



Università degli Studi di Genova - Facoltà di Medicina e Chirurgia
Dipartimento di Medicina Interna
Medicina Interna ad orientamento Immunologico
Centro di Eccellenza per la Ricerca Biomedica (CEBR)

RELAZIONE FINALE PER IL PROGETTO “Efficacia del Cilostazolo nel trattamento del fenomeno di Raynaud in pazienti affetti da Sclerosi Sistemica”

RESPONSABILE DEL PROGETTO

Dott. Simone Negrini

Data di nascita: 28/04/1976

Qualifica: Medico Chirurgo

Dottore di Ricerca in Immunologia Clinica e Sperimentale
Specialista in Medicina Interna

Luogo di nascita: Genova (Italia)

Affiliazione: Centro di Eccellenza per la Ricerca Biomedica (CEBR) –
Università degli Studi di Genova
Medicina Interna ad Orientamento Immunologico del
Dipartimento di Medicina Interna – Università degli Studi di
Genova

SINOSSI del PROGETTO

Numero EudraCT	2010-019977-14
Codice dello studio	CILOS-RAY2010
Obiettivi primari dello studio	Valutare l'efficacia clinica del Cilostazolo nel ridurre la frequenza, la durata e la severità degli episodi di fenomeno di Raynaud nei pazienti affetti da Sclerosi Sistemica (SSc)
Obiettivi secondari dello studio	<ul style="list-style-type: none"> - Valutare l'effetto della terapia sulla <i>performance</i> vascolare mediante la misurazione della FMD (<i>flow-mediated dilation</i>) dell'arteria brachiale - Valutare l'effetto del trattamento sull'assetto immunologico e su alcuni fattori umorali utilizzando metodiche di immunochimica (ELISA) e di citofluotimetria
Popolazione in studio	Pazienti affetti da Sclerosi Sistemica e fenomeno di Raynaud
Criteri di inclusione	<ul style="list-style-type: none"> - Pazienti che presentavano fenomeno di Raynaud di grado moderato o severo e non presentavano controindicazioni all'utilizzo del Cilostazolo. - Lo studio è stato condotto su pazienti affetti da SSc seguiti presso l'ambulatorio di Medicina Interna ad Orientamento Immunologico del Dipartimento di Medicina Interna. La diagnosi di Sclerosi Sistemica è stata formulata in base ai criteri dell'American College of Rheumatology mentre la classificazione della malattia in forma diffusa oppure forma limitata è stata determinata in base ai criteri di LeRoy.
Criteri di esclusione	<ul style="list-style-type: none"> - Grave insufficienza renale: CICr < 25 ml/min. - Insufficienza epatica moderata o grave. - Insufficienza cardiaca congestizia. - Gravidanza e allattamento. - Pazienti con nota predisposizione alle emorragie (per es. ulcera peptica attiva, ictus emorragico nei 6 mesi precedenti, interventi chirurgici nei 3 mesi precedenti, retinopatia diabetica proliferativa, ipertensione scarsamente controllata). - Pazienti che assumono inibitori del CYP3A4 o del

	<p>CYP2C19 (per es. cimetidina, diltiazem, eritromicina, ketoconazolo, lansoprazolo, omeprazolo e inibitori dell'HIV-1 proteasi).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pazienti con storia di tachicardia ventricolare, di fibrillazione ventricolare e di extrasistolia multifocale ventricolare, sia adeguatamente trattati che non, e pazienti con allungamento dell'intervallo QT.
Durata dello studio	18 MESI
Piano di trattamento	La dose prescritta di Cilostazolo corrispondeva alle indicazioni posologiche ufficiali ovvero 100 mg 2 volte al giorno (30 minuti prima o due ore i pasti)

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 [1]. Il fenomeno di Raynaud consiste in un vasospasmo eccessivo tipicamente scatenato dal passaggio da ambienti caldi a freddi e si verifica soprattutto in quei distretti a maggior dispersione calorica e minore richiesta metabolica, classicamente le dita. La prima fase del fenomeno di Raynaud (fase ischemica) è caratterizzata da una riduzione del flusso di sangue nelle singole arteriole segmentarie che determina pallore cutaneo ed insensibilità, ma non dolore; la seconda fase, cioè la fase della stasi venosa, è contraddistinta da cianosi, parestesie e dolore. A volte quando tutto si risolve compare una fase di iperemia reattiva. 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. i betabloccanti) [2, 3]. Nella Sclerosi Sistemica il fenomeno di Raynaud rappresenta un reperto pressoché costante e può precedere la malattia vera e propria anche di molti anni [4].

Esistono differenti trattamenti per il fenomeno di Raynaud, tuttavia la scarsa efficacia e la presenza di effetti collaterali rendono insoddisfacente la gestione di questa manifestazione clinica [2, 5, 6].

Il Cilostazolo è un inibitore della fosfodiesterasi di tipo III con proprietà antiaggreganti, antitrombotiche e vasodilatanti. Il farmaco presenta inoltre effetti antiproliferativi sulle cellule muscolari lisce [7-9]. Il Cilostazolo è attualmente licenziato per il trattamento dei pazienti con *claudicatio intermittens* secondaria ad arteriopatia periferica senza necrosi cutanee o dolore a riposo. Le caratteristiche farmacologiche del Cilostazolo lo rendono un farmaco interessante e potenzialmente efficace nel trattamento della vasculopatia sclerodermica, ed in particolare del fenomeno di Raynaud.

I pazienti affetti da Sclerosi Sistemica che presentavano un fenomeno di Raynaud di grado moderato o severo e rispondevano ai criteri di inclusione ed esclusione prefissati nella stesura del progetto sono stati arruolati per il trattamento con il Cilostazolo. Gli effetti del trattamento sono stati valutati mediante un sistema di "score" ricavati da vari questionari, tramite FMD (flow-mediated dilation) e sulla base di alcuni parametri immunologici ed umorali. I questionari compilati dai pazienti hanno permesso di valutare l'efficacia clinica del Cilostazolo nel ridurre la frequenza, la durata e la severità degli attacchi del fenomeno. Per questa valutazione ciascun paziente ha tenuto un diario quotidiano degli episodi di fenomeno di Raynaud che consiste in un registro dove il paziente annota la durata ed il numero degli episodi di fenomeno di Raynaud, il numero di volte che si è esposto ad una temperatura esterna ed il *Raynaud's Condition Score* (RCS), quest'ultimo parametro definisce in che modo il fenomeno di Raynaud ha influito nelle sue attività quotidiane. Inoltre ciascun paziente ha segnalato su di una scala analogica visiva (VAS) il livello di gravità (0=nessun attività di malattia - 100=attività di malattia molto severa), dei seguenti parametri: fenomeno di Raynaud, ulcere cutanee e stato complessivo della malattia.

