

Codice dello studio: SN-05-2010

Studio osservazionale retrospettivo sulla terapia con prednisone del primo episodio di Sindrome Nefrosica Idiopatica (SNI) in età pediatrica: appropriatezza terapeutica ed effetti a medio e lungo termine

Studio osservazionale retrospettivo

Autori: Giovanni Montini, Andrea Pasini
Documento: Protocollo

Versione: Finale 26/05/2010

Numero di pagine: 8

Indice:

1. Ipotesi della ricerca	3
2. Obiettivi dello studio	3
3. Disegno dello studio	3
4. Popolazione dello studio	4
5. Dimensione del campione	5
6. Quantità e qualità dei dati che devono essere disponibili nella cartella di ricovero ed ambulatoriale	5
7. Gestioni dei dati ed analisi statistica	5
8. Confidenzialità delle informazioni raccolte	5
9. Risultati attesi	6
10. Elenco dei Centri partecipanti allo studio	7
11. Bibliografia	8

1. Ipotesi della ricerca

La sindrome nefrosica idiopatica (SNI) è la più frequente glomerulopatia pediatrica (incidenza 2-7 casi/anno/100.000 soggetti di età 0-14 anni) (1-2-3-4), con una prevalenza di 16 su 100.000 soggetti in età pediatrica (5). La terapia con prednisone è in grado di indurre la remissione nel 95% dei bambini all'esordio (6); il 75% di loro presenterà recidive, con necessità nel 50% di dosi elevate di steroidi, che comportano inevitabili effetti collaterali. Tuttavia la dose ottimale di steroidi da utilizzare nel primo episodio di SNI e in caso di recidive, e la durata della stessa, sono ancora oggetto di discussione.

2. Obiettivi dello studio

- Studio clinico-epidemiologico della SNI in età pediatrica, attraverso la rilevazione contemporanea in quattro regioni (Lombardia, Emilia Romagna, Toscana e Marche) di dati epidemiologici (incidenza, distribuzione in base ad età, sesso e mese d'insorgenza); dati clinici (altezza, velocità di crescita, peso, pressione); dati laboratoristici e legati alla terapia.

3. Disegno dello studio

Si tratta di uno studio retrospettivo osservazionale multicentrico, coordinato dalla U.O.S. di Nefrologia e Dialisi (Responsabile Dott. G.Montini) dell'A.O.U. di Bologna, Policlinico S.Orsola-Malpighi. Prevede la raccolta su database online dei dati epidemiologici, clinici, laboratoristici e di terapia di pazienti con esordio di SNI. I dati saranno stratificati in base alla durata ed alla dose totale di prednisone assunto ed alla velocità di risposta alla terapia dell'esordio. Verranno inoltre raccolti dati inerenti ai ricoveri: numero di giornate di ricovero all'esordio e in corso di recidiva; numero di prelievi ematici eseguiti durante i ricoveri; quantità di albumina/kg/paziente utilizzata e numero di farmaci utilizzati.

Verranno valutate il numero di recidive a 6-12-24 mesi dallo stop terapia, I soggetti saranno suddivisi in base all'insorgenza di recidive in pazienti a rare o frequenti recidive, o corticodipendenti. Verrà registrato il numero di farmaci immunosoppressori utilizzati in associazione con gli steroidi ed il loro dosaggio totale. Verrà determinato il numero di pazienti corticoresistenti.

4. Popolazione dello studio (criteri di inclusione e di esclusione)

Verranno presi in considerazione i pazienti di età compresa tra i 6 mesi ed i 14 anni afferiti alle strutture/reparti di pediatria delle regioni Emilia-Romagna, Lombardia, Toscana e Marche (come da lista Centri allegata), dall'1 Gennaio 2008 al 31 Dicembre 2009, per esordio di SNI.

Criteri di inclusione

- Soggetti dai 6 mesi ai 14 anni, di ambo i sessi, con esordio di SNI: proteinuria in range nefrosico ($>40\text{mg}/\text{m}^2/\text{ora}$ o rapporto proteinuria/creatininuria $>2\text{mg}/\text{mg}$), ipoalbuminemia ($<2.5\text{g}/\text{dL}$), edema.

