

Fondazione La Nuova Speranza onlus  
lotta alla glomerulosclerosi focale

Asnit onlus  
ASSOCIAZIONE SINDROME NEFROSICA ITALIA

**A.S.N.IT Onlus & LA NUOVA SPERANZA Onlus**

organizzano:  
"UNITI NELLA LOTTA ALLA SINDROME NEFROSICA"  
VII INCONTRO NAZIONALE MEDICI FAMIGLIE

DUE GIORNI PER CONOSCERSI,  
CONDIVIDERE ED APPROFONDIRE  
LA GESTIONE QUOTIDIANA DELLA MALATTIA

**ATAHOTEL NAXOS  
GIARDINI-NAXOS  
23 E 24 APRILE 2017**

Per partecipare è necessario essere registrati:  
Scrivere a [info@asn.it](mailto:info@asn.it) o anche a [info@lanuovasperanza.org](mailto:info@lanuovasperanza.org)  
o telefonare a: 393/4784721 339/2030032

Patrocinio richiesto a:

SOCIETÀ ITALIANA DI NEFROLOGIA PEDIATRICA  
REGIONE SICILIA  
A.O.U.  
Circolo Di Cristoforo Colombo  
Città di Catania

# Iter terapeutico della recidiva

***Laura Massella***

*U.O. di Nefrologia e Dialisi  
Dip. Pediatrie Multispecialistiche  
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù,  
IRCCS, Roma*

[laura.massella@opbg.net](mailto:laura.massella@opbg.net)

# Cosa è una “recidiva”?

## Definizioni

Presenza di proteinuria all' albustix :

- $\geq 3+$  per almeno 3 giorni
- o  $\geq 200$  mg/mmol creatinina urinaria
- o  $\geq 2+$  per almeno 3 giorni ( o per 5 giorni)
- o  $\geq 2+$  per 3 giorni di 5 giorni consecutivi

# SNCS e SNCR

Quando parliamo di recidiva, parliamo di sindrome nefrosica cortico-sensibile (SNCS)

Alcuni pazienti con sindrome nefrosica cortico-resistente (SNCR), ma sensibile ad altre terapie, possono recuperare una cortico-sensibilità mentre assumono questi farmaci (prevalentemente in terapia con inibitori di calcineurina - CNI)

# SNCS: classificazione in base al N° di recidive nell' unità di tempo

## Non frequenti recidive:

< 2 recidive in 6 mesi (o < 4 in 12 mesi)

## Frequenti recidive:

≥ 2 recidive in 6 mesi (o ≥ 4 12 mesi)

## Cortico-dipendente:

- entro 15 gg dalla sospensione dello steroide
- o nel passaggio a giorni alterni
- o durante la riduzione dello steroide



