

# La somministrazione di steroidi nelle nuove diagnosi di porpora di Schönlein-Henoch non riduce l'incidenza e la gravità della nefropatia a 12 mesi. Un RCT in doppio cieco

Dudley J, Smith G, Llewelyn-Edwards A, et al.

Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to determine whether steroids reduce the incidence and severity of nephropathy in Henoch-Schonlein Purpura (HSP)

Arch Dis Child. 2013;98(10):756-63

## Metodo

### Obiettivo (con tipo studio)

RCT multicentrico, controllato con placebo, in doppio cieco, per valutare se la somministrazione precoce di steroidi (prednisolone) riduce l'incidenza e la gravità della nefropatia nei bambini (<18 anni) con HSP all'esordio.

### Popolazione

Bambini sotto i 18 anni di età con diagnosi di HSP all'esordio (in base ai criteri dell'American College of Rheumatology), afferiti presso uno dei 24 centri di 2° livello partecipanti allo studio in Inghilterra e in Galles.

I bambini sono stati esclusi dallo studio se erano:

- già in terapia con steroidi o immunosoppressori;
- trattati con ACE inibitori;
- affetti da una malattia renale pre-esistente (escluse le infezioni urinarie); da ipertensione preesistente; da immunodeficienza o infezione sistemica; da disturbi che controindicano la con steroidi (epilessia, diabete mellito, glaucoma o ulcera peptica); dal rash caratteristico di HSP da più di 7 giorni.

### Intervento

181 bambini sono stati assegnati a ricevere prednisolone alla dose di 2 mg/kg/giorno (max 80 mg) per 7 giorni, seguiti da 1 mg/kg/giorno per 7 giorni (max 40 mg). Il farmaco è stato iniziato entro 7 giorni dalla comparsa del rash. Le valutazioni di tutti i pazienti, caratteristiche cliniche, eventi avversi e stick urinari per la presenza di sangue e proteine) sono state effettuate al momento della randomizzazione, a 4 settimane, a 3 mesi e a 12 mesi. L'analisi quantitativa del rapporto UP/UC (quantità di proteine rispetto a quantità di creatinina nelle urine) è stata eseguita al momento della randomizzazione, a 12 mesi e se vi era proteinuria nello stick urine. Pressione arteriosa e analisi delle urine sono state monitorate ogni settimana in ambulatorio per 4 settimane. Il dosaggio di elettroliti sierici, creatinina e albumina è stato eseguito all'inizio del trial e successivamente se richiesto dalla situazione clinica. I pazienti sono stati sottoposti a biopsia renale quando è stato rilevato un deterioramento della funzione renale, con nefropatia acuta o persistenza (> 4 settimane) per proteinuria nefrosica, definita come UP/UC > 200 mg/mmol.

### Controllo

171 bambini sono stati assegnati in modo casuale a ricevere placebo

per 14 giorni. Il farmaco placebo è stato iniziato entro 7 giorni dalla comparsa del rash. Follow-up medesimo dei trattati.

### Outcome/Esiti

Tre outcomes principali:

1. proteinuria a 12 mesi intesa come UP/UC e > 20 mg / mmol.
2. Necessità di ulteriori trattamenti: il verificarsi di qualsiasi di tre eventi (ipertensione, anomalie alla biopsia renale e necessità di trattamento della malattia renale) nel periodo di studio (12 mesi). Ipertensione identificata dall'uso di farmaci antipertensivi. La necessità di trattamento aggiuntivo della malattia renale identificato dalla presenza di terapia steroidea addizionale (non per il trial) o ACE-inibitori prescritti per motivi diversi dall'ipertensione.
3. Associazione dei polimorfismi del gene ACE con la proteinuria a 12 mesi.

