

TRIAL CLINICI E STUDI OSSERVAZIONALI
SALA FELLINI
Sabato, 11 Ottobre 2008 – ore 12.25-13.10

LA TERAPIA ENZIMATICA SOSTITUTIVA CON AGALSIDASE ALFA RIDUCE LA PROGRESSIONE DEL DANNO RENALE NEI PAZIENTI CON MALATTIA DI FABRY

Feriozzi S¹, Cybulla M², Schwarting A³, Sunder-Plasmann G⁴, West M⁵

¹UO Nefrologia e Dialisi, AUSL Viterbo; ²Nephrology, University Hospital, Freiburg, Germany; ³Medicine, University of Mainz, Germany; ⁴Medicine III, University of Vienna, Austria; ⁵Medicine, Dalhousie University, Halifax, Canada

Introduzione. La malattia di Fabry è una patologia da accumulo lisosomiale causata dalla deficienza dell'enzima α -galattosidasi A e caratterizzata da una progressiva deposizione di globotriaosilceramide nelle cellule di molti tessuti. Nel rene si determina una nefropatia cronica con insufficienza renale progressiva.

Scopo. Valutare l'effetto della terapia enzimatica sostitutiva (TES) con agalsidase α nei pazienti registrati nel FOS (Fabry Outcome Survey). FOS è un registro internazionale che raccoglie dati da tutto il mondo per studiare la storia naturale della malattia di Fabry e valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine della TES con agalsidase α .

Pazienti e metodi. L'analisi della funzione renale è stata eseguita in un gruppo di 165 pazienti (115 maschi, 50 femmine), riportati nel FOS, di cui erano disponibili i dati della funzione renale all'inizio e durante 3 anni di TES. Il filtrato glomerulare stimato (eGFR) era calcolato con la formula MDRD (ml/min/1.73m²). I pazienti erano suddivisi all'inizio dello studio secondo eGFR: normale (>90), modesta riduzione (60-89) e moderata-grave riduzione (0-59) ml/min/1.73m².

Risultati. La Tabella mostra i risultati osservati.

	eGFR b ml/min/m ²	eGFR f ml/min/m ²	Delta ml/min	P	Slope/anno ml/min/m ²
Maschi					
>90	115 ± 22.2	98.3 ± 27.3	-16.3	<0.01	-3.19 ± 5.51
60-89	76.5 ± 8.1	66.3 ± 21.6	-10.1	<0.01	-2.30 ± 3.86
<60	49.1 ± 6.6	42.8 ± 19.9	-6.3	0.18	-1.29 ± 5.25
Tot.	94.5 ± 30.8	81.2 ± 32.5	-13.3	<0.01	-2.66 ± 5.07
Femmine					
>90	103.2 ± 10.4	96.4 ± 17.8	-6.8	0.46	-1.48 ± 5.58
60-89	72.5 ± 8.3	67.3 ± 13.6	-5.2	0.01	-1.29 ± 3.07
<60	49.5 ± 8.3	46.3 ± 13.8	-3.2	0.28	-0.74 ± 2.56
Tot.	71.6 ± 17	66.6 ± 19.6	-5.0	<0.01	-1.20 ± 3.28

eGFR b: basale; f: dopo 3 anni di TES; Delta: variazione valore medio del eGFR; slope: variazione annua dal eGFR

Nei maschi l'eGFR mostrava una lieve riduzione nel gruppo con eGFR basale normale o modestamente ridotto mentre rimaneva stabile nel gruppo con riduzione moderata-grave (segue)

IMMUNOTERAPIA ADIUVANTE A BASSE DOSI CON IL-2 E IFN α NEL TUMORE RENALE NON METASTATICO: STUDIO DI FASE III, MULTICENTRICO, RANDOMIZZATO

Vaglio A¹, Alberici F¹, Buti S², Porta C³, Dal Canton A⁴, Potenzoni D⁵, Passalacqua R², Caminiti C⁶, Buzio C¹

¹Dipartimento di Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione, Università di Parma, Parma; ²Divisione di Oncologia, Cremona; ³Divisione di Oncologia, Policlinico S. Matteo, Pavia; ⁴Nefrologia, Policlinico S. Matteo, Pavia; ⁵Divisione di Urologia, Fidenza, Parma; ⁶Istituto GOIRC, Oncologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Parma

Introduzione. Nel carcinoma renale (RCC) non metastatico l'approccio è osservazionale, ma circa il 30% dei pazienti sviluppa metastasi entro i 5 anni dalla nefrectomia. Nessun trial ha finora dimostrato un beneficio con l'utilizzo di terapie adiuvanti. L'immunoterapia a basse dosi (IBD) con IL2 e IFN α è efficace e ben tollerata nei pazienti affetti da RCC metastatico.

