KDIGO

GLOMERÜLONEFRİT

KLİNİK UYGULAMA KILAVUZU

ÇEVİRİ ÖNSÖZÜ

Primer glomerüler hastalıklar (PGH), nefroloji pratiğinde çok farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilen ve yüz güldürücü sonuçların elde edilebildiği nadir hastalıklardır. Ayrıca tanı veya sınıflandırmada ortaya çıkabilen sorunlar yanında tedavileri konusunda yerleşik standartların henüz olmaması, bu hasta grubu ile uğraşan hekimlerde çok farklı tedavi yaklaşımlarına yol açmıştır. Özellikle güçlü klinik çalışmaların eksikliği, kişisel deneyimlerle aşılmaya çalışılmaktan öteye gidememektedir. Bu durumda hekimlere bir çerçeve yaklaşım görevi gören kılavuzların varlığı önem arzetmektedir. Bu ihtiyaçtan kaynaklanarak KDIGO önderliğinde, kanıta dayalı hekimlik prensipleri ile hazırlanan bu kılavuz gerçekten önemli bir boşluğu doldurmuştur. Tedavisinin zorluklar ve riskler barındıran PGH ile uğraşan hekimlerin kendilerine bir nevi ışık tutan bu kılavuzdan oldukça iyi yararlanmakta oldukları görülmektedir. Ancak orijinali İngilizce olan kılavuzdan yararlanmak isteyenlerin muhtemel dil problemi nedeniyle karşılaşabilecekleri olası zorluk ve hatalardan dolayı bu kılavuzun Türkçe'ye çevrilmesi ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Bu ihtiyacı karşılamak amacıyla Türk Nefroloji Derneği Glomerüler Hastalıklar Grubu bu kılavuzu dilimize çevirme görevini üstlenmiştir.

Tüm çeviri ekibi tarafından orijinal metne sadık kalınarak yapılan bu çeviriler ayrıca başka ekip tarafından da değerlendirilerek gerekli hata ayıklamaları ve düzeltmeleri yapılmıştır. Ancak bu kılavuzdan yararlanacaklar, gözden kaçan imla hatası veya mana değişikliklerine yol açabilecek içerik hataları olabileceğini de göz önünde bulundurmalıdırlar.

Birçok klinisyenin önemli ölçüde yararlanacağını düşündüğüm bu kılavuzun tüm çeviri sürecinde başta en fazla emek sarf eden Glomerüler Hastalıklar Çalışma Grubu Sekreteri Uzm. Dr. Abdullah Şumnu olmak üzere tüm çeviri ekibine; ayrıca Prof. Dr. Rümeyza Kazancıoğlu ve editör ekibine; KDIGO ile iletişime geçerek gereken izinlerin alınması, çeviri ile ilgili oldukça titiz önerileri ve eleştirileri nedeniyle Prof. Dr. Mustafa Arıcı'ya; destek ve teşvikleri nedeniyle TND üyesi Prof. Dr. Aydın Türkmen'e ve TND başkanı Prof. Dr. Turgay Arınsoy'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Doç. Dr. Savaş Öztürk

TND Glomerüler Hastalıklar Grubu Başkanı

Çeviri Ekibi (alfabetik sıraya göre):

Doç. Dr. Alper Azak; Balıkesir Devlet Hastanesi; Nefroloji
Uz. Dr. Barış Döner; Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi; Nefroloji Bilim Dalı
Uz. Dr. Deren Oygar; Lefkoşa Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi; Nefroloji
Uz. Dr. Dilek Taymez; Kocaeli Devlet Hastanesi, Nefroloji
Doç. Dr. Hakkı Arıkan; Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi; Nefroloji Bilim Dalı
Prof. Dr. Hayriye Sayarlıoğlu; 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi; Nefroloji Blim Dalı
Doç. Dr. Hüseyin Beğenik; Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı
Prof. Dr.İdris Şahin; İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Blim Dalı
Uz. Dr. İlhan Kurultak; Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; Nefroloji Bilim Dalı
Doç. Dr. Meltem Gürsu; Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi; Nefroloji Kliniği
Uz. Dr. Meral Meşe; Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi; Nefroloji Kliniği
Doç. Dr. Murat Sipahioğlu; Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi; Nefroloji Bilim Dalı
Doç. Dr. Mustafa Keleş; Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi; Nefroloji Bilim Dalı
Uz. Dr. Nadir Alpay; İstanbul Medipol Üniversitesi, Nefroloji
Uz. Dr. Oktay Özkan; Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi; Nefroloji Kliniği
Uz. Dr. Süleyman Köz; Malatya Devlet Hastanesi, Nefroloji
Uz. Dr. Şennur Köse; İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi; Nefroloji
Doç. Dr. Taner Baştürk; Hamidiye Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi; Nefroloji Kliniği

Editör Ekibi (alfabetik sıraya göre):

Uz. Dr. Abdullah Şumnu; İstanbul Medipol Üniversitesi, Nefroloji
Doç. Dr. Meltem Gürsu; Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi; Nefroloji Kliniği
Uz. Dr. Oktay Özkan; Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi; Nefroloji Kliniği
Prof. Dr. Rümeyza Kazancıoğlu; Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi; Nefroloji Bilim Dalı
Doç. Dr. Savaş Öztürk; Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi; Nefroloji Kliniği
Doç. Dr. Yaşar Çalışkan; İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi; Nefroloji Bilim Dalı

Baş Editör:

Doç. Dr. Savaş Öztürk; Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi; Nefroloji Kliniği

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR 1
KDIGO KURUL ÜYELERİ 2
REFERANS ANAHTARLARI 3
KISALTMALAR 5
UYARI 6
ÖNSÖZ-2 7
ÇALIŞMA GRUBU ÜYELERİ 8
ÖZET 10
TAVSİYE İFADELERİNİN ÖZETİ 11
BÖLÜM 1: GİRİŞ 34
BÖLÜM 2: GLOMERÜLER HASTALIKLARIN YÖNETİMİNDE GENEL PRENSİPLER 37
BÖLÜM 3: ÇOCUKLARDA STEROİD-HASSAS NEFROTİK SENDROM 53
BÖLÜM 4: ÇOCUKLARDA STEROİD-DİRENÇLİ NEFROTİK SENDROM 73
BÖLÜM 5: ERİŞKİNLERDE MİNİMAL DEĞİŞİKLİK HASTALIĞI 84
BÖLÜM 6: ERİŞKİNLERDE İDİYOPATİK FOKAL SEGMENTAL SKLEROZ 92
BÖLÜM 7: İDİYOPATİK MEMBRANÖZ NEFROPATİ 103
BÖLÜM 8: İDİYOPATİK MEMBRANOPROLİFERATİF GLOMERÜLONEFRİT 130
BÖLÜM 9: ENFEKSİYON-İLİŞKİLİ GLOMERÜLONEFRİT 134
BÖLÜM 10: İMMÜNGLOBULİN A NEFROPATİSİ 1544
BÖLÜM 11: HENOCH-SCHÖNLEİN PURPURA NEFRİTİ 174
BÖLÜM 12: LUPUS NEFRİTİ 181
BÖLÜM 13: PAUCİ-İMMÜN FOKAL VE SEGMENTAL NEKROTİZAN GLOMERÜLONEFRİT 209
BÖLÜM 14: ANTİ-GLOMERÜLER BAZAL MEMBRAN ANTİKOR GLOMERÜLONEFRİTİ 225
KILAVUZ GELİŞTİRME METODLARI 231
BİYOGRAFİLER VE ÇIKAR ÇATIŞMALARI BİLGİLERİ 251
TEŞEKKÜR 265
KAYNAKLAR 267

