

Sigla Protocollo: FARM79BKPY

Versione n.2 del 15/11/2008

**TERAPIA MEDICA NELLA FIBROSI RETROPERITONEALE IDIOPATICA (PERIAORTITE CRONICA). STUDIO MULTICENTRICO RANDOMIZZATO DI CONFRONTO TRA PREDNISONA E PREDNISONA PLUS METHOTREXATE.**

Titolo breve: *Methotrexate nella fibrosi retroperitoneale idiopatica*

EudraCT Number: **2008-007353-12**

**Principal Investigators:**

Prof Carlo Buzio  
Dipartimento di Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione  
Università degli Studi di Parma  
Via Gramsci 14  
43100- Parma  
Tel 0521 702345  
Fax 0521 033185  
[carlo.buzio@unipr.it](mailto:carlo.buzio@unipr.it)

Dr Augusto Vaglio  
Dipartimento di Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione  
Università degli Studi di Parma  
Via Gramsci 14  
43100- Parma  
Tel 0521 702345  
Fax 0521 033185  
[augusto.vaglio@virgilio.it](mailto:augusto.vaglio@virgilio.it)

## **INDICE**

Abstract	3
Comitato Guida	4
Elenco centri partecipanti	5
Background e razionale	6
End-points dello studio	7
Metodi	7
Schema terapeutico	9
Valutazione delle misure di outcome	10
Eventi avversi	12
Analisi statistica	12
Bibliografia	13
Aspetti organizzativi del trial	14
Allegati	15

## Abstract

*Background.* La fibrosi retroperitoneale idiopatica (FRI) è caratterizzata da un tessuto fibro-infiammatorio periaortico che spesso ingloba gli ureteri e può causare insufficienza renale acuta. I corticosteroidi sono spesso efficaci nel trattamento della FRI, ma presentano effetti collaterali a carico di diversi organi o apparati. Il methotrexate (MTX) è stato utilizzato come steroido-risparmiatore nelle malattie autoimmuni, e sporadici reports ne hanno dimostrato l'efficacia anche nella FRI in associazione con i corticosteroidi.

*Obiettivi.* Lo studio valuta il ruolo del MTX come steroido-risparmiatore nella FRI. L'end-point primario è il tasso di pazienti in remissione di malattia al termine del trattamento; la remissione è definita come assenza di sintomi e complicanze ostruttive (e.g. idronefrosi), e normali livelli di VES e proteina C-reattiva. Tra gli end-point secondari, il tasso di recidiva post-trattamento, la riduzione delle dimensioni della massa retroperitoneale (rilevate con la TAC o con la RMN) e la tossicità legata al trattamento.

*Metodi.* Verranno arruolati pazienti con nuova diagnosi di FRI, di età compresa tra i 18 e gli 80 anni. Verranno esclusi i pazienti con forme secondarie di fibrosi retroperitoneale. Se presente, l'ostruzione ureterale verrà trattata con il posizionamento di stent ureterali, tubi nefrostomici o ureterolisi chirurgica. I soggetti partecipanti verranno randomizzati per uno dei due bracci di trattamento: nel primo, il prednisone (PDN) verrà somministrato alla dose di 1 mg/kg/die per il primo mese, 0.5 mg/kg/die per il secondo, 0.25 mg/kg/die per il terzo e quarto, e progressivamente ridotto a zero entro i 5 mesi successivi; nel secondo braccio, il PDN verrà somministrato alla dose di 1 mg/kg/die per il primo mese; al termine del primo mese il MTX (0.3 mg/kg/settimana) verrà aggiunto, ed il PDN ridotto come segue: 0.25 mg/kg/die per il secondo mese, 0.125 mg/kg/die per il terzo ed il quarto, progressivamente ridotto a zero entro i 5 mesi successivi; entrambi i farmaci verranno sospesi al termine del nono mese di terapia. Dopo il trattamento, i pazienti verranno seguiti per un minimo di 16 mesi. Le visite ed i controlli laboratoristici verranno effettuati mensilmente durante il trattamento ed ogni tre mesi dopo il termine dello stesso. Il coinvolgimento renale-ureterale sarà monitorato mediante ecografia. La TAC o la RMN verranno effettuati all'ingresso in studio, e poi ai mesi 4, 9 (fine trattamento), 16 e 25 (fine del follow-up). Una tomografia ad emissione di positroni (PET) verrà eseguita all'ingresso in studio ed al termine del trattamento.

*Risultati attesi.* Ci si attende che il MTX associato a basse dosi di PDN sia di pari efficacia rispetto al prednisone ad alte dosi nell'indurre una remissione di malattia nei pazienti con FRI.

## **COMITATO GUIDA (TRIAL STEERING COMMITTEE)**

Prof Carlo Buzio (Principal Investigator),  
Direttore, Unità Operativa di Nefrologia,  
Dipartimento di Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione,  
Università degli Studi di Parma,  
[carlo.buzio@unipr.it](mailto:carlo.buzio@unipr.it)

Dr Augusto Vaglio (Principal Investigator),  
Assegnista di Ricerca,  
Dipartimento di Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione,  
Università degli Studi di Parma,  
[augusto.vaglio@virgilio.it](mailto:augusto.vaglio@virgilio.it)

Dr Alessandra Palmisano,  
Specializzanda in Nefrologia,  
Dipartimento di Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione,  
Università degli Studi di Parma,  
[picula79it@yahoo.it](mailto:picula79it@yahoo.it)

Dr Pietro Schianchi,  
Segreteria Amministrativa,  
Dipartimento di Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione,  
Università degli Studi di Parma,  
[pietro.schianchi@unipr.it](mailto:pietro.schianchi@unipr.it)