Per meglio valutare l'effetto del Cilostazolo nei riguardi della funzione vascolare è stata effettuata una valutazione strumentale pre- e post-trattamento mediante la misurazione della FMD (*flow-mediated dilation*) dell'arteria brachiale. Tale metodica è una tecnica altamente standardizzata per valutare la performance vascolare. A partire dal 1992 sono comparsi i primi lavori in cui la reattività vascolare veniva studiata con metodica ultrasonografica, misurando la capacità dell'arteria brachiale di dilatarsi in risposta a un aumento del flusso ematico e più precisamente dello "shear stress". Il mediatore principale della FMD è l'ossido nitrico (NO), che viene generato dall'attivazione dell'eNOS, presente nell'endotelio: la FMD, pertanto, può realizzarsi soltanto in presenza di endotelio integro [10]. Infine, il presente studio ha analizzato *in vitro* alcuni aspetti dell'assetto immunologico dei pazienti (linfociti totali, linfociti B, linfociti Natural Killer, linfociti T helper CD4+ e linfociti T citotossici CD8+) tramite citofluorimetria. Mediante metodiche di immunochimica (ELISA)

sono stati dosati due fattori solubili considerati fortemente implicati nell'eziopatogenesi della SSc: l'Interleuchina 6 (parametro di valutazione della flogosi) e l'Endotelina 1 (fattore correlato alla vasculopatia) [1]. Per le analisi *in vitro* sono stati eseguiti prelievi ematici pre- e post-trattamento.

MATERIALI E METODI

Arruolamento dei soggetti inclusi nello studio

Lo studio è stato condotto su pazienti affetti da SSc seguiti presso l'ambulatorio di Medicina Interna ad Orientamento Immunologico del Dipartimento di Medicina Interna (Università degli Studi di Genova). La diagnosi di Sclerosi Sistemica è stata formulata in base ai criteri dell'American College of Rheumatology [11] mentre la classificazione della malattia in forma diffusa e forma limitata è stata determinata in base ai criteri di LeRoy [12]. Lo studio CYLOS-RAY2010 è stato approvato dal comitato etico dell'Azienda Ospedaliera Universitaria "San Martino" (novembre 2010), tutti i pazienti hanno ricevuto una sinossi informativa del progetto e hanno sottoscritto un Consenso Informato relativo agli aspetti clinici e scientifici dello studio ed al trattamento dei dati personali. In data 18 settembre 2011 è stato approvato un emendamento al progetto iniziale, per aumentare la durata dello studio a 18 mesi. L'estensione dello studio ha avuto lo scopo di prolungare il periodo di osservazione degli effetti del farmaco e di arruolare nuovi pazienti.

Criteri di inclusione Il farmaco è stato prescritto ai pazienti che presentavano un fenomeno di Raynaud di grado moderato o severo e non presentano controindicazioni all'utilizzo del Cilostazolo.

Criteri di esclusione Grave insufficienza renale: CICr < 25 ml/min. Insufficienza epatica moderata o grave. Insufficienza cardiaca congestizia. Gravidanza e allattamento. Pazienti con nota predisposizione alle emorragie (per es. ulcera peptica attiva, ictus emorragico nei 6 mesi precedenti, interventi chirurgici nei 3 mesi precedenti, retinopatia diabetica proliferativa, ipertensione scarsamente controllata). Pazienti che assumono inibitori del CYP3A4 o del CYP2C19 (per es. cimetidina, diltiazem, eritromicina, ketoconazolo, lansoprazolo, omeprazolo e inibitori dell'HIV-1 proteasi). Pazienti con storia di tachicardia ventricolare, di fibrillazione ventricolare e di extrasistolia multifocale ventricolare, sia adeguatamente trattati che non, e pazienti con allungamento dell'intervallo QT.

Posologia La dose prescritta di Cilostazolo è stata di 100 mg 2 volte al giorno. Il farmaco doveva essere assunto 30 minuti prima o due ore dopo la colazione ed il pasto serale.

Questionari per la valutazione dell'efficacia del trattamento

Diario quotidiano degli episodi di fenomeno di Raynaud (*The Raynaud's phenomenon attack diary*), consiste in un registro giornaliero dove il paziente annota la durata in minuti dei singoli episodi di fenomeno di Raynaud, il numero di volte che si è esposto ad una temperatura esterna ed il *Raynaud's Condition Score* (RCS) (vedi appendice A) [4].

Scale VAS specifiche per la sclerodermia (*scleroderma-specific visual analog scales*). Tale valutazione semi-quantitativa è stata effettuata come descritto in precedenza [13]. Brevemente, il paziente deve segnalare su di una scala analogica visiva (0=attività di malattia molto severa fino a 100=nessun attività di malattia) il livello di gravità, nella settimana precedente, dei seguenti parametri: fenomeno di Raynaud, stato complessivo della malattia e ulcere cutanee (vedi appendice B).

Health Assessment Questionnaire-Disability Index La somministrazione dell'HAQ-DI costituisce da molti anni uno dei tasselli fondamentali della valutazione di pazienti affetti da malattie croniche sistemiche. Nel 1991, Poole e Steen ne validarono l'uso come misura della limitazione funzionale nei pazienti affetti da Sclerosi Sistemica (vedi appendice C) [13, 14].

Valutazione della FMD (flow-mediated dilation)

Dal punto di vista metodologico la tecnica prevede l'utilizzo di un ecografo con sonda lineare da 7,5-10 MHz. In breve, dopo che il soggetto è rimasto per 10 minuti a riposo in una stanza climatizzata, su un lettino cardiologico con monitoraggio elettrocardiografico, l'arteria brachiale del braccio destro viene studiata in diverse scansioni longitudinali con la sonda posta sopra la piega del gomito. Una volta ottenuta la scansione viene calcolato il diametro del vaso, definito come la distanza tra il margine superiore dell'eco prodotto dall'interfaccia fra lume e parete anteriore del vaso e il margine superiore dell'eco prodotto dall'interfaccia fra lume e parete posteriore del vaso, deve essere misurato quattro volte sull'onda R dell'ECG per calcolarne poi il valore medio. Misurato il diametro medio dell'arteria brachiale a riposo, si posiziona 3-5 cm sopra la piega del gomito un manicotto di sfigmomanometro, che viene rapidamente gonfiato e mantenuto gonfio per cinque minuti a una pressione di 50 mmHg maggiore di quella sistolica. Alla fine di tale periodo, la desufflazione rapida del manicotto comporta il fenomeno dell'iperemia reattiva. Successivamente viene misurato più volte il diametro dell'arteria brachiale, ogni 20 secondi circa per tre minuti, considerando che la massima dilatazione si ottiene in media

tra i 60 e i 90 secondi. La FMD viene calcolata come differenza percentuale tra il massimo diametro post ischemico raggiunto e il diametro medio basale: $FMD = [(diámetro\ post\ iperemia - diámetro\ basale)/diámetro\ basale] \times 100$ [10].

