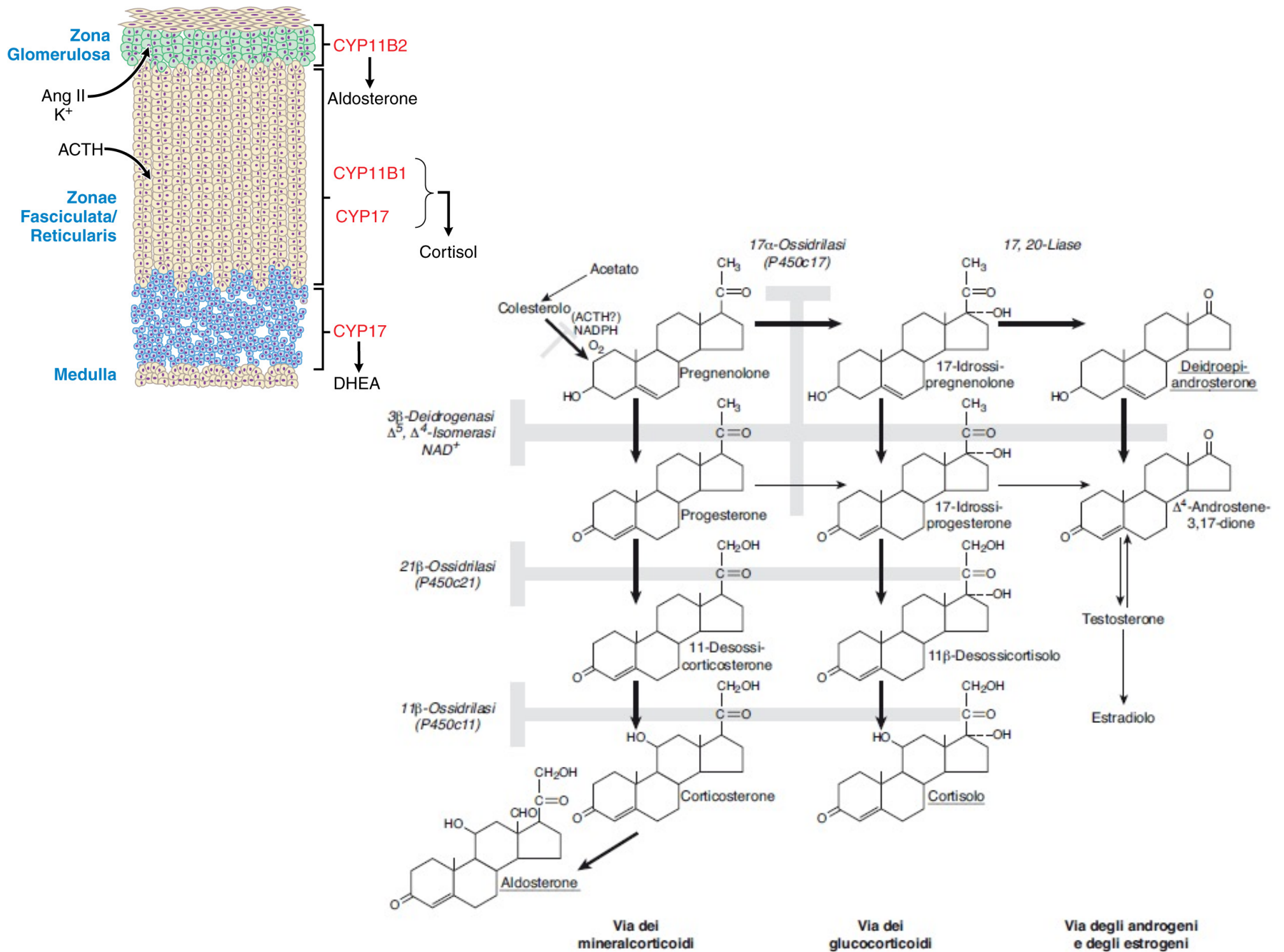
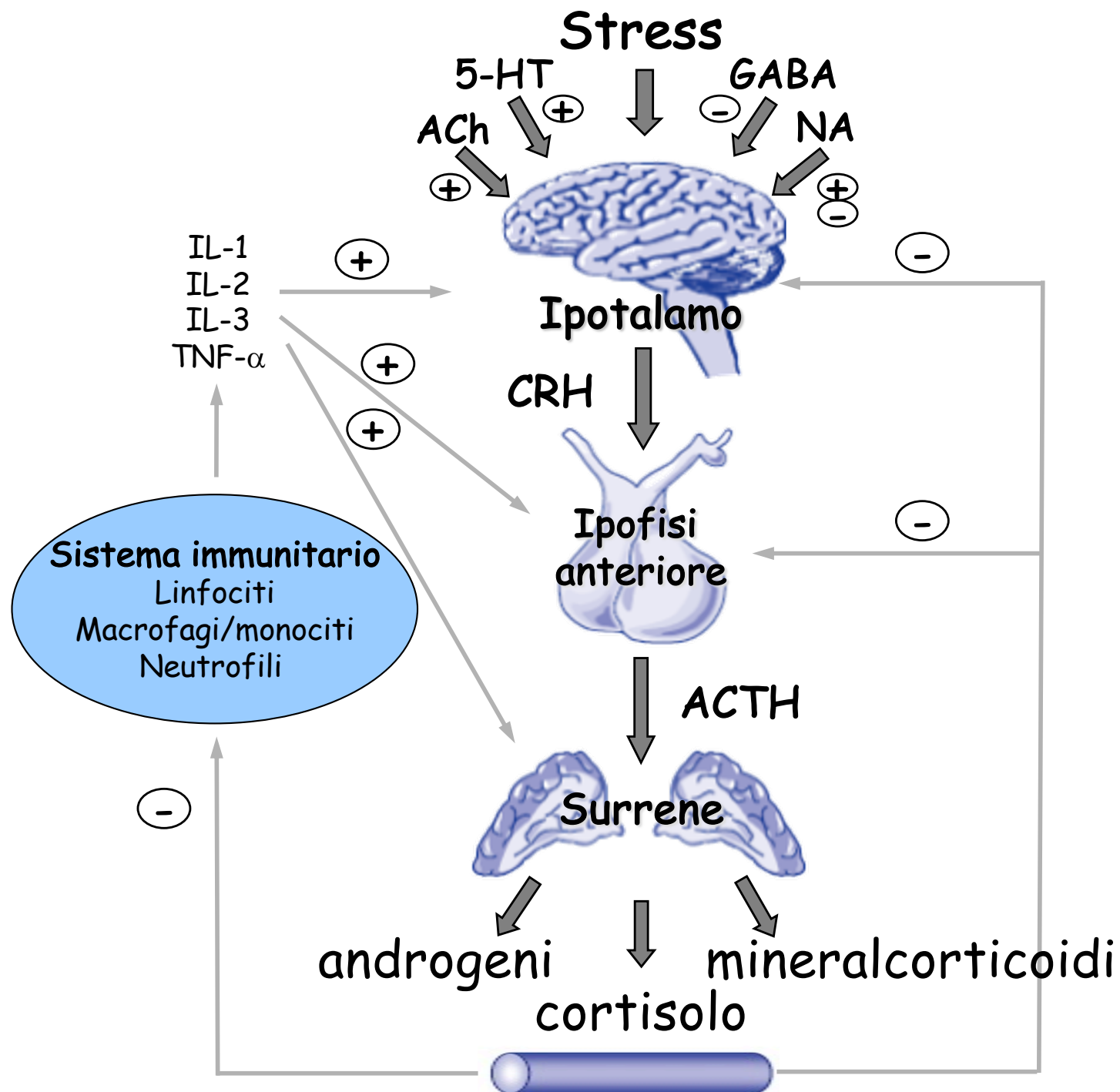


Glucocorticoidi

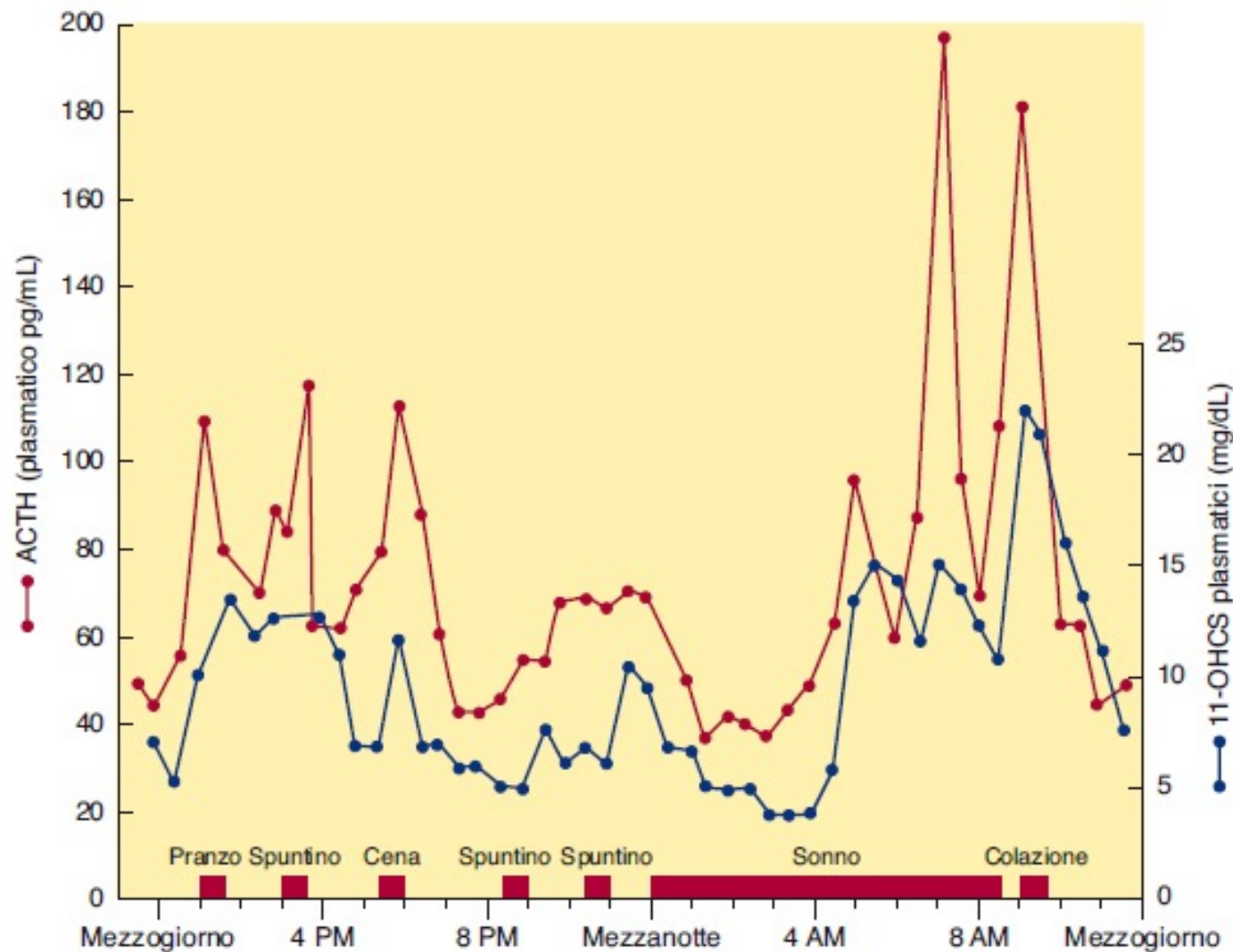




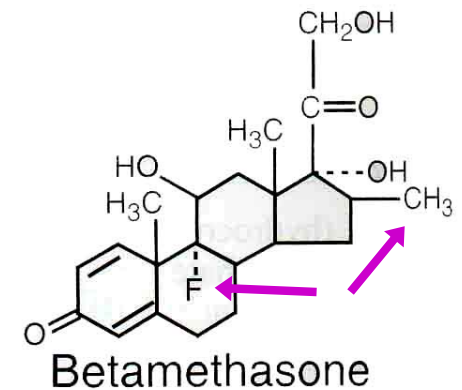
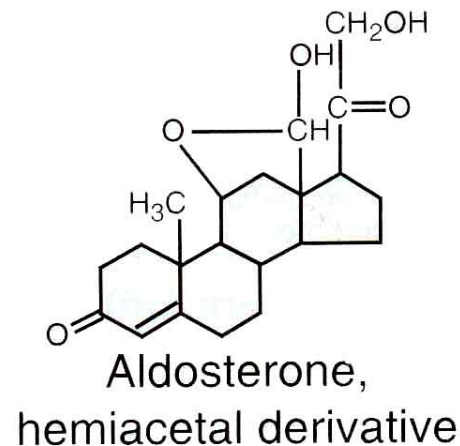
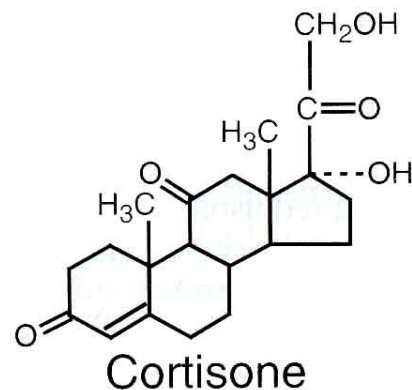
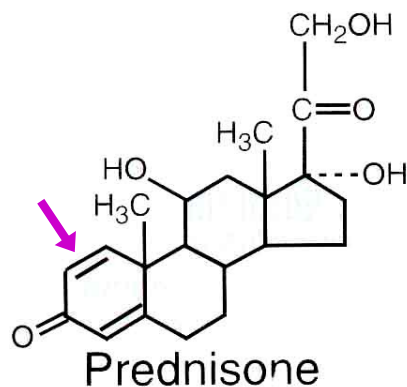
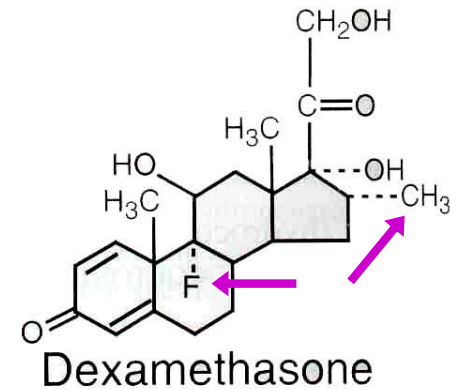
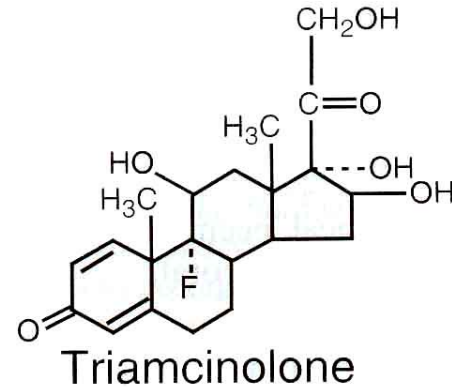
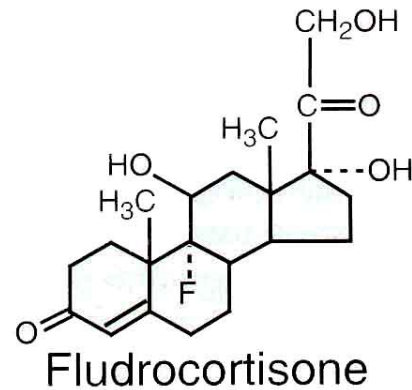
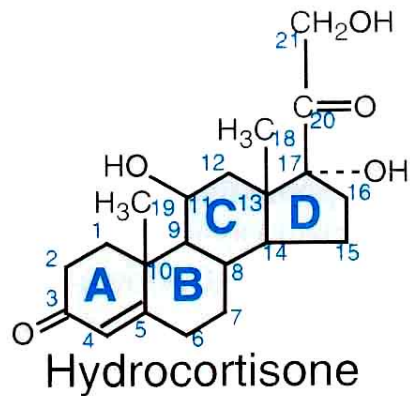
Velocità di secrezione giornaliera e livelli circolanti dei principali corticosteroidi endogeni

	Cortisolo	Aldosterone
Indice di secrezione in condizioni normali	10 - 20 mg/die	0.125 mg/die
Indice di secrezione sotto stress	Fino a 300 mg/die	
Concentrazioni plasmatiche:		
Ore 8	16 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	0.01 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$
Ore 16	4 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	0.01 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$

RITMO CIRCADIANO NELLA SECREZIONE DI ACTH E GLUCOCORTICOIDI



Struttura dei corticosteroidi naturali e di alcuni derivati sintetici



Potenze relative e dosi equivalenti dei principali corticosteroidi

Composto	Potenza anti infiamm.	Potenza Na ⁺ ritentrica	Dose equiv. (mg)
Cortisolo	1	1	20
Cortisone	0.8	0.8	25
Prednisone	4	0.8	5
Prednisolone	4	0.8	5
Metilprednisolone	5	0.5	4
Betametasone	25	0	0.75
Desametasone	25	0	0.75

Emivita plasmatica ed emivita biologica dei principali corticosteroidi

Composto	$t_{\frac{1}{2}}$ (min)	Durata d'azione (h)
Cortisolo (Flebocortid®)	90	B (8-12)
Cortisone (Cortone®)	80-118	B (8-12)
Prednisone (Deltacortene®)	60	I (18-36)
Prednisolone (Meticortelone®)	115-200	I (18-36)
Metilprednisolone (Urbason®)	180	I (18-36)
Triamcinolone (Ledercort®)	30	I (18-36)
Betametasone (Bentelan®)	200	L (36-54)
Desametasone (Decadron®)	300	L (36-54)

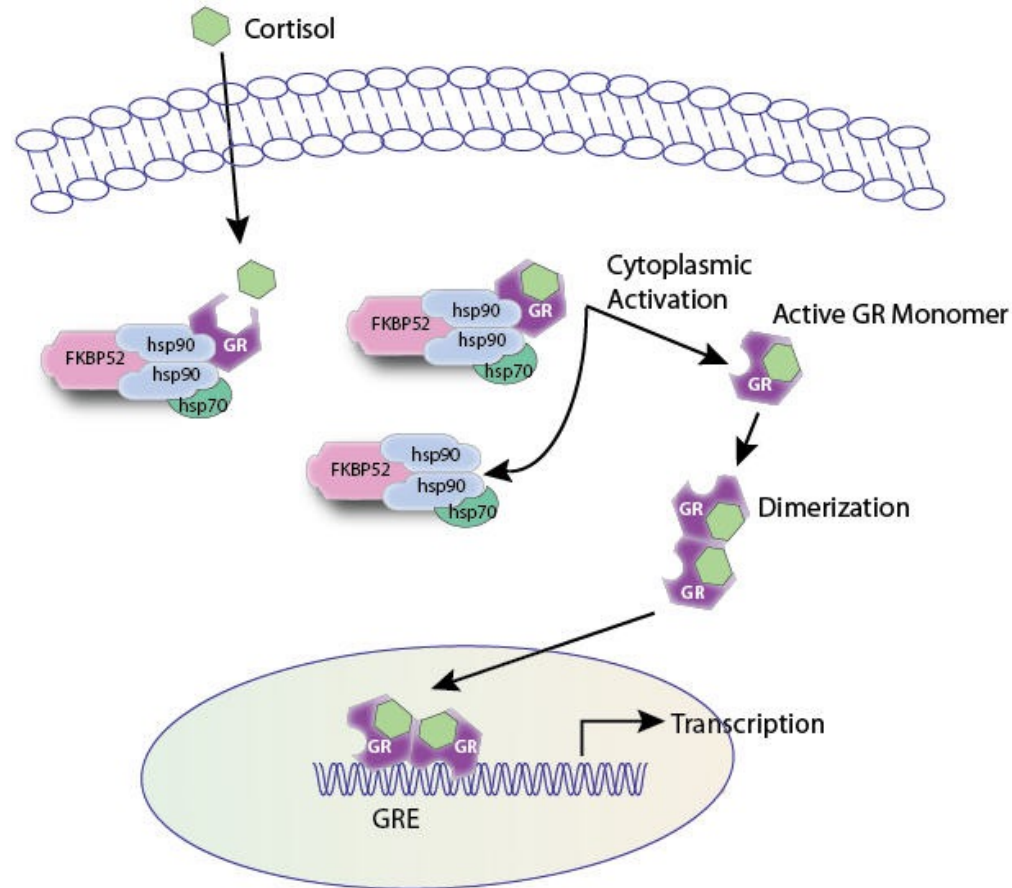
CBG = Transcortina, o globulina legante i corticosteroidi