TABLOLAR

Tablo 1. Çocuklarda nefrotik sendrom tanımları
Tablo 2. SHNS'lu ama SN veya SB olan çocuklarda kortikosteroidden kaçınma ilaçları ile ilgili RKÇ'ların meta-analizi
Tablo 3. SHNS'lu ama SN veya SB olanlarda kortikosteroidden kaçınma ilaçlarını karşılaştıran RKÇ'lar
Tablo 4. SHNS'lu ama SN veya SB olanlarda kortikosteroidden kaçınma için kullanılan ilk ilacın avantaj ve dezavantajları
Tablo 5. SDNS'da KNİ çalışmaları
Tablo 6. SDNS'un randomize çalışmalarının kortikosteroid tedavisi kullanılan kontrol gruplarında remisyon
Tablo 7. SDNS'da sitotoksik tedavi
Tablo 8. MDH'da doz rejimleri
Tablo 9. FSGS nedenleri
Tablo 10. Erişkinlerde FSGS'de nefrotik sendrom tanımları
Tablo 11. Tedavi listeleri
Tablo 12. Sekonder MN'nin bildirilmiş nedenleri (erişkinlerde %)
Tablo 13. Sekonder MN'nin bildirilmiş nedenleri
Tablo 14. IMN'de tam ve kısmi remisyon tanımları
Tablo 15. IMN'de dönüşümlü kortikosteroid/alkilleyici ilaç tedavisi (Ponticelli rejimi)
Tablo 16. IMN'de dönüşümlü kortikosteroid/alkilleyici ilaç tedavisinin riskleri ve faydaları
Tablo 17. IMN'de dönüşümlü kortikosteroid/alkilleyici ilaç rejimi için kontrendikasyonlar
Tablo 18. IMN'de KNİ-tabanlı rejimler
Tablo 19. Pediyatrik MN çalışmaları
Tablo 20. MPGN ile ilişkili olan durumlar
Tablo 21. Glomerülonefrit ile ilişkili enfeksiyonlar
Tablo 22. KBH evrelerine göre HCV tedavisi
Tablo 23. HBV enfeksiyonu için kullanılan ilaçların böbrek fonksiyonuna (endojen KreKl) göre doz ayarlaması
Tablo 24. HIV ile enfekte hastalarda görülen böbrek hastalıkları
Tablo 25. Şistozomal glomerülopatinin klinikopatolojik sınıflandırması
Tablo 26. IgAN'li hastalarda kortikosteroid rejimleri
Tablo 27. LN tedavisinde yanıt tanımları
Tablo 28. LN Sınıf II/Sınıf IV'de başlangıç tedavisi rejimleri
Tablo 29. LN nükslerinde tanı ve sınıflandırma kriterleri
Tablo 30. GN ile birlikte olan ANCA vaskülitinde önerilen tedavi rejimleri
Tablo 31. Anti-GBM GN'nin tedavisi
Tablo 32. Tedavi grubu/tedavisiz grup içeren sistemik derlemelerin tarama kriterleri
Tablo 33. RKÇ'ların literatür tarama sonuçları
Tablo 34. Sonlanım sıra düzeni
Tablo 35. Çalışma kalitesinin sınıflandırılması
Tablo 36. Kanıt kalitesini derecelendirmek için GRADE sistemi
Tablo 37. Tüm kanıt kalitesi için son derecelendirme
Tablo 38. Fayda ve zararın dengesi
Tablo 39. KDIGO tavsiyelerini derecelendirmek için tanımlama ve isimlendirme
Tablo 40. Tavsiye gücünün belirleyicileri

Bölüm sonlarındaki '*supplementary materials*' (ek materyal) olarak belirtilen ilave bilgilere
http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/GN.php
adresinden online olarak ulaşılabilir.

KDIGO Kurul Üyeleri

Garabed Eknoyan, MD

Norbert Lameire, MD, PhD

KDIGO Kurucu Eşbaşkanları

Kai-Uwe Eckardt, MD
KDIGO Co-Chair
Bertram L Kasiske, MD
KDIGO Co-Chair
Omar I Abboud, MD, FRCP
Sharon Adler, MD, FASN
Rajiv Agarwal, MD
Sharon P Andreoli, MD
Gavin J Becker, MD, FRACP
Fred Brown, MBA, FACHE
Daniel C Cattran, MD, FRCPC
Allan J Collins, MD, FACP
Rosanna Coppo, MD
Josef Coresh, MD, PhD
Ricardo Correa-Rotter, MD
Adrian Covic, MD, PhD
Jonathan C Craig, MBChB, MM (Clin Epi), DCH, FRACP, PhD
Angel de Francisco, MD
Paul de Jong, MD, PhD
Ana Figueiredo, RN, MSc, PhD
Mohammed Benghanem Gharbi, MD
Gordon Guyatt, MD, MSc, BSc, FRCPC
David Harris, MD
Lai Seong Hooi, MD
Enyu Imai, MD, PhD
Lesley A Inker, MD, MS, FRCP
Michel Jadoul, MD
Simon Jenkins, MBE, FRCGP
Suhnggwon Kim, MD, PhD
Martin K Kuhlmann, MD
Nathan W Levin, MD, FACP
Philip K-T Li, MD, FRCP, FACP
Zhi-Hong Liu, MD
Pablo Massari, MD
Peter A McCullough, MD, MPH, FACC, FACP
Rafique Moosa, MD
Miguel C Riella, MD
Adibul Hasan Rizvi, MBBS, FRCP
Bernardo Rodriquez-Iturbe, MD
Robert Schrier, MD
Justin Silver, MD, PhD
Marcello Tonelli, MD, SM, FRCPC
Yusuke Tsukamoto, MD
Theodor Vogels, MSW
Angela Yee-Moon Wang, MD, PhD, FRCP
Christoph Wanner, MD
David C Wheeler, MD, FRCP
Elena Zakharova, MD, PhD