# Incidenza delle recidive nella SNCS

**Cortico-sensibile  
80-90%**

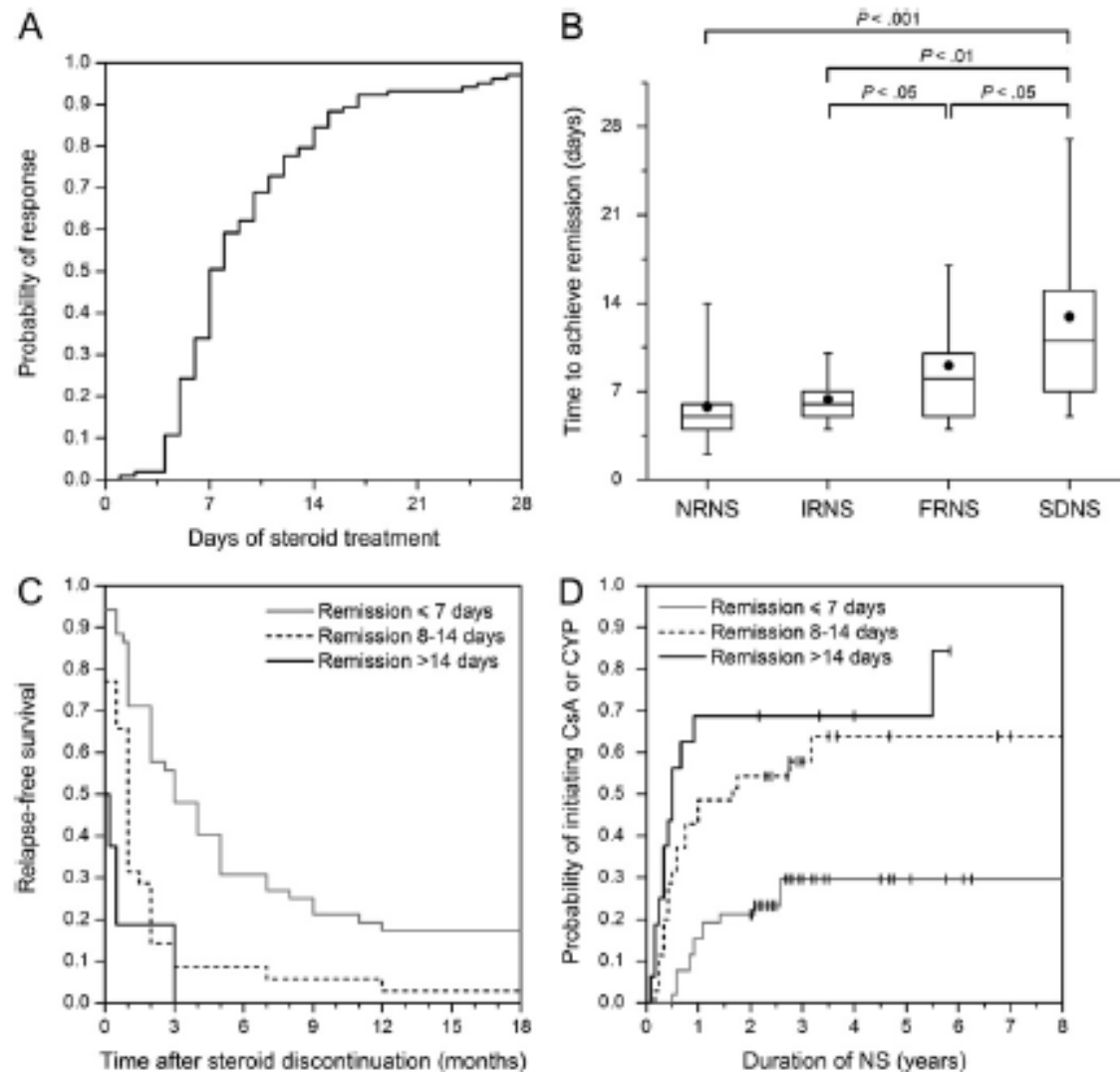


1. 90% sperimenta almeno 1 recidiva
2. 60-80% recidive multiple
3. 30% - 40% sviluppa una SNFR o SNCD
4. 3% dei pazienti è cortico-sensibile all'esordio, ma non ai successive trattamenti
5. 20% dei pazienti continua ad avere recidive in età adulta

# Predizione del rischio di recidiva

## Time for Initial Response to Steroids Is a Major Prognostic Factor in Idiopathic Nephrotic Syndrome

Marina Vivarelli, MD, Eleonora Moscaritolo, MD, Aggelos Tsalkidis, MD, Laura Massella, MD, and Francesco Emma, MD

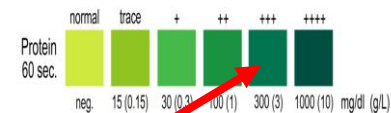


# Al momento della recidiva



**Aspettare o  
Cambiare la  
terapia**

**Stick +**



**Parlare  
con il  
medico**



**Chiamare il  
centro**

**Dieta  
iposodica**



**Panico  
Rabbia  
Depressione**





## Minimal Change Disease

Marina Vivarelli,\* Laura Massella,\* Barbara Ruggiero,<sup>†</sup> and Francesco Emma\*

www.cjasn.org Vol 12 February, 2017

Table 3. Therapy procedures for children, modified by KDIGO 2012 (43), Prof. Arvind Bagga, and authors' clinical experience

