



Salute del Sangue

ottobre 2017

EDITORIALE

EMATOLOGIA MODERNA
TRA PRATICA E RICERCA
APRIPISTA DELLA TRASLAZIONALITÀ

FOCUS

DAGLI APPROCCI CONSOLIDATI
AGLI ANTICORPI MONOCLONALI
LE TERAPIE IN CAMPO
NELLE NEOPLASIE EMATOLOGICHE

SCENARI

LE MALATTIE NON NEOPLASTICHE
DISORDINI DEL METABOLISMO
EMOFILIA E ALTRE PATOLOGIE RARE

ORIZZONTI

LA DIDATTICA ONLINE
STRUMENTO INDISPENSABILE
PER LE NUOVE GENERAZIONI

Ematologia moderna: dove la clinica si coniuga col laboratorio

Dopo l'edizione del 2016, la nuova pubblicazione dedicata alla Salute del Sangue tiene conto delle innovazioni non marginali che stiamo vivendo: l'Ematologia moderna, infatti, coniuga come mai prima la clinica con il laboratorio. L'evoluzione nell'inquadramento diagnostico, nella stratificazione prognostica e nelle strategie terapeutiche è figlia dell'avanzamento delle conoscenze che derivano dalla ricerca. L'Ematologia si colloca come un vero **apripista nella traslazionale**: le decisioni prese nella pratica medica sono guidate sempre più dal laboratorio, così da gestire in maniera ottimale i pazienti con patologie neoplastiche e non di tutte le età. Nelle pagine a seguire, esperti nei diversi campi esporranno i temi in cui hanno dato contributi importanti in prima persona. A Felicetto Ferrara il compito di una panoramica sugli approcci consolidati ma di grande innovazione nelle terapie di alcune forme di leucemia acuta e della leucemia linfatica cronica, la leucemia più frequente nel mondo occidentale. Spazio poi agli anticorpi monoclonali, la scoperta dei quali nel 1984 è valse a Georges Köhler, Niels K. Jerne e César Milstein il Premio Nobel per la medicina. Gli studi, iniziati negli anni settanta, hanno portato al loro utilizzo nella diagnostica differenziale - ogni centro di ematologia, oggi, ha un laboratorio di tipizzazione immunologica - nel monitoraggio della malattia residua minima, e nella clinica. Il professor Rambaldi illustrerà la famiglia di anticorpi anti-CD20, di cui il ritu-



Robin Foà

PROFESSORE ORDINARIO DI EMATOLOGIA E DIRETTORE DELL'EMATOLOGIA, DIPARTIMENTO DI BIOTECNOLOGIE CELLULARI ED EMATOLOGIA, UNIVERSITÀ "SAPIENZA", POLICLINICO UMBERTO I DI ROMA

ximab rappresenta il capostipite, che hanno aperto la strada all'uso clinico degli anticorpi monoclonali, fino agli anticorpi di ultima generazione che derivano dagli sviluppi tecnologici. Il professor Cuneo affronterà il tema dei biosimilari, molecole sovrapponibili a quelle che vengono definite originator, ormai approvati per diverse patologie e che permettono di contenere i costi del SSN. Per le malattie rare, un capitolo sarà dedicato alle malattie rare ematologiche neoplastiche, trattate dalla dottoressa Giona, e uno a quelle non-neoplastiche, a cura della professoressa Cappellini. Tra i maggiori esperti mondiali di metabolismo del ferro, Clara Camaschella spiegherà i meccanismi che sottendono carenze e anemie. Tema di grande attualità, poiché è stimato nel 25% la porzione di popolazione che soffre di anemia nel mondo. Nella sezione dedicata ad aspetti non-neoplastici, la professoressa Mazzucconi

parlerà di patologie congenite della coagulazione, in primis dell'emofilia e dei passi avanti che si sono verificati negli approcci terapeutici. Quello che è emerso dai diversi contributi è come la diagnosi, la prognosi, la terapia - e il monitoraggio della malattia minima nelle malattie neoplastiche - ci permettano oggi di migliorare e personalizzare l'iter terapeutico. Per diverse leucemie - di cui conosciamo i meccanismi alla base della trasformazione neoplastica o della espansione della malattia - le strategie oggi sono mirate e di fatto in parte o del tutto *chemo-free* (senza chemioterapia). Grandi cambiamenti, dunque, di cui oggi di fatto beneficiano anche gli anziani. Se fino a qualche anno per un paziente sopra i 70 anni le armi a disposizione erano ben poche, ora alla luce delle maggiori aspettative di vita e del miglioramento dell'età biologica, siamo di fronte alla necessità di fornire anche a questi malati una diagnosi e un trattamento adeguato, che può comprendere anche procedure trapiantologiche. Nel contesto del trapianto allogenico, va sottolineata la possibilità di effettuare anche un trapianto aploidentico (da donatore parzialmente compatibile), aumentando quindi il numero di pazienti trapiantabili. A tanti avanzamenti ha contribuito l'Italia, che continua a essere in prima linea in tutti i campi dell'Ematologia. Non a caso, la prima rivista al mondo di Ematologia, "Haematologia", uscita quasi 100 anni or sono (il 20 gennaio 1920), è italiana. Malgrado le difficoltà economiche e gli scarsi investimenti nella ricerca, manteniamo quel

ruolo pionieristico. E a questo proposito non si può non sottolineare il ruolo che l'AIRC (Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro) svolge da tantissimi anni a supporto della ricerca sulle neoplasie ematologiche. Molte delle acquisizioni che si devono all'Ematologia italiana non sarebbero state possibili senza l'aiuto di AIRC.

Robin Foà

Si ringrazia

Il Prof. Robin Foà per la collaborazione e i preziosi consigli

In copertina

Foà R. *Deserts-Deserti*, Mattioli 1885, 2011

Siti utili

www.siematologia.it
www.ematologiasapienza.it
www.ematologiainprogress.it

In Agenda

46° Congresso Nazionale SIE
 15-18 Ottobre 2017 Roma

Francesca Romana Buffetti

Laureata in lettere e filosofia con una specializzazione in Antropologia Medica, ha collaborato da freelance con *Il Tempo*, *Il Messaggero* e *Repubblica*. Lavora per riviste di settore e per alcune testate online



Better Health, Brighter Future

C'è molto altro che possiamo fare per migliorare la vita delle persone. Guidati dalla passione nel realizzare questo obiettivo, noi di Takeda abbiamo reso disponibili farmaci innovativi sin dalla nostra nascita nel 1781.

Oggi affrontiamo ovunque nel mondo differenti questioni che riguardano la salute, dalla prevenzione all'attenzione verso la cura, ma la nostra ambizione rimane la stessa: trovare nuove soluzioni capaci di fare una positiva differenza e fornire farmaci migliori per aiutare quante più persone possibile, il prima possibile.

Con la nostra ampia esperienza e il nostro patrimonio di conoscenze, noi di Takeda saremo sempre impegnati a migliorare il futuro della salute.

www.takeda.it

Takeda Italia

Una pubblicazione realizzata da Native Media srl • Project director ed Editorial manager: Giuseppe Burzo
 Redazione: redazione@nativemedia.it, Francesca Romana Buffetti • Contatti: www.nativemedia.it
info@nativemedia.it - Tel. +39 06 83540165 - Fax +39 0692932720

Impaginazione e grafica: Paola Cucchiari • Stampa: Ciscra spa • Carta Giornale Migliorato ISO 72° da 55 gr/mq • Distribuzione: Le Scienze



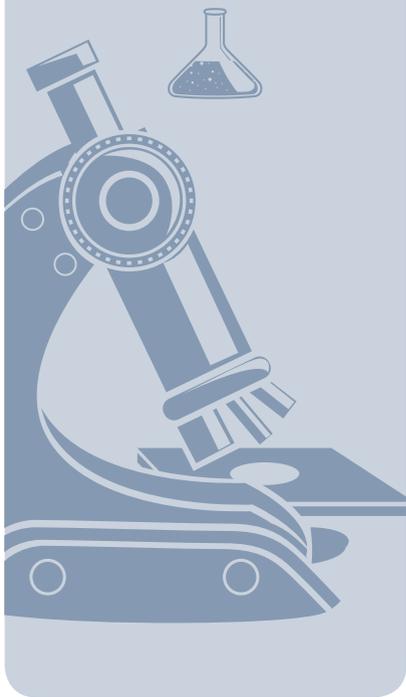
Approcci consolidati e armamentario terapeutico per le principali forme di leucemia acuta e leucemia linfatica cronica