NKF-KDIGO KILAVUZ GELİŞTİRME EKİBİ

Kerry Willis, PhD, Bilimsel Aktivitelerden Sorumlu Kıdemli Başkan Yardımcısı

Michael Cheung, MA, Kılavuz Geliştirme Direktörü

Sean Slifer, BA, Kılavuz Geliştirme Müdürü

REFERANS ANAHTARLARI

KILAVUZ ÖNERİLERİNİ DERECELENDİRMEK İÇİN KULLANILAN İSİMLENDİRME VE TANIMLAMALAR

Her bir öneride, önerinin gücü "**Düzey 1**", "**Düzey 2**" ve "**Derecelendirilmemiş**" olarak belirtilmiştir ve destekleyici kanıtların kalitesi ise **A**, **B**, **C** veya **D** olarak gösterilmiştir.

Grade*	Çıkarılması gereken anlam		
	Hastalar	Klinisyenler	Politika
Düzey 1 ''Tavsiye ediyoruz''	Sizin durumunuzdaki hastaların çoğunluğu önerilen yöntemi isteyecektir, sadece küçük bir oran istemeyecektir.	Hastaların çoğu, önerilen yöntemi almalıdır.	Öneri, bir politika veya performans ölçütü geliştirmek için aday olarak değerlendirilebilir. .
Düzey 2 ''Öneriyoruz''	Sizin durumunuzdaki hastaların çoğunluğu önerilen yöntemi tercih edecektir, ancak birçoğu da istemeyecektir.	Farklı hastalar için farklı seçenekler uygun olacaktır. Her hastanın kendi değerleri ve tercihleri ile uyumlu bir tedavi kararına ulaşmaya ihtiyacı vardır.	Bir politika belirlenmeden önce önerinin önemli ölçüde tartışılmaya ve tüm paydaşların dahil edilmesine ihtiyaç duyması muhtemeldir.

*"Derecelendirilmemiş" kategorisi, sağduyunun gerektirdiği durumlar ile konu yeterli kanıta izin vermediği hallerde yönlendirme için kullanılmıştır. En sık örnekleri monitörizasyon aralıkları, konsültasyon ve diğer klinik uzmanlara yönlendirme konularındaki önerilerdir. Derecelendirilmemiş öneriler genellikle basit açıklayıcı ifadeler şeklinde yazılmıştır, fakat Düzey 1 ve Düzey 2 önerilerden daha güçlü olarak yorumlanmamalıdır.

Derece	Kanıt kalitesi	Anlamı
A	Yüksek	Gerçek etkisinin tahmini etkisine yakın olacağından eminiz.
B	Orta	Gerçek etki muhtemelen tahmini etkiye yakındır, ancak hatırı sayılır derecede farklı olma ihtimali de vardır.
C	Düşük	Gerçek etki tahmini etkiden önemli derecede farklı olabilir.
D	Çok düşük	Etkinin kestirilmesi güçtür ve sıklıkla gerçekten uzak olacaktır.

METRİK BİRİMLERİN SI BİRİMLERE DÖNÜŞÜMÜ İÇİN DÖNÜŞÜM FAKTÖRLERİ

Parametre	Metrik birimler	Dönüşüm faktörü	SI birimleri
Albumin (serum)	g/dl	10	g/l
Kreatinin (serum)	mg/dl	88.4	mmol/l
Kreatinin klirensi	ml/dak	0.01667	ml/s
Siklosporin (serum)	ng/ml	0.832	nmol/l
iPKO	mg/g	0.1	mg/mmol

Not: Metrik birim x dönüşüm faktörü= SI birim

KISALTMALAR:

ABH	Akut böbrek hasarı
ACE-I	Angiotensin converting enzim inhibitörü
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
AD	Anlamlı değil
AFS	Antifosfolipid sendromu
ALMS	Aspreva Lupus Management Study
ANCA	Antinötrofil sitoplazmik antikor
APOL1	Apolipoprotein L1
ARB	Angiotensin-reseptör blokeri
ATN	Akut tubuler nekroz
CI	Confidence interval
FSGS	Fokal segmental glomerüloskleroz
GBM	Glomerüler bazal membran
GFH	Glomerüler filtrasyon hızı
GN	Glomerülonefrit
GRADE	Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation
HBV	Hepatit B virüs
HCV	Hepatit C virüs
HIVAN	HIV ilişkili nefropati
HR	Hazards ratio
HSP	Henoch-Schönlein purpurası
HSV	Herpes simplex virüs
IgAN	IgA nefropatisi
INR	International normalized ratio
İpko	İdrar protein kreatinin oranı
ISKDC	International Study of Kidney Disease in Children
İMN	İdiyopatik membranöz nefropati
IU	International units
i.v.	İntravenöz
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KDT	Kanıt Derleme Takımı
KNİ	Kalsinörin inhibitörü
KreKl	Kreatinin klirensi
LN	Lupus nefriti
MDH	Minimal değişiklik hastalığı
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MEPEX	Methylprednisolone or Plasma Exchange
MMF	Mikofenolat mofetil
MN	Membranöz nefropati
MPGN	Membranoproliferatif glomerülonefrit
MPO	Miyeloperoksidaz
OR	Odds ratio
PKO	Protein kreatinin oranı
p.o.	Peroral
PR3	Proteinaz -3
RAS	Renin-angiyotensin sistem
RAVE	Rituximab for the Treatment of Wegener's Granulomatosis and Microscopic Polyangiitis
RKÇ	RKÇ
RR	Risk ratio
RRT	Renal replasman tedavisi
SB	Steroid bağımlı
SDBY	Son dönem böbrek yetmezliği
SDNS	Steroid dirençli nefrotik sendrom
SKre	Serum kreatinin
SLE	Sistemik lupus eritematozus
SN	Sık nükseden
SHNS	Steroide hassas nefrotik sendrom
SNNS	Sık nükseden nefrotik sendrom
tGFH	Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
TMA	Trombotik mikroanjiopati
TTP	Trombotik trombositopenik purpura

UYARI

BÖLÜM I: KLİNİK UYGULAMA KILAVUZUNUN KULLANIMI

Bu klinik uygulama kılavuzu, son olarak Ocak 2011'de yapılan literatür taraması temeline dayanmakta olup Kasım 2011'e kadar ek kanıtlarla desteklenmiştir. Bilgi vermek ve karar vermeye yardımcı olmak için tasarlanmıştır. Bir standart bakım yönteminin tanımlanması amaçlanmamıştır ve tek yöntem olarak yorumlanmamalı, ayrıca müstesna bir tedavi yöntemini reçete ettiği düşünülmemelidir. Klinisyenler hastanın ihtiyaçlarını, mevcut kaynakları, kuruma ya da çalışılan pozisyona bağlı sınırlamaları göz önüne aldığında, klinik uygulamada değişiklikler kaçınılmazdır. Bu önerileri kullanan her sağlık çalışanı, her hangi bir klinik durumda bu önerileri uygulamanın doğruluğunu sorgulamakla yükümlüdür. Bu dokümanda bulunan araştırma önerileri genel olup özel bir protokolü işaret etmemektedir.