Criteri di esclusione:

- età di insorgenza <6 mesi o >14 anni.
- sindrome nefrosica congenita
- sindrome nefrosica secondaria (post-infettiva, schonlein-henoch, LES, etc.)
- presenza di bassi livelli di C3 e C4
- ipertensione marcata
- macromaturia

5. Dimensione del campione

Verranno presi in considerazione tutti i pazienti di età compresa tra 6 mesi e 14 anni afferiti alle strutture/reparti di pediatria delle regioni Emilia-Romagna, Lombardia, Toscana e Marche (come da lista Centri allegata), dall'1 Gennaio 2008 al 31 Dicembre 2009 per esordio di SNI.

6. Quantità e qualità dei dati che devono essere disponibili nella cartella di ricovero ed ambulatoriale

Per poter inserire un paziente nello studio retrospettivo SN-05-2010, nella cartella clinica di ricovero dovranno essere presenti i seguenti dati: data di nascita, data della diagnosi d'esordio di SNI, parametri auxologici (peso ed altezza), valori pressori, terapia eseguita, valori di glicemia, creatinina, azotemia, uricemia, proteine totali, albumina, alfa-2globuline, gamma-globuline, colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi, Na-K-Ca-P-Cl, emocromo, PT-PTT, fibrinogeno, Anti Trombina III°; piastrine, emoglobinuria, ematuria, diuresi, proteinuria, creatininuria all'esordio.

Inoltre nella cartella ambulatoriale o di Day-Hospital dovranno essere presenti le modifiche terapeutiche eseguite durante il follow-up, e gli stessi esami ematici.

7. Gestioni dei dati ed analisi statistica

Le analisi statistiche verranno condotte utilizzando metodi di statistica descrittiva e inferenziale adeguati alla numerosità del campione ed alle variabili dello studio.

8. Confidenzialità delle informazioni raccolte

I dati verranno raccolti in modo anonimo attribuendo ad ogni paziente selezionato solamente un codice alfa-numerico progressivo.

Il titolare del trattamento dei dati personali è l'Azienda Sanitaria di ogni singolo centro partecipante e il responsabile è lo Sperimentatore principale del singolo centro. I dati

emersi dalle analisi svolte saranno elaborati con metodi statistici per ricavarne le informazioni che costituiscono lo scopo della ricerca.

Avranno quindi accesso ai dati il Responsabile dello studio e i suoi Collaboratori, che saranno comunque vincolati all'obbligo di confidenzialità e di trattamento dei dati stessi in base alle norme vigenti.

Gli addetti al monitoraggio e alla verifica, il Comitato Etico e le Autorità Regolatorie potranno accedere direttamente alla documentazione medica per verificare le procedure dello studio e/o i dati nella misura prevista dalle norme vigenti.

I dati saranno archiviati in forma anonima e identificati in base al numero di codice alfanumerico assegnato.

I risultati dello studio costituiranno il materiale per una pubblicazione scientifica, ma anche in questo lavoro i dati saranno riportati in forma anonima.

9. Risultati attesi

Nel 2007 è stata pubblicata la prima revisione sistematica della Cochrane (Hodson et al) che ha valutato 24 RCTs, riguardanti soggetti con età da 3 mesi a 18 anni, trattati con steroidi per esordio di SNI, da cui emerge come il rischio di recidive si riduca prolungando la terapia steroidea (7-8) fino a 5-7 mesi, e/o aumentando il dosaggio totale degli steroidi (9-10-11). Gli effetti collaterali legati alla terapia steroidea non appaiono aumentati nei soggetti sottoposti a protocolli di durata maggiore, pur non essendo gli studi esaminati disegnati in maniera specifica per questo outcome.

