

Terapia a lungo termine con Idrossiurea nella drepanocitosi

Dr. Rosario Di Maggio
U.O.C Ematologia e Malattie Rare
A.O.O.R. Villa Sofia – V. Cervello

XIV CONGRESSO NAZIONALE SITE

Roma, 11-13 Settembre 2025

Pontificia Università Urbaniana



Disclosures of Name Surname

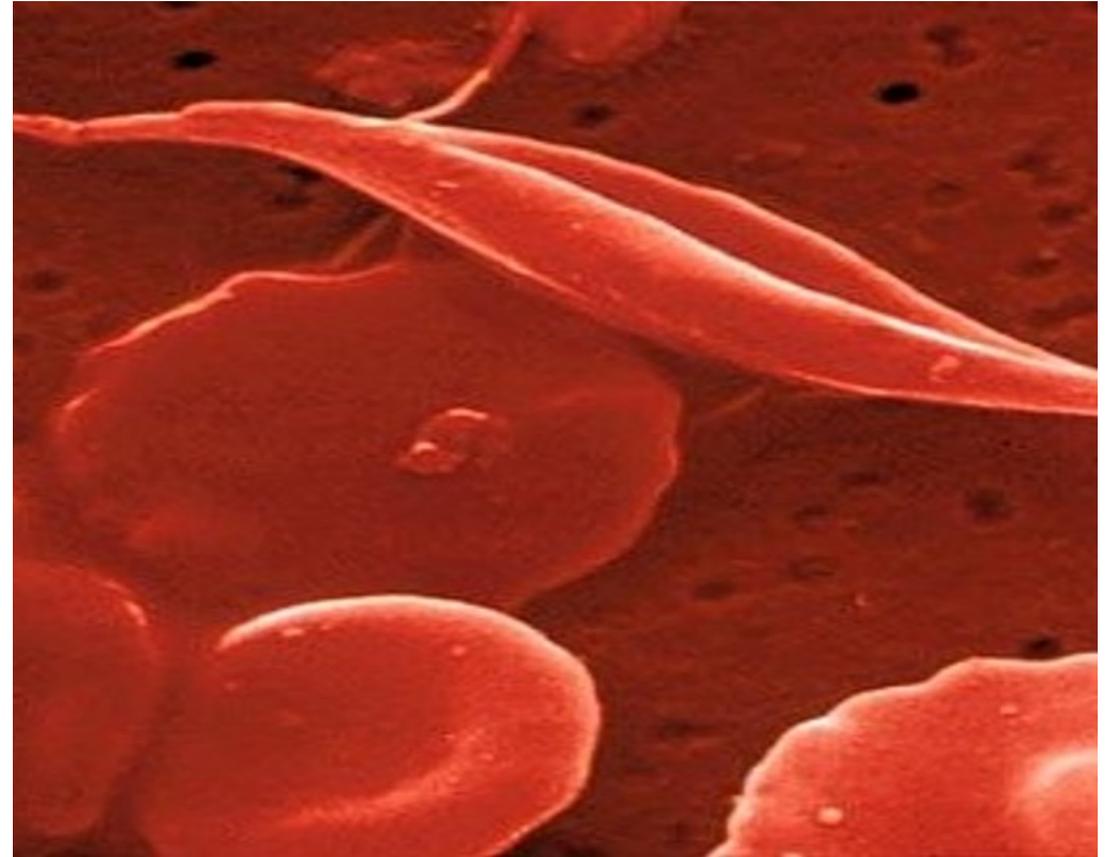
Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other
Novonordisk						X	

Sickle Cell Disease

La Sickle Cell Disease è una delle malattie autosomiche recessive più comuni al mondo.

Circa l'8% della popolazione afro-americana è eterozigote e 1 neonato ogni 600 risulta omozigote.

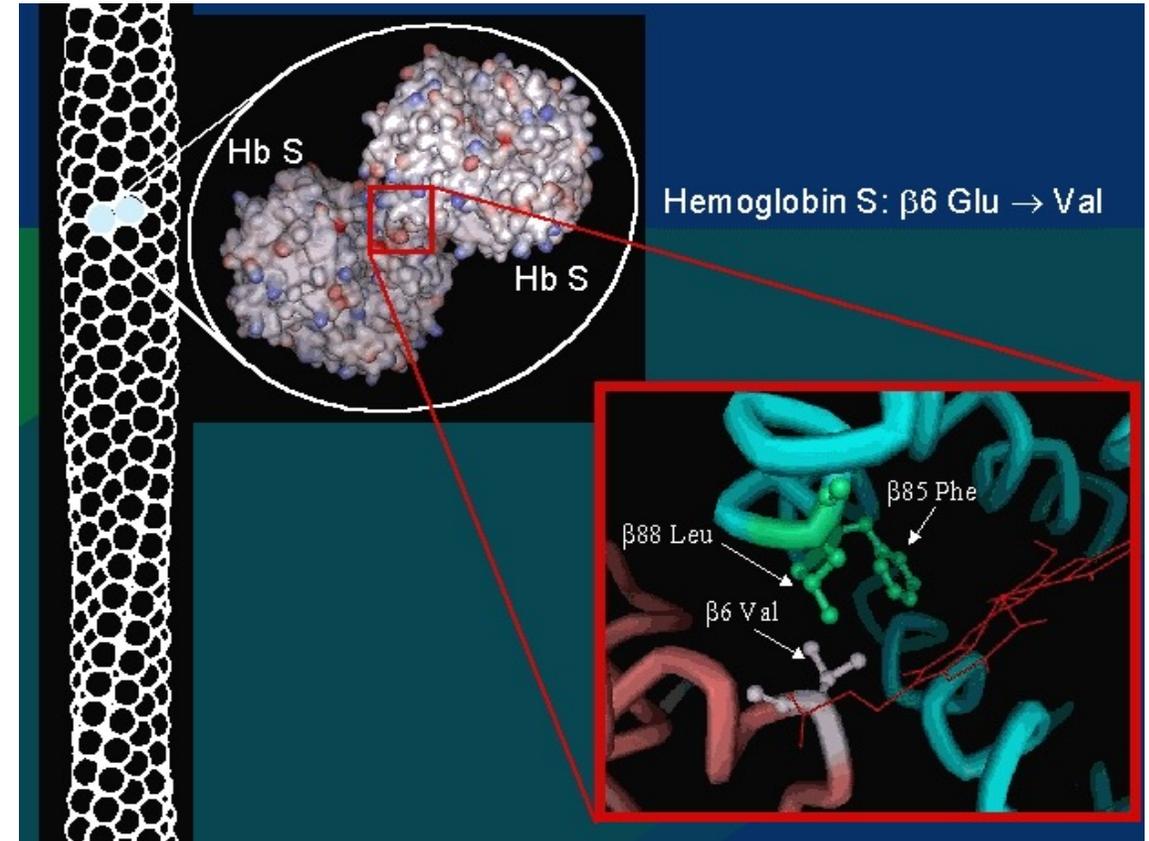
In alcune aree dell'Africa subsahariana tra il 40% e il 60% della popolazione risulta eterozigote, con 1 neonato ogni 4 affetto da malattia.



[Stuart MJ](#) [Nagel RL](#). Sickle-cell disease. Lancet. 2004 Oct 9-15;364(9442):1343-60.

Physiopathology

- La malattia è dovuta alla trasmissione di due copie mutate del gene β -globinico, ciascuna da uno dei due genitori.
- La mutazione $GAG \rightarrow GTG$, con la sostituzione valina-acido glutammico in posizione 6 della catena β -globinica dell'Hb, porta alla formazione di una Hb anomala denominata HbS.



Physiopathology (2)

L'HbS polimerizza in condizioni di deossigenazione.

I polimeri rendono il globulo rosso rigido, ne alterano la forma, causano danni strutturali alla membrana cellulare, con alterazioni delle proprietà reologiche cellulari e ostruzione del flusso sanguigno lungo la microvascolatura, determinando così emolisi ed episodi vaso-occlusivi.

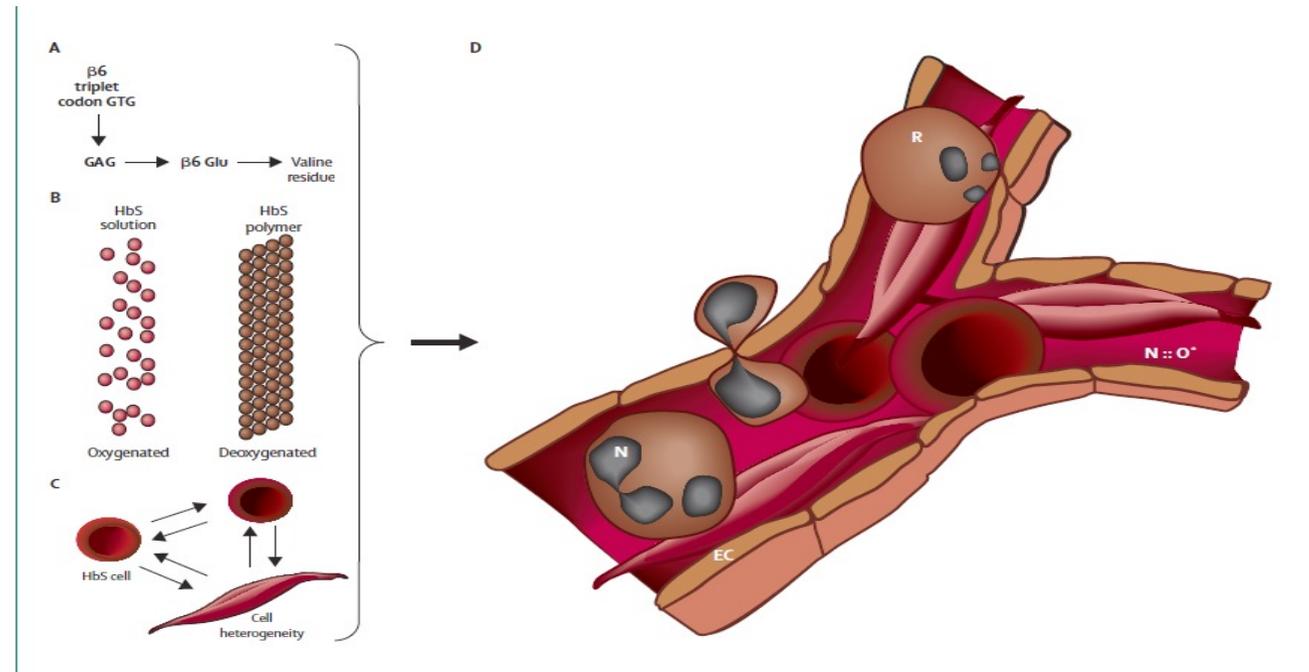


Figure 2: Pathophysiology of vaso-occlusion
(A) Single nucleotide substitution (GTG for GAG). (B) HbS polymerisation. (C) Cell shape changes of HbS-polymer-containing erythrocyte. (D) Cross-section of microvascular bifurcation. EC=endothelium. R=reticulocyte. ISC=irreversibly sickled cell. N=leucocyte. N::O=NO bioavailability. RBC=red blood cell. Luminal obstruction has been initiated by attachment of proadhesive reticulocyte to endothelium with secondary trapping of irreversible sickled cells. Leucocytes participate in formation of heterocellular aggregates, and NO bioavailability crucial to vasodilation is impaired. Figure adapted from reference 13, by permission of M H Steinberg.

[Gladwin MT, Vichinsky E. Pulmonary complications of sickle cell disease. N Engl J Med. 2008 Nov 20;359\(21\)](#)

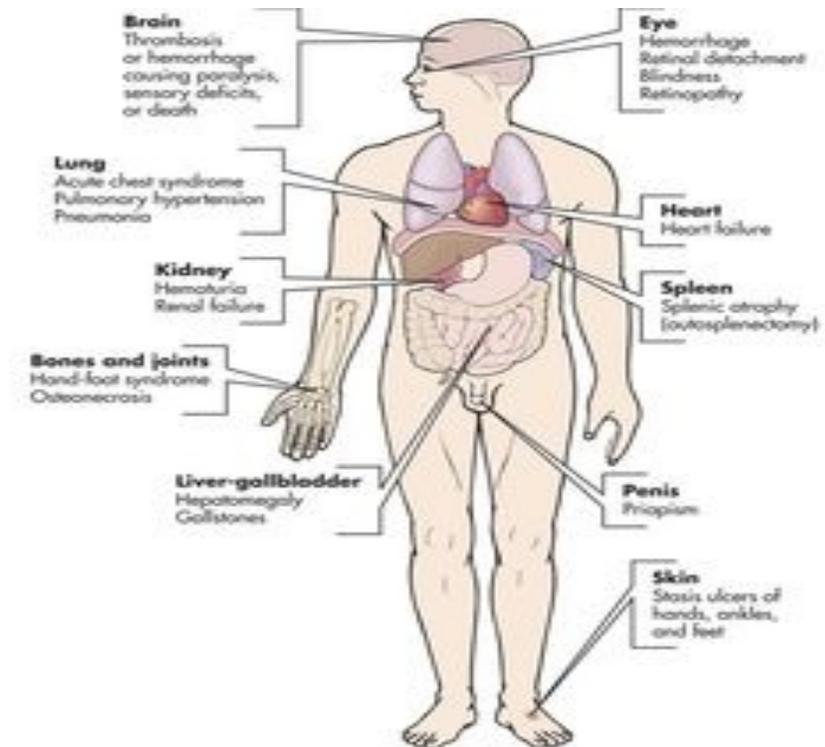
[Kato GJ, Taylor JG 6th. Pleiotropic effects of intravascular haemolysis on vascular homeostasis. Br J Haematol. 2010 Mar;148\(5\):690-701.](#)

Disease Complications

Le tipiche manifestazioni cliniche SCD-related sono il risultato della emolisi cronica e degli episodi vaso-occlusivi. A questi vanno aggiunti la immune dysregulation ed uno stato ipercoagulativo.

