

Terapia corticosteroidica del primo episodio di sindrome nefrosica steroideo-sensitiva nel bambino: Linea Guida

A. Lupo, C. Pozzi, P. Passerini, L. Cagnoli, P. Stratta, C. Manno

Corticosteroid treatment for a first episode of steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS) in children: guideline from the Italian Society of Nephrology

Background. The current 3rd edition of the Italian Society of Nephrology guidelines has been drawn up to summarize evidence of key intervention issues on the basis of systematic reviews (SR) of randomized trials (RCT) or RCT data only. In the present guideline, evidence of the use of corticosteroid treatment for a first episode of steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS) in children is presented.

Methods. SR of RCT and RCT on SSNS therapeutic interventions were identified referring to a Cochrane Library and Renal Health Library search (2005 update).

Results. One SR including 15 RCT was available on this topic. Methodological quality of available RCT was suboptimal according to current methodological standards.

Results. In children with a first episode of SSNS, corticosteroids administered for 3 months or more compared with 2 months' administration are associated with a significant reduction in the risk of relapse at 6, 12 and 24 months, and in frequent relapsing rates, even though complications did not seem significantly increased (psychological, ocular, gastrointestinal disorders, hypertension, growth delay, Cushingoid syndrome, infection and osteoporosis) (evidence from SR). 6-month compared to 3-month treatment regimens are associated with a significant reduction in the risk of relapse at 12-24 months (evidence from SR). Increasing steroids cumulative doses are associated with increasing improvements in the risk of relapse (evidence from RCT). The risk of relapse at 12-24 months correlates inversely with duration of treatment (evidence from SR).

Conclusion. In SSNS children, current available evidence supports the hypothesis that primary intervention should be a high dose of corticosteroids administered for 3 months or more. Further studies are necessary to test this hypothesis in adult patients. (*G Ital Nefrol* 2007; 24 (Suppl. 37): S3-12)

KEY WORDS: Steroid sensitive nephrotic syndrome, Corticosteroids, Relapse

PAROLE CHIAVE: Sindrome nefrosica steroidea-sensitiva, Corticosteroidi, Recidiva

LINEA GUIDA

Nei bambini al primo episodio di sindrome nefrosica steroideo-sensitiva lo schema terapeutico di corticosteroidi somministrati per la durata di 3 o più mesi riduce il rischio di recidiva sia a 6 mesi che a 12-24 mesi, il numero di bambini che diventano "frequent relapsers", ma non aumenta il rischio di effetti collaterali (disordini psicologici, oculari e gastroenterici, ipertensione, ritardo di crescita, sindrome cushingoide, infezioni ed osteoporosi) rispetto allo schema classico di due mesi (livello di evidenza 1).

Lo schema terapeutico prolungato fino a 6 mesi, confrontato allo schema della durata di 3 mesi, determina una ulteriore riduzione del rischio di recidiva sia a 6 mesi che a 12-24 mesi, il numero di "frequent relapsers", ma non gli effetti collaterali (livello 1).

Una dose cumulativa maggiore di steroide riduce, a parità di durata del trattamento, il rischio di recidive rispetto ad una dose minore (livello 2).

Il rischio di recidiva a 12-24 mesi è inversamente correlato alla durata della terapia (livello 1).

Premesse

Nei bambini l'incidenza di sindrome nefrosica da "glomerulopatia a lesioni minime" o da "glomerulosclerosi focale e segmentaria", in Europa e Nord-America è di circa 2 casi/100000 bambini (1, 2). A differenza degli adulti, la maggior parte dei bambini presenta un quadro di glomerulopatia a lesioni minime e, pertanto, il quadro istologico non è necessario per impostare il trattamento iniziale; resta importante sul piano prognostico la risposta alla terapia steroidea. Quest'ultima si è dimostrata efficace nell'indurre una remissione della sindrome nefrosica nel 90-95% dei bambini (3). Grazie a tale evidenza, rimane indiscussa la sua indicazione come trattamento di prima scelta della sindrome nefrosica steroide-sensitiva e non esistono, pertanto, studi controllati che lo paragonino al placebo. Lo schema terapeutico originale, stabilito dall'*International Study of Kidney Disease in Children* (ISKDC), prevedeva la somministrazione di prednisone alla dose di 60 mg/m²/die per 4 settimane e successivamente 40 mg/m² per tre giorni consecutivi/settimana per altre 4 settimane per un totale di 2 mesi di terapia (4). Questo schema è stato successivamente modificato grazie ai risultati di uno studio che ha dimostrato una maggiore efficacia della somministrazione a giorni alterni nel secondo mese di terapia rispetto a quella intermittente di soli 3 giorni a settimana (5). La risposta al trattamento iniziale viene valutata generalmente al termine del periodo di dosaggio steroideo pieno. Il limite di questo schema terapeutico è tuttavia rappresentato dal fatto che circa il 75-80% dei bambini che risponde con una remissione completa o parziale al primo trattamento va in seguito incontro a recidive; di questi, circa il 40-50% diventa "frequent relapser" (2 o più recidive entro sei mesi dalla remissione o 4 recidive entro l'anno). In questi bambini i prolungati e ripetuti cicli terapeutici con corticosteroidi possono indurre severe complicanze: sindrome cushingoide, ipertensione, cataratta, ritardo della crescita, osteoporosi. Allo scopo di ridurre la frequenza delle recidive sono stati successivamente proposti altri schemi terapeutici differenti da quello "classico", nei quali la durata della somministrazione di corticosteroidi nel trattamento del primo episodio viene prolungata oltre i due mesi; non è ancora stabilito quale sia il primo schema terapeutico più efficace per ridurre il successivo rischio di recidive.