Scopi. Obiettivo di questo studio è valutare l'efficacia dell'immunoterapia adiuvante nel prolungare l'intervallo libero da malattia (DFI) e nel prevenire le recidive in pazienti affetti da RCC.

Pazienti e metodi. I criteri di inclusione erano: rimozione chirurgica del tumore primitivo, diagnosi istologica di RCC, età <75 anni ed assenza di metastasi. I pazienti sono stati stratificati secondo lo stadio e il grado della neoplasia e quindi randomizzati per il braccio osservazione o trattamento. I pazienti assegnati al braccio trattamento hanno ricevuto cicli con IL2 e IFN α : IL2 è stata somministrata s.c. 5 giorni alla settimana (1x10⁶ IU/m², due volte nei giorni 1 e 2 e una volta al giorno nei giorni 3-5), IFN α i.m. due volte alla settimana (1.8x10⁶ IU/m² nei giorni 3 e 5); 4 settimane di terapia costituivano un ciclo terapeutico. I cicli erano ripetuti ogni 4 mesi per i primi 2 anni di terapia e quindi ogni 6 mesi per i successivi 3 per un totale di 12 cicli nei 5 anni previsti.

Risultati. 310 pazienti sono stati arruolati nel periodo 1996-2006, 7 non erano eleggibili per cardiopatia ischemica; 151 sono stati randomizzati per il braccio trattamento e 152 per il braccio osservazione. Le caratteristiche dei pazienti erano comparabili nei due gruppi. La mediana di follow-up era 52 mesi, la mediana del numero di cicli di immunoterapia era 6 per paziente (range 0-16). 77 pazienti (25.4%) hanno mostrato ripresa di malattia e 59 (19.5%) sono morti nel corso del follow-up. Il DFI era più lungo nel braccio trattamento rispetto al braccio osservazione ma la differenza non era statisticamente significativa (hazard ratio, HR 0.81, 95% CI 0.51-1.27, p=0.36). Tra i due bracci non è stata osservata differenza nella sopravvivenza complessiva. L'analisi per sottogruppi ha mostrato che l'effetto dell'immunoterapia era rilevante in pazienti con età <60 anni (p=0.13), grado 1-2 (p=0.14), tumori T3a (p=0.16) o assenza di metastasi linfonodali (p=0.07). L'interaction analysis ha mostrato che l'immunoterapia prolunga in modo significativo il DFI

(segue)

di eGFR basale. Nelle donne l'eGFR mostrava una riduzione nel gruppo con modesta compromissione di eGFR basale, mentre era stabile nei gruppi con valori di eGFR basale normale o con riduzione moderata-grave. La riduzione di eGFR totale in ambedue i sessi mostrava valori di slope annuale molto ridotti se confrontati con i valori medi dello slope nella storia naturale della nefropatia di Fabry (-12 ml/min/anno).

Conclusioni. La TES con Agalsidase α è efficace nel rallentare la progressione del danno renale in pazienti con malattia di Fabry, anche nelle fasi di insufficienza renale avanzata.

in pazienti con 2 o più dei fattori sopracitati (HR 0.44, 95% CI 0.24-0.82, p=0.002). La tossicità legata al trattamento è stata per lo più limitata ai gradi 1-2 della classificazione WHO.

Conclusioni. L'IBD non prolunga il DFI in tutti i pazienti con RCC operabile. Ciononostante, l'età <60, linfonodi negativi, T3a e grado 1-2 rappresentano indici predittivi di efficacia della terapia; in presenza di due o più di questi fattori, l'IBD prolunga in modo significativo il DFI.