*Esito secondario:* presenza di sintomi provocati dall'eventuale tossicità indotta dal farmaco del trial (ipertensione, dolori addominali, nausea e/o vomito o eventi avversi avvenuti prima della visita alla fine della quarta settimana). Dato che questi sintomi sono caratteristici sia della HSP che della tossicità da steroidi, sono stati considerati se il medico (che non era a conoscenza dell'assegnazione del trattamento) li riteneva probabilmente o sicuramente dovuti al farmaco del trial.

### Tempo

Bambini arruolati tra gennaio 2001 e gennaio del 2005. Durata dello studio 12 mesi.

### Risultati principali

Dei 460 bambini idonei, 352 sono stati randomizzati e 336 sono giunti al follow-up del 12 mese; 247 hanno fornito i dati per il calcolo del rapporto UP/UC.

*Outcome primari:*

1. a 12 mesi vi erano risultati sulla proteinuria (UP/UC) per 123/171 (72% nel gruppo intervento e 124/165 (75%) nel gruppo placebo). 18/123 (15%) dei pazienti trattati con prednisolone e 13/124 (10%) dei pazienti trattati con placebo hanno avuto UP/UC > 20 mg/mmol.

Non vi sono state differenze significative nella percentuale di pazienti con UP/UC>20 mg/mmol a 12 mesi tra i due gruppi (OR prednisolone/placebo 1.46, IC 95% 0.68, 3.14, n = 247), anche dopo aggiustamento per la proteinuria basale e per l'utilizzo

di farmaci noti per influenzare la proteinuria (OR 1.29, IC 95% 0.58, 2.82, n=247).

2. Non era presente differenza significativa tra i due gruppi sulla necessità di utilizzo di un trattamento supplementare (HR prednisolone/placebo 0.53, IC 95% 0.18, 1.59, n=323).

*Esito secondario:* 158 su 175 (90%) pazienti trattati con prednisolone e 152/168 (90%) pazienti trattati con placebo hanno partecipato alla visita di studio alla 4 settimana e/o fornito informazioni sugli eventi avversi per questo periodo. Di questi pazienti, 2/158 (1%) trattati con prednisolone e 1/152 (1%) trattati con placebo hanno presentato sintomi attribuibili ad una possibile tossicità indotta dal farmaco in studio. Nessuno dei pazienti con sintomi di tossicità ha presentato ipertensione.

## Conclusioni

Non vi sono prove che suggeriscono che il trattamento precoce con prednisolone riduca la prevalenza di proteinuria 12 mesi dopo l'insorgenza della malattia in bambini con HSP.

## Altri studi sull'argomento

In letteratura secondaria è presente un aggiornamento del 2015 di una revisione Cochrane pubblicata nel 2009, con l'obiettivo di valutare i benefici e i rischi di diversi agenti (utilizzati singolarmente o in combinazione) rispetto al placebo, a nessun trattamento o a qualsiasi altro agente per:

- 1) la prevenzione di una grave malattia renale nei pazienti con HSP senza malattia renale al momento della presentazione;
- 2) la prevenzione di una grave malattia renale nei pazienti con HSP e malattie renali minori (ematuria microscopica, proteinuria lieve) al momento della presentazione;
- 3) il trattamento della malattia renale grave (ematuria macroscopica, proteinuria, sindrome nefritica, sindrome nefrosica con o senza insufficienza renale acuta) in HSP;
- 4) la prevenzione di episodi ricorrenti di malattia renale HSP-associata. Dai 30 RCT identificati (con 1.403 pazienti arruolati), generalmente di bassa qualità, non è stata trovata alcuna prova di efficacia nell'uso di agenti antiipiastrinici o di prednisone per prevenire la malattia renale persistente nei bambini con HSP. Anche se l'eparina è risultata efficace, questa terapia è potenzialmente pericolosa e non è giustificata per prevenire una malattia renale anche grave che riguarda meno del 2% dei bambini con HSP. Nessuna prova di efficacia è stata trovata per il trattamento con ciclofosfamida nei bambini o adulti con HSP e gravi malattie renali. A causa del basso numero di pazienti, non è chiaro se la ciclosporina e il micofenolato hanno alcun ruolo nel trattamento dei bambini con HSP e gravi malattie renali [1].

