



ASNIT

INCONTRO MEDICI-FAMIGLIE

IV CONGRESSO ROMA 2013



A.O.UNIVERSITARIA POLICLINICO GIOVANNI XXIII
DIPARTIMENTO INTEGRATO
DI SCIENZE PEDIATRICHE
U.O. di Nefrologia e Dialisi

Trattamento steroideo della recidiva

Dott. G. Messina
Dott.ssa L. Spagnoletta

NOBEL per la MEDICINA - 1950



Philip Showalter Hench



Edward Calvin Kendall



Tadeusz Reichstein



Kendall was awarded the 1950 Nobel Prize for Physiology or Medicine along with Swiss chemist **Tadeus Reichstein** and Mayo Clinic physician **Philip S. Hench**, for their work with the hormones of the adrenal gland.

CORTISONE

BC → **AC**

A diagram illustrating a conversion process. On the left, the letters 'BC' are written in a dark blue, bold font. A thick red arrow points horizontally from 'BC' to the right. On the right, the letters 'AC' are written in a bright yellow, bold font. The background of the slide is a solid blue color with faint, concentric circular patterns resembling ripples in water.

MECCANISMI D'AZIONE DEI GLUCOCORTICOIDI

REVIEW

Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids

Cindy Stahn and Frank Buttegereit

Nature clinical practice RHEUMATOLOGY - 2008

MECCANISMI GENOMICI

II RECETTORE CITOSOLICO

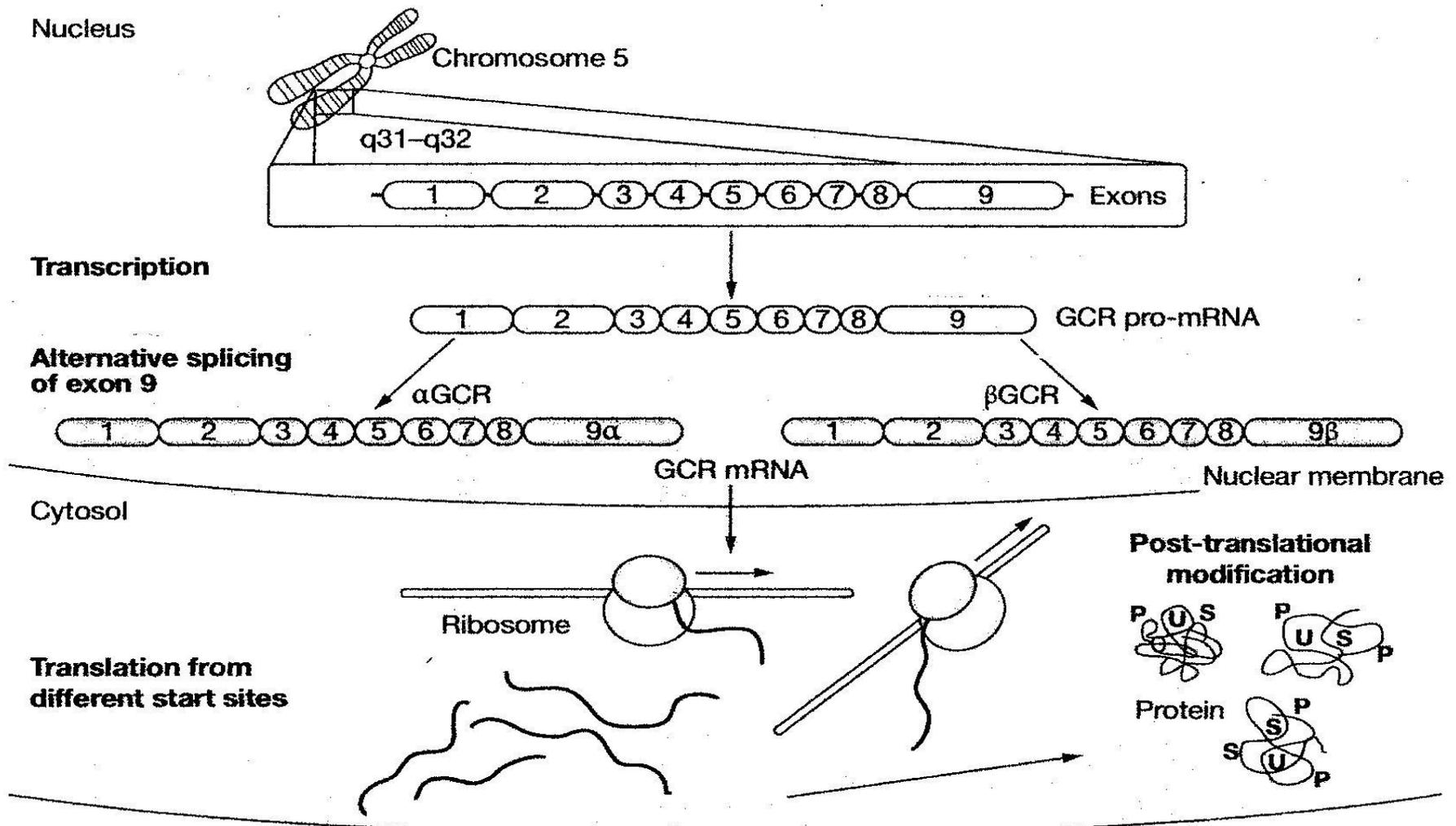
per i

GLUCOCORTICOIDI



RECETTORE CITOSOLICO dei GLUCOCORTICOIDI (GCRs)

- E' un recettore intracellulare, appartenente alla superfamiglia dei recettori nucleari
- E' situato a livello citoplasmatico, legato a complessi di proteine inibitorie dello shock termico, siglate Hsp90 e Hsp56.