Lo scopo di questa Linea Guida è stato pertanto quello di fornire delle raccomandazioni cliniche basate sulla evidenza che deriva da revisioni sistematiche (livello 1) o da *trials* randomizzati controllati [(RCT) (livello 2)], che abbiano esaminato l'efficacia della somministrazione di corticosteroidi con schemi terapeutici differenti da quello "classico" della durata di due mesi. Gli *outcomes* di interesse considerati sono stati: a) il numero di pazienti che presentavano recidive della sindrome nefrosica a 6 mesi o tra i 12 e 24 mesi dalla fine della terapia steroidea; b) il numero di pazienti che divenivano "frequent relapsers"; c) gli effetti collaterali della terapia.

Strategie di ricerca bibliografica

La ricerca è stata fatta utilizzando la stringa *Nephrotic Syndrome, Children* mediante le banche dati *Medline* e con il ricorso alla *Renal Health Library* (<http://www.update-software.com/Publications/renal/>) prodotta dal *Cochrane Renal Group*, che contiene il più aggiornato elenco degli RCT prodotti in Nefrologia, Dialisi e Trapianto. Questo elenco deriva da ricerche bibliografiche condotte in *Medline*, *Embase*, numerosi altri *database* di studi clinici e la ricerca bibliografica manuale negli Atti dei principali Congressi di interesse nefrologico e nelle pagine di bibliografia degli RCT inclusi in revisioni sistematiche di tipo *Cochrane*. Infine la ricerca bibliografica è stata completata manualmente, facendo uso di Riviste Scientifiche, Atti Congressuali ed altre Linee Guida. I limiti temporali della ricerca sono stati da gennaio 1968 a dicembre 2005. Nella totalità degli studi considerati non era richiesto l'obbligo di una diagnosi istologica mediante biopsia renale di "glomerulopatia a lesioni minime".

Evidenze disponibili

Descrizione degli studi

Questa strategia di ricerca bibliografica ha permesso di individuare una revisione *Cochrane* (6) che conteneva 15 RCT effettuati in bambini e ritenuti idonei a rispondere ai quesiti posti e una revisione *non-Cochrane* (7), che conteneva sette dei quindici RCT valutati nella revisione *Cochrane*. Non sono stati individuati revisioni sistematiche, studi di meta-analisi o RCT adeguati per rispondere ai quesiti posti nella popolazione adulta.

Revisione Cochrane

La revisione *Cochrane* aveva il duplice obiettivo di analizzare differenti schemi di terapia corticosteroidica nei bambini al primo episodio di sindrome nefrosica steroide-sensitiva e nei bambini che presentavano recidive. Su un totale di 19 RCT analizzati, sono stati individuati 15 RCT ritenuti idonei per rispondere al quesito posto sulla terapia del primo episodio di sindrome nefrosica (8-22). Le caratteristiche dei 15 RCT che hanno valutato complessivamente 1292 bambini al primo episodio di sindrome nefrosica sono riportate nella Tabella I. In due di questi studi un gruppo di controllo era paragonato con due gruppi sperimentali (11, 13). Sei RCT hanno paragonato con una metanalisi lo schema classico di due mesi (prednisone 60 mg/m²/die per 4 settimane seguito da 40 mg/m² a giorni alterni o per 3/7 giorni consecutivi per altre 4 settimane) con schemi terapeutici della durata di 3 o più mesi, comprendenti uno o due mesi di somministrazione giornaliera di prednisone e da 1.5 a 6 mesi di somministrazione a giorni alterni (9, 13-17). Uno di questi RCT ha considerato i dati del gruppo di controllo e di uno