BÖLÜM II: AÇIKLAMA

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), dış ilişkilerden ya da grup üyelerinin kişisel, profesyonel ya da iş ilişkilerinden kaynaklanabilecek çıkar çatışmalarının önüne geçmek için her türlü çabayı sarf etmiştir. Çalışma grubunun tüm üyelerinden çıkar çatışması olarak algılanabilecek tüm ilişkileri gösteren bir açıklama ve tasdik formunu doldurup imzalayıp göndermeleri istenmiştir. Bu form yıllık olarak güncellenmekte olup bilgiler bu formlara göre düzenlenmektedir. Bildirilen tüm bilgiler son nihai yayında basılacaktır, ayrıca "National Kidney Foundation (NKF), Managing Agent for KDIGO" da dosyalanmıştır.

KDIGO girişimlerimizi mümkün kılan aşağıdaki sponsor konsorsiyumuna minnetlerini sunar: Abbott, Amgen, Belo Foundation, Coca-Cola Company, Dole Food Company, Genzyme, Hoffmann-LaRoche, JC Penney, NATCO—The Organization for Transplant Professionals, NKF-Board of Directors, Novartis, Robert and Jane Cizik Foundation, Roche, Shire, Transwestern Commercial Services, and Wyeth. KDIGO bir sponsorlar konsorsiyumu tarafından desteklenmiştir ve özel kılavuzların geliştirilmesinde finansman desteği kabul edilmemiştir.

ÖNSÖZ-2

Bu dokümanın birçok faydalı amaca hizmet etmesini umut ediyoruz. Birinci amacımız hasta bakımını iyileştirmektir. Bu amacı kısa vadede klinisyenlerin güncel uygulamalarını belirleyen kanıtları/ya da kanıtsızlığı bilmelerini ve daha iyi anlamalarını sağlayarak gerçekleştirmeyi umuyoruz. Kapsamlı kanıta dayalı önerilerde bulunarak bu kılavuz aynı zamanda kanıtın yetersiz olduğu ve araştırmalara ihtiyaç olan alanları tanımlar. Bir araştırma ajandasının tanımlanmasına yardım etmek, klinik uygulama kılavuzu hazırlanmasının sıklıkla ihmal edilen ancak çok önemli bir fonksiyonudur.

Kanıtların ve önerilerin gücünü değerlendirmek için "derecelendirme" sistemini kullandık. Tümü içerisinde sadece 4 önerinin (%2) genel kanıt kalitesi 'A' olarak derecelendirilmiş, 34 kanıt (%20) 'B' olarak, 66 kanıt (%40) 'C' olarak ve 63 kanıt (%38) 'D' olarak derecelendirilmiştir. Genel anlamda 1. veya 2. derece öneri yapmak için kanıt kalitesi dışında nedenler olsa da, kanıtın genel kalitesi ile önerilerin gücü arasında korelasyon vardır. Dolayısıyla, önerilerin 46'sı (%28) '1' ve 121'i (%72) '2' olarak derecelendirilmiştir. Düzey '1A' olarak derecelendirilmiş 4 (%2), '1B' olarak derecelendirilmiş 24 (%14), '1C' olarak derecelendirilmiş 15 (%9), ve '1D' olarak derecelendirilmiş 3 (%2) öneri mevcuttur. '2A' olarak derecelendirilmiş 0 (%0), '2B' olarak derecelendirilmiş 10 (%6), '2C' olarak derecelendirilmiş 51 (%31), ve '2D' olarak derecelendirilmiş 60 (%36) öneri vardır. Derecelendirilmemiş 28 (%14) ifade mevcuttur.

Bazıları kanıt zayıf olduğunda öneride bulunulmaması gerektiğini savunur. Ancak, klinisyenlerin günlük pratikte klinik kararlar vermesi gerekir ve sıklıkla ''Bu durumda uzmanlar ne yapardı?'' diye sorarlar. Biz sessiz kalmak yerine kılavuzluk etmeyi tercih ettik. Bu öneriler genellikler güçsüz ve düşük kanıt düzeyli olarak derecelendirilmiş ya da hiç derecelendirilmemiştir. Bu kılavuzun kullanıcılarının bundan haberdar olmaları önemlidir (bakınız Uyarı). Her vakada, bu önerilerin klinisyenlerin günlük pratikte karşılaştıkları hastaların yönetimi ile ilgili sorularda bir son nokta değil başlangıç noktası olması amaçlanmıştır.

Bu kılavuzun geliştirilmesi sırasında sayısız saatlerini gönüllü olarak harcayan tüm çalışma grubu üyeleri yanında Çalışma Grubu Eşbaşkanları Dr. Dan Cattran ve Dr. John Feehally'ye teşekkür etmek isteriz. Ayrıca bu projeyi mümkün kılan Kanıt Derleme Takımı (KDT) üyeleri ve Ulusal Böbrek Vakfı üyelerine teşekkür ediyoruz. Son olarak, kılavuzun gözden geçirilmesinde saatlerini harcayan ve çok faydalı önerilerde bulunan KDIGO üyeleri ve diğer bireylere şükran borçluyuz.