Il gene che codifica per diverse varianti del recettore citosolico del glucocorticoidi è localizzato sul braccio lungo del cromosoma 5 q31-q32.
È composto da 9 esoni e due differenti isoforme vengono prodotte dallo “splicing” alterno dell’esone 9
Isoforma α GCR: ubiquitaria
Isoforma β GCR: inattiva; rappresenta lo 0,2-0,3% e si ritiene sia un inibitore dominante della isoforma α

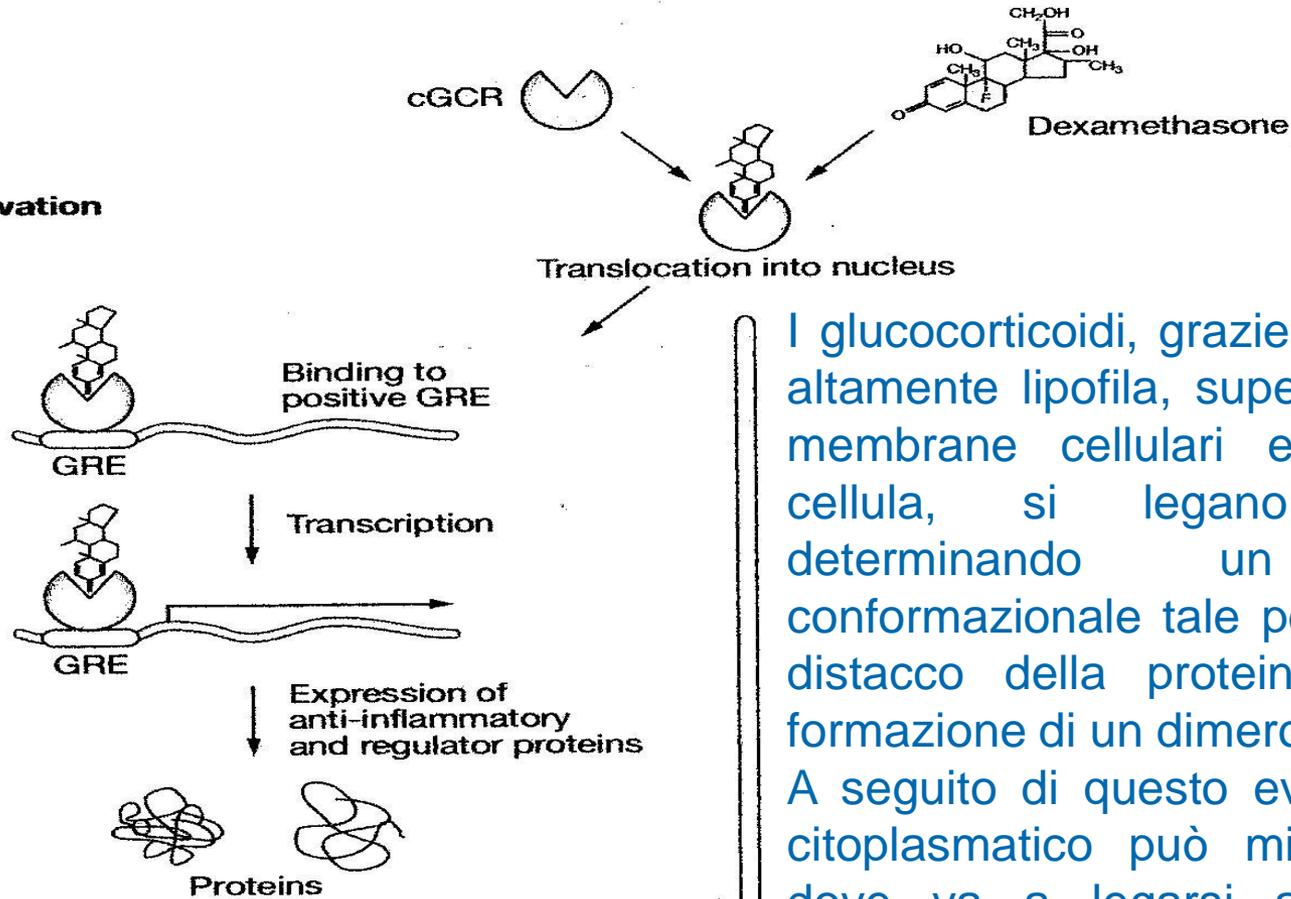
COME FUNZIONA GC + GCRs ?

TRANSATTIVAZIONE

TRANSREPRESSIONE



Transactivation



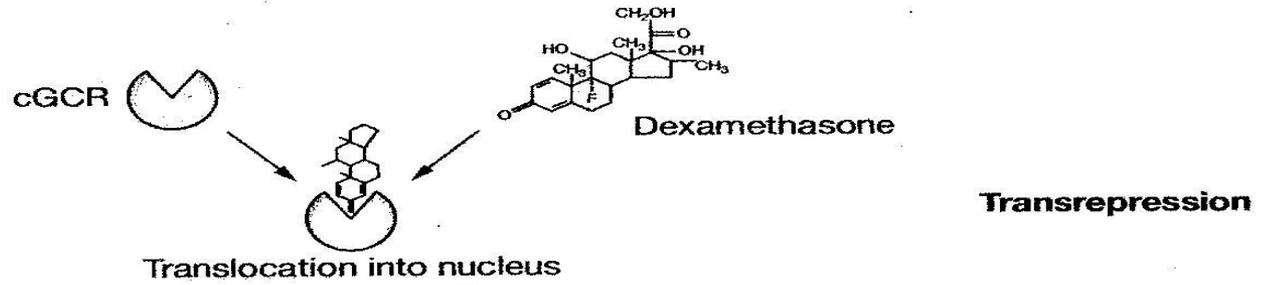
I glucocorticoidi, grazie alla loro struttura altamente lipofila, superano facilmente le membrane cellulari e penetrano nella cellula, si legano al recettore, determinando un cambiamento conformazionale tale per cui si realizza il distacco della proteina inibitoria, e la formazione di un dimero.

A seguito di questo evento il complesso citoplasmatico può migrare nel nucleo, dove va a legarsi a delle specifiche sequenze di riconoscimento chiamate GREs (Glucocorticoids Responsive Elements)

Anti-inflammatory proteins:
IL-10
Annexin A1
IκB

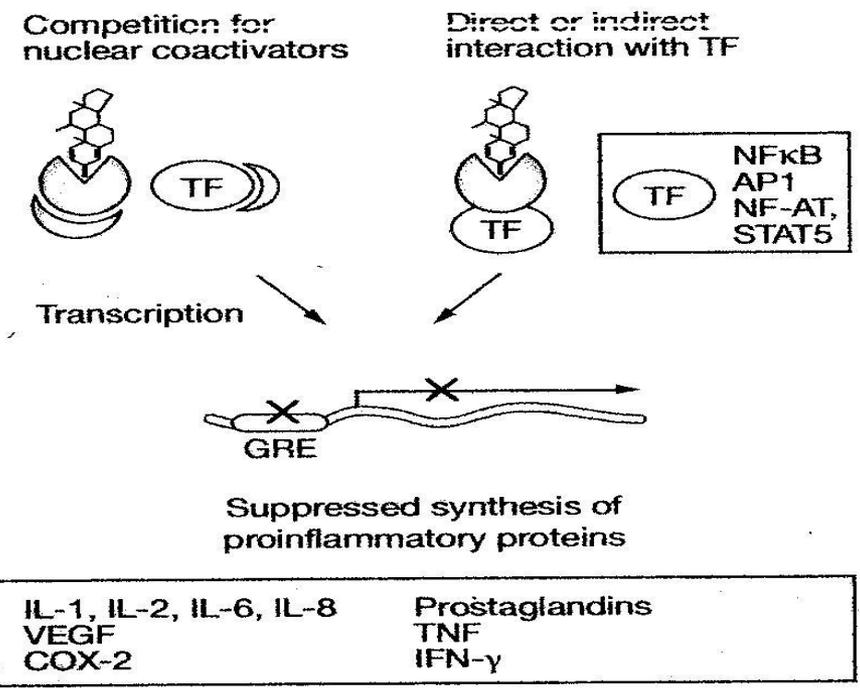
Regulator proteins:
Tyrosine aminotransferase
Serine dehydrogenase
Phosphoenol pyruvate carboxykinase