Therapy	United States 2009	India 2008	France 2008	KDIGO 2012	Italy 2016 (SINePe Recommendations in Preparation)
PDN at onset	2 mg/kg per d, 6 wk 1.5 mg/kg every other d 6 wk, no taper Duration 12 wk	2 mg/kg per d, 6 wk 1.5 mg/kg every other d 6 wk, no taper Duration 12 wk	60 mg/m <sup>2</sup> per d, 4 wk 60 mg/m <sup>2</sup> every other d 8 wk, taper Duration 18 wk	60 mg/m <sup>2</sup> per d (or 2 mg/kg per d), 4–6 wk 40 mg/m <sup>2</sup> every other d (or 1.5 mg/kg every other d), 2–5 mo, taper Minimum duration 12 wk	60 mg/m <sup>2</sup> per d, 6 wk 40 mg/m <sup>2</sup> every other d, 6 wk No taper Duration 12 wk
PDN in relapse (first relapses, NRNS)	2 mg/kg per d until 3 d after remission; 1.5 mg/kg every other d 4 wk, no taper	2 mg/kg per d until 3 d after remission 1.5 mg/kg every other d, 4 wk, no taper	60 mg/m <sup>2</sup> per d until 6 d after remission 60 mg/m <sup>2</sup> every other d, 4 wk, taper	60 mg/m <sup>2</sup> per d (or 2 mg/kg per d) until 3 d after remission 40 mg/m <sup>2</sup> every other d (or 1.5 mg/kg every other d), 4 wk	60 mg/m <sup>2</sup> per d until 5 d after remission 40 mg/m <sup>2</sup> every other d, 4 wk No taper
Long-term PDN (FRNS or SDNS)	2 mg/kg per d until 3 d after remission 1.2 mg/kg every other d, 4 wk Taper by 0.5 mg/kg every other d over 2 mo	2 mg/kg per d until 3 d after remission 1.2 mg/kg every other d, 4 wk Taper by 0.5–0.7 mg/kg every other d Continue for 9–18 mo	60 mg/m <sup>2</sup> per d until 6 d after remission 60 mg/m <sup>2</sup> every other d, 4 wk Taper by 15 mg/m <sup>2</sup> every other d, every 2 wk up to 15 mg/m <sup>2</sup> every other d, continue for 12–18 mo	No taper 60 mg/m <sup>2</sup> per d (or 2 mg/kg per d) until 3 d after remission 40 mg/m <sup>2</sup> every other d (or 1.5 mg/kg every other d) Taper over ≥3 mo Lowest every other d or daily dose to maintain remission	Not yet available
Steroid-sparing agents (FRNS or SDNS)	FRNS: CPA 12 wk MMF 1–2 yr CsA/TAC 2–5 yr SDNS: CsA/TAC MMF CPA	Lev 1–2 yr CPA 12 wk CsA/TAC 1–2 yr MMF 1–2 yr	Lev CPA CsA MMF	CPA 8–12 wk Chlorambucil 8 wk Lev >1 yr CsA/TAC >1 yr MMF >1 yr Rituximab	Not yet available

KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes; SINePe, Società Italiana Nefrologia Pediatrica; PDN, prednisone; NRNS, nonrelapsing nephrotic syndrome; FRNS, frequently relapsing nephrotic syndrome; SDNS, steroid-dependent nephrotic syndrome; CPA, cyclophosphamide; Lev, levamisole; MMF, mofetil mycophenolate; CsA, cyclosporine A; TAC, tacrolimus.



# La letteratura

**Prima  
ricidiva**

**Non frequenti  
recidive**

**Frequenti  
recidive**

**Steroido-  
dipendenti**

**ISKDC 1982**

60 mg/m<sup>2</sup>/d fino a 3 gg dopo la remissione (max 4 settimane), seguiti da 40 mg/m<sup>2</sup>/gg alterni **3 gg consecutivi/7 giorni per 4 settimane**.

**CNSCC 2009  
(USA)**

**2 mg/kg/d** fino a stick urine negativo/tracce per 3 giorni consecutivi, seguito da 1.5 mg/kg/gg alterni per 4 settimane.

**2 mg/kg/d** fino a stick urine negativo/tracce per 3 giorni consecutivi, seguito da 1.5 mg/kg/gg alterni per 4 settimane, da **ridurre** nell'arco di 2 mesi fino a 0.5 mg/kg/gg alterni **(totale 3-4 ms)**



**Farmaci risparmiatori  
di steroidi**

**KDIGO 2012**

60 mg/m<sup>2</sup> o 2 mg/kg/d (max 60 mg/day) fino a stick urine negative per 3 gg consecutivi, seguito da 40 mg/m<sup>2</sup> o 1.5 mg/kg/gg alterni (**max 40 mg/die**) **per almeno 4 settimane**.

60 mg/m<sup>2</sup> or 2 mg/kg per day (**max 60 mg/day**) until the ur. dipstick negative for 3 consecutive days, followed by 40 mg/m<sup>2</sup> or 1.5 mg/kg/gg alterni (**max 40 mg**) **per almeno 3 mesi**.



**Farmaci risparmiatori di steroidi**

**SNP (France)**

60 mg/m<sup>2</sup> (max 60 mg/die) fino a stick urine negative per 4-5 gg consecutivi, **seguito da stessa dose/gg alterni** per 4 settimane.

40- 60 mg/m<sup>2f</sup> **fino a 5 gg dopo la remissione**, cui segue Un riduzione fino a 15 – 20 mg/m<sup>2</sup>/gg alterni fino alla dose soglia di recidiva per 12 – 18 mesi