Kai-Uwe Eckardt, MD
KDIGO Eşbaşkanı

Bertram L Kasiske, MD
KDIGO Eşbaşkanı

ÇALIŞMA GRUBU ÜYELERİ

ÇALIŞMA GRUBU EŞBAŞKANLARI

Daniel C Cattran, MD, FRCPC
Toronto General Hospital
Toronto, Canada

John Feehally, DM, FRCP
University Hospitals of Leicester
Leicester, United Kingdom

ÇALIŞMA GRUBU

H Terence Cook, MBBS, MRCP, MRCPath, FRCPath, FMedSci
Imperial College London
London, United Kingdom

Fernando C Fervenza, MD, PhD
Mayo Clinic
Rochester, MN, USA

Jürgen Floege, MD
University Hospital, RWTH Aachen
Aachen, Germany

Debbie S Gipson, MD, MS Manuel Praga, MD, PhD
University of Michigan
Ann Arbor, MI, USA

Richard J Glassock, MD, MACP
The Geffen School of Medicine at UCLA
Laguna Niguel, CA, USA

Elisabeth M Hodson, MBBS, FRACP
The Children's Hospital at Westmead
Sydney, Australia

Vivekanand Jha, MD, DM, FRCP, FAMS
Postgraduate Institute of Medical Education
Chandigarh, India

Philip Kam-Tao Li, MD, FRCP, FACP
Chinese University of Hong Kong
Hong Kong, China

Zhi-Hong Liu, MD
Nanjing University School of Medicine
Nanjing, China

Sergio A Mezzano, MD, FASN, FACP
Universidad Austral
Valdivia, Chile

Patrick H Nachman, MD
University of North Carolina
Chapel Hill, NC, USA

Manuel Praga, MDi PhD
Hospital 12 de Octubre
Madrid, Spain

Jai Radhakrishnan, MD, MS, MRCP, FACC, FASN
New York Presbyterian-Columbia
New York, NY, USA

Brad H Rovin, MD, FACP, FASN
The Ohio State University College of Medicine
Columbus, OH, USA

Stéphan Troyanov, MD
University of Montreal
Montreal, Canada

Jack F M Wetzels, MD, PhD
Radboud University Nijmegen Medical Center
Nijmegen, The Netherlands

KANIT DERLEME TAKIMI

Böbrek Hastalıkları Kılavuz Geliştirme ve Yürütme için Tufts Merkezi,
Tufts Medical Center, Boston, MA, USA:
Ethan M Balk, MD, MPH, Proje Direktörü, Kanıta Dayalı Tıp
Gowri Raman, MD, MS, Bilimsel Görevli
Dana C Miskulin, MD, MS, Staff (Görevli) Nefrolog
Aneet Deo, MD, MS, Nefroloji Asistanı
Amy Earley, BS, Proje Koordinatörü
Shana Haynes, MS, DHSc, Araştırma Asistanı

Ayrıca Kılavuz Geliştirme Direktörü Katrin Uhlig'den destek ve denetim yardımı alınmıştır.

ÖZET

2011 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), 'Glomerülonefritler (GN) için Klinik uygulama Kılavuzu' GN'i olan çocuk ve erişkin hastalarla ilgilenen hekimlere yardımcı olmayı amaçlamaktadır. Kılavuzun geliştirilmesi şeffaf bir değerlendirme ve inceleme sürecini takip etmiştir. Kılavuz birçok glomerüler hastalık ile ilgili bölümler içermektedir: Çocuklarda steroide hassas ve steroide dirençli nefrotik sendrom; minimal değişiklik hastalığı; idiyopatik fokal segmental glomerüloskleroz; idiyopatik membranöz nefropati; membranoproliferatif glomerülonefrit; enfeksiyon ilişkili glomerülonefritler; IgA nefropatisi; Henoch-Schonlein purpura nefriti; lupus nefriti; pauci-immün fokal ve segmental nekrotizan glomerülonefrit ve anti–glomerüler bazal membran antikoru glomerülonefriti. Her bölümde tedavi yaklaşımlarına yer verilmiş ve kılavuz önerileri ilgili çalışmaların sistematik analizine dayandırılmıştır. Kanıt düzeyinin ve önerinin gücünün tahmin edilmesi için 'derecelendirme' yaklaşımı kullanılmıştır. Kanıtların sınırlamaları tartışılmış ve gelecekteki çalışmalar için özel önerilerde bulunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Glomerülonefrit; kanıta dayalı öneri; KDIGO; klinik uygulama kılavuzu; KDIGO; nefrotik sendrom; sistematik derleme.

Keywords: Clinical Practice Guideline; KDIGO; glomerulonephritis; nephrotic syndrome; evidence-based recommendation; systematic review

ATIF

Bu dokümana atıf yaparken aşağıdaki format kullanılmalıdır:

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Inter., Suppl. 2012; 2: 139–274.

TAVSİYE İFADELERİNİN ÖZETİ:

BÖLÜM 3:

ÇOCUKLARDA STEROİDE HASSAS NEFROTİK SENDROM

3.1: SHNS'un başlangıç atağının tedavisi

3.1.1: Kortikosteroid tedavisinin (prednizon veya prednizolon)* en az 12 hafta olarak verilmesini öneriyoruz. (1B)

3.1.1.1: Oral prednizon günlük tek doz (1B) olarak verilmek üzere 60 mg/m^2/gün veya 2 mg/kg/gün olarak en fazla 60 mg/gün (1D) başlanmasını öneriyoruz.

3.1.1.2: Günlük oral prednizon 4-6 hafta (1C) verilmesini takiben gün aşırı günde tek doz 40 mg/m^2 veya 1,5 mg/kg (en fazla 40 mg günaşırı) (1D) ve 2-5 ay süreyle azaltılan dozda devam edilmesini öneriyoruz. (1B)

3.2: SHNS nüksünün kortikosteroid ile tedavisi

3.2.1: Seyrek nükseden SHNS çocuklar için kortikosteroid tedavisi

3.2.1.1: Seyrek nükseden SHNS çocukların tedavisinde günlük tek doz 60 mg/m^2 veya 2 mg/kg (en fazla 60 mg/gün) prednizon en az 3 gün tam remisyona ulaşana kadar verilmesini öneriyoruz. (2D)

3.2.1.2: Tam remisyon elde edildikten sonra prednizon günaşırı tek doz (40 mg/m^2 veya 1,5 mg/kg, en fazla 40 mg günaşırı) en az 4 hafta verilmesini öneriyoruz. (2C)

3.2.2: Sık nükseden (SN) ve steroid bağımlı (SB) SHNS için kortikosteroid tedavisi

3.2.2.1: SN veya SB SHNS'lu çocuklarda en az 3 günlük remisyon elde edilene kadar günlük; remisyonu takiben günaşırı prednizon en az 3 ay verilmesini öneriyoruz. (2C)

3.2.2.2: SN ve SB SHNS'lu çocuklarda remisyon idamesini sağlamak için en düşük dozdaki günaşırı prednizon tedavisini öneriyoruz. (2D)

3.2.2.3: SB SHNS'da günaşırı prednizon tedavisi etkisiz olduğu zaman remisyon idamesinde majör yan etki olmadığı sürece en düşük dozda günlük prednizon verilmesini öneriyoruz. (2D)

3.2.2.4: SN ve SB SHNS'lu günaşırı prednizon almakta olan çocukların üst solunum yolu ve diğer enfeksiyon atakları sırasında nüks riskini azaltmak için günlük prednizon tedavisini öneriyoruz.(2C)