Con questo studio vogliamo verificare se durata ed il dosaggio totale della terapia steroidea possono influire sul numero e la frequenza di recidive. Ci aspettiamo quindi un maggior numero di recidive nei paziente che hanno eseguito un protocollo terapeutico del primo episodio di più breve durata e con dosi totali minori di steroidi; inoltre in tali pazienti ci aspettiamo un maggior numero di ricoveri e di prelievi eseguiti. Vogliamo inoltre ridefinire la reale incidenza della SNI, e la percentuale di pazienti corticoresistenti o corticosensibili a rare e frequenti recidive.

10. Elenco dei Centri partecipanti allo studio

Emilia Romagna:

Unità Operative di Pediatria degli Ospedali: S.Orsola (Bologna), Maggiore (Bologna), Piacenza, Parma, Fiorenzuola D'Arda, Reggio Emilia, Modena, Sassuolo, Carpi, Mirandola, Bentivoglio, Imola, Faenza, Forlì, Ravenna, Cesena, Rimini, Ferrara, Delta di Ligosanto, Guastalla, Montecchio, Pavullo, Fidenza, S.Marino.

Lombardia:

Unità Operative di Pediatria degli Ospedali: De Marchi (Milano), Bergamo, Mantova, Asola, Cremona, Manerbio, Vimercate, Carate Brianza, Desio, Sesto S.Giovani, Garbagnate, Rho, Lecco, Magenta, Lodi, Melegnano, Cernusco sul Naviglio, Iseo, Milano HSR, Milano Sacco, Milano Fatebenefratelli, Milano S.Carlo, Milano H.Buzzi, Milano Niguarda, Cinisello Balsamo, Cantù, Vigevano, Pavia, Sondrio, Busto Arsizio, Tradate, Saronno, Esine, Varese.

Toscana:

Unità Operative di Pediatria degli Ospedali: Meyer Firenze, Pisa, Siena, Massa Carrara, Versilia, Livorno, Cecina, Piombino, Portoferraio, Grosseto, Orbetello, Montepulciano, Arezzo, Montevarchi, Poggibonsi, Pistoia, Prato, Pescia, Empoli, Lucca, Santa Maria Annunziata (Firenze), San Giovanni di Dio (Firenze), Pontedera.

Marche:

Unità Operative di Pediatria degli Ospedali: Ancona, Ascoli Piceno, Civitanova Marche, Fabriano, Fano, Fermo, Iesi, Macerata, Osimo, Pesaro, Recanati, San Severino, San Benedetto del Tronto, Senigallia, Urbino.

Bibliografia

1. Arneil GC. 164 children with nephrosis. *Lancet* 1961;II:1103–11
2. Schlesinger ER, Sultz HA, Mosher WE, Feldman JG. The nephritic syndrome: its incidence and implications for the community. *American Journal of Diseases of Children* 1968;116(6):623–32
3. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet*, 2003. 362:629-639
4. Niaudet P: Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editors: *Pediatric Nephrology*, Philadelphia, 2004, Lippincott Williams & Wilkins
5. Gipson DS, Massengill SF, et al. Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2009;124:747-757.
6. Koskimies O, Vilks J, Rapola J, Hallman N. Long-term outcome of primary nephrotic syndrome. *Archives of Disease in Childhood* 1982; 57(7):544–8.
7. Hiraoka M, Tsukahara H, Matsubara K, Tsurusawa M, Takeda N, Haruki S, et al. A randomized study of two long-course prednisolone regimens for nephrotic syndrome in children. *American Journal of Kidney Diseases* 2003;41(6):1155–62.
8. Ksiazek J, Wyszynska T. Short versus long initial prednisone treatment in steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Acta Paediatrica* 1995;84(8):889–93.
9. Ehrich JH, Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. European Journal of Pediatrics* 1993;152(4):357–61
10. Bagga A, Hari P, Srivastava RN. Prolonged versus standard prednisolone therapy for initial episode of nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology* 1999;13(9):824–7
11. Hiraoka M, Tsukahara H, Haruki S, Hayashi S, Takeda N, Miyagawa K, et al. Older boys benefit from higher initial prednisolone therapy for nephrotic syndrome. *The West Japan Cooperative Study of Kidney Disease in Children. Kidney International* 2000;58(3): 1247–52.