Diversi fattori regolano l'azione dei GC

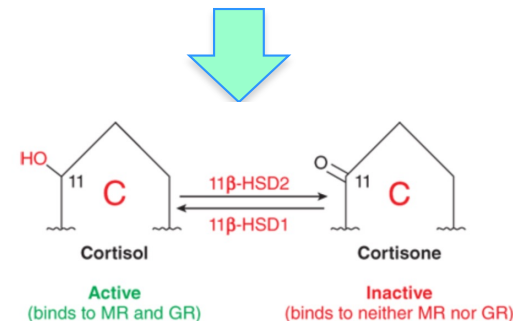
Concentrazione plasmatica

Densità tessuto specifica dei recettori (GR o MR)

Disponibilità intracellulare di GC biologicamente attivo: 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 β -HSD1)

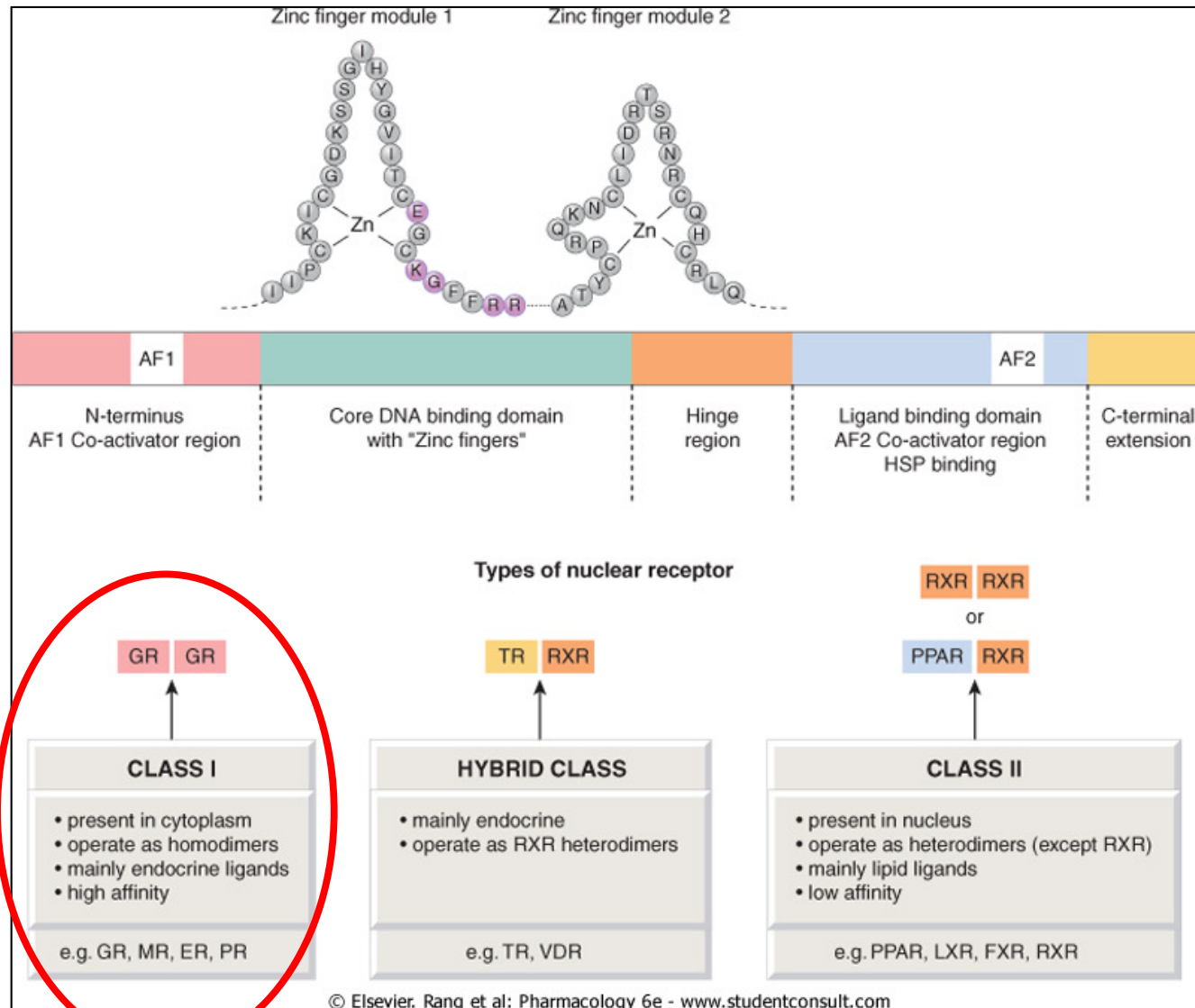


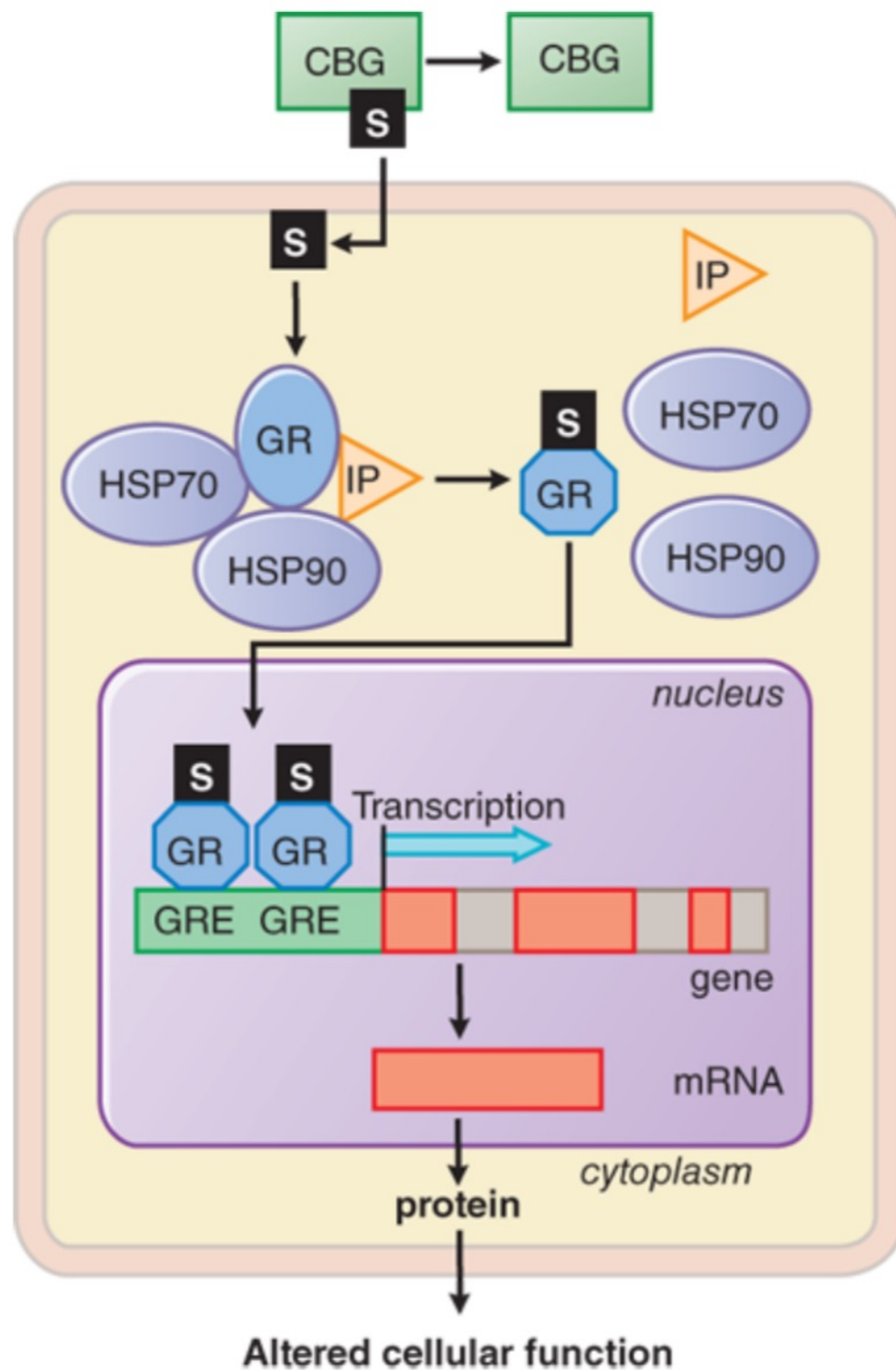
11 β -HSD2 (distal nephron, colon, salivary and sweat glands and vascular endothelium)



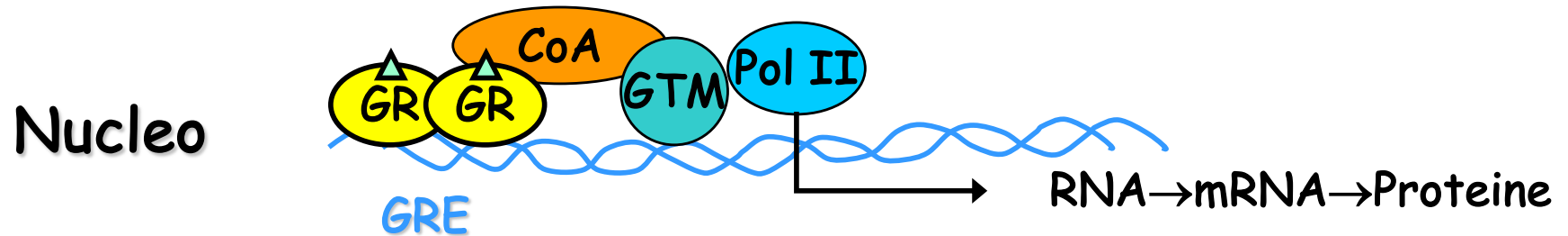
Source: Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, Björn C. Knollmann: Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Thirteenth Edition: Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

RECETTORE PER I GLUCOCORTICOIDI





Attivazione della trascrizione genica

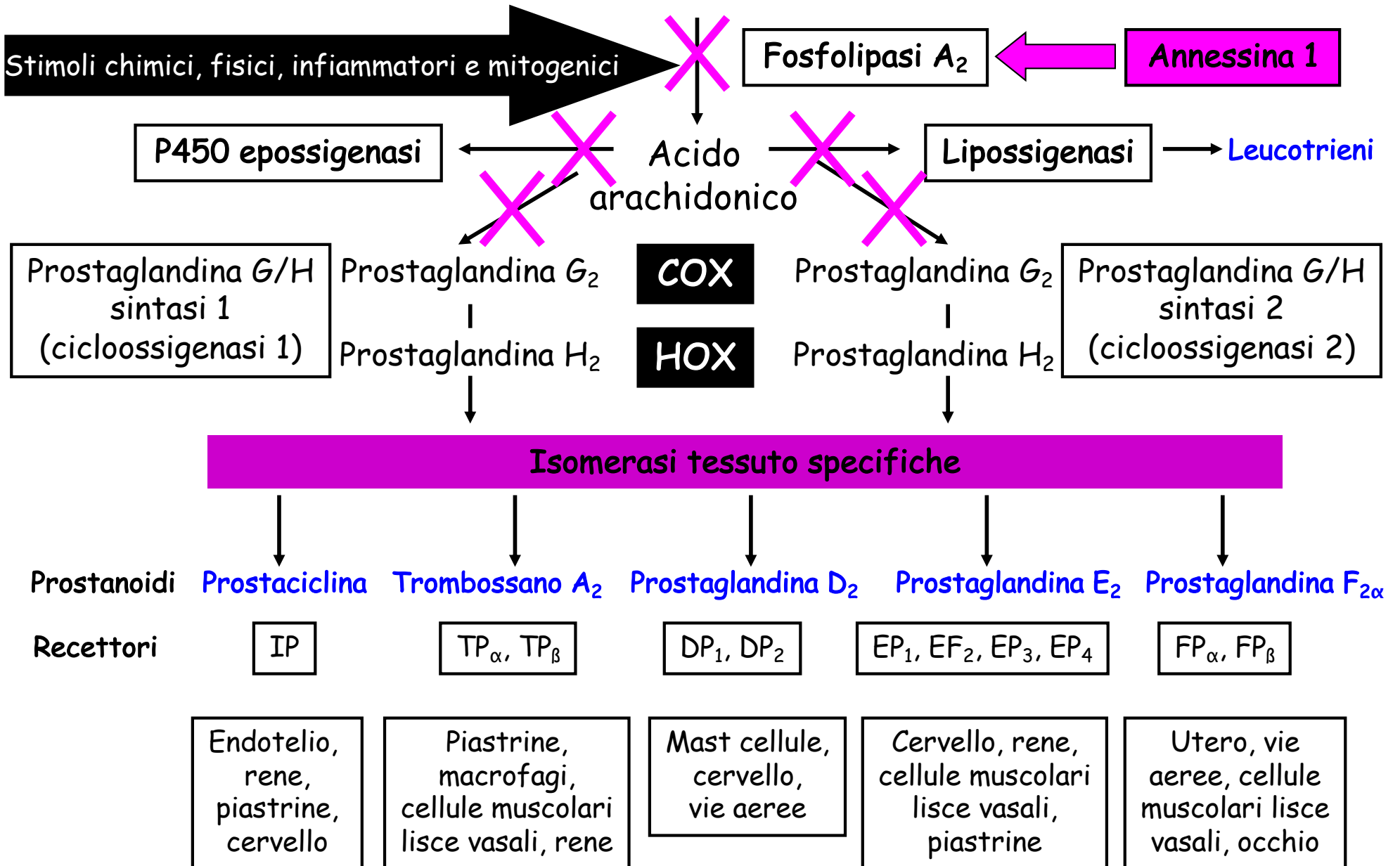


- Fosfoenol piruvato carbossichinasi
- Glucosio-6-fosfatasi
- Fruttosio-2,6-difosfatasi
- Tirosina amminotransferasi
- Triptofano ossigenasi
- Glicerolo fosfato deidrogenasi
- Feniletanolamina N-metil trasferasi

- Omeostasi del glucosio
- Metabolismo degli acidi grassi
- Metabolismo del muscolo

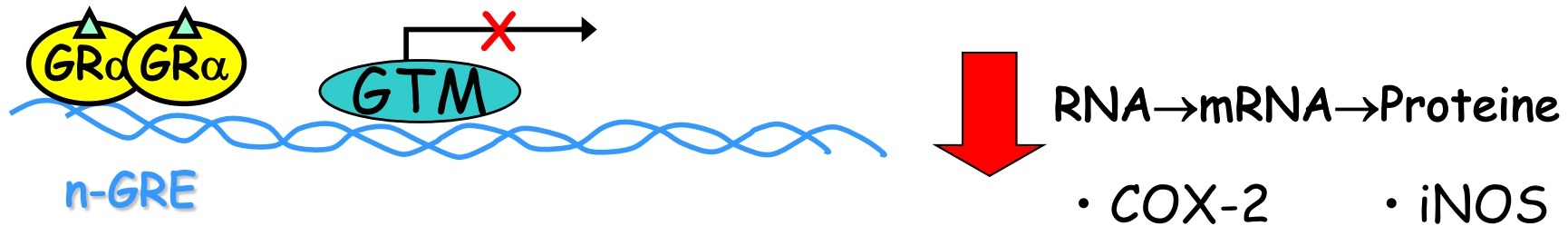
- Annessina I (lipocortina)

- Azione antiinfiammatoria

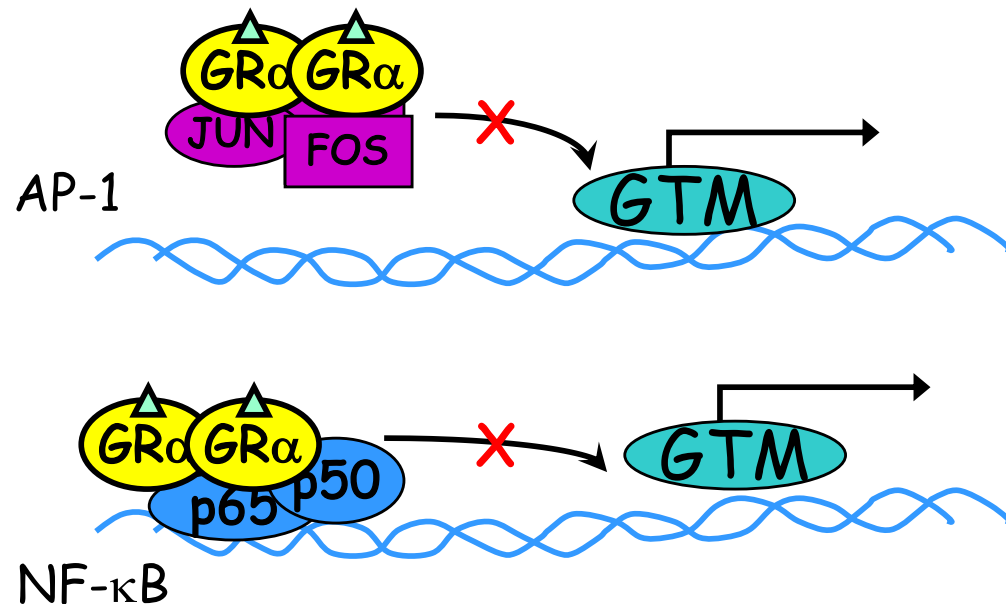


Inibizione della trascrizione genica

Nucleo



Interazione con altri fattori di trascrizione



- E-selectina • IL-8
- IFN- γ • ICAM
- IL-2 • TNF- α
- IL-6 • Collagenasi

**Mediatori dell' infiammazione
e della proliferazione**

Azioni antiinfiammatorie e immunosoppressive

- Azioni sulle cellule infiammatorie
 - Ridotta attività di neutrofili e macrofagi dovuta alla ridotta trascrizione dei geni dei fattori di adesione e delle citochine
 - Ridotta attività dei linfociti TH1 per la ridotta trascrizione dei geni per IL-12 e interferone γ in linfociti e macrofagi
 - Ridotta funzione dei fibroblasti
 - Ridotta funzione degli osteoblasti e funzione aumentata degli osteoclasti
- Azioni sui mediatori dell' infiammazione e della risposta immune
 - Ridotta produzione di prostaglandine e leucotrieni (per l' inibizione della fosfolipasi A)
 - Ridotta produzione di citochine, fattori di adesione cellulare, fattore di stimolazione delle colonie di granulociti-macrofagi
 - Riduzione delle componenti del complemento
 - Ridotta generazione di nitrossido
 - Ridotto rilascio di istamina dai macrofagi
 - Ridotta produzione di IgG (a dosi elevate)

- Gli effetti acuti, come l'inibizione dell'ACTH ipofisario si verificano entro qualche minuto: effetto diretto su recettori di membrana?
- I recettori per gli steroidi presentano motivi di palmitoilazione che consentono l'aggiunta di palmitato con conseguente aumento della localizzazione dei recettori in prossimità della membrana plasmatica.