Entro 5-120 minuti dall'ingresso nel nucleo e dal legame con GREs si attiva la trascrizione di numerose proteine anti-infiammatorie e regolatorie; questo processo è definito di **TRANS-ATTIVAZIONE** e si ritiene sia responsabile di molti effetti avversi.



Quando invece il complesso glucocorticoide-recettore si lega a subunità del complesso di trascrizione, si assiste alla attivazione del meccanismo di **TRANS-REPRESSIONE**.

Tale processo, inibisce la funzione di trans-attivazione dei fattori di trascrizione tramite azioni dirette o indirette.



Il risultato finale di tale processo è che la sintesi di proteine pro-infiammatorie viene fortemente soppressa. Ad oggi è noto che molti degli effetti positivi dei glucocorticoidi (immunosoppressivi ed antinfiammatori) sono regolati da tale processo.

MECCANISMI NON GENOMICI

➤ **Interazione con le membrane cellulari**

- A dosi elevate (>30 mg/die) cambiano le proprietà chimico-fisiche delle m. plasmatiche e mitocondriali delle cc. immuni
- Riducono la produzione di ATP, indispensabile alle cc. immuni per l'espletamento della loro attività.

➤ **Presenza di recettori di membrana (mGCRs) dei glucocorticoidi**

- Recettori di membrana sono stati di recente rilevati sulle T-cellule umane e una loro attivazione ridurrebbe la sintesi di citochine, la migrazione e la proliferazione cellulare.

AZIONI CLINICHE dei GLUCOCORTICOIDI

ANTINFIAMMATORIE

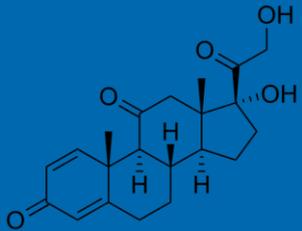
IMMUNOSOPPRESSIVE

- Inibizione del traffico leucocitario e dell'accesso dei leucociti al sito di infiammazione
- Interferenza con la funzione di leucociti, fibroblasti e cc. endoteliali
- Soppressione della produzione e dell'attività dei fattori umorali coinvolti nei processi infiammatori

EFFETTI CLINICI dei GLUCOCORTICOIDI di SINTESI

- **Quota di assorbimento**
- **Concentrazione nei tessuti bersaglio**
- **Affinità verso i recettori specifici (GCRs)**
- **Dalla loro metabolizzazione e clearance**
- **Dalla dose somministrata**

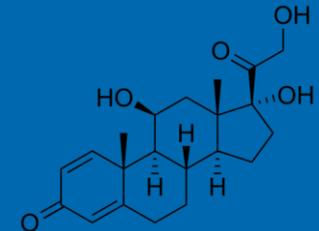
PREDNISONONE e PREDNISOLONE - 1955



prednisonone



11-β-idrossideidrogenasi



prednisolone

Il **PREDNISONONE** è un FAS a breve durata d'azione commercializzato come Deltacortene, generalmente assunto per via orale. Il prednisonone non possiede di per sé un'attività biologica, ma diviene attivo nell'organismo in quanto subisce una rapida conversione a **PREDNISOLONE**, metabolita attivo dello steroide, provvisto di attività antiinfiammatoria ed immunosoppressiva.

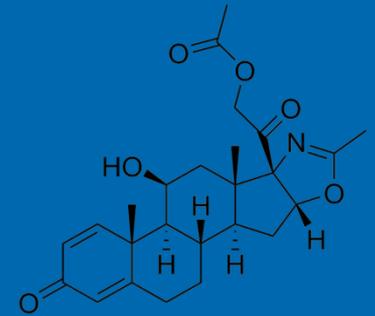
La particolare struttura del PDN lo rende maggiormente stabile e ne consente la somministrazione orale.

TERAPIA STEROIDEA con PREDNISONE

- **“a basse dosi”** < 7,5 mg/die
 - Saturazione <50% dei GCRs
- **“a dosi medie”** 7,5 – 30 mg/die
 - Saturazione >50% GCRs
- **“ad alte dosi”** 30-100 mg/die
 - Saturazione (quasi) completa dei GCRs
- **“a dosi molto alte”** > 100 mg/die
 - Saturazione completa dei GCRs

IL DEFLAZACORT

Formula bruta : $C_{25}H_{31}NO_6$



Il **DEFLAZACORT** è un corticosteroide che compare sulla scena clinica nel 1969. Deriva dal prednisolone; appare equivalente rispetto agli altri steroidi nell'indurre una remissione e ridurre la proteinuria nei pazienti con SNI. Determina una ridotta perdita di mineralizzazione ossea rispetto al prednisolone, mentre gli effetti sul deficit staturale, sindrome Cushingoide non sono particolarmente differenti dal prednisone.

CHOCRANE SYSTEMATIC REVIEW

Hodson EM, Willis NS, Craig JC (2007)

- Nella metanalisi vennero inclusi 17 trials
- Outcome principale misurava il numero di bambini con o senza recidive a 12 e 24 mesi;
- Nelle conclusioni il Deflazacort risultò significativamente più efficace nel mantenere la remissione rispetto al prednisone nei bambini con frequenti recidive, non aumentando l'incidenza di effetti avversi.

