



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

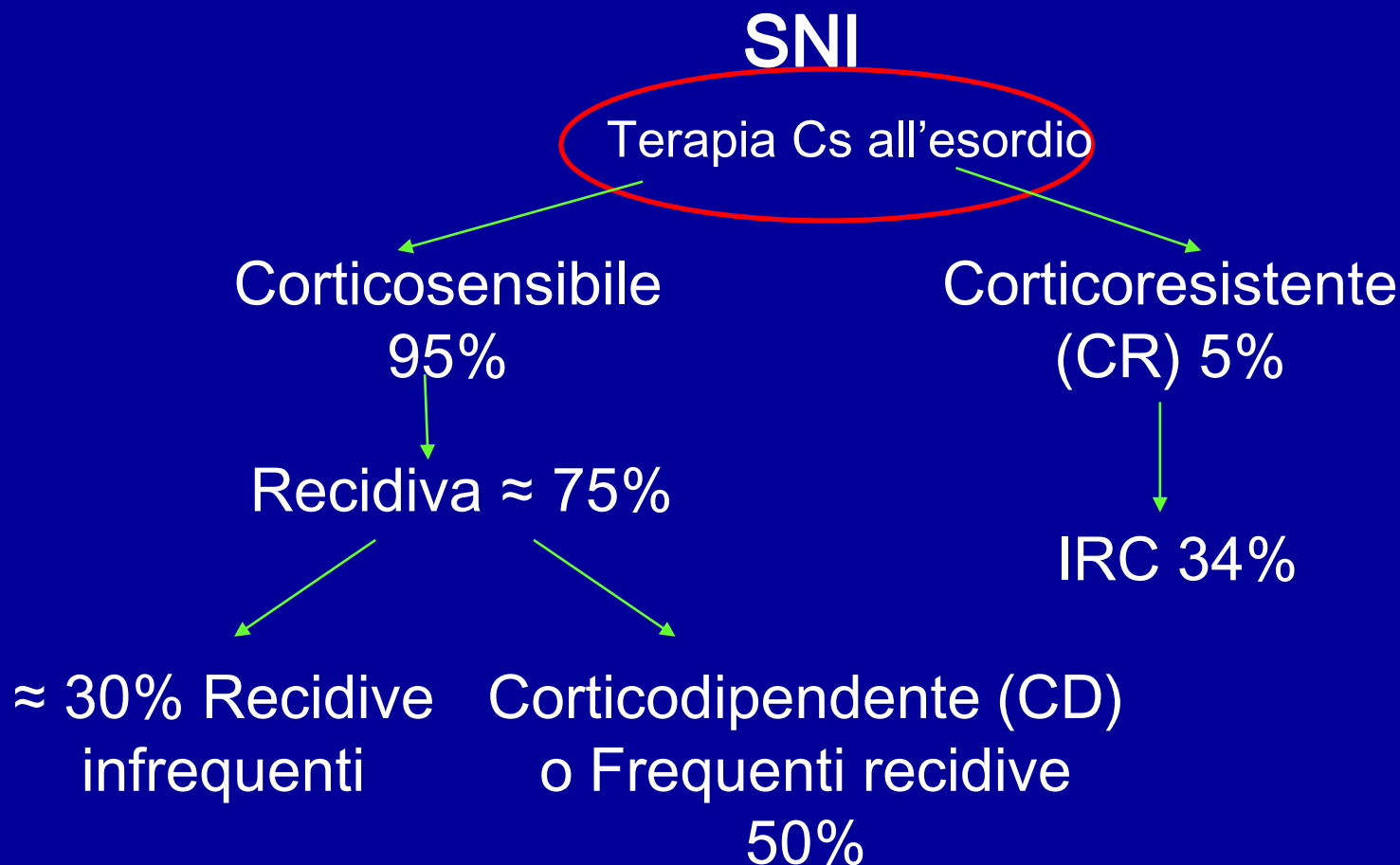
Uso del Levamisolo e della Ciclofosfamide nella Sindrome Nefrosica Idiopatica in età Pediatrica

