



Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino
Dipartimento di Patologia Immuno-Endocrinologica
Largo R.Benzi, 16132 Genova



U.O. MEDICINA INTERNA ad ORIENTAMENTO IMMUNOLOGICO
Università degli Studi di Genova

Telefoni: Day Hospital 010353.8913 - Ambulatorio 010353.8606

RELAZIONE *IN ITINERE* PER IL PROGETTO “Efficacia del Cilostazolo nel trattamento del fenomeno di Raynaud in pazienti affetti da Sclerosi Sistemica” (Progetto: CILOS-RAY2010 EudraCT: 2010-019977-14)

Introduzione

La Sclerosi Sistemica (SSc, anche definita Sclerodermia) è una malattia generalizzata del tessuto connettivo caratterizzata dal punto di vista patogenetico da anomalie vascolari, alterazioni della funzione immunitaria e fibrosi diffusa.

Nella Sclerosi Sistemica il fenomeno di Raynaud rappresenta un reperto pressoché costante e può precedere la malattia vera e propria anche di molti anni. Il fenomeno di Raynaud consiste in un vasospasmo eccessivo che determina vasocostrizione per stimoli simpatici o passaggio da ambienti caldi a freddi. Il fenomeno di Raynaud si verifica soprattutto in quei distretti a maggior dispersione calorica e minore richiesta metabolica, classicamente le dita. Il fenomeno di Raynaud può essere primitivo o secondario ad altre malattie quali le connettiviti (tipicamente la Sclerosi Sistemica) oppure malattie ematologiche che alterano la viscosità del sangue oppure conseguente all'uso di farmaci (es. betabloccanti).

Ad oggi esistono differenti trattamenti per il fenomeno di Raynaud, tuttavia la scarsa efficacia e la presenza di effetti collaterali rendono insoddisfacente ed infruttuosa la gestione di questa manifestazione clinica. La quasi totalità dei trattamenti attualmente disponibili per la gestione del fenomeno di Raynaud prevedono un utilizzo *off-label* di farmaci licenziati per altre patologie.

Il Cilostazolo è un inibitore della fosfodiesterasi di tipo III con proprietà antiaggreganti, antitrombotiche e vasodilatanti. Il farmaco presenta inoltre effetti anti-proliferativi sulle cellule muscolari lisce vasali. Tali caratteristiche rendono il

Cilostazolo un farmaco potenzialmente efficace nel trattamento della vasculopatia sclerodermica, ed in particolare del fenomeno di Raynaud. Il Cilostazolo è attualmente licenziato per il trattamento dei pazienti con *claudicatio intermittens* da arteriopatia periferica senza necrosi cutanee o dolore a riposo.

Lo studio CYLOS-RAY2010 (Efficacia del Cilostazolo nel trattamento del fenomeno di Raynaud in pazienti affetti da Sclerosi Sistemica) è stato approvato dal comitato etico dell'Azienda Ospedaliera Universitaria "San Martino" il 4 novembre 2010.

Lo studio è supportato dall'azienda farmaceutica Italfarmaco (fornitura gratuita della campionatura di farmaco e stipula della copertura assicurativa) e dal Gruppo Italiano Lotta alla Sclerodermia – GILS (promotori e finanziatori de progetto "Efficacia del Cilostazamolo nel trattamento del Fenomeno di Raynaud in pazienti affetti da Sclerosi Sistemica" presso il Centro di Eccellenza C.E.B.R.).

Arruolamento dei soggetti inclusi nello studio

I soggetti arruolati nello studio sono tutti pazienti seguiti presso l'ambulatorio-Day Hospital di Medicina Interna ad Orientamento Immunologico del Dipartimento di Medicina Interna dell'Università degli Studi di Genova (Prof. Francesco Puppo). I pazienti arruolati sono affetti da Sclerosi Sistemica (la diagnosi è stata formulata in base ai criteri dell'American College of Rheumatology mentre la classificazione della malattia in forma diffusa e forma limitata è stata determinata in base ai criteri di LeRoy). Tutti i pazienti presentavano al momento dell'arruolamento un fenomeno di Raynaud di gravità tale da richiedere un intervento farmacologico. Generalmente i pazienti arruolati non avevano risposto o non tolleravano le convenzionali terapie orali per il fenomeno di Raynaud (es. calcioantagonisti diidropiridinici, antiaggreganti etc.) oppure non tolleravano o non potevano eseguire terapie infusionali con prostacicline endovenose.

L'arruolamento dei pazienti ha previsto una fase di screening clinico dei soggetti candidabili in base ai criteri di inclusione ed esclusione prefissati nella stesura del progetto. La fase di screening ha permesso di individuare i pazienti affetti da Sclerosi Sistemica che mostrano un fenomeno di Raynaud di grado moderato o severo e non presentano controindicazioni all'utilizzo del Cilostazolo (secondo le istruzioni del foglietto illustrativo del prodotto stesso).

Tutti i pazienti arruolati sono stati convocati per una dettagliata spiegazione delle terapie attualmente disponibili per il Fenomeno di Raynaud e sui potenziali rischi e benefici del trattamento con il Cilostazolo. Durante tale incontro, i pazienti disponibili

ad intraprendere lo studio hanno firmato un consenso informato e sono stati istruiti sull'utilizzo del farmaco e dei formulari necessari al completamento dello studio. Inoltre ai pazienti è stata consegnata una sinossi del progetto comprendente una dettagliata descrizione del farmaco per informare il proprio medico di medicina generale.