***Prednizon ve prednizolon aynı dozlarda kullanıldığında eşdeğerdir. Her ikisi de çalışmanın köken aldığı ülkeye göre RKÇ'larda kullanılmıştır. Bu bölümde prednizona ait olan ileride geçen referanslar prednizon veya prednizolonu tanımlar. Oral kortikosteroidlere ilişkin referanslar ise yine prednizon veya prednizolonu tanımlar.**

3.3: SN ve SB SHNS hastalarının kortikosteroid-dışı ilaçlarla tedavisi

3.3.1: Kortikosteroid ilişkili yan etkiler gelişen SN ve SB SHNS hastalarına kortikosteroid-dışı ilaçların başlanmasını tavsiye ediyoruz. (1B)

3.3.2: SN SHNS hastalarına kortikosteroid-dışı ilaç olarak alkilleyici ilaçlardan, siklofosfamid veya klorambusil verilmesini tavsiye ediyoruz. (1B) SB SHNS hastalarına kortikosteroid-dışı ilaç olarak alkilleyici ilaçlardan siklofosfamid veya klorambusil verilmesini öneriyoruz. (2C)

3.3.2.1: Siklofosfamidin (2 mg/kg/gün) 8-12 hafta verilmesini öneriyoruz (maksimum kümülatif doz 168 mg/kg). (2C)

3.3.2.2: Hasta kortikosteroid tedavisiyle remisyona girmeden siklofosfamidin başlanmamasını öneriyoruz. (2D)

3.3.2.3: Klorambusilin (0.1-0.2 mg/kg/gün) siklosfosfamide alternatif olarak 8 hafta süre ile verilebileceğini öneriyoruz (maksimum kümülatif doz 11.2 mg/kg). (2C)

3.3.2.4: İkinci defa alkilleyici ilaç tedavisinin verilmemesini öneriyoruz. (2D)

3.3.3: Levamizolun kortikosteroid-dışı ilaç olarak verilmesini tavsiye ediyoruz. (1B)

3.3.3.1: Levamizol kesildiğinde çoğu çocuk nüksedeceğinden, levamizol tedavisinin 2.5 mg/kg dozunda gün aşırı (2B) en az 12 ay süre ile (2C) verilmesini öneriyoruz.

3.3.4: Kalsinörin inhibitörlerinden siklosporin veya takrolimusun kortikosteroid-dışı ilaç olarak verilmesini tavsiye ediyoruz. (1C)

3.3.4.1: Siklosporinin (başlangıç dozu) 4-5 mg/kg/gün ikiye bölünmüş dozlarda verilmesini öneriyoruz. (2C)

3.3.4.2: Siklosporinin kozmetik yan etkileri kabul edilemez olduğunda takrolimusun (başlangıç dozu) 0.1 mg/kg/gün ikiye bölünmüş dozlarda başlanmasını öneriyoruz. (2D)

3.3.4.3: Tedavi süresince kalsinörin inhibitörü (KNİ) düzeylerini takip ediniz. (derecelendirilmemiş)

3.3.4.4: KNİ'leri kesildiğinde çoğu çocuk nüksedeceğinden, bu tedavinin en az 12 ay sürdürülmesini öneriyoruz. (2C)

3.3.5: Mikofenolat mofetilin (MMF)'in kortikosteroid-dışı ilaç olarak verilmesini öneriyoruz. (2C)

3.3.5.1: MMF kesildiğinde çoğu çocuk nüksedeceğinden, MMF tedavisinin (başlangıç dozu 1200 mg/m^2/gün) ikiye bölünmüş dozlarda en az 12 ay verilmesini öneriyoruz. (2C)

3.3.6: Rituksimab tedavisinin yalnızca, optimal prednizon ve kortikosteroid-dışı ilaç kombinasyonuna rağmen nükseden ve/veya tedaviye bağlı ciddi yan etkileri olan SB SHNS hastaları için düşünülmesini öneriyoruz. (2C)

3.3.7: SN veya SB SHNS hastalarında mizoribinin kortikosteroid-dışı ilaç olarak verilmemesini öneriyoruz. (2C)

3.3.8: SN veya SB SHNS hastalarında azatiyopirinin kortikosteroid-dışı ilaç olarak verilmemesini tavsiye ediyoruz. (1B)

3.4: Böbrek biyopsisi endikasyonu

3.4.1: SHNS'lu çocuklarda böbrek biyopsisi endikasyonları şunlardır: (derecelendirilmemiş)

- **Kortikosteroide başlangıçta yanıtı takiben geç dönemde yanıtta yetersizlik**
- **Altta yatan farklı bir patoloji için yüksek şüphe indeksi**
- **KNİ kullanan çocuklarda böbrek fonksiyonlarının azalması**

3.5: SHNS'lu çocuklarda immünizasyon

3.5.1: SHNS'li çocuklarda ciddi enfeksiyon riskini azaltmak için (derecelendirilmemiş):

- **Çocuklara pnömokok aşısı yapınız.**
- **Çocuklara ve ev halkına yılda bir kez influenza aşısı yapınız.**
- **Canlı aşılarla aşılamayı prednizon dozu günlük 1 mg/kg (<20 mg/gün) veya günaşırı dozu 2 mg/kg'ın (<40 mg gün aşırı) altına düşünceye kadar erteleyiniz.**
- **Kortikosteroidden kaçınmak için immünsupresif ilaç kullanan çocuklarda canlı aşılar kontrendikedir.**
- **İmmünsuprese çocuğa enfeksiyonun bulaşma riskini en aza indirmek için ev halkını canlı aşılarla immünize ediniz fakat çocuğun, bu aşılanmış bireylerin gastrointestinal, üriner veya solunumsal sekresyonlarına, aşılanmadan sonraki 3-6 hafta boyunca doğrudan temas etmesinden kaçınınız.**
- **Varisella enfeksiyonu ile yakın temas sonrasında, immünsupresif ilaç alan immünize olmamış çocuğa, eğer mümkünse varisella zoster immünglobulini veriniz.**

BÖLÜM 4:

ÇOCUKLARDA STEROİDE DİRENÇLİ NEFROTİK SENDROM (SDNS)

4.1: SDNS'lu çocukların değerlendirilmesi

4.1.1:Kortikosteroid direncini tanımlamak için kortikosteroidlerle en az 8 haftalık bir tedavi yapılmış olmasını öneriyoruz. (2D)

4.1.2: SDNS çocukları değerlendirmek için aşağıdakiler gereklidir (derecelendirilmemiş):