Azioni metaboliche.

1: metabolismo glucidico

- Inibiscono l' utilizzo di glucosio da parte dei tessuti periferici
- Promuovono la gluconeogenesi epatica mobilizzando aminoacidi (aumentano il catabolismo proteico) e glicerolo (attivano la lipolisi) dai tessuti periferici e inducendo la sintesi ex novo di enzimi della gluconeogenesi (fosfoenolpiruvato carbossichinasi, glucosio-6-fosfatasi, fruttosio-2,6-difosfatasi)

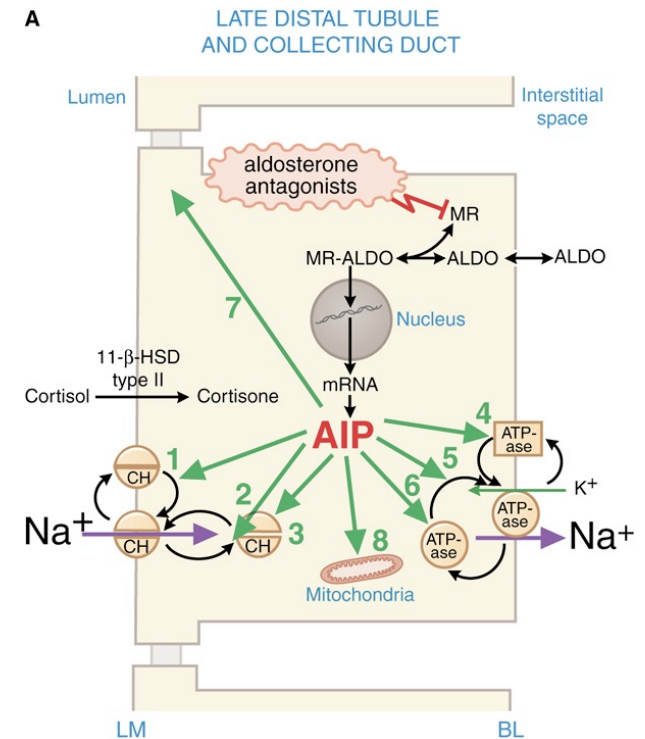
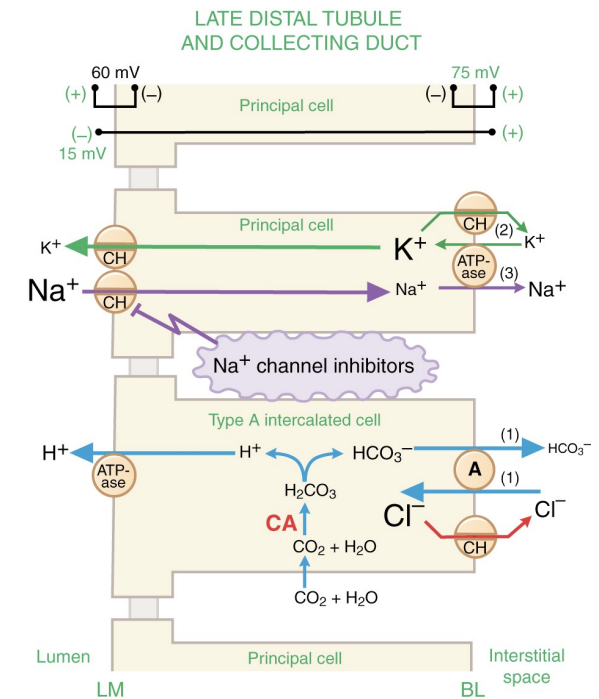
Azioni metaboliche.

2: metabolismo lipidico

- Aumentano i depositi di grassi che sono più sensibili alle azioni lipogene e antilipolitiche dell'insulina (azione permissiva)
- Facilitano l'azione degli agenti lipolitici (ormone della crescita, amine simpaticomimetiche) che stimolano la lipolisi dei trigliceridi nel tessuto adiposo delle estremità (azione permissiva)

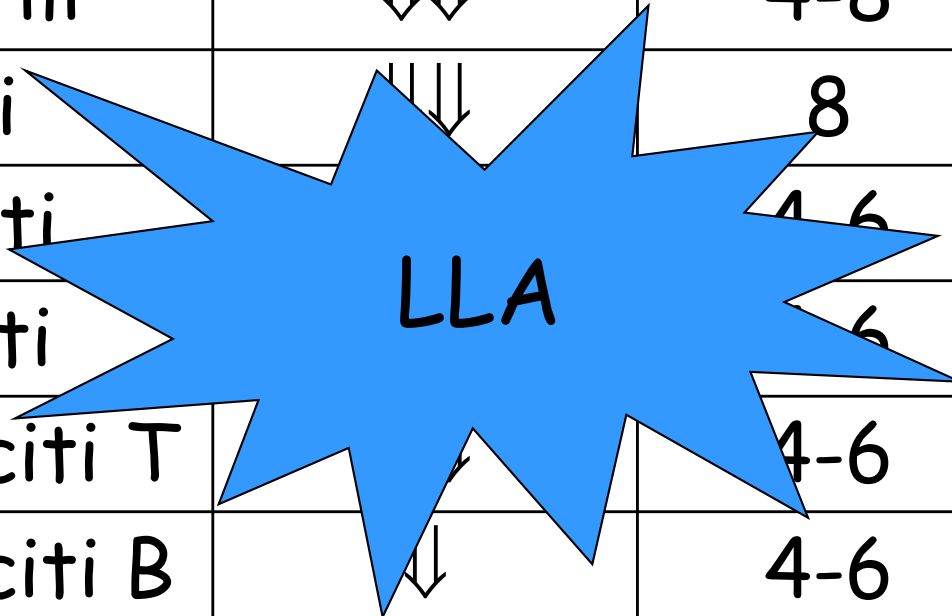
Bilancio idroelettrolitico

- Aumentano il riassorbimento di Na^+ nel tubulo distale e nei dotti collettori (espansione del volume dei liquidi extracellulari, bilancio positivo del sodio)
- Aumentano l'escrezione di K^+ e H^+ (ipokaliemia, alcalosi)
- Aumentano l'escrezione di Ca^{++}



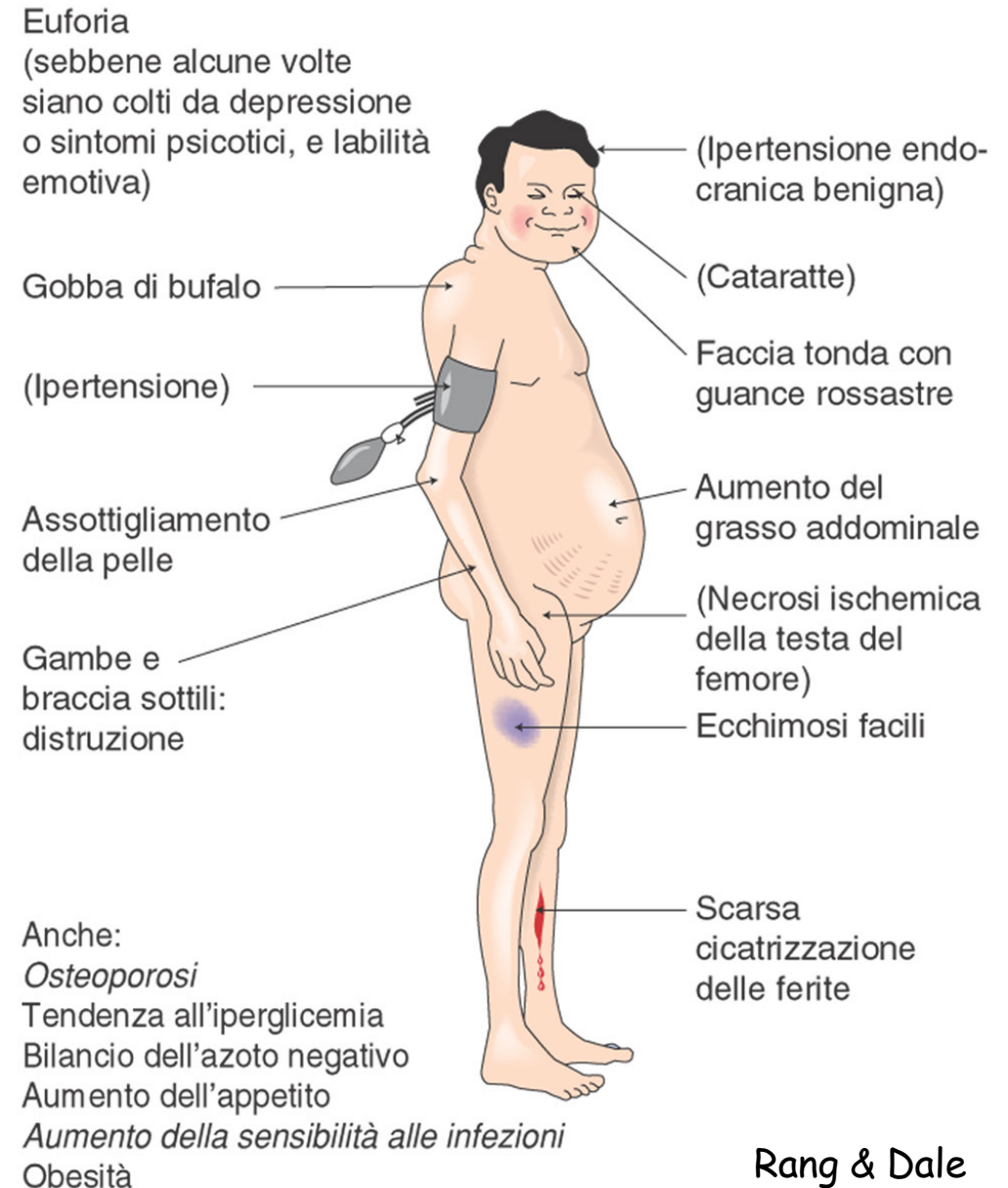
Effetto dei glucocorticoidi sui leucociti circolanti

Popolazione leucocitaria	Numero di cellule circolanti	Tempo di picco	Durata
Neutrofili	↑↑↑	4-6	24
Eosinofili	↓↓↓	4-8	72
Basofili	↓↓↓	8	72
Monociti	↓↓↓	4-6	24
Linfociti	↓↓↓	6	24
Linfociti T	↓↓↓	4-6	24
Linfociti B	↓↓↓	4-6	24



Effetti collaterali

- SNC: pseudotumor cerebri, disturbi psichiatrici
- Oculari: glaucoma, cataratta subcapsulare posteriore
- Cardiovascolari/renali: ipertensione, ritenzione di Na⁺ e idrica, edema, alcalosi ipokaliemica, fibrillazione atriale
- Gastrointestinali: ulcera, emorragie (in associazione con FANS)
- Muscoloscheletrici: necrosi ossea asettica, **osteoporosi**, miopatie
- Immunologici: infezioni
- Metabolici: iperglicemia, iperlipidemia, obesità (sindrome di Cushing iatrogena)
- Alterata guarigione delle ferite, atrofia sottocutanea
- Endocrini: rallentato accrescimento, amenorrea secondaria, soppressione dell' asse IIS



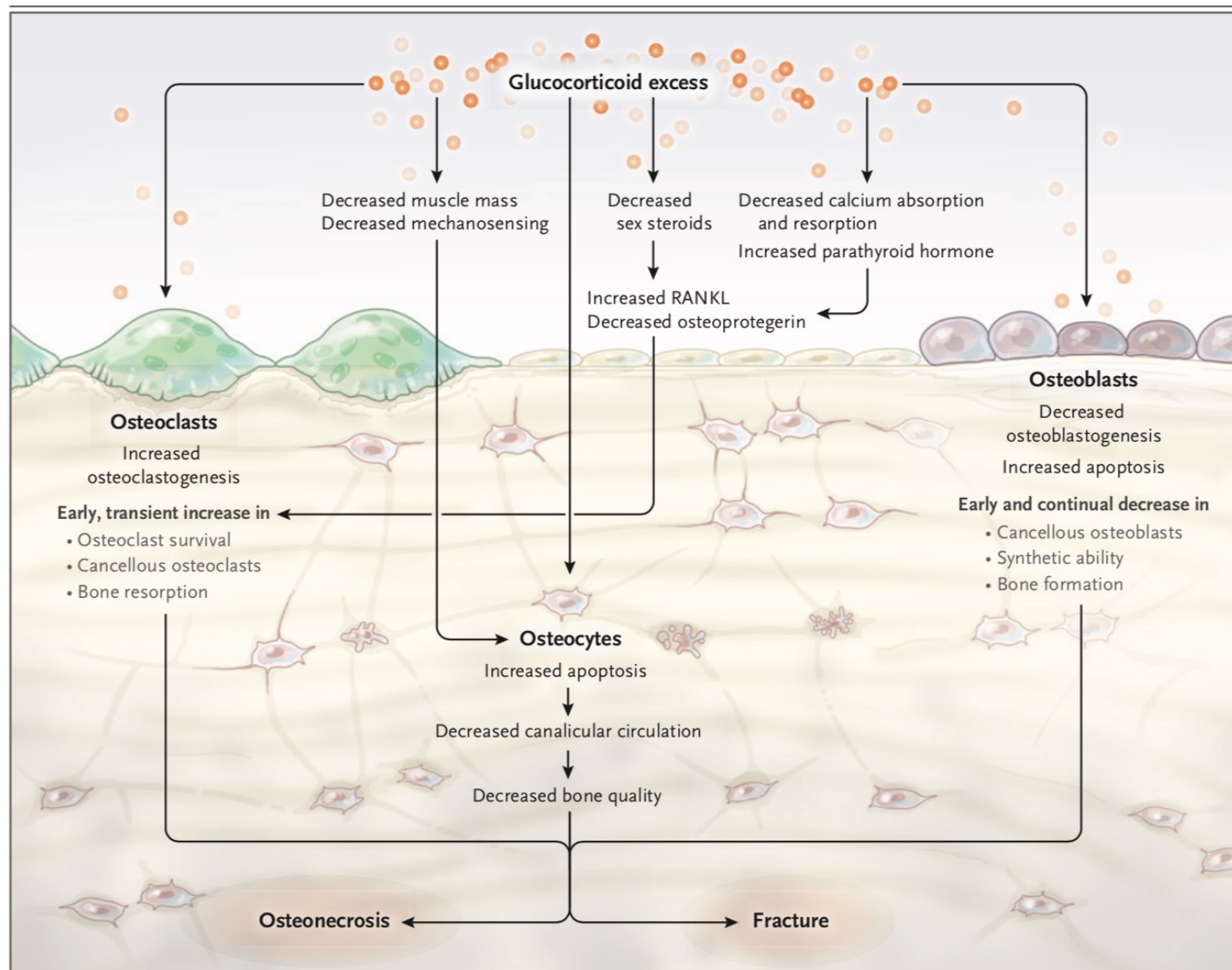


Figure 1. Mechanisms of Glucocorticoid-Induced Bone Loss.

Excessive amounts of systemic glucocorticoids lead to clinically significant adverse effects on the musculoskeletal system by inducing inappropriate bone remodeling through direct and indirect mechanisms and muscle atrophy that contributes to osteoporosis and fractures. Early bone loss is driven by changes in levels of estrogen and parathyroid hormone that stimulate receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL)-induced osteoclastogenesis. Osteocyte and osteoblast apoptosis prevents effective mechanosensing and new bone formation.

KEY CLINICAL POINTS

GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS

- Risk factors for glucocorticoid-induced fractures include age (>55 years), female sex, white race, and long-term use of prednisone at a dose of more than 7.5 mg per day.
- Screening for fracture risk should be performed soon after the initiation of glucocorticoid treatment. The risk of fracture among patients who are 40 years of age or older can be estimated with the use of bone mineral density testing and the fracture risk assessment tool (FRAX).
- Patients who receive glucocorticoids should be counseled about adequate intake of calcium and vitamin D, weight-bearing exercise, and avoidance of smoking and excessive alcohol intake.
- Pharmacologic treatment is strongly recommended for anyone who has had a fracture and for patients who are at least 40 years of age if, according to the FRAX tool, the risk of major osteoporotic fracture is 20% or higher or the risk of hip fracture is at least 3%. Among patients who are receiving glucocorticoids and have a bone mineral density T score of -2.5 or less (indicating osteoporosis) at either the spine or the femoral neck, pharmacologic treatment is also recommended for men who are 50 years of age or older and for postmenopausal women.
- Bisphosphonates are recommended as first-line treatment of osteoporosis because of their low cost and safety.
- The risk of fracture decreases rapidly when glucocorticoids are discontinued. Exposure to glucocorticoids should be minimized as much as possible.



Calculation Tool

Please answer the questions below to calculate the ten year probability of fracture with BMD.

Country: **US (Caucasian)**

Name/ID:

[About the risk factors](#)

Questionnaire:

1. Age (between 40 and 90 years) or Date of Birth
Age: Date of Birth: Y: M: D:

2. Sex ☐ Male ☐ Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous Fracture ☒ No ☐ Yes

6. Parent Fractured Hip ☒ No ☐ Yes

7. Current Smoking ☒ No ☐ Yes

8. Glucocorticoids ☒ No ☐ Yes

9. Rheumatoid arthritis ☒ No ☐ Yes

10. Secondary osteoporosis ☒ No ☐ Yes

11. Alcohol 3 or more units/day ☒ No ☐ Yes

12. Femoral neck BMD (g/cm²)

Select BMD

Table 1. Risk Factors for Fractures in Patients Receiving Glucocorticoids.*

Category of Risk	Risk Factors
Related to glucocorticoid use	High daily dose of glucocorticoid (e.g., >7.5 mg of prednisone daily), cumulative dose of glucocorticoid >5 g, current or recent (<3 mo) use of glucocorticoid, glucocorticoid-associated myopathy that increases the risk of falls, glucocorticoid-induced hypogonadism
Related to underlying condition	Rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, inflammatory bowel disease, biliary cirrhosis
Related to risk of osteoporosis	Age >55 yr; white race; female sex; menopause; smoking; excess alcohol use (>2 units per day) [†] ; bone mineral density T score below −1.5; increased fall risk; endocrine disorders: hypogonadism, hyperparathyroidism, or hypoparathyroidism; malabsorption; BMI <18.5; previous fracture

* The body-mass index (BMI) is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

[†] According to the U.K. National Health Service, a standard glass of wine (175 ml) is 2.1 units (www.nhs.uk/live-well/alcohol-support/calculating-alcohol-units/).