1

2

LA PROTEINURIA COME MARKER PREDITTIVO PRECOCE DELLA EVOLUZIONE DELLA NEFROPATIA A DEPOSITI IgA (IgAN): RISULTATI DEL TRIAL IgACE

Peruzzi L, Coppo R, Amore A, Camilla R, per L' IgACE trial Group
Ospedale Regina Margherita, Torino

Introduzione. Abbiamo recentemente pubblicato (JASN 2007;18:1880-8) i risultati ottenuti dal trial multicentrico europeo IgACE, doppio cieco, controllato, randomizzato, ACE inibitori (ACE-I) placebo (PL). Sono stati arruolati bambini e giovani adulti affetti da IgAN con proteinuria >1g<3.5 g/die/1.73m² e clearance creatinica (CrCl) >50ml/min/1.73m². Gli ACE-I hanno ridotto significativamente il raggiungimento dell'end-point primario combinato riduzione del >30% della CrCl o incremento della proteinuria sino a 3.5g/die/1.73m².

Scopi. In questo studio abbiamo analizzato se le modificazioni della proteinuria durante il follow-up avessero un valore predittivo per il raggiungimento dell'end-point sia nel gruppo trattato con ACE-I che nei PL.

Metodi. Sono stati studiati 66 pazienti, età media 20.5 anni (range 9-35), randomizzati a Benazepril 0.2 mg/Kg/die (ACE-I) o PL e seguiti per un follow-up medio di 38 mesi. L'end-point secondario era la remissione stabile della proteinuria (<0.5g/die/1.73m²) osservata in 13/23(56.5%) di pazienti ACE-I vs 3/34(8.8%) dei PL (P=0.033). L'analisi uni e multivariata e la regressione COX sono state applicate utilizzando valori categorici e continui percentuali della proteinuria.

Risultati. Nei pz trattati è stata osservata a 12 mesi una riduzione della proteinuria del 40% rispetto ai valori iniziali. Nessun paziente del gruppo ACE-I ha sviluppato proteinuria nefrosica, e solo 2 una riduzione del 30% della CrCl. Nel gruppo PL 7 pazienti hanno sviluppato proteinuria nefrosica.

La regressione di COX ha dimostrato che la riduzione della proteinuria a 12 mesi era predittiva di esito favorevole sia considerata come variabile continua [p= 0.002; Exp [B]=1.021 (95 CI 1.008-1.035)] che categoria di riduzione del 30% rispetto al basale [p=0.03; Exp [B] 0.095 (95 CI 0.011-0.803)], ed era predittiva di remissione persistente: < 0.5 g/die/1.73m² per almeno 6 mesi [p= 0.001 per variazioni percentuali continue; Exp[B]=1.021 (95 CI 1.008-1.035); p=0.01 per riduzioni categoriche del 30%; Exp [B]=13.8 (95 CI 3.5-51.8)]. La ROC analisi ha identificato 1 g/die/1.73m² come valore cut-off di proteinuria a 12 mesi protettivo sulla progressione (Sensit 0.9; Specific 0.7; Area 0.847; Asint sign 0.001, 95% CI 0.746-0.947).

L'analisi di COX ha inoltre dimostrato che un aumento della proteinuria a 12 mesi - sia variabile continua percentuale che aumento categorico del 30% - era predittivo di progressione verso l'end-point combinato [p=0.002 per valori percentuali continui; Exp [B]= 1.019 (95CI 1.007-1.031); p=0.005 per valori categorici, Exp [B]=12.723 (95CI 2.119-76.384)].

Conclusioni. In conclusione nel trial IgACE, modificazioni della proteinuria a 12 mesi di follow-up, sono risultate elementi predittivi precoci dell'esito finale, sia considerando una riduzione del 30% della proteinuria (predittivo di remissione stabile) sia un aumento del 30% (predittivo di progressione verso l'end-point combinato).

CONTINUOUS ULTRAFILTRATION FOR CONGESTIVE HEART FAILURE (CUORE) TRIAL: RISULTATI PRELIMINARI SUGLI EFFETTI DELL'ULTRAFILTRAZIONE ISOLATA NEL TRATTAMENTO DELLO SCOMPENSO CARDIACO SEVERO

Ferramosca E¹, Cosentino ER², Muratori M³, Agostoni PG³, Marenzi G³, Forni G⁴, Ricci S⁵, Pignatti F⁵, Santoro A¹, on behalf of the CUORE Trial Investigators

¹UOC Nefrologia, Dialisi e Ipertensione, Ospedale S. Orsola-Malpighi, Bologna; ²Divisione di Medicina Interna, Ospedale S. Orsola-Malpighi, Bologna; ³Centro Cardiologico Monzino, Milano; ⁴Fondazione S. Maugeri, Pavia; ⁵Ospedale Ramazzini, Carpi, Modena

Introduzione. Lo scompenso cardiaco riacutizzato è una delle principali cause di ricovero ospedaliero. Molti pazienti (pz) ricoverati per tale motivo presentano uno stato di resistenza alla terapia diuretica orale. Il goal terapeutico in questa categoria di pz è rappresentato dalla risoluzione del quadro di sovraccarico idrosalino ed il ripristino della sensibilità ai diuretici.