**Farmaci risparmiatori di steroidi, se tossicità**

# Regime breve vs. lungo alla recidiva: **stessa dose totale** PROPINE study



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



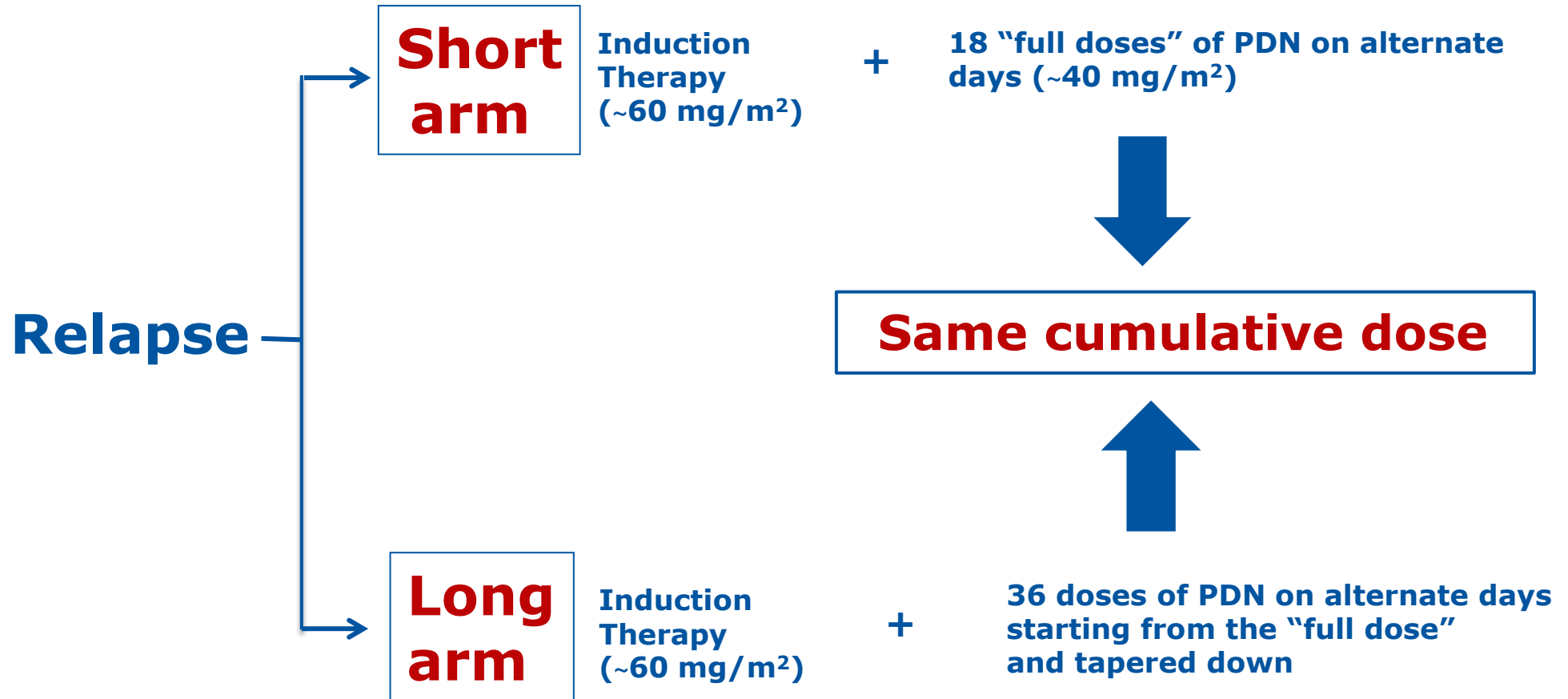
# 12 centri italiani di nefrologia pediatrica



Codice	Centro Sperimetatore	Principal Investigator
C1	ROMA - Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - IRCCS	Dr. Francesco Emma
C2	PADOVA - Azienda Ospedaliera di Padova	Dr.ssa Luisa Murer
C3	BOLOGNA - Ospedale Sant'Orsola	Dr. Giovanni Montini
C4	MILANO - F. Cà Granda - Osp. Mag. Policlinico	Dr. Alberto Edefonti
C5	GENOVA - Ospedale Giannina Gaslini - IRCCS	Dr. Gian Marco Ghiggeri
C6	NAPOLI - Ospedale Santobono	Dr. Carmine Pecoraro
C7	TRIESTE - Istituto per l'Infanzia Burlo Garofalo - IRCCS	Dr. Marco Pennesi
C8	FIRENZE - Ospedale Pediatrico Meyer	Dr.ssa Paola Romagnani
C9	PALERMO - Ospedale G. Di Cristina A.R.N.A.S	Dr. Silvio Maringhini
C10	ANCONA - Ospedale Pediatrico G. Salesi	Dr.ssa Ilse Ratsh
C11	BARI - Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII	Dr. Giovanni Messina
C12	TORINO - Ospedale Sant'Anna	Dr. Bruno Gianoglio



