

KDIGO Clinical Practice Guideline

for Glomerulonephritis



# Aktualne zalecenia leczenia zespołu nerczycowego u dzieci wg KDIGO – co nowego, a co bez zmian?

Marcin Tkaczyk

Symposium PTND 2013, Lublin 23-25 V 2013

# Plan wystąpienia

- Jak powstały zalecenia i jak oceniono ich siłę?
- Czy zmienił się słownik podstawowych pojęć?
- Czy zmieniło się leczenie I rzutu choroby?
- Jak leczyć rzadkie nawroty?
- Jakie leki i kiedy zastosować w przypadku częstych nawrotów i steroidozależności?
- Jak leczyć w przypadku steroidooporności - pierwotnej?
- Jak szczepić dziecko z zespołem nerczycowym?

# Referencje

Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie (1988) Short versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* 1:380–383

**Niemcy. 1988**

**Steroidooporne i steroidozależne  
submikroskopowe kłębuszkowe zapalenie  
nerek** **Polska 2006**

International Study of Kidney Disease in Children (1981) Primary nephrotic syndrome in children: clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. A Report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int* 20:765–771

**ISKDC. 1981**

Bagga A, Ali U, Banerjee S, Kanitkar M, Phadke KD, Senguttuvan P, Sethi S, Shah M (2008) Management of steroid-sensitive nephrotic syndrome: revised guidelines. *Indian Pediatr* 45:203–214

**Indie 2008**

KDIGO Clinical Practice Guideline  
for Glomerulonephritis

Haute Autorité de Santé (2008) Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant. Service des affections de longue durée et accords conventionnels: 1–22

**Francja 2008**

*Pediatr Nephrol* (2013) 28:415–426  
DOI 10.1007/s00467-012-2310-x

EDUCATIONAL REVIEW



**Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome:  
new guidelines from KDIGO**

Rebecca M. Lombel • Debbie S. Gipson • Elisabeth M. Hodson

**2012**

*Pediatr Nephrol* (2013) 28:409–414  
DOI 10.1007/s00467-012-2304-8

EDUCATIONAL REVIEW

**Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome  
in children: new guidelines from KDIGO**

Rebecca M. Lombel • Elisabeth M. Hodson • Debbie S. Gipson



# Jak powstały KDIGO guidelines

- Analiza wg zasad EBM wyników badań prowadzona przez wybraną grupę 50 ekspertów (*dotychczasowe oparte były na opiniach ekspertów i systematycznym przeglądzie badań*). Kidney Disease: Improving Global Outcomes
- Dane zgromadzone do VI 2011.

	BRZMIENIE	ZNACZENIE KLINICZNE
<b>1</b>	RECOMMEND = ZALECANE	Większość pacjentów powinna otrzymać proponowane leczenie
<b>2</b>	SUGGEST = SUGEROWANE	Decyzja terapeutyczna może być różna w zależności od przypadku = indywidualnie.
<b>A</b>	<i>HIGH – wysoka wiarygodność</i>	<i>Pewność że rzeczywisty efekt kliniczny jest bliski szacowanemu</i>
<b>B</b>	<i>MODERATE – średnia wiarygodność</i>	<i>Rzeczywisty efekt prawdopodobnie jest bliski szacowanemu, ale może być różny</i>
<b>C</b>	<i>LOW – niska wiarygodność</i>	<i>Rzeczywisty efekt może być znacząco różny od szacowanego</i>
<b>D</b>	<i>VERY LOW – b niska wiarygodność.</i>	<i>Szacowany efekt jest niepewny i często może znacząco odbiegać od rzeczywistości.</i>

