

FORMAZIONE: SCADENZA BANDO 19 MARZO 2011

Sostegno economico a due giovani medici per partecipare al Congresso EULAR 2011 che si è tenuto a Londra 25-28 Maggio 2011. Sono risultati vincitori la dott. Amelia Rigondi Roma e il dott. Salvatore Salli di Palermo

Dott. Amelia Rigon, Roma

Relazione partecipazione Congresso Eular 2011 - Londra 25-28 maggio 2011



Dal 25 al 28 maggio 2011 si è tenuto a Londra il congresso europeo annuale EULAR (EUropean League Against Rheumatism), uno degli eventi più importanti del calendario internazionale della Reumatologia che ha raccolto la partecipazione di oltre 15.000 iscritti con oltre 3500 abstracts inviati.

Il congresso ha rappresentato un'occasione unica per lo scambio di informazioni scientifiche e cliniche, affrontando l'ampio spettro delle malattie reumatiche attraverso sessioni sullo stato dell'arte, ricerca di base e ricerca clinica, presentazione e discussione di casi clinici complessi con relatori di riconosciuta esperienza scientifica e clinica.

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è certamente una delle patologie di principale interesse e anche quest'anno molte sessioni scientifiche sono state dedicate a questa tematica. Gli argomenti trattati hanno affrontato diverse problematiche legate alla patogenesi, al trattamento e al decorso clinico di questa malattia e delle sue complicanze, affrontando anche le patologie ad essa associate (osteoporosi, malattie cardiovascolari, diabete da steroidi).

Negli ultimi anni è cresciuto l'interesse della comunità scientifica nei confronti della genetica del Lupus. Non esiste apparentemente un solo gene ma diversi geni che sono responsabili della comparsa della malattia. La loro differente composizione potrebbe spiegare perché alcuni pazienti presentano una malattia molto più aggressiva rispetto ad altri. Nel corso delle varie sessioni, i diversi relatori hanno ribadito l'importanza dell'identificazione dei fattori genetici, potenzialmente in grado di fornire informazioni relative all'evoluzione della malattia ed alla possibilità di rispondere ad un determinato trattamento. Infatti l'identificazione di fattori genetici potrebbe indirizzare verso lo sviluppo di nuovi trattamenti sempre più specifici. Grazie a studi multicentrici che hanno previsto l'arruolamento di un elevato numero di pazienti, sono stati identificati molti geni (fra i più recenti IRF5, STAT-4, OX40L) che potrebbero determinare lo sviluppo della malattia. Un gruppo di autori ha studiato il locus del CD40. Il CD 40 fa parte di una superfamiglia dei recettori del TNF espressa da diverse cellule implicate in molte malattie autoimmuni, quali il Lupus. Il Locus CD40 si è dimostrato essere associato a fattori di rischio genetico in diverse malattie, gli autori dello studio greco (Boumpas et al) hanno mappato una parte (il secondo introne) del gene CD40, dimostrando una mutazione che correla con l'espressione di alcune molecole e proteine che potrebbero contribuire alla risposta immunologica aberrante implicata nella patogenesi del LES.

Un'altra tematica affrontata da diversi relatori ha riguardato la possibilità di identificare nuovi marcatori il più possibile precisi ed attendibili nell'individuazione dell'attività di malattia e dell'eventuale risposta al trattamento. Come lo studio statunitense di Morehouse condotto su 161 pz lupici analizzando un pannello di 21 tipi di mRNA IFN-inducibili come marcatori di risposta terapeutica alla dose ottimale di sifalimumab. Inoltre considerata l'associazione con lo SLEDAI e con il BILAG (scale utilizzate per valutare l'attività di malattia) gli autori