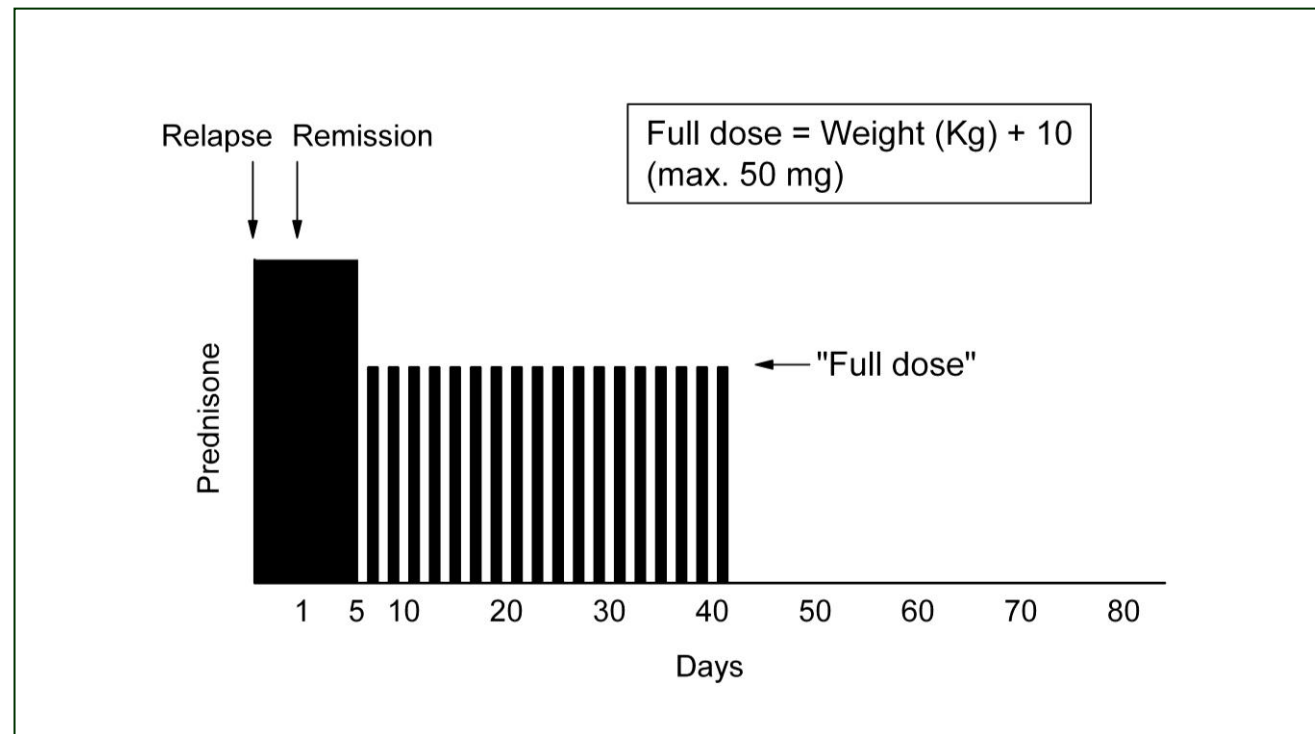
# Study design



# Short Arm



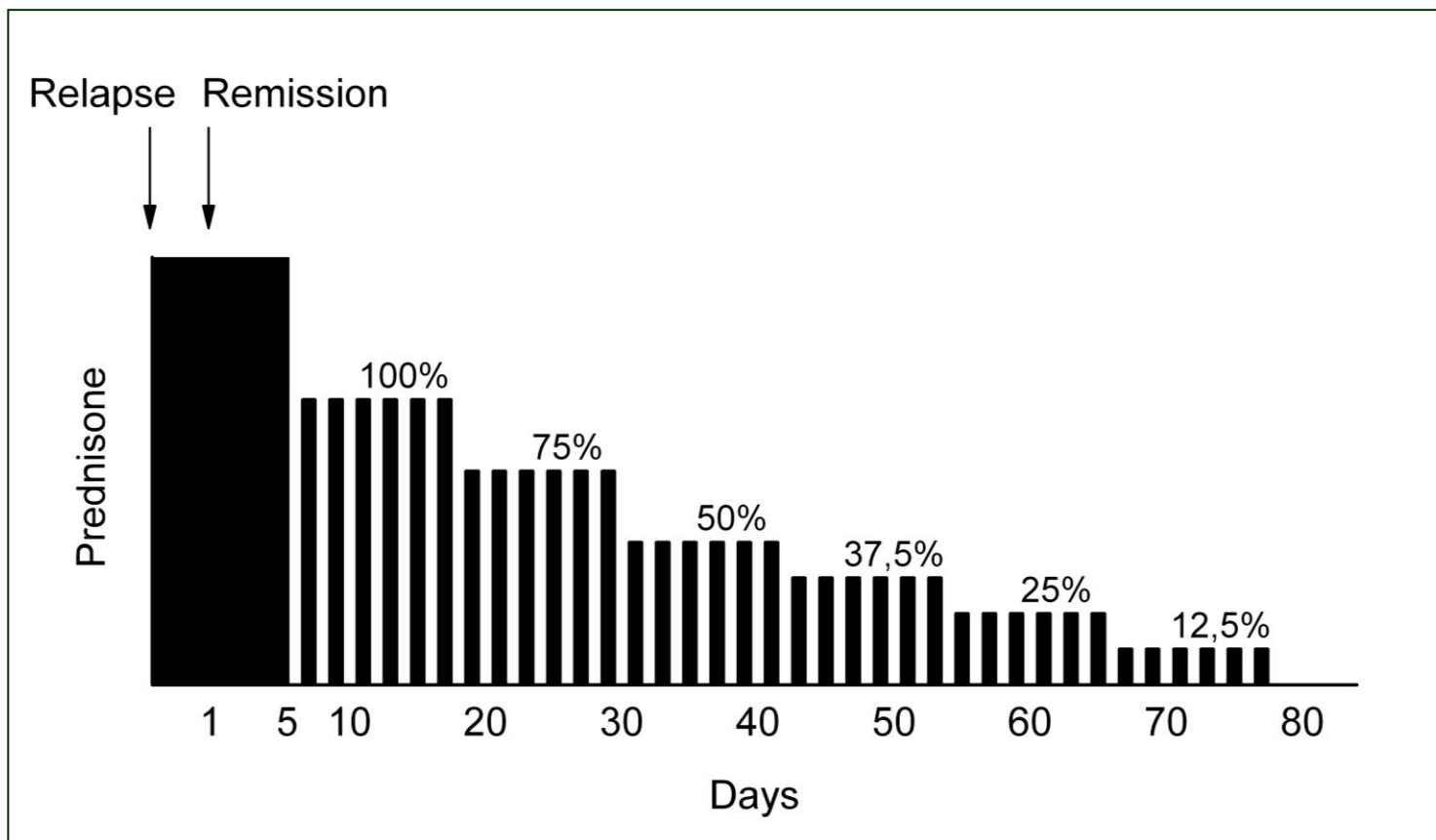
18 full doses of PDN on alternate days



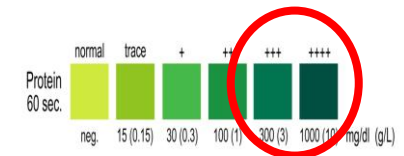
# Long Arm



The same cumulative dose of PDN divided in 36 tapered doses on alternate days



# Infezioni: “trigger” per la recidiva





# Daily Corticosteroids Reduce Infection-associated Relapses in Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome: A Randomized Controlled Trial

*Ashima Gulati,\* Aditi Sinha,\* Vishnubhatla Sreenivas,<sup>†</sup> Aparna Math,\* Pankaj Hari,\* and Arvind Bagga\**

*Clin J Am Soc Nephrol 6: 63–69, 2011.*

- ✓ 100 pz. con SNCSFR
- ✓ In terapia steroidea discontinua prolungata
- ✓ Gruppo A: continuava la dose abituale a giorni alterni
- ✓ Gruppo B: assumeva la stessa dose tutti i giorni per 7 giorni

**La somministrazione quotidiana di steroide durante la virosi respiratoria intercorrente produceva una riduzione del 59% nella frequenza di recidive**

ORIGINAL ARTICLE