CLASSIFICAZIONE dei PAZIENTI NEFROSICI

➤ CORTICOSENSIBILI

remissione entro 6 settimane di terapia con prednisone alla dose di 60 mg/m²/die o entro ulteriori 2 settimane dall'esecuzione di 3 boli a giorni alterni di metilprednisolone

- che non recidivano
- a recidive infrequenti (ricaduta dopo più di 6 mesi dalla sospensione della terapia)
- a recidive frequenti (2 o più recidive entro i 6 mesi successivi all'inizio della terapia, o più di 4 recidive in qualsiasi periodo di 12 mesi consecutivi)

➤ CORTICODIPENDENTI

ricidiva durante la terapia o entro le 2 settimane di discontinuazione della terapia steroidea

➤ CORTICORESISTENTI

mancata remissione dopo suddetto trattamento steroideo

TRATTAMENTO DELLA 1^a RECIDIVA

PDN alla dose di 60 mg/m²/die fino a remissione

seguito da

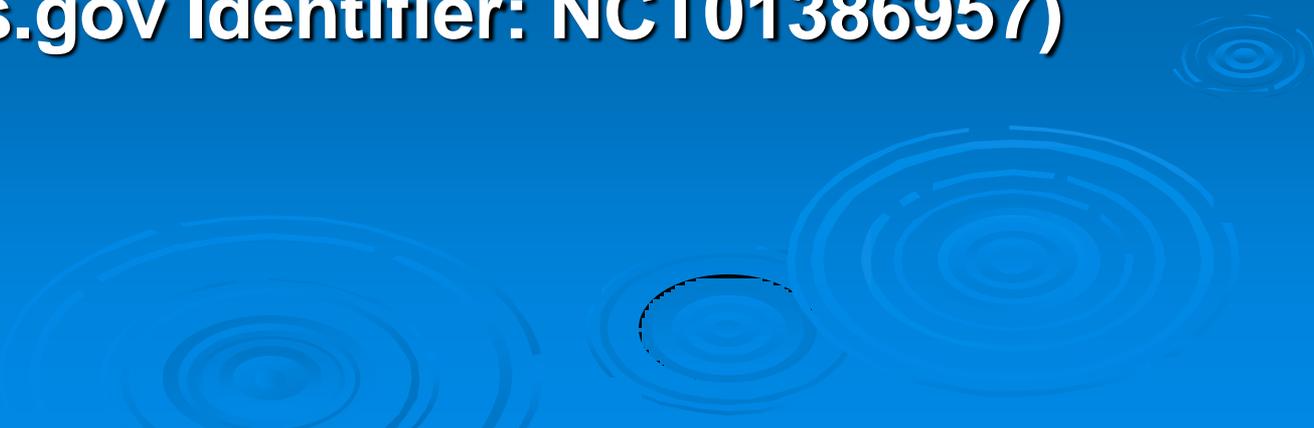
PDN a giorni alterni a dosi variabili
per un periodo variabile di tempo

(ISKDC 1966)

TRATTAMENTO DELLA 1^a RECIDIVA

“Studio di coorte prospettico sulla terapia con PDN del primo episodio di SNI in età pediatrica: epidemiologia, appropriatezza terapeutica ed effetti a medio e lungo termine”

(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01386957)



TRATTAMENTO 1^a RECIDIVA

Schema A	Recidiva < 3 mesi dalla sospensione o durante il mantenimento		
PDN (induzione)	60 mg/m ² /die	mattina e sera	fino a 3° g. remiss.
“ (decalage)	40 mg/m ²	al mattino ogni 48 h	per 4 settimane
“ (decalage)	30 mg/m ²	al mattino ogni 48 h	per 2 settimane
“ (decalage)	22,5 mg/m ²	al mattino ogni 48 h	per 2 settimane
“ (decalage)	15 mg/m ²	al mattino ogni 48 h	per 12 mesi

Schema B	Recidiva > 3 mesi dalla sospensione della terapia steroidea		
PDN (induzione)	60 mg/m ² /die	mattina e sera	fino a 3° g. remiss.
“ (decalage)	40 mg/m ²	al mattino ogni 48 h	per 4 settimane
“ (decalage)	30 mg/m ²	al mattino ogni 48 h	per 2 settimane
“ (decalage)	22,5 mg/m ²	al mattino ogni 48 h	per 2 settimane
“ (decalage)	15 mg/m ²	al mattino ogni 48 h	Per 2 settimane
“ (decalage)	7,5 mg/m ²	al mattino ogni 48 h	Per 2 settimane
“ (decalage)	4,5 mg/m ²	al mattino ogni 48 h	Per 4 settimane

STOP TERAPIA

EFFETTI AVVERSI



EFFETTI AVVERSI

“Aspetto cushingoide, Strie rubrae”



- Il tipico aspetto cushingoide con la “facies lunare”, la particolare “distribuzione del grasso”, “l’irsutismo” determinano spesso, nei pazienti più grandicelli, la scarsa compliance alla terapia.
- Le strie rubre sono conseguenti all’inibizione dei fibroblasti, da cui deriva la perdita del collagene e del tessuto connettivo. Questo determina il marcato assottigliamento della pelle che, unitamente all'eritrocitosi, è responsabile del colore violaceo delle strie. Si sviluppano gradualmente e, con la terapia, possono lentamente attenuarsi o ridursi.



EFFETTI AVVERSI

“Diabete, Obesità, Iperlipidemia”

- Monitorare BMI;
- Fornire consigli sul controllo del peso;
- Dieta a basso contenuto lipidico (<30% dell'apporto calorico, ac. grassi saturi <10% delle calorie, colesterolo <300 mg/die)
- Somministrare farmaci ipocolesterolemizzanti quando i livelli di colesterolo siano persistentemente elevati



EFFETTI AVVERSI

“riduzione del tono calcico dell’osso”



- La complessa interazione esercitata dai cortisonici sull'osso è la risultante di due processi: da una parte si ha un **deficit di osteoformazione** (per depressione dell'attività degli osteoblasti) mentre dall'altra vi è un **aumento del riassorbimento OSSEO** (per esaltazione dell'attività osteoclastica). L'effetto finale è quindi la riduzione della massa ossea con conseguente fragilità scheletrica e possibile comparsa di fratture da osteoporosi.
- Una volta cessata la terapia, si assiste ad una positivizzazione del bilancio calcico e ad una ripresa dell'attività di neoformazione ossea.
- Per tal motivo, i pazienti in terapia con corticosteroidi devono eseguire periodici controlli densitometrici.

EFFETTI AVVERSI

“Disordini neurologici”



- Spesso si assiste, durante la terapia steroidea prolungata e/o ad alte dosi a modificazioni sostanziali dell'umore dei piccoli pazienti. Di questa eventualità bisogna allertare i genitori, fornendo loro dei consigli per gestire la situazione con un mix di tolleranza e fermezza, tenendo conto che in genere si assiste ad un graduale ritorno alla normalità quando si riduce la terapia .