Valutazione dell'assetto immunologico e di fattori solubili correlati all'infiammazione e alla disfunzione endoteliale

I prelievi di sangue (raccolti ad inizio e fine terapia) sono stati impiegati per la valutazione *in vitro* di diversi parametri immunologici ed umorali e di eventuali loro variazioni indotte dal trattamento. Una parte dei campioni sono stati analizzati mediante citofluorimetria al fine di valutare tutte le sottopopolazioni linfocitarie (linfociti totali, linfociti B, linfociti Natural Killer, linfociti T helper CD4+ e linfociti T citotossici CD8+). Sono state inoltre analizzate le concentrazioni dell' Endotelina-1 e dell'Interleuchina 6 (IL-6) mediante metodiche di immunochimica (ELISA) [15].

RISULTATI e DISCUSSIONE

Come illustrato in Figura 1, nel corso della fase di *screening* abbiamo selezionato 35 soggetti potenzialmente candidabili al trattamento con Cilostazolo. La fase di *screening* ha permesso di individuare i pazienti affetti da Sclerosi Sistemica con un fenomeno di Raynaud di grado moderato o severo che rispondevano ai criteri di inclusione ed esclusione prefissati nella stesura del progetto. Inoltre i pazienti presentavano un fenomeno di Raynaud di gravità tale da richiedere un intervento farmacologico e 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. Dei 35 pazienti selezionati 21 hanno accettato di partecipare allo studio. Otto dei 21 pazienti che hanno intrapreso la terapia con Cilostazolo hanno sospeso il trattamento per la comparsa di effetti indesiderati o poiché hanno deciso di afferire ad altro ente ospedaliero (vedi paragrafo dedicato).

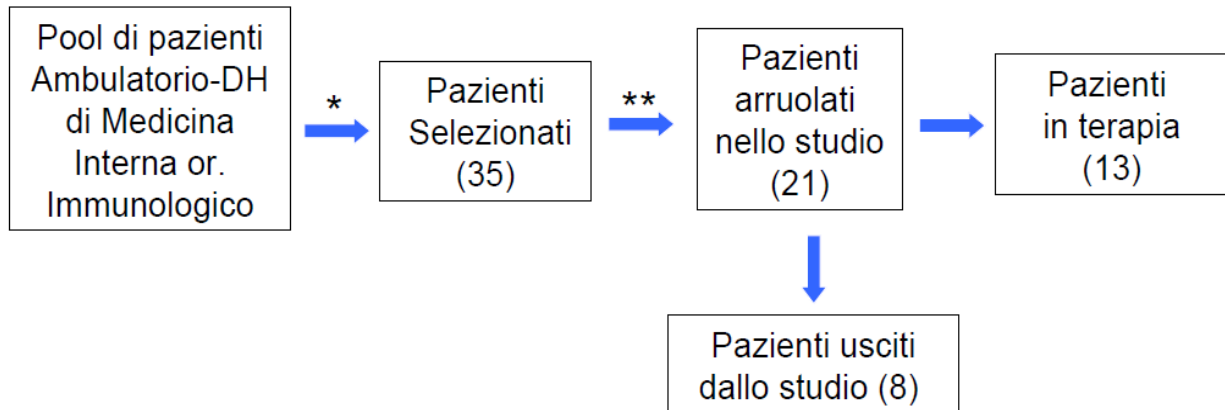


Figura 1. Schema riassuntivo del processo di screening (*) e arruolamento (**) dei pazienti.

Effetti del trattamento sulla durata del Fenomeno di Raynaud

La valutazione del diario quotidiano compilato dai pazienti ha permesso di rilevare una riduzione della durata del fenomeno di Raynaud. Tale parametro è stato analizzato comparando la durata totale del sintomo ad inizio e a fine terapia. In particolare sono stati considerati la durata totale (3 settimane) e la durata media giornaliera del fenomeno di Raynaud. In entrambi i casi si è osservata una riduzione statisticamente significativa della durata del disturbo (rispettivamente $p=0.0049$ e $p=0.0078$ mediante test di Wilcoxon). I risultati sono riassunti nella Figura 2.

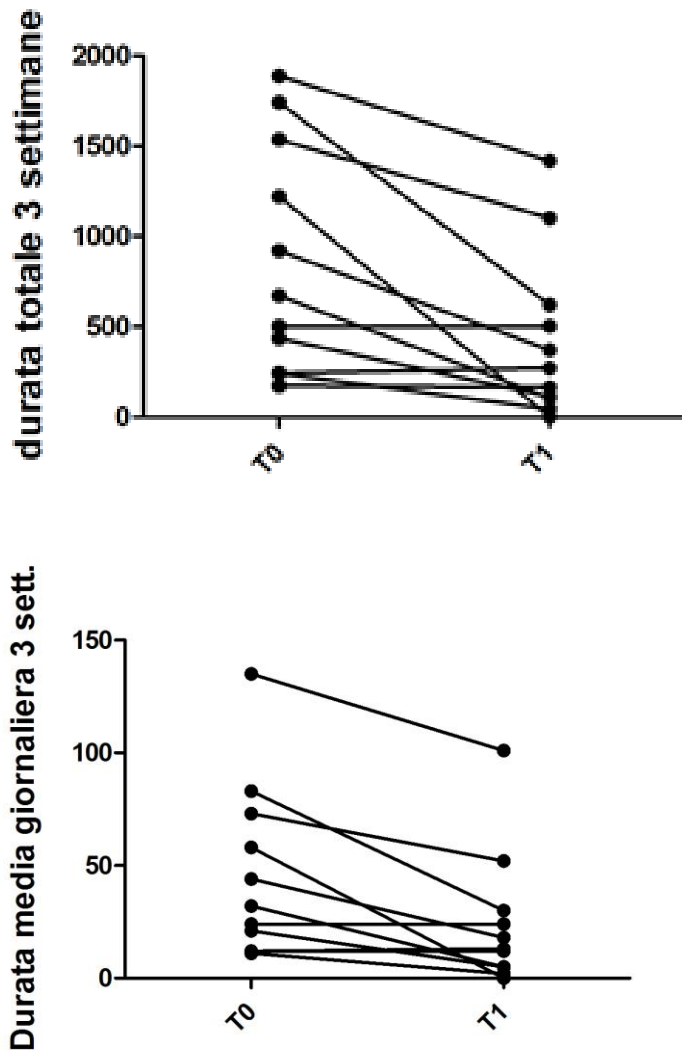


Figura 2. Durata del Fenomeno di Raynaud espressa come durata totale di 3 settimane (pannello superiore) e durata media giornaliera (pannello inferiore) ad inizio e fine terapia. I dati sono espressi in minuti.