(Morehouse US) li propongono come indicatori utili nella valutazione dell'attività di malattia. Altre molecole ancora in studio presso diversi laboratori sono l'interferon i cui livelli sembrano essere correlati ai "flares" di malattia e i Blys stimolatori delle cellule B, che sembrano essere utili nel valutare la risposta al trattamento con determinati farmaci. Non sono mancate le presentazioni dei dati inerenti la validità dei marcatori già noti e già utilizzati nella valutazione dell'attività di malattia, quali gli anticorpi anti-dsDNA, antinucleosomi, frazioni del complemento. Su quest'ultimo in particolare un gruppo di studiosi statunitensi ha seguito 296 di gravidanze di giovani donne affette da LES, rilevando che la riduzione progressiva dei valori di C3 durante la gravidanza è predittiva per l'instaurarsi di preeclampsia, una complicanza molto frequente nelle gravidanze di pazienti affette da LES (circa il 30% nelle pazienti rispetto al 5% della popolazione generale).

Nello studio inglese, cui ha fatto parte il prof Khamashta, sono stati seguiti prospetticamente per oltre 5 anni raccogliendo un totale di 160 pazienti lupici, afferenti a diversi centri europei dimostrando che i danni d'organo si instaurano nel primo anno di malattia ma negli ultimi anni si è assistito alla comparsa dei sintomi più tardiva rispetto ai dati registrati negli studi precedenti. In particolare gli apparati più spesso coinvolti sono quello muscolo-scheletrico e neuropsichiatrico, mentre il coinvolgimento ematologico o la presenza di alti livelli di colesterolo e/o di antifosfolipidi sembrano associarsi in maniera significativa con l'insorgenza di altri danni d'organo o di mortalità, e sono quindi fattori che peggiorano la prognosi della malattia.

I dati sulla prognosi generale del Lupus Eritematoso sono molto incoraggianti. La sopravvivenza dei pazienti affetti da LES è notevolmente aumentata in questi ultimi decenni, passando da valori del 50% a 2 anni a percentuali superiori al 90% a 10 anni. I principali fattori che peggiorano il decorso della malattia (fattori prognostici negativi) si sono confermati la nefrite lupica e il coinvolgimento del sistema neuropsichiatrico.

Negli ultimi 50 anni si è assistito a un notevole miglioramento del livello di sopravvivenza nei pazienti affetti da LES. L'allungamento della prospettiva di vita si è, tuttavia, accompagnato ad un notevole incremento della morbilità, secondaria non soltanto alle lesioni d'organo inerenti l'attività di malattia, ma anche agli effetti collaterali delle terapie tradizionali - steroidee ed immunosoppressive - e alle patologie concomitanti, come le infezioni ricorrenti, l'aterosclerosi accelerata e l'ipertensione arteriosa. In conseguenza di questo fenomeno, si è verificata negli ultimi anni una importante modificazione dell'approccio terapeutico ai pazienti lupici, che oggi è mirato anche alla prevenzione dei danni d'organo determinati dalla malattia o dai farmaci. Infatti nonostante l'efficacia delle terapie tradizionali, cortisonici associati o meno ai chemioterapici, abbia contribuito al notevole miglioramento della sopravvivenza questi trattamenti non sono del tutto soddisfacenti sia per l'elevata tossicità che per lo scarso beneficio su alcune manifestazioni della malattia. Per questo motivo la ricerca di nuovi farmaci o interventi terapeutici è al centro dei temi affrontati dai principali gruppi che studiano il LES.

Sono stati presentati i risultati dei protocolli che prevedono l'impiego di Rituximab, un farmaco biologico diretto contro la molecola CD20 dei linfociti B, come terapia di attacco nel trattamento della nefrite lupica ed una successiva terapia di mantenimento con il Micofenolato mofetile. I risultati mostrano una risposta sostenuta in una buona percentuale di pazienti trattati. Ancora non definitivi i dati sul confronto fra Rituximab e Micofenolato mofetile in pazienti con interessamento renale. I dati raccolti indicano quindi questo farmaco biologico come valida possibilità terapeutica per le forme gravi o resistenti di LES.