TABELLA I - CARATTERISTICHE DEGLI RCT INCLUSI

Autore ed anno	Setting e N. pazienti	Intervento sperimentale	Intervento di controllo	Follow-up (Mesi)	Commenti
Kleinknecht C, 1982 (10)	Multicentrico Europa 58	Prednisolone 2 mg/kg/die x 4 settimane, dose progressivamente a scalare a giorni alterni per 12 mesi (totale 13 mesi)	Prednisolone 2 mg/kg/die x 4 settimane; progressiva riduzione a giorni alterni x 5 mesi (totale 6 mesi)	15	
Ueda N, 1988 (17)	Monocentrico Asia 46	Prednisolone 60 mg/m ² /die x 4 settimane; 60 mg/m ² a giorni alterni x 4 settimane, successiva riduzione di 10 mg/m ² /mese (totale 7 mesi)	Prednisolone 60 mg/m ² /die x 4 settimane; 40 mg/m ² /3 giorni/settimana x 4 settimane (totale 2 mesi)	12	
APN, 1988 (22)	Multicentrico Europa 61	Prednisolone 60 mg/m ² /die fino a remissione; 40 mg/m ² a giorni alterni fino albuminemia > 35 g/L (totale 1 mese circa)	Prednisolone 60 mg/m ² /die x 4 settimane; 40 mg/m ² a giorni alterni x 4 settimane (totale 2 mesi)	13	
Ehrich JH, 1993 (14)	Multicentrico Europa 71	Prednisolone 60 mg/m ² /die x 6 settimane; 40 mg/m ² a giorni alterni x 6 settimane (totale 3 mesi)	Prednisolone 60 mg/m ² /die x 4 settimane; 40 mg/m ² a giorni alterni x 4 settimane (totale 2 mesi)	15	
Ksiazek J, 1995 (13)	Monocentrico Europa 184	Mesi 1 e 2 terapia uguale a controlli, poi a) riduzione dello steroide 25%/settimana (totale 3 mesi) b) riduzione dello steroide 25%/mese (totale 6 mesi)	Prednisolone 1-2mg/kg/die x 4 settimane; 1 mg/kg a giorni alterni x 4 settimane (totale 2 mesi)	24	2 gruppi sperimentali (a, b)
Norero C, 1996 (16)	Multicentrico America 56	Prednisolone 60 mg/m ² /die x 6 settimane; 40 mg/m ² a giorni alterni x 6 settimane (totale 3 mesi)	Prednisolone 60 mg/m ² /die x 4 settimane; 40 mg/m ² a giorni alterni x 4 settimane (totale 2 mesi)	22	
Yoshikawa N, 1998 (21)	Multicentrico Asia 196	Prednisolone 2 mg/kg/die x 4 settimane; 2 mg/kg a giorni alterni x 8 settimane; 1.5 mg/kg a giorni alterni x 2 settimane; 1 mg/kg a giorni alterni x 2 settimane; 0.5 mg/kg a giorni alterni x 2 settimane (totale 4,5 mesi)	Prednisolone 2 mg/kg/die x 4 settimane; 1.3 mg/kg a giorni alterni x 4 settimane (totale 2 mesi)	24	Entrambi i gruppi assumevano per 2 anni erbe cinesi (<i>Saizei-To</i>)
Bagga A, 1999 (15)	Monocentrico Asia 45	Prednisolone 2 mg/kg/die x 4 settimane; 1.5 mg/kg/die x 4 settimane; 1.5 mg/kg a giorni alterni x 4 settimane; 1 mg/kg a giorni alterni x 4 settimane (totale 4 mesi)	Prednisolone 2 mg/kg/die x 4 settimane; 1.5 mg/kg a giorni alterni x 4 settimane (totale 2 mesi)	16	
Hoyer PF, 1999 (8)	Multicentrico Europa 104	Prednisolone 50 mg/m ² /die x 6 settimane; 40 mg/m ² a giorni alterni x 6 settimane + Ciclosporina 150 mg/m ² /die x 8 settimane (totale 3 mesi)	Prednisolone 60 mg/m ² /die x 4 settimane; 40 mg/m ² a giorni alterni x 8 settimane (totale 3 mesi)	24	Inizialmente 153 pazienti. In seguito 49 pazienti esclusi per vari motivi

segue

TABELLA I - CARATTERISTICHE DEGLI RCT INCLUSI (segue)