Le manifestazioni cliniche acute includono:

- Splenic sequestration
- Aplastic crisis
- Vaso-occlusive pain episodes
- Acute chest syndrome (ACS)
- Strokes
- Hyper-hemolysis syndrome
- Priapism

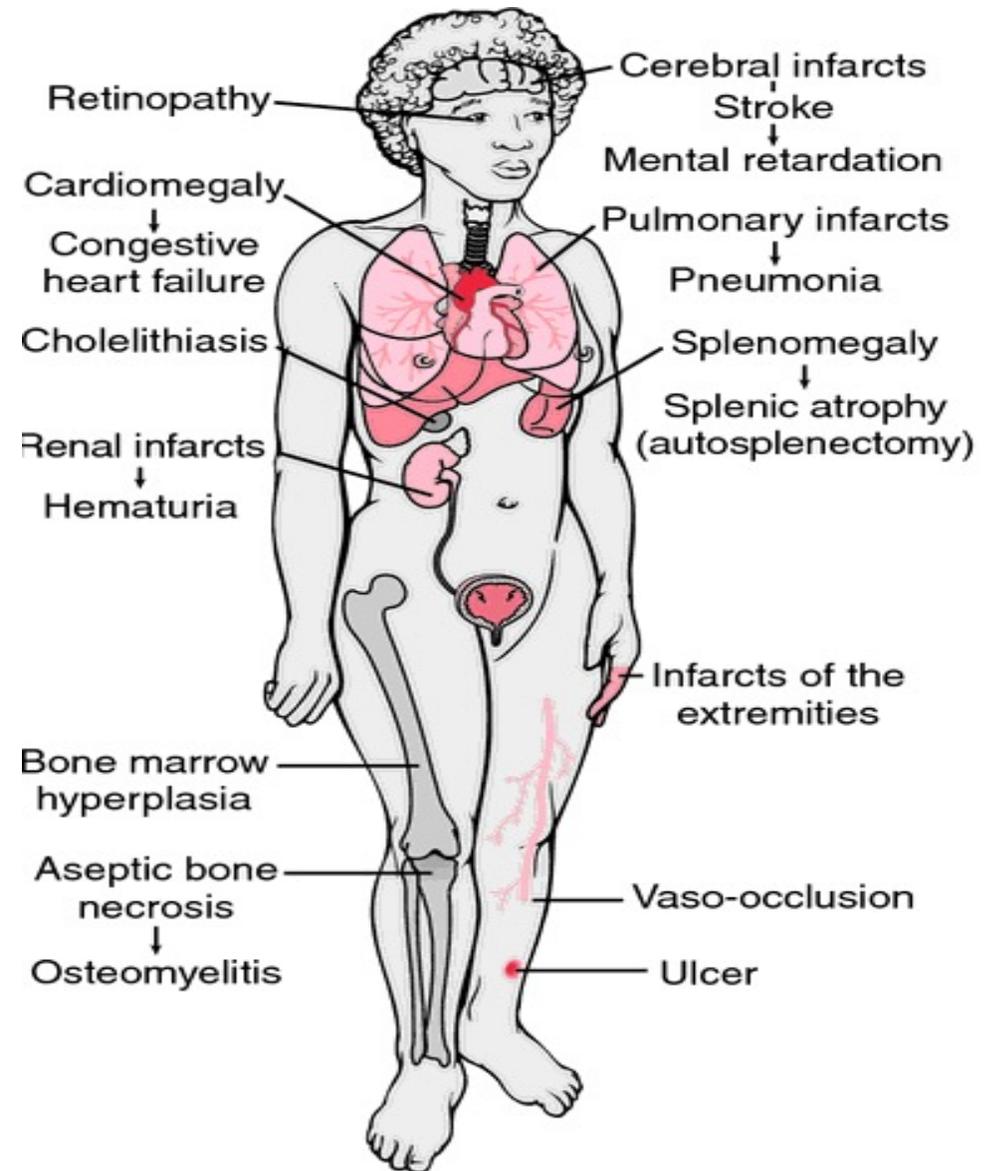


[Bender MA](#), [Hobbs W](#). Sickle Cell Disease. GeneReviews™ 1993-2013. 2003 Sep 15 [updated 2012 May 17].

Disease Complications (2)

Chronic Complications:

- Anemia
- Icterus
- Silent stroke
- Splenomegaly; asplenia
- Cardiomegaly
- Hypostenuria
- Cholelithiasis
- Restrictive/Obstructive pulmonary disease
- Pulmonary Hypertension
- Avascular Necrosis of bones
- Proliferative Retinopathy
- Leg Ulcers



[Stuart MJ](#), [Nagel RL](#). Sickle-cell disease. Lancet. 2004 Oct 9-15;364(9442):1343-60.

Trasfusione

Type of transfusion

Therapeutic/intermittent

Method

Simple and/or exchange

Indications

Acute symptomatic anemia
Aplastic crisis
Acute splenic sequestration
Acute stroke
Acute MOF
Severe infection
Before surgery requiring general anesthesia
or eye surgery

Prophylactic/Chronic

Simple and/or exchange

Prevention of recurrent stroke in children
Prevention of first stroke in children
Complicated Pregnancy
Chronic renal failure

Controversial indications

Simple and/or exchange

Frequent pain crisis
Recurrent ACS
Acute pain crisis
Prevention of PH
Priapism
Normal Pregnancy
Leg Ulcers

[Josephson CD](#), [Su LL](#), [Hillyer KL](#), [Hillyer CD](#). Transfus Med Rev. 2007 Apr;21(2):118-33

HU or HSCT

Table 1. Indications for HSCT or hydroxyurea

Indications to start hydroxyurea	Historical indications for HSCT (patients ≤ 16 y)	NIH indications for HSCT (patients ≥ 16 y)
Three or more VOC requiring hospitalizations	Stroke or CNS event lasting longer than 24 hours	Irreversible end-organ damage
Two or more acute chest syndromes	Abnormal brain MRI	Stroke or clinically significant CNS event
Two or more joints with osteonecrosis	Elevated TCD	Elevated TRV ≥ 2.6 m/s
Symptomatic anemia	ACS with recurrent hospitalizations	Sickle-related renal insufficiency (Cr ≥ 1.5 times the upper limit of normal or biopsy proven)
	Two or more VOC requiring hospitalizations for several years	Sickle hepatopathy (including iron overload)
	Osteonecrosis of multiple joints	Reversible sickle complication not ameliorated by hydroxyurea
	Red cell alloimmunization	Two or more VOC requiring hospitalizations for several years
	Sickle cell lung disease	Any ACS while on hydroxyurea

ACS indicates acute chest syndrome; NIH, National Institutes of Health; MRI, magnetic resonance imaging; TCD, transcranial Doppler; TRV, tricuspid regurgitant velocity; and VOC, vaso-occlusive crises.

[Hsieh MM](#), et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: the time is now. *Blood*. 2011 Aug 4;118(5):1197-207.

Idrossurea

Meccanismi d'azione:

1. Incremento dei livelli di HbF
2. Riduzione delle interazioni globuli rossi-endotelio
3. Miglioramento della reologia cellulare
4. Mielosoppressione
5. Rilascio di Ossido Nitrico-vasodilatazione

[Idocwu Akinsheye](#) Fetal hemoglobin in sickle cell anemia Blood. Jul 7, 2011; 118(1): 19–27

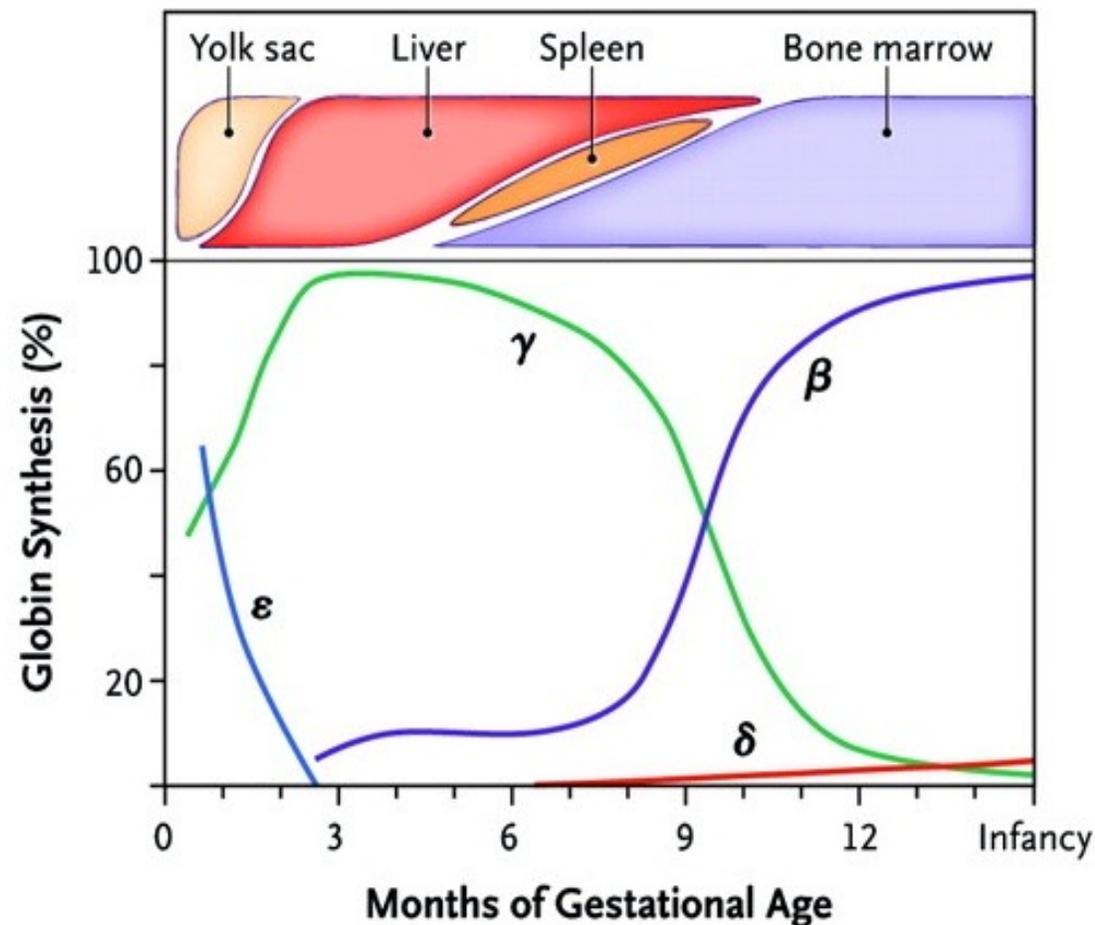
Meccanismi di azione

1. Incremento della produzione di HbF

L'HbF e' l' Hb piu' rappresentata nel feto e nei bambini appena nati.

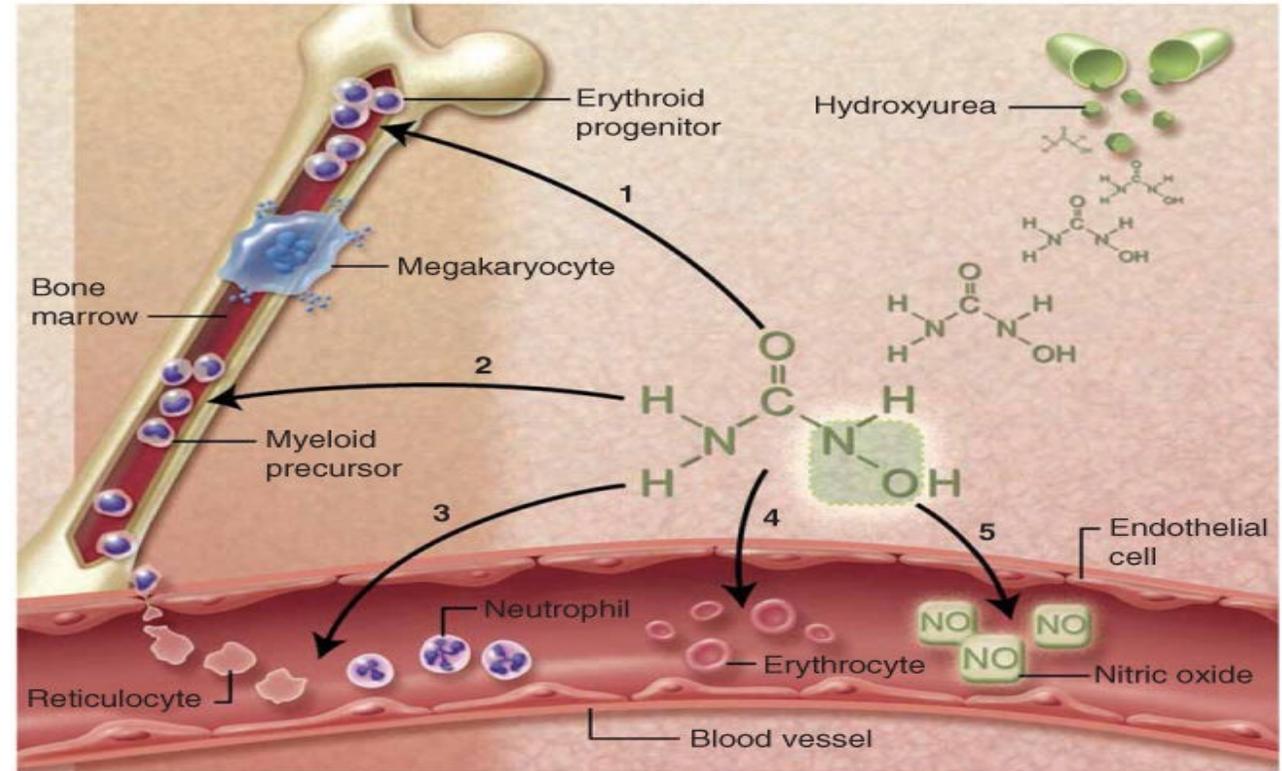
I livelli di HbF negli adulti si riducono a <1%, tra il 18° e il 24° mese di vita l'HbF viene totalmente sostituita dall'HbA.