Effetti del trattamento sul numero di episodi di Fenomeno di Raynaud

La valutazione dei questionari compilati dai pazienti ha rivelato una riduzione del numero di episodi di fenomeno di Raynaud. Tale parametro è stato analizzato comparando il numero di episodi di fenomeno ad inizio e fine terapia. In particolare sono stati considerati il numero totale (3 settimane) ed il numero medio giornaliero di episodi fenomeno di Raynaud. In entrambi i casi si è osservata una differenza statisticamente significativa (rispettivamente $p=0.0067$ e $p=0.0115$ mediante test di Wilcoxon) indicante una riduzione del numero di attacchi. I risultati sono riassunti nella Figura 3.

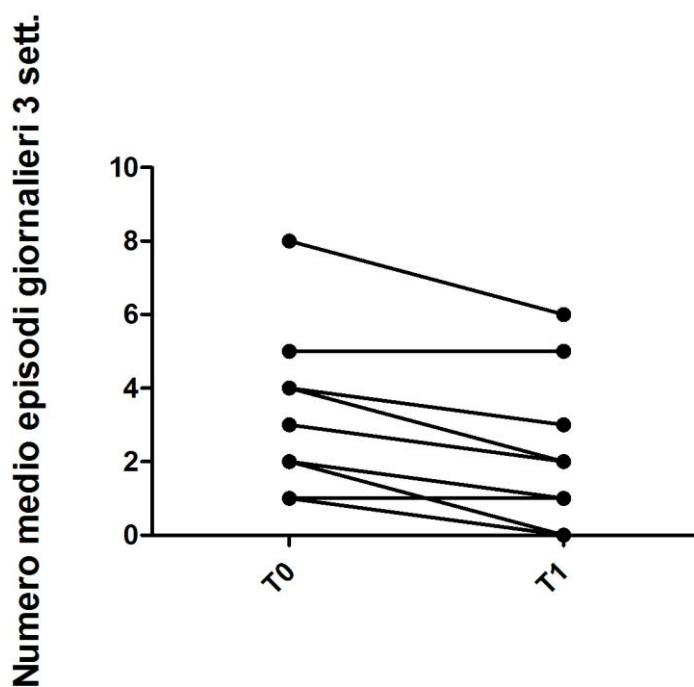
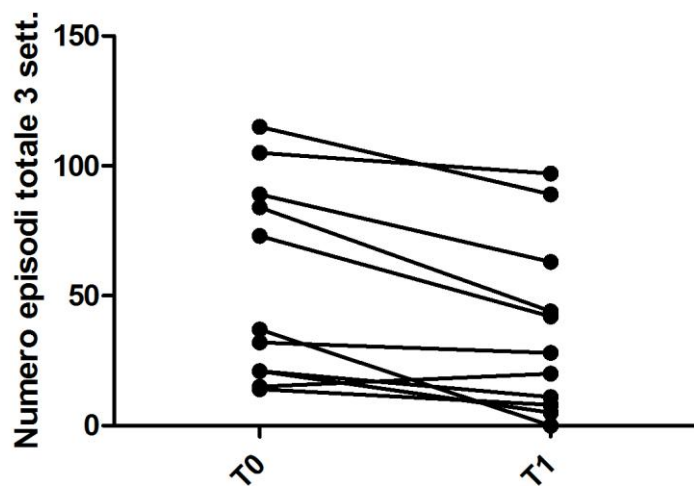


Figura 3. Numero di episodi di Fenomeno di Raynaud espressi come numero totale (pannello superiore) e numero medio giornaliero (pannello inferiore) ad inizio e fine terapia.

Effetti del trattamento sul grado di disabilità correlato alla malattia mediante Health Assessment Questionnaire

Il questionario Health Assessment Questionnaire (HAQ) esprime con un punteggio da 0 a 3 il grado di disabilità del paziente allo svolgimento di comuni attività quotidiane (per un totale di 8 *items* suddivisi in 20 domande), il risultato può variare da un minimo di 0 (nessuna difficoltà percepita) ad un massimo di 60 (massima disabilità con impossibilità ad

eseguire tutte le comuni attività della vita quotidiana). I pazienti hanno compilato il questionario HAQ ogni quindici giorni. Dall'analisi dei dati ottenuti emerge che il grado di disabilità riferito è assai modesto (valore medio di 6/60). Il trattamento con Cilostazolo non ha significativamente modificato il valore ($p=0.7500$ mediante test di Wilcoxon). Tuttavia il grado di disabilità nelle attività quotidiane percepito dal paziente sembrerebbe maggiormente ascrivibile a patologie concomitanti (es. artrosi) oppure a complicanze correlate alla Sclerosi Sistemica diverse dal fenomeno di Raynaud (es. la sclerodattilia). I risultati sono riassunti nella Figura 4.

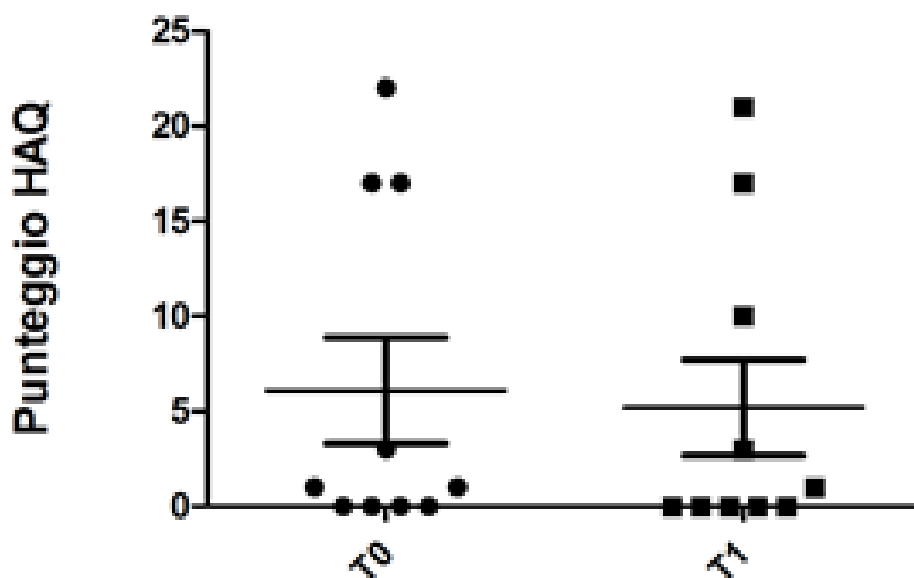


Figura 4. Punteggio rilevato mediante il questionario HAQ ad inizio terapia e fine terapia. Nella figura sono indicate la media e la deviazione standard.