Progressi, successi e scenari futuri in rapida evoluzione



Felicetto Ferrara

PRIMARIO DELLA DIVISIONE DI EMATOLOGIA DELL'OSPEDALE ANTONIO CARDARELLI DI NAPOLI



ne dell'acido retinoico, un derivato della vitamina A scoperto per la prima volta in Cina, combinato con la chemioterapia, ha consentito di ottenere la remissione della malattia in oltre il 90% dei pazienti e la guarigione in oltre il 75% dei casi. Più recentemente, il gruppo GIMEMA ha dimostrato come la combinazione di acido retinoico con triossido di arsenico, un composto biologico, riesce a guarire un numero maggiore di pazienti con meno effetti collaterali a distanza, permettendo la guarigione senza l'uso della chemioterapia: un traguardo impensabile fino a soli 20 anni fa. Vale questo per i pazienti a rischio basso e intermedio, che rappresentano oltre il 75% dell'intera casistica di leucemia acuta promielocitica. A breve, tuttavia, partirà, uno studio anche per i pazienti ad alto rischio, cioè il 20-25% dei casi». Non così soddisfacente, invece, lo scenario relativo alla **leucemia acuta mieloide (LAM)**, che prevale, invece, negli adulti con più di 60 anni: «Lo standard per i pazienti adulti giovani rimane la chemioterapia intensiva e mira a ottenere la remissione completa, dopo la quale la chance migliore per la guarigione è il trapianto allogenico, da donatore compatibile. Vengono trapiantati, di solito, i pazienti a rischio intermedio e alto, mentre quelli a rischio favorevole identificati tramite la citogenetica e la biologia molecolare, possono farne a meno e vengono consolidati con la chemioterapia. Nel futuro prossimo si andrà verso la stratificazione della terapia di induzione in base alle anomalie molecolari, così da somministrare nei giovani adulti un agente biologico indirizzato verso l'anomalia specifica riscontrata alla diagnosi. Negli anziani, invece, che rappresentano la maggioranza, si è spesso in presenza di comorbidità che rendono l'uso della chemioterapia virtualmente impossibile. Negli ultimi anni hanno assunto un ruolo molto importante gli agenti ipometilanti, l'azacitidina e la decitabina, che consentono di trattare anche i pazienti in condizioni generali non ideali. Gli ipometilanti permettono di allargare la fascia dei pazienti trattabile, con risultati in alcuni casi analoghi a quelli della chemioterapia, consentendo quello che gli americani definiscono *disease control*: il controllo della malattia, cioè, può essere otte-

nuto a prescindere dall'ottenimento della remissione completa, con dati di sopravvivenza paragonabili a quelli ottenuti con la chemioterapia e una qualità di vita anche migliore, poiché questi agenti vengono somministrati nella maggior parte dei casi in regime *outpatient*. Ora la ricerca clinica sta tentando di delineare con esattezza quali pazienti traggono maggiore vantaggio dalla chemioterapia convenzionale e quali dalla terapia con ipometilanti. Il futuro della leucemia acuta mieloide è abbastanza promettente grazie a nuovi farmaci indirizzati verso l'anomalia molecolare la cui presenza viene dimostrata in fase di diagnosi. Un nuovo farmaco è il midostaurin, già approvato da FDA ed EMA e in fase di approvazione dall'AIFA, presto disponibile per pazienti che hanno la mutazione FLT3. In questi giorni, poi, è stato approvato enasidenib, un farmaco orale per i pazienti con malattia recidiva o refrattaria e mutazione IDH2 (circa il 10% delle leucemie mieloidi)». La **leucemia linfoblastica acuta (LLA)** «è una patologia prevalentemente diffusa in fascia pediatrica, ma si diagnostica anche nell'adulto. Nei bambini i risultati registrano guarigioni sopra l'80%; negli adulti abbiamo avuto per anni numeri nettamente inferiori. La situazione è andata migliorando quando si è iniziato a utilizzare approcci *pediatric-like*, intensificando almeno fino a 50 anni, le dosi di due farmaci, l'asparaginasi e il methotrexate. Si è così arrivati a una guarigione pari al 50 per cento. Importante è stata l'individuazione della *minimal residual disease* (MRD), la quantità minima di malattia che rimane dopo l'ottenimento della recessione completa convenzionale. Vengono attualmente trapiantati i pazienti MRD positivi e non quelli negativi, così da non sottoporli a tossicità probabilmente evitabile. Capitolo a parte per la **leucemia linfoblastica acuta Philadelphia positiva**, incurabile con la chemioterapia: con l'introduzione degli inibitori delle tirosin-chinasi (TKI) i risultati sono cambiati totalmente e la remissione completa si ottiene in quasi tutti i pazienti anche anziani. Anche in questo caso, monitorando la malattia minima residua vi è la possibilità di guarigione senza trapianto allogenico. Questa malattia, tra le

più aggressive e meno curabili fino a 15 anni fa, oggi è guaribile». Infine, la **leucemia linfatica cronica (LLC)**, la più comune nel mondo occidentale e forma tipica nell'anziano: «Lo standard attuale, nel 90% dei pazienti che non presentano la mutazione del gene TP53 e/o la delezione 17p, è ancora la chemioterapia in combinazione con gli anticorpi monoclonali. La chemioterapia cambia in funzione dell'età, poiché nei pazienti giovani è più intensiva che in quelli più anziani. La chemioimmunoterapia dà dei risultati molto buoni con progressi notevoli. Per le forme, invece, che hanno la mutazione del gene TP53, la 17p o entrambe, l'approccio è *chemo-free*: si utilizzano agenti biologici, l'ibrutinib e l'idelalisib (quest'ultimo in associazione con l'anticorpo monoclonale rituximab), che possono essere usati come prima linea di terapia. Questi due farmaci hanno poi avuto l'indicazione per i pazienti refrattari o ricaduti dopo la chemio con risultati estremamente favorevoli. A breve sarà disponibile un terzo farmaco, per i pazienti che non rispondono alla prima e alla seconda linea, il venetoclax, un inibitore della proteina BCL-2 molto efficace nei pazienti refrattari». Insomma un futuro roseo, con progressi decisamente ragguardevoli negli ultimi anni, se non fosse, ci tiene a sottolineare il dottor Ferrara, per il problema della spesa: «I costi sono esorbitanti. Il SSN si troverà ad affrontare un'emergenza economica perché l'accesso a questi farmaci dovrà essere garantito a tutti i pazienti che ne hanno necessità su tutto il territorio nazionale».

Francesca Romana Buffetti

L'armamentario terapeutico a disposizione per le leucemie, comunemente distinte in acute e croniche sulla base della modalità di esordio e velocità di progressione della malattia, ha conosciuto negli ultimi anni un'evoluzione quanto mai promettente. Al dottor Felicetto Ferrara, Primario della Divisione di Ematologia dell'Ospedale Antonio Cardarelli di Napoli, il compito di illustrare il panorama attuale riferito a cinque delle forme più diffuse di queste patologie ematologiche neoplastiche. «La **leucemia acuta promielocitica (LAP)**, una malattia relativamente rara che rappresenta il 10% di tutte le forme di leucemie acute mieloidi e che prevale nel giovane adulto, è quella in cui è stato più considerevole il miglioramento della terapia; tanto più che fino agli anni 70'-80' aveva esito fatale nella maggioranza dei casi. L'introduzione-

Anticorpi monoclonali: ecco il meccanismo d'azione e lo stato dell'arte di una terapia vincente

Dal rituximab all'inotuzumab, una panoramica sulle molecole più innovative che stanno rivoluzionando le cure oncologiche

È una storia già ventennale quella dell'uso degli anticorpi monoclonali, prodotti in risposta a specifiche molecole (antigeni) espresse sulla superficie delle cellule tumorali. «La sperimentazione clinica è iniziata nel 1997 con il rituximab - dice Alessandro Rambaldi, Professore Ordinario di Ematologia dell'Università Statale di Milano e Direttore del Dipartimento di Oncologia ed Ematologia dell'Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo - Si tratta di un anticorpo monoclonale chimerico che ha rivoluzionato lo scenario della terapia delle malattie linfoproliferative sostenute da linfociti B, sostanzialmente i linfomi non Hodgkin, che hanno visto grazie a questa molecola un progresso formidabile. In tutti i linfomi di origine B l'anticorpo ha migliorato i risultati, sia nelle forme indolenti che in quelle più aggressive». Il rituximab si lega alla proteina CD20, che è espressa sulla superficie sia dei linfociti patologici sia su quelli normali; tuttavia, l'organismo è in grado di sostituire rapidamente eventuali globuli bianchi normali danneggiati, riducendo in tal modo sensibilmente il rischio di effetti collaterali. «Lo sviluppo di questa molecola - prosegue il professore - ha fornito la prova di principio che era possibile sviluppare una strategia di terapia