# Podstawowe pojęcia

termin	poprzednio	KDIGO 2012
Steroidowrażliwość	Uzyskanie remisji w ciągu 4 tygodni leczenia	Nadal (pełna lub częściowa)
Steroidooporność	Brak reakcji na steroidoterapię trwającą 8 tygodni	Nadal. <b>Nie jest wymagane podawanie innych preparatów niż prednizon.</b>
Steroidozależność	Występowanie co najmniej 2 nawrotów choroby w okresie zmniejszania dawki GKS	Występowanie co najmniej 2 nawrotów choroby w okresie zmniejszania dawki GKS lub do 14 dni od odstawienia
Częste nawroty	Więcej jak 2/ 6 miesięcy	2 i więcej nawrotów w przeciągu 6 miesięcy od uzyskania remisji <b>lub 4 i więcej nawrotów w każde inne 12 miesięcy</b>
Brak remisji	Obecność białkomoczu	<b>Brak redukcji białkomoczu o 50% wartości początkowej. Całkowita vs częściowa.</b>
Rzadkie nawroty	1-2 nawroty w ciągu 6 miesięcy.	Jeden nawrót w przeciągu 6 miesięcy od uzyskania pierwotnej remisji <b>lub 1-3 nawrotów w okresie innych 12 miesięcy.</b>

# Leczenie I rzutu ZN – jeśli skuteczne

## Dotychczas wg Wyszyńskiej

- 4 tygodnie prednizon  
**2 mg/kg/d (max 60 mg)**
- 4 tygodnie prednizon **2 mg/kg/48 godzin** (max 60 mg)
- Redukcja dawki stopniowa.
- Całkowity czas leczenia: 24 tygodnie.

## KDIGO - rekomendowane

- 4 tygodnie prednizon w dawce **60 mg/m<sup>2</sup>/d lub 2 mg/kg (max 60)**. **1B**  
**1D**
- prednizon w dawce początkowej **40 mg/m<sup>2</sup>/48h lub 1.5 mg/kg/48h (max 40)** **1D**
- Redukcja dawki stopniowa
- Całkowity czas leczenia – min 12 tygodni do 24 tygodni. **1B**

# 2013

CLINICAL RESEARCH [www.jasn.org](http://www.jasn.org)

## Extending Prednisolone Treatment Does Not Reduce Relapses in Childhood Nephrotic Syndrome

Nynke Teeninga,\* Joana E. Kist-van Holthe,<sup>†</sup> Nienske van Rijswijk,\* Nienke I. de Mos,<sup>‡</sup> Wim C.J. Hop,<sup>§</sup> Jack F.M. Wetzels,<sup>||</sup> Albert J. van der Heijden,\* and Jeroen Nauta\*

### Przedłużanie leczenia prednizolonem nie redukuje nawrotów izn

*Globalna dawka steroidów wydaje się mieć znaczenie.*

*Nawroty w ciągu 48 miesięcy: 77-80%.*

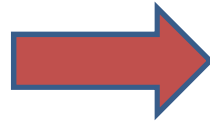
## Badanie randomizowane

- Liczebność próby 150 osób
- 3 miesiące prednizolonu + placebo
- 6 miesięcy prednizolonu
- Dawka kumulacyjna – ok 3300 mg/kurację w obu grupach.

# Leczenie I rzutu – jeśli brak efektu 4 tygodni terapii prednizonem

## Dotychczas, (brak pełnej remisji)

- Metylprednizolon w wysokich dawkach + prednizon 2 mg/kg/48h
- 4 tygodnie
- **Rozpoznanie steroidoopornego zespołu nerczycowego**
- Biopsja nerki
- Leczenie cyklosporyną 8-12 tyg.
- Leczenie sirolimusem 4
- Schemat Mendozy.



## KDIGO (częściowa remisja to steroidowrażliwość)

- Prednizon 40 mg/m<sup>2</sup>/48h lub 1.5 mg/kg/48h
- 4 tygodnie
- **Rozpoznanie steroidoopornego zespołu nerczycowego**
- BIOPSJA NERKI
- LECZENIE INHIBITORAMI KALCYNEURYNY. **1B**
- INHIBITORY KONWERTAZY i ARB **1B**



# Rzadkie nawroty choroby

Dotychczas

KDIGO - SUGERUJE

2C

Nawrót > 6 mies.  
Pełne dawki prednizonu  
do ustąpienia białkomoczu + 2 tyg.  
Następnie malejące dawki/48 godz. przez 2 mies.