Effetti del trattamento sullo stato complessivo del fenomeno di Raynaud, sull'attività di malattia e sulle ulcere digitali valutato mediante scale VAS

I pazienti partecipanti allo studio sono stati invitati a compilare, ogni quindici giorni, tre scale VAS (*scleroderma-specific Visual Analog Scales*): 1) per attività complessiva della malattia, 2) stato del fenomeno di Raynaud, 3) andamento delle ulcere digitali. Le scale VAS somministrate ai pazienti presentano un *range* da 0 (massima attività di malattia) a 100 (nessuna attività di malattia - benessere). Poiché nessun paziente presentava o ha sviluppato ulcere digitali in corso di trattamento sono state prese in considerazione soltanto le prime due scale VAS.

L'analisi dei dati inerenti il punteggio VAS per il fenomeno di Raynaud rileva un miglioramento significativo della percezione del sintomo ($p=0.0158$ mediante test di Wilcoxon). L'attività generale della malattia non risulta invece essere modificata dal trattamento con Cilostazolo ($p=0.3125$ mediante test di Wilcoxon), sebbene si possa osservare un trend di miglioramento rispetto all'inizio della terapia. E' interessante osservare che nessun paziente in trattamento con Cilostazolo ha sviluppato ulcere digitali nel corso della sperimentazione. I risultati sono riassunti nella Figura 5.

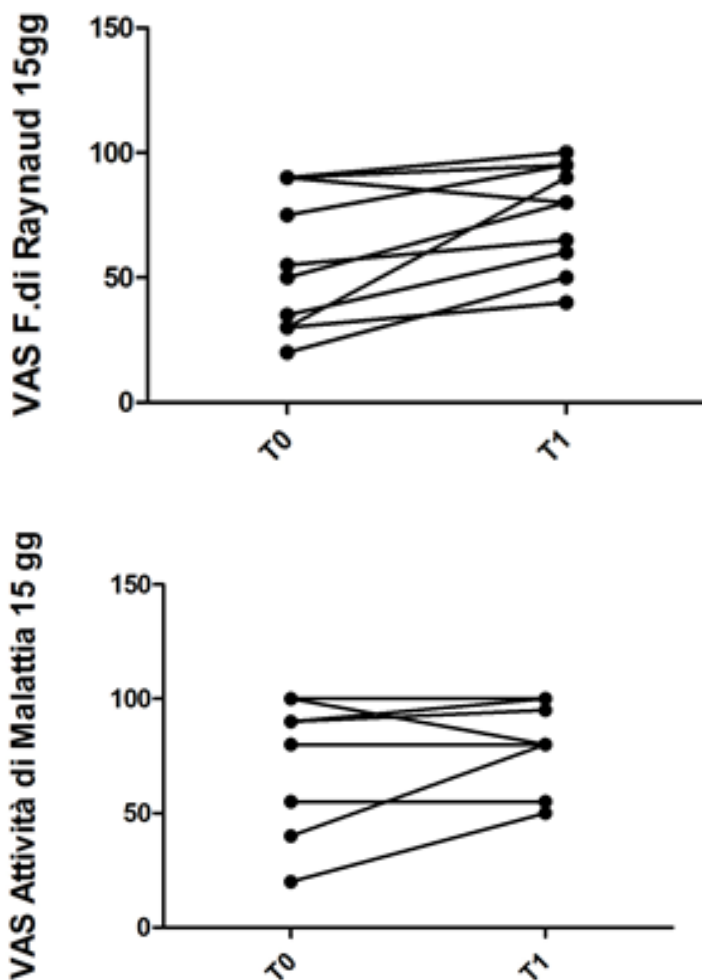


Figura 5. Punteggio rilevato mediante scala VAS ad inizio e fine terapia. Nel pannello superiore sono indicati i valori inerenti alla percezione del Fenomeno di Raynaud mentre nel pannello inferiore quelli inerenti all'attività di malattia. La scala VAS è compresa tra 0 (massima attività di malattia) e 100 (nessuna attività di malattia - benessere).

Effetti indesiderati osservati durante il trattamento con Cilostazolo

Gli effetti avversi ascrivibili alla terapia con Cilostazolo sono stati relativamente comuni ma non gravi, tuttavia nel corso dello studio 8 dei 21 pazienti hanno deciso di interrompere il trattamento (vedi Figura 1). Le ragioni per cui i pazienti hanno abbandonato lo studio sono riassunte nella Tabella 1. Prendendo in considerazione tutta la coorte di pazienti che hanno assunto il farmaco la problematica più frequentemente riportata 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. I pazienti normo- o ipotesici non hanno presentato episodi ipotensivi attribuibili al Cilostazolo.

CODICE paziente	MOTIVO DELLA SOSPENSIONE DEL TRATTAMENTO
CR01	cefalea e nausea
CR08	tachicardia-palpitazioni senza anomalie ECG
CR09	scarsa <i>compliance</i> allo schema terapeutico
CR10	ipotensione-malessere
CR17	vertigini-malessere
CR19	vertigini-malessere
CR16	Seguita presso altro ente ospedaliero
CR13	Seguita presso altro ente ospedaliero

Tabella 1. Riassunto dei motivi che hanno portato alla sospensione del trattamento in 8 dei 21 pazienti arruolati nello studio.

Effetti del trattamento sulla dilatazione dell'arteria radiale flusso-mediata (FMD)

Per analizzare l'effetto del Cilostazolo nei riguardi della funzione vascolare del paziente è stata effettuata una valutazione strumentale pre- e post-trattamento mediante la misurazione della FMD (*flow-mediated dilation*). La valutazione della dilatazione dell'arteria brachiale mediante tecnica ecografica non ha messo in evidenza un cambiamento significativo del parametro analizzato (vedi Figura 7). Tuttavia il diametro dell'arteria brachiale è risultato significativamente aumentato nei pazienti trattati, sia per quanto riguarda il diametro basale ($p=0.0119$, test di Wilcoxon) sia post-ischemico ($p=0.0076$, test di Wilcoxon). Questo dato suggerisce che, sebbene non si osservi una normalizzazione della reattività arteriosa (FMD), i soggetti trattati con Cilostazolo presentano una vasodilatazione arteriosa maggiore rispetto all'inizio della terapia. Il maggior diametro dell'arteria brachiale (vasodilatazione) potrebbe spiegare il miglioramento clinico osservato in seguito al trattamento.