immunologica dei tumori. A oggi, abbiamo anticorpi monoclonali per la terapia dei mielomi, della malattia di Hodgkin e anche delle leucemie acute». Tanti e diversi i meccanismi d'azione dei differenti monoclonali studiati finora: «Possono essere diretti a colpire le cellule tumorali per ucciderle, come il rituximab, oppure possono essere diretti a modulare la funzione del sistema immunitario, impedendo i meccanismi di inibizione della risposta immunitaria attivata dal tumore. Gli anticorpi bispecifici, invece, sono delle molecole con due teste, in grado di attaccarsi da una parte alla cellula ammalata e dall'altra alle cellule sane del nostro sistema immunitario. Riescono così ad attivare le cellule del sistema immunitario contro quelle segnalate come bersaglio. Si tratta di una tecnologia straordinaria, che nel contesto della leucemia acuta linfoblastica ha portato alla registrazione di un nuovo farmaco, il blinatumomab, dalla importante potenzialità terapeutica, primo di una nuova generazione di farmaci generati contro diversi tipi di cellule tumorali. Un'ulteriore modalità di utilizzo degli anticorpi monoclonali si basa sulla loro associazione con il chemioterapico: l'anticorpo viene utilizzato in questo caso come fosse un cavallo di Troia, che porta dentro di sé la te-

rapia che sarebbe altrimenti riconosciuta come tossica dalle formazioni neoplastiche, superando così quel principio della resistenza messo in atto da molti tumori ematologici. Esempio di questo approccio è il brentuximab già registrato per la terapia del morbo di Hodgkin resistente alla chemioterapia. A breve è poi attesa anche la registrazione di inotuzumab, già approvato da FDA e EMA, per la leucemia acuta linfoblastica. Infine, l'immunoterapia con gli anticorpi è impiegata anche nel contesto del trapianto allogenico (in cui donatore e ricevente sono persone diverse): gli anticorpi possono essere utilizzati per ridurre la quantità di linfociti T del donatore infusi, riducendo la possibilità che il sistema immunitario del donatore aggredisca anche le cellule sane del paziente, causando la malattia del trapianto contro l'ospite (in inglese definita Graft versus Host Disease), quella malattia del trapianto che può alterare significativamente la qualità di vita del paziente. L'impiego di questi anticorpi serve a ridurre la quantità e la reattività del sistema immunitario del donatore che trapiantiamo, rendendo il trapianto allogenico meglio tollerato. Questo fa sì che oggi vengano sottoposte a trapianto persone la cui fascia d'età arriva anche ai 70 anni,

lì dove vent'anni fa ci si fermava intorno ai 30». Le prospettive future? «Enormi - conclude Rambaldi - perché ottenuta la prova di principio che si tratta della strada vincente, da una parte si stanno sviluppando e testando molti altri anticorpi monoclonali diretti verso nuovi bersagli, dall'altra si stanno modificando le caratteristiche strutturali di queste molecole per renderle più stabili una volta infuse nel sangue del paziente, così da semplificare e ridurre il numero delle somministrazioni».

Francesca Romana Buffetti



Alessandro Rambaldi
PROFESSORE ORDINARIO DI EMATOLOGIA DELL'UNIVERSITÀ STATALE DI MILANO E DIRETTORE DEL DIPARTIMENTO DI ONCOLOGIA ED EMATOLOGIA DELL'OSPEDALE PAPA GIOVANNI XXIII DI BERGAMO

IN EVIDENZA

Anticorpi prodotti in laboratorio in grado di riconoscere in maniera specifica un solo antigene, i monoclonali sono utilizzati per una diagnosi precisa, per il monitoraggio della malattia e per il trattamento di diverse neoplasie ematologiche

Farmaci biosimilari: evidenze, criticità e prospettive

L'Agencia Europea per i Medicinali (EMA) e la Commissione Europea hanno pubblicato una "Guida informativa sui medicinali biosimilari" con l'obiettivo di fornire informazioni di riferimento, sia sotto il profilo scientifico che regolatorio, sull'uso di questi medicinali. Dal 2006, anno dell'approvazione del primo biosimilare in Europa, a oggi sono 28 i biosimilari approvati. Le evidenze raccolte in questi anni di esperienza clinica dimostrano che i biosimilari approvati dall'EMA possono essere utilizzati in modo sicuro ed efficace in tutte le loro indicazioni, al pari degli altri medicinali biologici. La guida, presentata nell'ambito della "Third stakeholder conference on biosimilar medicines", favorisce la formazione continua e facilita il dialogo con i pazienti: «Il documento rende bene l'idea di quanto sia sentito l'argomento - spiega Antonio Cuneo, Professore Ordinario di Ematologia presso l'Università degli Studi di Ferrara - Il concetto alla base è che questi farmaci rappresentano un'importante opportunità per somministrare un prodotto dalla comprovata efficacia e sicurezza a un costo minore, liberando risorse per i farmaci innovativi. Un altro concetto emerso e ribadito nella Guida è che esiste un inflessibile sistema di regolamentazione nell'introduzione di biosimilari in commercio, che devono avere gli stessi standard di qualità di tutte le medicine. Inoltre, sono richiesti sempre dei trial clinici per dimostrarne la performance in termini di efficacia e sicurezza al pari di qualsiasi altro

trattamento terapeutico. A questo si aggiunga una considerazione: nel report di sicurezza che segue l'introduzione in commercio, i medici sono tenuti a segnalare le reazioni avverse. Vista la grande attenzione con la quale i professionisti prescrivono i nuovi farmaci biosimilari, non c'è dubbio che il reporting degli effetti indesiderati è stato e sarà almeno altrettanto scrupoloso rispetto a quanto avviene per i farmaci originator». D'altronde, le informazioni richieste dalle agenzie del farmaco per approvare un biosimilare sono molto rigorose: «A riprova della rigorosa selezione? Non tutte le company che provano ad arrivare alla commercializzazione di un biosimilare ci riescono - prosegue Cuneo - Essendo prodotti biologici complessi, era stata sollevata da parte dei medici preoccupazione a causa di una supposta immunogenicità, la loro capacità, cioè, di scatenare la risposta del sistema immunitario neutralizzandone l'efficacia. Questi 10 anni di sorveglianza hanno dimostrato che si tratta di un evento oltremodo raro: può avvenire con la stessa probabilità anche con un farmaco originator. C'è di più. Nel suo periodo di vita, pari a 15-20 anni, un originator coperto da brevetto ha cambiato in media almeno una o due volte il suo processo produttivo. Basta che si cambi stabilimento o macchinario e il prodotto originator si configura come un biosimilare di se stesso. La ditta titolare del brevetto di una molecola, quindi, ha dovuto fare le stesse tappe a cui è sottoposto un biosimilare per essere registra-

to». Estrapolazione e intercambiabilità, due concetti fondamentali nella regolamentazione dei biosimilari: «La cosiddetta "estrapolazione" è la possibilità, prevista dall'EMA, di trasferire al farmaco biosimilare le indicazioni approvate per il farmaco originator, anche in assenza di studi diretti. L'estrapolazione, però, non viene ammessa indiscriminatamente per tutte le malattie. Se un biosimilare può essere utilizzato al pari dell'originator in linfomi diversi, così non avviene per l'utilizzo, ad esempio, in reumatologia. Per l'utilizzo in un'altra patologia, in cui è efficace e sicuro l'originator, sono necessari nuovi trial clinici dedicati. Per quanto riguarda, invece, l'intercambiabilità, vale a dire la possibilità di passare da un farmaco all'altro, non può essere nessun altro professionista che non sia il medico curante a dare un biosimilare anziché un originator. Qualora compaia un evento avverso è infatti fondamentale conoscerne l'agente responsabile». Due sono le grandi novità: «Come prima cosa, nei linfomi follicolari indolenti è stata dimostrata la stessa efficacia e sicurezza del biosimilare rispetto al rituximab originator. È un dato importantissimo che ancora mancava. L'altra grande novità ha riguardato alcune patologie reumatologiche, ma rappresenta una prova di principio anche per l'Ematologia. A oggi il passaggio da un farmaco biologico originator a un farmaco biosimilare in una patologia cronica è lasciato alla decisione del medico che valuta, caso per caso, l'opportunità dello



Antonio Cuneo

PROFESSORE ORDINARIO DI EMATOLOGIA UNIVERSITÀ DI FERRARA
DIRETTORE DI DIPARTIMENTO ONCOLOGICO E MEDICO SPECIALISTICO AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA S.ANNA DI FERRARA

switch. In uno studio, pubblicato su "The Lancet" e finanziato dal governo norvegese, alcuni pazienti sottoposti a infliximab sono stati randomizzati a proseguire con il farmaco originator oppure a passare all'infliximab biosimilare: dopo molto tempo è stato dimostrato che tra i due gruppi non è stata evidenziata nessuna differenza in termini di efficacia e di sicurezza. Si tratta del primo studio randomizzato prospettico che rileva come con biosimilare utilizzato come switch in pazienti sottoposti a terapia cronica non c'è stata alcuna differenza. Una prova di principio fondamentale che si prospetta tale anche per la nostra branca medica».

Francesca Romana Buffetti

L'uso dei Farmaci in Italia

Rapporto Nazionale Anno 2016



OSSERVATORIO NAZIONALE SULL'IMPIEGO DEI MEDICINALI

Agencia Italiana del Farmaco
AIFA

Secondo il rapporto nazionale 2016 "L'uso dei farmaci in Italia" di Osmed (Osservatorio Nazionale sull'impiego dei farmaci), pubblicato nel luglio 2017, i dati del 2016 hanno confermato l'incremento dell'incidenza del consumo di tutti i farmaci biosimilari.