Prednizon 2 mg/kg lub 60 mg/m<sup>2</sup>/d do 3 dni po uzyskaniu remisji,

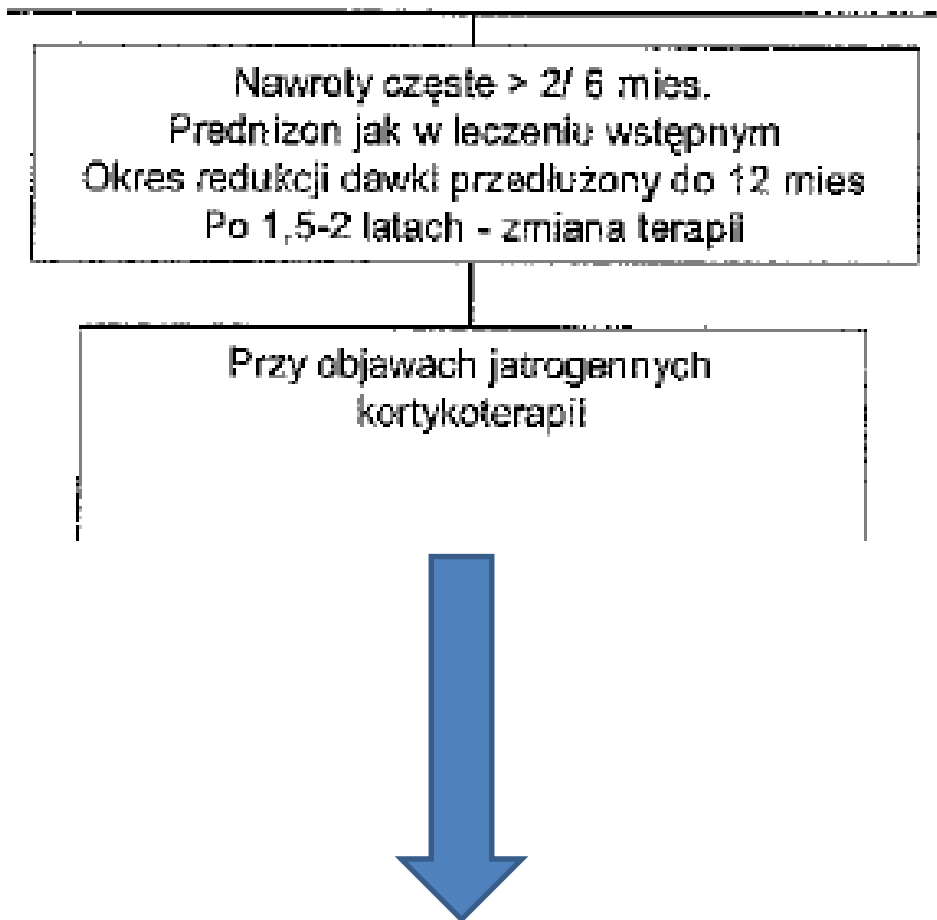
Potem 1,5 mg/kg/48 h lub 40 mg/m<sup>2</sup>/48 przez przynajmniej 4 tygodnie.