## Short courses of daily prednisolone during upper respiratory tract infections reduce relapse frequency in childhood nephrotic syndrome

Asiri S. Abeyagunawardena<sup>1</sup> · R. S. Thalgahagoda<sup>1</sup> · Pathum V. Disanayake<sup>1</sup> ·  
Shamali Abeyagunawardena<sup>2</sup> · Y. A. Illanguskera<sup>3</sup> · Umeshi L. Karunadasa<sup>1</sup> ·  
Richard S. Trompeter<sup>4</sup>

- ✓ 48 pz. con SNCS
  - ✓ Non assunto steroide nei precedenti 3 mesi
  - ✓ Gruppo A: 0,5 mg/kg/die per 5 gg
  - ✓ Gruppo B: placebo
- 1° anno
- 
- ✓ Crossover
- 2° anno

**Remissione: 65.6% gruppo A vs. 40.6% gruppo B ( $p > 0.014$ )**

**STUDY PROTOCOL**

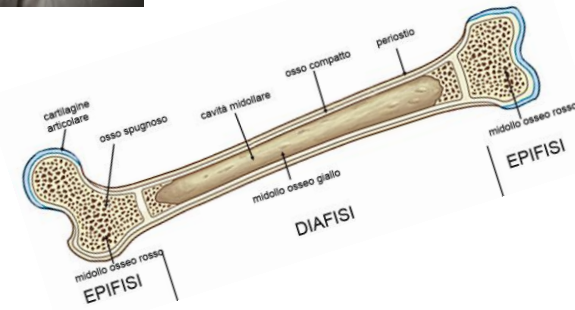
**Open Access**

Short course daily prednisolone therapy during an upper respiratory tract infection in children with relapsing steroid-sensitive nephrotic syndrome (PREDNOS 2): protocol for a randomised controlled trial

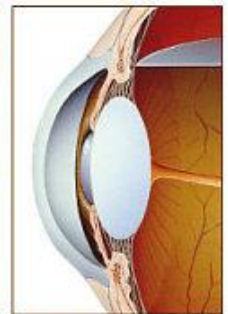
In corso.....