Luciana Ghio – Elena Groppali
ROMA
4 Maggio 2013

IV° Congresso ASNIT *Onlus*
Incontro medici e famiglie

Risposta ai corticosteroidi (Cs) nella Sindrome Nefrosica Idiopatica

Il 75% dei bambini affetti da SNI presenta recidive e tra questi la metà recidiva frequentemente o è corticodipendente, risulterà quindi sottoposta ad alte dosi di Cs con il rischio di effetti collaterali anche gravi (Cochrane 2008)



Archives of Disease in Childhood 1982; 57(7):544–8

Trattamento della Sindrome Nefrosica Idiopatica (SNI)

- Lo scopo del trattamento della SNI è di indurre la remissione e minimizzare le complicanze della malattia, ridurre il numero di recidive e gli effetti collaterali legati al suo trattamento farmacologico (Hodson 2003. *Pediatr Drugs*)
- Esistono numerosi farmaci non steroidei che permettono di prolungare i periodi di remissione, ma attualmente non vi è una linea comune di trattamento (Cochrane 2008)

Topics

- Levamisolo nella SNI corticodipendente o a frequenti recidive
- Ciclofosfamide:
 - SNI corticodipendente e a frequenti recidive
 - SNI corticoresistente

LF d.n. 15/12/2002 ♂

- Marzo 2007: all'età di 4,5 anni ricovero per edemi al volto e contrazione della diuresi (peso 17.9 kg; h 105 cm) → esordio di SNI

↳ 05/03/2007 inizia terapia steroidea a 60 mg/mq/die

↳ 22/03/2007: stick urine negativo

↳ 04/04/2007: inizia a scalare lo steroide

LF (Cont.)

3 recidive in 4 mesi con corticosteroidi (Cs) 0.2-0.4 mg/kg/die



Sindrome nefrosica corticodipendente



**13/12/2007: Inizia Levamisolo
(50 mg/die ovvero 2.7 mg/kg/die)**

LF (Cont.)

- 2 recidive in corso di terapia con Levamisolo in 12 mesi
- Stop Cs in ottobre 2009
- Stop Levamisolo in febbraio 2010 (dopo 2 anni e 2 mesi di terapia)
- Ultimo controllo presso il nostro centro il 10/05/2012: non più recidive

Meccanismo d'azione del Levamisolo

- Antielmintico ed immunostimolante
- Aumenta la risposta dei **linfociti T**, stimolandone l'attivazione e la proliferazione
- Potenzia le funzioni dei **monociti** e dei **macrofagi**, incluse la fagocitosi e la chemiotassi
- Aumenta la mobilità, l'aderenza e la chemiotassi dei **neutrofil**
- Dose 2-2.5 mg/kg a giorni alterni

Meccanismo d'azione del Levamisolo



Immunology

The Journal of cells, molecules, systems and technologies

British Society for
immunology

Levamisole induces interleukin-18 and shifts type 1/type 2 cytokine balance

C.-C. SZETO, K. M. GILLESPIE & P. W. MATHIESON *Academic Renal Unit, University of Bristol, Bristol, UK* *Immunology* 2000 **100** 217-224

Il levamisolo è stato dimostrato che induca a uno shift citochinico da risposta di tipo 2 (IL-4) a risposta di tipo 1 (IFN-gamma) e agisce così aumentando l'immunità verso molte malattie, comprese alcune malattie autoimmuni.