2C

# Częste nawroty i steroidozależny IZN

## Dotychczas

Leczenie kolejnych nawrotów zespołu nerczycowego

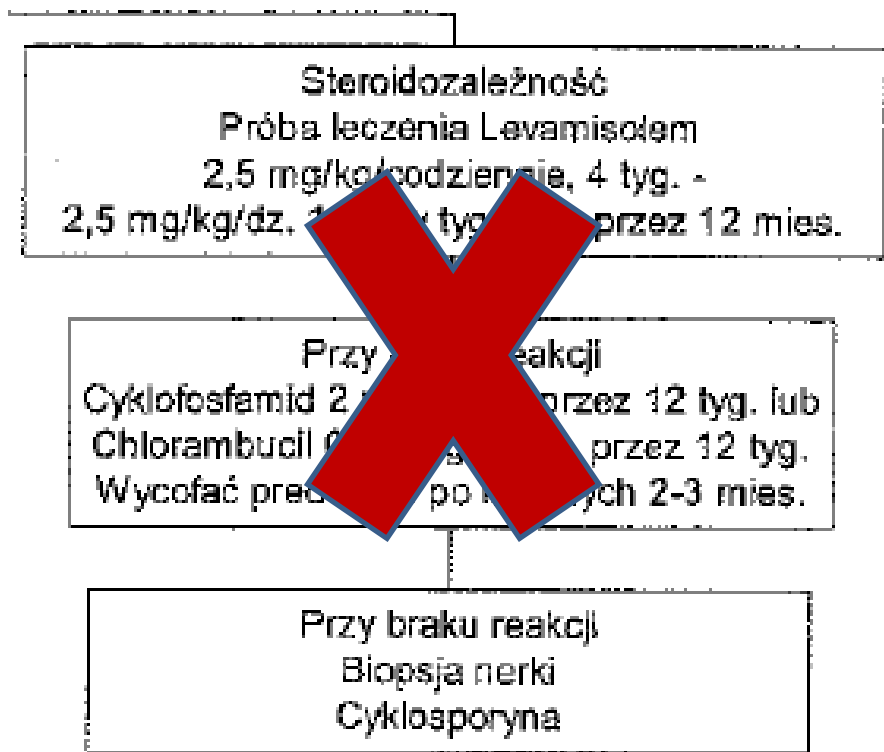


## KDIGO

- Prednizon 2 mg/kg lub 60 mg/m<sup>2</sup>/d do 3 dni po uzyskaniu remisji, **2C**
- Potem początkowo 1,5 mg/kg/48 h lub 40 mg/m<sup>2</sup>/48, redukcja przez **przynajmniej 12 tygodni.** **2D**
- Dopuszczalne jest utrzymywanie chorych na najniższej skutecznej dawce prednizonu (0,1-0,5 mg/kg/48h) **2D**
- Dopuszcza się stosowanie prednizonu codziennie przy braku efektu dawki naprzemiennej **2D**
- Czas stosowania nie został określony (6-18 miesięcy)

# Steroidozależny IZN i częste nawroty

## Jak było?



## Rekomendacje KDIGO

- Podanie leków II rzutu warunkowane jest objawami toksyczności GKS. **1B**
- Do leczenia można stosować:
  - Leki alkilujące **1B/2C**
  - Lewamizol **1B**
  - Inhibitory kalcyneuryny **1B/C**
  - Mykofenolan mofetylu **2C**
- Rituximab – tylko u dzieci z SZ IZN z objawami ubocznymi lub brakiem efektu łaczonej immunosupresji **2C**
- Nie zaleca się stosować azathiopryny i mizorybiny

# Leczenie lewamizolem

## Ja było?

- Czas podawania: 12 miesięcy

## Sugestie KDIGO

**1B**

- Czas podawania 12 miesięcy.
- Dawka: 2.5 mg/kg/48h

Steroidozależność  
Próba leczenia Levamisolem  
2,5 mg/kg/codziennie, 4 tyg. -  
2,5 mg/kg/dz. 1-2 x w tygodniu przez 12 mies.

# Leczenie lekami alkilującymi **1B**

## Dotychczas

- Cyklofosfamid 8 lub 12 tygodni
  - Dawka 2.5 mg/kg/d
- chlorambucyl – 8 tygodni
  - Dawka 0.15 mg/kg/d



## KDIGO zaleca

- Nie należy powtarzać kuracji lekami alkilującymi.
- Dawka maksymalna **2C**
  - cyklofosfamidu: 168 mg/kurację
  - chlorambucylu – 11,2 mg/kg/kurację
- Nie należy rozpoczynać terapii bez uzyskania remisji choroby.

# Leczenie inhibitorami kalcyneuryny

## Jak było

- Cyklosporyna A – 6 mg/kg
- Zalecane stężenie 100-150 ng/ml
- Czas oczekiwania na pierwszy efekt: 3 miesiące.
- Czas leczenia: 12 miesięcy.

## ZALECENIA I SUGESTIE KDIGO

- Cyklosporyna **1C/1B**
  - 4-5 mg/kg/dobę
  - Brak danych o zalecanych stężeniach
- Takrolimus **1B**
  - 0,1 mg/kg/d
  - Brak danych o zalecanych stężeniach
  - Podawany zamiast CSA
- Czas oczekiwania na efekt: 6 miesięcy.
- Czas leczenia: min. 12 miesięcy
- Oznaczanie stężeń w celu uniknięcia toksyczności. Opierając się na stężeniach u chorych po TX. **2C**

# Leczenie mykofenolanem mofetylu

## Poprzednio

- Brak danych.