L'HbF ha una maggiore affinita' per l'ossigeno rispetto all'HbA.



HbF

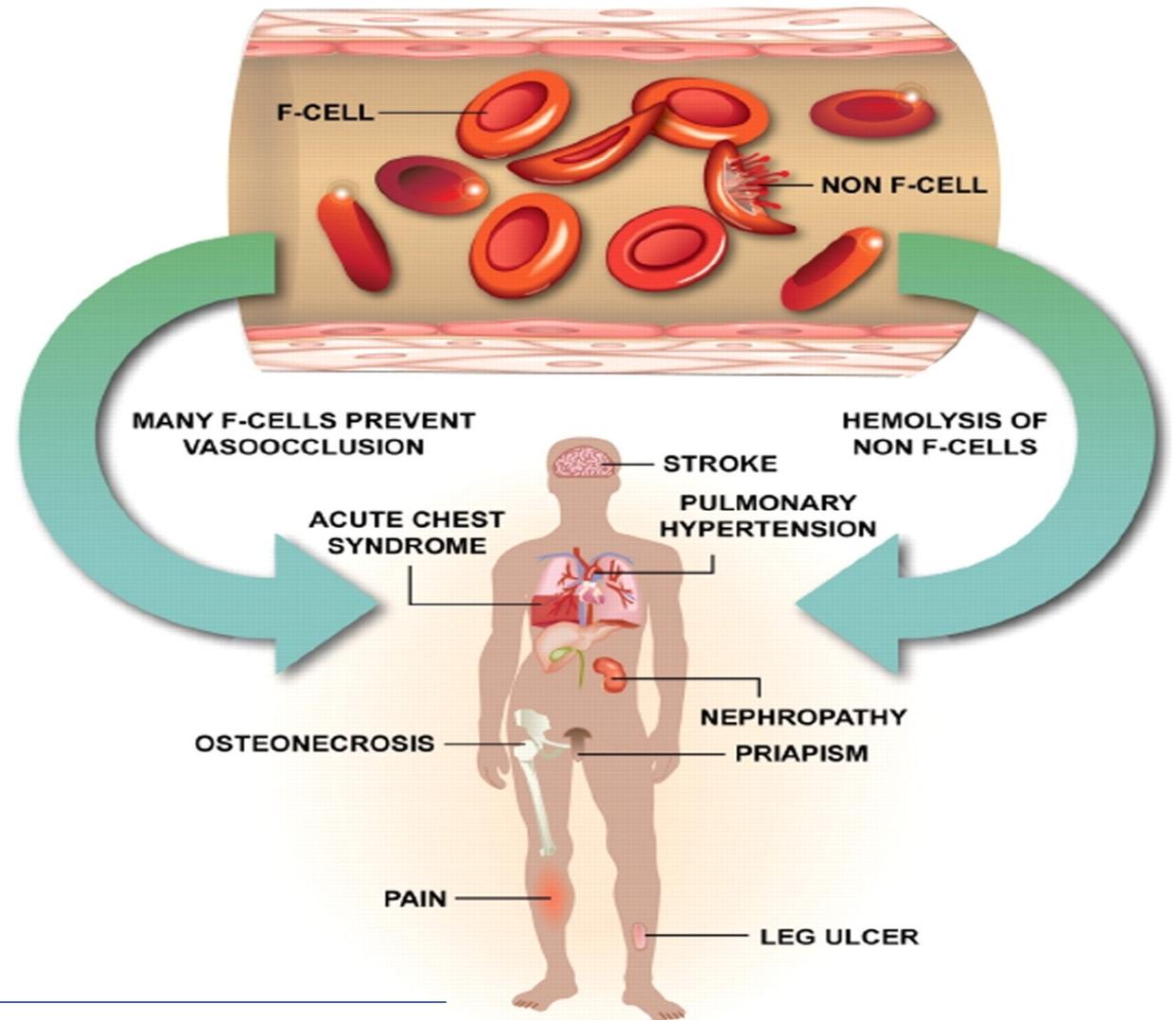
- L'HbF riduce la concentrazione di HbS e, cosa piu' importante, sia l' HbF che il suo mixed hybrid tetramer ($\alpha_2\beta S\gamma$), non possono entrare nella deoxy sickle hemoglobin polymer phase.
- L'effetto antipolimerizzante dell' HbF risiede primariamente nei residui (entrambi γ -globin genes) glicina $\gamma 87$ e acido aspartico $\gamma 80$.



[Idowu Akinsheye](#) Fetal hemoglobin in sickle cell anemia Blood. Jul 7, 2011; 118(1): 19–27.

Hb F and SCD manifestations

- Elevati livelli di HbF sono stati associati a riduzione degli acute painful episodes, leg ulcers, osteonecrosis, acute chest syndromes e ad una malattia meno severa.
- Non vi e' una chiara associazione tra HbF e priapismo, urine albumin excretion, stroke, silent cerebral infarction e sickle vasculopathy.



[Idowu Akinsheye](#) Fetal hemoglobin in sickle cell anemia *Blood*. Jul 7, 2011; 118(1): 19–27.

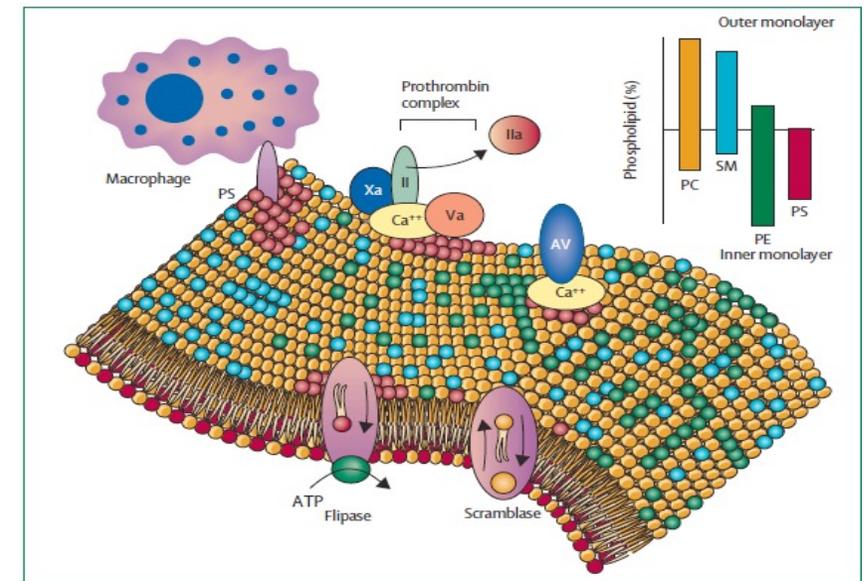
Meccanismi di azione (2)

2. Interazioni RBC e endotelio:

Riduce l'adesione cellulare e l'espressione delle molecole di adesione endoteliale

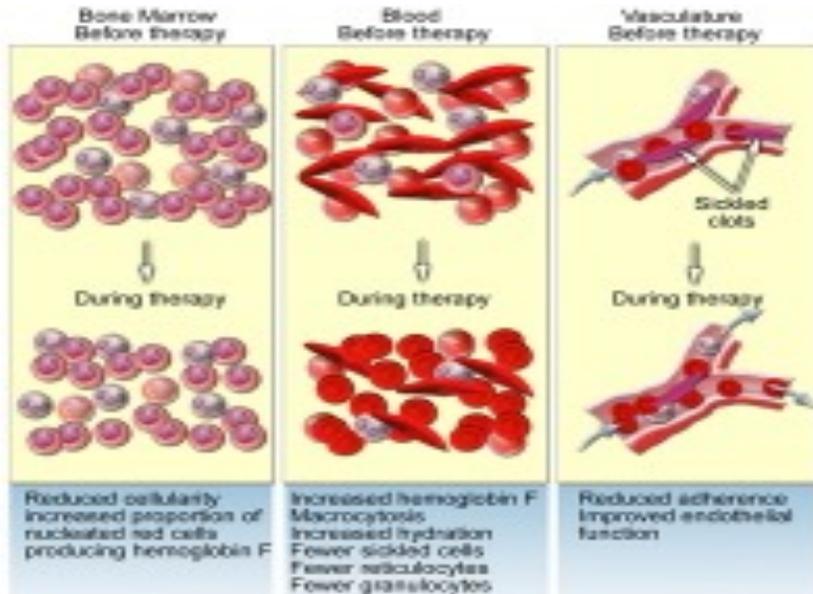
3. Effetti sulle proprietà reologiche

- Incrementa l'idratazione delle RBC
- Incrementa la deformabilità cellulare
- Riduce la densità cellulare

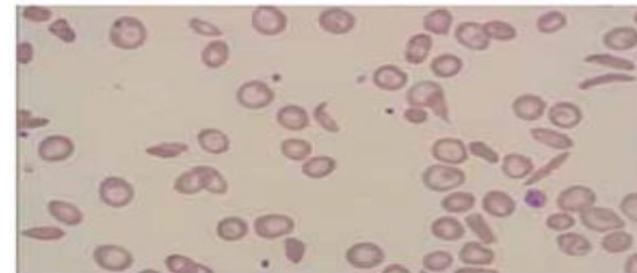


4. Mielosuppressione

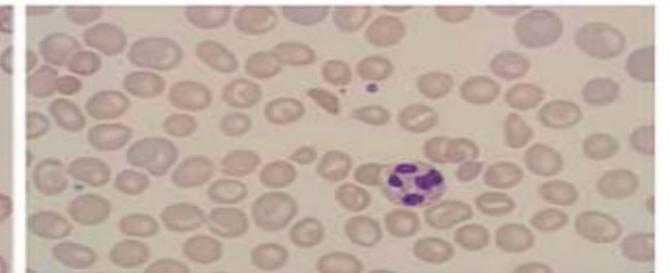
- Riduce la conta dei neutrofili
- Riduce i mediatori pro-infiammatori



A. Before hydroxyurea



B. After hydroxyurea



Multicenter Study Of Hydroxyurea

- Gennaio 1992- Giugno 1994
- Double blind, randomized control study su 299 pazienti con severa SCD
- Dose di HU: 15mg/kg/die con progressiva dose escalation

Table 1. Characteristics of the Patients at Base Line, According to Treatment Group.

CHARACTERISTIC	HYDROXYUREA (N = 152)	PLACEBO (N = 147)
No. of crises in the year before study entry (% of patients)		
3-5	44	44
6-9	26	21
≥10	30	35
Complications of sickle cell anemia (% of patients)		
Chest syndrome	66	65
Ankle ulcer	31	33
Aseptic necrosis of bone	20	22
Hemoglobin (g/dl)	8.4	8.5
Mean corpuscular volume (μm^3)	94	93
White cells ($10^{-3}/\text{mm}^3$)	12.6	12.3
Platelets ($10^{-3}/\text{mm}^3$)	468	457
Reticulocytes ($10^{-3}/\text{mm}^3$)	327	325
Fetal hemoglobin (%)	5.0	5.2
F cells (%)	33	33
Dense cells (%)	14.3	14.0

SAMUEL CHARACHE et al EFFECT OF HYDROXYUREA ON THE FREQUENCY OF PAINFUL CRISES IN SICKLE CELL ANEMIA NELS1995 May 18;332(20):1317-22.

Multicenter Study Of Hydroxyurea (2)

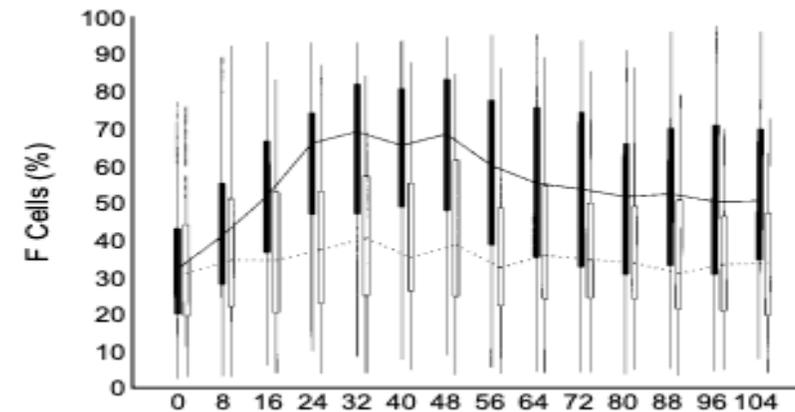
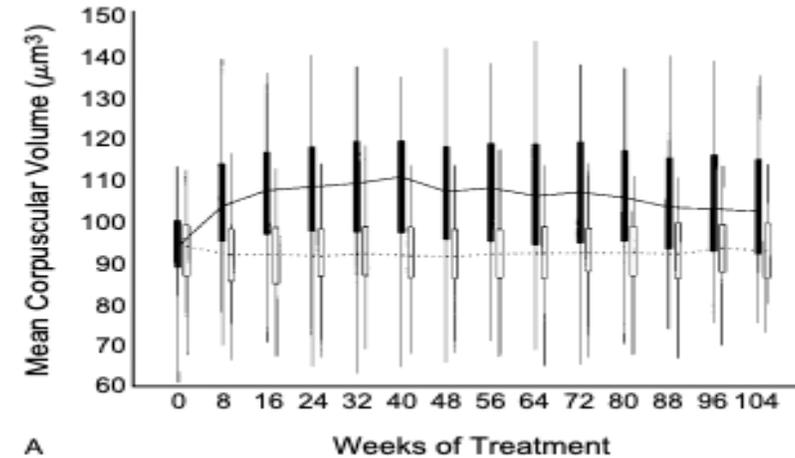
L'idrossiurea ha fornito una riduzione clinicamente rilevante delle complicanze acute. Rispetto al placebo, nei pazienti trattati si è osservata una diminuzione del tasso annuale di crisi dolorose (differenza media -2,80 crisi/anno, $p=0,005$) e una riduzione delle ospedalizzazioni (differenza media -1,50/anno, $p=0,007$). È stato inoltre documentato un allungamento del tempo alla prima crisi, insieme a riduzioni dell'ACS e del ricorso a trasfusioni. Questi risultati, coerenti e clinicamente significativi, hanno costituito la base dell'uso di HU come terapia modificante la malattia negli adulti con SCD

Evento	HU (N=152)	Placebo (N=147)
Crisi dolorose/anno	2,5	5,3
Crisi con ricovero/anno	1,0	2,5
ACS	25 casi	51 casi
Trasfusioni	48 pazienti	79 pazienti
Tempo alla 1 ^a crisi	Prolungato	Più breve

Charache S, Terrin ML, Moore RD, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. N Engl J Med. 1995;332(20):1317-1322.