L'incidenza del consumo dei farmaci biosimilari rispetto all'originator ha raggiunto il 90% per i fattori di crescita e quasi il 60% per le epoetine.



Istiocitosi: patologia subdola e poco diffusa

Numero e tipo di malattie rare sono in continuo aggiornamento: con l'incremento delle diagnosi una patologia può non essere più considerata rara, mentre con il miglioramento delle tecniche diagnostiche e delle conoscenze scientifiche ne sono riconosciute sempre di nuove. Un tumore è definito raro quando colpisce un numero molto basso di persone; quelli ematologici sono i più noti: «L'ultima classificazione stilata dalla Surveillance of Rare Cancers in Europe - spiega la dottoressa Fiorina Giona, Responsabile del Centro di Riferimento per le Istiocitosi croniche del Policlinico Umberto I di Roma - prevede un'incidenza inferiore a 6 su 100mila/anno. Nell'ambito delle neoplasie della linea linfoide sono considerati rari i linfomi Hodgkin, i linfomi linfoblastici/leucemie acute T e B, i linfomi non-Hodgkin a cellule T mature, i linfomi a cellule NK. Nelle neoplasie della linea mieloide troviamo le leucemie mieloidi acute, le sindromi mieloproliferative croniche, le sindromi mielodisplastiche e le neoplasie di origine istiocitaria e dalle cellule dendritiche, di cui fanno parte le istiocitosi a cellule di Langerhans, non di Langerhans ed il sarcoma istiocitico. Secondo l'ultima classificazione della Histocyte Society del 2016, il gruppo di neoplasie di origine dagli istiociti e dalle cellule dendritiche è eterogeneo e viene ulteriormente suddiviso

in 5 sottogruppi con caratteristiche peculiari. In questi ultimi anni, è stato possibile definire in maniera più precisa l'origine dei diversi tipi di malattia. Di conseguenza, prendendo in considerazione le caratteristiche biologiche e genetiche piuttosto che le manifestazioni cliniche e le caratteristiche istologiche, le malattie sono state riclassificate in maniera diversa con una ricaduta anche sull'approccio terapeutico. Questo gruppo di patologie è patognomnico di quanto succede per tutte le patologie rare: identificare e definire i meccanismi patogenetici di una malattia significa poter influire sul meccanismo innescato attraverso la formulazione di farmaci specifici in grado di agire sulla trasduzione del segnale anomalo». Con il termine di istiocitosi vengono definiti dei disordini rari che hanno in comune la proliferazione e l'accumulo di cellule di derivazione dendritica o macrofagica in diversi tessuti e organi: «Le istiocitosi sono state classificate, per la prima volta nel 1987, in tre categorie: le istiocitosi a cellule di Langerhans, che presentano i granuli di Birbeck nel citoplasma e derivano dalla cellula dendritica; istiocitosi a cellule non di Langerhans, senza i granuli di Birbeck, e le istiocitosi maligne, con un andamento aggressivo non rispondente ai farmaci. Nel corso degli anni, sono stati portati alla ribalta dei marcatori immunoistochimici e molecolari che per-

mettono l'identificazione di particolari sottocategorie di patologie degli istiociti». L'istiocitosi a cellule di Langerhans (in precedenza nota come istiocitosi X) è il disordine istiocitario più frequente. L'incidenza annuale stimata è di 5,4 casi per milione nei bambini e di 1-2 casi per milione negli adulti. La donalità degli istiociti patologici, la presenza nelle lesioni degli stessi meccanismi patogenetici associati alle patologie neoplastiche, l'instabilità cromosomica e le alterazioni genetiche la definiscono come neoplastica: «Una diagnosi accurata permette al medico di curare al meglio il paziente. I diversi tipi di istiocitosi, infatti, possono presentare manifestazioni cliniche e un andamento clinico diversi. Si tratta di malattie sistemiche poiché i disordini possono colpire qualsiasi organo e tessuto, anche se a volte la prima manifestazione può essere una lesione isolata. Gli organi e tessuti attaccati più di frequente sono l'osso, la cute, il polmone, la milza e il fegato, il midollo osseo, il sistema nervoso centrale. Nei bambini, la diagnosi è molto più facile rispetto agli adulti. Nell'adulto, infatti, la malattia può presentarsi in maniera sporadica e colpire, ad esempio, l'ipofisi, con una prima manifestazione come diabete insipido, che può precedere per anni il coinvolgimento di altri organi. Più in là si possono presentare un dolore osseo o delle lesioni cutanee; a questo punto, solo



Fiorina Giona

EMATOLOGIA, DIPARTIMENTO DI BIOTECNOLOGIE CELLULARI ED EMATOLOGIA, UNIVERSITÀ "SAPIENZA", POLICLINICO UMBERTO 1 DI ROMA

la prescrizione di una biopsia permette la diagnosi di istiocitosi». E tra i sintomi spesso sottovalutati? «Di frequente viene coinvolto il cavo orale, con mobilità dei denti o gengiviti localizzate». Per la gestione adeguata dell'istiocitosi è fondamentale il riferimento a centri specializzati: «Un Centro di Riferimento Regionale istituzionalmente riconosciuto definisce la diagnosi, l'estensione e la gravità della malattia, decide il trattamento e ne effettua il monitoraggio, garantendo l'assistenza medica e burocratica. In considerazione della particolarità della malattia, la presa in carico del paziente è a vita. I controlli, durante il trattamento e nel follow-up, sono individualizzati. Inoltre, la rete di professionisti coinvolti garantisce un approccio multidisciplinare coordinato».

- redazione@nativemedia.it -

Ricerca in continua espansione per le malattie rare

Una malattia si definisce rara quando la sua prevalenza, intesa come il numero di caso presenti su una data popolazione, non supera una soglia stabilita. In UE la soglia è fissata a 5 casi su 10.000 persone. Il numero di malattie rare conosciute e diagnosticate oscilla tra 7.000 e 8.000, ma è una cifra che cresce con l'avanzare della scienza e, in particolare, con i progressi della ricerca. Siamo dunque parlando non di pochi malati ma di circa 27/36 milioni in tutta Europa. Tra le malattie rare, molte sono malattie non oncologiche del sangue. Ce ne parla la professoressa Maria Domenica Cappellini, Direttore UO di Medicina Interna della Fondazione IRCCS Ca' Grande Ospedale Maggiore Policlinico, Università di Milano: «Un capitolo importante è rappresentato dalle talassemie ed emoglobinopatie, da alcune forme di diseritropoiesi congenita e di anemia emolitica». Queste patologie hanno una prevalenza variabile nei diversi paesi: «La malaria è stata un fattore di selezione naturale per le talassemie e le varianti emoglobiniche: sono molto più frequenti nei paesi dove la malaria è stata o è ancora endemica. Tuttavia, i fenomeni migratori stanno cambiando sensibilmente lo scenario, per cui oggi sono interessate anche le regioni del nord Europa in cui queste patologie non erano presenti. In Italia, in particolare nelle isole e nell'area del delta del Po, zone ex malariche, la

talassemia è molto frequente. Globalmente in Italia ci sono circa 7/8mila malati di talassemia e molti soggetti portatori sani. Tra le malattie rare ematologiche non oncologiche vanno ricordate anche le coagulopatie, tra cui in particolare l'emofilia A e l'emofilia B ma anche forme più rare legate a mutazioni genetiche di altri fattori della coagulazione. Si definiscono rare anche alcune patologie che riguardano il metabolismo del ferro. Tra queste alcune forme di emocromatosi genetiche, in cui si verifica un accumulo di ferro per aumentato assorbimento o per alterata ridistribuzione del ferro nell'organismo. Alcune patologie lisosomiali, come la malattia di Gaucher, sono caratterizzate da alterazioni ematologiche (anemia, trombocitopenia, plenomegalia) per cui possono essere inserite nel capitolo delle malattie ematologiche rare non oncologiche». Le malattie rare si configurano spesso come un modello di approfondimento e di studio: «Alcune importanti scoperte derivano proprio dall'osservazione di casi clinici atipici nei quali poi si è arrivati a identificare o la base genetica, oppure l'alterazione funzionale metabolica. Nell'ambito delle malattie rare ematologiche, in particolare per le forme non oncologiche, che spesso interessano i globuli rossi, l'osservazione morfologica delle cellule assume ancora una rilevanza diagnostica importante per indirizzare in modo corretto alle ulteriori

indagini molecolari. La talassemia rappresenta un prototipo di malattia rara, in cui la comprensione dei meccanismi fisiopatologici ha cambiato nel tempo la storia naturale della patologia. Per oltre 40 anni, l'unica terapia per le forme gravi di talassemia è stata la terapia trasfusionale e la terapia ferrochelante. L'unico ferrochelante disponibile fino agli inizi del 2000 è stata la desferrioxamina, terapia molto impegnativa perché deve essere somministrata tutti i giorni in infusione sottocute per 7 ore al giorno. Da 10 anni a questa parte, si sono resi disponibili due chelanti del ferro orali che hanno sicuramente migliorato l'aderenza alla terapia e di conseguenza la sopravvivenza. Negli ultimi anni un'ulteriore comprensione dei meccanismi fisiopatologici delle sindromi talassemiche ha aperto nuovi orizzonti terapeutici. Al momento, ci sono almeno 4 studi clinici in corso che potrebbero ridurre significativamente il fabbisogno trasfusionale; inoltre la terapia genica, di cui tanto si parla per le malattie rare, è una prospettiva terapeutica già in fase clinica per la talassemia. Per queste patologie rare, quindi, un futuro non lontano porterà importanti novità». Difficili da diagnosticare per la loro eterogeneità sono le anemie emolitiche rare: «Possono essere dovute a una mutazione genica di una delle proteine che costituiscono il citoscheletro della membrana eritrocitaria.