## Sugestie KDIGO

**2C**

- Dawka 1200 mg/m<sup>2</sup>/dobę
- Brak danych o stężeniach
- Czas leczenia: 12 miesięcy

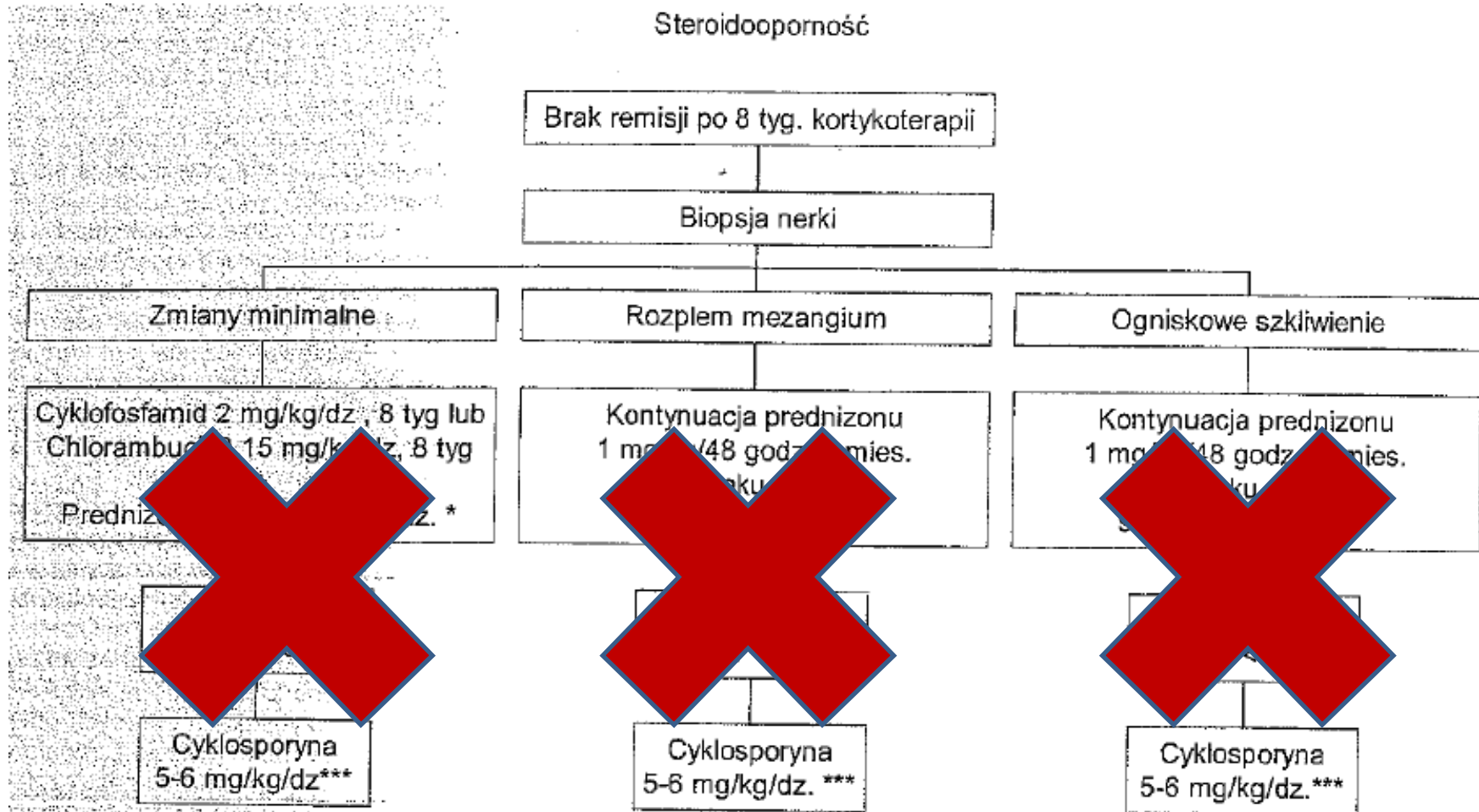
# Leczenie rituximab'em

**2C**

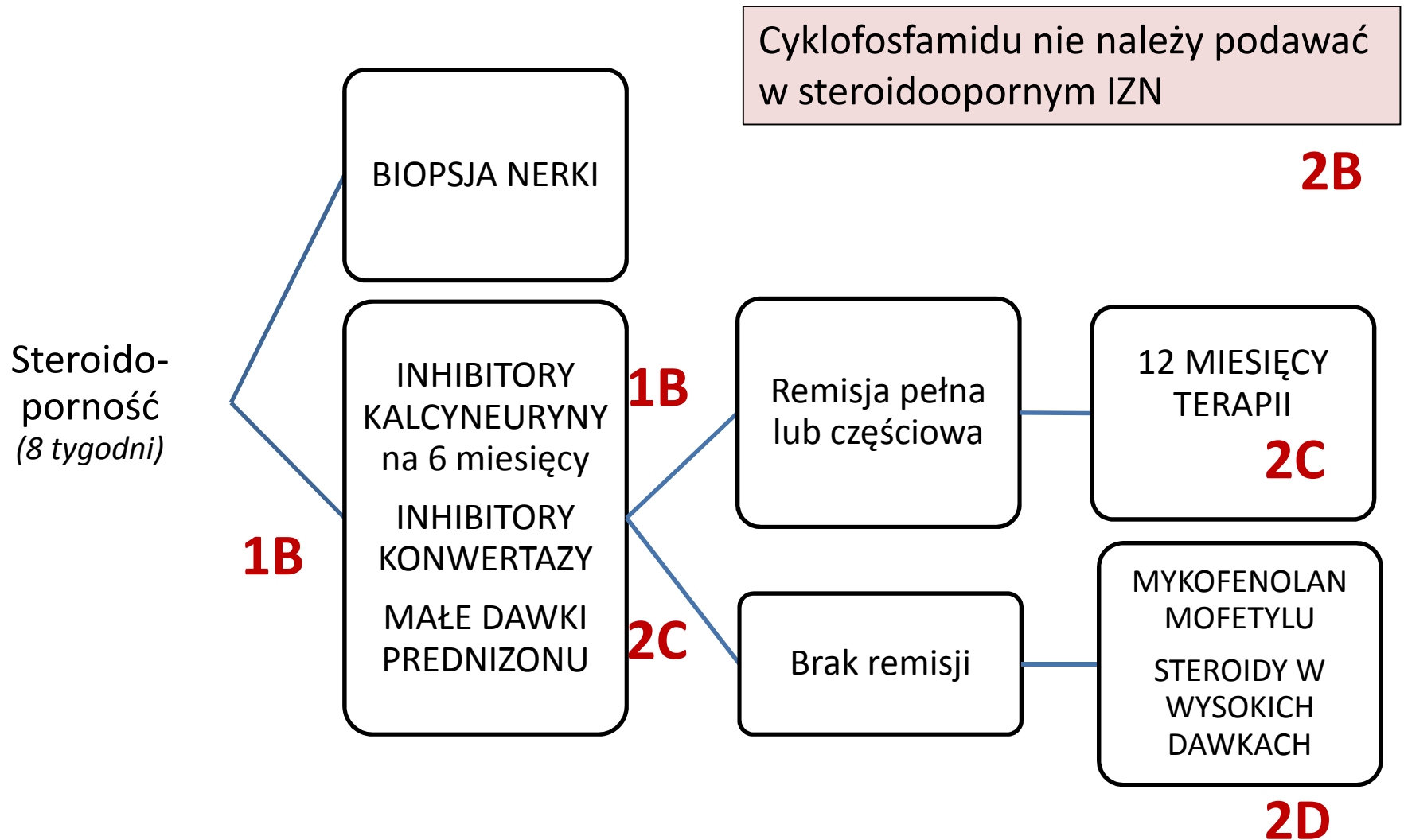
- Brak danych.