EFFETTI AVVERSI

“cataratta, glaucoma”



- La cataratta è un processo di progressiva perdita di trasparenza del cristallino.
- Il glaucoma è caratterizzato dalla presenza di un danno cronico e progressivo del nervo ottico.
- È dunque necessario, durante il trattamento con corticosteroidi, specie se prolungato, eseguire routinariamente l'esame del fondo dell'occhio.

EFFETTI AVVERSI

“Suscettibilità alle infezioni”



- La terapia steroidea, come tutte le terapie immunosoppressive, determina una maggiore suscettibilità alle infezioni; di questo i genitori dovranno essere informati per gestire con la necessaria attenzione la vita scolastica, ludica e sociale dei piccoli pazienti.

EFFETTI AVVERSI

“Ipertensione arteriosa”



- Controllare la P.A. che deve mantenersi $< 90^{\circ}$ percentile.
- Raccomandare una dieta a basso contenuto di sale, esercizio fisico, riduzione del peso corporeo se presente obesità.
- ACEi e/o ARBs come farmaci di prima scelta nella ipertensione arteriosa

EFFETTI AVVERSI

“ritardo di crescita staturale”



Long-term linear growth of children with Sever steroid-responsive nephrotic syndrome.

F. Emma PN – 2003

- I bambini con SNSD/SNFR sono a rischio di ritardo permanente di crescita staturale secondario a trattamento steroideo.
- La ripresa della crescita è possibile se il trattamento steroideo è interrotto prima della pubertà;
- I bambini che hanno un esordio precoce della SN hanno un rischio più elevato.

NUOVE FRONTIERE

➤ **Nitrosteroidi** (glucorticoidi associati a NO)

- L'ossido nitrico, rilasciato lentamente dal complesso, aumenta la reazione antinfiammatoria.
- In studi su animali il NO-prednisolone ha effetti antinfiammatori fino a 10 volte maggiori rispetto al prednisolone, ma può causare febbre ed effetti avversi.
- Non sono ancora disponibili i risultati degli studi clinici sull'uomo.

➤ **SEGRAs** (A276575 – ZK216348)

- Nuovi farmaci che potenziano la transrepressione ma stimolano poco la transattivazione



**A Prospective Randomized study to Optimize
Prednisone therapy for relapses of Idiopathic
NEphrotic syndrome in children
(PROPINE study)**



Introduzione



Numerosi studi randomizzati sono stati eseguiti per confrontare svariati regimi terapeutici con PDN nella terapia di induzione della SNI (ISKDC, 1966)

Pochissimi dati esistono invece per il trattamento delle recidive

Paradossalmente, le ricadute hanno un impatto maggiore sulla tossicità steroidea e sulla necessità di utilizzare altri farmaci immunosoppressivi

Introduzione



Recidive

- Progressivo decalage del PDN per mantenere una bassa dose per diversi mesi.
- PDN somministrato senza scalare alla dose di 40 mg/m² per 4-5 settimane a giorni alterni

Non sono mai stati effettuati studi randomizzati per testare le modalità ottimali del trattamento con PDN delle recidive.

STUDIO PROPINE



- Studio in fase III
- Multicentrico, aperto, prospettico, randomizzato, controllato
- Pazienti arruolati (3-17a) con recidiva di SNI (*FRNS-SDNS*)
- Due bracci di trattamento per *relapses of INS* utilizzando due differenti modalità di somministrazione del PDN per os: “*Braccio Lungo*” e “*Braccio Corto*”
- 63 pazienti/braccio
- Dodici Centri italiani di Nefrologia pediatrica.

12 Centers



- Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - IRCCS **Roma** – Francesco Emma
- Ospedale Giannina Gaslini - IRCCS **Genova** - Gian Marco Ghiggeri
- Azienda Ospedaliera di Padova - **Padova** - Luisa Murer
- Ospedale Santobono - **Napoli** - Carmine Pecoraro
- Istituto per l'Infanzia Burlo Garofalo - IRCCS **Trieste** - Marco Pennesi
- Ospedale Sant'Orsola - **Bologna** - Giovanni Montini
- F. Cà Granda - O. Maggiore Policlinico **Milano** - Alberto Edefonti
- Ospedale Pediatrico Meyer - **Firenze** - Paola Romagnani
- Ospedale G. Di Cristina A.R.N.A.S. - **Palermo** - Silvio Maringhini
- Ospedale Pediatrico G. Salesi - **Ancona** - Ilse Ratsch
- Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII - **Bari** - Tommaso De Palo
- Ospedale Sant'Anna - **Torino** - Bruno Gianoglio

Scopo dello studio



Ricerca:

- le migliori modalità del trattamento con PDN per le recidive di SNI
- la superiorità di uno dei due protocolli proposti
- la remissione più lunga raggiunta con uno dei due regimi

Ridurre:

- il numero delle recidive
- la dose cumulativa di PDN somministrato
- il numero di pazienti che richiedono altre strategie terapeutiche.

DISEGNO DELLO STUDIO



Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

I pazienti con recidiva di SNI saranno arruolati casualmente in uno dei due seguenti bracci:

“Braccio Corto”

Dosi uguali di PDN (Deltacortene®) per un periodo di tempo più breve

“Braccio Lungo”

La stessa dose cumulativa di PDN somministrata in un periodo più lungo di tempo, con una riduzione scalare

RISULTATI



Risultato primario:

Percentuale di pazienti in remissione dopo 6 mesi

Risultati secondari:

- Cambiamenti nella P.A.
- Cambiamenti nel body mass index e nel peso corporeo
- Cambiamenti nella frequenza delle infezioni e negli eventi avversi
- Cambiamenti nella frequenza degli sticks borderline o auto-limitantisi dopo la remissione

Possible ancillary studies using geo-location data

Criteri di Inclusione

- Età 3-17 anni all'atto dell'arruolamento
- Remissione di SNI all'arruolamento
- Almeno una recidiva nell'anno precedente
- Funzione renale normale (Cr clearance $> 90\text{ml/min/1.73 m}^2$)

Se i pazienti hanno una recidiva recente, saranno arruolati
Solo dopo aver sospeso il PDN o esser tornati alla dose di
mantenimento precedente la recidiva.