Molti ed interessanti sono stati i dati presentati dai relatori circa un altro nuovo farmaco il cui impiego è stato da poco tempo approvato dalla Food and Drug Administration per il trattamento del LES. Si tratta dell'anticorpo monoclonale umano belimumab (Benlysta®), diretto contro la molecola Blys che riconosce e inibisce in maniera mirata l'attività biologica dello stimolatore dei linfociti B, una proteina naturale necessaria per lo sviluppo di queste cellule. I linfociti B producono autoanticorpi nel lupus la cui presenza è correlata alla gravità della malattia. Gli studi clinici presentati suggeriscono che belimumab è in grado di ridurre i livelli di autoanticorpi nel LES. In particolare in diverse sessioni del congresso sono stati presenta-

ti nuovi risultati sui due studi di fase III BLISS 52 e BLISS 76, che hanno arruolato un totale di oltre 1500 pazienti affette da LES. Si tratta del più vasto programma di sperimentazioni cliniche che sia mai stato condotto su pazienti affetti da lupus. Nello studio BLISS-52, sono stati randomizzati e trattati 865 pazienti presso 90 centri clinici ubicati in 13 Paesi. Nello studio BLISS-76, invece, sono stati randomizzati e trattati 819 pazienti presso 136 centri clinici ubicati in 19 Paesi, principalmente nel Nordamerica e in Europa. I risultati ottenuti da queste sperimentazioni suggeriscono come belimumab sia in grado di ridurre l'attività della malattia nel LES ed anche l'occorrenza di riacutizzazioni severe. Oltre ai buoni dati di efficacia, il farmaco ha mostrato un buon profilo di sicurezza. Nello studio BLISS-76, belimumab è stato generalmente ben tollerato, gli eventi avversi complessivi sono risultati comparabili tra i gruppi di trattamento che assumevano belimumab e i gruppi di controllo. Sono stati segnalati eventi avversi seri e/o gravi in percentuali simili tra i due gruppi.

Accanto a Belimumab, diversi altri farmaci si stanno dimostrando efficaci, quali l'Epratuzumab un anticorpo monoclonale umanizzato anti-CD22 utilizzato per le forme moderate-severe di LES che sembra avere un profilo di sicurezza del tutto simile al placebo; l'Abatacept (CTLA4lg) ed il Tocilizumab (anti-IL6), farmaci già impiegati per il trattamento di pazienti affetti da artrite reumatoide, hanno mostrato risultati promettenti come alternativa terapeutica del LES.

Una nuova possibilità per il trattamento dei pazienti affetti da LES sembra essere anche il trapianto di cellule staminali (Haemopoietic Stem Cell Transplantation - HSCT) proposto per i pazienti affetti da LES e da altre malattie autoimmuni con manifestazioni gravi che non rispondono alle terapie standard. Le ragioni di questo nuovo approccio terapeutico derivano da alcune osservazioni fatte sull'animale e sull'uomo. I dati sull'animale hanno dimostrato che tre diversi modelli di malattia autoimmune sperimentale possono andare in remissione completa dopo mieloablazione seguita dalla somministrazione di midollo autologo. A ciò si deve aggiungere l'occasionale osservazione, in un numero limitato di pazienti, della prolungata remissione di una malattia autoimmune in soggetti che avevano eseguito un trapianto autologo per una concomitante neoplasia. Il razionale del HSCT prevede che un'intensa terapia immunosoppressiva riesca ad eliminare i cloni linfocitari autoreattivi e che il successivo trapianto di cellule staminali autologhe ricostituisca il sistema immunitario. Un ruolo importante nel coordinare l'impiego del trapianto nel trattamento delle malattie autoimmuni severe è stato svolto da un gruppo di studio nato dalla collaborazione tra l'European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) e la European League Against Rheumatism (EULAR) sia attraverso l'elaborazione di linee guida che mediante la pubblicazione periodica dei casi registrati. Le informazioni raccolte da questo database, riguardano circa 25 pazienti affetti da LES le cui manifestazioni cliniche sono migliorate in più della metà dei pazienti trattati.