- Dawka nieustalona (np. 375 mg/m<sup>2</sup>)
- Okres leczenia nieustalony
- Lek tylko dla SZ IZN po wyczerpaniu innych metod lub znaczących powikłaniach klinicznych

# Steroidooporność



# Steroidooporność wg KDIGO



# 2012

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

Ashima Gulati<sup>1</sup>, Aditi Sinha<sup>1</sup>, Aarti Gupta<sup>1</sup>, Madhuri Kanitkar<sup>2</sup>, Vishnubhatla Sreenivas<sup>3</sup>, Jyoti Sharma<sup>4</sup>, Mukta Mantan<sup>5</sup>, Indira Agarwal<sup>6</sup>, Amit K. Dinda<sup>7</sup>, Pankaj Hari<sup>1</sup> and Arvind Bagga<sup>1</sup>

- Pełna remisja 52,4% vs 14,8
- Doustnie podawany takrolimus skuteczniejszy niż cyklofosfamid.
- Badanie randomizowane
- 160 dzieci
- TAC+PRED (12 miesięcy)
- CY iv + PRED (6 miesięcy)

# Rituximab 2012

Magnasco A, Ravani P, Edefonti A, Murer L, Ghio L, Belingheri M, Benetti E, Murtas C, Messina G, Massella L, Porcellini MG, Montagna M, Regazzi M, Scolari F, Ghiggeri GM: Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 23: 1117–1124, 2012

SOIZN. 26 dzieci.

- Oporność na GKS i CSA
- RTX nie wykazał wyższości nad kontynuowaniem podawania GKS-CSA
- Badania kohortowe.
  - w sterydozależnym 80% remisji
  - w sterydoopornym: 23%



Gulati A, Sinha A, Jordan SC, Hari P, Dinda AK, Shama S, Srivastava RN, Moudgil A, Bagga A: Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 2207–2212, 2010


2010

# Jaka jest dostępność w Polsce

nazwa	zalecany	dostępny	Zarejestrowany we wskazaniu ZN (CHPL V 2013)	Refundowany
Prednizon	TAK 1B	Tak	Tak	Tak
Metylprednizolon	sugerowany 2D	Tak	Tak	Tak
Levamisol	TAK 1B	Nie	Nie	Nie
Cyklofosfamid	TAK 1B	Tak	Tak	Tak
Chlorambucyl	TAK 1B	Tak	Tak	Tak
Cyklosporyna A	TAK 1B	Tak	Tak	Tak
Mykofenolan mofetylu	Sugerowany 2C	tak	nie	Tak

# Profilaktyka p-zakrzepowa

## Wskazania do

- Albuminy  $<2.0-2.5$  g/dl
- Otyłość 
- Białkomocz  $> 10$  g/d/1.73
- NYHA III/IV
- Operacja chirurgiczna w wywiadzie
- Długotrwałe unieruchomienie
- Powikłania zakrzepowe w wywiadzie.

## Przeciwwskazania

- Brak współpracy
- Skaza krwotoczna
- Krwawienie z przewodu pokarmowego w wywiadzie
- Zmiany w OUN predysponujące do krwawienia
- Wrodzone zmiany w metabolizmie warfaryny

# Szczepienia ochronne

## Szczepienia zalecane

- Szczepienie p-pneumokokom (7 i 23 walentne)
- Coroczne szczepienie przeciwko grypie
- Dla dzieci i członków rodziny także te szczepienia są zalecane.

## Szczepionki żywe

- Przeciwwskazane w czasie immunosupresji II rzutu i do 1 (IC,MMF,LEVA)-3 (ALK) miesięcy po zakończeniu.
- Można je podać przy dawce GKS < 20 mg/d (1mg/kg/d) lub 2 mg/kg/48 h.
- Można zaszczepić domowników pod warunkiem braku kontaktu z wydzielinami.

# Podsumowanie.

- Pierwszy rzut choroby należy leczyć min 12 tygodni steroidami.
- Rozpoznanie steroidooporności wymaga 8 tygodni terapii a w jej przypadku podstawowe leki to inhibitory kalcyneuryny z steroidami.
- Do leczenia steroidozależnych i częstych nawrotów stosuje się leki alkilujące, inhibitory kalcyneuryny, **mykofenolan mofetylu** i lewamizol z podobną skutecznością. Wskazaniem – steroidotoksyczność.
- Badanie stężeń leków immunosupresyjnych służy zapobieganiu potencjalnej toksyczności, a nie jest podstawą do określenia skuteczności leczenia.
- W przypadku ciężkich lekoopornych postaci z dużą liczbą powikłań terapii alternatywą jest postępowanie objawowe.