Dr Giulia De Luca,  
Servizio di Farmacia,  
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma,  
[gideluca@ao.pr.it](mailto:gideluca@ao.pr.it)

Dr Stefania Ferretti  
Dirigente Medico,  
Unità Operativa di Urologia  
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma,  
[sferretti@ao.pr.it](mailto:sferretti@ao.pr.it)

Dr Carlo Salvarani,  
Direttore,  
Servizio di Reumatologia,  
Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia,  
[carlo.salvarani@asmn.re.it](mailto:carlo.salvarani@asmn.re.it)

## ELENCO CENTRI PARTECIPANTI

1. Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione, Università degli studi di Parma: Prof Carlo Buzio ([carlo.buzio@unipr.it](mailto:carlo.buzio@unipr.it)), Dr Augusto Vaglio ([augusto.vaglio@virgilio.it](mailto:augusto.vaglio@virgilio.it))
2. Reumatologia, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia: Dr Carlo Salvarani ([carlo.salvarani@asmn.re.it](mailto:carlo.salvarani@asmn.re.it))
3. Centro Multidisciplinare Ricerche, Università degli Studi di Torino, Ospedale S. Giovanni Bosco: Prof Dario Roccatello ([dario.roccatello@unito.it](mailto:dario.roccatello@unito.it))
4. Unità di Nefrologia ed Unità di Immunologia Clinica, Ospedale San Carlo Borromeo, Milano: Dr. Renato Alberto Sinico ([renatoalberto.sinico@fastwebnet.it](mailto:renatoalberto.sinico@fastwebnet.it))
5. Divisione di Nefrologia, Ospedale Policlinico, Milano: Dr Piergiorgio Messa ([pmessa@policlinico.mi.it](mailto:pmessa@policlinico.mi.it))
6. Sezione di Clinica Medica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Politecnica delle Marche: Dr Armando Gabrielli ([a.gabrielli@univpm.it](mailto:a.gabrielli@univpm.it))
7. Unità di Nefrologia, Policlinico S.Matteo-IRCCS-Università di Pavia: Prof Ciro Esposito ([c.esposito@smatteo.pv.it](mailto:c.esposito@smatteo.pv.it))

## BACKGROUND E RAZIONALE

La fibrosi retroperitoneale include uno spettro di patologie caratterizzate da una massa fibro-infiammatoria che di solito circonda l'aorta addominale e le arterie iliache ed ingloba gli ureteri e la vena cava inferiore. La fibrosi retroperitoneale è idiopatica (FRI) nel 75% dei casi, mentre nel restante 25% è secondaria a diverse eziologie, tra cui farmaci (e.g. ergotamina, metisergide), neoplasie (e.g. linfomi, sarcomi), infezioni (e.g. tubercolosi), chirurgia addominale, traumi e radioterapia (1,2). La FRI si può sviluppare intorno ad un'aorta di calibro normale ma anche attorno ad un'aorta aneurismatica, venendo così definita fibrosi retroperitoneale peri-aneurismatica o aneurisma infiammatorio dell'aorta addominale; per le loro somiglianze dal punto di vista istopatologico e clinico, tutte queste forme sono definite come *periaortite cronica*.

La FRI si presenta in genere come una malattia infiammatoria sistemica, con sintomi costituzionali quali astenia, calo ponderale, e con dolore addominale o lombare; gli indici aspecifici di flogosi VES e proteina C-reattiva sono elevati nella maggior parte dei pazienti, e possono essere presenti auto-anticorpi circolanti quali gli anti-nucleo (3). L'ostruzione ureterale, che può causare insufficienza renale acuta, è presente nel 50-80% dei casi.

La patogenesi della FRI non è chiara: essa è considerata secondaria ad una reazione locale all'aterosclerosi aortica avanzata (4), ma si ipotizza anche che si tratti di una patologia sistemica autoimmune. Quest'ultima ipotesi è supportata dalla frequente associazione della FRI con altre patologie autoimmuni e con l'allele HLA-DRB1\*03 (marker di numerosi disordini autoimmuni), e dal riscontro istopatologico di vasculite dei piccoli vasi retroperitoneali ed aggregati linfoidi con centri germinativi (5,6).

Come altre malattie autoimmuni, anche la FRI ha un decorso clinico cronico-ricidivante, e per questo richiede una terapia sistemica a lungo termine.

Il trattamento della FRI è ancora empirico, vista l'assenza di trial clinici randomizzati. Il primo obiettivo della terapia è la risoluzione delle complicanze ostruttive ureterali, che può essere ottenuta mediante posizionamento percutaneo di tubi nefrostomici, di stent ureterali o mediante ureterolisi chirurgica. La terapia medica viene iniziata in genere una volta risolta l'ostruzione ureterale (2).

I glucocorticoidi sono i farmaci più utilizzati nella terapia della FRI; la dose da utilizzare e la durata della terapia sono, però, ancora da definire. Sono stati proposti diversi regimi di terapia steroidea: in una serie di 11 pazienti, veniva somministrata una dose iniziale di 60 mg di prednisone a giorni alterni per 2 mesi, ridotta a 5 mg/die nei 5 mesi seguenti; in questo studio, 9 pazienti riportavano remissione dei sintomi e regressione della massa retroperitoneale (7). In uno studio recente su una più ampia coorte di pazienti, i glucocorticoidi venivano somministrati ad una dose di 60 mg/die per 6 settimane e ridotti a 10 mg/die nei 2-3 mesi successivi; la durata complessiva della terapia era 1 anno. Ventidue dei 24 pazienti arruolati mostravano una riduzione dei sintomi e 19 una parziale o completa regressione della massa retroperitoneale. Tredici dei pazienti arruolati recidivavano dopo la sospensione della terapia (8). Tutti i pazienti arruolati nei suddetti studi avevano presentato i tipici effetti collaterali legati alla terapia steroidea (incremento ponderale, ipercolesterolemia, ecc.).