Criteri di Esclusione



Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

- Co-morbidità non correlate alla SNI
- Cortico-resistenza (SRNS)
- Remissione in più di 21 giorni durante l'ultima ricaduta (rischio di cortico-resistenza secondaria)
- Recidiva nell'ultimo anno mentre assumevano più di 30 mg/m² di PDN a giorni alterni (cortico-dipendenza severa che può richiedere la somministrazione di farmaci immunosoppressivi in aggiunta)
- Dose di mantenimento maggiore di 20 mg/m² a giorni alterni
- Farmaci immunosoppressivi (sospesi almeno 3 mesi prima)
- Pazienti in trattamento farmacologico con antipertensivi

DISEGNO DELLO STUDIO

**Studio
primario**

Arruolamento

Fase di monitoraggio Pre-ricidiva

Fase Pre-randomizzazione

Recidiva

Randomizzazione

Braccio Corto

Braccio Lungo

Trattamento

**Uscita
studio**

Recidiva

Remissione

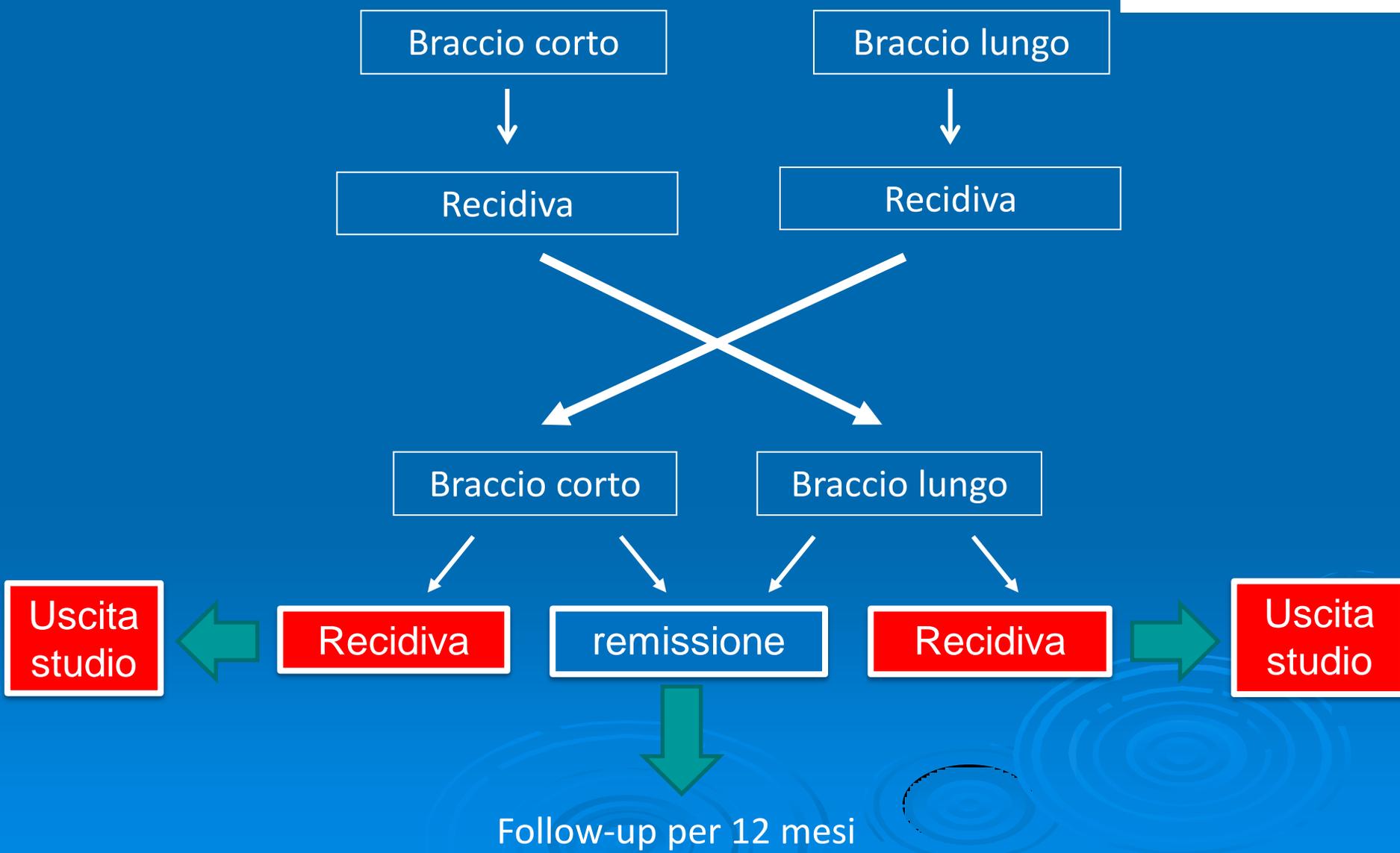
Recidiva

**Uscita
studio**

Follow-up per 12 mesi



STUDIO SECONDARIO



DISEGNO DELLO STUDIO

Recidiva

**Braccio
corto**

**Terapia di
Induzione**
(~60 mg/m²/ die) +
sino al 5° giorno
dopo la
remissione

18 “dosi piene” di PDN a
giorni alterni (~40 mg/m²)