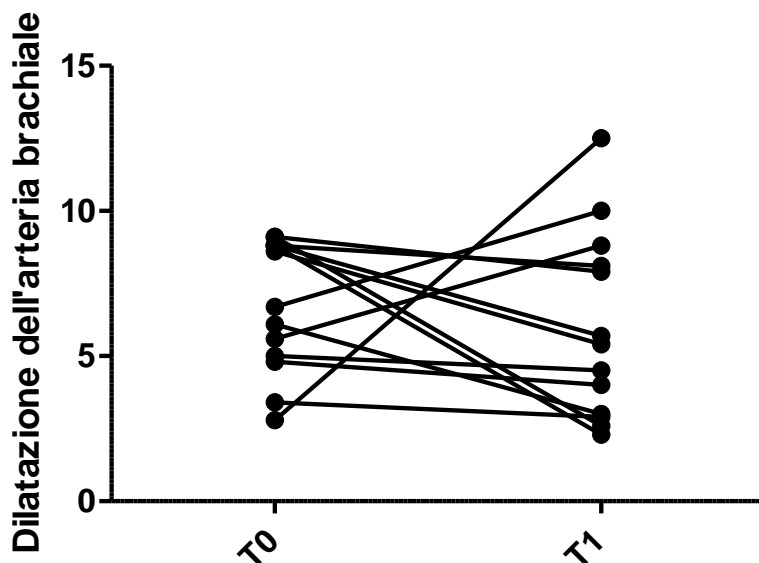


Figura 7. FMD (*flow-mediated dilation*) dell'arteria brachiale (diametro espresso in percentuale) ad inizio e dopo trattamento.

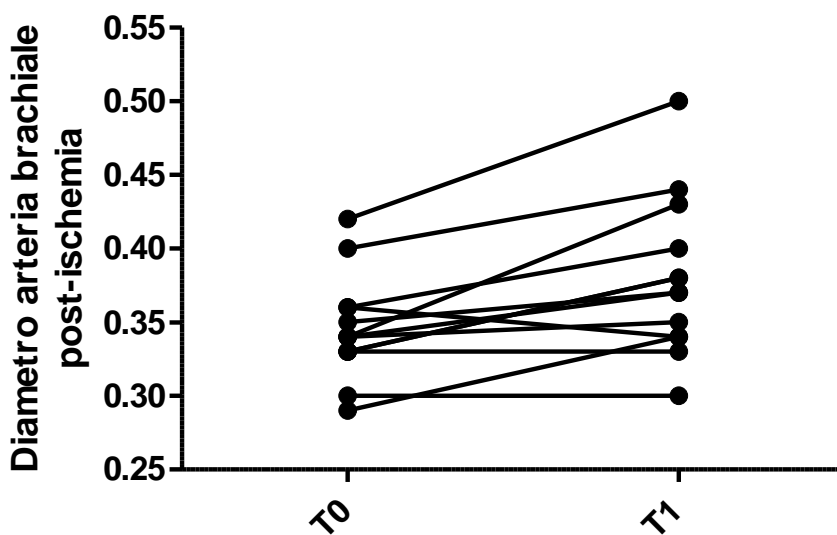
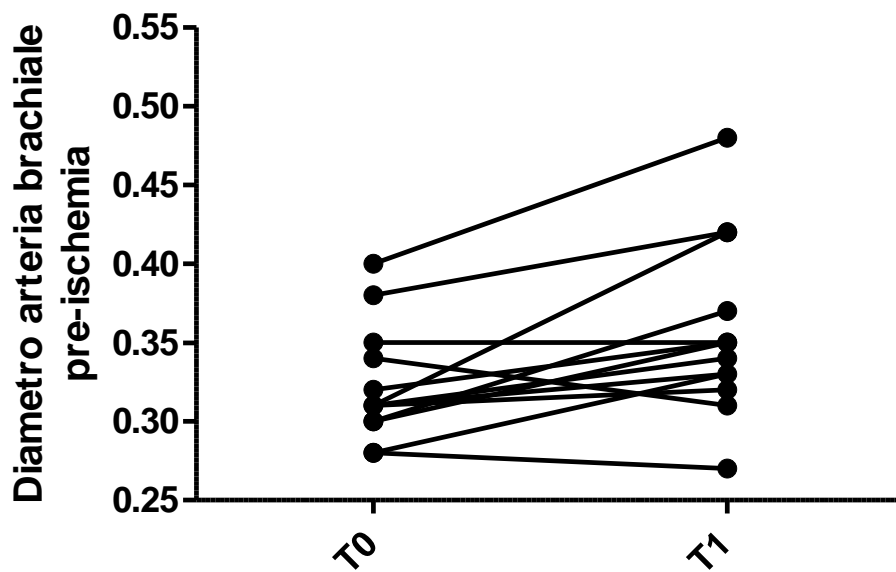


Figura 8. Diametro dell'arteria brachiale (espresso in centimetri) basale (pannello superiore) e post-ischemia (pannello inferiore) prima e dopo il trattamento con Cilostazolo.

Effetti del trattamento su parametri immunologici, infiammatori e vascolari

La valutazione delle popolazioni linfocitarie (linfociti totali, linfociti B, linfociti Natural Killer, linfociti T helper CD4+ e linfociti T citotossici CD8+) eseguita mediante citometria a flusso non ha messo in evidenza sostanziali variazioni, in seguito al trattamento con Cilostazolo, a carico del numero assoluto o delle percentuali delle sottopopolazioni analizzate.

Il dosaggio mediante ELISA dell'IL-6 e dell'Endotelina 1, considerati rispettivamente due fattori chiave nei fenomeni di flogosi e disfunzione endoteliale, non ha messo in evidenza

cambiamenti dovuti alla terapia (analisi mediante test di Wilcoxon). Solamente nel caso dell'IL-6 si può osservare un *trend* di diminuzione della concentrazione ($p= 0.0625$), tuttavia non statisticamente significativo (vedi figura 9). Verosimilmente il trattamento con Cilostazolo non interferisce con questi due fattori solubili, pur determinando evidenti effetti clinici e a livello vascolare.