Diversi lavori hanno riportato l'efficacia del tamoxifen; in un recente studio su 19 pazienti, 15 presentavano una risposta clinica alla terapia (9). In realtà, in un trial recentemente concluso nel nostro centro, una terapia con tamoxifen per 8 mesi (dopo un mese di prednisone) si è dimostrata meno efficace di un trattamento con prednisone per 9 mesi nell'indurre una protratta remissione di malattia. Questi risultati (Vaglio A, et al. manoscritto in preparazione) sono stati presentati sotto forma di abstract (10).

Alcuni autori hanno proposto altri regimi di trattamento usando corticosteroidi in associazione con immunosoppressori. Ciclofosfamide ed azatioprina sono stati riportati come agenti efficaci

in combinazione con steroidi in uno studio retrospettivo su 26 pazienti, ma in numerosi casi si sono verificati severi effetti collaterali quali leucopenia e sepsi (11). Casi aneddotici hanno mostrato l'efficacia del micofenolato mofetil (12).

Il methotrexate (MTX) è stato riportato come efficace nella FRI, sebbene queste descrizioni siano limitate a singoli case reports o a piccole casistiche (13, 14). Il MTX è un agente immunosoppressivo che è stato largamente impiegato nel trattamento di malattie autoimmuni quali l'artrite reumatoide. Grazie alla sua scarsa tossicità, è stato usato come steroido-risparmiatore in altre condizioni infiammatorie croniche che spesso richiedono trattamenti steroidei di lunga durata, come la polimialgia reumatica (15).

Attraverso il suo meccanismo d'azione, che comporta l'inibizione della diidrofolato reductasi, il MTX blocca la sintesi degli acidi nucleici e quindi impedisce l'espansione di cellule attivamente proliferanti come le T- e le B-cellule nelle lesioni infiammatorie delle malattie autoimmuni. La FRI mostra diverse similitudini con l'artrite reumatoide come la positività di alcuni autoanticorpi e la composizione e l'organizzazione strutturale dell'infiltrato infiammatorio; come recentemente dimostrato dal nostro gruppo, FRI ed artrite reumatoide possono essere associate in alcuni pazienti (16). Queste considerazioni suggeriscono che un comune pathway patogenetico potrebbe caratterizzare i due disordini e pertanto rendono il MTX un buon candidato come agente immunosoppressivo per il trattamento della FRI.

Lo scopo del presente studio è di valutare se MTX può essere usato come steroido-risparmiatore nella FRI. A tal fine, abbiamo disegnato uno studio multicentrico, randomizzato, prospettico, in cui si confronterà l'efficacia di un trattamento della durata di 9 mesi con prednisone ad alte dosi (un regime che è stato dimostrato efficace in circa il 90% di pazienti con FRI in un precedente trial (10) nel nostro centro) con un trattamento della stessa durata che utilizza basse dosi di prednisone associato a MTX.

## **END-POINTS DELLO STUDIO**

Lo scopo dello studio è la valutazione dell'equivalenza dello schema di trattamento con MTX e basse dosi di prednisone rispetto ad uno schema con alte dosi di prednisone nell'indurre la remissione di malattia in pazienti con FRI.

### *End-point primario*

- Tasso di pazienti in remissione di malattia alla fine dei 9 mesi di trattamento. La remissione di malattia è definita come assenza di sintomi legati alla malattia, assenza di complicanze ostruttive (e.g. idronefrosi) e normali livelli dei riattanti di fase acuta (VES, proteina C-reattiva).

### *End-points secondari*

- Tasso di recidiva di malattia nel corso del follow-up post-trattamento
- Riduzione delle dimensioni della massa retroperitoneale, definita mediante appropriate tecniche radiologiche (e.g. TAC, RMN)
- Riduzione dell'uptake del fluorodesossiglucosio (FDG) a livello della massa retroperitoneale mediante studio PET
- Effetti collaterali legati al trattamento e/o complicanze cliniche: tipo, frequenza, grado di severità e durata
- Complicanze cliniche non direttamente attribuibili alla terapia o alla FRI: tipo, frequenza, grado di severità e durata
- Mortalità.

## **METODI**

### *Disegno dello studio*

Studio sperimentale: trial di fase III, multicentrico, randomizzato, controllato, di confronto tra alte dosi di prednisone e basse dosi di prednisone associate con MTX in pazienti con FRI.

### *Popolazione in studio*

Lo studio includerà pazienti con FRI che abbiano rilasciato un consenso informato scritto.

La diagnosi di FRI verrà fatta sulla base delle caratteristiche cliniche e radiologiche (TAC, RMN) (17, 18). La biopsia retroperitoneale sarà eseguita (TAC guidata, laparoscopia o laparotomia) solo se le caratteristiche cliniche, di laboratorio e/o radiologiche suggeriscono la presenza di un'eziologia sottostante (e.g. infezione, neoplasia) o se la massa retroperitoneale ha una localizzazione atipica (1). Se presente, l'ostruzione ureterale dovrà essere appropriatamente trattata prima dell'arruolamento.