Multicenter Study Of Hydroxyurea (3)

L'idrossiurea ha determinato un aumento significativo della quota di HbF, con valori medi >15%. L'MCV è aumentato, riflettendo macrocitosi e risposta eritroide. Si è osservata anche una riduzione della conta leucocitaria e reticolocitaria, coerente con l'effetto mielosoppressivo controllato. Questi cambiamenti laboratoristici si correlano con la riduzione delle complicanze cliniche.



Multicenter Study Of Hydroxyurea (4)

Chiuso anticipatamente

- Riduzione del numero di crisi annuali
- Incremento del tempo medio di insorgenza di una crisi
- Riduzione dell'incidenza di ACS
- Riduzione del fabbisogno trasfusionale

SAMUEL CHARACHE et al EFFECT OF HYDROXYUREA ON THE FREQUENCY OF PAINFUL CRISES IN SICKLE CELL ANEMIA NELM1995 May 18;332(20):1317-22.

Cumulative Mortality in Patients With Sickle Cell Anemia in the MSH and in 17.5 years Follow-up

TABLE II. Cumulative Event Rates During the MSH Trial and Follow-Up by Cumulative Hydroxyurea Exposure

Event	Years on HU in MSH Trial, follow-up, and Extension I							
	TOTAL	HU	PL	Never	yr < 5	5 ≤ yr < 10	10 ≤ yr < 15	yr ≥ 15
Total years from MSH enrollment to death or last live follow-up	299 2,909	152 1,536	147 1,373	44 321	140 1,152	55 593	40 506	20 337
Death	129	60	69	16	78	26	9	0
<i>n/N (%)</i>	43.1	39.5	46.9	36.4	55.7	47.3	22.5	0.0
<i>n/100 person-years</i>	4.4	3.9	5.0	5.0	6.8	4.4	1.8	0.0
Stroke	18	11	7	0	12	3	0	3
<i>n/N (%)</i>	6.0	7.2	4.8	0.0	8.6	5.5	0.0	15.0
<i>n/100 person-years</i>	0.6	0.7	0.5	0.0	1.0	0.5	0.0	0.9
Renal disease	52	29	23	9	27	10	5	1
<i>n/N (%)</i>	17.4	19.1	15.6	20.5	19.3	18.2	12.5	5.0
<i>n/100 person-years</i>	1.8	1.9	1.7	2.8	2.3	1.7	1.0	0.3
Hepatic disease	18	7	11	5	9	3	1	0
<i>n/N (%)</i>	6.0	4.6	7.5	11.4	6.4	5.5	2.5	0.0
<i>n/100 person-years</i>	0.6	0.5	0.8	1.6	0.8	0.5	0.2	0.0
Malignancy	3	2	1	0	1	2	0	0
<i>n/N (%)</i>	1.0	1.3	0.7	0.0	0.7	3.6	0.0	0.0
<i>n/100 person-years</i>	0.1	0.1	0.1	0.0	0.1	0.3	0.0	0.0
Sepsis/Infection	55	28	27	3	27	15	10	0
<i>n/N (%)</i>	18.4	18.4	18.4	6.8	19.3	27.3	25.0	0.0
<i>n/100 person-years</i>	1.9	1.8	2.0	0.9	2.3	2.5	2.0	0.0

Il follow-up dei partecipanti a MSH ha mostrato che l'uso continuativo di HU è associato a riduzione della mortalità globale e a un miglioramento della sopravvivenza libera da eventi. I trattati hanno mostrato meno complicanze croniche e una sopravvivenza più lunga rispetto a chi non era mai stato trattato o aveva interrotto precocemente. Questi dati consolidano HU come standard di cura.

Steinberg, M. H. et al. JAMA 2003;289:1645-1651.

BABY-HUG—Only placebo-controlled, randomized trial of HU in children in US studio

Lo studio BABY HUG (Hydroxyurea in Very Young Children With Sickle Cell Anemia) è stato un trial multicentrico, randomizzato, doppio cieco e controllato con placebo, pubblicato su Lancet nel 2011. Sono stati arruolati 193 bambini di età compresa tra 9 e 18 mesi con SCD (HbSS o HbS β^0 talassemia). L'obiettivo era valutare se la somministrazione precoce di idrossiurea potesse prevenire il danno d'organo (milza e reni) e ridurre le complicanze cliniche. La dose iniziale era 20 mg/kg/die, con follow-up di 2 anni.

Baseline Variable	Hydroxyurea (N=96)	Placebo (N=97)
Age -- mo. (mean \pm standard deviation)	13.6 \pm 2.7	13.5 \pm 2.8
Male sex -- no. (%)	44 (46)	40 (41)
Sickle Cell Disease type -- no. (%)		
Hb SS	94 (98)	93 (96)
Hb S β^0 thalassaemia	2 (2)	4 (4)
Hospitalisations before study enrollment -- no. (%)	65 (68)	70 (73)
Dactylitis before study enrollment -- no. (%)	31 (33)	39 (41)
Pain events before study enrollment -- no. (%)	25 (27)	26 (27)
Acute chest syndrome before study enrollment -- no. (%)	3 (3)	5 (5)
Splenic sequestration before study enrollment -- no. (%)	5 (5)	10 (11)
Transfusion before study enrollment -- no. (%)	10 (11)	17 (18)
<i>Primary endpoint measurements:</i>		
Spleen Scan Uptake -- no. (%)		
Normal	8 (8)	13 (13)
Present but decreased	73 (76)	72 (74)
Absent	15 (16)	12 (12)
DTPA GFR -- mL/min/1.73m ² (mean \pm S.D)	126 \pm 39	124 \pm 30
<i>Haematologic measurements (mean\pmS.D.):</i>		
Haemoglobin -- g/dL	9.0 \pm 1.3	9.2 \pm 1.3
HbF -- %	25.9 \pm 8.5	26.0 \pm 8.5
WBC -- x10 ³ /mm ³	14.3 \pm 5.3	14.3 \pm 5.9
Platelet Count -- x10 ³ /mm ³	365.5 \pm 125.2	375.0 \pm 126.7
<i>Central Nervous System measurements (mean\pmS.D.):</i>		
TCD Tamm Velocity -- cm/sec	124 \pm 22	120 \pm 22

Wang WC, Ware RE, Miller ST, et al. Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). Lancet. 2011;377(9778):1663-1672.

BABY-HUG (2)

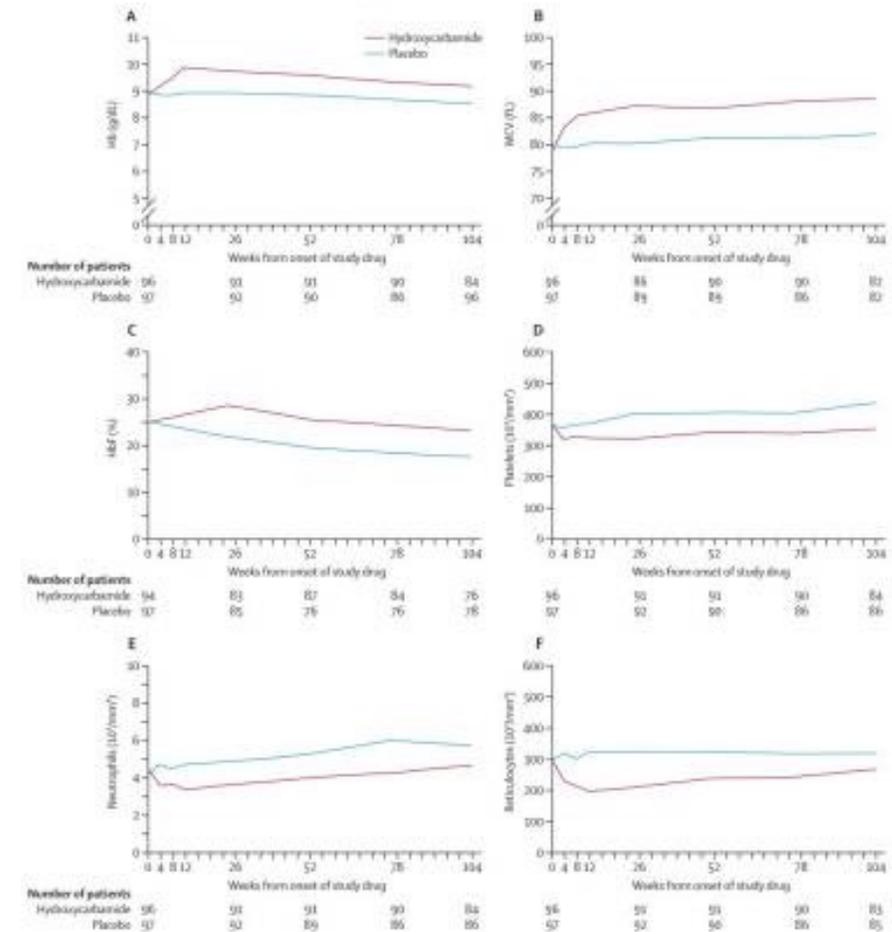
L'idrossiurea ha dimostrato un beneficio clinico sostanziale nei bambini trattati. È stata osservata una riduzione del tasso di eventi dolorosi vaso-occlusivi (VOC), una riduzione di 5,2 volte della dactilite e una diminuzione delle ospedalizzazioni. Anche l'uso di trasfusioni è risultato minore rispetto al placebo. Gli effetti sono stati raggiunti con una buona tollerabilità e senza tossicità severe irreversibili.

EVENT	HU N=96	PLACEBO N=97
PAIN	177	375
DACTYLITIS	24	123
ACS	8	27
HOSPITALIZATION	232	324
TRANSFUSION	35	63
TCD	+20cm/sec	+32cm/sec

Wang WC, Ware RE, Miller ST, et al. Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). *Lancet*. 2011;377(9778):1663-1672. doi:10.1016/S0140-6736(11)60355-3.

BABY-HUG (3)

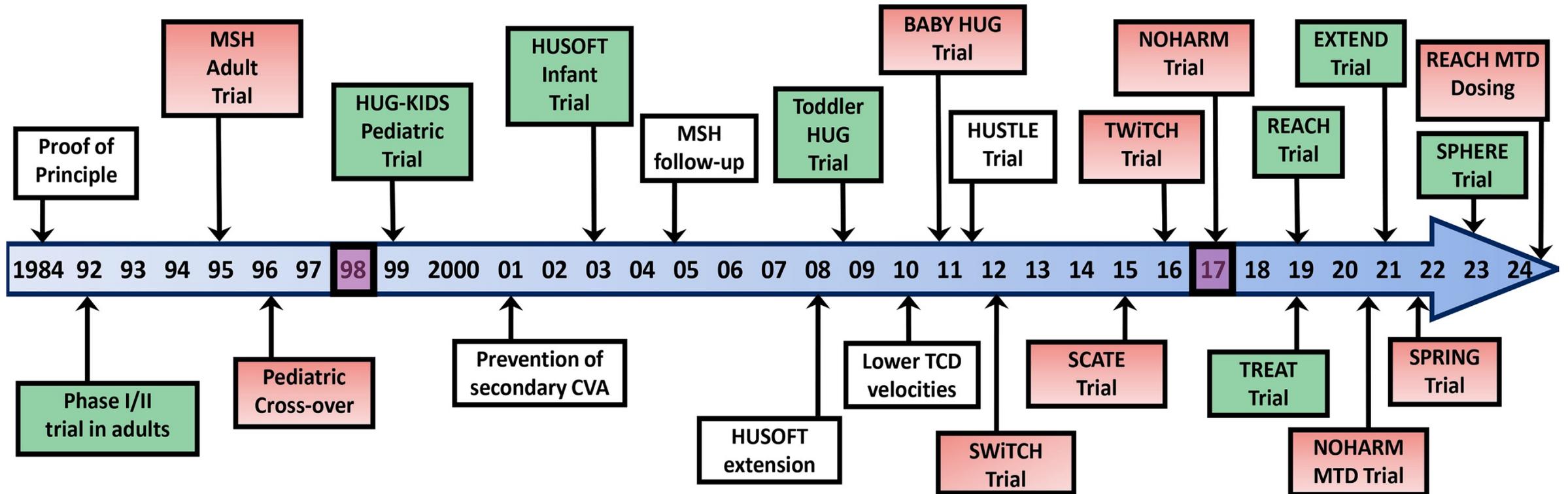
Uno degli obiettivi principali era valutare l'efficacia dell'idrossiurea nel preservare la funzione splenica e renale. I risultati hanno mostrato una tendenza alla protezione d'organo con HU, anche se non sempre statisticamente significativa. La terapia è risultata ben tollerata: le tossicità ematologiche osservate erano principalmente neutropenia e trombocitopenia lievi, reversibili con sospensione temporanea del farmaco. Complessivamente, i dati hanno dimostrato la sicurezza dell'uso precoce di HU nei bambini.



