vari schemi terapeutici e finora utilizzata anche nel nostro Centro attraverso boli settimanali di CTX 500 mg per un totale di 6 g (12 boli) seguiti da eventuali altri 12 boli da 500 mg in caso di iniziale parziale beneficio valutato tramite PFR e HRCT, per un totale di Ciclofosfamide infusa pari a 12 g.
A seguito di tale terapia i pazienti venivano posti in terapia di mantenimento con mofetil micofenolato (MMF) o aztioprina (AZA).

Un recente studio pubblicato nel 2017 ha confrontato l'utilizzo della CTX versus inizio della terapia con MMF dimostrando una pari efficacia dei due farmaci e una miglior tollerabilità da parte dei pazienti.

A partire dal 2011 alcuni articoli scientifici hanno segnalato la possibilità di utilizzare una terapia con Rituximab (RTX) per ottenere la riduzione delle aree a "vetro smerigliato" ed il miglioramento delle PFR.
Tale terapia veniva utilizzata secondo schemi differenti basati sull'esperienza acquisita nell'Artrite Reumatoide (1000 mg x 2) o nella terapia delle vasculiti ANCA + (500 mg x 4) senza una chiara superiore efficacia di uno schema rispetto all'altro.
A partire dal 2011 dunque è stato utlizzato tale farmaco nei pazienti non responsivi alla terapia con ciclofosfamide.

Inoltre, in base al razionale dell'utilizzo di tali farmaci separatamente e alla segnalazione in letteratura di uno schema terapeutico di combinazione tra RTX e CTX, negli ultimi tre anni alcuni pazienti che sono andati incontro a riacutizzazione polmonare dopo i precedenti approcci terapeutici sono stati trattati con lo schema che prevede l'impiego di RTX (375 mg/m2 a cadenza settimanale x 4 boli) e CTX (due boli da 750 mg).

Sulla base di queste conoscenze scientifiche e vista l'ampia casistica di pazienti afferenti al servizio di Reumatologia di questo ospedale lo scopo del progetto era il confronto tra queste diverse possibilità terapeutiche in coorti storiche di pazienti.

E' stato dunque allestito un database di coorti storiche valutate secondo i seguenti parametri:
- forma di malattia cutanea diffusa o limitata
- profilo autoanticorpale dei pazienti trattati
- durata della malattia al momento del trattamento
- concomitante patologia da reflusso gastroesofageo e controllo più o meno ottimale della stessa
- altre manifestazioni di malattia al momento del trattamento (attivazione cutanea o articolare; presenza o assenza di teleangectasie o calcificazioni)
- comorbilità (in particolare cardiopatie e ipertensione arteriosa polmonare)

La funzionalità polmonare è stata espressa tramite i dati ottenuti dalle PFR (flussi, volumi, capacità di diffusione del CO) e tramite la valutazione delle immagini HRCT secondo lo score di Gho (lieve-moderata-severa fibrosi in base alla % del parenchima colpito) prima e dopo la terapia.
Sono stati inoltre raccolti dati sul grado di dispnea (secondo la scala mMRC) e la presenza di tosse stizzosa prima e dopo la terapia.

Un indice di outcome che è stato preso in considerazione, oltre ai citati parametri polmonari, riguarda lo sviluppo di patologie neoplastiche, infettive o comunque fortemente invalidanti, a distanza di anni dalla terapia.
Inoltre verrà valutato il tempo libero da peggioramento di malattia (in qualunque distretto eccetto quello gastroenterologico che ha dimostrato di non essere influenzato dalle terapie immunosoppressive in questi pazienti).

Si è dunque proceduto a raccogliere i dati dei pazienti che a partire dal 1995 sono stati sottoposti a trattamento per ILD in SSc.

Le terapie utilizzate in questo centro sono:
- Ciclofosfamide per bocca
- Ciclofosfamide per boli ev seguita da mantenimento con AZA o MMF
- AZA
- Rituximab
- Rituximab + CTX seguita da mantenimento con MMF o con RTX

Non abbiamo finora avuto esperienza con l'utilizzo del MMF come terapia di prima linea essendo le evidenze scientifiche in tal senso molto recenti.

In totale sono stati raccolti circa 40 pazienti.

Le analisi statistiche sono attualmente in corso richiedendo particolare attenzione vista l'eterogeneità delle coorti in studio.
Vi sono infatti tra le coorti importanti differenze riguardanti sia la tempistica della diagnosi rispetto all'esordio di malattia, sia la tempistica dell'impostazione della terapia stessa.
Inoltre gli schemi terapeutici che prevedono l'utilizzo di Rituximab sono stati più frequentemente impostati in pazienti che avevano già eseguito in passato trattamenti con Ciclofosfamide.

Dal punto di vista della presentazione di malattia si conferma anche nella nostra casistica una più stretta correlazione con la positività degli anticorpi anti-Scl70 ma non una correlazione significativo con il coinvolgimento diffuso di malattia.
Da sottolineare che il 75% dei pazienti presentava, contemporaneamente ad una attività di malattia a livello polmonare, una fase di attività di malattia a livello cutaneo e il 30% un concomitante coinvolgimento articolare.