Autore ed anno	Setting e N. pazienti	Intervento sperimentale	Intervento di controllo	Follow-up (Mesi)	Commenti
Hiraoka M, 2000 (20)	Multicentrico Asia 60	Prednisolone 60 mg/m ² /die x 6 settimane; 40 mg/m ² a giorni alterni x 6 settimane (totale 3 mesi)	Prednisolone 40 mg/m ² /die x 6 settimane; 40 mg/m ² a giorni alterni x 6 settimane (totale 3 mesi)	18	
Satamura K, 2001 (12)	Multicentrico Asia 73	Prednisolone 40 mg/m ² /die x 6 settimane; 40 mg/m ² a giorni alterni x 6 settimane (totale 3 mesi)	Prednisolone 60 mg/m ² /die x 4 settimane; 40 mg/m ² a giorni alterni x 4 settimane (totale 2 mesi)	15	
Sharma RK, 2002 (19)	Monocentrico Asia 140	Prednisolone 60 mg/m ² /die x 6 settimane; 40 mg/m ² a giorni alterni x 6 settimane; poi riduzione di 10 mg/m ² /mese x 3 mesi (totale 6 mesi)	Prednisolone 60 mg/m ² /die x 6 settimane; 40 mg/m ² a giorni alterni x 6 settimane (totale 3 mesi)	18	
Jayantha UK, 2002 (9)	Monocentrico Asia 122	Prednisolone 60 mg/m ² /die x 4 settimane; 60 mg/m ² a giorni alterni e riduzione dose giornalmente di 10 mg/m ² ogni 4 settimane (totale 7 mesi)	Prednisolone 60 mg/m ² /die x 4 settimane; 40 mg/m ² a giorni alterni x 4 settimane (totale 2 mesi)	24	
Hiraoka M, 2003 (18)	Multicentrico Asia 70	Prednisolone 60 mg/m ² /die x 4 settimane; 60 mg/m ² a giorni alterni x 4 settimane; riduzione dose di 10 mg/m ² /4 settimane (totale 7 mesi)	Prednisolone 60 mg/m ² /die x 6 settimane; 40 mg/m ² a giorni alterni x 6 settimane (totale 3 mesi)	24	
Pecoraro C, 2003 (11)	Monocentrico Europa 48	a) Prednisone 2 mg/kg/die x 6 settimane, poi 2 mg/kg a giorni alterni x 6 settimane; poi riduzione 0.25 mg ² /settimana (totale 6.5 mesi) b) Metilprednisolone e.v. 20 mg/kg/die per 3 giorni; 1 mg/kg/die x 6 settimane; 1 mg/kg a giorni alterni x 6 settimane, poi riduzione 0.25 mg ogni 2-4 settimane (totale 6.5 mesi)	Prednisone 2 mg/kg/die x 4 settimane; 2 mg/kg a giorni alterni x 4 settimane (totale 2 mesi)	24	2 gruppi sperimentali (a, b)

TABELLA II - QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI RCT INCLUSI

Autore ed anno	Segretezza della Randomizzazione (Allocation Concealment)	Pazienti	Ricercatori	Utilizzo del Cieco (blinding)	Medici che hanno valutato l'outcome	Analisi per intenzione al trattamento (Intention-to-treat analysis)	Perdite al Follow-up (%)
Kleinknecht C, 1982 (10)	Adeguata	No	No	No	No	Non chiara	0
Ueda N, 1988 (17)	Inadeguata	No	No	No	Non riportato	Non chiara	0
APN, 1988 (22)	Adeguata	No	No	No	Non riportato	No	1.6
Ehrlich JH, 1993 (14)	Adeguata	No	No	No	Non riportato	No	0
Ksiazek J, 1995 (13)	Inadeguata	No	No	No	Non riportato	Si	0
Norero C, 1996 (16)	Inadeguata	No	No	No	Non riportato	No	0
Yoshikawa N, 1998 (21)	Adeguata	No	No	No	Non riportato	Non chiara	7.7
Bagga A, 1999 (15)	Adeguata	No	No	No	Non riportato	No	0
Hoyer PF, 1999 (8)	Non chiara	No	No	No	Non riportato	No	0
Hiraoka M, 2000 (20)	Non chiara	No	No	No	No	Si	1.6
Satomura K, 2001 (12)	Non chiara	No	No	No	Non riportato	No	Non riportate
Sharma RK, 2002 (19)	Adeguata	No	No	No	Non riportato	No	4
Jayantha UK, 2002 (9)	Adeguata	No	No	No	No	No	11
Hiraoka M, 2003 (18)	Adeguata	No	No	No	Non riportato	Si	3
Pecoraro C, 2003 (11)	Inadeguata	No	No	No	Non riportato	No	Non definite

dei due gruppi sperimentali trattato per 6 mesi (13). Quattro RCT hanno paragonato con una metanalisi uno schema terapeutico della durata di sei mesi con uno schema della durata di tre mesi (11, 13, 18, 19); in uno di questi RCT, già analizzato nella prima metanalisi, sono stati confrontati tra di loro i dati dei due gruppi sperimentali (13). Un altro RCT ha paragonato uno schema della durata di 5 verso uno di 12 mesi di terapia (10). Un solo RCT ha paragonato lo schema classico con uno della durata più breve di un mese (22). In altri due RCT sono stati paragonati differenti dosaggi cumulativi di steroide somministrati nello stesso intervallo di tempo o lo stesso dosaggio somministrato in due intervalli di tempo diversi (12, 20). Infine negli ultimi due RCT sono state associate altre terapie; in un RCT, che confrontava lo schema classico di due mesi con uno della durata di 4.5 mesi, era associata la somministrazione di erbe cinesi (*Sairei-To*) in entrambi i gruppi (21); nell'altro RCT è stata valutata l'associazione di 12 settimane di terapia steroidea con 8 settimane di ciclosporina confrontata con 12 settimane di sola terapia steroidea (8). La durata del *follow-up* e il tempo fino alla prima recidiva erano calcolati in maniera discordante nei vari RCT o talora non erano ben specificati.