	Hydroxyurea			Placebo			Difference ¹ (95% CI)	Effect Size	p-value [*]		
	no.	N [‡]	%	no.	N [‡]	%					
Decreased Spleen Function at Exit (Compared with Baseline)	19	70	27	28	74	38	-11% (-26, 5)	- 28%	0.21		
	N [^]	Entry	Exit	%Diff	N [^]	Entry	Exit	%Diff	Difference ² (95% CI)	Effect Size	p-value [§]
DTPA GFR -- mL/min/1.73m ² (mean values)	67	123	146	18	66	125	146	17	2 (-16, 20)	0.04	0.84

Wang WC, Ware RE, Miller ST, et al. Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). Lancet. 2011;377(9778):1663-1672.

Hydroxyurea therapy : History



Charles T Quinn¹, Russell E Ware² The modern use of hydroxyurea for children with sickle cell anemia Haematologica . 2025 May 1;110(5):1061-1073. doi: 10.3324/haematol.2023.284633. Epub 2025 Jan 9.

Le raccomandazioni moderne, basate sull'esperienza clinica e sui trial più recenti, suggeriscono di iniziare l'idrossiurea già entro il primo anno di vita nei bambini con SCD. L'obiettivo è prevenire complicanze acute e danni d'organo prima che si manifestino. L'avvio precoce, associato a titolazione alla dose massima tollerata (MTD), ha dimostrato di migliorare gli esiti clinici e laboratoristici.

Study	ClinicalTrial.gov	Year	N	Age in years	Dose mg	Hb g/dL	MCV fL	HbF %	ANC $\times 10^9/L$	ANC Target $\times 10^9/L$	ANC Toxicity $\times 10^9/L$
HUG-KIDS	NA	1999	84	9.8	25.6	9.0	100	16.9	4.8	-	2.0
HUSOFT	NA	2001	28	1.3	20.0 *	8.8	90	20.3	4.2	-	1.5
HUSOFT EXT	NA	2005	21	3.4	30.0	9.1	95	23.7	-	-	1.5-2.0
DUKE	NA	2004	108	10.3	25.9	9.5	107	19.7	3.6	-	1.5-2.0
DUKE TCD	NA	2007	37	6.8	27.9	9.4	104	23.3	-	-	1.5-2.0
TODDLER HUG	NA	2008	14	2.9	28.0	9.5	99	25.9	3.0	-	1.5
BABY HUG	NCT00006400	2011	96	1.1	20.0 *	9.1	92	22.4	4.5	-	1.25
HUSTLE	NCT00305175	2011	115	9.6	25.1	9.7	107	26.9	3.2	2.0-4.0	1.0
SWITCH	NCT00122980	2012	60	13.0	26.2	9.0	103	29.1	3.8	2.0-4.0	1.0
SCATE	NCT01531387	2015	11	5.4	25.0	8.4	96	18.8	2.7	2.0-4.0	1.0
TWITCH	NCT01425307	2016	60	9.7	27.4	9.1	107	24.4	3.6	2.0-4.0	1.0
NOHARM	NCT01976416	2017	104	2.2	20.0 *	8.7	88	22.9	5.2	2.0-4.0	1.0
TREAT	NCT02286154	2019	50	0.9	26.7	10.1	92	33.3	3.3	2.0	1.0
REACH	NCT01966731	2020	608	5.5	22.5	8.3	91	23.4	4.2	2.0-4.0	1.0
NDEPTH	NCT02042222	2020	68	4.8	25.0	9.8	-	27.6	2.7	1.0-3.0	1.0
NOHARM-MTD	NCT03128515	2021	93	4.8	29.5	8.7	98	30.5	3.3	2.0-4.0	1.0
EXTEND	NCT02556089	2021	43	7.7	25.4	9.6	108	29.2	2.7	2.0-4.0	1.0
SPRING **	NCT02560935	2022	111	7.0	20.0 *	9.0	91	18.2	4.4	-	1.0
SPRINT **	NCT02675790	2023	50	6.6	20.0 *	8.8	96	15.8	4.1	-	1.0
SPHERE	NCT03948867	2023	45	6.3	28.7	9.3	104	27.7	3.0	2.0-3.0	1.0
SACRED	NCT02769845	2024	57	7.0	25.7	8.9	106	30.8	4.5	2.0-3.0	1.0

*Denotes fixed-dose study design; **only data from the moderate treatment dose (20 mg/kg) arm are included. MCV: mean corpuscular volume; HbF: fetal hemoglobin; ANC: absolute neutrophil count; NA: not applicable.

Quinn CT, Ware RE. The modern use of hydroxyurea for children with sickle cell anemia. *Haematologica*. 2025;110:1061-1072. doi:10.3324/haematol.2023.284633.

Study characteristics	
Methods	Prospective, randomised, placebo-controlled, double-blind phase III trial (NOHARM trial)
Participants	<p>Study participants were recruited from the Mulago Hospital Sickle Cell Clinic (MHSCC) in Kampala, Uganda</p> <p>Children aged 1 to 4 years with documented HbSS living in an area of meso-endemic malaria transmission</p> <p>Exclusion criteria included severe malnutrition, known chronic medical conditions, current hydroxyurea treatment or blood transfusion in the previous 30 days</p> <p>208 participants randomised; 104 randomised to either hydroxyurea or placebo; 1 randomised participant in the placebo group later found to be ineligible so excluded from the study</p> <p>Mean (SD) age: hydroxyurea group: 2.2 (0.9) years, placebo group: 2.3 (0.9) years</p> <p>Females: hydroxyurea group: 49 (47%), placebo group: 46 (45%)</p>
Interventions	Hydroxyurea 20 ± 2.5 mg/kg/day compared to placebo
Outcomes	<p>Primary outcome: malaria incidence, defined as episodes of clinical malaria occurring over the 1-year randomised study treatment period</p> <p>Secondary outcomes: a composite of 1 or more SCA-related adverse events (pain, dactylitis, acute chest syndrome, splenic sequestration or transfusion); clinical adverse events and dose-limiting toxicities; laboratory characteristics (e.g. HbF)</p>

SCATE 2015

Study characteristics	
Methods	Phase III, randomised, partially masked (outcome assessors), multicentre study conducted in 3 centres in the USA, Jamaica and Brazil between May 2012 and August 2013
Participants	<p>Children with SCA and conditional TCD ultrasound velocities (170 cm to 199 cm per second).</p> <p>Exclusion criteria were prior abnormal TCD velocities or clinical stroke, red blood cell transfusion within 2 months of enrolment, concurrent use of another anti-sickling medication or contraindication to hydroxyurea therapy (allergy, pregnancy, renal insufficiency)</p> <p>22 participants randomised, 11 to each treatment group</p> <p>Mean age (SD): hydroxyurea group: 6.2 (2.4) years, observation group: 6.6 (1.5) years</p> <p>64% females, 7 per group. 21 participants with HbSS and 1 with HbSβ⁰-thalassaemia</p>
Interventions	Hydroxyurea (starting at 20 mg/kg/day escalated to a maximum of 35 mg/kg/day) compared to standard treatment (observation)
Outcomes	<p>Primary outcome: conversion to abnormal maximum abnormal TAMV</p> <p>Secondary outcomes: changes in serial TCD velocities</p> <p>Incidence of acute events including stroke</p> <p>Health-related quality of life (planned but not recorded, see 'Selective reporting' below)</p>

TWITCH 2016

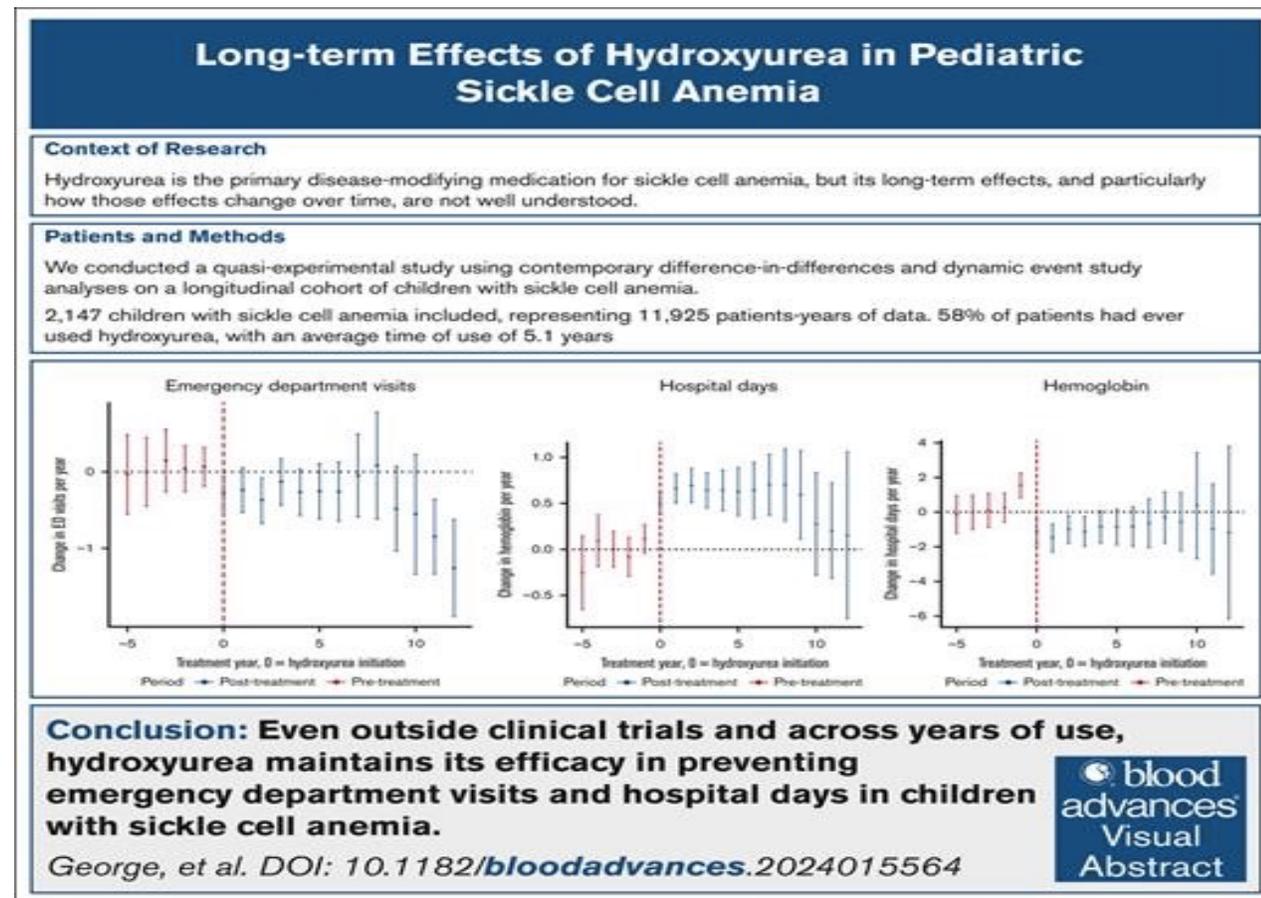
Study characteristics	
Methods	Multicentre, phase III, randomised, open-label (partially masked) non-inferiority study conducted at 26 paediatric hospitals and health centres in the USA and Canada
Participants	<p>Children aged 4 to 16 years with SCA and abnormal TCD ultrasound velocities (> 200 cm per second) if they had received 12 months of chronic transfusions</p> <p>Exclusion criteria were documented clinical stroke, TIA or severe vasculopathy</p> <p>121 participants were randomised; 60 randomised to hydroxyurea treatment and 61 to standard treatment</p> <p>Mean (SD) age at study enrolment in years: hydroxyurea group 9.5 (2.6) years, standard treatment group 9.7 (3.2) years</p> <p>119 out of 121 participants with HbSS genotype, 73 females (60%)</p>
Interventions	Hydroxyurea starting at 20 mg/kg/day escalated to MTD and phlebotomy compared to standard treatment (transfusions and chelation) for 24 months

SWITCH 2012

Study characteristics	
Methods	Phase III, multicentre, single-masked (outcome assessors), non-inferiority study conducted across 26 paediatric sites in the USA
Participants	<p>Participants with previous clinical stroke, aged 7 to 17 years, PRBC transfusions for at least 18 months and transfusional iron overload</p> <p>No specific exclusion criteria stated</p> <p>133 participants were randomised; 67 randomised to hydroxyurea treatment and 66 to standard treatment</p> <p>Mean (SD) age at study enrolment in years: hydroxyurea group 13.0 (4.0) years, standard treatment group 13.3 (3.8) years</p> <p>132 out of 133 participants with HbSS genotype, 61 females (46%)</p>
Interventions	Hydroxyurea starting at 20 mg/kg/day escalated to MTD and phlebotomy compared to standard treatment (transfusions and chelation) for 30 months
Outcomes	<p>The primary outcome of the trial was a composite outcome. This involved occurrence of a secondary stroke and quantitative liver iron level change from baseline.</p> <p>Secondary outcomes included quality of life, non-stroke neurological events, other SCD-related events, growth and development, functional evaluations, neurocognitive evaluations, transfusion-related complications, chelation-related complications, hydroxyurea-related complications, phlebotomy-related complications, liver biopsy-related complications and adverse and serious adverse events</p>

Effetti a lungo termine della terapia con HU sui pazienti pediatrici

Uno studio quasi-sperimentale pubblicato su Blood Advances nel 2025 ha analizzato 2147 bambini con SCD seguiti tra il 2010 e il 2021. L'uso di idrossiurea si è associato a una riduzione di 0,36 accessi annuali al pronto soccorso e 0,84 giorni di ricovero per anno, oltre a un incremento medio di 0,56 g/dL di emoglobina totale. Questi benefici si sono mantenuti nel tempo e confermano l'efficacia reale della terapia in età pediatrica.