Stessa dose cumulativa



**Braccio
lungo**

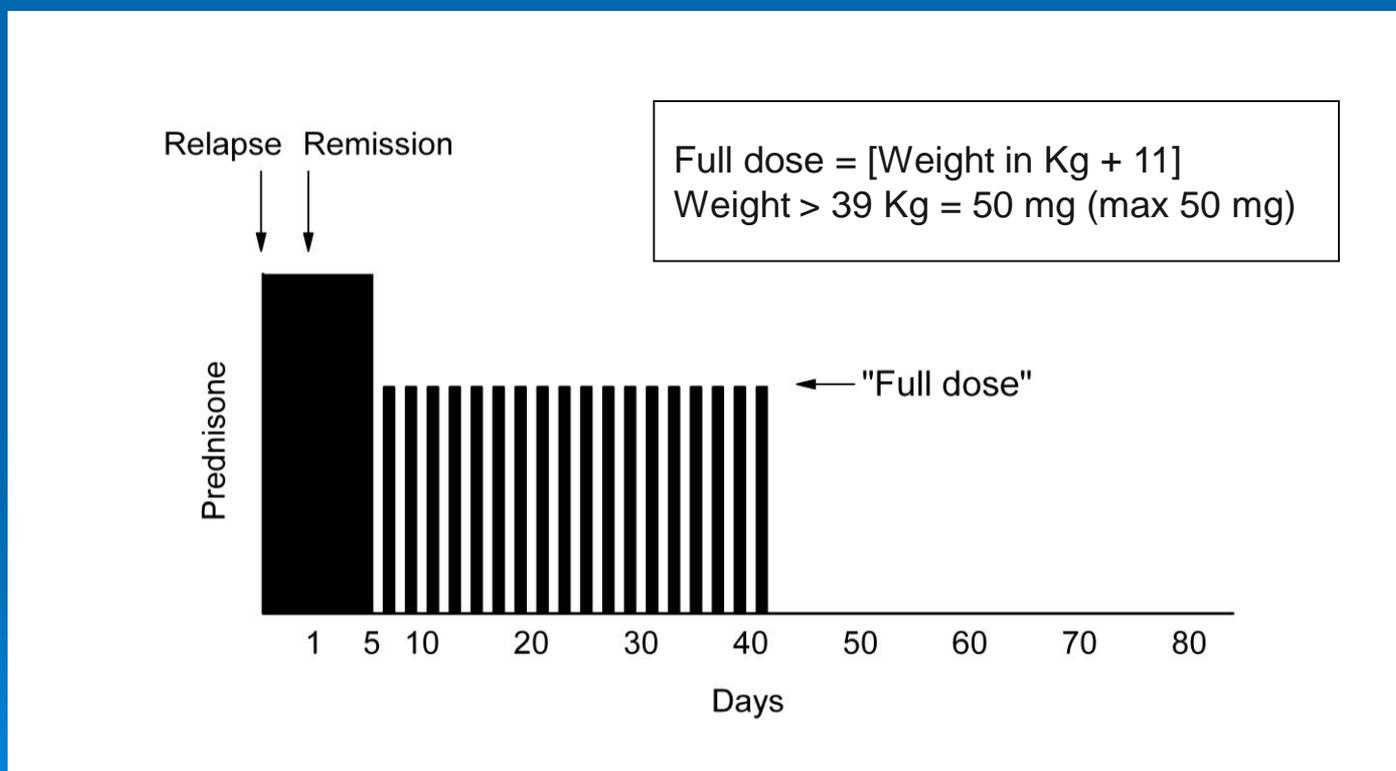
**Terapia di
Induzione**
(~60 mg/m²/ die) +
sino al 5° giorno
dopo la remissione

36 dosi di PDN
a giorni alterni partendo
dalla “dose piena”
e riducendola in
6 successivi steps
(100%-75%-50%-37.5%-25%-12.5%)



