

5° MEETING F.O.P.



5th F.O.P. CONFERENCE

FIBRODISPLASIA OSSIFICANTE PROGRESSIVA
FIBRODYSPLASIA OSSIFICANS PROGRESSIVA



ROMA - ITALY MARZO 2011 MARCH
GIOVEDÌ 24, VENERDÌ 25, SABATO 26
THURSDAY 24, FRIDAY 25, SATURDAY 26



SALA ANFITEATRO

Centro Congressi "Villa Aurelia"

00165 ROMA (Italy) - Via Leone XIII, 459
Tel: +39 06 660.17.458 - Fax: +39 06 660.494.67

**La FOP narrata:
farmaci, protocolli
e malattia vissuta.**

**FOP narration:
medicines,
therapeutic protocol
and living experience
with FOP**

E. Baldo

U.O. di Pediatria

Ospedale

S. Maria del Carmine

Rovereto (Tn)

**THE MEDICAL MANAGEMENT OF FIBRODYSPLASIA OSSIFICANS PROGRESSIVA:
CURRENT TREATMENT CONSIDERATIONS**

The International Clinical Consortium On Fibrodysplasia Ossificans Progressiva
December 2008

Here, we briefly review the clinical and basic science background of FOP

,
the scientific basis for the use of various medications, special medical considerations, and guidelines for the symptomatic relief of FOP based upon currently available medications and therapies.

This report is not intended to present a specific approach for managing the symptoms of FOP, but rather is intended to present a view, statement, or opinion of the authors which may be helpful to others who face similar challenges.

CONSIDERAZIONI SULLA TERAPIA ATTUALE

Attualmente, non vi sono metodi stabiliti di prevenzione o cura della FOP

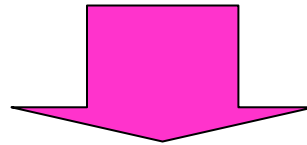
la rarità della malattia,

la gravità variabile

il decorso clinico fluttuante

pongono dubbi scoraggianti nel momento in cui si valutino terapie sperimentali...

non vi sono stati test clinici randomizzati in doppio cieco controllati verso placebo per valutare l'efficacia relativa di qualunque terapia potenziale.



Flare-ups of FOP are sporadic and unpredictable, and there is great individual variability in the rate of disease progression.

Several large studies on the natural history of FOP have confirmed that

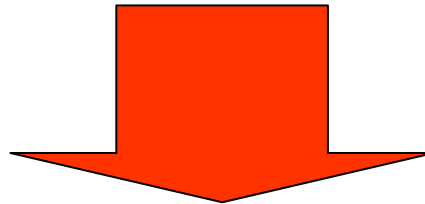
it is impossible to predict the occurrence,

duration or severity of an FOP flare-up,

although characteristic anatomic patterning has been described.

La formazione di osso nella FOP è episodica, ma l'invalidità è cumulativa (Rocke et al., 1994).

Le riacutizzazioni della FOP sono sporadiche e non prevedibili, e vi è una **grande variabilità individuale** della velocità di progressione della malattia.



La rarità della FOP e la natura imprevedibile della malattia rendono estremamente difficile determinare e/o standardizzare gli interventi terapeutici...

**Ad ogni riacutizzazione (flare-up) si riprongono i dubbi
ma anche la necessità di intervenire
con scelte terapeutiche concrete , meditate e razionali.**

la gestione attuale si concentra



- **su una diagnosi precoce,**
- **sull'evitare danni iatrogeni,**
- **sul miglioramento sintomatico di fasi acute dolorose**
 - **sull'ottimizzazione della funzionalità residua**

ci manca apparentemente del tutto una risposta per molte cose:

- quali sono le riacutizzazioni a rischio di esiti...
- come evitare gli esiti
- con quale terapia per quale durata.....
- quali associazioni di farmaci possono essere utili e in che sequenza...

Bisogno di ricerca clinica ...

Io stimolo e anche la tentazione è sempre quella
di ripartire dai Pazienti...

di rifare l'anamnesi o più banalmente :

quando i conti non tornano .. rifacciamo i conti.

Con la collaborazione dell'Associazione FOP Italia
è stato inviato ai pazienti **un questionario** che
non scopre nulla di nuovo
ma può **rispondere a interrogativi** che hanno
bisogno almeno di una fotografia...

Attualmente, i medici hanno a disposizione un numero sempre maggiore di potenziali interventi medici, sfortunatamente, l'esperienza clinica nell'utilizzo di questi medicinali per la FOP è per lo più aneddotica ...