Efficacia del Levamisolo

Studi datati affermano l'efficacia del Levamisolo nella SNI corticodipendente o a frequenti recidive:

- Acta Ped Scand. 1984: 16 pz con SNI a frequenti recidive → efficacia con scarsi effetti collaterali
- Lancet 1991: 31 pz con SNI corticodipendenti o a frequenti recidive → efficacia con scarsi effetti collaterali

Efficacia del Levamisolo



Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children (Review)

Hedesa EM, Williams NS, Craig JC

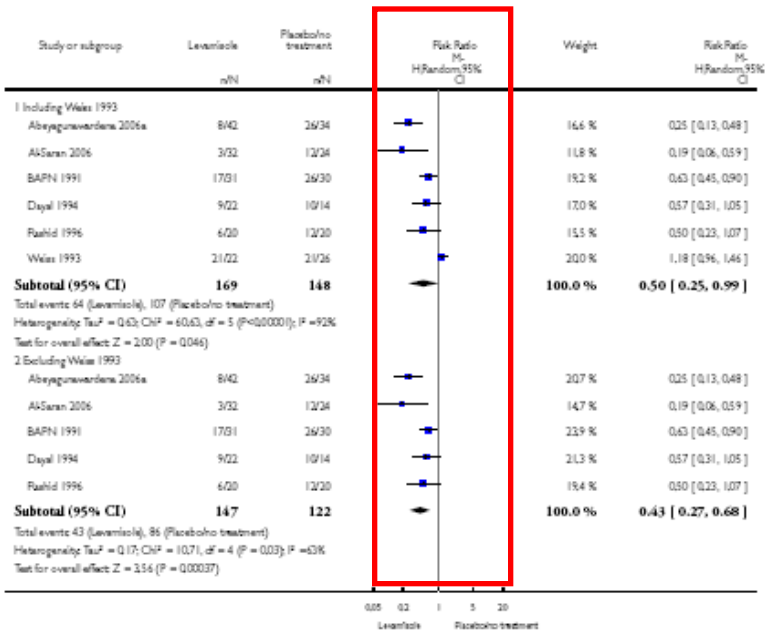
This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2010, Issue 4

Analysis 13.1. Comparison 13 Levamisolo versus placebo, low dose prednisone or no specific treatment, Outcome 1 Relapse during treatment (4-12 months)

Review: Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children

Comparison: 13 Levamisolo versus placebo, low dose prednisone or no specific treatment

Outcome: 1 Relapse during treatment (4-12 months)



• Il levamisolo è efficace nel ↓ il n° di recidive

• I risultati analizzati sono comunque eterogenei a suggerire che la diversa durata del trattamento con Levamisolo (4-6-12 mesi) è importante

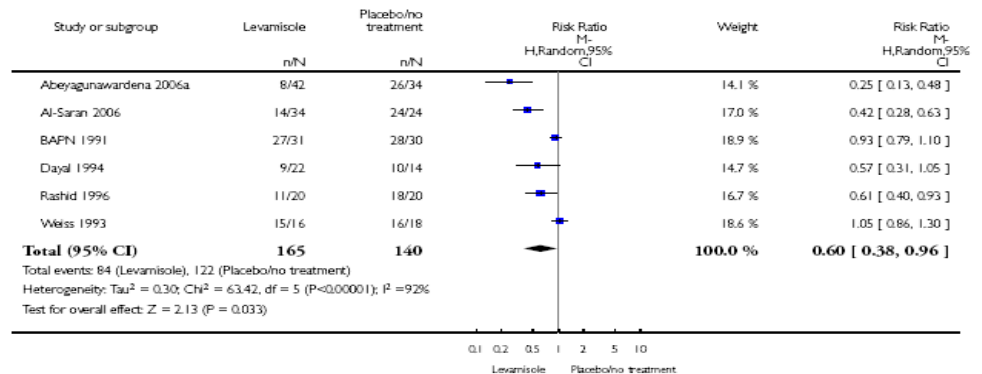
• Cochrane suggerisce che l'efficacia del Levamisolo non permane alla sospensione del suo trattamento

Analysis 13.2. Comparison 13 Levamisolo versus placebo, low dose prednisone or no specific treatment, Outcome 2 Relapse at 6-12 months

Review: Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children

Comparison: 13 Levamisolo versus placebo, low dose prednisone or no specific treatment

Outcome: 2 Relapse at 6-12 months



Effetti collaterali del Levamisolo

Lancet. 1991 Jun 29;337(8757):1555-7.