Maria Domenica Cappellini

PROFESSORE DI MEDICINA INTERNA DIRETTORE UOC DI MEDICINA INTERNA UNIVERSITÀ DI MILANO-FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDE OSPEDALE POLICLINICO DI MILANO

In questi casi è opportuno riferirsi a centri riconosciuti per esperienza e disponibilità dei test diagnostici. Soprattutto per alcune forme, il progredire della tecniche diagnostiche è stato fondamentale, come in alcuni tipi di anemia diseritropoietica congenita, dove il processo di maturazione dei globuli rossi già nel midollo non avviene in maniera corretta e si ha una quota di eritropoiesi inefficace, per cui i globuli rossi non arrivano alla maturazione completa. La terapia viene orientata in modo più preciso proprio grazie a una diagnosi specifica. Grazie al network tra specialisti è possibile identificare centri specializzati, in grado di fornire diagnosi e terapia, sia in Italia che in Europa».

Francesca Romana Buffetti

I disordini del metabolismo del ferro: deficit, sovraccarico e maldistribuzione



Clara Camaschella

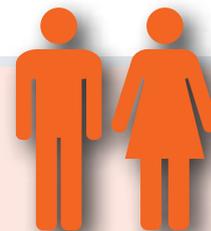
PROFESSORE MEDICINA INTERNA
UNIVERSITÀ VITA-SALUTE
RESPONSABILE UNITÀ RICERCA
METABOLISMO DEL FERRO IRCCS SAN
RAFFAELE DI MILANO

Elemento essenziale per la vita, il ferro non è solo un componente funzionale dell'emoglobina, la proteina dei globuli rossi che trasporta l'ossigeno, ma è necessario anche per assicurare il funzionamento corretto di molte tra le più importanti vie metaboliche, tra cui la respirazione cellulare, la glicolisi, l'ossidazione degli acidi grassi e la sintesi del DNA. «Pur basilare per tutte le cellule - spiega Clara Camaschella, Professore di Medicina Interna dell'Università Vita-Salute e Responsabile di una Unità di ricerca sul metabolismo del ferro all'Istituto di ricerca e cura a carattere scientifico (IRCCS) San Raffaele di Milano - si tratta di un metallo dalla doppia faccia, che si rivela tossico quando in eccesso, tanto che i sistemi di controllo si sono sviluppati più per bloccarne che per favorirne l'assorbimento». Sul meccanismo di produzione e accumulo di ferro nell'organismo, dal 2001 è stata gettata nuova luce, cambiando radicalmente lo scenario della ricerca con ricadute anche nella pratica clinica: «A dare nuovo impulso è stata la scoperta dell'epcidina, un ormone prodotto dal fegato che controlla l'assorbimento del ferro a livello del duodeno. Quando c'è molto ferro, l'epcidina impedisce all'intestino di assorbirlo dagli alimenti e viceversa. Svolge, inoltre, un ruolo fondamentale anche nel meccanismo di conservazione, bloccando il ferro a livello dei macrofagi della milza che riciclano il ferro recuperato dalla distruzione dei globuli rossi invecchiati. Quando il livello dell'ormone aumenta nel duodeno si lega alla ferroportina, la proteina che normalmente, come dice il nome, permette al ferro di entrare nella circolazione sanguigna, impedendo ad altro ferro di entrare. Se, invece, il ferro non è sufficiente per le esigenze dell'organismo, vengono inviati dei segnali al fegato perché la produzione di

epcidina venga soppressa». È stato attraverso lo studio dell'emocromatosi ereditaria, una malattia genetica rara, che si è posta l'attenzione sui disordini da eccesso di ferro genetici, mostrando come l'epcidina in bassa concentrazione non sia in grado di bloccare né l'assorbimento né il riciclo: «Le conoscenze ottenute con quegli studi - prosegue la professoressa - sono state molto utili per comprendere meccanismi che sono importanti anche nelle anemie da carenza di ferro. Al San Raffaele è stata identificata una sorta di forbice molecolare che regola il livello di epcidina e la blocca quando si è in carenza di ferro. Se la forbice non funziona (come nel caso di mutazioni genetiche che la inattivano) non si è più in grado di bloccare l'epcidina. Alcune patologie ereditarie rare provocano una incapacità di assorbimento del ferro: il soggetto, però, è anemico non perché abbia una patologia dell'intestino ma perché ha troppa epcidina che blocca il ferro». L'ormone, in più, si comporta anche come un antinfiammatorio: «Esistono situazioni in cui il ferro somministrato per via orale al paziente non viene assorbito, pur in assenza di una malattia dell'intestino. In casi in cui ci sia una concomitante patologia infiammatoria si è notato un livello più alto del normale di epcidina. Pur non essendo un antibiotico o una defensina che l'organismo produce contro i batteri, questo ormone si comporta come un peptide antimicrobico, attuando una difesa contro i microrganismi che sottraggono ferro all'organismo per la loro crescita. Nelle forme croniche di infiammazione, come l'artrite reumatoide, il lupus, o in infezioni croniche come la tubercolosi, malattie croniche del rene o tumori la produzione di epcidina blocca l'assorbimento del ferro somministrato per via orale, di modo che i soggetti non rispondono alla terapia. Questo ci ha permesso di capire che se vogliamo dare ferro in alcune condizioni in cui coesiste un problema infiammatorio bisogna passare ad altri tipi di trattamento, come per esempio il ferro per via endovenosa, in questi casi molto più efficace. C'è stata, perciò, una ricaduta pratica anche per il trattamento di alcune forme di anemie». Quali sono le forme di anemia in relazione al metabolismo del ferro? «Una è la forma classica - spiega la Camaschella - dovuta alla carenza di ferro legata a una dieta carente in ferro, a un malassorbimento o a una perdita cronica di sangue. In caso di riserve ridotte o esaurite saremo quindi di fronte a un'anemia sidero-

penica da carenza assoluta da ferro, in cui l'epcidina è tanto bassa da far sì che l'organismo sia predisposto con facilità ad assorbirne per via orale. L'anemia da infiammazione è invece relativa: il ferro non manca, ma è maldistribuito, accumulato come è nei macrofagi della milza, che non lo riciclano più bene, per cui è ridotta la disponibilità per la produzione di globuli rossi. In questa forma, a differenza dell'anemia sideropenica da carenza assoluta, la ferritina è molto alta. Serve dare il ferro? Se c'è un'infezione non va mai dato perché il meccanismo dell'epcidina svolge un ruolo di blocco per i patogeni, se invece si ha una malattia infiammatoria si deve trattare la malattia di base, qualche volta tuttavia può anche essere utile ferro attraverso somministrazione endovenosa». Gli studi sul metabolismo del ferro stanno modificando velocemente gli scenari, incrementando da una parte le strade della ricerca, dall'altra le possibili applicazioni cliniche: «In laboratorio si sta lavorando per manipolare l'epcidina, ora bloccandola in caso di anemia da infiammazione ora somministrandola in forma sintetica nei casi in cui è ridotta come nell'emocromatosi ereditaria o in alcune forme talassemiche. Inoltre, sono stati creati dei kit, ancora non validati per uso clinico, che al momento permettono di dosare l'epcidina circolante e che probabilmente serviranno in clinica per diagnosticare alcune forme patologiche selezionate. Un campo, dunque, ancora in continua espansione».

Francesca Romana Buffetti



Un adulto di 70 chili contiene circa 4-5 grammi di ferro, distribuito in diversi compartimenti. Circa il 70% del ferro è contenuto nei globuli rossi legato all'emoglobina. Ogni giorno l'uomo assorbe circa 1 mg di ferro che uguaglia la quantità persa (circa 1 milligrammo) con la desquamazione delle vecchie cellule che rivestono la pelle o l'intestino. Nella donna in età fertile, le perdite mestruali possono raddoppiare o anche triplicare questa quota. La gravidanza impone un'ulteriore "perdita di ferro" per l'accrescimento del bambino soprattutto nel II e nel III trimestre.