George P, Kalmus G, Lane PA, Lam W, Lipscomb J, Howard D. Evaluating the long-term benefits of hydroxyurea in pediatric sickle cell anemia. Blood Advances. 2025;9(14):3585-3598. doi:10.1182/bloodadvances.2024015564.

Effetti a lungo termine della terapia con HU sui pazienti pediatrici (2)

L'analisi stratificata ha evidenziato che i benefici clinici erano più marcati nei bambini con buona aderenza al trattamento, che mostravano aumenti più consistenti dell'emoglobina e riduzioni più evidenti degli accessi ospedalieri.

Variabile	n	Hydroxyurea (n=6308)	No Hydroxyurea (n=5554)	p value
Age (years, mean ± SD)	11,925	9.9 (4.5)	6.5 (5.2)	<0.001
Sex - Female	11,924	3089 (49%)	3013 (54%)	<0.001
Sex - Male		3219 (51%)	2540 (46%)	
MCV (fL)	9744	95.1 (12.2)	83.2 (8.9)	<0.001
Hemoglobin (g/dL)	9738	9.1 (1.2)	9.0 (1.3)	<0.001
ANC (10 ³ /μL)	9655	4.5 (1.9)	4.8 (2.4)	<0.001
ED visits per year	11,925	1.1 (1.9)	1.1 (1.7)	0.2
Hospital days per year	11,925	3.8 (5.7)	2.8 (4.4)	<0.001
Adherence hydroxyurea	4790	2516 (53%)	NA	NA

George P, Kalmus G, Lane PA, Lam W, Lipscomb J, Howard D. Evaluating the long-term benefits of hydroxyurea in pediatric sickle cell anemia. Blood Advances. 2025;9(14):3585-3598. doi:10.1182/bloodadvances.2024015564.

Cochrane Revision

La revisione Cochrane 2022 ha incluso 9 studi randomizzati o quasi-randomizzati con un totale di 1104 pazienti affetti da anemia falciforme (HbSS o HbSβ⁰). La durata degli studi variava da 6 a 30 mesi. L'obiettivo era valutare l'efficacia e la sicurezza dell'idrossiurea rispetto al placebo o all'osservazione standard, con particolare attenzione alla riduzione degli eventi clinici acuti, agli effetti laboratoristici e agli esiti di sicurezza a medio termine.

Rispetto al placebo, l'idrossiurea ha ridotto la frequenza di dolore acuto e di crisi vaso-occlusive. È stato inoltre riportato un minore ricorso a trasfusioni e un decremento degli episodi di acute chest syndrome. Non sono emerse differenze significative nella mortalità durante gli studi, ma la qualità delle evidenze per la sopravvivenza è stata giudicata bassa per la durata limitata del follow-up.

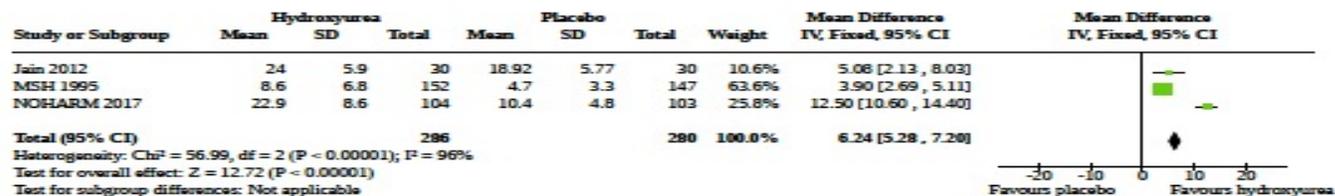
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	Hydroxyurea				
Pain alteration^a Follow-up: 6 to 24 months	All studies showed a significant advantage to hydroxyurea compared to placebo (different measures of pain alteration presented) ^a		NA	784 (5 studies) ^b	⊕⊕⊕⊕ moderate^e	
Life-threatening illness Follow-up: 6 to 24 months	Significantly fewer occurrences of ACS (3 studies) and transfusions (4 studies) on hydroxyurea compared to placebo. No significant differences in terms of stroke, hepatic or splenic sequestration (2 studies). In 1 study, 6 serious adverse events of bacteraemia/sepsis were reported in each of the hydroxyurea and placebo groups and 1 serious adverse event of anaemia was reported in the placebo group.		NA	759 (4 studies)	⊕⊕⊕⊕ moderate^e	
Death during the study (all deaths) Follow-up: 6 to 24 months	16 per 1000	10 per 1000 (3 to 36 per 1000)	RR 0.65 (0.19 to 2.27)	784 (5 studies) ^b	⊕⊕⊕⊕ moderate^e	There was also no significant difference between groups in terms of deaths related to SCD.
Measures of HbF (%) Follow-up: 6 to 24 months	There was a significant increase in HbF(%) in the hydroxyurea group compared to the placebo group in all studies (different measures presented). ³		NA	784 (5 studies) ^b	⊕⊕⊕⊕ low^{e,f}	
Measures of ANC Follow-up: 6 to 24 months	There was a significant decrease in ANC in the hydroxyurea group compared to the placebo group in all studies (different measures presented). ^c		NA	724 (4 studies) ^b	⊕⊕⊕⊕ moderate^e	
Quality of life: 'Health Status Survey', the 'Profile of Mood States' and the 'Ladder of Life' Follow-up: 24 months	No significant difference in terms of any domain of any scale except for pain recall at 18 months (MD 0.70, 95% CI 0.11 to 1.29, P = 0.02). ^d		NA	Up to 277 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ low^{e,g}	
Adverse events or toxicity: differences in rates of specific adverse events Follow-up: 6 to 24 months	Significantly fewer events of hospitalisation, dactylitis, sepsis or bacteraemia, anaemia and gastroenteritis, and significantly more events of thrombocytopenia and ANC raised to between 500 to 1250 in the hydroxyurea compared to the placebo group. No significant differences between groups in terms of all other events.		NA	784 (5 studies) ^b	⊕⊕⊕⊕ low^{e,h}	One study also reported statistically significantly fewer composite SCA-related events (vaso-occlusive pain crisis, dactylitis, acute chest syndrome, splenic sequestration or blood transfusion) in the hydroxyurea group compared to the placebo group: RR 0.66 (95% CI 0.51 to 0.84).

Rankine-Mullings AE, Nevitt SJ. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev. 2022;9:CD002202. doi:10.1002/14651858.CD002202.pub3.

Cochrane 2022: laboratorio e sicurezza

L'idrossiurea ha determinato un incremento della quota di HbF e un aumento dell'MCV, accompagnati da una riduzione dei leucociti e dei reticolociti, in linea con il meccanismo d'azione previsto. Gli eventi avversi più comuni sono stati neutropenia e trombocitopenia lievi o moderate, reversibili con sospensione o riduzione della dose. Non sono state osservate tossicità gravi permanenti nei trial considerati.

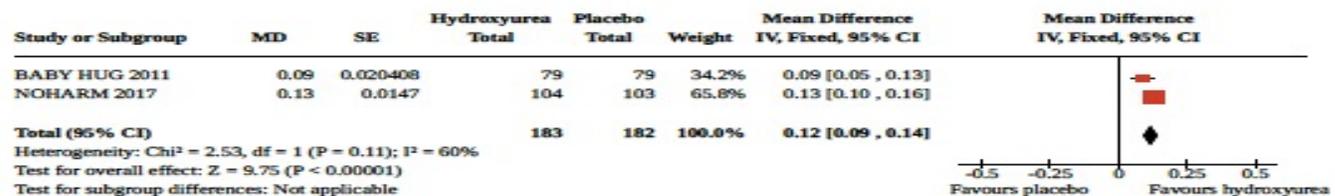
Analysis 1.8. Comparison 1: Hydroxyurea versus placebo for participants with sickle cell disease, Outcome 8: Foetal haemoglobin (HbF%) after treatment



Analysis 1.9. Comparison 1: Hydroxyurea versus placebo for participants with sickle cell disease, Outcome 9: Neutrophil response ($\times 10^9/\text{L}$) after treatment



Analysis 1.10. Comparison 1: Hydroxyurea versus placebo for participants with sickle cell disease, Outcome 10: Change from baseline in haemoglobin (g/L)



Escort-HU: Phase IV observational cohort study

Lo studio ESCORT-HU ha arruolato 1906 pazienti (55% adulti, 55% femmine) in 4 paesi europei

Genotipi: HbSS 84,7%, HbSβ+ 7%.

Dose media: 20,6 mg/kg/die nei bambini, 16,3 mg/kg/die negli adulti

VOC >48h: -40% nei bambini, -50% negli adulti.

ACS: -68% nei bambini, -57% negli adulti.

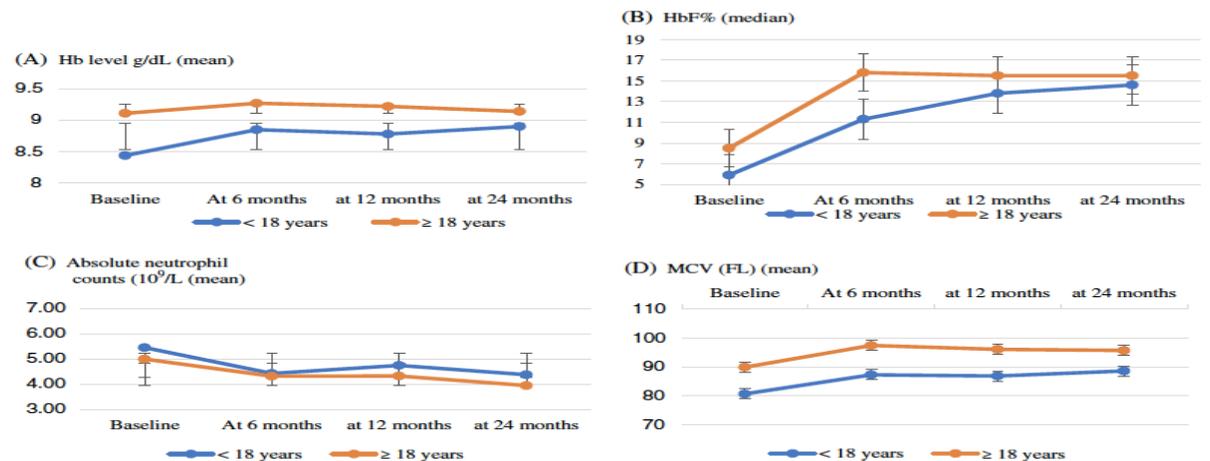
Ospedalizzazioni: -44% nei bambini, -45% negli adulti.

Trasfusioni: -50% dei pazienti.

In parallelo, si è registrato un incremento di Hb, HbF e MCV e una riduzione dei neutrofili.

	Age < 18 years (n = 849)				Age ≥ 18 years (n = 1054)			
	n	During the previous year	One year after the initiation of HU tablets	Change Pre-post (p value)	n	During the previous year	One year after the initiation of HU tablets	Change Pre-post (p value)
No. of VOC, mean (SD)	682	1.6 (2.1)	0.9 (1.6)	-50% (< 0.05)	907	1.8 (2.6)	0.9 (1.9)	-38% (< 0.05)
No. of ACS, mean (SD)	708	0.3 (0.7)	0.1 (0.3)	-67% (< 0.05)	940	0.3 (0.6)	0.1 (0.4)	-67% (< 0.05)
No of hospitalizations, mean (SD)	681	1.7 (1.8)	0.93 (1.5)	-46% (< 0.05)	930	1.3 (1.8)	0.7 (1.3)	-44% (< 0.05)
No of days of hospitalization for SCD, mean (SD)	628	9.7 (12.1)	5.5 (10.1)	-46% (< 0.05)	833	8.1 (13.4)	4.4 (10.8)	-43% (< 0.05)
No. of patients (%) with at least one blood transfusion	810	369 (45.6)	199 (24.6)	-21% (< 0.001)	1024	400 (39.1)	177 (17.3)	-21.8% (< 0.001)

Abbreviations: ACS, acute chest syndrome; HU, hydroxyurea; SCD, sickle cell disease; VOC, vaso-occlusive crises.



De Montelembert Met al (2021) Real-life experience with hydroxyurea in patients with sickle cell disease: Results from the prospective ESCORT-HU cohort study. Am J Hematol 96:1223–1231

Escort-HU: Phase IV observational cohort study(2)

Sicurezza: gli eventi avversi più comuni erano neutropenia e trombocitopenia, generalmente lievi/moderati e reversibili.

125 gravidanze seguite → nessuna malformazione neonatale riportata.

Un solo caso di sindrome mielodisplastica fatale, senza chiara correlazione con HU.