Levamisole for corticosteroid-dependent nephrotic syndrome in childhood. British Association for Paediatric Nephrology.

[No authors listed]

- Inibizione midollare
- Rush cutanei
- Vasculiti
- Artrite

Take home messages

- Il Levamisolo può essere utilizzato nelle SNI corticodipendenti o a frequenti recidive che ricadono con basso dosaggio di steroidi
- Tra i farmaci steroid-sparing è il meno tossico e quello con i minori effetti collaterali
- Non esistono a tutt'oggi studi clinici controllati

Topics

- Levamisolo nella SNI corticodipendente o a frequenti recidive
- **Ciclofosfamide**
 - SNI corticodipendente e a frequenti recidive
 - SNI corticoresistente

B M d.n. 11/11/1998 ♂

- Maggio 2001: all'età di 3 anni → esordio di Sindrome Nefrosica che si rivela corticodipendente. Familiarità positiva per SNI (madre con esordio di SNI all'età di 4 anni trattata con ciclofosfamide)
- Esegue BR nel novembre 2001: Proliferazione mesangiale diffusa → Inizia ciclosporina (CsA)
 - ↳ Gennaio 2005: incremento del 30% dei valori di creatinina sierica per cui sospende CsA.
 - ↳ Recidiva → reintroduzione della CsA → nuovo rialzo della creatinina → la CsA viene quindi mantenuta a bassi dosaggi (2 mg/kg)
- 3 recidive in corso di terapia con CsA in 8 mesi (giugno 2006 – febbraio 2007), con livelli di CsA basale tra 100-150ng/mL

B M (Cont.)

- Vista la lunga durata della terapia con CsA (5.5 anni) e la frequenza di recidive negli ultimi 8 mesi → sospende CsA e nel 17 febbraio 2007 inizia **ciclofosfamide** per 12 settimane per os (1.5 mg/kg/die, dose totale: 126 mg/kg)
- Giugno 2009: recidiva (**2.5 anni libero da recidive** dopo l'esecuzione della terapia alchilante) → riprende terapia con Cs

B M (Cont.)

- Aprile 2010: recidiva
 - ↳ Ottobre 2010: inizia Micofenolato Mofetile
 - ↳ Febbraio 2011: stop deltacortene.

Attualmente il pz non assume terapia steroidea e non presenta recidive da 3 anni

Meccanismo d'azione della Ciclofosfamide

- Agente chemioterapico alchilante in grado di interferire con il ciclo cellulare di cellule in attiva fase di crescita o a riposo
- Viene utilizzato da piu' di 40 anni come farmaco per il trattamento della sindrome nefrosica corticosensibile a frequenti recidive o corticodipendente e viene utilizzato anche nelle forme resistenti alla terapia steroidea

Efficacia della Ciclofosfamide

Studi datati ne affermano l'efficacia

- Lancet 1975: 82 pz con SNI corticosensibile trattati con Ciclofosfamide per 8 settimane → 69% in remissione dopo 1 anno; 44% in remissione dopo 4 anni

- Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische nephrologie nel 1987 ne ha affermato l'efficacia e inoltre suggerisce che questa dipende dalla durata del trattamento alchilante:

- 67% dei pz trattati per 12 settimane

- 22% dei pz trattati per 8 settimane



Permane in remissione
dopo 2 anni dal
trattamento alchilante

Efficacia ciclofosfamide

Successivi studi hanno dimostrato l'efficacia nel mantenimento della remissione a lungo termine, però in una bassa percentuale di pazienti

Long-Term Outcome After Cyclophosphamide Treatment in Children With Steroid-Dependent and Frequently Relapsing Minimal Change Nephrotic Syndrome