I pazienti potranno essere ospedalizzati all'esordio di malattia o durante il follow-up per valutazioni cliniche o procedure atte a risolvere l'ostruzione ureterale (e.g. posizionamento di stents ureterali, ureterolisi chirurgica); comunque durante il follow-up i pazienti verranno seguiti principalmente in regime ambulatoriale.

### *Criteri di inclusione*

- Diagnosi di FRI (nuova diagnosi)
- M e F (includere donne in età fertile che stiano praticando efficaci misure contraccettive)
- Età compresa tra 18 ed 80 anni
- Consenso informato scritto

### *Criteri di esclusione*

- Fibrosi retroperitoneale secondaria a farmaci (per una lista completa dei farmaci associati a questa condizione vedere la voce bibliografica 1)
- Fibrosi retroperitoneale secondaria a infezioni, neoplasie, precedente chirurgia, traumi, radioterapia, malattie autoimmuni sistemiche, malattie ematologiche sistemiche (e.g. malattia di Erdheim Chester)
- Precedenti terapie mediche per la FRI
- Insufficienza renale acuta o cronica (creatininemia > 2 mg/dL) non reversibile dopo risoluzione dell'ostruzione ureterale
- Serie infezioni batteriche, fungine o virali attive
- Concomitanti neoplasie (con l'eccezione di tumori cutanei di tipo non-melanomatoso adeguatamente trattati)
- Gravidanza o allattamento
- Soggetti con storia di intolleranza al MTX
- Soggetti arruolati in altri trials clinici

I pazienti potranno essere stati diagnosticati sia nelle unità partecipanti che in altri centri. La diagnosi di FRI deve essere confermata dai principal investigators delle unità recutanti. I soggetti che forniscono un consenso informato scritto e rispondono ai criteri di eleggibilità saranno arruolati nello studio e randomizzati a ricevere uno dei due trattamenti.

### *Randomizzazione*

La randomizzazione "a blocchi" che usa un sistema interattivo vocale sarà utilizzata per assegnare i soggetti con un rapporto di 1:1 a "prednisone ad alte dosi" o a "prednisone a basse dosi + MTX".

La scheda di randomizzazione (Vedi **Allegato "Scheda randomizzazione"**) potrà essere inviata per email a:

[augusto.vaglio@virgilio.it](mailto:augusto.vaglio@virgilio.it)

[carlo.buzio@unipr.it](mailto:carlo.buzio@unipr.it)



oppure al n di fax: 0521 033185

## SCHEMA TERAPEUTICO

### *Braccio “prednisone ad alte dosi”*

Il prednisone sarà somministrato per os alla dose di 1 mg/kg/die per il I mese, 0.5 mg/kg/die per il II mese, 0.25 mg/kg/die per il III e IV mese, la dose del prednisone sarà gradualmente ridotta fino alla sospensione nel corso dei successivi 5 mesi (totale 9 mesi). Trattamenti aggiuntivi includeranno Calcio, vit D, bifosfonati ed inibitori di pompa protonica.

### *Braccio “prednisone a basse dosi + MTX”*

Durante il I mese di terapia, i pazienti riceveranno prednisone orale alla dose di 1 mg/kg/die; all’inizio del II mese, sarà aggiunto MTX orale (dose iniziale 10 mg/settimana, che dovrà essere rapidamente incrementata ad approssimativamente 0.3 mg/kg/settimana, fino ad un massimo di 20 mg/settimana) ed il prednisone sarà ridotto a 0.25 mg/kg/die per il II mese, 0.125 mg/kg/die per il III e IV mese, e ridotto progressivamente a zero durante i successivi 5 mesi (totale 9 mesi).

Il MTX sarà sospeso insieme al prednisone alla fine del IX mese senza alcun tapering. Trattamenti aggiuntivi includeranno Calcio, vit D, bifosfonati, acido folinico ed inibitori di pompa protonica.

La dose di MTX deve essere ridotta in caso di disfunzione epatica o renale: in particolare, i livelli sierici di AST e ALT e/o gGT dovranno essere aumentati a più di due volte il limite superiore del range normale per richiedere una riduzione del MTX del 50%; i pazienti che sviluppano disfunzione renale con una clearance della creatinina <50 mL/min richiederanno riduzione del 50% della dose del MTX. Il trattamento dovrà essere sospeso per uno dei seguenti motivi:

- nessuna risposta a 6 mesi
- tossicità inaccettabile
- richiesta del paziente di sospensione
- gravidanza
- violazione del protocollo

Il follow-up minimo post-trattamento sarà di 16 mesi (totale 25 mesi, includendo i 9 di trattamento).

Per uno schema del trattamento e del follow-up vedi **Allegato**.

### *Dosaggio del MTX e sua tossicità*

Il dosaggio del MTX va ridotto nei pazienti con insufficienza renale e nei pazienti con insufficienza epatica. L’età, il sesso, la durata della terapia ed una sottostante malattia polmonare non sembrano associate ad un incrementato rischio di polmonite da MTX.

La riduzione della dose o la sospensione del trattamento può essere decisa in qualunque momento dal medico responsabile se ciò è richiesto dalle condizioni cliniche del paziente.

Saranno necessari periodici controlli mensili dell’esame emocromocitometrico e della funzionalità epatica e renale per rilevare tempestivamente l’eventuale tossicità del MTX.

### *Farmacocinetica del MTX.*

Le vie di somministrazione del MTX utilizzate nelle autoimmunopatie sono quella orale e quella endovenosa. La via intramuscolare è stata usata nella terapia dell’artrite reumatoide. Un assorbimento pressochè completo si ha quando il farmaco è somministrato intramuscolo e per via sottocutanea. Comunque, il MTX è ben assorbito per os. Ad un dosaggio di 10 mg/m<sup>2</sup> oppure di 0,3 mg/Kg l’assorbimento orale comincia a differire da quello sottocutaneo.