Table 2. Recommendations from Recent Guidelines for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis.*				
Variable	American College of Rheumatology ²⁰	European League Against Rheumatism ^{21,†}	International Osteoporosis Foundation and European Calcified Tissue Society ^{22,‡}	National Osteoporosis Guideline Group ^{23,‡}
Patients warranting intervention on the basis of dose and duration of glucocorticoid treatment	All adults taking ≥ 2.5 mg of prednisone daily for >3 mo	All adults taking any dose of prednisone daily for >3 mo	Any adult with previous fracture, age ≥ 70 yr of age, or taking ≥ 7.5 mg of prednisone daily for 3 mo; dosages for all other adults are based on intervention thresholds that differ according to country	All adults taking any dose of prednisone daily for >3 mo
Whom to test and monitor for changes in BMD	All adults ≥ 40 yr of age and adults <40 yr with a history of fragility fracture or other risk factors; test within 6 mo after initiation of glucocorticoids; repeat testing every 2–3 yr and every 1–3 yr in adults ≥ 40 yr receiving glucocorticoids without treatment for osteoporosis	Premenopausal women or men <70 yr of age; not recommended for postmenopausal women and older men, since they will receive treatment for osteoporosis regardless of BMD	Patients without previous fracture, <70 yr of age, <7.5 mg of prednisone daily; monitor patients receiving glucocorticoids at appropriate intervals thereafter (not specified)	Not specified
Correction used with the FRAX tool to adjust risk estimate for prednisone dose >7.5 mg	Risk of major osteoporotic fracture is increased by 15% and risk of hip fracture is increased by 20%	None	Risk of major osteoporotic fracture is increased by 15% and risk of hip fracture is increased by 20%; if receiving <2.5 mg of prednisone daily, FRAX risk of major osteoporotic fracture is decreased by 20% and risk of hip fracture is decreased by 35%	Risk of major osteoporotic fracture is increased by 15% and risk of hip fracture is increased by 20%; if receiving <2.5 mg of prednisone daily, FRAX risk of major osteoporotic fracture is decreased by 20% and risk of hip fracture is decreased by 35%
Calcium and vitamin D supplementation	800–1000 mg of calcium daily and 600–800 IU of vitamin D daily	Supplement if receiving ≥ 7.5 mg of prednisone daily; no recommended dose of calcium and vitamin D	Supplement if receiving glucocorticoids for >3 mo; no recommended dose of calcium and vitamin D	Supplement if levels of dietary calcium and vitamin D are inadequate
Threshold for pharmacologic treatment	All adults with a previous fragility fracture; adults ≥ 40 yr with BMD T score of ≤ -2.5 or less or FRAX risk $\geq 20\%$ for major osteoporotic fracture or $\geq 3\%$ for hip fracture $§$; consider in adults ≥ 40 yr with FRAX risk 10 to 19% for major osteoporotic fracture or >1 to 2.9% for hip fracture, adults <40 yr with BMD T score below -3 and >7.5 mg of prednisone daily, adults with $>10\%$ /yr bone loss at hip or spine, and adults ≥ 30 yr taking very-high-dose glucocorticoids (≥ 30 mg daily) or high cumulative use (>5 g in 1 yr)	Adults with a previous fracture or taking >15 mg of prednisone daily; postmenopausal women and men >70 yr taking >7.5 to 15 mg of prednisone daily; premenopausal women and men <70 yr taking >7.5 to 15 mg of prednisone daily with a high-risk BMD T score (not specified); adults taking <7.5 mg of prednisone daily with risk factors and high-risk BMD T score (not specified)	Adults with previous fracture or age ≥ 70 yr or $\geq$ taking 7.5 mg of prednisone daily; adults with no previous fracture, age <70 yr, or taking <7.5 mg of prednisone daily with a FRAX or BMD T score above treatment threshold (varies according to country)	Adults with a previous fragility fracture or taking ≥ 7.5 mg of prednisone daily; women and men ≥ 70 yr
Pharmacologic interventions¶	First-line therapy: oral bisphosphonates; second-line therapies (in order of preference): intravenous bisphosphonates, teriparatide, denosumab, raloxifene (only in postmenopausal women when other listed second-line medications are not appropriate)	Bisphosphonates according to thresholds and risk factors (decreased BMD, female sex, age ≥ 70 yr, postmenopausal status, BMI below normal range, previous fracture)	First-line therapies: bisphosphonates or teriparatide	First-line therapies: oral bisphosphonates; second-line therapies: intravenous bisphosphonates or teriparatide
Duration of pharmacologic intervention	If continuing to receive glucocorticoids >5 yr, continue treatment if moderate to high risk; if glucocorticoids discontinued before 5 yr, continue treatment for osteoporosis for 5 yr if moderate to high risk; discontinue treatment for osteoporosis when glucocorticoids are discontinued if low risk	Not specified	For duration of glucocorticoid therapy	For duration of glucocorticoid therapy

* BMD denotes bone mineral density, and FRAX fracture risk assessment tool.

† This guideline predated approval of teriparatide and denosumab.

‡ This guideline predated approval of denosumab.

§ This is a conditional recommendation because of poor quality of data or lack of data about benefits, harms, or both.

¶ Alendronate, risedronate, zoledronic acid, teriparatide, and denosumab are approved by the Food and Drug Administration for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis.

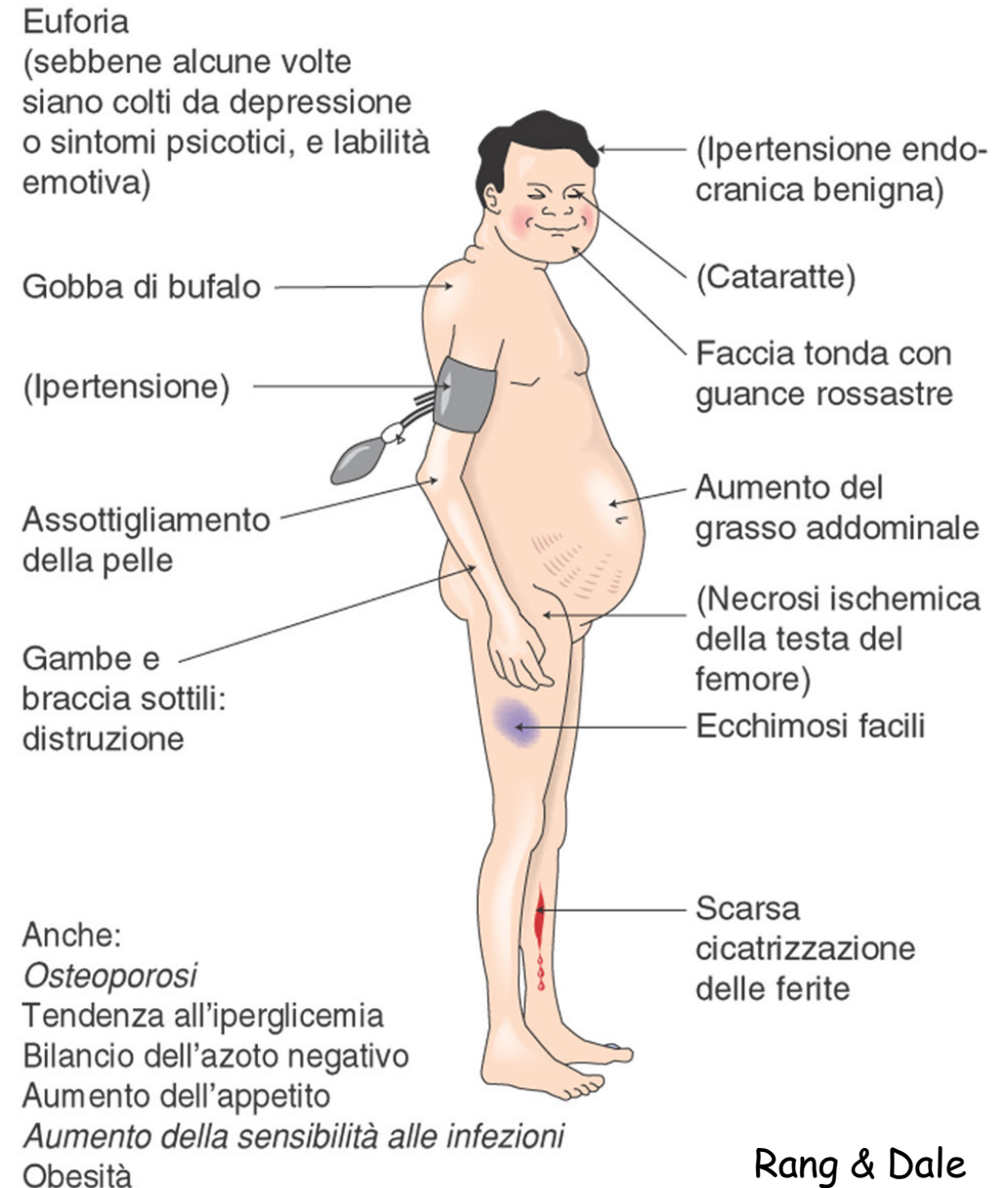
As osteoporosis, with resultant fractures, constitutes one of the most serious morbid complications of the GC's use, worsening patients quality of life, recently, the American College of Rheumatology updated the 2001 recommendations for all adult patients receiving oral GC therapy. The 2001 recommendations included counseling patients on GCs on smoking cessation or avoidance, limiting of alcohol consumption, weight-bearing physical exercises, calcium and vitamin D intake and supplementation and obtaining baseline and annually or biannually BMD measurements (109). The 2010 recommendations for counseling and monitoring also include fall risk assessment, baseline and annual height and 25-hydroxyvitamin D measurements, assessment of prevalent fragility fractures, consideration for radiographic imaging of the spine or vertebral fracture assessment for those starting or on prednisone or its equivalent of $\geq 5\text{mg/d}$. Finally, calcium intake (supplement plus oral intake) of 1200 to 1500mg/d and vitamin D supplementation are recommended for any dose or duration of GC use. The two target dosing regimens for vitamin D are doses of 800 to 1000 IU daily or doses to achieve "therapeutic" levels of 25-hydroxyvitamin D (even higher than 1000 IU/d) as GCs can interfere with vitamin D absorption. Although serial BMD testing is also recommended, the intervals of such measurements cannot be clearly defined as many factors can influence their frequency. In addition, using the smallest dose and shortest duration of GC possible is recommended in order to minimize osteoporosis risk. As far as medication is concerned, along with alendronate and risendronate, the newer therapies zolendronic acid and teriparatide are now recommended, while the data were considered insufficient for the panel to recommend the use of the following agents: ibandronate, etidronate, calcitonin, estrogen, testosterone and raloxifene (110). Unfortunately, despite the recommendations available, in clinical practice glucocorticoid induced osteoporosis is still underestimated and under-treated which makes the need to develop effective ways to educate clinicians and patients unavoidable.

In children and adolescents the data are insufficient to produce guidelines for the prevention and treatment of GC induced osteoporosis. General measures include using the lowest effective dose for the shortest period of time, calcium and vitamin D supplementation, proper nutrition and exercise, while bisphosphonates are recommended only under certain circumstances (111).

Moreover, denosumab, an antibody to RANKL (GCs are associated with increases in RANKL), recently approved for the treatment of postmenopausal osteoporosis, has been used in a phase 2 study in patients with RA receiving concurrent GCs or bisphosphonates and provided promising results (112).

Effetti collaterali

- SNC: pseudotumor cerebri, disturbi psichiatrici
- Oculari: glaucoma, cataratta subcapsulare posteriore
- Cardiovascolari/renali: ipertensione, ritenzione di Na⁺ e idrica, edema, alcalosi ipokaliemica, fibrillazione atriale
- Gastrointestinali: ulcera, emorragie (in associazione con FANS)
- Muscoloscheletrici: necrosi ossea asettica, **osteoporosi**, miopatie
- Immunologici: infezioni
- Metabolici: iperglicemia, iperlipidemia, obesità (sindrome di Cushing iatrogena)
- Alterata guarigione delle ferite, atrofia sottocutanea
- Endocrini: rallentato accrescimento, amenorrea secondaria, soppressione dell'asse IIS



Usi terapeutici

- Terapia sostitutiva
 - Nell'insufficienza surrenalica cronica primitiva (m. di Addison) 20 -30 mg di cortisone /die (da aumentare in periodi di stress) + ormone sodio ritentivo (non usare i GC a lunga o intermedia durata d'azione)
 - Nell'insufficienza surrenalica acuta Idrocortisone emisuccinato sodico (Flebocortid) iv 100 mg ogni 8 ore fino a quando il paziente non si è stabilizzato

Usi terapeutici

- Per stimolare la maturazione polmonare nel feto
 - Se il parto è previsto prima della 34 settimana di gestazione: betametasone 12 mg im + 12 mg 18 - 24 ore dopo → riduce l'incidenza di sindrome da distress respiratorio

Usi terapeutici

- Patologie reumatiche
- Patologie renali (sindrome nefrosica a lesioni minime)
- Patologie allergiche
- Patologie polmonari (asma, esacerbazioni di broncopatia cronica ostruttiva, sindrome da distress respiratorio nei neonati pretermine)
- Patologie GI (m. di Crohn e rettocolite ulcerosa)
- Patologie epatiche (epatiti autoimmuni)
- Patologie cutanee
- Patologie oculari (uveite acuta, congiuntivite allergica, neurite ottica)
- Tumori (LLA e linfomi)
- Trapianti d'organo
- Infezioni (meningite da *H. influenzae*, shock settico?)
- Traumi della colonna vertebrale
- Altri (sarcoidosi, trombocitopenia....)
- Covid 19 nel paziente ospedalizzato che richiede supporto respiratorio (6-12 mg desametasone x 10 giorni)

Monitoraggio dei pazienti in terapia cronica con glucocorticoidi

- Prima di iniziare la terapia
 - Glicemia a digiuno e postprandiale (2h)
 - Tubercolina
- A intervalli di 1-3 mesi
 - Visita oculistica
 - Glicemia
 - Calciuria
 - Controllo di statura, peso, pressione arteriosa
- A intervalli di 6-12 mesi
 - Mineralometria ossea