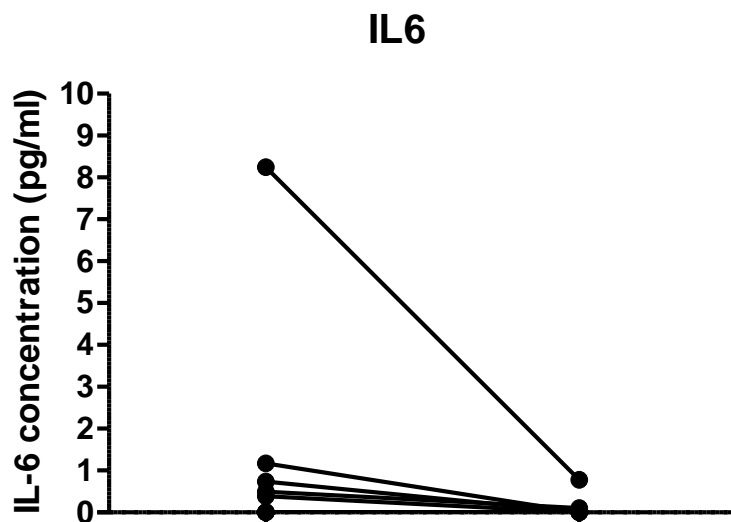
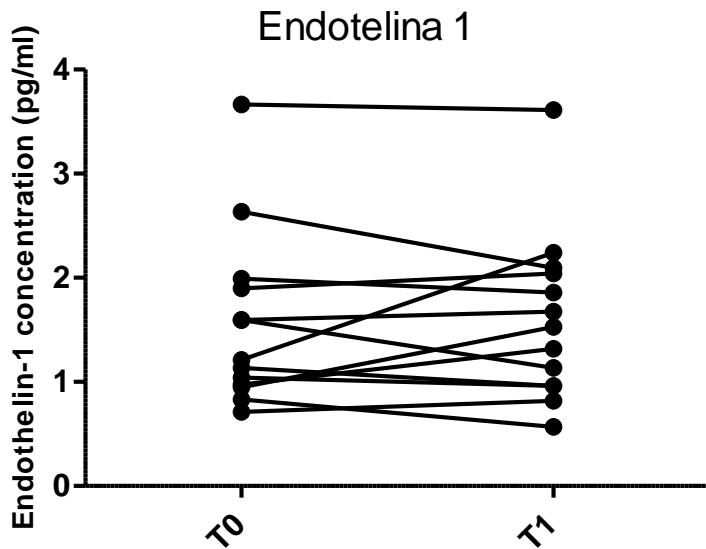


Figura 9. Concentrazione serica dell'Endotelina 1 (pannello superiore) ed dell'Interleuchina 6 (pannello inferiore) prima e dopo il trattamento.

CONSIDERAZIONI FINALI

Una valutazione del trattamento, basata sull'efficacia, la maneggevolezza e l'assenza di effetti collaterali gravi, consente di emettere un giudizio positivo sul farmaco.

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. I pazienti hanno presentato una riduzione/stabilizzazione complessiva del fenomeno di Raynaud nonostante il progredire della stagione fredda dove normalmente si osserva un acuirsi della sintomatologia. Sebbene nessuno dei pazienti presentasse ulcere digitali al momento dell'arruolamento nello studio, va sottolineato che nessun soggetto in trattamento ha sviluppato nuove ulcere digitali. La valutazione della FMD non ha messo in evidenza un incremento della reattività vascolare dei soggetti trattati, tuttavia si è osservato un incremento del diametro dell'arteria brachiale pre- e post-ischemico, ascrivibile all'effetto vasodilatante del Cilostazolo. Il trattamento non ha determinato significative variazioni dell'assetto delle sottopopolazioni linfocitarie, dato compatibile con gli effetti farmacologici del farmaco, il Cilostazolo infatti svolge un effetto prevalentemente a carico del compartimento vascolare e non a carico del sistema immunitario. La terapia non ha modificato le concentrazioni di Endotelina 1 ed IL-6, due fattori fortemente implicati nella patogenesi della SSc, tuttavia non possiamo escludere che altri fattori solubili, non valutati nel presente studio, possano venire influenzati dal trattamento. L'impressione preliminare sembrerebbe suggerire che il Cilostazolo sia più efficace rispetto alle terapie orali comunemente utilizzate per il trattamento del fenomeno di Raynaud (es. associazione calcioantagonista diidropiridinico e antiaggregante), ciò nonostante la comparsa di effetti collaterali (sebbene non gravi) ha indotto un certo numero di pazienti ad interrompere il trattamento. Alla luce dei dati finora ottenuti non ci è stato possibile identificare quali pazienti possano essere maggiormente suscettibili di sviluppare effetti indesiderati.

BIBLIOGRAFIA

1. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. N Engl J Med. 2009 May 7; 360(19):1989-2003.
2. Goundry B, Bell L, Langtree M, Moorthy A. Diagnosis and management of Raynaud's phenomenon. Bmj. 2012; 344:e289.
3. Heidrich H. Functional vascular diseases: Raynaud's syndrome, acrocyanosis and erythromelalgia. Vasa. 2010 Feb; 39(1):33-41.
4. Merkel PA, Herlyn K, Martin RW, Anderson JJ, Mayes MD, Bell P, et al. Measuring disease activity and functional status in patients with scleroderma and Raynaud's phenomenon. Arthritis Rheum. 2002 Sep; 46(9):2410-2420.

5. Baumhake M, Bohm M. Recent achievements in the management of Raynaud's phenomenon. *Vasc Health Risk Manag.* 2010; 6:207-214.
6. Levien TL. Advances in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Vasc Health Risk Manag.* 2010; 6:167-177.
7. Pearce L, Ghosh J, Counsell A, Serracino-Inglott F. Cilostazol and peripheral arterial disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2008 Oct; 9(15):2683-2690.
8. Kamal AK, Naqvi I, Husain MR, Khealani BA. Cilostazol versus aspirin for secondary prevention of vascular events after stroke of arterial origin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(1):CD008076.
9. Kanlop N, Chattipakorn S, Chattipakorn N. Effects of cilostazol in the heart. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2011 Feb; 12(2):88-95.
10. Rollando D, Bezante GP, Sulli A, Balbi M, Panico N, Pizzorni C, et al. Brachial artery endothelial-dependent flow-mediated dilation identifies early-stage endothelial dysfunction in systemic sclerosis and correlates with nailfold microvascular impairment. *J Rheumatol.* 2010 Jun; 37(6):1168-1173.
11. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1980 May; 23(5):581-590.
12. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, Jr., et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988 Feb; 15(2):202-205.
13. Steen VD, Medsger TA, Jr. The value of the Health Assessment Questionnaire and special patient-generated scales to demonstrate change in systemic sclerosis patients over time. *Arthritis Rheum.* 1997 Nov; 40(11):1984-1991.
14. La Montagna G, Cuomo G, Chiarolanza I, Ruocco L, Valentini G. [HAQ-DI Italian version in systemic sclerosis]. *Reumatismo.* 2006 Apr-Jun; 58(2):112-115.
15. Fenoglio D, Battaglia F, Parodi A, Stringara S, Negrini S, Panico N, et al. Alteration of Th17 and Treg cell subpopulations co-exist in patients affected with systemic sclerosis. *Clin Immunol.* 2011 Feb 2.

Appendice A

Progetto: CILOS-RAY2010 – RCS - (DA COMPILARSI QUOTIDIANAMENTE)

NOME COGNOME:.....

DATA DI COMPILAZIONE (GIORNO – MESE - ANNO):.....