Aumentando il dosaggio si riduce la percentuale di farmaco assorbita a livello intestinale. E' plausibile la presenza di un meccanismo di assorbimento intestinale saturabile.

Dosi di MTX < 9 mg/m<sup>2</sup> (0.25 mg/Kg) vengono ben assorbite anche se assunte insieme al cibo. Il MTX si lega per il 50% alle proteine sieriche, e viene trasformato dal metabolismo sia epatico in una sostanza poliglutamata che può essere convertita nuovamente a MTX per effetto di una idrolasi.

La via preferenziale di eliminazione è quella renale. Il 76-80% del MTX somministrato è escreto immodificato nelle urine. La clearance renale del MTX (circa 179 ml/min) indica oltre ad una filtrazione glomerulare anche una secrezione tubulare del farmaco. Sebbene sia stato stabilito che esiste una correlazione tra clearance della creatinina e clearance del MTX, la farmacocinetica del MTX non sembra essere del tutto prevedibile: una diminuita funzionalità del tubulo renale non riflessa nella valutazione della clearance della creatinina potrebbe essere responsabile di questa variabilità.

Il MTX è scarsamente rimosso dall'emodialisi. La clearance emodialitica è maggiore di quella osservata con la dialisi peritoneale. Una dose di mantenimento dovrebbe essere somministrata dopo emodialisi ma non dopo dialisi peritoneale.

Adeguamento della posologia del MTX e tossicità

Se a due controlli successivi, i valori delle transaminasi e/o delle gGT risultano il doppio dei valori normali, la dose dovrebbe essere ridotta del 50%.

Se il filtrato glomerulare è 10-50 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, dovrebbe essere somministrato non più del 50% della dose al normale intervallo. Se il filtrato glomerulare è <10 ml/min/1.73m<sup>2</sup> il farmaco non dovrebbe essere somministrato.

I dosaggi del MTX dovranno essere modificati se il numero di globuli bianchi dovesse diminuire al di sotto di 3000/mm<sup>3</sup>.

*Gestione delle complicanze ostruttive ureterali*

Le complicanze ostruttive ureterali potranno essere trattate secondo il giudizio clinico dello sperimentatore, a seconda della severità dell'ostruzione e delle condizioni cliniche del paziente, con approccio conservativo (nefrostomie percutanee, stents ureterali) oppure chirurgico (ureterolisi con omentoplastica). Anche i pazienti sottoposti a trattamento delle complicanze ostruttive ureterali presso altri Centri potranno essere arruolati nel presente studio, purchè non siano stati trattati con terapia medica.

## VALUTAZIONE DELLE MISURE DI OUTCOME

*Outcome primario*

L'outcome primario è il tasso di pazienti in remissione di malattia alla fine dei 9 mesi di trattamento. La **remissione** di malattia è un end-point composito, che richiede l'assenza di sintomi correlati alla malattia, assenza di complicanze ostruttive (idronefrosi) e normali livelli di VES e proteina C-reattiva.

I sintomi verranno separati in due categorie, sistemici (e.g. anoressia, perdita di peso, febbre, artralgie, mialgie, astenia) e localizzati (e.g. dolore addominale o lombare), e saranno valutati dal paziente una scala visiva. La presenza di complicanze ostruttive secondarie ad FRI, come l'idronefrosi, sarà valutata e monitorata utilizzando l'ecografia renale e sarà eventualmente confermata da una TAC eseguita a tempi determinati.

I normali ranges di VES e proteina C-reattiva saranno quelli del laboratorio ospedaliero centrale delle unità partecipanti.

Verranno definite come "**non-remissione** al termine del trattamento" le seguenti condizioni:

- pazienti che abbiano raggiunto una transitoria remissione di malattia (ad esempio dopo il periodo di prednisone a dosaggio più elevato) ma che poi presentino nel prosieguo della terapia un *flare* di malattia, definito da almeno uno dei seguenti eventi:
  - a) ricomparsa di sintomi legati alla malattia
  - b) re-incremento di VES e proteina C-reattiva
  - c) ricomparsa (o prima comparsa) di severe complicanze ostruttive ureterali (idronefrosi conclamata, trombosi cavale, ecc.)
  - d) riespansione della FRI alla TAC o alla RMN
- pazienti che, durante i primi 6 mesi di trattamento, non siano liberi da ostruzione ureterale in assenza di stent o tubi nefrostomici (i.e. coloro che presentano una ricostruzione ureterale dopo la rimozione dello stent)
- pazienti che non raggiungono la remissione clinica entro 6 mesi di trattamento

In tutte le condizioni di cui sopra lo sperimentatore sarà lasciato libero di decidere la strategia terapeutica più appropriata.

La mancata riduzione delle dimensioni della FRI alla TAC o RMN non costituirà un criterio di “non-remissione” se i pazienti avranno comunque soddisfatto i criteri di remissione (sintomi, VES e proteina C-reattiva, risoluzione complicanze ostruttive). Questo perché a volte si può osservare una buona risposta clinica pur in assenza di una chiara regressione dimensionale della FRI (1).

In caso di drop-out durante il trattamento i pazienti saranno ricontattati per essere sottoposti ad una valutazione clinica completa che includa indagini radiologiche, se appropriate, alla fine del IX mese.