Oltre a queste non esistono altre vie naturali di eliminazione del ferro dall'organismo. Infatti, il ferro che deriva dalle altre cellule dell'organismo che ciclicamente muoiono, viene raccolto dai macrofagi che lo reinseriscono nel ciclo vitale. La piccola quota di ferro che giornalmente viene perduta deve essere ricostituita per mantenere l'equilibrio. A questo provvede il sistema di controllo basato sulla produzione di epcidina.

Emofilia: una patologia rara nota sin dall'antichità



Maria Gabriella Mazzucconi

EMATOLOGIA, DIPARTIMENTO
DI BIOTECNOLOGIE CELLULARI ED
EMATOLOGIA, UNIVERSITÀ "SAPIENZA",
POLICLINICO UMBERTO 1 DI ROMA

L'emofilia è una malattia emorragica ereditaria rara, caratterizzata dalla carenza di uno specifico fattore della coagulazione. Si distingue in emofilia A ed emofilia B, rispettivamente determinate dalla carenza del fattore VIII e del fattore IX. I geni responsabili della loro sintesi sono situati sul cromosoma X, se mutati generano il trait recessivo X-linked che determina l'emofilia A o B. Si manifestano essenzialmente nei maschi; le donne sono portatrici della malattia (ereditarietà diagenica) e possono essere o meno sintomatiche, a seconda dei livelli del fattore residuo circolante. L'incidenza è di 1 caso ogni 10.000 per l'emofilia A (1 su 5000 nati maschi) e 1 caso ogni 60.000 per l'emofilia B (1 su 30.000 nati maschi). Tre le forme cliniche: grave, attività del fattore residuo inferiore all'1%; moderata, fattore residuo 1-5%; lieve, fattore residuo superiore al 5% e fino al 40%. La diagnosi è confermata dal riscontro della carenza dello specifico fattore con test di laboratorio ad hoc. La sintomatologia emorragica è correlata all'entità del difetto e al tipo di mutazione sottostante; tuttavia, si può riscontrare un quadro sintomatologico grave in soggetti con emofilia moderata o viceversa. Raramente l'emofilia lieve presenta sintomi emorragici non provocati, il sanguinamento avviene dopo traumi, manovre invasive o interventi chirurgici. Nell'emofilia moderata, invece, si possono manifestare emorragie spontanee, mentre nei pazienti affetti dalla forma grave, gli eventi emorragici compaiono spontaneamente già dalla primissima infanzia, interessando prevalentemente le grandi articolazioni (emartri) e muscoli (ematomy muscolari): il ripetersi di emartri ed ematomy generano una progressiva artropatia causa di dolore cronico e disabilità. Alla diagnosi si giunge valutando la situazione clinica: quando un soggetto, anche senza familiarità specifica, presenta determinati e frequenti sintomi emorragici si procede a uno screening coagulativo di base; quindi al dosaggio specifico dei fattori coagula-

tivi possibilmente coinvolti, tra i quali i fattori VIII e IX. L'emofilia è stata percepita già in tempi antichi come patologia trasmessa per via ereditaria. Il Talmud evidenziava una comprensione straordinaria dell'ereditarietà diagenica dell'emofilia: veniva infatti prescritto che se una donna metteva al mondo 2 figli che morivano di emorragia in seguito alla circoncisione, nessun altro figlio - e neppure i figli di eventuali sorelle (ma non dei fratelli) - vi doveva essere sottoposto. Il trattamento elettivo dell'emofilia è costituito dalla terapia sostitutiva, cioè dalla somministrazione del fattore carente "a domanda", in concomitanza di un evento emorragico, o "in profilassi", per prevenire un sanguinamento. La profilassi può essere episodica o limitata nel tempo, oppure a lungo termine, dall'infanzia all'età adulta. Scopo principale della profilassi a lungo termine è la prevenzione del danno articolare e quindi dell'invalidità del paziente ed è eseguita tipicamente nelle forme di emofilia grave o moderata con fenotipo grave. La profilassi primaria è instaurata prima del verificarsi del danno articolare (in genere entro il II/III anno di vita) e consta di infusioni regolari del fattore in maniera continua (per oltre 45 settimane/anno); è definita "long-term" e rappresenta oggi il "gold standard" della terapia. La profilassi secondaria (instaurata dopo due o più emartri nelle grandi articolazioni) e quella terziaria (iniziata dopo evidenza di danno articolare) interessano tutte le fasce di età. È obbligatorio inoltre l'inizio della profilassi dopo gravi eventi emorragici (es. emorragia intracranica). Dagli anni '50 a oggi si è passati dalla trasfusione di sangue fresco da donatore a ricevente alla trasfusione di plasma fresco congelato fino al crioprecipitato, scoperto nel 1964. Il trattamento moderno è iniziato negli anni '70 con la progressiva disponibilità di concentrati plasma derivati liofilizzati dei fattori VIII e IX. Contemporaneamente, la terapia a domicilio ha permesso il trattamento precoce e le prime esperienze di profilassi dell'artropatia. Nel 1977 è stata scoperta la desmopressina, in grado di incrementare i livelli di FVIII e di fattore von Willebrand, tuttora valida alternativa alla terapia sostitutiva nei pazienti affetti da emofilia A lieve. Negli anni '80, tuttavia, a causa dell'impiego di plasma non adeguatamente controllato, il 60-70% dei soggetti emofilici trattati è stato vittima dell'infezione da HIV, mentre una percentuale superiore ha contratto l'infezione dal virus dell'epatite C (HCV). A oggi, grazie all'impegno della comunità scientifica e dell'industria farmaceutica per rendere i prodotti plasma derivati più sicuri, non sono state più segnalate trasmissioni di virus epati-

tici o di HIV. Inoltre, dopo la clonazione dei geni del fattore IX (1982) e del fattore VIII (1984) è stata possibile la produzione dei fattori VIII e IX ricombinanti, commercializzati dai primi anni '90. La disponibilità su larga scala di prodotti a elevata sicurezza ed efficacia hanno reso possibile l'implementazione della terapia di profilassi e, quindi, un miglioramento della qualità di vita, nonché un'aspettativa di vita paragonabile a quella dei maschi della popolazione generale, almeno nei paesi ad alto e medio reddito. Attualmente, se la prevenzione dell'artropatia emofilica può essere efficacemente ottenuta con la profilassi primaria, e se con la profilassi secondaria e terziaria si possono ridurre e contenere i danni dell'artropatia, l'insorgenza di alloanticorpi inibitori diretti contro il fattore VIII o il fattore IX, quale complicanza della terapia sostitutiva, è la maggiore sfida che si deve affrontare, perché gli inibitori rendono inefficace la terapia stessa. Nei soggetti non precedentemente trattati l'incidenza di inibitori, dopo l'inizio della terapia sostitutiva, è del 25-30% nell'emofilia A grave (nelle forme moderate e lievi, 0,9-7%) e nell'emofilia B del 3-5%. Quindi, il problema maggiore si presenta per l'emofilia A; sono gli inibitori ad alto titolo persistenti ad avere il più grave impatto clinico. Pertanto, necessitano terapie alternative, sia a domanda che in profilassi, con i prodotti cosiddetti by-passanti (Complesso Protrombinico Attivato plasma derivato e il concentrato di fattore VII attivato ricombinante). Nel caso dell'emofilia B è indicato soltanto il fattore VII attivato ricombinante. A oggi, nell'emofilia A grave con inibitore ad alto titolo solo l'induzione dell'immunosoppressione è in grado di eradicare l'inibitore: essa consiste nella somministrazione ripetuta di alte dosi di fattore VIII fino all'evidenza della scomparsa persistente dell'inibitore. Alcuni fattori di rischio per lo sviluppo di inibitori sono inerenti al soggetto stesso (fattori genetici, familiari, etnici, stimoli immunologici), altri estranei (tipo di concentrato somministrato, modalità di esposizione ad esso). Uno studio prospettico randomizzato, eseguito in bambini affetti da emofilia A grave e non precedentemente esposti a terapia sostitutiva, ha dimostrato che i soggetti trattati con fattore VIII ricombinante presentavano un rischio di comparsa di inibitore superiore dell'87% rispetto a quelli trattati con fattore VIII plasma derivato. La promessa è costituita dai prodotti ricombinanti di fattore VIII e di fattore IX a lunga emivita, "extended half-live products". I concentrati ricombinanti o plasma derivati tradizionali di fattore VIII hanno un'emivita plasmatica di circa 10-12 ore e