- **tanısal böbrek biyopsisi**
- **böbrek fonksiyonunun GFH veya tGFH ile değerlendirilmesi**
- **proteinüri miktarının belirlenmesi**

4.2: SDNS için tedavi tavsiyeleri

4.2.1: SDNS'lu çocuklarda başlangıç tedavisi olarak KNİ kullanımını tavsiye ediyoruz. (1B)

4.2.1.1: KNİ tedavisine en az 6 ay devam edilmesini, sonrasında proteinüride kısmi veya tam remisyon elde edilememiş ise kesilmesini öneriyoruz. (2C)

4.2.1.2: Altı aylık tedavi ile en azından kısmi remisyon elde edildiği durumlarda KNİ'lerine en az 12 ay devam edilmesini öneriyoruz. (2C)

4.2.1.3: Düşük doz kortikosteroid tedavisinin KNİ tedavisiyle kombine edilmesini öneriyoruz. (2D)

4.2.2: SDNS'lu çocuklar için ACE-İ veya ARB'lerle tedaviyi tavsiye ediyoruz. (1B)

4.2.3: KNİ tedavisiyle remisyon elde edilemeyen çocuklarda:

4.2.3.1: KNİ ve kortikosteroidlerle tam veya kısmi remisyon elde edilemeyen çocuklarda MMF (2D), yüksek doz kortikosteroid (2D) veya bu ilaçların kombinasyonunu (2D) öneriyoruz.

4.2.3.2: SDNS'lu çocuklara siklofosfamid verilmemesini öneriyoruz. (2B)

4.2.4: Tam remisyondan sonra nefrotik sendromu tekrarlamış hastalarda aşağıdaki seçeneklerden herhangi birisini kullanarak tedavinin yeniden başlatılmasını öneriyoruz: (2C)

- **oral kortikosteroidler (2D)**
- **önceki başarılı immünsupresif ilaca dönülmesi (2D)**

- **potansiyel kümülatif toksisiteyi en aza indirmek için alternatif bir immünsupresif ilaç (2D)**

BÖLÜM 5: ERİŞKİNLERDE MİNİMAL DEĞİŞİKLİK HASTALIĞI

5.1: Erişkin MDH'nın başlangıç epizodunun tedavisi

5.1.1: Nefrotik sendromun başlangıç tedavisi için kortikosteroidlerin verilmesini tavsiye ediyoruz. ***(1C)***

5.1.2: Prednizon veya prednizolon* 1 mg/kg (maksimum 80 mg) günlük tek doz olarak veya 2 mg/kg (maksimum 120 mg) günaşırı verilmesini öneriyoruz. ***(2C)***

5.1.3: Yüksek doz kortikosteroid ile başlangıç tedavisinin eğer tolere edilirse ve tam (komplet) remisyon sağlanırsa minumum 4 hafta sürdürülmesini, tam remisyon sağlanamazsa maksimum 16 hafta verilmesini öneriyoruz. ***(2C)***

5.1.4: Remisyona giren hastalarda, remisyondan sonraki 6 ay boyunca kortikosteroidlerin yavaş yavaş azaltılmasını öneriyoruz. ***(2D)***

5.1.5: Hastalar için yüksek doz kortikosteroidler rölatif kontrendikasyon oluşturuyorsa veya intoleransa yol açıyorsa (ör. kontrolsüz diyabet, psikiyatrik durumlar, şiddetli osteoporoz), sık tekrarlayan MDH bölümünde tartışıldığı gibi oral siklofosfamid veya KNİ'lerini öneriyoruz. ***(2D)***

5.1.6: Sık olmayan nükslerde kortikosteroidlerin 5.1.2, 5.1.3 ve 5.1.4 no'lu önerilerdeki gibi aynı dozda ve aynı süre boyunca kullanılmasını öneriyoruz. ***(2D)***

***Prednizon ve prednizolon aynı dozlarda kullanıldığında eşdeğerdir. Her ikisi de çalışmanın köken aldığı ülkeye göre RKÇ'larda kullanılmıştır. Bu bölümde prednizona ait olan ileride geçen referanslar prednizon veya prednizolonu tanımlar. Oral kortikosteroidlere ilişkin referanslar ise yine prednizon veya prednizolonu tanımlar.**

5.2: SN/SB MDH

5.2.1: Oral siklofosfamidi 2-2.5 mg/kg/gün 8 hafta süreyle öneriyoruz. (2C)

5.2.2: 1-2 yıl süreyle siklofosfamide rağmen nüksetmiş SN/SB MDH hastaları veya doğurganlığını korumak isteyen hastalar için KNİ tedavisini (siklosporin 3-5 mg/kg/gün veya takrolimus 0.05-0.1 mg/kg/gün bölünmüş dozlarda) öneriyoruz. (2C)

5.2.3: Kortikosterid, siklofosfamid ve KNİ'lerine intoleransı olan hastalara MMF 500-1000 mg günde iki kez 1-2 yıl süreyle öneriyoruz. (2D)

5.3: Kortikosteroid dirençli MDH

5.3.1: Kortikosteroide dirençli hastaları nefrotik sendromun diğer sebepleri için yeniden değerlendiriniz. (derecelendirilmemiş)

5.4: Destekleyici tedavi

5.4.1: ABH olan MDH'nda ilk epizod gibi kortikosteroid tedavisini ve endikeyse renal replasman tedavilerini öneriyoruz. ***(2D)***

5.4.2: MDH'nın ilk epizodunda statinler ile hiperlipidemi tedavisini ve normotansiflerde ACE-I/ARB ile proteinüri tedavisini önermiyoruz. ***(2D)***

BÖLÜM 6: ERİŞKİNLERDE İDİYOPATİK FOKAL SEGMENTAL GLOMERÜLOSKLEROZ

6.1: FSGS'nin başlangıç değerlendirmesi

6.1.1: FSGS'nin sekonder formlarını dışlamak için kapsamlı değerlendirme şarttır. (derecelendirilmemiş)

6.1.2: Genetik testler rutin olarak uygulanmamalıdır. (derecelendirilmemiş)

6.2: FSGS'nin başlangıç tedavisi

6.2.1: Sadece nefrotik sendrom kliniği olan idiyopatik FSGS'de kortikosteroid ve immünsupresif tedavinin düşünülmesini tavsiye ediyoruz. (1C)

6.2.2: Günlük tek doz 1 mg/kg (en fazla 80 mg) prednizon* veya gün aşırı 2 mg/kg (en fazla 120 mg) öneriyoruz. (2C)

6.2.3: Başlangıçta en az 4 hafta yüksek doz kortikosteroid; devamında tolere edilirse ya 16. haftaya ya da tam remisyon sağlanana kadar (hangisi daha erken olursa) yüksek doz kortikosteroid öneriyoruz. (2D)