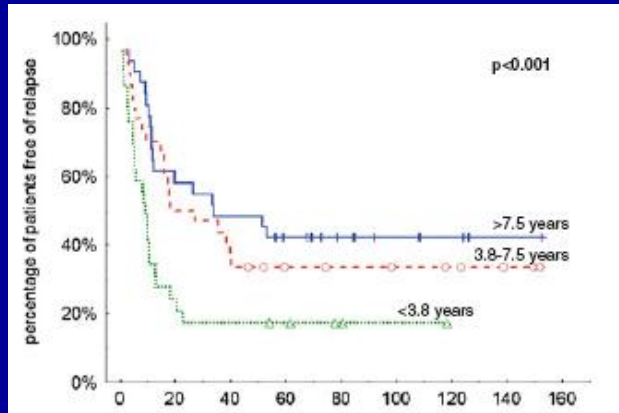
Henriette A.C. Kyrieleis, MD,¹ Elena N. Levtchenko, MD, PhD,¹ and Jack F.M. Wetzels, MD, PhD²

Am J Kidney Dis 49:592-597. © 2007 by the National Kidney Foundation, Inc.

Studio retrospettivo su 90 pz sottoposti a tp con ciclofosfamide
(mediana di f-u: 6 aa; range 2-27 aa):

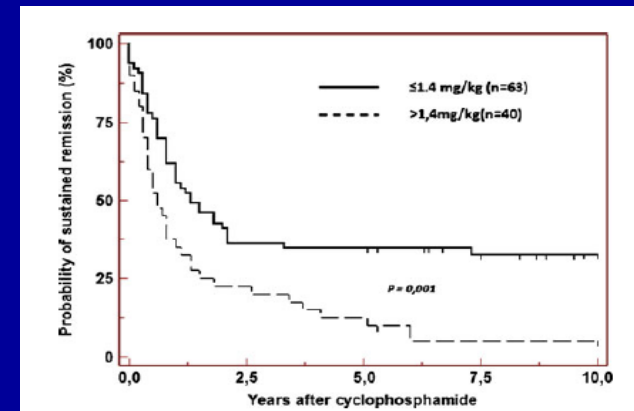
- solo il 35% non ha piu' avuto recidive dopo il trattamento
- il 25% continua a presentare recidive in età adulta
- età < 3 aa è associata ad una prognosi peggiore

Fattori predittivi di una remissione sostenuta alla terapia alchilante



La risposta migliore si ha nei bambini con età > 7.5 anni (Azib, Ped Nephrol 2011)

- Un **minor grado di steroideo dipendenza** è associato a una migliore risposta.
 - 108 bambini trattati con CYC dal 1974 al 2004, mediana di follow up 9.5 anni (Zagury, Ped Nephrol 2011):
 - 75% ha avuto recidive: 48%,65%,75% rispettivamente nel 1°, 2° e 5° anno successivo al trattamento alchilante



Un tentativo con ciclofosfamide è consigliato come terapia di seconda linea nella sindrome nefrosica corticodipendente in particolare nei bambini piu' grandi e con minore corticodipendenza

Topics

- Levamisolo nella SNI corticodipendente o a frequenti recidive
- Ciclofosfamide
 - SNI corticodipendente e a frequenti recidive
 - SNI corticoresistente

Efficacy of intravenous pulse cyclophosphamide treatment versus combination of intravenous dexamethasone and oral cyclophosphamide treatment in steroid-resistant nephrotic syndrome

Mukta Mantan · Chenni S. Sriram · Pankaj Hari · Amit Dinda · Arvind Bagga

Gruppo I:

CPH e.v. (1 volta al mese per 6 mesi) + prednisone per os

Gruppo II:

Metilprednisolone e.v. + CPH per os per 3-14 sett

Risultati simili tra ciclofosfamide e.v. e per os

Parameter	Group I (n = 26)	Group II (n = 23)	P ^a
Short-term outcome (end of induction)			
Complete remission	14 (53.8%)	11 (47.8%)	0.7
Partial remission	2 (7.7%)	2 (8.7%)	
No response	10 (38.5%)	10 (43.5%)	
Long-term outcome (end of maintenance)			
Favorable	14 (53.8%)	9 (39.1%)	0.2
Unfavorable	12 (46.2%)	14 (60.9%)	

Treatment with tacrolimus and prednisolone is preferable to intravenous cyclophosphamide as the initial therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome.