Scopi. CUORE (CONTINUOUS ULTRAFILTRATION FOR CONGESTIVE HEART FAILURE) è uno studio multicentrico randomizzato, controllato, della durata di un anno, avente lo scopo di valutare l'efficacia dell'ultrafiltrazione isolata (UF), rispetto ad una ottimizzata terapia medica convenzionale (Conv), nel trattamento di pz con scompenso cardiaco severo, ricoverati in ambiente ospedaliero per peggioramento del quadro di scompenso cardiaco e con un sovraccarico idrico >4 kg.

Pazienti e metodi. Al momento dell'arruolamento i pz sono stati assegnati in ordine random ai due bracci di trattamento, UF o Conv. Ciascun pz è stato sottoposto alla valutazione di esami di funzionalità renale, elettroliti sierici e urinari, Brain Natriuretic Peptide (BNP), rilevazione di parametri ecocardiografici di morfologia e funzione cardiaca. Il trattamento di UF è stato eseguito con Dedyca (Sorin). Le caratteristiche dei pz al momento dell'arruolamento sono riportate in tabella 1. Dopo il primo ciclo di trattamento, una volta ottenuta la stabilizzazione clinica caratterizzata dalla risoluzione dei sintomi di sovraccarico idrico, i pz sono stati sottoposti ad un periodo di follow-up clinico ad intervalli semestrali. Nel corso del periodo di studio, al ripresentarsi di episodi di riacutizzazione di scompenso cardiaco, i pz sono stati sottoposti a nuovi cicli di trattamento in base al braccio dello studio cui sono stati assegnati.

3

(segue)

Tabella I - Caratteristiche dei pazienti

	UF	Conv
N.	11	10
Età, anni (media ± DS)	73 ± 8	70 ± 10
Frazione di eiezione ventricolare sinistra, LVEF, % (media ± DS)	32 ± 7	31 ± 8
BNP, pg/ml (media ± DS)	1348 ± 1148	1004 ± 623

Risultati. La Tabella II riporta i dati preliminari relativi ai primi pz arruolati al 31 Dicembre 2007. Il tempo medio di follow-up è stato 141±126 giorni e 190±121 giorni nel gruppo UF e Conv rispettivamente. I decessi registrati sono stati 1 nel gruppo UF e 3 nel gruppo Conv. Gli eventi avversi combinati (morte e riospedalizzazione per scompenso cardiaco) sono stati 4 in UF e 13 in Conv rispettivamente (p<0.01).

Tabella II - Risultati

	UF	Conv	p
Tempo di raggiungimento della stabilizzazione clinica, giorni (media ± DS)	6.3 ± 4.5	9.1 ± 2.3	< 0.05
Δ Peso alla dimissione (kg)	-7.7 ± 4.3	-7.0 ± 3.5	NS
Δ creatininemia (mg/dl)	-0.2 ± 0.6	+0.0 ± 0.3	NS
Δ BNP (pg/ml)	-467 ± 533	-428 ± 389	NS
Δ Na (mEq/L)	-0.4 ± 2.8	+1.6 ± 3.4	NS
Tempo di Follow up, giorni (media ± DS)	141 ± 126	190 ± 121	NS
Eventi avversi combinati (riospedalizzazioni e decessi per scompenso cardiaco) (n)	4	13	<0.01

Conclusioni. Questi dati preliminari evidenziano che nello scompenso cardiaco riacutizzato, con importante sovraccarico idrico, l'UF permette di raggiungere una riduzione del peso corporeo e dei valori di BNP sovrapponibile a quella ottenuta con la terapia medica convenzionale, senza il verificarsi di alterazioni della funzionalità renale. Rispetto alla terapia medica convenzionale l'UF permette però di ottenere la stabilizzazione clinica in tempi minori (≤ 3 giorni). Inoltre, nel gruppo di pz sottoposti a UF si osserva un minor numero di eventi avversi combinati che vedono insieme i decessi e la riospedalizzazione per scompenso cardiaco.

4