quelli di fattore IX di circa 18 ore, mentre quelli a prolungata emivita di 19-20 e 82-93 ore, rispettivamente. Quindi, si assiste a protezione più estesa in caso di eventi emorragici, riduzione della frequenza delle infusioni in corso di profilassi, miglioramento della qualità di vita. Sono indicati nelle forme gravi di emofilia, nei pazienti in profilassi, nei bambini, nei soggetti con difficoltà di accesso venoso o riluttanti alla puntura venosa, nei casi di stile di vita molto attivo. Da tali prodotti si attende una ridotta immunogenicità nei bambini non precedentemente trattati e, quindi, un minore rischio di insorgenza di inibitore, a causa delle metodiche attuate per prolungarne l'emivita, che avrebbero un impatto sul sistema immunitario. Grandi aspettative anche per la terapia genica: il DNA perviene dentro la cellula target veicolato da un vettore specializzato, che viene metabolizzato o degradato, lasciando nella cellula solo il transgene terapeutico. Tuttavia, limiti alla terapia genica sono rappresentati dalla sieropositività per il vettore virale o uno stato di epatite attiva. Pochi i casi finora trattati, essenzialmente soggetti affetti da emofilia B grave: 6/10 esprimono dopo 4 anni livelli di fattore IX intorno al 5%. Tuttavia, valori anche superiori possono essere raggiunti e mantenuti usando in profilassi il fattore IX ricombinante a prolungata emivita con costi verosimilmente molto inferiori. Da ultimo, deve essere ricordato il farmaco mimetico del fattore VIII attivato denominato emicizumab, un anticorpo umanizzato bi-specifico che lega "a ponte" il fattore IX attivato e il fattore X. Teoricamente di possibile uso nell'emofilia A grave, in uno studio preliminare, somministrato sottocute una volta alla settimana in regime di profilassi, in pazienti con o senza inibitori, si è rivelato sicuro ed efficace nel ridurre o prevenire eventi emorragici. In uno studio successivo randomizzato in pazienti a partire dai 12 anni con emofilia A grave e inibitori, emicizumab, somministrato in profilassi settimanale, si è dimostrato in grado di ridurre in maniera significativa i sanguinamenti nei pazienti trattati rispetto a quelli non in profilassi. Risultati promettenti, ma non ancora pubblicati, sono stati ottenuti anche in bambini di età minore di 12 anni. Tuttavia, sono stati segnalati negli adulti casi di trombosi e microangiopatia che richiedono attenta valutazione. In sintesi, il terzo millennio offre molte promesse ai pazienti emofilici che saranno sicuramente mantenute.

Potenzialità e punti di forza della didattica online: come fare della rete uno strumento per formare nuove generazioni di ematologi in tutto il mondo



Robin Foà

PROFESSORE ORDINARIO DI EMATOLOGIA E DIRETTORE DELL'EMATOLOGIA, DIPARTIMENTO DI BIOTECNOLOGIE CELLULARI ED EMATOLOGIA, UNIVERSITÀ "SAPIENZA", POLICLINICO UMBERTO 1 DI ROMA

In tempi di fake news e debunking, dopo che l'Oxford Dictionaries ha decretato post-truth parola dell'anno 2016, parlar bene di rete e dei contenuti in essa presenti sembra davvero un atto di resistenza, tanto più se a farsi paladino di internet è un esimio scienziato. Eppure il Professor Robin Foà non ha dubbi: «La rete permette di avvicinare le persone e allargare le conoscenze. L'importante è garantire che i materiali siano convalidati e che le fonti siano certe e chiare. Inoltre, al di là degli aspetti più propriamente divulgativi, rappresenta uno strumento sempre più fondamentale per la formazione». Sono tanti e diversi, infatti, i progetti messi in campo da Foà relativi alla didattica online: «Sono assolutamente convinto che rappresenti il presente e il futuro - spiega il professore - Per anni ho organizzato in tutto il mondo eventi formativi sotto l'egida dell'EHA (European Hematology Associa-

tion), di cui sono stato Presidente e chairman dell'Education Committee e dell'Outreach Unit. Abbiamo in essere programmi collaborativi a lungo termine con tantissimi paesi, tra cui Giappone, Cina, Taiwan, Argentina, Russia, Turchia, Medio Oriente, Golfo Persico, India, ecc. Quest'anno siamo stati anche in Iran, oltre che nello Sri Lanka, in Egitto e Armenia (di nuovo). Per permettere a più persone di accedere alle informazioni, è stato realizzato l'EHA Learning Center, una sezione del nuovo sito dell'EHA dedicato alla formazione, in cui è stato articolato e razionalizzato tutto il materiale accumulato nel tempo, dopo essere stato sottoposto a peer review, esattamente come avviene con un articolo scientifico, e nel caso modificato prima di essere messo online. Questo progetto è andato poi a convergere con il Curriculum Passport, che l'EHA ha sviluppato negli anni, arrivato alla terza edizione, in parte finanziato dalla Comunità Europea, in modo da armonizzare la formazione degli ematologi in Europa. Si tratta, quindi, di mettere insieme la formazione fisica con il training online, offrendo una serie di contenuti per le varie sezioni del Curriculum Passport». Formazione virtuale e non, quindi: «Una non esclude l'altra, anzi si amplificano a vicenda. Ne è un esempio quello che è accaduto in India, dove abbiamo organizzato un evento fisico a Calcutta e a Mumbai, ma erano collegate con noi molte altre sedi, che potevano intervenire a distanza. Lo stesso è stato fatto nello Sri Lanka, per contenere i costi e per-

mettere a più gente di partecipare. Le tecnologie, quindi, non servono solo alle innovazioni cliniche, ma anche per la formazione». Un aspetto di fondamentale importanza, che il professore sta portando avanti anche in Italia: «"Ematologia in progress", realizzato in collaborazione con la casa editrice Mattioli 1885, è una sorta di trattato online nato ormai da quasi sei anni, dall'idea di offrire materiale che fosse garantito, che avesse un bollino di qualità, se così si può dire. L'idea era fornire una piattaforma online, sempre in evoluzione, divisa in capitoli, prendendo i massimi esperti italiani sui vari argomenti. Il prof. Cuneo, ad esempio si occupa di leucemia linfatica cronica, il dott. Ferrara è stato coinvolto per le leucemie acute mieloidi, la prof.ssa Camaschella per la parte del ferro e io seguo le leucemie acute linfoidi; ultimamente è stata coinvolta anche la dott.ssa Giona per la sezione relativa alle malattie rare. Aggiornamento e fonti certe di informazione mediche sono la base del portale. Ci sono approfondimenti e revisioni della letteratura. Si tratta di un training importante per i giovani, ma non solo, perché può essere un valido strumento per tutti quei professionisti che vogliono rimanere aggiornati». I progetti relativi alla formazione non si fermano qui: «Seguendo la falsariga del Curriculum Passport europeo, vorrei offrire una piattaforma multimediale online cosicché le future generazioni di ematologi del nostro paese abbiano la possibilità di accedere a tutte le novità in tutti i campi della

nostra branca medica. È un progetto in divenire che spero di lanciare nel 2018. Come ogni anno, poi, ho organizzato a settembre un meeting a Firenze, "Highlights from EHA", che quest'anno ha festeggiato il suo decennale: un gruppo di lavoro di 70-80 persone. È un'occasione di approfondimento e discussione dei dati presentati al convegno dell'EHA che si svolge a giugno. La formula interattiva già sperimentata con successo negli scorsi anni si è dimostrata ancora una volta in grado di stimolare un confronto costruttivo fra tutti i partecipanti, in particolare fra il corpo docente (26 relatori e moderatori scelti fra i maggiori specialisti italiani) e gli ematologi invitati a partecipare all'evento. La scelta di pochi argomenti chiave su cui focalizzare l'attenzione e la divisione in gruppi di lavoro hanno ulteriormente favorito la discussione critica. Tutte le presentazioni di tutte le edizioni sono state archiviate sul sito dell'Ematologia della Sapienza (www.ematologiasapienza.it), in una sezione dedicata. Nell'edizione 2017, a Firenze il 22 e 23 settembre, sono stati presentati anche gli avanzamenti emersi in questi primi 10 anni nelle diverse patologie. È stata anche l'occasione per esporre le 10 fotografie - un hobby non secondario nella mia vita - che ho scattato in giro per il mondo (Santorini, Istanbul, Matera, Val d'Orcia, Argentina del nord, Ecuador, Terra del Fuoco, ecc.) e hanno accompagnato ognuna delle edizioni».

Francesca Romana Buffetti

EMATOLOGIA IN PROGRESS

Ematologia in Progress (www.ematologiainprogress.it) è on line dal 2012, dietro la spinta del **Professor Robin Foà** e grazie al supporto della **casa editrice Mattioli 1885**, guidata da **Paolo Cioni**. «Negli anni non ci siamo mai fermati dal punto di vista dei contenuti in costante aggiornamento - racconta Cioni - rinnovando insieme l'attenzione ai meccanismi di fruizione da parte del lettore, in pieno accordo con l'idea "in progress" originaria. Nel corso dell'ultimo anno abbiamo inserito una nuova sezione dedicata alle malattie rare, mentre la nuova versione, on line da poche settimane, ha introdotto la possibilità per gli utenti registrati di condividere i contenuti sui social oppure di creare una bacheca personalizzata, salvando i contenuti di maggior interesse per poterli poi leggere con calma. Oltre a questo tutta la parte grafica è stata rivista. Nessuna rivoluzione, ma piccole innovazioni che periodicamente intendono rinnovare l'interesse da parte dei lettori».