[Gulati A](#), [Sinha A](#), [Gupta A](#), [Kanitkar M](#), [Sreenivas V](#), [Sharma J](#), [Mantan M](#), [Agarwal I](#), [Dinda AK](#), [Hari P](#), [Baqqa A](#).

Department of Pediatrics, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India.

- Nel 2012 gli stessi autori affermano la superiorità del trattamento con il tacrolimus (inibitore della calcineurina) rispetto alla ciclofosfamide e.v.:
 - Remissione a 6 mesi:
 - Tacrolimus: 52.7%
 - Ciclofosfamide ev: 14.8%
- E una risposta significativamente inferiore rispetto a quanto affermato nel 2008 alla ciclofosfamide endovena

Efficacia ciclofosfamide vs ciclosporina

- SN corticoresistenti

Studio tedesco multicentrico randomizzato dell'Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie (APN):

- 32 pz: 15 in CsA per os (150 mg/mq/die, C0 120-180 ng/ml) e 17 in ciclofosfamide e.v. (500 mg/mq/dose mensilmente x 6 mesi)

	CsA n=15	CPH n=17
Risposta completa	2/15 (13.3%)	1/17 (5.8%)
Risposta parziale	7/15 (46.6%)	2/17 (11.7%)
Non risposta	6/15 (40%)	14/17 (82.3%)

Superiorità della ciclosporina

PRACTICAL PEDIATRIC NEPHROLOGY

Kay Latta · Christian von Schnakenburg
Jochen H.H. Ehrich

A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children

Nel trattamento della SNI è stato utilizzato come agente alchilante anche il Clorambucile, anche se diversi studi hanno dimostrato che gli effetti collaterali sono maggiori, viene quindi consigliato come seconda linea terapeutica

Side effect		CYC			CHL		
		n	%	95% CI	n	%	95% CI
Fatalities	Patients	7/866	0.8	0–1.9	7/625	1.1	–
Hair loss	co.	131/736	17.8	9.1–26	5/237	2.1	0–0.3
Leukopenia	co.	210/619	32.4	0–100	151/456	33	3.9–48
Thrombocytopenia	co.	5/241	2.1	0–12	24/408	5.9	0–42
Infections	co.	9/609	1.5	0–11.8	35/552	6.3	0.3–15
Malignancies	Patients	2/866	0.2	0–0.4	3/534	0.6	–
Seizures	Patients	0/866	0	–	9/266	3.4	0–9.9
Hemorrhagic cystitis	co.	22/762	2.2	0.1–5.3	0/552	0	–

Effetti collaterali della Ciclofosfamide

- Mielosoppressione
- Cistite emorragica
- Alopecia
- Infezioni
- Tumori (leucemie, tumori solidi)
- Epatotossicità e tossicità gastrointestinale
- Tossicità gonadica (rischio correlato alla dose cumulativa assunta)

Dose massima raccomandata < 200 mg/kg

Qureshi, Lancet 1972
Rivkees SA, JAMA 1988

Take home messages

- Ciclofosfamide può essere usata con efficacia nella SNI corticodipendente o a frequenti recidive (il 25% libero da recidiva per almeno 5 anni, mentre le recidive si presentano nel 48%,65%,75% rispettivamente nel 1°, 2° e 5° anno)
- Ciclofosfamide nella SNI corticoresistente è efficace in un numero esiguo di pz (14.8-5.8%), inferiore rispetto a quella ottenibile con altri trattamenti
- Dose massima raccomandata è di 200 mg/kg