Una revisione della letteratura pubblicata nel 2015 svolta per uno scenario clinico ha raccolto 5 RCT e due revisioni sistematiche: la revisione Cochrane del 2009 e la metanalisi di Weiss e coll. del 2007. Gli autori dello scenario clinico segnalano le conclusioni discordanti (Weiss e coll. indicano una efficacia della terapia cortisonica a differenza della revisione Cochrane) osservando la differente casistica raccolta dai ricercatori, con una preferenza nella selezione di studi retrospettivi di vecchia data nella revisione di Weiss, pubblicazioni non incluse nella revisione Cochrane, la quale raccoglie i più recenti RCT. Le conclusioni dello scenario clinico sono per una assenza di efficacia della terapia cortisonica nella prevenzione della nefrite in corso di HSP [2].

## Che cosa aggiunge questo studio

Dimostra ulteriormente, con uno studio piuttosto ampio e ben condotto, che non è necessario trattare routinariamente i pazienti con nuova insorgenza di HSP con cortisonici per prevenire l'incidenza e la severità di una eventuale nefropatia.

## Commento

### Validità interna

*Disegno dello studio:* RCT formalmente di buona qualità (Scala di Jadad 5: studio randomizzato con lista di randomizzazione generata in maniera adeguata, centro specifica, 1:1 e in doppio cieco), **registrazione ISRCTN71445600**. I persi al follow-up sono adeguatamente descritti. La randomizzazione è stata eseguita in modo corretto. Da segnalare la preponderanza dei casi di nefrite (sia in termini di UP/UC > 20 mg/mmol che di proteinuria ed ematuria allo stick urine) nel gruppo cortisone, sia al momento della randomizzazione che alla visita finale; tuttavia le analisi sono state aggiustate per un valore di UP/UC basale e per l'uso di farmaci antipertensivi (noti per influenzare i livelli di proteinuria come enalapril e losartan) somministrati durante il periodo di studio di 12 mesi. La perdita di oltre il 30% dei pazienti alla fine dello studio, tra mancata aderenza e perdita dei dati al follow-up, riduce la significatività dei risultati.

*Esiti:* RCT rilevante clinicamente in quanto i dati finali sono a sostegno del non utilizzo dello steroide.

*Conflitto di interesse:* GlaxoSmithKline ha offerto il prednisolone e il placebo. Un autore ha relazioni finanziarie con GlaxoSmithKline. Nessun altro autore dichiara conflitto di interesse negli ultimi tre anni con industrie che potrebbero avere interesse in questo studio.

### Trasferibilità

*Popolazione studiata:* popolazione analoga a quella afferente ad un presidio ospedaliero, in collegamento con un ambulatorio analogo ai nostri.

*Tipo di intervento:* intervento riproducibile in ospedale e in ambulatorio. Quantitativo e tempistica della somministrazione di cortisone: non vi sono linee guida che indicano quanto deve essere la dose da somministrare nel caso di HSP e per quanto tempo.

1. Hahn D, Hodson EM, Willis NS, et al. Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schönlein Purpura (HSP). Cochrane Database Syst Rev. 2015 Aug 7;(8):CD005128
2. Szemenyei C, Hahn D. Prevention of nephritis in Henoch-Schönlein purpura. J Paediatr Child Health. 2015;51(2):236-9

### Scheda redatta dal gruppo di lettura di Ravenna:

Luca Casadio, Sara Dal Bo, Alfredo Di Caro, Massimo Farneti, Nadia Foschi, Vanna Graziani, Martina Mainetti, Federico Marchetti, Sara Pusccheddu, Giovanna Valmori, Lucia Vignutelli, Elena Zamuner, Annalisa Martini, Marcella De Logu, Carlotta Farneti.