Qualità degli studi

La qualità degli studi è stata effettuata in base alla metodologia utilizzata dalla *Cochrane*, che prevede una valutazione del metodo di segretezza della randomizzazione ("allocation concealment"), dell'utilizzo del cieco ("blinding"), dell'analisi per intenzione al trattamento ("intention-to-treat analysis") e delle perdite al *follow* ("lost to follow-up"). Il metodo di segretezza della randomizzazione era adeguato in 8 RCT, inadeguato in 4, non chiaro in 3 (Tab. II). In nessun RCT veniva utilizzato il cieco. Soltanto 3 RCT utilizzavano l'analisi per intenzione al trattamento; in 5 RCT una percentuale variabile di bambini è stata esclusa dopo la randomizzazione. Le perdite al *follow-up* sono state assenti o trascurabili nella maggior parte degli studi.

Analisi statistica

I risultati dell'analisi statistica per gli *outcomes* dicotomici (presenza o assenza di recidiva; numero di pazienti con frequenti recidive; presenza o assenza di effetti collaterali) sono stati riportati come rischio relativo ["*relative risk*"] (RR)] e intervalli di confidenza (IC) al 95%.

Risultati

Revisione Cochrane

I risultati principali di questa revisione (6) possono essere così sintetizzati (Tabb. III-IV):

- 1) nella metanalisi di 6 RCT in un totale di 422 bambini

(9, 13-17) lo schema terapeutico di 3 o più mesi confrontato allo schema classico di due, riduceva il rischio di recidiva sia a 6 mesi (RR 0.28; IC 95% 0.28-0.75) che a 12-24 mesi (RR 0.70; IC 95% 0.58-0.84), il numero di "*frequent relapsers*" (RR 0.63; IC 95% 0.46-0.84), ma non aumentava il rischio di effetti collaterali (disordini psicologici, oculari e gastroenterici, ipertensione, ritardo di crescita, sindrome cushingoide, infezioni ed osteoporosi);

2) in un RCT (22) una durata di terapia di un mese determinava un maggior numero di recidive (RR 1.48; IC 95% 1.01-2.12) rispetto a quella classica di 2 mesi;

3) nella metanalisi di 4 RCT in un totale di 382 bambini (11, 13, 18, 19) lo schema terapeutico prolungato fino a 6 mesi confrontato allo schema della durata di 3 mesi, determinava una ulteriore riduzione del rischio di recidiva sia a 6 mesi (RR 0.48; IC 95% 0.35-0.64) che a 12-24 mesi (RR 0.57; IC 95% 0.45-0.71), il numero di "*frequent relapsers*" (RR 0.55; IC 95% 0.39-0.80), ma non gli effetti collaterali;

4) in 2 RCT (11, 20) una dose cumulativa maggiore di steroide riduceva, a parità di durata del trattamento, il rischio di recidive (RR 0.59; IC 95% 0.42-0.84) rispetto ad una dose minore;

5) in un RCT (12) non si rilevava alcuna differenza significativa nel rischio di recidive (RR 1.24; IC 95% 0.84-1.85) tra dosi cumulative simili somministrate in schemi della durata differente (2240 mg/m² in 12 settimane rispetto a 2520 mg/m² in 8 settimane);

6) l'analisi di metaregressione mostrava che il rischio di recidiva a 12-24 mesi era inversamente correlato alla durata della terapia (RR = 1.26-0.112 durata; r² 0.56; p=0.03) e alla dose cumulativa di steroide (RR = 1.65-0.00025 dose; r² 0.70; p=0.01);

7) i risultati degli altri studi erano statisticamente poco importanti.

In conclusione gli Autori della revisione sistematica *Cochrane* suggerivano che nei bambini il primo episodio di sindrome nefrosica deve essere trattato con steroidi per almeno tre mesi; una terapia della durata di sei mesi comporta una ulteriore riduzione del rischio di recidiva senza aumentare gli effetti collaterali.

Revisione non Cochrane

La revisione non-*Cochrane* (7) concludeva che il primo episodio di sindrome nefrosica nei bambini deve essere trattato con prednisone al dosaggio di 60 mg/m²/die per sei settimane seguito da 40 mg/m² a giorni alterni per almeno altre sei settimane.