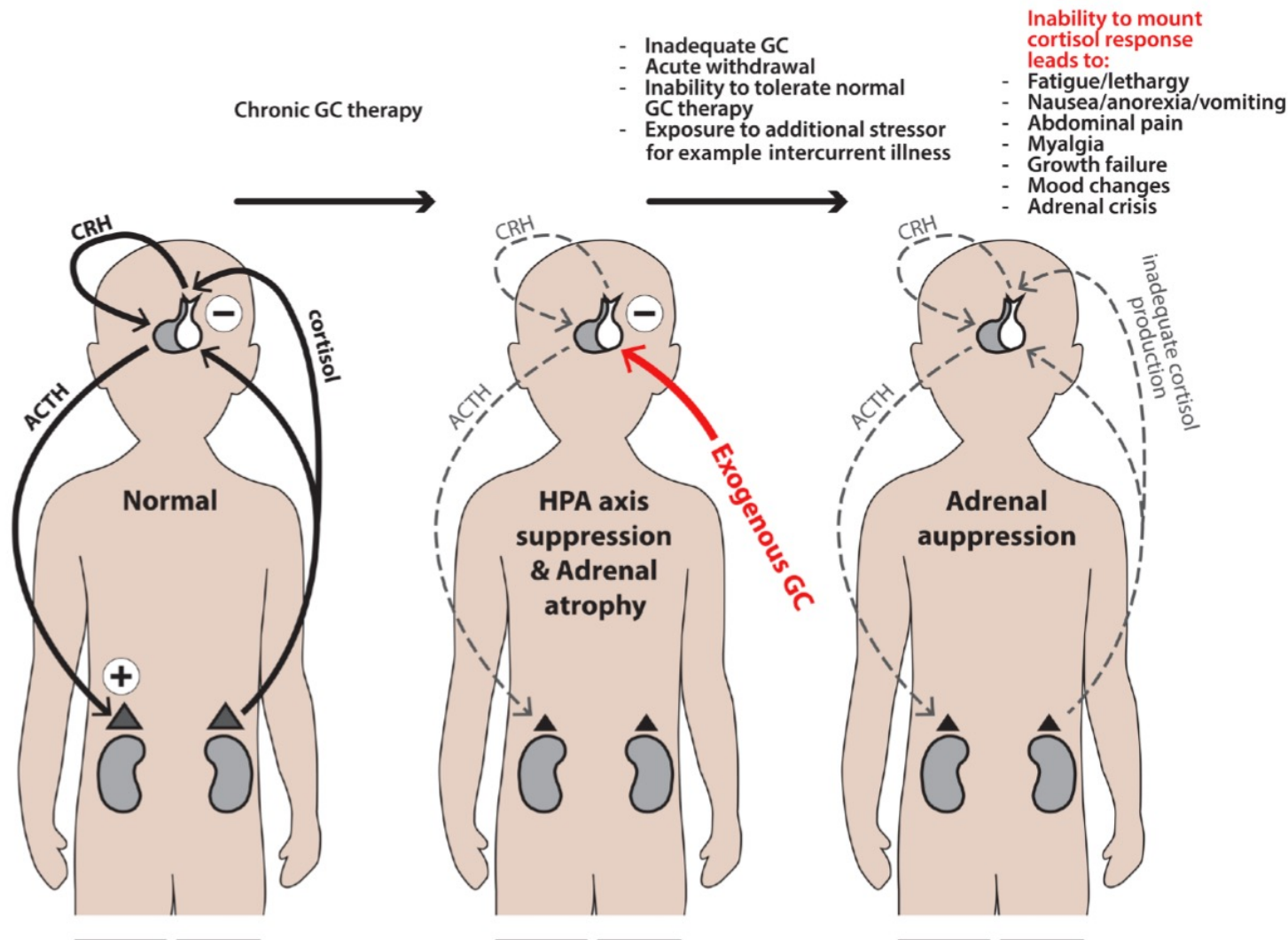
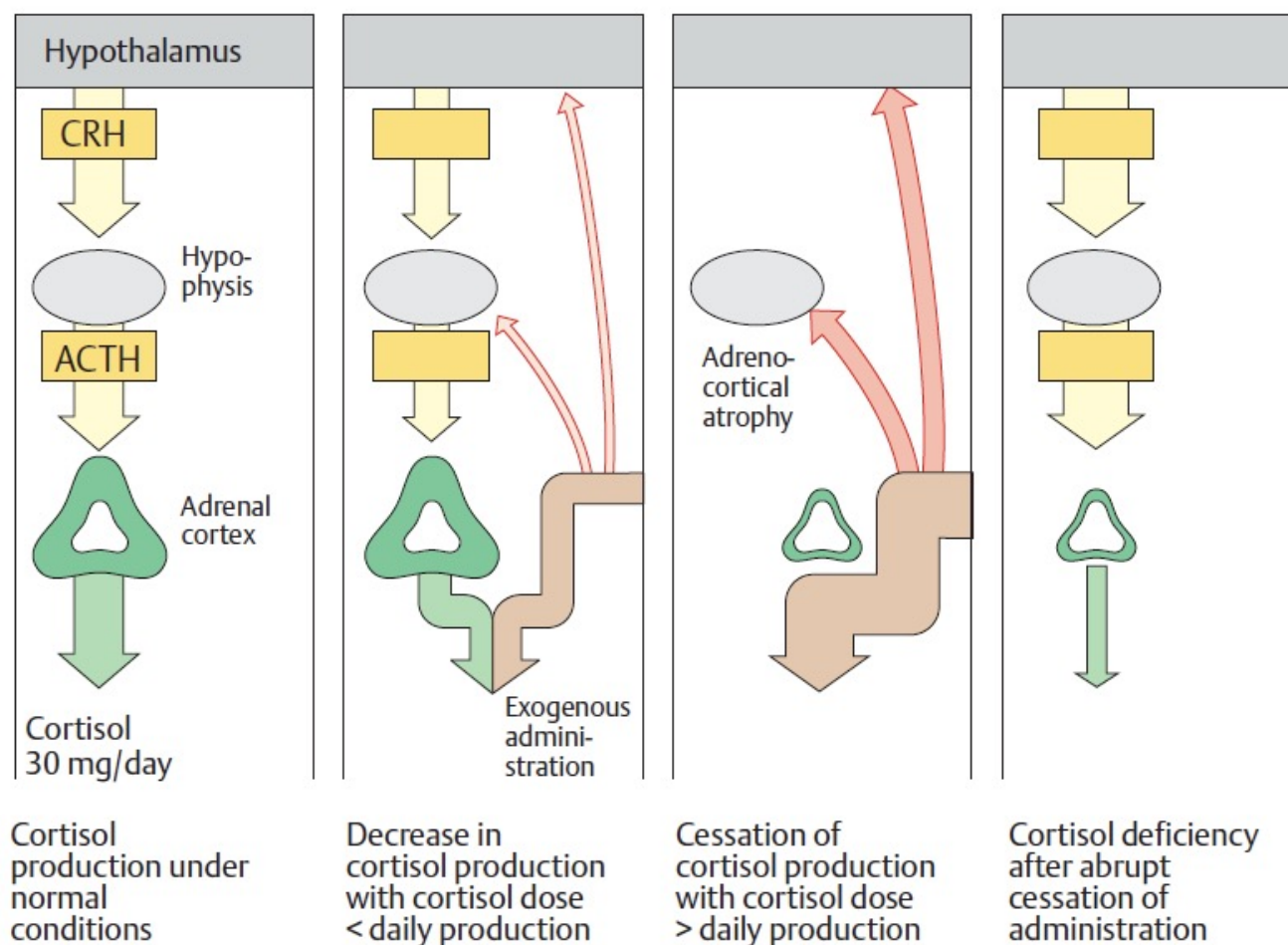
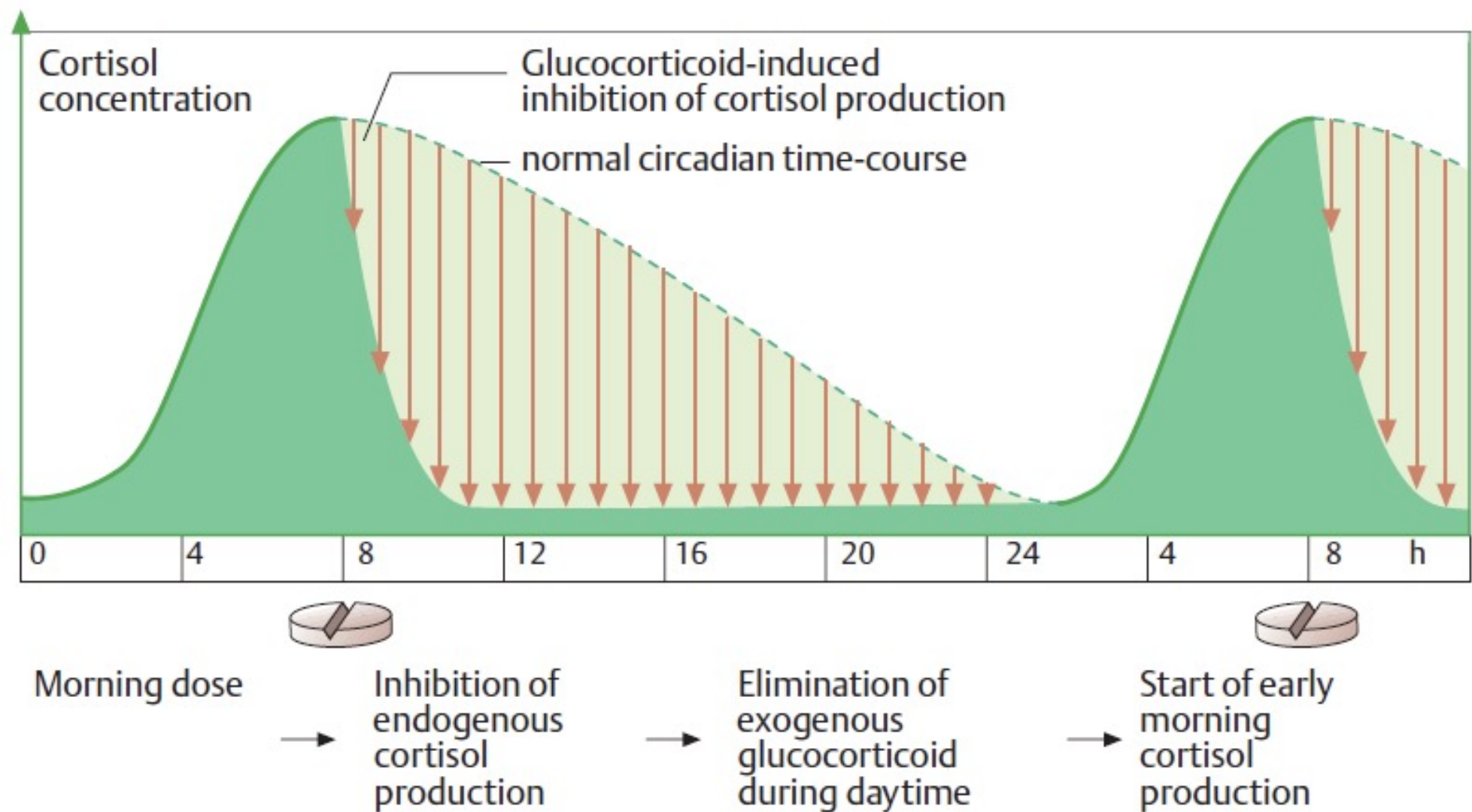


Figure 1 Chronic glucocorticoid (GC) therapy can lead to adrenal suppression. Chronic GC treatment leads to a reduction in corticotrophin-releasing hormone (CRH) production by the hypothalamus and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) production by the pituitary. Over time this can result in adrenal atrophy. In individuals who are unable to mount an appropriate cortisol response, abrupt cessation of GC therapy, an inability to tolerate usual treatment or exposure to an acute stressor, for example, an intercurrent illness can lead to symptoms of adrenal insufficiency (which may be non-specific) and potentially result in adrenal crisis. HPA, hypothalamic–pituitary–adrenal.

- La soppressione dell'asse HPA deve essere considerata:
 - Nei pazienti che hanno assunto più di 20 mg di prednisone per > 2 settimane



Mimicking cortisol



Tapering Schedule

A commonly used empiric approach to tapering corticosteroid therapy bases the tapering program on the current daily steroid dose:

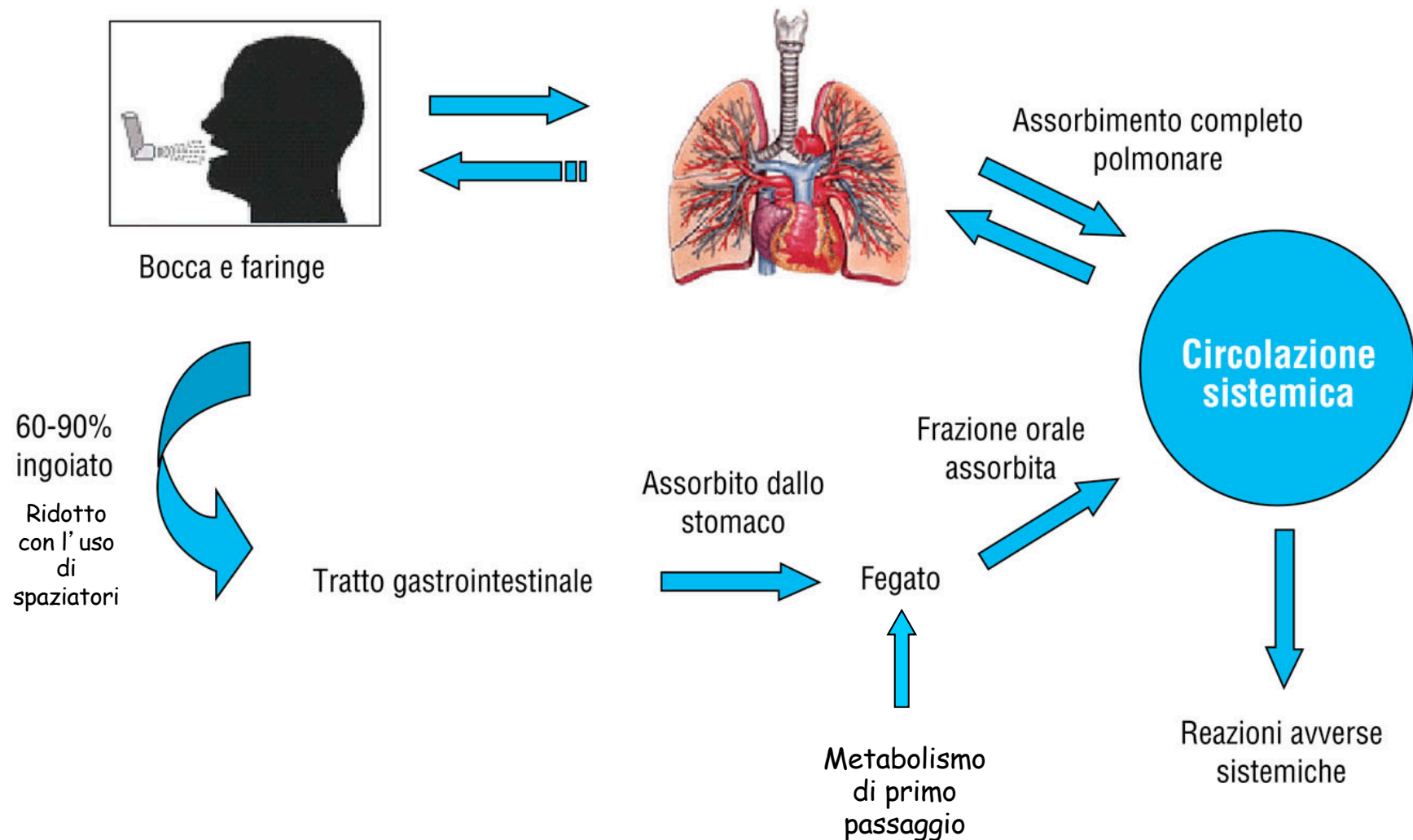
- At greater than 40 mg/d, one tapers by 10 mg/d every 1 to 2 weeks.
- At 40 mg/d, one tapers by 5 mg every 1 to 2 weeks.
- At 20 mg/d, one tapers by 2.5 mg every 1 to 2 weeks.

Tapering continues until a physiologic dose of prednisone is reached (5 to 7.5 mg/d). The patient can then be switched to 1-mg prednisone tablets or the equivalent dose of hydrocortisone, so that further reductions in dose can be made in smaller steps than is possible when 5-mg prednisone tablets are used. Weekly or biweekly reductions can then be carried out in steps of 1 mg of prednisone at a time, as permitted by disease activity.

Prevenzione dell' insufficienza corticosurrenalica

- Nei pazienti che escono da una terapia corticosteroidica protratta per via sistemica con dosi medio-alte da non più di 6-9 mesi: in caso di stress prevedibile
- 25 mg/die di idrocortisone per interventi chirurgici minori
- 100-150 mg/die (in infusione e.v. continua) per interventi chirurgici maggiori

Glucocorticoidi inalatori



Corticosteroidi topici

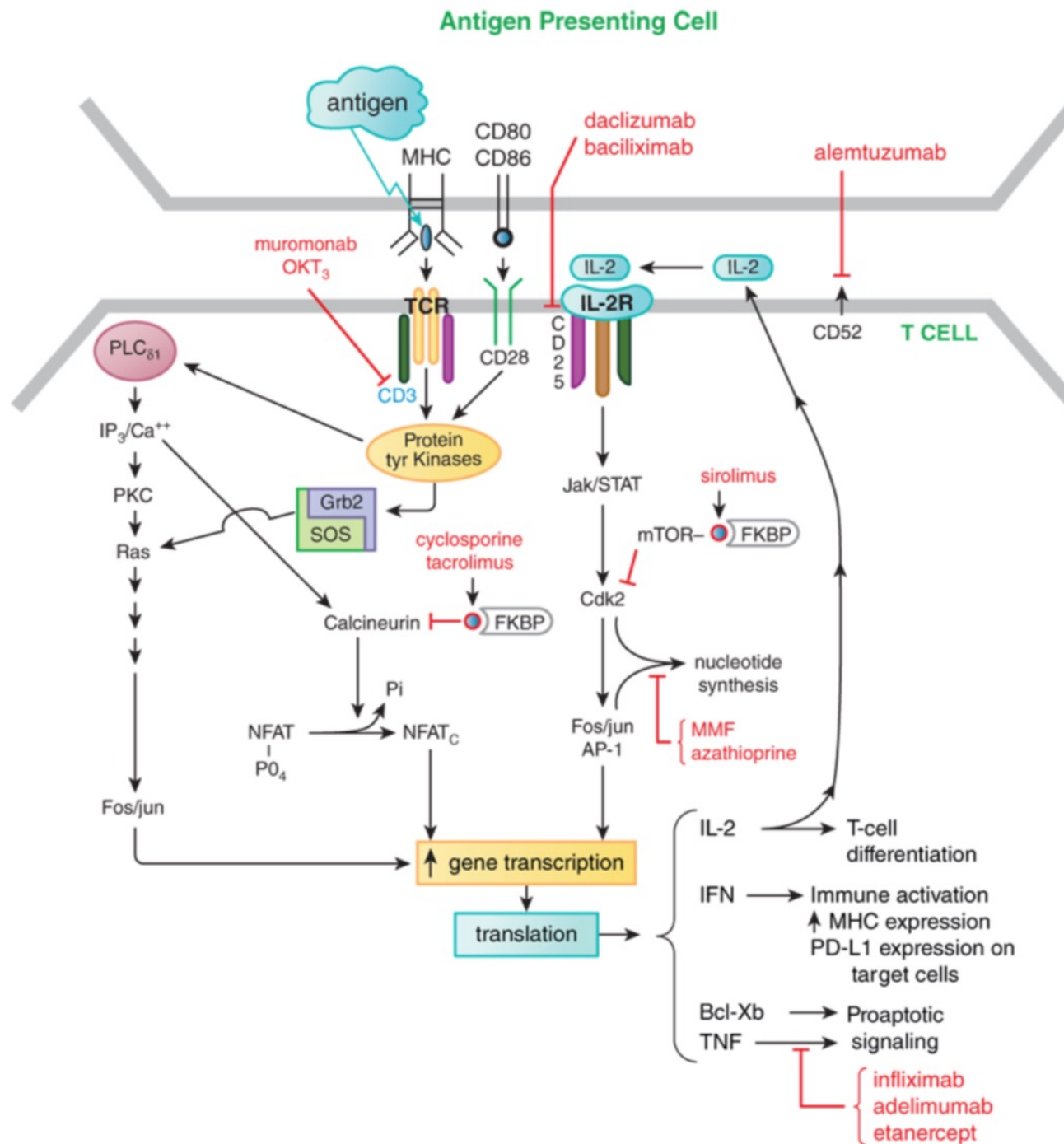
Efficacia	Farmaco
++++	Clobetasolo propionato 0.05% (Clobesol®) Alcinonide 0.1% (Halciderm®)
+++	Fluocinolone acetone 0.025% (Localin®, Ultraderm®) Fluocinonide 0.05% (Topsyn®) Betametasone valerato 0.1% (Ecoval®...)
++	Idrocortisone butirrato 0.1% (Locoidon®) Desametasone valerato 0.1% (Dermadex®) Triamcinolone acetone 0.1% (Assocort® +....)
+	Idrocortisone 0.5% (Foille Insetti®, Lanacort®, Lenirit®....)

Corticosteroidi topici

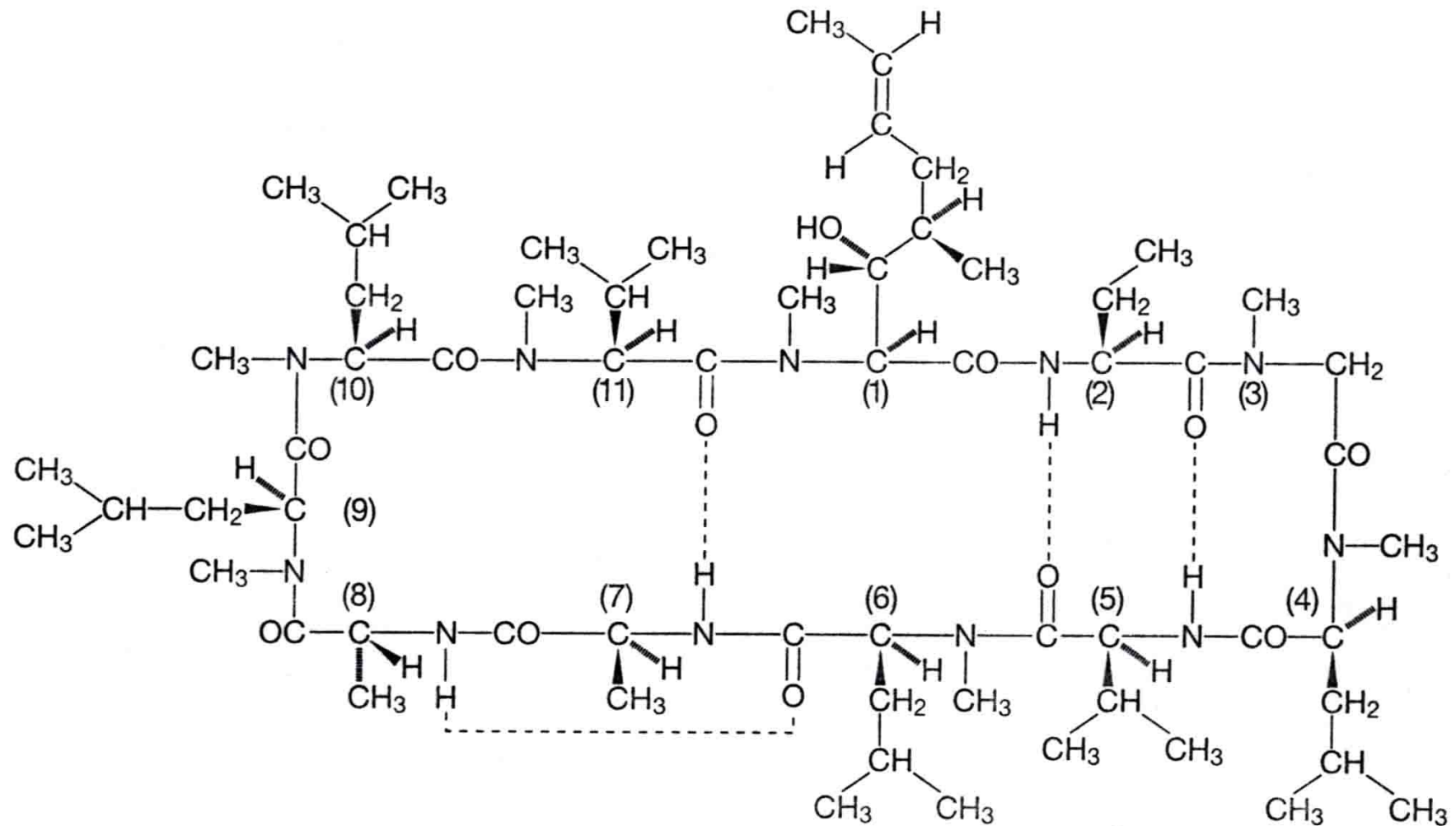
- Circa l' 1% del farmaco applicato viene assorbito
- Nel bambino non si dovrebbero superare i 10 g/settimana di glucocorticoidi ad elevata potenza
- Effetti collaterali:
 - Locali: atrofia cutanea, teleangectasie, porpora
 - Sistemici