# Il cortisone (steroidi)

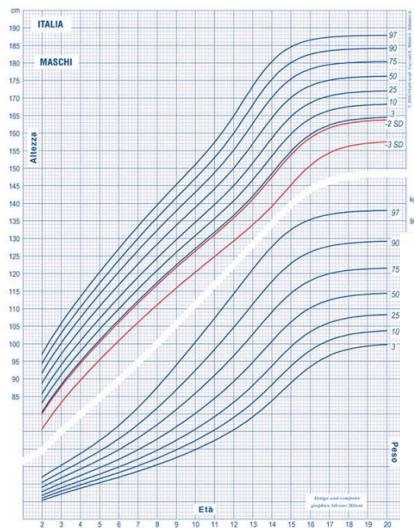
## Aspetto cushingoide



Cataratta



Cristallino limpido



# Farmaci risparmiatori di steroidi

- ✓ Levamisolum
- ✓ Ciclofosfamide (Cyc)
- ✓ Inibitori di calcineurina (CsA – TAC)
- ✓ Micofenolato-mofetile (MMF)
- ✓ Rituximab –Ofatumumab
- ✓ Clorambucil - Azatioprina

## Minimal Change Disease

Marina Vivarelli,\* Laura Massella,\* Barbara Ruggiero,<sup>†</sup> and Francesco Emma\*

www.cjasn.org Vol 12 February, 2017

Table 3. Therapy procedures for children, modified by KDIGO 2012 (43), Prof. Arvind Bagga, and authors' clinical experience

Therapy	United States 2009	India 2008	France 2008	KDIGO 2012	Italy 2016 (SINePe Recommendations in Preparation)
PDN at onset	2 mg/kg per d, 6 wk 1.5 mg/kg every other d 6 wk, no taper Duration 12 wk	2 mg/kg per d, 6 wk 1.5 mg/kg every other d 6 wk, no taper Duration 12 wk	60 mg/m <sup>2</sup> per d, 4 wk 60 mg/m <sup>2</sup> every other d 8 wk, taper Duration 18 wk	60 mg/m <sup>2</sup> per d (or 2 mg/kg per d), 4–6 wk 40 mg/m <sup>2</sup> every other d (or 1.5 mg/kg every other d), 2–5 mo, taper Minimum duration 12 wk	60 mg/m <sup>2</sup> per d, 6 wk 40 mg/m <sup>2</sup> every other d, 6 wk No taper Duration 12 wk
PDN in relapse (first relapses, NRNS)	2 mg/kg per d until 3 d after remission; 1.5 mg/kg every other d 4 wk, no taper	2 mg/kg per d until 3 d after remission 1.5 mg/kg every other d, 4 wk, no taper	60 mg/m <sup>2</sup> per d until 6 d after remission 60 mg/m <sup>2</sup> every other d, 4 wk, taper	60 mg/m <sup>2</sup> per d (or 2 mg/kg per d) until 3 d after remission 40 mg/m <sup>2</sup> every other d (or 1.5 mg/kg every other d), 4 wk No taper	60 mg/m <sup>2</sup> per d until 5 d after remission 40 mg/m <sup>2</sup> every other d, 4 wk No taper
Long-term PDN (FRNS or SDNS)	2 mg/kg per d until 3 d after remission 1.2 mg/kg every other d, 4 wk Taper by 0.5 mg/kg every other d over 2 mo	2 mg/kg per d until 3 d after remission 1.2 mg/kg every other d, 4 wk Taper by 0.5–0.7 mg/kg every other d Continue for 9–18 mo	60 mg/m <sup>2</sup> per d until 6 d after remission 60 mg/m <sup>2</sup> every other d, 4 wk Taper by 15 mg/m <sup>2</sup> every other d, every 2 wk up to 15 mg/m <sup>2</sup> every other d, continue for 12–18 mo	60 mg/m <sup>2</sup> per d (or 2 mg/kg per d) until 3 d after remission 40 mg/m <sup>2</sup> every other d (or 1.5 mg/kg every other d) Taper over ≥3 mo Lowest every other d or daily dose to maintain remission	Not yet available
Steroid-sparing agents (FRNS or SDNS)	FRNS: CPA 12 wk MMF 1–2 yr CsA/TAC 2–5 yr SDNS: CsA/TAC MMF CPA	Lev 1–2 yr CPA 12 wk CsA/TAC 1–2 yr MMF 1–2 yr	Lev CPA CsA MMF	CPA 8–12 wk Chlorambucil 8 wk Lev >1 yr CsA/TAC >1 yr MMF >1 yr Rituximab	Not yet available

KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes; SINePe, Società Italiana Nefrologia Pediatrica; PDN, prednisone; NRNS, nonrelapsing nephrotic syndrome; FRNS, frequently relapsing nephrotic syndrome; SDNS, steroid-dependent nephrotic syndrome; CPA, cyclophosphamide; Lev, levamisole; MMF, mofetil mycophenolate; CsA, cyclosporine A; TAC, tacrolimus.