Questo rende così suggestivo e rilevante ripartire dai Pazienti...

tutte le conoscenze disponibili si fondano

- sulle indagini fra i pazienti**
- sull'esperienza clinica**
- sulle conoscenze biologiche e fisiopatologiche acquisite.**

Un elemento rilevante da indagare:

quanto le indicazioni (al livello di parere degli esperti) sono utilizzate fra i nostri pazienti e verificare se fosse possibile qualche considerazione o qualche conferma rispetto all'uso dei farmaci che pure abbiamo a disposizione e al loro uso in associazione...

Abbiamo a disposizione i questionari dei 10 Pazienti che hanno risposto:

**non sono dati significativi
per le dimensioni e per l'eterogeneità del campione**

abbiamo piuttosto una **narrazione**

somma di racconti individuali non strutturati,
stimolante per gli elementi che propone alla riflessione
su **dati qualitativi**, più che quantitativi
e **più vicini al vissuto dei pazienti**
che alla definizione di pattern clinici confrontabili.

*** Sono però possibili alcune riflessioni che è possibile proporre...**

Il questionario.

M† - ♀F† -

Età ai primi sintomi - Età alla diagnosi

Quante **riacutizzazioni** hai avuto nell'ultimo anno? ___

da **Trauma** si – no

- Localizzazioni –

Terapia - Giorni di terapia con **cortisone**___ dosaggio utilizzato

- **Esiti** _____

† **Quali medicine usi regolarmente** come terapia di fondo?

**(nome e dosaggio quotidiano)*

- Se usi **terapie o presidi non convenzionali**: quali?

- tipo - composizione e dosaggio quotidiano)

Ti chiediamo un elenco – in ordine di importanza dei **5 problemi principali che tu hai nella gestione della tua malattia.**

**(per la disabilità in generale o le limitazioni si prega di dettagliare su una limitazione o un problema ritenuto rilevante)*

M† 5 - ♀F† 5

- Età ai primi sintomi range : 8 mesi – 17,6 anni
- Età alla diagnosi range : 18 mesi – 19 anni

Quante riacutizzazioni hai avuto nell'ultimo anno?

3 paz. 0 – 3 Paz. 1 – 1 Paz. 2 – 1 Paz. 3 – 1 Paz. 4 – 1 Paz. 6

→ 18 epis. di riacutizzazione.

da Trauma si 4 – no 14 -

Localizzazioni trauma – piede, bocca, occhio e regione temporale , testa – spalla.

* nessun esito riferito

Terapia - con cortisone per 14 epis. di riacutizzazione

* dosaggio utilizzato variabile

per dosaggio e durata e .v. e per os (Deltacortene)

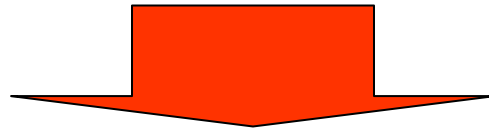
- Giorni di terapia : 3 giorni in 7 epis. - 4 giorni in 2 epis. - 5 giorni in 2 epis. - 10 g in 1 epis. – 15 giorni in 1 epis. - 39 giorni in 1 epis.

- Esiti dopo 3 riacutizzazioni :

- **blocco gomito sin.** dopo 5 gioni di terap. con Cortisone
- **calcificazioni multiple** dopo 15 giorni di terap. con Cortisone
- **blocco gomito dest.** dopo 39 giorni di terap. con Cortisone

Quali medicine usi regolarmente come terapia di fondo?

- Indometacina – Montelukast -
- Tauxib (etericoxib) 90 mg/die - Lucen (PPI) - Dibase (colecalfierolo) 1 fl. 25.000/UI 2/mes.
- Indoxen 50 mg 2/die. - Singulair 5 mg /die – Ranitidina 150 mg /sera
- Benzilpenicilina ogni 10 gg. (1.200.000 U. i.m.)
- Ibuprofene (sciroppo) 12,5 ml 1 /die – Singulair 5 mg 1/die
- Brufen 400 mg 3 /die – Gastroprotettore
- Indomexen 150 mg/die - Montelukast 5 mg - Lansoprazolo 30 mg - Voltaren gel-
- Lansoprazolo 15 mg una cpr./ die - Indoxen 25 mg 1-2 cpr. dopo il pranzo



7 paz. utilizzano regolarmente Antinf. non corticosteroidi

3 paz. utilizzano regolarmente Montelukast

3 paz. assumono regolarmente PPI

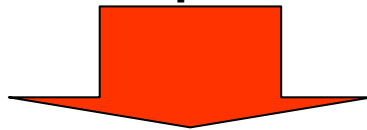
1 Ranitidina – **1** gastroprotettore n.d.