Immunosoppressori

- Fine anni '50: Schwartz e Dameshek scoprono che la 6-mercaptopurina, un farmaco antileucemico, blocca la risposta anticorpale primaria
- 1962: un analogo della 6-mercaptopurina, l'azatioprina, si dimostra un valido agente immunosoppressore: inizia l'era dei trapianti
- alla terapia con azatioprina viene aggiunto il prednisone
- 1979: viene introdotta la ciclosporina A
- anni '90: sono messi in commercio tacrolimus e sirolimus, micofenolato mofetile, e gli anticorpi monoclonali muromonab anti CD3 (produzione poi interrotta nel 2010), basiliximab e daclizumab



Ciclosporina

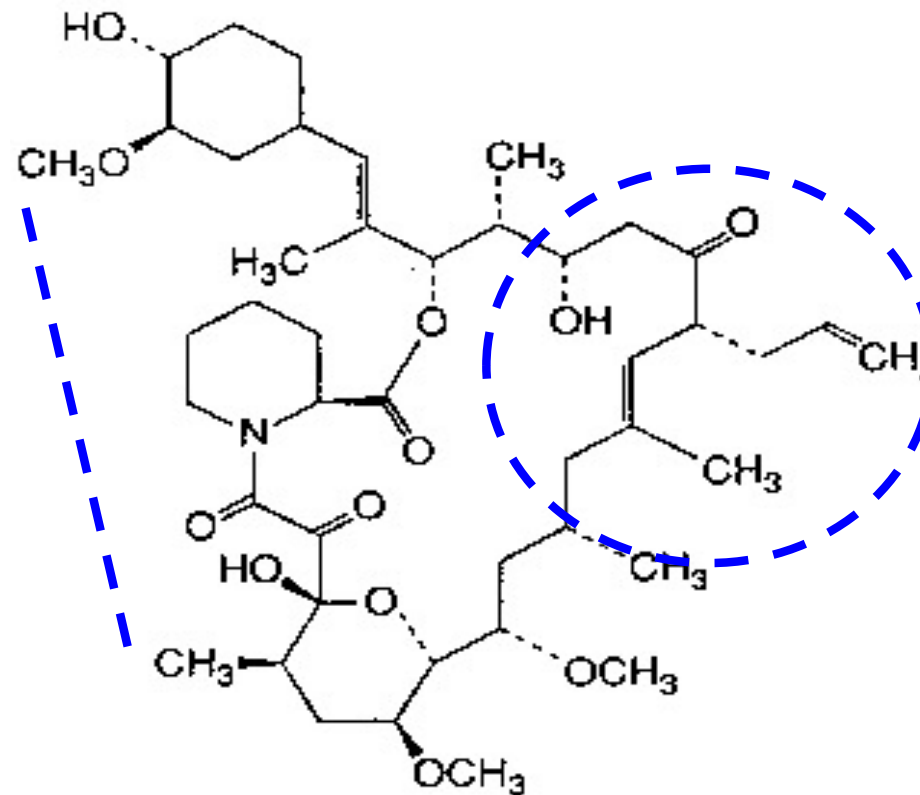


Undecapeptide ciclico isolato dal fungo *Tolypocladium inflatum*. È estremamente lipofilo

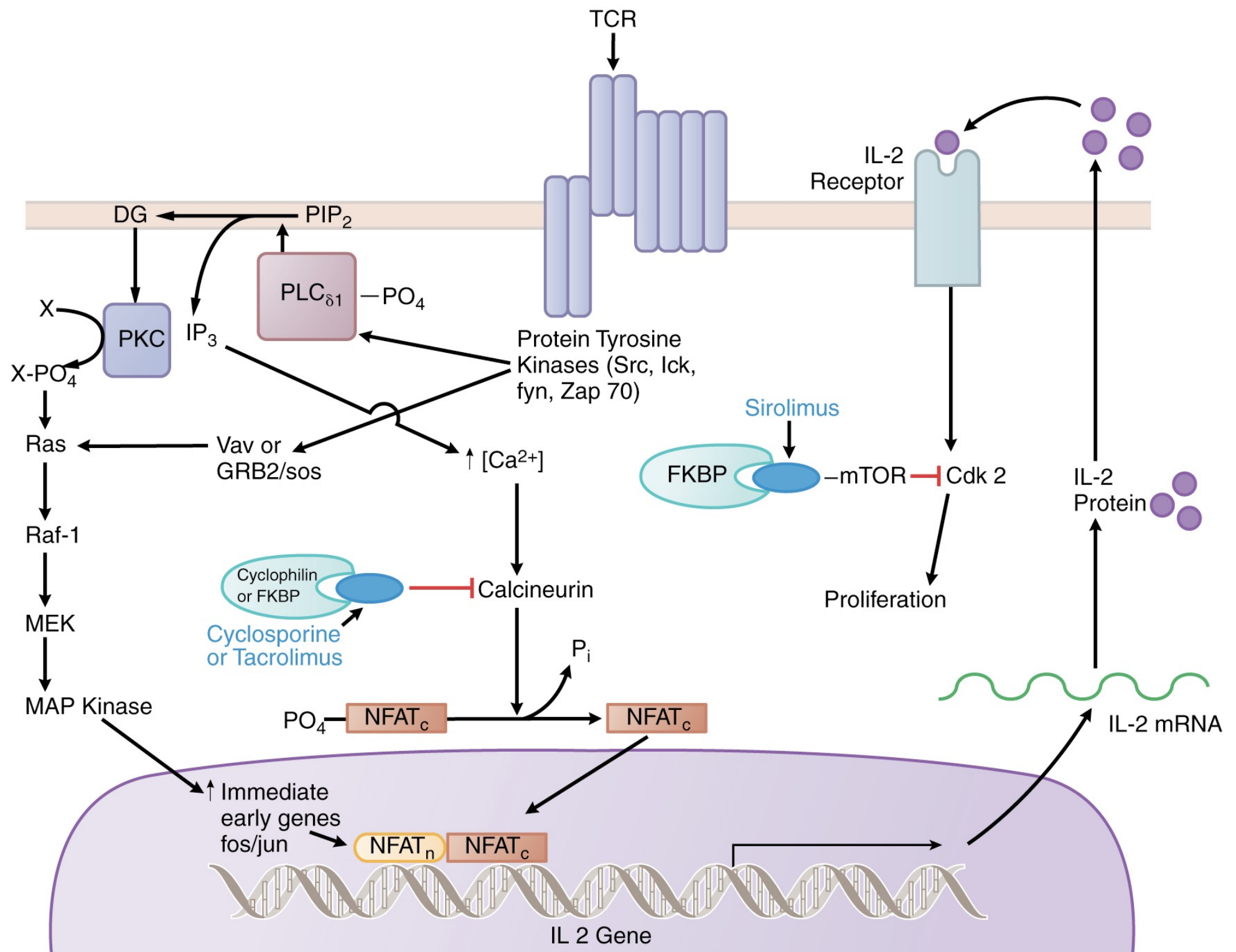
Tacrolimus, FK506 (Prograf®)

- Macrolide estratto dal brodo di fermentazione di *Streptomyces tsukubaensis*
- ha un meccanismo d'azione simile alla ciclosporina ma è circa 100 x più potente

Sito di
legame con
FKBP-12

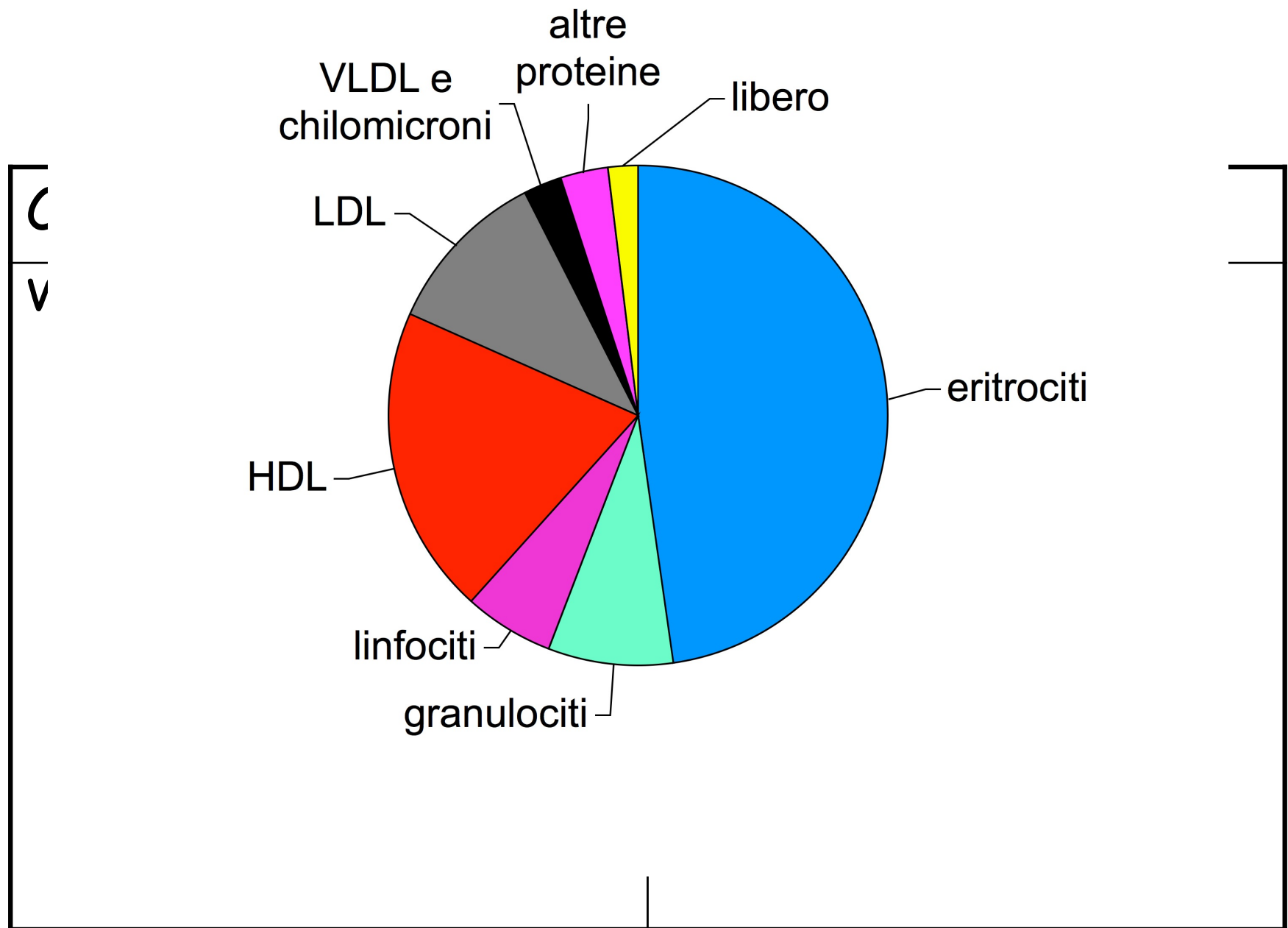


Regione
effettrice



Farmacocinetica

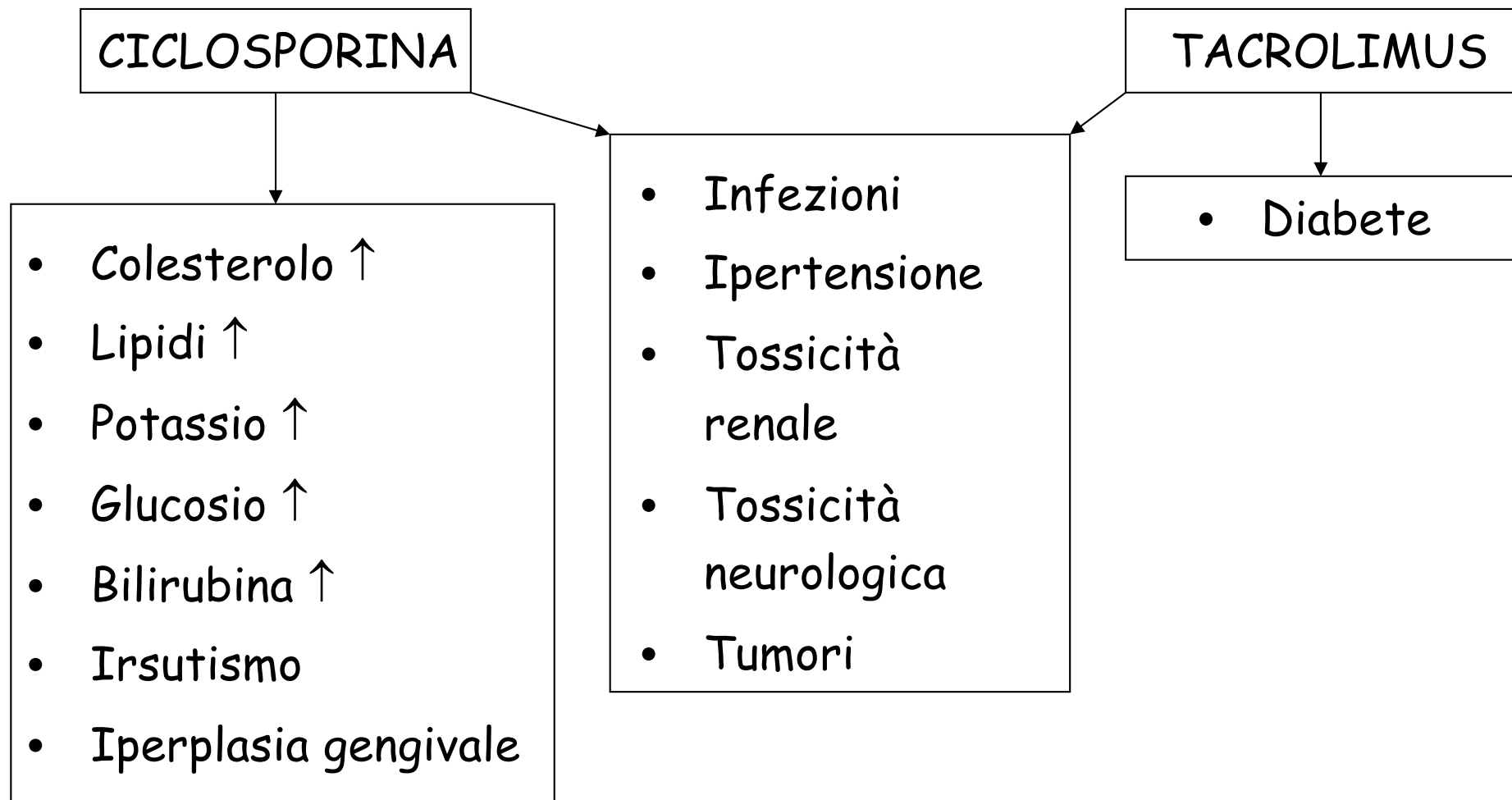
Ciclosporina	Tacrolimus
Può essere somministrata e.v. o per via orale. L'assorbimento orale è estremamente variabile, (20-60 %). È influenzato dalla presenza di cibo (migliore in presenza di cibi grassi) e dipende dalla presenza di bile. La biodisponibilità è molto migliore con la formulazione Neoral, una microemulsione che crea delle micelle nello stomaco che sono assorbite anche in assenza di bile.	Può essere somministrata e.v. o per via orale. Ha una biodisponibilità orale estremamente variabile e imprevedibile (4 - 89%).



Farmacocinetica

Ciclosporina	Tacrolimus
$t_{1/2}$: 10-27 ore (l' emivita biologica puo essere più lunga per l' elevata affinità del farmaco con le ciclofilline) metabolismo epatico: 99 %; le catene laterali sono metabolizzate dal CYP 3A4, con la formazione di una trentina di metaboliti in gran parte inattivi escrezione biliare: > 90 % eliminazione renale: ~ 6 %	$t_{1/2}$: 11.7 - 21 ore metabolismo epatico: metabolizzato quasi completamente (99%) dagli enzimi CYP 3A4 epatici e intestinali a almeno 8 derivati demetilati e idrossilati quasi del tutto privi di attività

Effetti collaterali



Gum Hypertrophy from Cyclosporine



Bina S. Menon, M.R.C.P.
Kok-Hoi Teh, M.R.C.P.C.H.

Hospital Kuala Lumpur
Kuala Lumpur, Malaysia
drmenon2013@yahoo.com

This article was published on February
20, 2021, at NEJM.org.

A 7-YEAR-OLD BOY PRESENTED TO THE HEMATOLOGY–ONCOLOGY CLINIC for treatment of severe aplastic anemia. He received immunosuppressive therapy that included horse antithymocyte globulin, followed by oral cyclosporine. Several months after cyclosporine therapy was started, gum hypertrophy developed. The patient was subsequently weaned from cyclosporine, and the gum hypertrophy resolved. Two years later, the patient had disease recurrence and received a second course of treatment with horse antithymocyte globulin, followed by oral cyclosporine. After several months of cyclosporine therapy, gum hypertrophy developed again and progressed in severity to the extent that, about a year after the start of therapy, hypertrophic gum tissue completely covered his upper incisors (image). He also had growth of facial hair (hirsutism is another known side effect of cyclosporine). Despite the gum hypertrophy, he had no problems chewing food. The patient is no longer receiving cyclosporine therapy, and the gum hypertrophy has again resolved.

DOI: 10.1056/NEJMicm2026082

Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society.