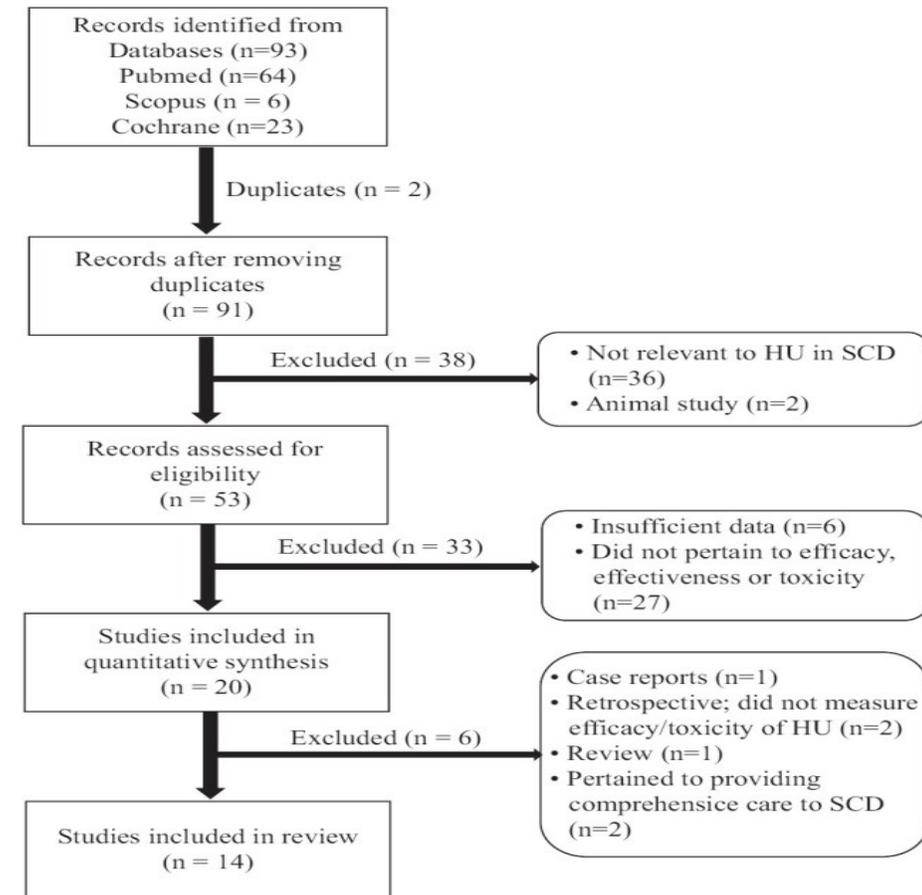
Adverse reaction ^a	Age < 18 years (n = 849, 3078.2 patient-years)			Age ≥ 18 years (n = 1054, 4231.4 patient-years)		
	No. of reactions	No. of patients	Rate per 100 patient-years [95%CI]	No. of reactions	No. of patients	Rate per 100 patient-years [95%CI]
At least one adverse reaction	275	150	8.9 [7.9, 10.1]	712	347	16.8 [15.6, 18.1]
Blood and lymphatic system disorders	196	113	6.4 [5.5, 7.3]	213	130	5.0 [4.4, 5.8]
Neutropenia ^b	103	68	3.3 [2.7, 4.1]	52	44	1.2 [0.9, 1.6]
Thrombocytopenia ^c	61	49	2.0 [1.5, 2.5]	65	51	1.5 [1.2, 2.0]
Anemia	13	13	0.4 [0.2, 0.7]	48	42	1.1 [0.8, 1.5]
Skin and subcutaneous tissue disorders	41	37	1.3 [1.0, 1.8]	290	178	6.9 [6.1, 7.7]
Dry skin	13	13	0.4 [0.2, 0.7]	109	107	2.6 [2.1, 3.1]
Alopecia	3	3	0.1 [0.0, 0.3]	38	36	0.9 [0.6, 1.2]
Leg ulcer	1	1	0.0 [–]	45	32	1.1 [0.8, 1.4]
Nail pigmentation	6	6	0.2 [0.1, 0.4]	22	21	0.5 [0.3, 0.8]
Nail discolouration	1	1	0.0 [–]	20	20	0.5 [0.3, 0.7]
Gastrointestinal disorders	13	13	0.4 [0.2, 0.7]	46	39	1.1 [0.8, 1.5]
Nervous system disorders	12	9	0.4 [0.3, 0.7]	58	43	1.4 [1.0, 1.8]
Headache	7	7	0.2 [0.1, 0.5]	29	27	0.7 [0.5, 1.0]
Dizziness	5	4	0.2 [0.1, 0.4]	22	20	0.5 [0.3, 0.8]
General disorders and administration site conditions	1	1	0.0 [–]	24	23	0.6 [0.4, 0.8]
Weight increase	1	1	0.0 [–]	27	27	0.6 [0.4, 0.9]
Death		1		32		33

De Montelembert M, Voskaridou E, Oevermann L et al (2021) Real-life experience with hydroxyurea in patients with sickle cell disease: Results from the prospective ESCORT-HU cohort study. Am J Hematol 96:1223–1231

Trattamento con HU in paesi a basso reddito

In India la drepanocitosi rappresenta un importante problema di salute pubblica, soprattutto nelle popolazioni tribali delle regioni centrali e occidentali. Ogni anno si stimano circa 40.000 nascite con HbSS. La gestione è complicata da risorse limitate, scarsa disponibilità di trasfusioni sicure e limitato accesso al trapianto. In questo contesto, l'idrossiurea a basso dosaggio si è affermata come terapia efficace e sostenibile.

Una revisione sistematica del 2022 ha incluso 14 studi indiani condotti tra il 2001 e il 2021. La maggior parte degli studi ha valutato schemi a basso dosaggio di HU (10–15 mg/kg/die). I risultati hanno mostrato una riduzione delle crisi vaso-occlusive da 4.92 a 1.098 events/yr after HU therapy, delle ospedalizzazioni e delle trasfusioni, con un incremento medio dell'HbF dal 15,8% al 21,4%. Gli eventi avversi erano principalmente citopenie lievi e reversibili.



Sicurezza

Caratteristica	Dato
Studi inclusi	37 (3 RCT, 34 osservazionali)
Pazienti totali	3278
Patologie	SCD, β -talassemia, altre non maligne
Follow-up minimo	≥ 2 anni (12 studi ≥ 5 anni)

L'HU non è stato associato a un aumento del rischio di cancro nel gruppo trattato con un OCR dello 0,2% (IC al 95%, 0,0-0,3%). Inoltre, 12 studi o studi di estensione con follow-up ≥ 5 anni sull'HU hanno mostrato un risultato stabile dello 0,2%. Questa dimensione dell'effetto ponderata rappresenta un tasso di incidenza del cancro di 2 su 1000, che non è superiore al tasso di incidenza del cancro più recente pubblicato per tutti gli afroamericani o bianchi, negli Stati Uniti nel periodo 2005-2009. Complessivamente, sono stati identificati 7 casi di neoplasie/SMD dopo l'uso a lungo termine (≥ 2 anni) di HU in 3278 pazienti.

La maggior parte degli studi inclusi presentava diverse limitazioni, come la ridotta dimensione del campione, la mancanza di un gruppo di confronto, la sotto-segnalazione di dati e metodi e il fatto che la maggior parte fossero studi osservazionali.

Algiraigri AH, Radwi M. Long-Term Safety of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia and Other Benign Diseases: Systematic Review and Meta-Analysis. Blood. 2014;124(21):560. doi:10.1182/blood.V124.21.560.560.

HU e rischio leucemia

Nel 2007 la prevalenza di leucemia mieloide acuta (AML) nei pazienti con anemia falciforme esposti a idrossiurea (HU) era pari allo 0,2% (IC 95%: 0,02–0,69), un valore non significativamente diverso da quello osservato nei non esposti (0,1% [IC 95%: 0,04–0,19]; P = 0,4).

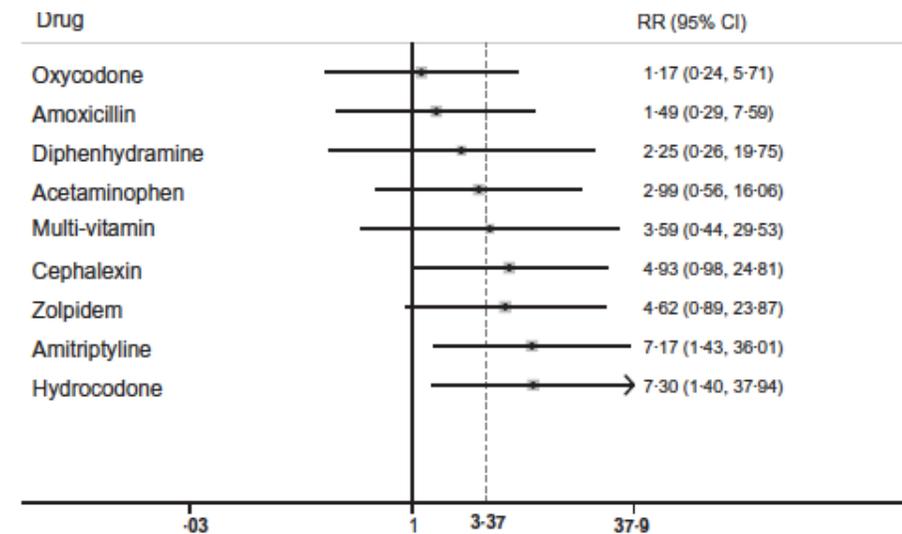
Nei bambini e adolescenti trattati con HU non si sono verificati nuovi casi di AML.

Negli adulti ≥21 anni, l'incidenza di nuovi casi di AML è risultata pari a 10,7 per 10.000 pazienti/anno nei trattati con HU, rispetto a 4,0 per 10.000 pazienti/anno nei non trattati (P = 0,2). Questo dato corrisponde a un rischio relativo stimato di 3,18 (IC 95%: 0,55–18,45), non significativo.

Table II. New* AML incidence rate in SCD patients by age (in 2007) and HC treatment during 4 year period.

Age (years)	No HC treatment		HC treated		Crude incidence rate ratio (95%CI)	Adjusted‡ incidence rate ratio (95%CI)
	New AML cases/all patients	Rate (95%CI)†	New AML cases/all patients	Rate (95%CI)†		
<21	9/5400	4.2 (1.8–9.8)	0/579	0	NA	NA
21+	6/3895	4.0 (1.8–8.8)	2/470	10.7 (2.7–42.7)	2.69 (0.54–13.33) ¹	3.18 (0.55–18.45) ¹

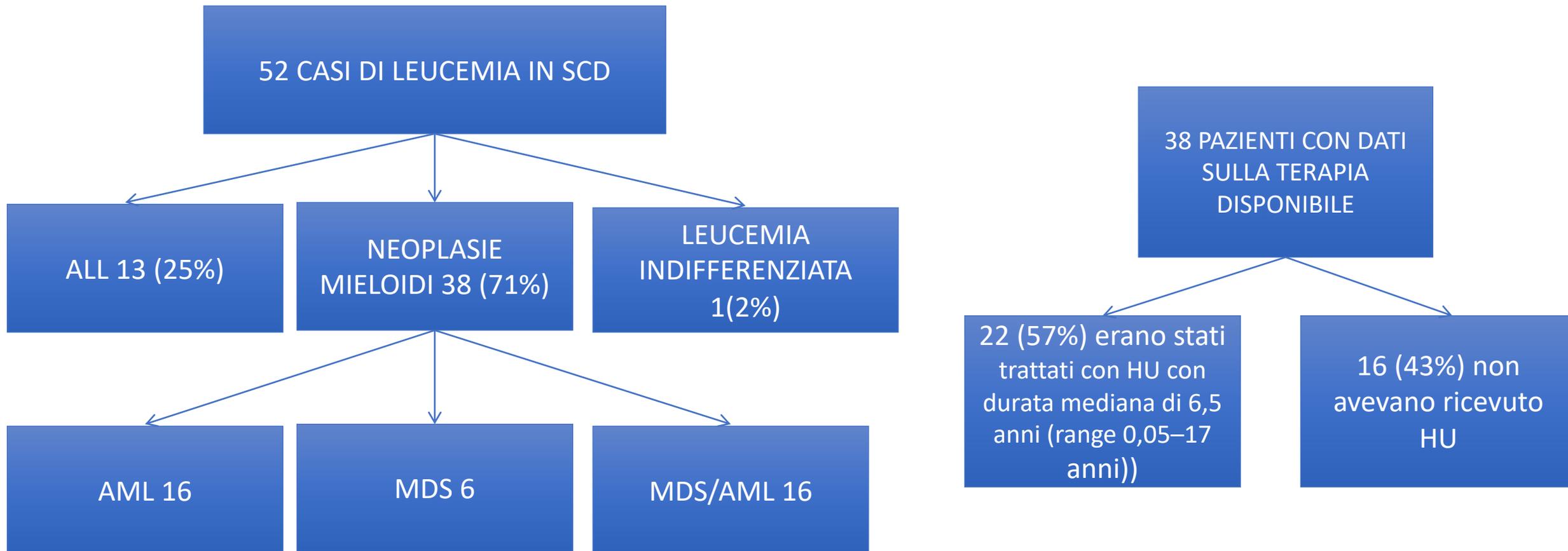
L'analisi ha mostrato che tale rischio relativo è sovrapponibile a quello osservato con altri 9 farmaci noti per non avere effetti leucemogeni. Considerando questo possibile bias, il rischio "calibrato" per AML nei pazienti adulti trattati con HU non risulta aumentato.



Castro O, Nouraie M, Oneal P (2014) Hydroxycarbamide treatment in sickle cell disease: estimates of possible leukaemia risk and of hospitalization survival benefit. Br J Haematol

SCD E LEUCEMIA

HU è un inibitore della sintesi del DNA che, teoricamente, potrebbe determinare un accumulo di mutazioni acquisite e infine una trasformazione leucemica. Il dibattito scientifico ha a lungo discusso se i casi di leucemia acuta in pazienti con SCD in terapia prolungata con HU siano coincidenze o correlati al trattamento.