In continuo aumento gli utenti che accedono al sito: «Dal primo mese in poi il trend è stato di crescita costante. Oggi superiamo i **15.000 contatti mensili**, quindi **500 accessi giornalieri**. La permanenza varia perché molti accedono al sito per avere informazioni rapide e mirate, mentre altri usano il trattato come testo di riferimento per lo studio e l'approfondimento, quindi con tempi di permanenza piuttosto lunghi. La permanenza media sul sito è di circa 3 minuti per sessione», prosegue Cioni, che illustra: «Il progetto è di fatto quello di un trattato on line, suddiviso in 12 sezioni, ciascuna affidata ad un professionista di fama e tutte coordinate dal Professor Robin Foà. Un paio di sezioni si aggiungeranno a breve. Ogni sezione è articolata in un testo di base da cui si accede a una serie di approfondimenti. Ogni contenuto rimanda al riferimento bibliografico, sia internamente al sito che con un link a PubMed. A margine di questo, ma non meno importanti, ci sono alcune rubriche dedicate alla letteratura internazionale, alle news e ai congressi. Il tutto con aggiornamenti settimanali o quindicinali. Un grande impegno sia da parte degli autori che da parte della redazione».

Da più di 50 anni in prima linea nella lotta contro il cancro

«La missione della nostra associazione? Credere nella scienza promuovendo e finanziando la migliore ricerca italiana»

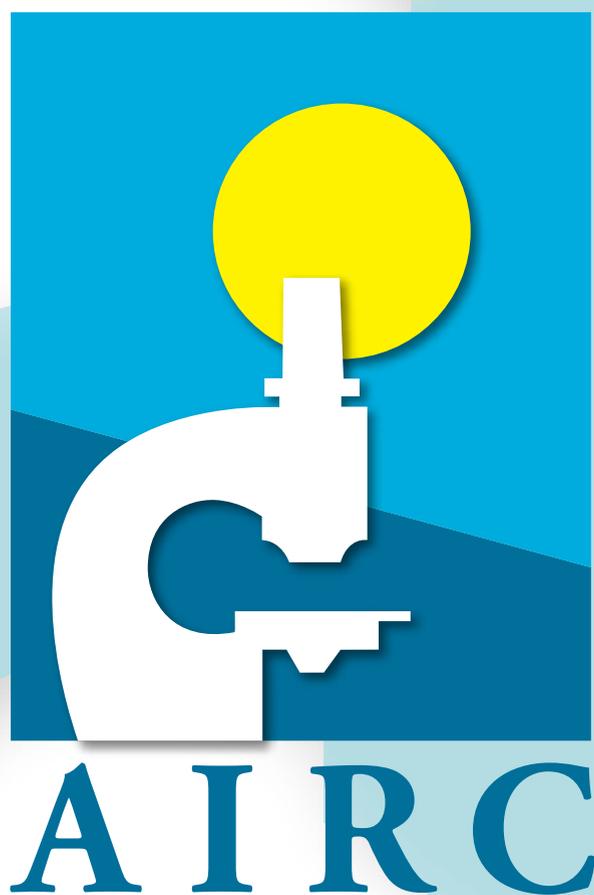
L'AIRC (Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro) nasce nel 1965 e ha quindi oltre 50 anni di vita. È cresciuta in questo lungo periodo fino a diventare l'ente che maggiormente sostiene la ricerca oncologica in Italia. Oltre a finanziare progetti di ricerca, l'AIRC si è sempre spesa per promuovere la crescita di giovani ricercatori nel nostro paese e per informare il pubblico sui progressi compiuti dalla ricerca oncologica. E tutto questo vale anche per l'Ematologia. Ciò che caratterizza AIRC si può riassumere nei seguenti punti: i) un processo di peer review dei progetti; ii) finanziamenti estesi negli anni; iii) supporto per giovani. Un passo per AIRC importante è stato aggiungere ai classici bandi individuali annuali i Programmi Speciali 5xmille su tematiche di particolare rilievo finanziati attraverso lo strumento delle donazioni del 5xmille, il primo - **Special Program on Molecular Clinical Oncology** - lanciato nel 2010, il secondo nel 2011. Lo scopo ultimo era finanziare cordate di ricercatori del nostro paese che, attraverso un vero lavoro di gruppo, affrontassero problematiche complesse e portassero nell'arco temporale del progetto (5 anni poi estesi a 7) a oggettive ricadute cliniche (from the bench to the bedside, vera traslationalità) e facessero crescere una nuova generazione di ricercatori clinici. I progetti sono stati valutati solo da ricercatori stranieri. Il programma 5xmille 2010 ha rappresentato un grande boost per la ricerca sulle neoplasie ematologiche. Mai vi erano stati in Italia finanziamenti di questa portata e di tale durata temporale. Due aspetti fondamentali per chi fa ricerca. E i risultati non si sono fatti attendere, con importanti implicazioni nella diagnosi, nella stratificazione prognostica e nel disegno di trattamenti innovativi per diverse neoplasie ematologiche. E l'impegno di AIRC è in continuo sviluppo. Per un ulteriore approfondimento abbiamo chiesto un parere al Direttore Scientifico di AIRC, il Prof. Federico Caligaris Cappio che così ha voluto commentare: «AIRC è profondamente consapevole della responsabilità sociale della sua missione: credere nella scienza promuovendo e finanziando la migliore ricerca italiana volta ad approfondire la conoscenza dei meccanismi molecolari del cancro con

una chiara finalità di applicazione clinica. Il legame tra progressi nella comprensione dei meccanismi specifici del cancro e progressi nella cura dei malati è inestricabile. L'aver affrontato il problema del cancro attraverso la ricerca ha portato a importanti, ma purtroppo ancora insufficienti, successi. Facendo tesoro dell'esperienza dei precedenti Programmi Speciali 5xmille, consapevole della necessità di tenere il passo con i rapidissimi progressi scientifici e soprattutto tecnologici e al fine di offrire nuove opportunità in grado di fare la differenza per la ricerca oncologica italiana, AIRC ha lanciato un nuovo Programma

do, e con la *Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer (FC AECC)*, la principale charity di ricerca sul cancro in Spagna. Questa partnership ha lanciato un bando di ricerca collaborativa, chiamato *Accelerator Award*, volto a sostenere i progressi della ricerca traslazionale attraverso lo sviluppo di reti di altissimo livello nell'ambito delle tre nazioni. Lo scopo è creare risorse di alta qualità, inclusi programmi di formazione per giovani ricercatori, che non potrebbero essere sviluppate in maniera autonoma a livello nazionale, per "accelerare" il progresso della ricerca oncologica e aumenta-

diventata sempre più tecnologica, necessitando quindi di investimenti adeguati e garantiti nel tempo. In un paese che di fatto investe troppo poco nella ricerca, AIRC ha permesso e permette alle forze migliori che operano in Italia di rimanere competitive a livello internazionale e di continuare a mantenere la reputazione che l'Ematologia italiana si è conquistata negli anni.

- redazione@nativemedia.it -



Speciale 5xmille con l'obiettivo di affrontare uno dei principali problemi irrisolti del cancro: la malattia metastatica. Occorre non dimenticare che molte neoplasie ematologiche sono metastatiche ab initio. AIRC sta anche instaurando alleanze e collaborazioni con le più importanti charities e istituzioni internazionali impegnate nella lotta contro il cancro. Recentemente ha siglato una partnership con Cancer Research UK (CRUK), la charity inglese considerata la più importante charity oncologica al mon-

do, e con la *Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer (FC AECC)*, la principale charity di ricerca sul cancro in Spagna. Questa partnership ha lanciato un bando di ricerca collaborativa, chiamato *Accelerator Award*, volto a sostenere i progressi della ricerca traslazionale attraverso lo sviluppo di reti di altissimo livello nell'ambito delle tre nazioni. Lo scopo è creare risorse di alta qualità, inclusi programmi di formazione per giovani ricercatori, che non potrebbero essere sviluppate in maniera autonoma a livello nazionale, per "accelerare" il progresso della ricerca oncologica e aumenta-

www.airc.it

Milano, centro di ricerca IFOM.
Ricercatori, volontari, donatori e persone guarite
grazie alla Ricerca. Scopri le loro storie su airc.it

CONTRO IL CANCRO, IO CI SONO.

Ogni giorno migliaia di persone sostengono
insieme la Ricerca. Perché sanno che soltanto uniti,
renderemo il cancro sempre più curabile.

(800.350.350 - CCP 307272 - WWW.AIRC.IT)

Rendiamo il cancro sempre più curabile.