#### *Outcomes secondari*

##### A) Tasso di recidiva di malattia durante il follow-up post-trattamento

Le recidive post-trattamento, così come le riacutizzazioni durante trattamento, saranno definite sulla base di una o più delle seguenti caratteristiche:

1. ricomparsa dei sintomi correlati alla malattia
2. prima comparsa o ricomparsa di complicanze ostruttive
3. riespansione della massa retroperitoneale evidenziata dalla TAC o RMN
4. aumento dei livelli di VES e proteina C-reattiva, non spiegabili sulla base di altre caratteristiche di laboratorio o indagini radiologiche

Il tasso di recidiva di malattia sarà registrato insieme al suo tempo di occorrenza (rispetto alla fine del trattamento), al tipo di recidiva ed alla severità.

##### B) Riduzione delle dimensioni della FRI.

Questa verrà valutata come riduzione dello spessore della massa (fine del trattamento vs pre-trattamento) mediante indagini TAC o RMN. Per valutare appropriatamente le dimensioni della massa, il suo spessore sarà valutato a tre livelli (aorta addominale alta e bassa, arterie iliache comuni) e sarà calcolato uno spessore medio. Tutte le TAC/RMN verranno revisionate da due radiologi indipendenti, i quali non saranno a conoscenza del tipo di trattamento ricevuto dal paziente.

##### C) Riduzione dell'uptake di FDG allo studio in tomografia ad emissione di positroni (PET).

La PET con fluorodesossiglucosio (FDG) è una metodica molto utilizzata per valutare l'attività metabolica della FRI (19-21). Una FDG-PET whole body verrà eseguita all'ingresso nello studio ed al termine del trattamento. Le modifiche in termini di uptake dell'FDG indotte dal trattamento saranno valutate sulla base dell'estensione dell'uptake stesso e dei valori del SUV (standard uptake value) (19). Tutti gli studi PET verranno valutati da un esperto medico nucleare, il quale non sarà a conoscenza del trattamento ricevuto dal paziente.

D) Effetti collaterali legati al trattamento e/o complicanze cliniche: tipo, grado di severità, frequenza e durata.

La tossicità legata al trattamento verrà attentamente valutata ad ogni visita ed eventualmente riportata nella CRF. Verranno resi noti al Comitato Etico di Parma gli eventuali effetti avversi legati alla terapia. Verranno programmati meetings di monitoraggio tra gli investigatori ed il Comitato Etico ogni 6 mesi.

E) Complicanze cliniche non direttamente attribuibili alla terapia o alla FRI: tipo, grado di severità, frequenza e durata.

Queste complicanze verranno regolarmente registrate nella CRF.

Uno schema riassuntivo delle valutazioni è riportato nell'**Allegato**.

### **EVENTI AVVERSI**

Tutti gli eventi avversi dovranno essere accuratamente ricercati, valutati e riportati nella case report form (CRF).

Gli eventi avversi severi (SAE) dovranno essere comunicati entro 48h al comitato guida dello studio, il quale provvederà alla notifica al Comitato Etico del centro coordinatore (Parma) ed all'AIFA. I SAE includono tutti gli eventi, posti o meno in relazione all'uso dei farmaci in studio, che pongano il paziente a rischio di vita, che comportino il ricovero in ospedale o prolunghino il tempo di ospedalizzazione, o che determinino morte, disabilità permanente o significativa, difetti alla nascita o anomalie congenite.

### **ANALISI STATISTICA**

L'end-point primario dello studio è il tasso di pazienti in remissione al termine dei 9 mesi di trattamento. In un precedente trial condotto presso il nostro centro, i risultati preliminari hanno mostrato che tutti i 15 pazienti trattati con prednisone raggiungevano e mantenevano la remissione fino al termine del trattamento; questo corrisponderebbe ad una probabilità di 0% di non-remissione, con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0 e 21.8%. Poiché quest'intervallo di confidenza sembra eccessivamente ampio, sembra più ragionevole che la probabilità di non-remissione con 9 mesi di steroide sia 5% invece che 0%.

Si prevede di arruolare 100 pazienti per braccio, per un potere statistico previsto dell'80%, con un livello di significatività su due code dello 0.05 usando un test di equivalenza per percentuali, considerando che la massima differenza consentita per testare l'ipotesi di equivalenza (range di equivalenza) è 10%.

#### *Analisi ad interim*

E' prevista un'analisi *ad interim* dei dati una volta completato l'arruolamento dei primi 60 pazienti.

