

**Criteri basati sull'evidenza per la riduzione/sospensione dei corticosteroidi. Un'analisi del PRINTO trial su pazienti con dermatomiosite giovanile all'esordio.**

Gabriella Giancane, Claudio Lavarello, Angela Pistorio, Francesco Zulian, Angelo Ravelli, Bo Magnusson, Tadej Avcin, Fabrizia Corona, Valeria Gerloni, Serena Pastore, Roberto Marini, Silvana Martino, Anna Pagnier, Michel Rodiere, Christine Soler, Valda Stanevicha, Rebecca Ten Cate, Yosef Uziel, Jelena Vojinovic, Angelo Ravelli, Alberto Martini, Nicolino Ruperto per PRINTO.

**Razionale.** Ad oggi non esistono raccomandazioni basate sull'evidenza per standardizzare la riduzione/sospensione dei corticosteroidi nella dermatomiosite giovanile (DMG).

**Obiettivo.** Fornire un approccio *evidence-based* per la riduzione/sospensione del cortisone in pazienti con DMG all'esordio attraverso l'analisi dei pazienti arruolati nel PRINTO trial.<sup>1</sup>

**Metodi.** Pazienti con esordio di DMG sono stati randomizzati a ricevere prednisone (PDN) da solo o in combinazione con methotrexate (MTX) o ciclosporina (CSA). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a 3 boli di metilprednisolone ev in 3 giorni consecutivi e a seguire PDN al dosaggio di 2 mg/kg/die, ridotto fino a sospensione a 2 anni. Venivano definiti come cambiamenti terapeutici maggiori l'aggiunta o l'aumento della dose di MTX/CSA/altri farmaci o altre ragioni di *drop-out*. I pazienti sono stati divisi in base alla remissione clinica (CMAS = 52 e MD-global = 0 per 6 mesi continuativi) in due gruppi. Il gruppo 1 includeva i pazienti in remissione che riuscivano a sospendere il PDN secondo protocollo (gold standard). Il gruppo 1 è stato confrontato con coloro che non hanno raggiunto la remissione clinica, senza o con cambiamenti terapeutici maggiori (gruppi 2 e 3, rispettivamente).

Abbiamo quindi confrontato nei 3 gruppi a 2-6-12 e 24 mesi un core set di misure di outcome (CSM) per la DMG. Abbiamo inoltre calcolato il cambiamento percentuale medio del CSM nel gruppo 1 e applicato un modello di regressione logistica per identificare i predittori di remissione clinica a 2 e 6 mesi.

**Risultati.** 139 bambini sono stati arruolati nel trial<sup>1</sup>: 47 in terapia con PDN, 46 con PDN+CSA, 46 con PDN+MTX. Abbiamo identificato 30 bambini nel gruppo 1, 43 nel gruppo 2 e 66 nel gruppo 3. Il gruppo 1 ha mostrato un trend nel tempo in grado di identificare precocemente chi raggiungerà la remissione clinica. Sulla base dell'andamento del CSM, abbiamo formulato le raccomandazioni sulla riduzione del PDN nei primi 2 anni dall'esordio di malattia. (tabella 1) La regressione logistica ha dimostrato che la riduzione del p-global score di almeno 3 unità nei primi 2 mesi di malattia e dell'MD-global di almeno 0.3 unità tra i mesi 2 e 6 aumentano la probabilità di remissione clinica da 4 a 6 volte. Quando nel modello vengono inseriti anche i criteri PRINTO per la DMG, un'età di esordio >8.5 anni e il raggiungimento dei criteri PRINTO 50, a 2 e 6 mesi, risultano significativi predittori di remissione clinica (tabella 2).

**Conclusioni.** Il nostro studio è il primo a fornire raccomandazioni *evidence-based* sull'utilizzo degli steroidi nella DMG. Già a 2 mesi dall'esordio è possibile predire il raggiungimento della remissione clinica.

## Referenza

<sup>1</sup>Ruperto et al. Lancet 2016; 387: 671–78.

**Table 1. Raccomandazioni sulla riduzione/sospensione del prednisone in base al cambiamento percentuale delle misure di outcome utilizzate nella valutazione dei pazienti con dermatomiosite giovanile.** (PDN: prednisone; MD-global: physician's global assessment dell'attività globale di malattia; (p)- global: parent's global assessment del benessere generale del bambino; CHAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire; DAS: Disease Activity Score; CMAS: Childhood Myositis Assessment Scale; MMT: Manual Muscle Test)

	<b>Riduzione PDN</b>	<b>"Absolute" e "percent change" delle misure di outcome</b>
Primi 2 mesi	da 2 a 1 mg/kg/die	Se absolute change in MD-global -3, (p)-global -4, CHAQ -1.2, DAS -7, CMAS +16, MMT +20, ovvero percent change di almeno il 50%
2-6 mesi	Da 1 a 0,2 mg/kg/die	Se absolute change in MD-global -1.1, (p)-global -0.4, CHAQ -0.1, DAS -4, CMAS +10, MMT +8, ovvero percent change di almeno il 14%
6-24 mesi	Mantenimento a $\leq 0.2$ mg/kg/die fino a sospensione a 24 mesi	Se absolute change in MD-global 0, (p)-global 0, CHAQ 0, DAS -1, CMAS +1, MMT +1, ovvero vengono mantenuti valori bassi/normali di tutte le misure di outcome

**Table 2. Modello di regressione logistica per l'outcome: raggiungimento della remissione clinica (N/totale a 2 mesi: 28/139 (20.1%); N/totale a 6 mesi: 30/139 (21.6%)).**

	OR (95% CI)	P <sup>#</sup>
Printo-50 Responder a <b>2 mesi</b> (vs. not responder/Printo-20)	3.12 (1.04 - 9.30)	0.03
Età all'esordio > 8.53 anni (vs. ≤ 8.53 anni)	3.26 (1.30 - 8.15)	0.01
AUC del modello: 0.69		
Printo-50 Responder a <b>6 mesi</b> (vs. not responder/Printo-20)	15.3 (3.3 - 70.3)	< 0.0001
Età all'esordio > 8.53 anni (vs. ≤ 8.53 anni)	4.6 (1.8 - 11.5)	0.0009
AUC del modello: 0.79		

OR: Odds Ratio; 95% CI: 95% Confidence Interval; P<sup>#</sup>: Likelihood Ratio test.