Sintesi della evidenza

Le evidenze fino ad ora disponibili indicano che:

- a) i bambini al loro primo episodio di sindrome nefrosica devono essere trattati con corticosteroidi per almeno

TABELLA III - RISULTATI DEGLI RCT INCLUSI (VARIABILI DICOTOMICHE)

Autore ed anno	Outcome	Gruppo Intervento (N. Pz con evento/N. Pz Gruppo)	Gruppo Controllo (N. Pz con evento/N. Pz Gruppo)	Rischio Relativo (Intervallo di Confidenza 95%)	Differenza di Rischio (%)
Kleinknecht C, 1982 (10)	N. con recidive a 12-15 mesi	16/29 (55%)	21/29 (72%)	0.76 (0.51-1.13)	- 17
Ueda N, 1988 (22)	N. con recidive a 12 mesi N. con frequenti recidive	5/17 (29%) 3/17 (17%)	18/29 (62%) 15/29 (51%)	0.47 (0.22-1.04) 0.34 (0.12-1.01)	- 33 - 34
APN, 1988 (17)	N. con recidive a 12 mesi N. con frequenti recidive	25/31 (80%) 18/32 (56%)	16/29 (55%) 11/29 (38%)	1.46 (1.01-2.12) 1.48 (0.85-2.59)	+ 25 + 18
Ehrlich JH, 1993 (14)	N. con recidive a 12 mesi N. con frequenti recidive	13/34 (38%) 6/34 (18%)	24/37 (65%) 12/37 (32%)	0.59 (0.36-0.96) 0.54 (0.23-1.29)	- 27 - 14
Ksiazek J, 1995 (13)	N. con recidive a 12 mesi N. con frequenti recidive	36/72 (50%) 25/72 (35%)	32/44 (73%) 21/44 (48%)	0.69 (0.51-0.92) 0.73 (0.47-1.13)	- 23 - 13
Norero C, 1996 (16)	N. con recidive a 12 mesi N. con frequenti recidive	15/29 (52%) 3/29 (10%)	13/27 (48%) 4/27 (15%)	1.07 (0.63-1.82) 0.70 (0.17-2.84)	+ 4 - 5
Yoshikawa N, 1998 (21)	N. con recidive a 24 mesi N. con frequenti recidive	54/83 (65%) 20/83 (24%)	62/88 (70%) 19/88 (22%)	0.92 (0.75-1.14) 1.12 (0.64-1.94)	- 5 + 2
Bagga A, 1999 (15)	N. con recidive a 12 mesi N. con frequenti recidive	16/22 (73%) 7/22 (32%)	21/23 (91%) 8/23 (35%)	0.80 (0.60-1.06) 0.91 (0.40-2.10)	- 18 - 3
Hoyer PF, 1999 (8)	N. con recidive a 12 mesi	18/49 (37%)	28/55 (51%)	0.72 (0.46-1.13)	- 14
Hiraoka M, 2000 (20)	N. con recidive a 12 mesi N. con frequenti recidive	15/30 (50%) 9/30 (30%)	23/29 (79%) 13/30 (43%)	0.63 (0.42-0.94) 0.69 (0.35-1.37)	- 29 - 13
Satomura K, 2001 (16)	N. con recidive a 12 mesi	23/36 (64%)	19/37 (51%)	1.24 (0.84-1.85)	+ 13
Sharma RK, 2002 (19)	N. con recidive a 12 mesi N. con frequenti recidive	18/70 (26%) 8/70 (11%)	44/70 (63%) 24/70 (34%)	0.41 (0.26-0.63) 0.33 (0.16-0.69)	- 37 - 23
Jayantha UK, 2002 (9)	N. con recidive a 12-24 mesi N. con frequenti recidive	16/35 (46%) 8/48 (17%)	43/53 (81%) 26/70 (37%)	0.56 (0.38-0.83) 0.45 (0.22-0.91)	- 35 - 20
Hiraoka M, 2003 (18)	N. con recidive a 12-24 mesi N. con frequenti recidive	15/36 (42%) 10/36 (28%)	21/34 (62%) 15/34 (44%)	0.67 (0.42-1.08) 0.63 (0.33-1.20)	- 20 - 16
Pecoraro C, 2003 (11)	N. con recidive a 12-24 mesi	6/16 (37%)	12/16 (75%)	0.50 (0.25-0.63)	- 38

TABELLA IV - SINTESI DEGLI OUTCOME CON I DIVERSI SCHEMI DI TRATTAMENTO

Outcome	Gruppo Intervento (N. eventi/N. pazienti)	Gruppo Controllo (N. eventi/N. pazienti)	Rischio Relativo (Intervallo di Confidenza 95%)	Differenza di Rischio (%)
	Steroide 3 ≥ mesi	Steroide 2 mesi		
N. con recidive a 12-24 mesi	107/225 (47%)	163/229 (71%)	0.66 (0.57-0.85)	- 24
N. "frequent relapsers"	55/222 (25%)	86/230 (37%)	0.63 (0.46-0.84)	- 13
	Steroide 6 mesi	Steroide 3 mesi		
N. con recidive a 12-24 mesi	69/178 (39%)	119/172 (69%)	0.56 (0.45-0.83)	- 30
N. "frequent relapsers"	43/178 (24%)	76/172 (44%)	0.54 (0.33-0.80)	- 20

tre mesi;