# Farmaci risparmiatori di steroidi

## Levamisolum

Probabilmente utile nelle forme più lievi  
(Non frequenti recidive → frequenti recidive)  
Studio europeo randomizzato chiuso, non pubblicato

## Alto dosaggio

*Podiatr Nephrol*  
DOI 10.1007/s00467-017-3616-5



ORIGINAL ARTICLE

### Efficacy of higher-dose levamisole in maintaining remission in steroid-dependant nephrotic syndrome

Asiri S. Abeysugunawardena<sup>1</sup> · Uneski Karunadasa<sup>1</sup> · Heshan Jayaweera<sup>1</sup> ·  
Shenai Thalagahoda<sup>1</sup> · Sampath Tennakoon<sup>2</sup> · Shamali Abeysugunawardena<sup>3</sup>



# Farmaci risparmiatori di steroidi

## Ciclofosfamide

Mantiene una remissione più prolungata nelle forme a frequenti recidive che nelle cortico-dipendenti (evidenze di letteratura)

# Farmaci risparmiatori di steroidi

## Micofenolato mofetile

Molti centri lo usano ormai come prima scelta  
(non nefrotossicità)

Problema: preparazione dello sciroppo per i più  
piccolo in alcune ASL

Non inferiorità rispetto alla CsA: dipende dal livello  
plasmatico di MPA (AUC >50 mcg\*h/ml)  
(Gallermann J, JASN 2013)

# Farmaci risparmiatori di steroidi

## Inibitori di calcineurina (CsA-TAC)

Cambiato l'approccio alla SNCSFR/SNCD  
(Niaudet 1991)

Utile nei bambini più piccoli, con forme molto cortico-dipendenti

Può rendersi necessaria una biopsia renale di controllo se uso prolungato

# Farmaci risparmiatori di steroidi

## **Rituximab**

Pazienti con SN estremamente complesse da gestire

Molte domande ancora.....

# Risparmiatori di steroidi: esiste una “scaletta”?



**Steroidi**

**Levamisolum**

**Ciclofosfamida**

**Inibitori di calcineurina (CsA-TAC)**

**Micofenolato Mofetile (MMF)**

**Rituximab**

**Ofatumumab**

# Le terapie immunosoppressive prolungate:

- ✓ Preoccupano i genitori
- ✓ Modificano lo stato psico-fisico dei bambini
- ✓ Sono talvolta complesse da gestire, anche per i pediatri di famiglia, cosa che disorienta ancora di più i genitori
- ✓ Tentano la mano alla “non compliance “

# Quale la migliore terapia ?

- ✓ Minor dose, massima efficacia
- ✓ Minimi effetti collaterali nel tempo
- ✓ Migliore tollerabilità, migliore compliance

*Ovvero: passare attraverso la storia della propria sindrome nefrosica portando con sé il «minimo» (se non nessuno) dei segni della malattia o della terapia ricevuta*



# La qualità di vita

Shaw, *The hastings center Reports*, 1977

The quality of life

$$QL = NE (H + S)$$

# Best practice guidelines for idiopathic nephrotic syndrome: recommendations versus reality.

Pasini A, Aceto G, Ammenti, Ardissino G, Bettinelli, E, Cama F, Conti G, D'agostino M, Dozza A, Edefonti A, Groppali E, Gualeni C, Lavacchini A, Lepore M, Marenghini S, Mariotti P, Materassi M, Mencarelli F, Messina, G, Negri A, Piepoli M, Ravaglia F, Simoni A, Spagnoletta L, Montini G; NefroKid Study group.

*Pediatr Nephrol. 2015*

---

*“La durata totale e la dose cumulative di steroidi erano significativamente più alte nei pazienti trattati dai pediatri rispetto a quelli trattati dai nefrologi pediatri ( $p = 0.001$  and  $p = 0.008$ )”*

Necessità di compiere il secondo passo verso la stesura di un “consensus document” italiano (SINePe) per il trattamento delle recidive (Parte II)

# U.O. Nefrologia – DNU

Responsabile di U.O. e di Dipartimento  
Prof. F. Emma

Dott. G. Di Zazzo

Dott. A. Gianviti

Dott. M. Greco

Dott. G. Leozappa

Dott. L. Massella

Dott. M.C. Matteucci

Dott. M. Vivarelli

## Dialisi

Dott. S. Picca

## Trapianti

Dott. L. Dello Strologo

Dott. I. Guzzo



**Bambino Gesù**  
OSPEDALE PEDIATRICO