Braccio Corto

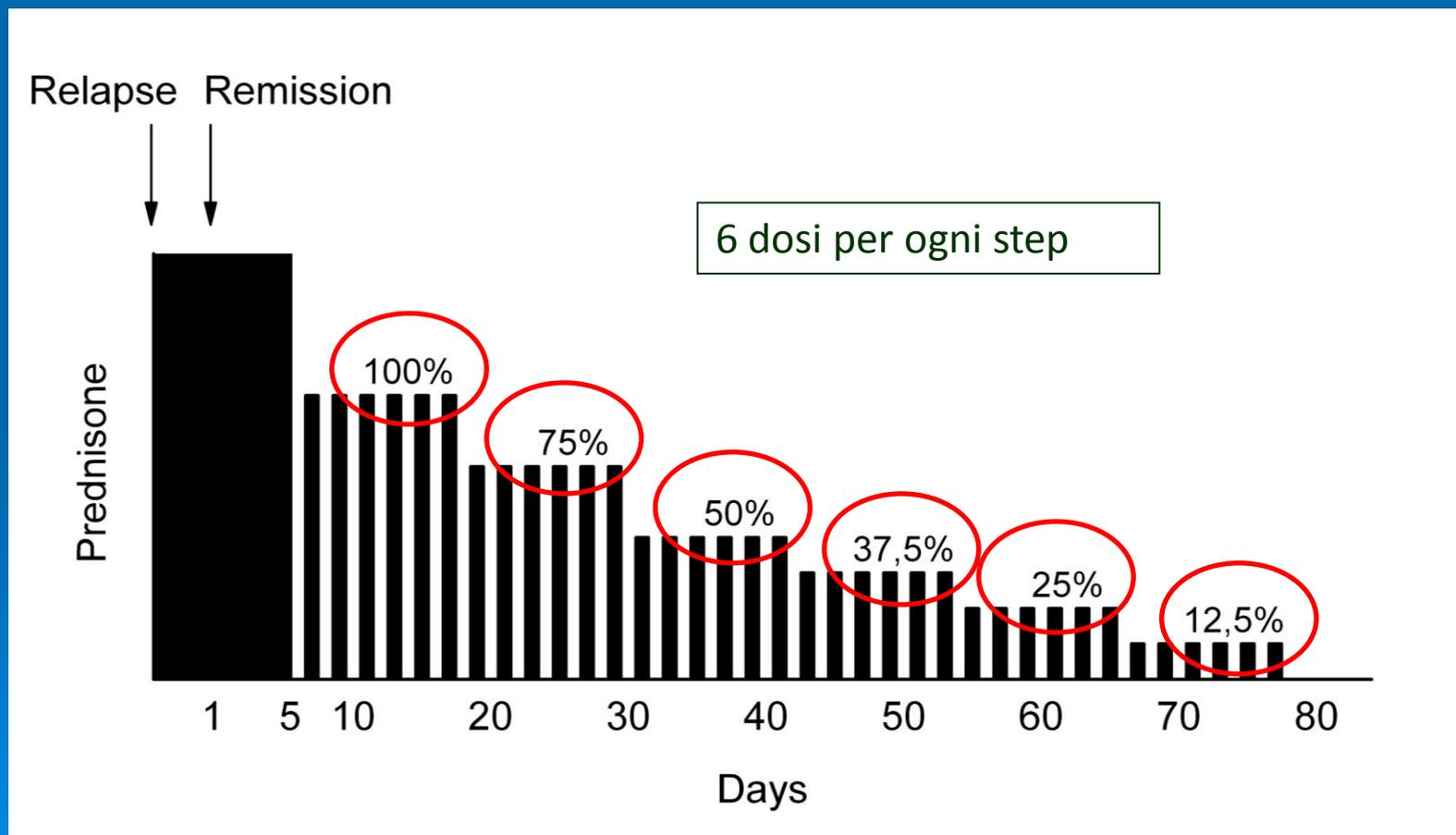
18 dosi piene di PDN a giorni alterni





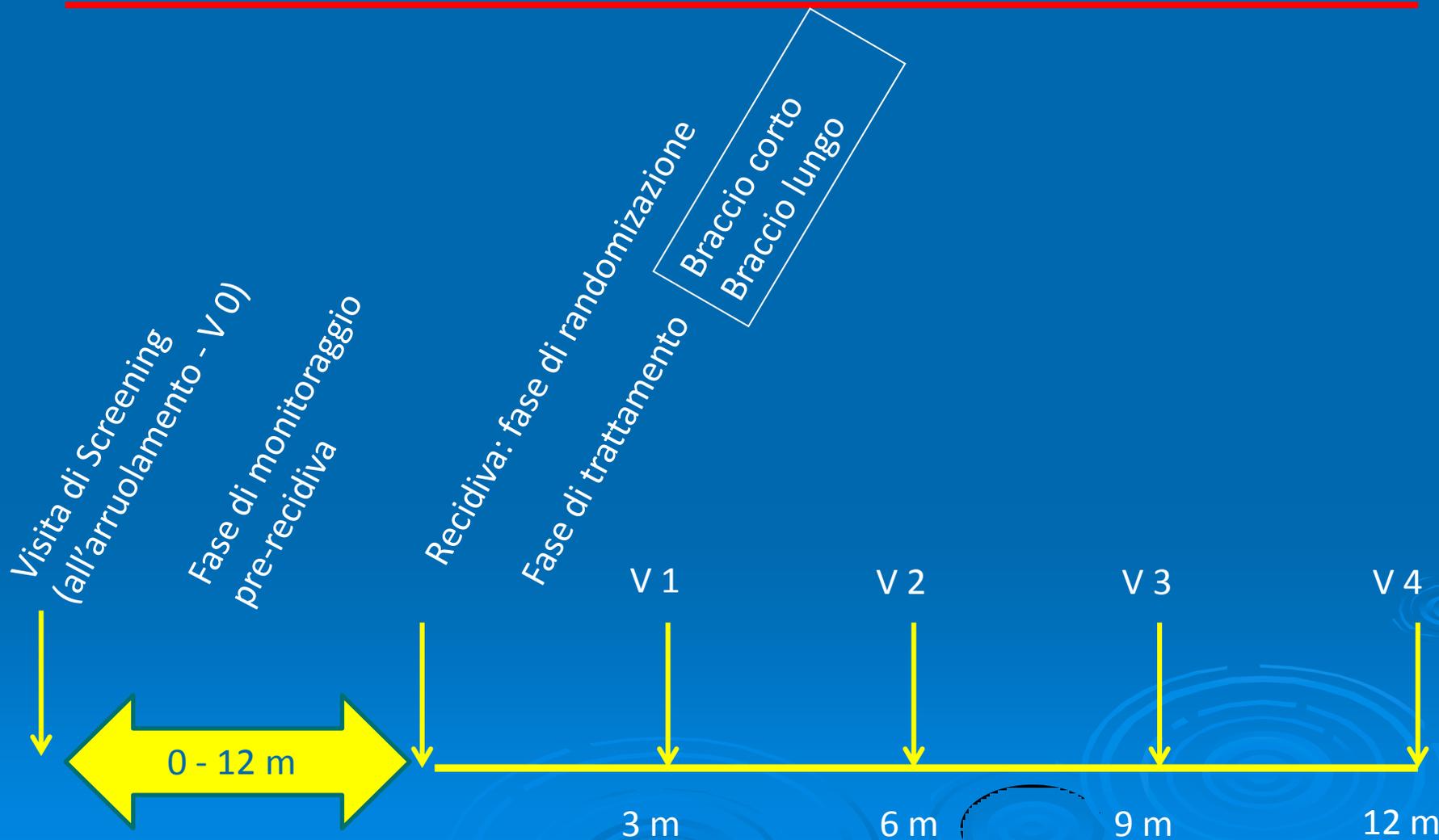
Braccio Lungo

La stessa dose cumulativa di PDN suddivisa in 36 dosi via via ridotte a giorni alterni





Timing



VALUTAZIONE



Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

I genitori saranno provvisti di smartphone ed istruiti a registrare :

- *La proteinuria, utilizzando le strisce reattive (dipstick) ogni mattina*
- *Informazioni giornaliere*
- *Eventi avversi*
- *La pressione arteriosa settimanalmente*
- *Il peso corporeo settimanalmente*
- *L'altezza ogni 3 mesi*

Informazioni giornaliere



- Proteinuria allo stick (0, tracce, 1+,2+,3+)
- PDN dose
- Febbre > 37.5 ° nelle precedenti 24 h (si/no)
- Tosse nelle precedenti 24 h (si/no)
- Asma nelle precedenti 24 h (si/no)
- Naso che cola nelle precedenti 24 h (si/no)
- Diarrea nelle precedenti 24 h (si/no)
- Vomito nelle precedenti 24 h (si/no)
- Vaccinazioni nelle precedenti 24 h (si/no)
- Trattamento antibiotico nelle precedenti 24 h (si/no)

VALUTAZIONI



Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

I familiari saranno dotati di:

- Monitor elettronico per la misurazione della P.A. (Omron Healthcare Inc. - Model M6 Comfort)
- Dipsticks urine
- Smartphone

VALUTAZIONE

- **Intervista telefonica mensile** a cura di un monitor:
per verificare la compliance, gli eventi avversi e l'uso di
altri farmaci
- **Visita clinica:**
al momento dell'arruolamento (visita di screening) ed
ogni 3 mesi

Procedures	Visit 0 (screening)	Randomization Phase	Visit 1 (month 3)	Visit 2 (month 6)	Visit 3 (month 9)	Visit 4 (month 12)
Informed consent	X					
Inclusion/exclusion criteria	X					
Randomization		X				
General demographics	X					
Medical history	X					
Past medications	X					
Concomitant medications	X		X	X	X	X
Physical examination	X		X	X	X	X
Height (cm)	X		X	X	X	X
Weight (Kg)	X		X	X	X	X
BMI (Kg/m ²)	X		X	X	X	X
Blood pressure	X		X	X	X	X
Status of INS	X		X	X	X	X
PDN dose	X		X	X	X	X
Adverse Events			X	X	X	X
PDN packages count			X	X	X	X
Laboratory Tests	Visit 0 (screening)	Randomization Phase	Visit 1 (month 3)	Visit 2 (month 6)	Visit 3 (month 9)	Visit 4 (month 12)
Serum creatinine (mg/dl)	X					
Total Cholesterol (mg/dl)	X					
LDL, HDL (mg/dl)	X					
Triglycerides (mg/dl)	X					
Total serum Proteins (g/dl)	X					
Albumin (g/dl)	X					
Creatinine Clearance sec. Schwartz	X					
Urinalysis	X					
Proteinuria/creatininuria ratio	X		X	X	X	X



GRAZIE PER L'ATTENZIONE e

ARRIVEDERCI !