- b) un trattamento per sei mesi sembra portare ad una ulteriore riduzione del rischio di recidiva;
- c) la riduzione del rischio di recidive è associata sia con l'aumento cumulativo della dose di steroide sia con l'aumento della durata di terapia;
- d) nei bambini trattati per tre o sei mesi non si osserva una maggiore incidenza di effetti collaterali; a questo proposito bisogna però sottolineare che gli studi non sono stati disegnati specificatamente per valutare gli effetti collaterali per cui questi potrebbero essere sottostimati.

Implicazioni per la pratica clinica

Il primo episodio di sindrome nefrosica nel bambino dovrebbe essere trattato con prednisone per almeno tre mesi. Se si conoscesse il tasso di recidive medio nella propria popolazione o nella propria area, si potrebbe valutare di quanto eventualmente prolungare la terapia di mantenimento a giorni alterni allo scopo di ottenere i migliori risultati, bilanciando d'altra parte i rischi di una terapia prolungata. Nella revisione *Cochrane* è stata dimostrata una riduzione progressiva del rischio con l'allungamento della terapia oltre i due mesi e proporzionale fino a sette mesi (circa 10% per ogni mese addizionale). Trattamenti più lunghi potrebbero essere pertanto utilizzati da quei nefrologi nella cui area o nella cui esperienza (anche eventualmente per fascia di età) i classici due mesi di terapia si accompagnano a tassi di recidive particolarmente elevati. In questi casi i possibili effetti collaterali di una terapia iniziale prolungata sarebbero bilanciati dalla necessità di dover ripetere cicli di terapia steroidea in occasione delle recidive della sindrome nefrosica. Queste evidenze non possono naturalmente essere applicate anche agli adulti, sebbene alcune casistiche non controllate (23-25) riportino una risposta più lenta negli adulti rispetto ai bambini e una massima incidenza di remissione (80-85%) dopo 4 mesi di terapia; il 25% di essi entra in remissione proprio al quarto mese. È ipotizzabile pertanto che anche gli adulti debbano ricevere un trattamento prolungato (almeno 4 mesi) con dosaggi di corticosteroidi inferiori a quelli utilizzati nei bambini.

Applicabilità

Non vi è motivo per ritenere che i dati ottenuti dall'esame degli RCT internazionali meritino una particolare rivalutazione per una loro applicazione ai pazienti italiani con sindrome nefrosica steroide-sensitiva e, pertanto, le evidenze sopra riportate sono ovviamente applicabili ed utilizzabili nella nostra popolazione.

TABELLA V - COSA DICONO LE ALTRE LINEE GUIDA

Linea Guida	Nazione	Anno	Raccomandazione
Canadian Society of Nephrology (26)	Canada	1999	I bambini con primo episodio di sindrome nefrosica da lesioni glomerulari minime dovrebbero essere trattati con Prednisone 60 mg/m ² /die per 4-6 settimane e in seguito con 40 mg/m ² a giorni alterni per altre 4-6 settimane
Società Italiana di Nefrologia (27)	Italia	2003	I bambini con primo episodio da sindrome nefrosica da lesioni glomerulari minime dovrebbero essere trattati con Prednisone 60 mg/m ² /die per 4 settimane, in seguito con 40 mg/m ² a giorni alterni per 4-8 settimane e quindi riduzione scalare delle dosi fino a 3-6 mesi di trattamento complessivo

Implicazioni per la ricerca

A parte la necessità di RCT nella popolazione adulta sarebbero necessari ulteriori RCT nei bambini allo scopo di confermare l'efficacia di una terapia steroidea della durata di sei mesi verso una della durata di tre mesi, con una corretta valutazione anche degli effetti collaterali.

Altre Linee Guida

La letteratura scientifica sull'argomento contiene numerose indicazioni terapeutiche nell'ambito di revisioni e di opinioni degli Autori, che riuniscono evidenze ed impres-

sioni personali. Le Linee Guida basate sulle evidenze purtroppo non sono molte, in quanto vi sono pochi RCT adeguatamente dimensionati. In Tabella V si accludono le raccomandazioni di due Linee Guida (26, 27).