Prima dell'inizio della terapia sono stati effettuati prelievi ematici per la valutazione di vari parametri immunologici e tutti i soggetti sono stati sottoposti a misurazione della FMD (flow-mediated dilation) dell'arteria brachiale mediante ecodopplergrafia.

Follow-up dei pazienti e valutazione dell'efficacia del trattamento

La valutazione dell'efficacia del trattamento con Cilostazolo prevede parametri clinici, strumentali e laboratoristici:

- Scale VAS specifiche per la sclerodermia (scleroderma-specific visual analog scales). In questo formulario di valutazione semi-quantitativa il paziente segnala su di una scala analogica visiva il livello di gravità (0=nessun attività di malattia fino a 100=attività di malattia molto severa), nelle due settimane precedenti, dei seguenti parametri: fenomeno di Raynaud, ulcere cutanee (se presenti) e stato complessivo della malattia.
- Diario quotidiano degli episodi di fenomeno di Raynaud è un diario dove il paziente registra il numero e la durata dei singoli episodi di fenomeno di Raynaud ed il numero di volte che il paziente si è esposto ad una temperatura esterna.
- Health Assessment Questionnaire-Disability Index è un questionario finalizzato alla valutazione dello stato di disabilità determinato dalla malattia (compilato quindicinalmente).
- FMD (flow-mediated dilation) la valutazione della dilatazione dell'arteria radiale flusso-mediata viene calcolata ad inizio e fine studio allo scopo di valutare eventuali cambiamenti della reattività arteriosa dei soggetti analizzati.
- I prelievi di sangue (ad inizio e fine terapia) sono finalizzati alla valutazione di diversi parametri immunologici e di eventuali loro variazioni indotte dal trattamento. In particolare viene studiato l'assetto dei linfociti regolatori (CD4+CD25+ e CD8+CD28-) e dei linfociti effettori (Th1 e Th17) oltre che il livello delle citochine pro- e anti-infiammatorie presenti nel siero. Tali analisi sono eseguite utilizzando metodiche di immunochimica (elisa) e di citofluorimetria.

Tutti i pazienti inseriti nello studio vengono periodicamente visitati e contattati telefonicamente (all'incirca ogni 2 settimane) al fine di valutare eventuali problematiche in corso. Inoltre tutti i pazienti arruolati hanno la possibilità di contattare l'ambulatorio di Medicina Interna ad Orientamento Immunologico per eventuali dubbi o problemi.

Il farmaco ed i questionari necessari allo svolgimento dello studio vengono forniti periodicamente ai pazienti dal personale medico o infermieristico del nostro ambulatorio.

Situazione attuale e risultati preliminari

Attualmente (febbraio 2010) sono stati arruolati 20 soggetti. L'inclusione di nuovi pazienti proseguirà fino al raggiungimento di almeno 30 pazienti.

Una valutazione preliminare del trattamento, basata sull'efficacia e sulla ridotta comparsa di effetti collaterali, consente di emettere un giudizio positivo sul farmaco.

Una valutazione più precisa è stata effettuata solo nei primi 8 pazienti arruolati in considerazione del fatto che il farmaco richiede 4-12 settimane di trattamento per esplicitare degli effetti clinici (secondo le indicazioni riportate sul foglietto illustrativo e secondo la letteratura scientifica). In generale i pazienti hanno riferito un miglioramento del fenomeno di Raynaud, tale miglioramento viene riportato come una riduzione del numero e/o della durata degli attacchi. L'impressione preliminare è che il farmaco sia più efficace dei trattamenti orali standard (es. associazione calcioantagonista e antiaggregante). Tuttavia tali dati dovranno essere analizzati al termine dello studio sulla base dei questionari compilati dai pazienti.

Dal punto di vista degli effetti avversi questi sono stati sporadici e non gravi. La problematica più frequentemente riportata dai pazienti è stata la cefalea. Tuttavia tale disturbo si è risolto in pochi giorni dall'inizio del trattamento ed è stato facilmente controllato dall'assunzione di analgesici (es. paracetamolo). Inoltre l'adozione, ad inizio terapia, di uno schema di incremento di dosaggio progressivo ha permesso di minimizzare tale sintomo. Altri effetti collaterali riportati sono stati la comparsa di disturbi gastroenterici (prevalentemente diarrea) peraltro modesti e di spontanea risoluzione e di cardiopalmo (apparentemente non conseguente a fenomeni ipotensivi e senza anomalie elettrocardiografiche). L'ipotensione arteriosa è stata modesta e non clinicamente rilevante, solo per alcuni pazienti in trattamento per ipertensione arteriosa è stato necessario sospendere o ridurre il dosaggio dei

farmaci anti-ipertensivi. I pazienti normo- o ipotensi (come spesso si osserva nella Sclerosi Sistemica) non hanno presentato episodi ipotensivi attribuibili al Cilostazolo. Nella coorte dei pazienti arruolati (opportunamente informati sugli effetti del farmaco) solo 2 pazienti hanno deciso di interrompere il trattamento: 1 soggetto per cardiopalmo ed 1 soggetto per un riferito malessere generalizzato ascritto al trattamento.

Genova, 11 febbraio 2011