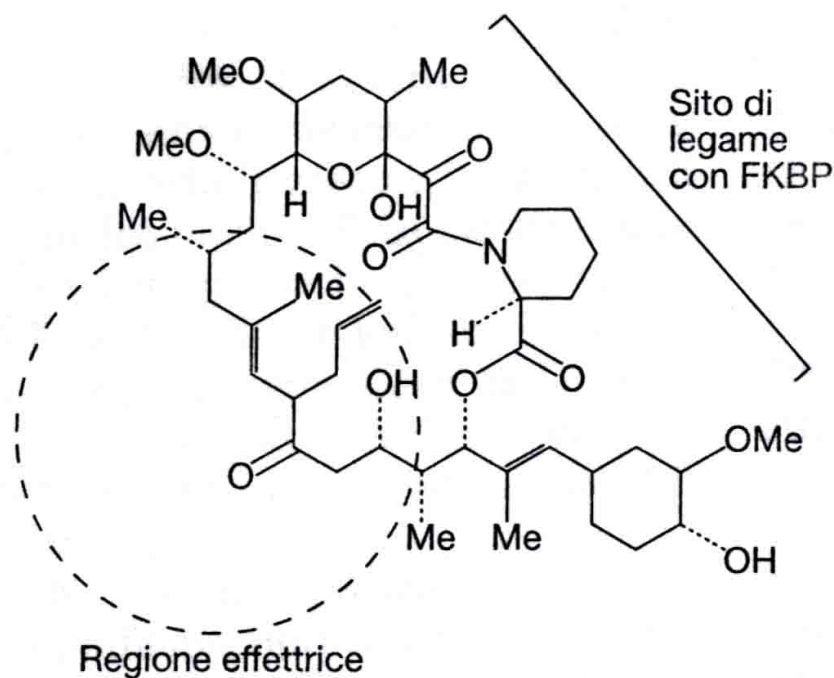
Interazioni farmacologiche

Ciclosporina	Tacrolimus
Farmaci che riducono la biodisponibilità orale (antiacidi, colestiramina)	
Farmaci che inducono il metabolismo epatico (Fenitoina, Fenobarbital, Carbamazepina, Rifampicina, iperico)	
Farmaci che inibiscono il metabolismo epatico (Eritromicina, Claritromicina, Clotrimazolo, Fluconazolo, Ketoconazolo, Cloramfenicolo, Danazolo, Nelfinavir, Mibefradil, Diltiazem, Amiodarone, Amlodipina, Indinavir, Allopurinolo, succo di pompelmo)	
Farmaci di cui inibiscono il metabolismo epatico (statine)	
Farmaci che possono aumentare la nefrotossicità (aminoglicosidici, aciclovir, amfotericina B, sirolimus, ACE inibitori, FANS)	
Farmaci che inducono ipertrofia gengivale (calcio antagonisti, fenitoina)	

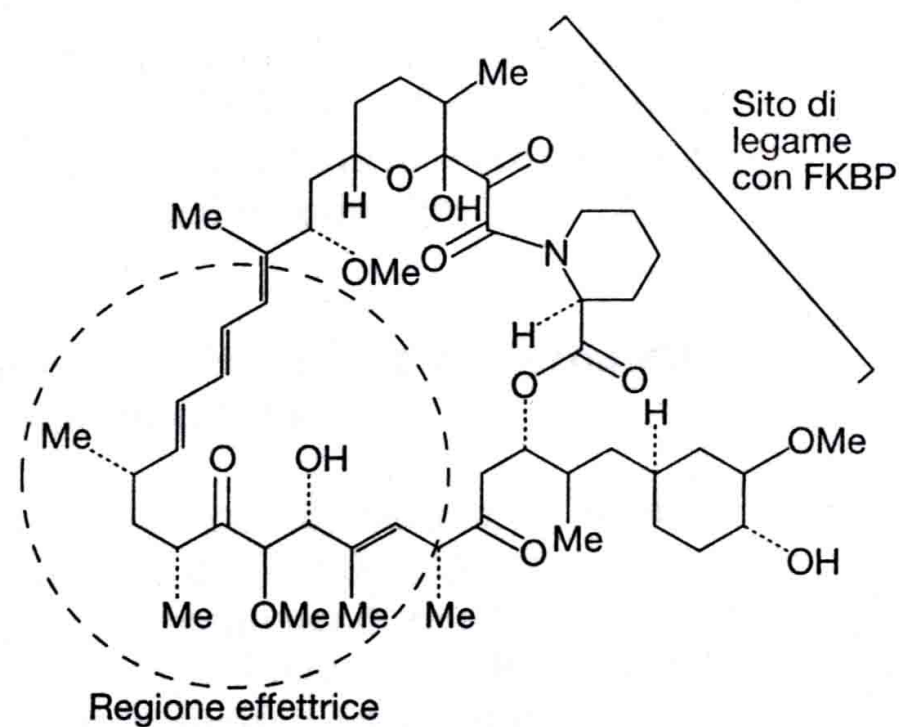
Usi clinici (ciclosporina e tacrolimus)

- nella profilassi e terapia del rigetto dei trapianti
- nella profilassi della GVH syndrome dopo trapianto di cellule staminali allogeniche (+ metotressato)
- in molte malattie autoimmuni

Inibitori del segnale di proliferazione: Sirolimus (rapamicina) e analoghi (everolimus, temsirolimus)

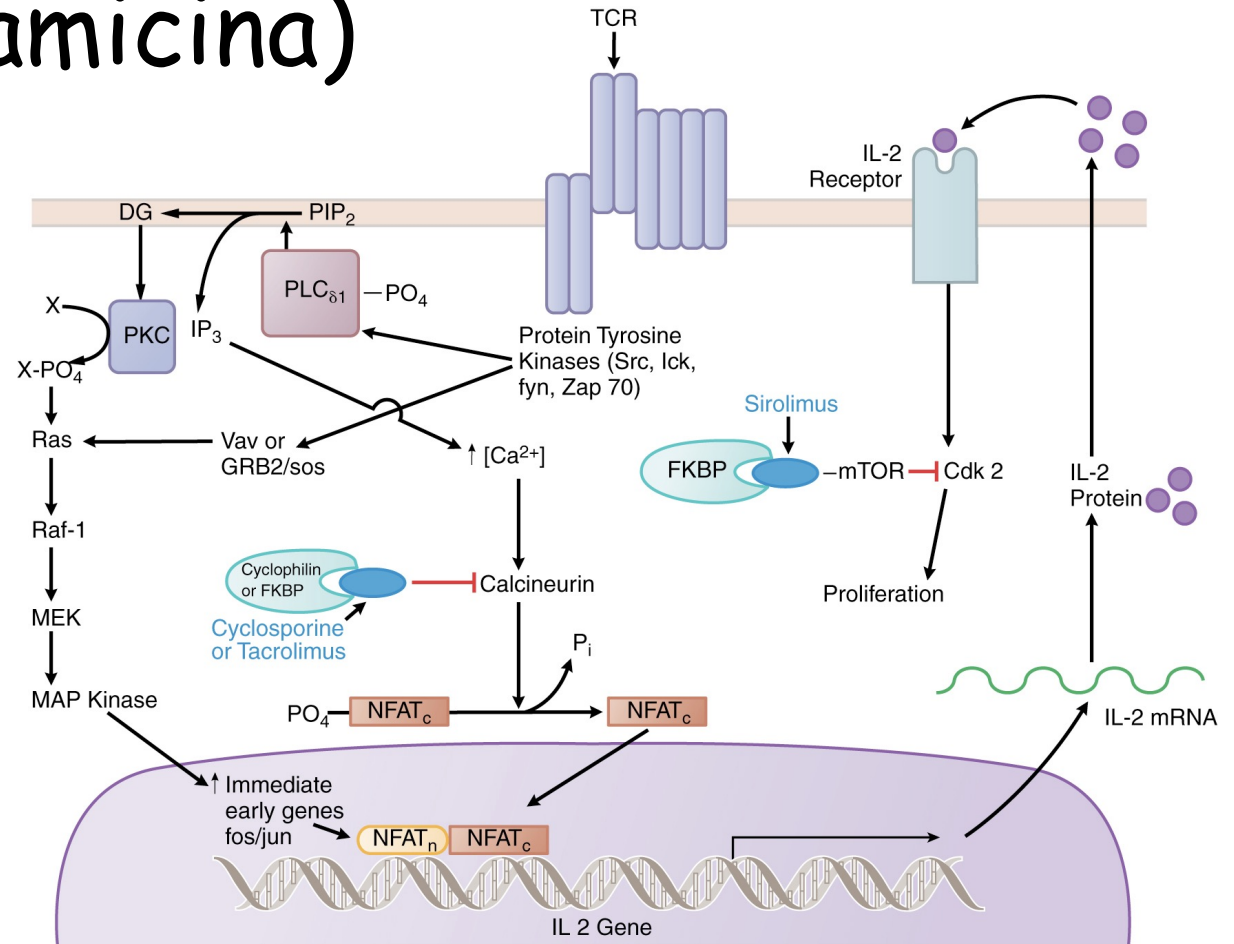
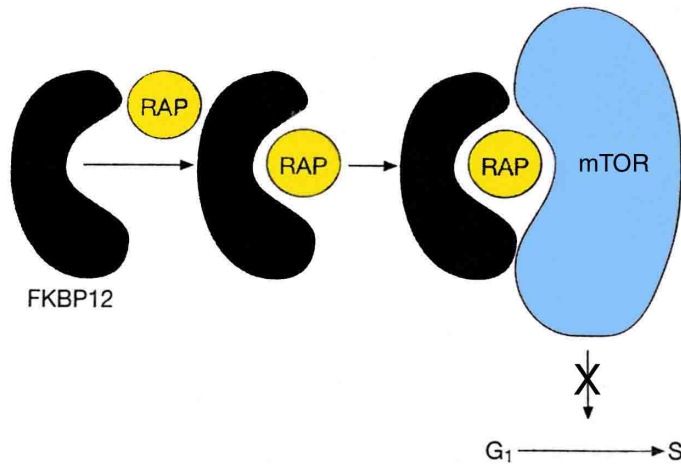


FK-506 (Tacrolimus)



Rapamicina

Sirolimus (Rapamicina)



- Antibiotico macrociclico prodotto da *Streptomyces hygroscopicus*.
- Nel citoplasma del linfocita T si lega alla FKBP-12 (non deve essere somministrato con il tacrolimus).
- Il complesso non inibisce la calcineurina, ma inibisce le proteine mTOR (target of rapamycin), chinasi coinvolte nella proliferazione dei linfociti T in risposta alle interleuchine.

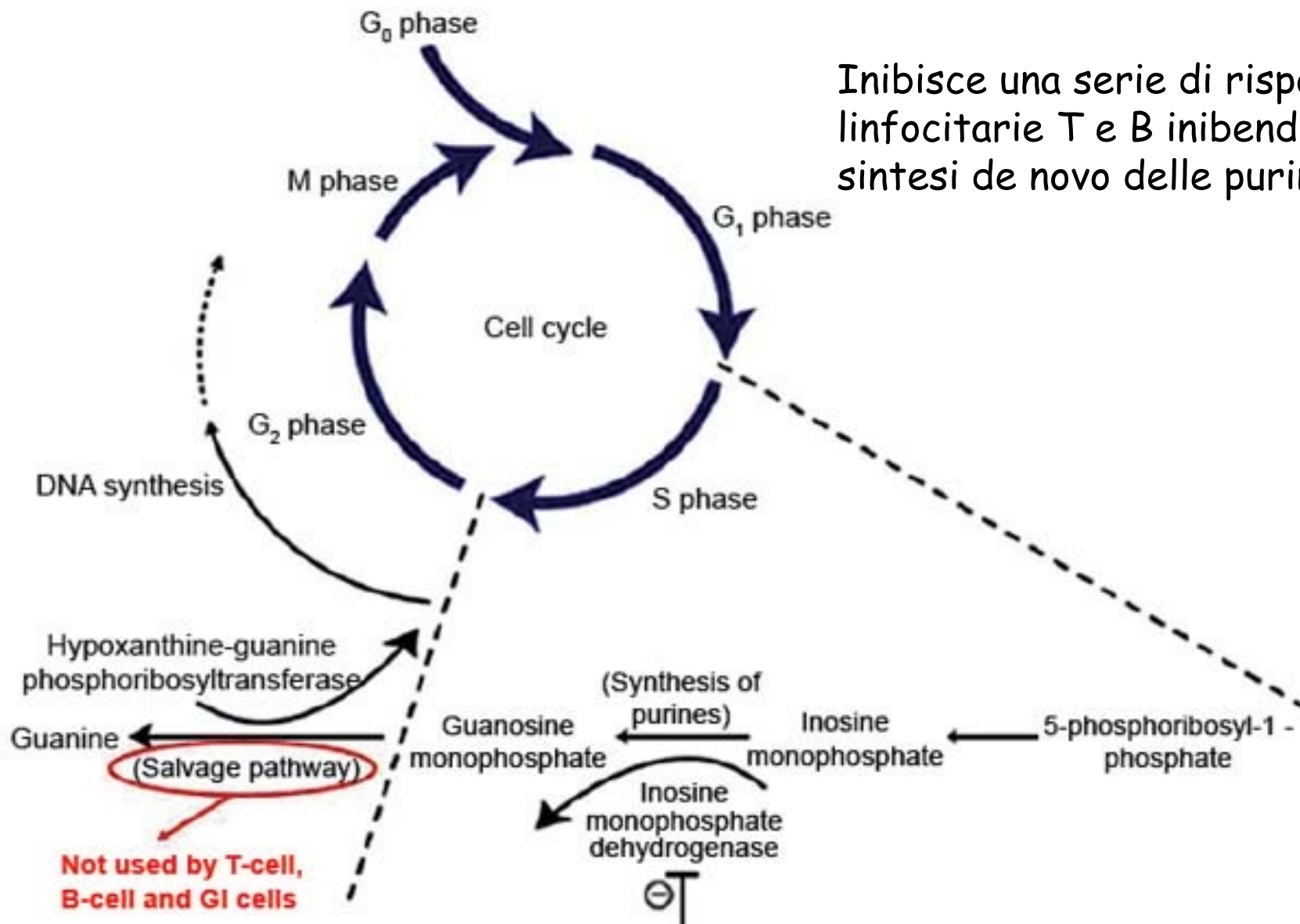
Farmacocinetica

Farmaco	Via di somministrazione	Emivita	Eliminazione
Sirolimus (Rapamune®)	Orale	60 h	Epatica (CYP3A4)
Everolimus (Certican®)	Orale	43 h	Epatica (CYP3A4)

Frequenti le interazioni farmacologiche

Effetti collaterali

- Mielosoppressione (piastrinopenia), epatotossicità, diarrea, ipertrigliceridemia, polmonite e cefalea (sindrome emolitico-uremica nel trapianto di cellule staminali per prevenire la GVHD)
- La tossicità renale è meno frequente rispetto agli inibitori della calcineurina, uso in crescita nelle fasi precoci dopo il trapianto.



Inibisce una serie di risposte linfocitarie T e B inibendo la sintesi de novo delle purine

Acido micofenolico ← micofenolato mofetil

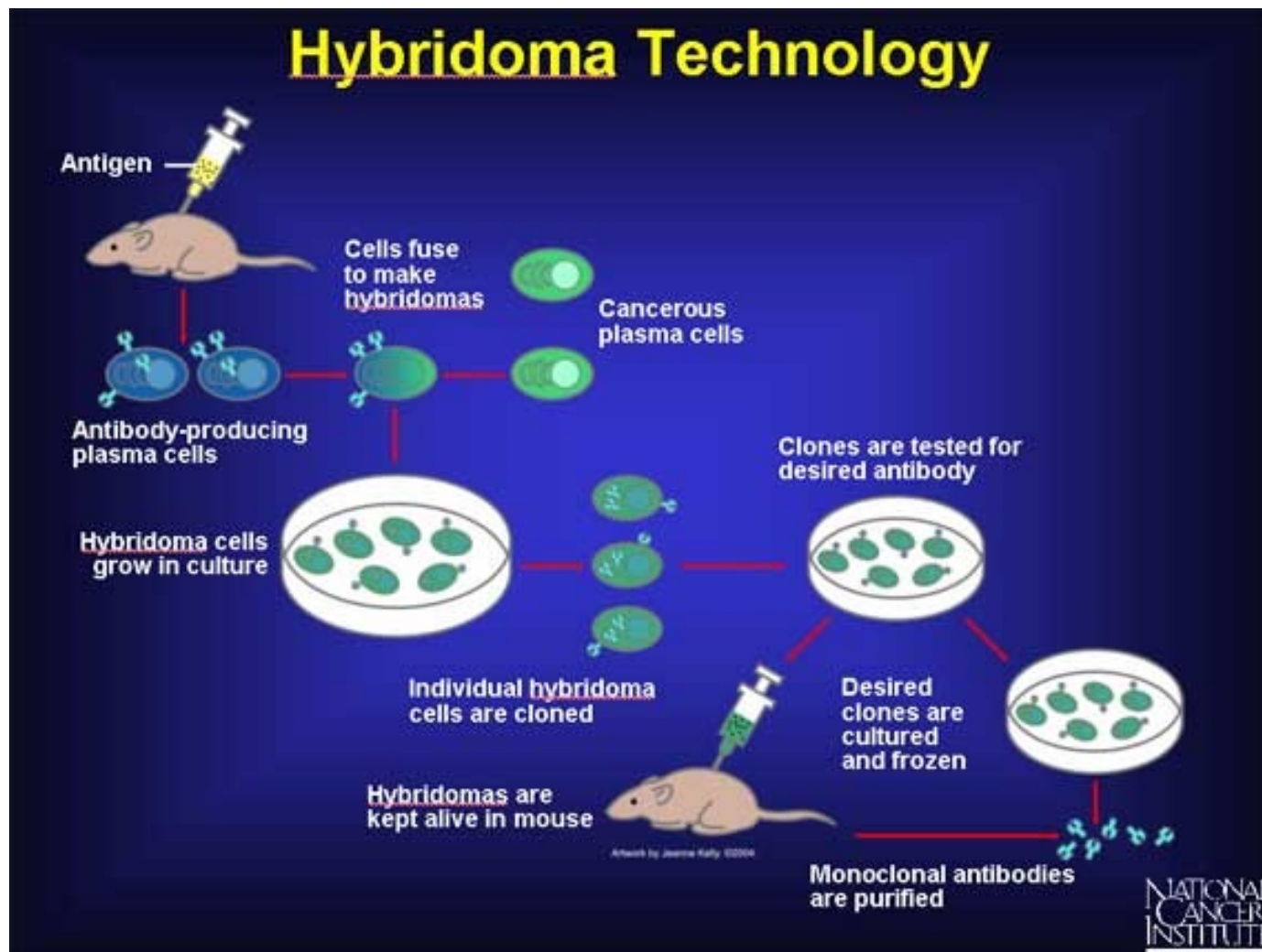
Fig. 1 : Diagram showing the mechanism of action of Mycophenolate. IMPDH is the enzyme inhibited by Mycophenolate, arresting the cell cycle in the S phase. All cells of the body except lymphocytes and GI cells use the salvage pathway with help of the enzyme HGPRT to complete the cell cycle.

Uso clinico

- Nei pazienti trapiantati con rigetto resistente al trattamento con altri farmaci o come alternativa alla ciclosporina o tacrolimus in pazienti che non tollerano questi farmaci
- per la profilassi e il trattamento della GVH acuta e cronica nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche
- Come farmaco immunosoppressivo (nefrite lupica, artrite reumatoide....)