1 Benzilpenicillina

1 Vit. D

Se usi terapie o presidi non convenzionali: quali?

- Pom. con arnica – kindi traum – Sodium Phenybutyr
 - Agopuntura con elettrostimolazione (1/ sett.) * Ma quotidiana per 5-6 giorni se riacutizzazioni per traumi o Influenza) - rimedi omeopatici: cuprum, arnica compositum , aesculus compositum.
 - Applicazione di ghiaccio anche lontano dagli episodi acuti.
 - Ribes Nigrum 4° gtt al giorno per circa 2 mesi - 1 fiala a giorni alterni di manganese e rame - Rimedi omeopatici in dose unica: natrum muriaticum, sulfur con scadenza periodica - Per un anno ha effettuato una cura a base di erbe cinesi (che le hanno tolto il calore che aveva nelle mani e i piedi).
- * Paz. che non usa farmaci classici.
- Magnetoterapia e ultrasuoni con pomate o gel



5 Pazienti su 10 che utilizzano terapie alternative o non convenzionali, in linea con quanto succede in tutte le malattie croniche, ma ci sono pazienti che usano solo terapie alternative e questo pone un problema di scarsa fiducia nel sistema delle cure pur basate solo sul parere e l'esperienza degli esperti.

Ti chiediamo un elenco – in ordine di importanza dei 5 problemi principali che tu hai nella gestione della tua malattia.

**(per la disabilità in generale o le limitazioni si prega di dettagliare su una limitazione o un problema ritenuto rilevante)*

- Il blocco ad entrambe le braccia rende impossibile lavarsi, vestirsi, andare in bagno senza aiuto e l'uso di entrambe le mani insieme (tagliare il cibo)
- Disegnare con matita e righello ecc.. scrivere è diventato più faticoso e per mangiare ora usa la sinistra
- La zoppia alla gamba destra - più faticoso il camminare e l'equilibrio instabile
- Le protuberanze e i blocchi alla schiena rendono impossibili tanti movimenti come il piegarsi il flettersi..
- Il collo bloccato rende impossibile i movimenti di alzare, girare ed abbassare la testa. La postura in generale mi porta indolenzimenti muscolari soprattutto negli arti inferiori e piedi.
- impossibilità di movimento e immobilità a letto
- impossibilità a masticare il cibo
- necessità di assistenza ed aiuto
- difficoltà a comunicare (richiesto computer con comandi vocali)
- non autonomia nella gestione quotidiana personale (igiene, abbigliamento)
- difficoltà di deambulazione
- dolori continuativi al mattino
- stanchezza cronica

Diasagio

- in certi casi il dolore mi isola dal mondo
- non posso fare le cose che fanno i miei compagni (attività sportiva)
- mancanza di autonomia per gli spostamenti casa / scuola
- difficoltà a coinvolgere correttamente gli insegnanti o altri per i traumi.

Motivi di insicurezza

- difficoltà a valutare le lesioni locali e il tipo di terapia da instaurare...
- mancano centri o ospedali di riferimento vicini
- prevenzione dai traumi (necessità di accompagnarlo e riprenderlo a scuola, esonero dall'educazione fisica, attenzione in casa, etc)
- mancanza di motivazioni nel continuare gli studi
- relazioni sociali del ragazzo, fortemente condizionate....

Problemi assistenziali

- non vi è una esenzione chiara con riconoscimento fra le mal. Rare
- Limitazioni per ottenere prestazioni specialistiche presso laboratori convenzionati in tempi brevi, a causa dei tetti di fatturazione fissati dalle Regioni...(si preferisce chi paga il ticket rispetto agli esenti)
- Scarsa fiducia nei farmaci attualmente disponibili...

What is FOP?

Fibrodysplasia Ossificans Progressiva *A Guidebook for Families*

What causes a flare-up?

The simple answer is that we don't really know what underlying process leads to a flare-up. **A flare-up can start as a result of trauma** (a bump, fall, injury, overexertion of muscles, intramuscular injection, surgery, etc.). There are also times when, in spite of obvious trauma, a flare-up does not occur.

Many times **flare-ups will also start with no apparent reason.**

Based on evidence that suggests a link between influenza (and perhaps other viruses) and flare-ups, it is possible that at least one trigger of FOP flare-ups may be based in the immunological system.

This explanation would make sense, as swelling and inflammation are immune system reactions. But at the present time the immunological features of FOP are still poorly understood.