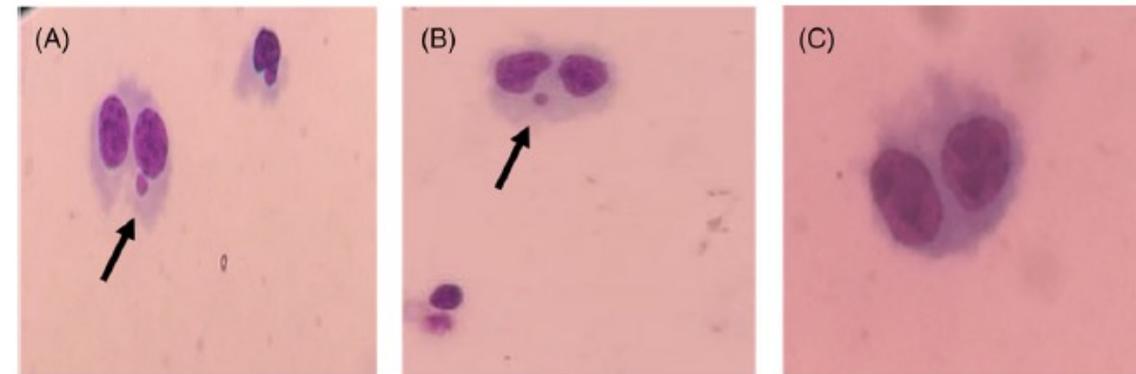
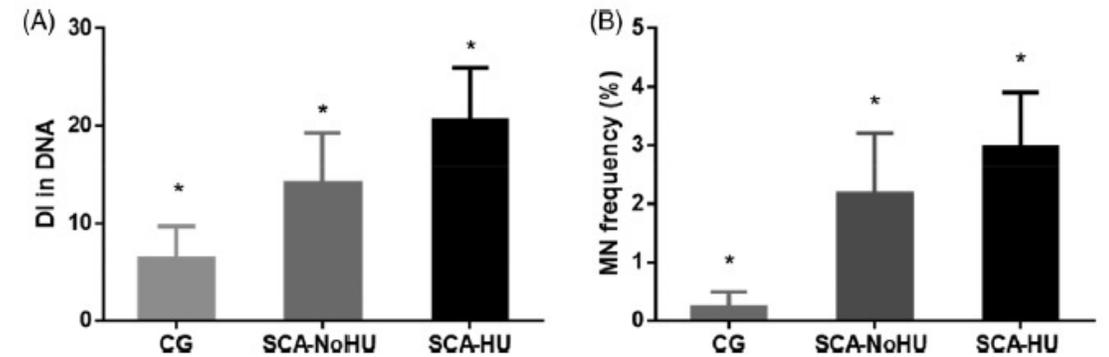
Giovanna Cannas ET AL. Sickle cell disease and acute leukemia: one case report and an extensive review Ann Hematol . 2023 Jul;102(7):1657-1667

HU e genotossicità

77 pazienti adulti con anemia falciforme età da 18 a 60 anni (mediana 40 anni); il 44% era di sesso femminile.

I pazienti sono stati stratificati in due gruppi: 52 trattati con idrossiurea (20–30 mg/kg/die, da almeno 12 mesi) e 25 senza HU. Un gruppo di controllo comprendeva 58 individui sani con HbA, età 20–78 anni (mediana 49 anni).

I risultati hanno mostrato che i pazienti con SCA senza HU avevano un damage index DI significativamente più elevato rispetto ai controlli sani, riflettendo l'infiammazione cronica della malattia. Tuttavia, nei pazienti trattati con HU il danno al DNA era ulteriormente accentuato, con aumento del "damage index" e della frequenza di micronuclei rispetto sia ai controlli che ai non trattati.



HU: genotossicità' in vitro e modelli preclinici

Gli studi in vitro mostrano che l'idrossiurea non è mutagena, ma può avere un profilo clastogenico (cioè capace di indurre rotture cromosomiche). Nei test Ames e HPRT, anche a dosi molto elevate, non sono state evidenziate mutazioni; al contrario, test come il micronucleo e l'analisi delle aberrazioni cromosomiche hanno confermato danni strutturali al DNA dovuti a rottura delle forcelle di replicazione. Questo meccanismo, indiretto e non basato su legame covalente al DNA, implica un basso rischio carcinogenetico rispetto ai veri mutageni

Test System	DNA Effects	Metabolic Activation	Result	Reference
<i>In vitro</i> ChromAb, Hep2 cells	C	—	+	Strauss, 1972 ⁸⁷
<i>In vitro</i> ChromAb, CH Don-C cells	C	—	+	Karon, 1972 ⁸⁸
<i>In vitro</i> ChromAb, CH lung V79 cells	C	—	+	Popescu, 1977 ⁸⁹
Ames test, <i>Salmonella typhimurium</i> strains	M	+	—	Bruce, 1979 ⁹⁰
Ames test, <i>Salmonella typhimurium</i> strains	M	+/-	—	Haworth, 1983 ⁵²
<i>In vitro</i> ChromAb, mouse L5178Y cells	C	—	+	Hill, 1985 ⁹¹
<i>In vitro</i> ChromAb, human lymphocytes	C	—	+	Kihlman, 1985 ⁹²
<i>Hprt</i> mutation assay, V79 Chinese hamster cells	M	+/-	-S9: - +S9: +	Ziegler-Skylakakis, 1985 ⁹³
<i>In vitro</i> ChromAb, CHO-B11 cells	C	—	+	Hahn, 1986 ⁹⁴
MLA, mouse L5178Y cells	M, C	—	+	Amacher, 1987 ⁹⁵
MLA, mouse L5178Y cells	M, C	—	+	Wangenheim, 1988 ⁹⁶
<i>HPRT</i> mutation assay, T-lymphoblastoid cells	M	—	—	Mattano, 1990 ⁹⁷
<i>In vitro</i> MN, primary human lymphocytes	C, A	—	—	Fenech, 1994 ⁹⁸
MLA, mouse L5178Y cells	M, C	+/-	+	Sofuni, 1996 ⁹⁹
<i>In vitro</i> ChromAb, TK6, WI-L2-NS, WTK1 cells	C	—	+	Greenwood, 1998 ¹⁰⁰
<i>In vitro</i> MN, mouse L5178Y cells	C, A	—	+	Avlasevich, 2006 ¹⁰¹
Ames test, <i>Salmonella typhimurium</i> strains	M	+/-	+	Santos, 2011 ¹⁰²
ToxTracker assay, mouse stem cells	DNA ds breaks, replication stress	—	+	Hendriks, 2012 ⁵¹
MultiFlow assay, TK6 cells	C, A	—	+C, -A	Bryce, 2016 ³²
Whole genome sequencing, DT40 chicken lymphoblastoid cells	M	—	—	Szikriszt, 2016 ¹⁰³
Unspecified bacteria, fungi, protozoa, mammalian cells	M	unspecified	+	Hydrea® label, updated 2016 ⁸⁴

A, aneugenicity; C, clastogenicity; M, mutagenicity; MLA, mouse lymphoma assay; MN, micronucleus assay; ChromAb, chromosome aberration assay.

Negli studi preclinici in vivo su roditori, l'idrossiurea non ha mostrato segnali di mutagenicità, ma solo effetti clastogenici a dosi massime tollerate. Alcuni saggi (micronuclei, Pig-a) hanno dato risultati positivi, ma limitati a determinati tessuti, in particolare gli eritrociti. Anche qui, il profilo osservato è di assenza di mutagenicità e genotossicità limitata a condizioni estreme

Ware RE, Dertinger SD (2021) Absence of hydroxyurea-induced mutational effects supports higher utilization for the treatment of sickle cell anaemia. Br J Haematol 194:252–266

Table III. Published non-human *in vivo* hydroxyurea genotoxicity data, derived from Liebelt *et al.*, 2007 with updates.⁸⁶ Results are shown with published references.

Test system	DNA effects	Cells	Results	Reference
<i>In vivo</i> MN, female C57Bl/6J/He mice	C, A	BM erythrocytes	—	Bruce, 1979 ⁹⁰
<i>In vivo</i> MN, male NMRI mice	C, A	BM erythrocytes	+	Hart, 1983 ¹⁰⁴
<i>In vivo</i> ChromAb (translocations), male Swiss mice	C	Stem cell spermatogonia	—	van Buul, 1990 ¹⁰⁵
<i>In vivo</i> MN, male Swiss mice	C, A	Spermatogonia cells	—	van Buul, 1994 ¹⁰⁶
<i>In vivo</i> transgenic mutation, male CD57Bl/6J mice	M	Spermatogonia	+ *	Martus, 1999 ⁹⁵
<i>In vivo</i> MN, male and female Swiss albino mice	C, A	Blood erythrocytes	+	Santos, 2011 ¹⁰²
<i>In vivo</i> MN and Pig-a mutation, male Sprague-Dawley rats	C, A, M	Blood erythrocytes	+ MN — mutation	Dertinger, 2012 ³⁸
<i>In vivo</i> MN, unspecified mice	C, A	Unspecified erythrocytes	+	Hydrea® label, 2016 ⁸⁴
<i>In vivo</i> MN and Pig-a mutation, male/female Sprague-Dawley rats	C, A, M	Blood erythrocytes, hepatocytes	+ blood MN — liver MN — blood mutation	Dertinger, 2019b ³⁹
<i>In vivo</i> MN, male B6C3F1 mice	C, A	Blood erythrocytes	+	NTP, G10871 ⁵⁷
<i>In vivo</i> Comet, male B6C3F1 mice	DNA strand breaks	Liver, colon, blood, stomach	—	NTP, G10871B ⁵⁷
<i>In vivo</i> Comet, male B6C3F1 mice	DNA strand breaks	Liver, colon, blood, stomach	— liver, — colon — blood, + stomach	NTP, G10871C ⁵⁷

A, aneugenicity; C, clastogenicity; M, mutagenicity. MN, micronucleus assay; ChromAb, chromosome aberration assay. NTP, National Toxicology Program database within the US National Institute for Environmental Health Science.

*As described in the main text, this result is highly qualified. Genotoxicity was largely absent across multiple *in vivo* assays, but clastogenic effects were measured under some conditions.

HU genotossicità nei paziente con SCD

Nei pazienti con anemia falciforme trattati con HU, i dati complessivi indicano una genotossicità molto bassa.

Nei primi trial clinici (Charache et al., 1992) i pazienti adulti trattati fino a 2 anni non hanno mostrato differenze in aberrazioni cromosomiche rispetto al basale.

Studi successivi (Hanft et al., 2000; Harrod et al., 2007; McGann et al., 2011) hanno usato saggi specifici (HPRT, VDJ, micronuclei-reticolociti, comet assay) in bambini e adulti: i risultati hanno mostrato modesti aumenti di clastogenicità ma nessuna evidenza di instabilità cromosomica clinicamente rilevante.

SCA patients	Assay	DNA effects	Cells	Results	Reference
Adults	Chromosome breaks Chromatid breaks Chromosome fusions	C	Lymphocytes	–	Charache, 1992 ⁶⁸
Children, Adults	VDJ, <i>HPRT</i>	C, M	Lymphocytes	Weak pos VDJ – <i>HPRT</i>	Hanft, 2000 ⁶⁹
Children	MN	C, A	Erythrocytes	+	Harrod, 2007 ⁷⁰
Adults	Comet	DNA strand breaks	Leukocytes	Weak pos	Friedrich, 2008 ⁷¹
Children	MN	C, A	Erythrocytes	+	Flanagan, 2010 ⁷³
Children	Chromosome breaks Chromatid breaks Chromosome fusions	C	Lymphocytes	–	McGann, 2011 ⁷⁴
Infants	Chromosome breaks Chromatid breaks Chromosome fusions MN, VDJ	C, A	Lymphocytes, Erythrocytes	–	Wang, 2011 ⁷⁵ McGann, 2012 ⁷⁶
Children	Comet	DNA strand breaks	Leukocytes	–	Rodriguez, 2018 ⁷²

A, aneugenicity; C, clastogenicity; M, mutagenicity; MN, micronucleus assay.

Anche nei bambini esposti per oltre 10 anni (studio HUSTLE), non si sono osservati incrementi progressivi di danni al DNA.

In sintesi, HU può indurre modesti effetti clastogenici rilevabili nei test di laboratorio, ma non aumenta il rischio di mutagenicità o carcinogenesi nei pazienti con SCD, confermando un profilo di sicurezza favorevole anche a lungo termine

Ware RE, Dertinger SD (2021) Absence of hydroxyurea-induced mutational effects supports higher utilization for the treatment of sickle cell anaemia. *Br J Haematol* 194:252–266

Conclusioni

- HU è un inibitore della sintesi del DNA che, teoricamente, potrebbe determinare un accumulo di mutazioni acquisite e infine una trasformazione leucemica. Il rischio leucemogeno potrebbe teoricamente aumentare con la durata dell'esposizione al farmaco.
- È stato dimostrato che l'indice di danno al DNA nei leucociti periferici di pazienti con SCD trattati con HU è più alto rispetto ai controlli e risente della durata e della dose di HU, oltre che del genotipo HbS
- Tuttavia, il rischio di leucemia indotto da HU non è mai stato confermato nei pazienti con sindromi mieloproliferative croniche, e **nessun aumento di incidenza di neoplasie** è stato riportato in grandi casistiche di pazienti con SCD
- Nel complesso, i risultati di genotossicità indicano chiaramente che HU **non si lega direttamente al DNA e non è mutagena**. In vitro, HU può determinare l'accumulo di mutazioni somatiche e danni cromosomici per interferenza con i meccanismi di riparazione del DNA, ma nei pazienti con esposizione prolungata non è stato osservato un incremento delle mutazioni acquisite

Take Home Message

L'idrossiurea si è affermata come farmaco cardine nel trattamento della drepanocitosi.

Grazie al suo impiego, negli ultimi decenni la storia della malattia e' stata stravolta, si è assistito a una netta riduzione delle manifestazioni cliniche e della mortalità nei pazienti trattati.

Il profilo di sicurezza è stato confermato da studi clinici randomizzati e da osservazioni a lungo termine nella vita reale: gli eventi avversi sono per lo più lievi e gestibili.

Per questo motivo l'idrossiurea dovrebbe essere utilizzata in misura maggiore soprattutto nei paesi a basso reddito, dove rappresenta una terapia accessibile, sostenibile ed efficace.

In un momento storico entusiasmante, in cui un numero sempre crescente di farmaci e' oggetto di studio e la terapia genica si appresta a diventare una realta' concreta, al momento l'idrossiurea rimane il gold standard di trattamento per i pazienti con SCD.

GRAZIE