## BIBLIOGRAFIA

1. Vaglio A, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 2006; 367: 241-51
2. Vaglio A, Palmisano A, Corradi D, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis: evolutive concepts. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33: 803-17
3. Vaglio A, Corradi D, Manenti L, et al. Evidence of autoimmunity in chronic periaortitis: a prospective study. *Am J Med* 2003; 114: 454-62
4. Parums DV. The spectrum of chronic periaortitis. *Histopathology* 1990; 16: 423-31
5. Martorana D, Vaglio A, Greco P, et al. Chronic periaortitis and HLA-DRB1\*03: another clue to an autoimmune origin. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 126-30
6. Corradi D, Maestri R, Palmisano A, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: clinicopathologic features and differential diagnosis. *Kidney Int* 2007; 72: 742-53
7. Kardar AH, Kattan S, Lindstedt E, et al. Steroid therapy for idiopathic retroperitoneal fibrosis: dose and duration. *J Urol* 2002; 168: 550-5
8. van Bommel EF, Siemes C, Hak LE, et al. Long-term renal and patient outcome in idiopathic retroperitoneal fibrosis treated with prednisone. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 615-25
9. van Bommel EF, Hendriksz TR, Huiskes AW, et al. Brief communication: tamoxifen therapy for non-malignant retroperitoneal fibrosis. *Ann Intern Med* 2006; 144: 101-6
10. Vaglio A, Greco P, Palmisano A, et al. Prednisone versus tamoxifen in patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis: a randomised, prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(Suppl4):iv371
11. Marcolongo R, Tavolini IM, Laveder F, et al. Immunosuppressive therapy for idiopathic retroperitoneal fibrosis: a retrospective analysis of 26 cases. *Am J Med* 2004; 116: 194-7
12. Jois RN, Kerrigan N, Scott DG. Mycophenolate mofetil for maintenance of remission in idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 717-8
13. Scavalli AS, Spadaro A, Riccieri V, et al. Long-term follow-up of low-dose methotrexate therapy in one case of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Clin Rheumatol* 1995; 14: 481-4
14. Afeltra A, Gentilucci UV, Rabitti C, et al. Retroperitoneal fibrosis and ankylosing spondylitis: which links? *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 43-8
15. Caporali R, Cimmino MA, Ferraccioli G, et al. Prednisone plus methotrexate for polymyalgia rheumatica: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2004; 141: 493-500
16. Vaglio A, Palmisano A, Ferretti S, et al. Peripheral inflammatory arthritis in patients with chronic periaortitis: report of five cases and review of the literature. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 315-8
17. Kottra JJ, Dunnick NR. Retroperitoneal fibrosis. *Radiol Clin North Am* 1996; 43: 1259-75
18. Vivas I, Nicolas AI, Velazquez P, et al. Retroperitoneal fibrosis: typical and atypical manifestations. *Br J Radiol* 2000; 73: 214-22
19. Nakajo M, Jinnouchi S, Tanabe H, Tateno R, Nakajo M. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography features of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *J Comput Assist Tomogr* 2007;31(4):539-43
20. Salvarani C, Pipitone N, Versari A, et al. Positron emission tomography (PET): evaluation of chronic periaortitis. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 298-303
21. Vaglio A, Versari A, Fraternali A, et al. (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and followup of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 122-5

## ASPETTI ORGANIZZATIVI DEL TRIAL

Il trial sarà coordinato dagli sperimentatori del Dipartimento di Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione dell'Università degli Studi di Parma. Sette centri, incluso il centro coordinatore, saranno responsabili del reclutamento dei pazienti. Presso ognuno dei centri uno sperimentatore locale sarà responsabile della conduzione dello studio. Il Comitato Guida (Trial Steering Committee) si riunirà annualmente per verificare l'andamento dello studio. Vi sarà anche un meeting annuale dei principal investigators dei vari centri per la verifica dei dati riguardanti la sicurezza.

Un'analisi *ad interim* dei dati è prevista una volta completato l'arruolamento dei primi 60 pazienti.

Verrà nominata una CRO (contract research organisation), che sarà responsabile delle visite presso i centri partecipanti, delle comunicazioni tra il centro coordinatore ed i centri satellite, dell'organizzazione degli investigators' meetings.

## TRAINING E MONITORAGGIO

Lo studio verrà condotto in accordo con le linee guida emanate dall'International Conference on Harmonisation (ICH) per la Good Clinical Practice (GCP).

Gli sperimentatori dei vari centri verranno istruiti sulle norme di svolgimento del trial durante gli investigators' meetings. Ad ogni sperimentatore verrà fornita una Investigator's brochure ed un Trial Management File, che conterrà anche le schede di raccolta dati oltre che la descrizione delle principali procedure operative (Standard Operative Procedures, SOP).

## CONTROLLI DI QUALITÀ, MONITORAGGIO E SAFETY

### *Monitoraggio delle CRF*

Le CRF verranno restituite al centro coordinatore inizialmente al completamento del trattamento per ogni paziente; in seguito, la CRF comprensiva dei dati di follow-up sarà restituita al termine dei 16 mesi di follow-up post-trattamento.

La mancata restituzione dell'80% delle CRF previste da parte di un centro imporrà una visita presso detto centro da parte dei membri del Trial Steering Committee.

Se i controlli del Trial Steering Committee lo richiederanno, gli sperimentatori dei centri dovranno essere in grado di fornire copie dei dati clinici originali (cartelle cliniche, esami istologici, ecc.) per una verifica della CRF.

### *Segnalazione degli eventi avversi*

Si definisce come *evento avverso* ogni evento, che abbia o non abbia una chiara relazione causale con il trattamento in corso, e sia rappresentato da un sintomo o da un segno clinico inatteso, da un'anomalia dei dati di laboratorio, da un dato anomalo risultante da valutazioni radiologiche (e.g. TAC, RMN).

Si definisce come *reazione avversa* un evento avverso per il quale via siano argomenti che facciano sospettare fortemente una relazione causale con il farmaco/ i farmaci utilizzati.

Un evento avverso o reazione avversa si definiscono *severi* quando:

- Causano il decesso
- Pongono il paziente a rischio di vita (non tutti gli eventi che teoricamente possono esporre a rischio di vita, ma solo gli eventi che hanno posto effettivamente il paziente a rischio di vita)
- Comportano il ricovero ospedaliero o un prolungamento dello stesso in un paziente già ospedalizzato
- Causano un'anomalia alla nascita o un difetto congenito
- Comportano una disabilità permanente o significativa

Tutti gli eventi avversi dovranno essere accuratamente valutati dallo sperimentatore, riportati nella CRF e riferiti prontamente ai Principal Investigators. Si dovranno valutare, in relazione ad ogni evento avverso:

- Severità
- Eventuale rapporto di causalità tra l'uso di un farmaco (sperimentale o meno che sia) e l'evento avverso stesso
- Se l'evento era atteso o meno

In termini di severità, l'evento avverso sarà classificato come lieve, moderato o severo.