Mentre **alcune riacutizzazioni regrediscono spontaneamente**,
la maggior parte di esse trasformano i tessuti connettivi molli, compresi aponeurosi, fasce, legamenti, tendini e muscoli scheletrici in osso maturo.

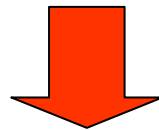
Lembi, fogli e piastre di osso eterotopico sostituiscono i muscoli scheletrici e i tessuti connettivi attraverso un processo di **ossificazione endocondrale** che porta ad una struttura ossea simile ad un'armatura e all'immobilità permanente.

Traumi minimi come immunizzazioni intramuscolari, blocchi mandibolari per operazioni dentistiche, affaticamento muscolare, traumi muscolari improvvisi causati da urti, escoriazioni, cadute, o malattie virali simili all'influenza possono scatenare nuove **dolorose riacutizzazioni di FOP** che portano all'ossificazione eterotopica progressiva (riesaminato in Kaplan et al., 2006).

L'utilizzo razionale di corticosteroidi

nella fase precoce di una riacutizzazione FOP si basa principalmente sui loro potenti effetti antinfiammatori (Rhen & Cidlowski, 2005).

Diffuse relazioni aneddotiche favorevoli da parte della comunità FOP suggeriscono che **una breve cura di quattro giorni ad alte dosi di corticosteroidi**, potrebbe aiutare a ridurre l'infiammazione intensa e l'edema dei tessuti osservati nelle prime fasi della malattia.



I corticosteroidi sembrano essere **molto efficaci se utilizzati entro le prime ventiquattr'ore dall'inizio di una nuova riacutizzazione** che colpisca il movimento di un'articolazione principale.

La dose di corticosteroidi dipende dal peso corporeo. Una dose tipica di **prednisone è 2 mg/kg/giorno, somministrata come dose singola quotidiana per non più di quattro giorni** .

Per il trattamento di riacutizzazioni gravi che coinvolgano le principali articolazioni periferiche,

si consideri un trattamento di 4 giorni di prednisone per via orale. Se in seguito all'interruzione del prednisone vi sono gonfiori, **è possibile somministrare un secondo trattamento di 4 giorni di prednisone ad alto dosaggio con una lenta riduzione del prednisone nei successivi 10 giorni, assieme ad un ciclo di 3 giorni di Pamidronato per via endovenosa.**

...hanno riportato una diminuzione consistente del gonfiore, del rossore e del dolore in seguito alla somministrazione di Pamidronato per via endovenosa durante una nuova riacutizzazione.

*** In un paziente, il Pamidronato è stato somministrato da solo, mentre negli altri due pazienti, è stato somministrato assieme ad uno steroide per via orale...**

Il Pamidronato dovrebbe essere somministrato il prima possibile dopo l'insorgere della riacutizzazione e preferibilmente entro le prime 48 ore.

La speranza

è che l'utilizzo di medicinali immediatamente disponibili

i glucocorticoidi,

gli inibitori di cox-2

e gli aminobifosfonati

gli inibitori di leucotrieni,

gli inibitori dei mastociti,

ci permetteranno di migliorare il controllo della malattia

e di guadagnare tempo per i pazienti FOP...

RELAZIONE DELL'INTERNATIONAL FOP CLINICAL CONSORTIUM: UNA GUIDA PER MEDICI

Un gruppo internazionale di medici ha rivisto e aggiornato le considerazioni sui trattamenti attuali per la FOP

Classe I: Medicinali che sono stati ampiamente utilizzati per controllare i sintomi delle riacutizzazioni gravi nella FOP (gonfiore e dolore) con resoconti aneddotici di risultati clinici positivi e effetti collaterali generalmente minimi. *Esempi:* Utilizzo a breve termine di dosi elevate di corticosteroidi e utilizzo di medicinali anti-infiammatori non-steroidi (NSAID) compresi i nuovi inibitori di cox-2 anti-infiammatori e anti-angiogenici.

Classe II: Medicinali che hanno un'applicazione teorica per la FOP, sono approvati per il trattamento di altre malattie e hanno effetti limitati e ben descritti. *Esempi:* Inibitori del leucotriene, stabilizzatori dei mastociti e aminobifosfonati (Pamidronato, Zoledronato).

Abbiamo bisogno di avere più dati sull'uso dei farmaci

**è importante raccogliere in maniera sistematica
i dati clinici dei pazienti**

cercando di raggiungere una massa critica

**da cui estrapolare in modo più razionale
indicazioni e suggerimenti.**

**Una conferma e sollecitazione
per la costruzione di un registro di patologia ...**

Thank you

Grazie