QUANTE VOLTE SI E' STATI ESPOSTI ALLA TEMPERATURA ESTERNA OGGI?.....

SE OGGI NON CI SONO STATI ATTACCHI DI FENOMENO RAYNAUD SEGNARE QUI.....

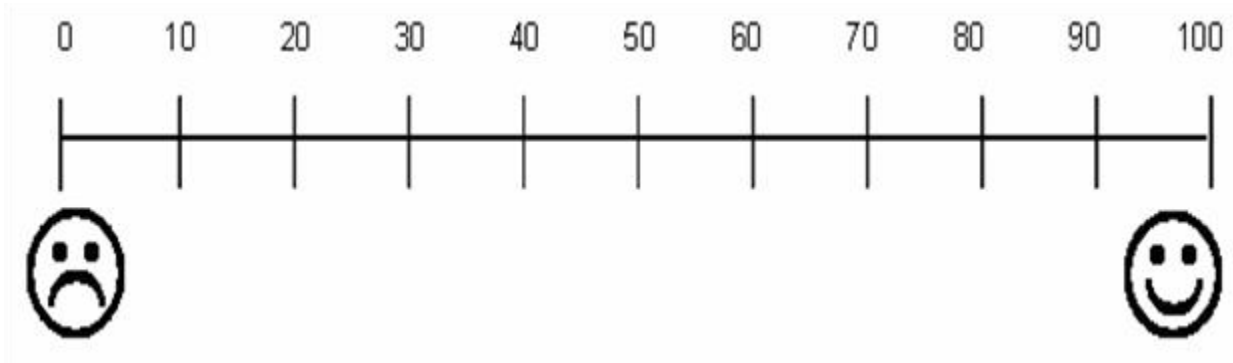
NUMERO DI ATTACCHI DI RAYNAUD	DURATA (in minuti)			NUMERO DI ATTACCHI DI RAYNAUD	DURATA (in minuti)			NUMERO DI ATTACCHI DI RAYNAUD	DURATA (in minuti)		
1				6				11			
2				7				12			
3				8				13			
4				9				14			
5				10				15			

Segnare il numero che meglio indica le difficoltà che ha causato oggi il Fenomeno di Raynaud rispetto al normale svolgimento delle attività quotidiane:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Nessuna Grande
Difficoltà Difficoltà

Appendice B

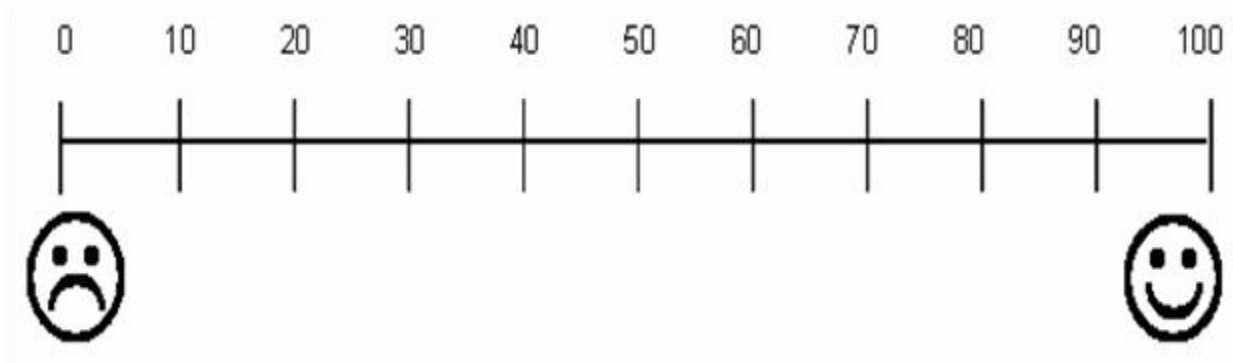
FENOMENO DI RAYNAUD



attività di malattia molto severa

nessun attività di malattia

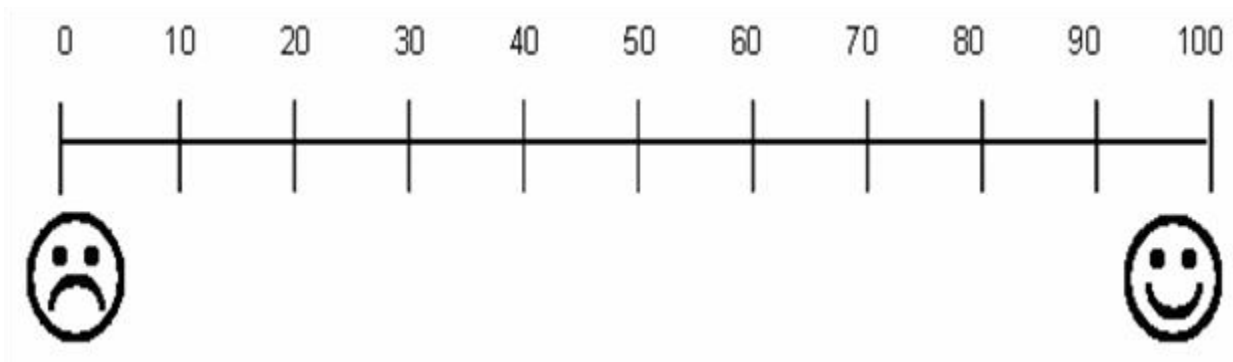
ULCERE DIGITALI



attività di malattia molto severa

nessun attività di malattia

ATTIVITA' DI MALATTIA



attività di malattia molto severa

nessun attività di malattia

Appendice C

Punteggio	E' in grado di:	Senza difficoltà (0 pt)	Con qualche difficoltà 1 (pt)	Con molta difficoltà 2 (pt)	No 3 (pt)
Tot ____	Vestirsi da solo, allacciarsi le scarpe e abbottonarsi gli abiti?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Lavarsi i capelli?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tot ____	Alzarsi da una sedia senza braccioli?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Salire e scendere dal letto?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tot ____	Tagliare la carne?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Portare alla bocca un bicchiere o una tazza piena?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Aprire una confezione di latte?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tot ____	Passeggiare su un terreno in piano?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Salire cinque gradini?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tot ____	Lavare ed asciugare tutto il corpo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Farsi un bagno nella vasca?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Utilizzare i servizi igienici da solo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tot ____	Raggiungere e prendere un oggetto del peso di circa due chili (per esempio un sacchetto di zucchero posto sopra la Sua testa)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Chinarsi per raccogliere un indumento caduto a terra?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tot ____	Aprire la portiera della macchina?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Aprire un barattolo già aperto in precedenza?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Aprire e chiudere un rubinetto?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tot ____	Fare delle commissioni e fare spesa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Salire e scendere dalla macchina?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Svolgere lavori quali passare l'aspirapolvere o pulire un cortile?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Totale					

