



Studio Dose: Presentazione del protocollo clinico per la valutazione di un parametro dose per la prescrizione della terapia leucocitoaferetica

Luca PASTORELLI^{1,2}, Maurizio VECCHI^{1,2}

¹ Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università di Milano, Milano, ² Unità Operativa di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese

OBIETTIVO

La terapia leucocitoaferetica, utilizzata come alternativa alle terapie convenzionali nel trattamento dei pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI), è sempre stata applicata seguendo un protocollo standard: 1 seduta aferetica a settimana per 5 settimane consecutive, per un totale di 9 L di sangue trattato. Di conseguenza, ad oggi, l'efficacia clinica della leucocitoaferesi è stata valutata, applicando tale terapia senza tenere conto in maniera sistematica delle caratteristiche del paziente, ovvero senza una indicazione della dose da utilizzare per adattarne la somministrazione al paziente e al suo quadro clinico. Per acquisire ulteriori informazioni sull'effetto dose/risposta della terapia leucocitoaferetica, in modo tale da rendere metodica e più mirata la sua applicazione, occorre, dunque, determinare un parametro DOSE per la terapia stessa, nel quale si tenga conto del particolare caso clinico trattato.

L'obiettivo del presente studio è la valutazione e la validazione di un parametro dose (D) definito come Kt/V , dove K rappresenta la clearance (ml/min) di sangue completamente depurato dalle cellule target (Leucociti), t è il tempo (min) e V è il volume ematico del paziente (V_{EM}) calcolato in base alla formula di Nadler:

$$V_{EM_M} = 0.3669 * H^3 + 0.03219 * W + 0.6041$$

$$V_{EM_F} = 0.3561 * H^3 + 0.03308 * W + 0.1833,$$

V_{EM_M} = volume ematico totale espresso in Litri, calcolato per i pazienti di sesso maschile;

V_{EM_F} = volume ematico totale, espresso in Litri, calcolato per i pazienti di sesso femminile;

H rappresenta l'altezza in metri misurata all'arruolamento;

W rappresenta il peso in chilogrammi misurato all'arruolamento.

D è, dunque, il numero di volte in cui il V_{EM} è stato depurato dalle cellule bersaglio, durante le cinque sedute di aferesi componenti il ciclo di induzione della terapia.

METODI

In questo studio multicentrico saranno arruolati 30 pazienti affetti da rettocolite ulcerosa, cortico-resistenti/dipendenti, in fase attiva della malattia (Mayo score compreso tra 3 e 9; indice endoscopico compreso tra 1 e 2) con età compresa tra 18 e 70 anni. Si avrà una randomizzazione centralizzata, effettuata dal centro coordinatore, bilanciata per centro, in modo tale da avere: 10 pazienti sottoposti a un trattamento di induzione con Dose pari a 0,8; 10 pazienti sottoposti a un trattamento di induzione con Dose pari a 1; 10 pazienti sottoposti a un trattamento di induzione con Dose pari a 1,3. La terapia leucocitoaferetica sarà eseguita con il sistema Leucapher e la colonna sorbente LA25. Per ogni paziente si avrà un ciclo di induzione di cinque sedute aferetiche, in cui il volume di sangue trattato è definito in base alla particolare Dose di somministrazione. Uno specifico protocollo di prelievi è definito per ottenere dati la cui analisi sarà effettuata, sia secondo il criterio intention to treat (itt) che per protocollo, per valutare l'efficacia clinica delle 3 dosi, definita in termini di riduzione degli indici di attività della malattia ed endoscopici, diminuzione di specifici marker dell'infiammazione, quali PCR e calprotectina, citochine TNFa, IL-17, IL-10, IFNg. Accanto all'efficacia clinica, saranno studiati i dati ottenuti per caratterizzare le prestazioni tecniche della terapia applicata in relazione alla dose somministrata, ossia alla quantità di sangue totale trattato e alla percentuale di V_{EM} trattata.

RISULTATI ATTESI

L'analisi dei dati permetterà la validazione del parametro DOSE, definito in funzione del VEM, e la sua correlazione con l'efficacia clinica e prestazionale della terapia leucocitoaferetica caratterizzandone l'effetto dose-risposta.

CONCLUSIONI

La validazione di un parametro DOSE per la terapia leucocitoaferetica potrà portare a una personalizzazione della terapia stessa, determinando una sua più mirata applicazione e l'ottimizzazione dell'aderenza terapeutica del singolo paziente e del regime del trattamento.

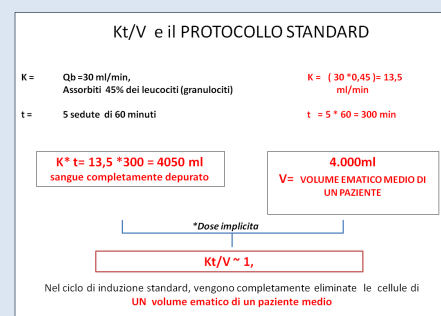


Figura 1. La Dose nel protocollo standard

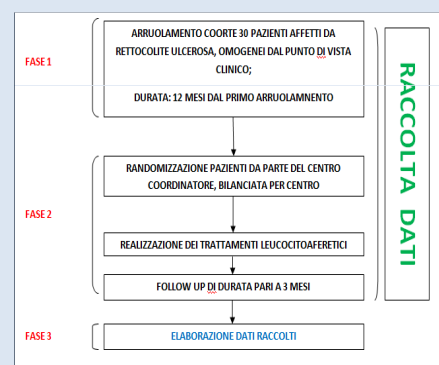


Figura 2. Disegno dello studio