Indirizzo degli Autori:

Prof. Antonio Lupo

Divisione Clinicizzata di Nefrologia

Azienda Ospedaliera, Istituti Ospitalieri di Verona

Piazzale Stefani, 1

37126 Verona

e-mail: antonio.lupo@univr.it

Bibliografia

- Arneil GC. 164 children with nephrosis. *Lancet* 1961; ii: 1103-10.
- Schlesinger ER, Sultz HA, Mosher WE, Feldman JG. The nephrotic syndrome. Its incidence and implications for the community. *Am J Dis Child* 1968; 116: 623-32.
- Koskimies O, Vilska J, Rapola J, Halman N. Long-term outcome of primary nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1982; 57: 544-8.
- Abramowicz M, Barnett HL, Edelmann CM Jr, et al. Controlled trial of azathioprine in children with nephrotic syndrome. A report for the International Study of Kidney Disease in Children. *Lancet* 1970; i: 959-61.
- APN 1981 (Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie). Alternate-day prednisone is more effective than intermittent prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome. A report of Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. *Eur J Pediatr* 1981; 135: 229-37.
- Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD001533. DOI: 10.1002/14651858. CD001533.pub3.
- Filler G. Treatment of nephrotic syndrome in children and controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl. 6): 75-8.
- Hoyer PF. Results of the nephrotic syndrome study VIII of the APN: New standard treatment versus new standard treatment plus 8 weeks cyclosporin A. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 104A.
- Jayantha UK. Comparison of ISKDC regime with a six month steroid regime in the treatment of steroid sensitive nephrotic syndrome. 7th Asian Congress of Pediatric Nephrology; 2000 Nov 1-4; Singapore. 2000.
- Kleinknecht C, Broyer M, Parchoux B, et al. Comparison of short and long treatment at onset of steroid sensitive nephrosis (SNN). Preliminary results of a multicenter controlled trial for the French Society of Pediatric Nephrology. *Int J Pediatr Nephrol* 1982; 3: 45.
- Pecoraro C, Caropreso MR, Passaro G, Ferretti AVS, Malgieri G. Therapy of first episode of steroid responsive nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl. 4): S63.
- Satomura K, Yamaoka K, Shima M, et al. Standard vs. low initial dose of prednisolone therapy for first episode of nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: C117.

13. Ksiazek J, Wyszynska T. Short versus long initial prednisolone treatment in steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Acta Paediatr* 1995; 84: 889-93.
14. Ehrich JH, Brodhel J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. Eur J Pediatr* 1993; 152: 357-61.
15. Bagga A, Hari P, Srivastava RN. Prolonged versus standard prednisolone therapy for initial episode of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 824-7.
16. Norero C, Delucchi A, Lagos E, Rosati P. Initial therapy of primary nephrotic syndrome in children: evaluation in a period of 18 months of two prednisolone treatment schedules. *Chilean Cooperative Group of Study of Nephrotic Syndrome in Children. Rev Med Chil* 1996; 124: 567-72.
17. Ueda N, Chihara M, Kawaguchi S, et al. Intermittent versus long-term tapering prednisolone for initial therapy in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1988; 112: 122-6.
18. Hiraoka M, Tsukahara H, Matsubara K, et al. A randomized study of two long-course prednisolone regimens for nephrotic syndrome in children. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1155-62.
19. Sharma RK, Ahmed M, Gupta A, Gulati S, Sharma AP. Comparison of abrupt withdrawal versus slow tapering regimen of prednisolone therapy in the management of first episode of steroid responsive childhood idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 97A.
20. Hiraoka M, Tsukahara H, Haruki S, et al. Older boys benefit from higher initial prednisolone therapy for nephrotic syndrome. *The West Japan Cooperative Study of Kidney Disease in Children. Kidney Int* 2000; 58: 1247-52.
21. Yoshikawa N, Ito H, Takehoshi Y, et al. Standard versus long-term prednisolone with Sairei-to in childhood steroid-responsive nephrotic syndrome: a prospective controlled study. *Nippon Jinzo Gakkai Shi. Japanese J Nephrol* 1998; 40: 587-90.
22. APN 1988. Short versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome. *Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. Lancet* 1988; i: 380-3.
23. Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF, Hicks J, Ogg C, Williams DG. Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: a long-term follow-up. *Kidney Int* 1986; 29: 1215-23.
24. Nakayama M, Katafuchi R, Yanase T, Ikeda K, Tanaka M, Fujimi S. Steroid responsiveness and frequency of relapse in adult-onset minimal-change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 503-12.
25. Tse KC, Lam MF, Yip PS, Li FK, Chan TM. Idiopathic minimal change nephrotic syndrome in older adults: steroid responsiveness and pattern of relapse. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1316-20.
26. Bargman JM. Management of minimal lesion glomerulonephritis: evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999; 55 (Suppl. 70): S3-16.
27. Cagnoli L, Fuiano G, Imbasciati E, et al. Linee Guida sulla terapia delle nefropatie glomerulari. *G Ital Nefrol* 2003; 20 (Suppl. 24): S16-23.