Possiamo comunque dire che la maggior parte dei pazienti presso la nostra Struttura sono stati finora trattati con Ciclofosfamide ev per 24 boli (12 g infusi).
Tale trattamento non ha portato ad un significativo miglioramento delle PFR ma ad una riduzione della presenza di "vetro smerigliato" al termine della terapia e ad un miglioramento della sintomatologia clinica del paziente già durante il trattamento (in particolare la tosse).
In due soli casi non è stata impostata una terapia di mantenimento con AZA o MMF per intolleranza a questi farmaci: un paziente ha eseguito il ciclo nei primi due anni di malattia e a distanza di 4 anni la patologia non ha avuto nuovi episodi di riattivazione; il secondo caso riguarda invece una paziente con alle spalle cispalle circa 10 anni di malattia ed è stato necessario introdurre, a distanza di 4 anni, una terapia per il coinvolgimento cutaneo con methotrexate osservando un lieve progressivo peggioramento delle PFR.

Questa piccola esperienza conferma quelle che sono le attuali raccomandazioni europee perla gestione dei pazienti affetti da SSc indicando la necessità di intraprendere un trattamento immunomodulante/soppressivo il prima possibile nella storia clinica del paziente.

IN merito al trattamento con Rituximab + Ciclofosfamide sono stati finora trattati 10 pazienti di cui solo 3 hanno utilizzato il trattamento come prima linea.
Questa scelta in prima linea è stata fatta soprattutto in pazienti giovani per ridurre il dosaggio di CTX cumulativo (1,5 g vs 12 g) e riducendo dunque il rischio di effetti collaterali a lungo termine.
Nelle pazienti trattate come prima linea è stato successivamente impostato un mantenimento con MMF mentre nei pazienti in cui il trattamento era stato impostato per una riattivazione di malattia nonostante MMF si è deciso di eseguite un mantenimento con richiami semestrali di Rituximab.
Abbiamo osservato una buona risposta alla terapia in termini di sintomatologia riferita dal paziente ed una buona efficacia in particolare per il coinvolgimento cutaneo mentre l'aspetto polmonare ha dimostrato di rispondere meglio al successivo trattamento con MMF rispetto ai pazienti che avevano intrapreso tale terapia dopo CTX ev

Va inoltre sottolineato come tale schema terapeutico abbia consentito un miglior controllo della componente articolare essendo in effetti il RTX già approvato per il trattamento dell'Artrite Reumatoide.

Solo due pazienti sono state trattate semplicemente con RTX senza beneficio né sulle PFR né sull'aspetto radiologico né sulla sintomatologia

Storicamente nella nostra coorte sono presenti pazienti trattati con ciclofosfamide per bocca (terapia utilizzata fino al 2000). In accordo con la letteratura i nostri pazienti sono stati esposti a dosaggi medi cumulativi di CTX di 60 gr e il 10% ha sviluppato nei successivi 15 anni una patologia neoplastica solida con decesso del paziente.
Per tale motivo e per i crescenti dati disponibili in letteratura tale terapia non è più da considerarsi un'opzione terapeutica nei nostri pazienti, vista anche la scarsa efficacia della terapia e una progressione radiologica verso la fibrosi irreversibile dell'interstiziopatia polmonare.

In merito alle collateralità si segnala che la terapia con Ciclofosfamide ev è stata ben tollerata eccetto alcuni episodio di nausea e vomito nelle 24-48 h successive senza necessità di sospendere il trattamento.
In particolare non si sono verificati eventi infettivi in corso di trattamento.

Con l'uso dello schema basato sull'utilizzo di RTX e CTX si sono invece riscontrati alcuni eventi infettivi (principalmente vie urinarie e vie respiratorie) che hanno richiesto una momentanea sospensione dello schema terapeutico; tale frequenza di eventi potrebbe essere correlata tuttavia al dosaggio di steroide associato allo schema.

L'utilizzo dell'Azatioprina come terapia di mantenimento è stata riservata principalmente ai pazienti intolleranti a MMF; l'efficacia sulla progressione radiografica e sulle PFR non è risultata ottimale con inoltre un maggior numero di eventi di tossicità midollare.

CONCLUSIONI:
In base all'esperienza del nostro Servizio e ai dati finora raccolti verrà concordato uno schema di approccio terapeutico condiviso all'interstiziopatia polmonare.

Vista la buona efficacia e tolleranza potrebbe essere utilizzato in prima battuta uno schema con Ciclofosfamide ev 500 mg a cadenza settimanale per 12 settimane + eventuali altre 12 settimane in particolare in pazienti già in menopausa e che non presentino un concomitante coinvolgimento articolare.

Nelle pazienti in età fertile e/o con coinvolgimento articolare associato potrebbe invece essere preferito uno schema di associazione Rituximab + Ciclofosfamide consentendo un eventuale ritrattamento con Ciclofosfamide nel caso di riattivazione di malattia con il progredire del follow-up

Come mantenimento attualmente è da prediligersi la terapia con MMF avendo dimostrato di migliorare sensibilmente le PFR dopo trattamento iniziale sia con CTX che con RTX+CTX.
L'utilizzo di tale molecola come terapia di prima linea non è ancora stato testato nella nostra popolazione e potrebbe essere riservato a pazienti con numerose comorbilità e anamnesi positiva per patologia neoplastica.

Ulteriori dati continueranno ad essere raccolti in particolare per valutare la frequenza di riattivazione di malattia a distanza dei diversi trattamenti.

Dott.sa Shirin Rahimzadeh

Il responsabile della SSD Reumatologia
Dott.sa Claudia Lomater

AO ORDINE MAURIZIANO
SSD REUMATOLOGIA
Responsabile: Dott.ssa Claudia Lomater
Ambulatorio di Reumatologia