Il rapporto di causalità sarà definito, a seconda dei casi, come: probabile, possibile, poco probabile, non correlato.

I Principal Investigators saranno responsabili della notifica dell'evento avverso al Comitato Etico del Centro Coordinatore, all'AIFA, ed agli sperimentatori degli altri centri partecipanti.

#### INGRESSO DEI PAZIENTI IN STUDIO

La Scheda di Randomizzazione (Vedi Allegato) dovrà essere spedita per email o fax al Centro Coordinatore, che risponderà entro 24-48h definendo il braccio di trattamento cui il paziente arruolato è stato assegnato. Il nome del paziente sarà sostituito da un codice alfanumerico.

#### FORNITURA DEL FARMACO SPERIMENTALE

Il MTX verrà fornito dalle farmacie ospedaliere locali, e verrà contrassegnato come farmaco sperimentale utilizzando delle etichette adesive che verranno fornite insieme al Trial Management File.

Le fatture relative al farmaco erogato verranno spedite a cadenza semestrale da ciascuna farmacia ai Principal Investigators del Centro Coordinatore. Il farmaco potrà così essere rimborsato (le spese di rimborso del farmaco potranno essere attinte dal finanziamento globale del trial).

#### ASSICURAZIONE

In qualità di studio no-profit, il trial potrà usufruire, previa richiesta da parte degli sperimentatori locali ed approvazioni delle relative autorità competenti, delle polizze assicurative delle aziende ospedaliere ovvero ospedaliero-universitarie cui afferiscono i centri partecipanti.

#### FINANZIAMENTO

Il trial verrà interamente finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per la somma di Euro 222.700 (duecentoventiduemilasettecento). I fondi saranno erogati dall'AIFA secondo i criteri stabiliti nel contratto che verrà stipulato tra il soggetto proponente (Università di Parma) e l'AIFA stessa.

#### CONSIDERAZIONI ETICHE

Ogni paziente dovrà rilasciare un consenso informato scritto.

Lo studio verrà sottomesso in primis all'approvazione (Parere Unico) del Comitato Etico del Centro Coordinatore (Parma); una volta ottenuto il parere unico, i Principal Investigators del Centro Coordinatore si faranno carico (previa approvazione dei coordinatori locali) di richiedere l'approvazione del protocollo da parte dei Comitati Etici dei Centri Coordinatori.

A queste approvazioni seguiranno dei contratti tra il centro coordinatore ed i centri satellite, che definiranno la quota di rimborso per paziente che verrà erogata dal centro coordinatore al centro satellite.

**SCHEDA RANDOMIZZAZIONE**

**Nome e Cognome Paziente**

**Data Nascita (gg/mm/aaaa)**

**Centro reclutante**

**Principal Investigator**

**Biopsia SI/NO**

**Data diagnosi\* (gg/mm/aaaa)**

**\*(data TAC/RMN o della biopsia- se disponibile)**

**Interessamento ureterale SI/NO**

**Inviare questa scheda per fax al n. 0521/033185**

**o per email: [augusto.vaglio@virgilio.it](mailto:augusto.vaglio@virgilio.it)  
[carlo.buzio@unipr.it](mailto:carlo.buzio@unipr.it)**

**Dr Augusto Vaglio, Prof Carlo Buzio, Dipartimento di Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione, Università degli Studi di Parma, Via Gramsci, 14- 43100- Parma**



## **VISITE E VALUTAZIONI CLINICHE, LABORATORISTICHE E STRUMENTALI**

### **Prima visita (tempo 0):**

Anamnesi generale e farmacologica  
Revisione della biopsia retroperitoneale (se disponibile)  
Esame obiettivo  
Parametri vitali  
Test di gravidanza  
Esami laboratoristici: routine (emocromo, test di funzionalità epatica e renale, glicemia, colesterolo, esame urine); VES, proteina C-reattiva, panel di autoanticorpi  
Ecografia addominale  
TAC o RMN addome  
PET whole-body  
Consenso informato

### **Visita mese 1**

Esame obiettivo  
Parametri vitali  
Test laboratoristici di routine, VES, proteina C-reattiva

### **Visita mese 2**

Esame obiettivo  
Parametri vitali  
Test laboratoristici di routine, VES, proteina C-reattiva  
Ecografia addominale

### **Visita mese 4**

Esame obiettivo  
Parametri vitali  
Test laboratoristici di routine, VES, proteina C-reattiva  
TAC o RMN addome

### **Visita mese 6**

Esame obiettivo  
Parametri vitali  
Test laboratoristici di routine, VES, proteina C-reattiva  
Ecografia addominale

### **Visita mese 9 (fine del trattamento)**

Esame obiettivo  
Parametri vitali  
Test laboratoristici di routine, VES, proteina C-reattiva, panel di autoanticorpi  
TAC o RMN addome  
PET whole-body

### **Visita mese 12**

Esame obiettivo  
Parametri vitali  
Test laboratoristici di routine, VES, proteina C-reattiva  
Ecografia addominale

### **Visita mese 15**

Esame obiettivo  
Parametri vitali  
Test laboratoristici di routine, VES, proteina C-reattiva  
TAC o RMN addome

**Visita mese 20**

Esame obiettivo

Parametri vitali

Test laboratoristici di routine, VES, proteina C-reattiva

Ecografia addominale

**Visita mese 25 (fine del follow-up)**

Esame obiettivo

Parametri vitali

Test laboratoristici di routine, VES, proteina C-reattiva

TAC o RMN addome