Questi risultati rappresentano un significativo passo avanti poiché hanno dimostrato l'efficacia di nuovi approcci terapeutici che possono essere davvero molto utili ai pazienti, soprattutto se consideriamo che da oltre 50 anni non sono stati approvati nuovi farmaci o trattamenti per questa complessa malattia. La terapia di cui disponiamo oggi a base di cortisone e immunosoppressori è efficace, ma questi farmaci hanno numerosi effetti collaterali che nel breve termine possono compromettere la qualità di vita dei pazienti e a lungo termine possono indurre complicanze gravi,

come aterosclerosi accelerata, infezioni e osteoporosi. L'introduzione di farmaci più specifici ed efficaci permetterà di controllare meglio la malattia e di ridurre l'uso di questi farmaci. Ciò rappresenterà un passo avanti nel miglioramento della qualità di vita e della sopravvivenza dei pazienti affetti da questa malattia.

La partecipazione all'EULAR 2011 ha certamente rappresentato un'ottima esperienza di aggiornamento per la mia formazione e pertanto ringrazio di cuore l'associazione e tutti i malati di LES che sostengono queste iniziative.

*Amelia Rigon
Immunoreumatologia, Università Campus Biomedico di Roma*

Dott. Salvatore Salli, Palermo**Dott. Salvatore Salli**

nato a Palermo il 05.10.77, nel 2001 laurea in medicina, all'età di 27 anni si specializza in Reumatologia presso Università Cattolica del Sacro Cuore, conseguendo il diploma di 50/50. Consegue Dottorato di Ricerca a Palermo in medicina interna e geriatria ed ha svolto un progetto di ricerca europea come Clinical Research Fellow presso la Queen Mary University of London. Attualmente è responsabile del Servizio di Reumatologia Geriatrica e Generale dell'Università di Palermo. Nel corso degli anni si è occupato a 360 gradi della malattie reumatiche con particolare attenzione alle connettiviti, Lupus ed artrite reumatoide. Ha frequentato diversi corsi europei ed internazionali.

Quest'anno ho avuto l'onore e il piacere di partecipare al congresso Eular svoltosi a Londra. Il congresso europeo è sempre un momento di grande incontro tra i numerosi reumatologi europei ed internazionali. La presenza ha superato i 7500 partecipanti. La sede congressuale era nella zona nuova di canary wharf. Le sessioni scientifiche sono state varie ed interessanti e sono state trattati molti argomenti.

Le relazioni, comunicazioni orali e poster dedicate al LES sono state tante. In tutte è emerso che il LES è una malattia non così rara come si pensava, con una incidenza in continuo aumento, che presenta notevoli differenze fra le popolazioni.

Il LES E' una malattia multifattoriale complessa motivo per il quale sono tanti gli ambiti di ricerca possibili.

Ho trovato molto interessante uno studio di un gruppo cinese sull'effetto dello Yoga in pazienti con malattia lupica. In una coorte di 135 pazienti hanno dimostrato sia un miglioramento della stato di salute generale inteso come dolore e VAS sia sulla produzione di anticorpi.



Un'altro ambito nel quale si è discusso molto è stato l'interessamento del sistema nervoso centrale in corso di LES. Circa il 25-30 % dei pazienti affetti da LES hanno interessamento del sistema nervoso centrale ma credo che su questo argomento devo essere fatti passi in avanti non solo nel delineare eventuali nuovi marcatori ma anche nel delineare dei subsets di pazienti nel quale il rischio è aumentato.

Il dato importante è che la sopravvivenza sia aumentata e la mortalità sia quasi del tutto scomparsa.

Naturalmente si è parlato di terapia, in realtà nessuna grande novità, si è soddisfatti dei trattamenti attuali e si è in attesa di qualcosa di nuovo. In ambito di sicurezza e tollerabilità sono stati confermati i dati a favore sul Belimumab.

Ero già andato ad altri congressi Eular, ma questo ha avuto un sapore del tutto speciale sia perchè è stato nella città dove ho passato quest'ultimo anno sia perchè ho avuto l'onore di "rappresentarvi".

Ho conosciuto la presidentessa di Lupus Europe, Yvonne Norton e posso garantirvi che siete/siamo in ottime mani.

Ringrazio di cuore l'associazione Italiana LES e tutti i malati di LES.