Effetti collaterali

- Disturbi gastrointestinali (nausea e vomito, diarrea, dolore addominale)
- Cefalea
- Ipertensione
- Mielosoppressione (neutropenia)



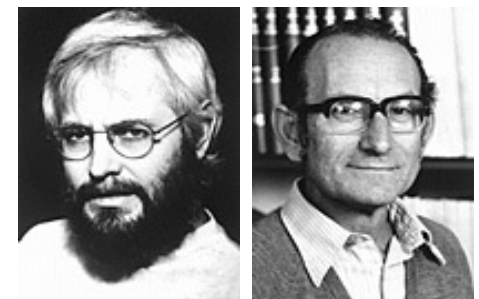
1984 – premio
Nobel per la
medicina

Kohler & Milstein

“Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity”

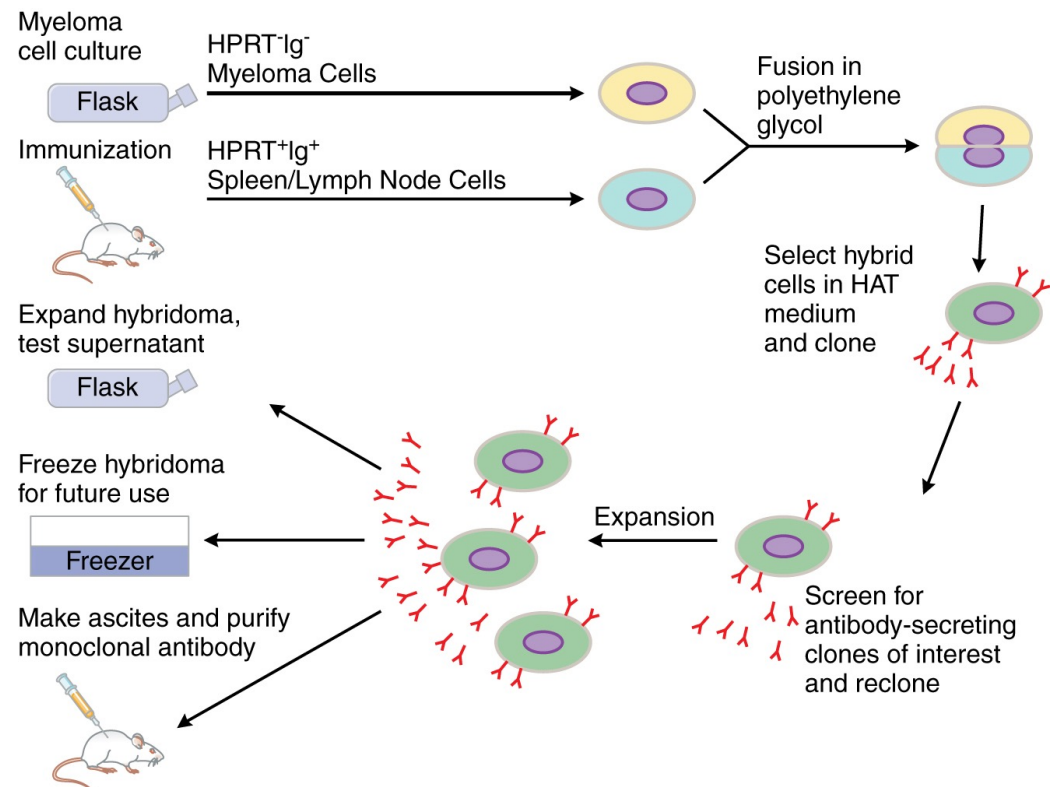
Nature. 1975 Aug 7;256(5517):495-7

Kohler & Milstein



Produzione di anticorpi monoclonali tecnologia dell'ibridoma

- Iperimmunizzazione dell'animale con l'antigene.
- Prelievo delle cellule B (dalla milza) e fusione con linee tumorali (es. mieloma).
- Selezione delle cellule su un terreno di crescita specifico (HAT medium).



L'HAT medium fa sì che solo le cellule in cui è avvenuta la fusione sopravvivano: il risultato è

la selezione di cloni cellulari **IMMORTALIZZATI**
che producono costantemente
anticorpo diretto contro l'antigene di interesse.

Anticorpi terapeutici ottenuti con la tecnologia dell'ibridoma

- Ha reso possibile l'ottenimento di grandi quantità di anticorpi specifici per un determinato antigene.
- Storicamente, il primo anticorpo monoclonale il cui uso è stato autorizzato nei pazienti è un anti-CD3 sui linfociti T, **MUROMONAB** o **ortoclone OKT3**, per trattare il rigetto acuto dopo trapianto di rene.
- L'uso prolungato di anticorpi murini nei pazienti determina l'insorgenza di sindromi "allergiche" caratterizzate da rigonfiamento delle articolazioni, eruzioni ed insufficienza renale.
- La produzione viene interrotta nel 2010

Meccanismi con cui gli anticorpi inducono gli effetti terapeutici

- Modulazione diretta dell' antigene bersaglio = terapie anti-TNF α o anti-IgE
- Azione citotossica mediata dal complemento (CDCC)
- Azione citotossica mediata da cellule (ADCC)

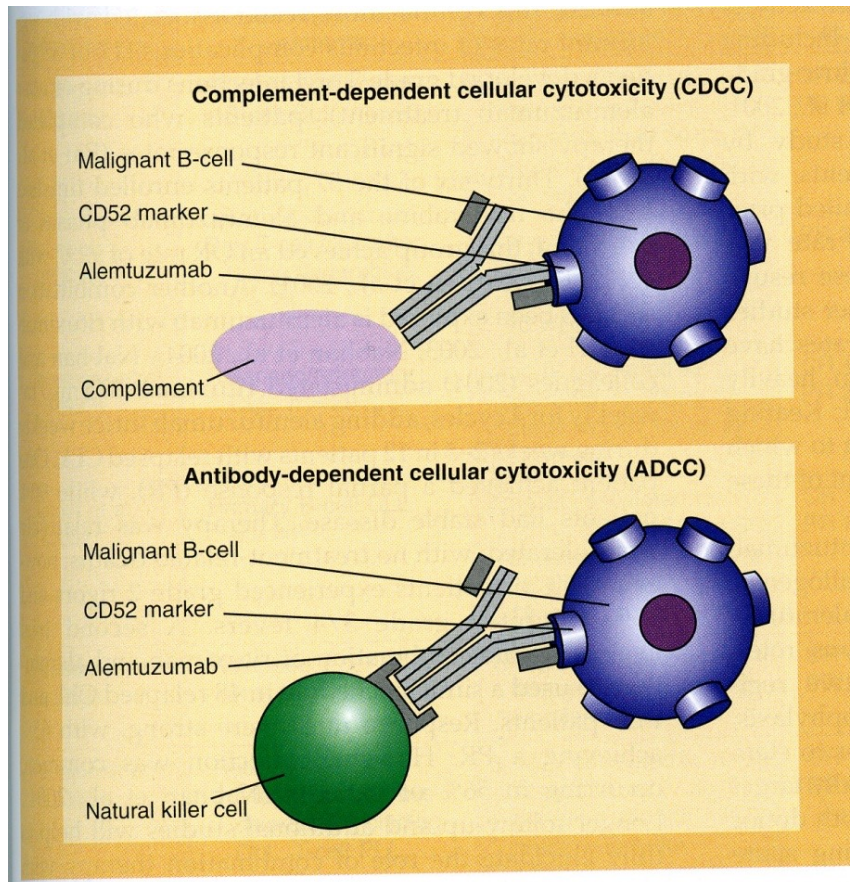
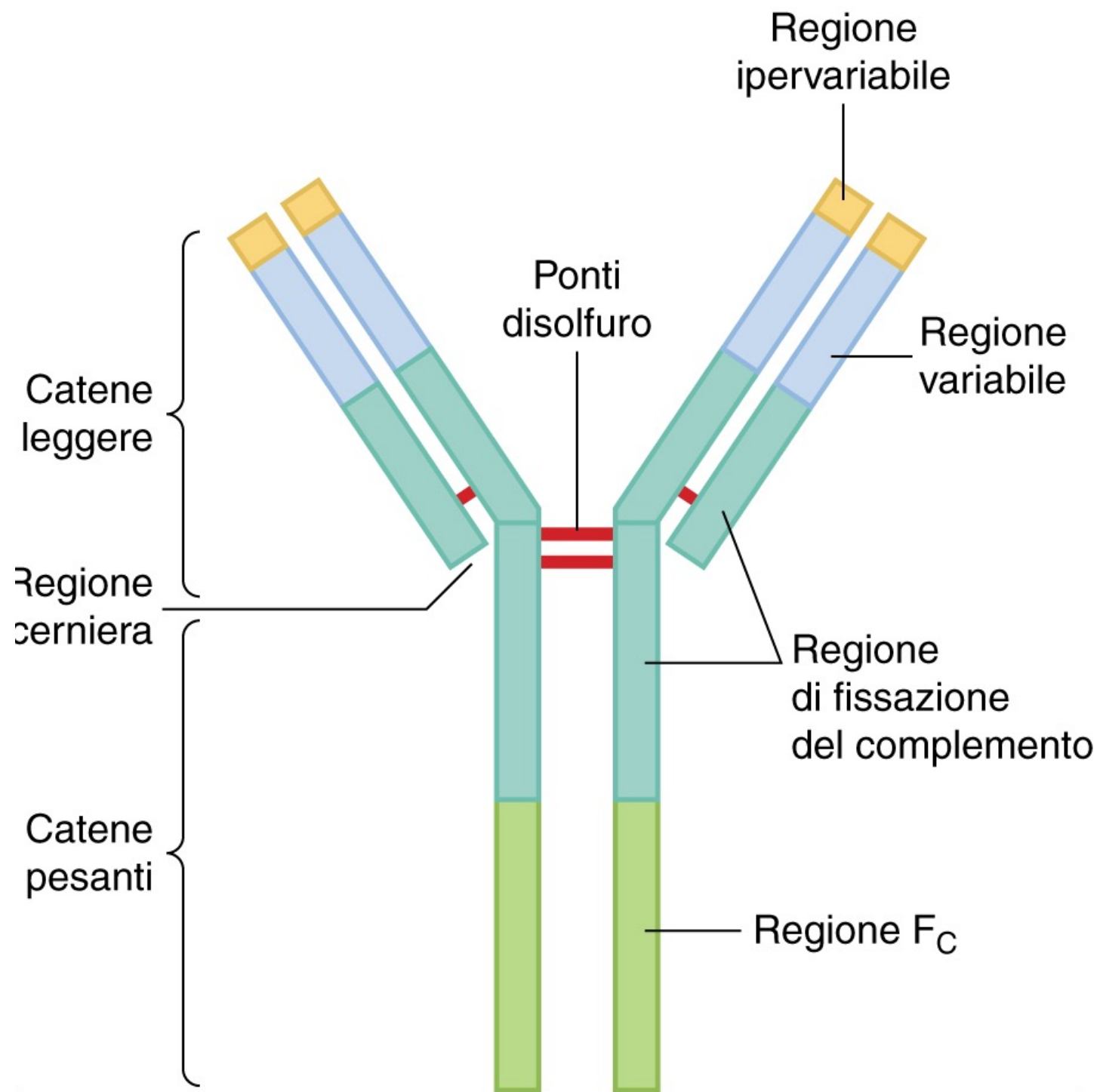


Figure 1 ■ Alemtuzumab mechanism of action. Diagram showing alemtuzumab bound to the CD52 surface marker on chronic lymphocytic leukemia cells where it triggers complement-dependent cytotoxicity and natural killer cell action. *Source:* From the Association of the British Pharmaceutical Industry.



REAZIONI **ANTI-ANTICORPO** RIDUCONO L' EFFICACIA TERAPEUTICA

Le sequenze amminoacidiche nelle regioni costanti delle catene H dei frammenti Fc, sono le stesse in individui diversi della stessa specie, ma sono diverse in specie diverse; queste differenze sono responsabili delle reazioni immunitarie contro le immunoglobuline. Queste reazioni si presentano per esempio in pazienti che assumono per lungo tempo anticorpi contenenti le sequenze di immunoglobuline murine.

	ANTICORPO	IMPIEGO	%
<i>Human anti-mouse antibodies</i>	{ MUROMONAB	{ RIGETTO ACUTO	~50
		{ LUPUS ER. SIST.	~35
<i>Human anti-chimeric antibodies</i>	{ RITUXIMAB	{ LINFOMA	~1
<i>Human anti-human antibodies</i>	{ TRASTUZUMAB	{ CANCRO SENO	0.1
	{ DACLIZUMAB	{ RIGETTO ACUTO	

Queste reazioni:

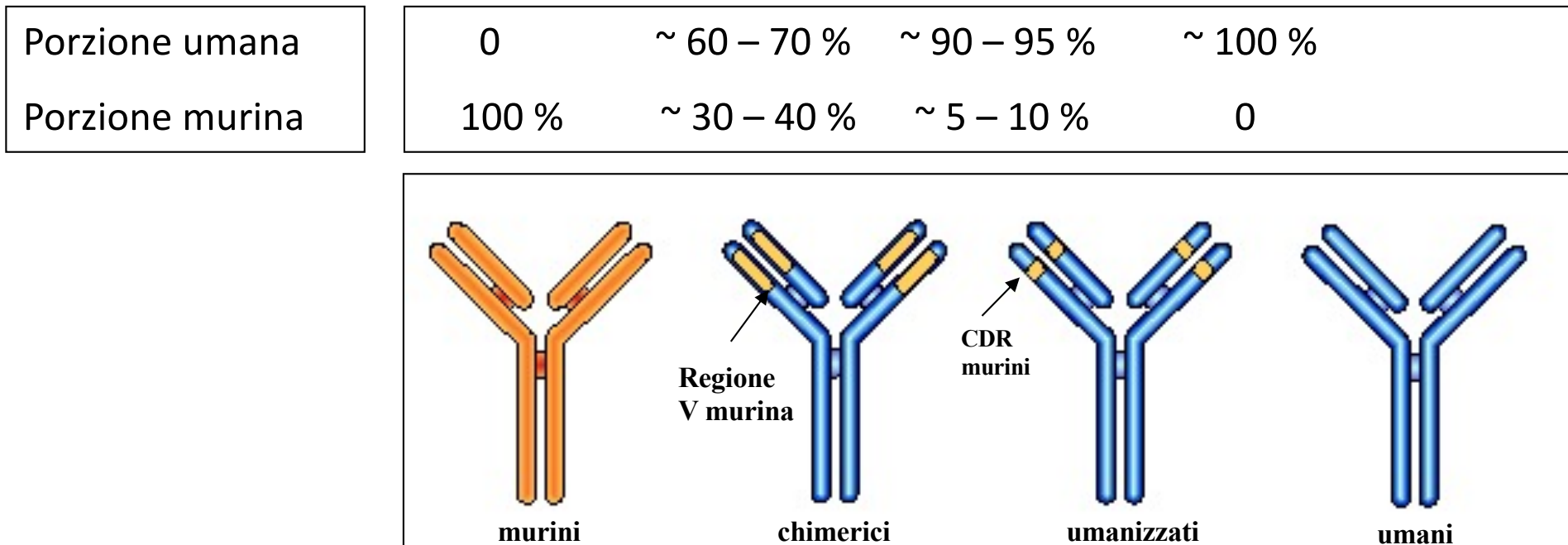
- effetto avverso anche severo (pretrattamento con FANS ed anti-istaminici);
- interferiscono con la funzionalità e quindi l' efficacia degli anticorpi terapeutici;
- variano come incidenza in base alla malattia ed all' uso di altri farmaci.

(da "Pharmaceutical Biotechnology" - 2008)

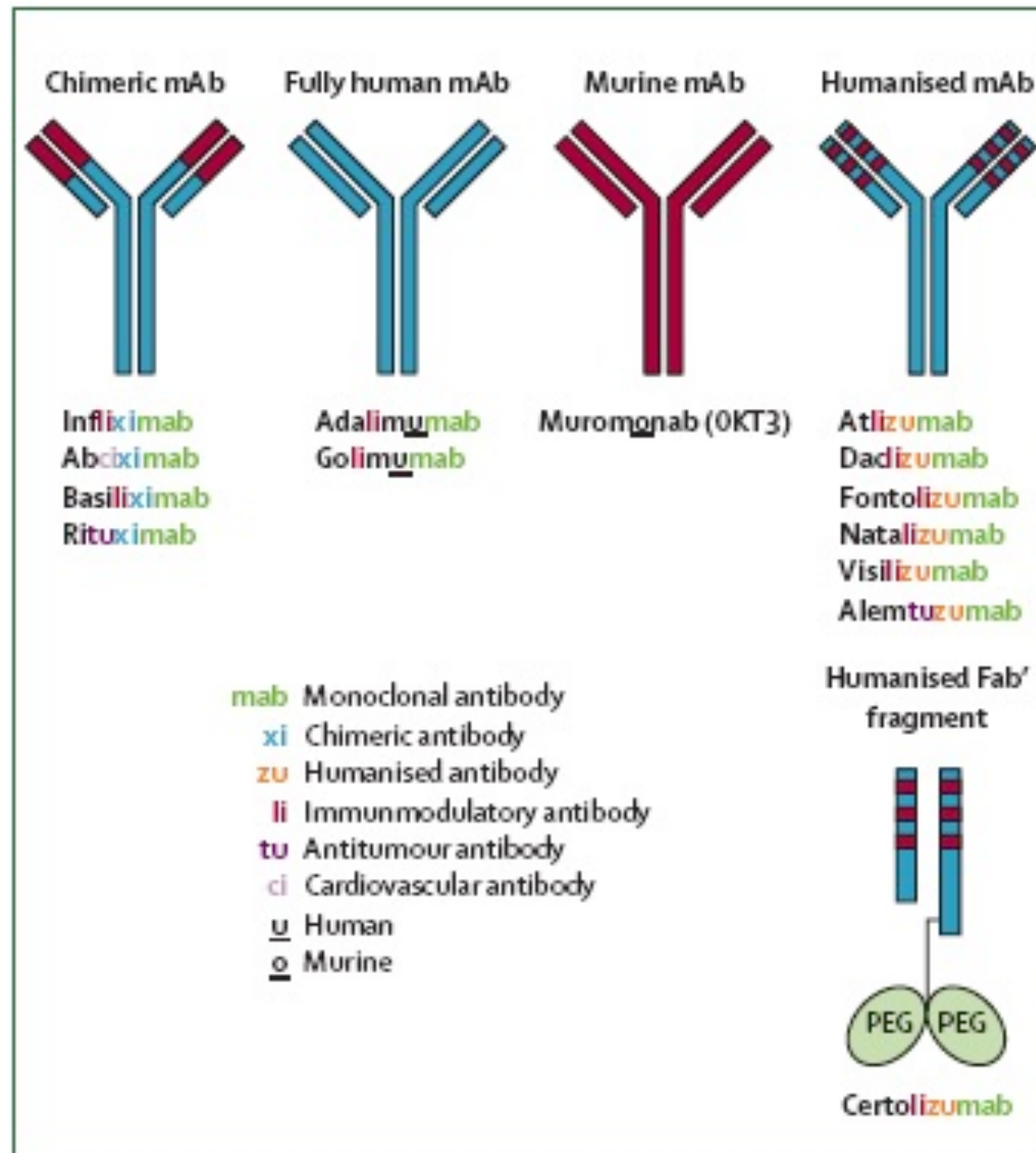
Il tentativo di generare anticorpi monoclonali umani impiegando la tecnologia dell'ibridoma non ha avuto pieno successo in quanto mancano linee cellulari di mieloma umano e gli ibridomi risultanti sono instabili.

Negli ultimi 30 anni diversi approcci sono stati ideati in modo da "umanizzare" gli anticorpi murini.

- Anticorpi monoclonali murini mediante la tecnologia dell'ibridoma
- Anticorpi chimerici (70% DNA umano) e umanizzati (95% DNA umano)
- Anticorpi completamente umani, utilizzando animali transgenici con i loci delle immunoglobuline umane.



Anticorpi monoclonali: nomenclatura



Anticorpi monoclonali come immunosoppressori

- Sono diretti contro antigeni specifici di superficie e proteine solubili come CD3, CD4, CD25; CD40, IL2 R, TNF alfa
- Influenzano in maniera specifica le funzioni di sottopopolazioni cellulari