6.2.4: Kortikosteroidlerin, tam remisyon sağlandıktan sonraki 6 aylık dönemde yavaşça dozunun azaltılıp kesilmesini öneriyoruz. (2D)

6.2.5: Yüksek doz kortikosteroidlere intolerans (örneğin: kontrolsüz diyabet, psikiyatrik durumlar, ciddi osteoporoz) veya göreceli kontrendikasyon varlığında ilk basamak tedavide KNİ'nin düşünülmesini öneriyoruz. (2D)

***Prednizon ve prednizolon aynı dozlarda kullanıldığında eşdeğerdir. Her ikisi de çalışmanın köken aldığı ülkeye göre RKÇ'larda kullanılmıştır. Bu bölümde prednizona ait olan ileride geçen referanslar prednizon veya prednizolonu tanımlar. Oral kortikosteroidlere ilişkin referanslar ise yine prednizon veya prednizolonu tanımlar.**

6.3: Nüks tedavisi

6.3.1: Bir nefrotik sendrom nüksünün, erişkinde nükseden MDH için yapılan önerilere uygun olarak tedavi edilmesini öneriyoruz (bkz. bölüm 5.1 ve 5.2). (2D)

6.4: Kortikosteroide dirençli FSGS tedavisi

6.4.1: Kortikosteroide dirençli FSGS'de en az 4-6 ay süreyle, bölünmüş dozlarda 3-5 mg/kg/gün siklosporin verilmesini öneriyoruz. (2B)

6.4.2: Eğer kısmi veya tam remisyon varsa, siklosporin tedavisine en az 12 ay devam edilmesini ve takibinde yavaş bir azaltma öneriyoruz. (2D)

6.4.3: Siklosporini tolere edemeyen kortikosteroide dirençli FSGS'nin yüksek doz deksametazon ve MMF kombinasyonu ile tedavi edilmesini öneriyoruz. (2C)

BÖLÜM 7: İDİYOPATİK MEMBRANÖZ NEFROPATİ (İMN)

7.1: İMN değerlendirilmesi

7.1.1: Biyopsi ile kanıtlanmış İMN olan bütün olgularda sekonder nedenleri dışlamak için uygun tetkikleri yapınız. (derecelendirilmemiş)

7.2: İmmünsupresif ilaçlarla tedavi gerektiren erişkin İMN hastalarının seçimi (çocuk İMN hastaları ile ilgili tavsiyeler için 7.8'e bakınız)

7.2.1: Sadece nefrotik sendromu olan ve aşağıdaki durumlardan en az biri olan hastalara başlangıç tedavisinin yapılmasını tavsiye ediyoruz:

- **Antihipertansif ve antiproteinürik tedavi ile (bkz. bölüm 1) en az 6 aylık gözlem sürecinde; proteinürinin sürekli 4 g/gün'ün üzerinde olması, VE**

başlangıç değerinin %50'sinden fazla düzeyde kalması, VE takipte progresif azalma olmaması; (1B)

- **Nefrotik sendromla ilişkili ciddi, yaşamı tehdit eden veya kısıtlayan semptomların olması ; (1C)**
- **tGFH'nın 25-30ml/dk/1.73m^2'den az olmaması koşuluyla tanıdan sonraki 6-12 aylık süreçte sKre değerlerinde %30 veya daha fazla artış olması VE bu artışın başka komplikasyonlarla açıklanmaması. (2C)**

7.2.2: sKre sürekli >3.5 mg/dl (>309 µmol/l) (veya tGFH <30 ml/dk/1.73m^2) olan VE ultrasonda böbrek boyutları küçülmüş (ör. <8 cm) olan VEYA birlikte ciddi veya yaşamı tehdit eden enfeksiyonların olması durumunda immünsupresif tedaviyi önermiyoruz. (derecelendirilmemiş)

7.3: İMN başlangıç tedavisi

7.3.1: Başlangıç tedavisi olarak 6 ay süreyle, dönüşümlü olarak 1 ay iv ve oral kortikosteroid, ertesi ay oral alkilleyici ilaç tedavisini tavsiye ediyoruz. (bkz. Tablo 15). (1B)

7.3.2: Başlangıç tedavisinde siklofosfamid kullanımının klorambusile tercih edilmesini öneriyoruz. (2B)

7.3.3: Böbrek fonksiyonlarında bozulma, yaşam kalitesini bozan, ciddi veya potansiyel olarak hayatı tehdit eden nefrotik sendrom ile ilişkili bir komplikasyon olmadıkça ilk tedavi rejimi bitiminden sonra tedavi başarısızlığına karar vermek için en az 6 ay süreyle konservatif tedavi (bkz. 7.2.1) verilmesini tavsiye ediyoruz. (1C)

7.3.4: Böbrek biyopsisi tekrarını, eşlik eden masif proteinüri (>15 g/gün) yokken hızla kötüleşen böbrek fonksiyonu varlığında (sKre değerinin 1-2 ay içinde 2 katına çıkması) yapınız. (derecelendirilmemiş)

7.3.5: Siklofosfamid veya klorambusil dozunu hastanın yaşına ve tGFH'na göre ayarlayınız. (derecelendirilmemiş)

7.3.6: Oral alkilleyici ilaçların sürekli günlük (dönüşümlü olmayan) kullanımını da öneriyoruz. Ancak etkinliği benzer olsa da özellikle 6 aydan uzun süreli

kullanımında toksisite riskinin daha fazla olabileceğini düşünüyoruz. (2C)

7.4: İMN başlangıç tedavisinde alternatif rejimler: KNİ tedavisi

7.4.1: Tedaviye başlama kriterlerine uygun (bkz. 7.2.1) grupta; dönüşümlü kortikosteroid/alkilleyici ilaç rejimini almayı tercih etmeyen veya bu tedavi rejimine kontrendikasyonu olan hastalarda en azından 6 aylık periyotta siklosporin veya takrolimus kullanımını (tedavi süresince dozaj ile ilgili spesifik tavsiyeler için bkz. tablo 18) tavsiye ediyoruz. (1C)

7.4.2: Altı aylık tedavi sonunda tam veya kısmi remisyon sağlanamamış hastalarda KNİ'lerinin kesilmesini öneriyoruz. (2C)

7.4.3: KNİ dozunun 4-8 haftalık aralıklarla başlangıç dozunun %50'sine kadar azaltılmasını ve hem remisyonun idamesi hem de KNİ ilişkili nefrotoksisiteden kaçınılması sağlanarak en azından 12 ay devam edilmesini öneriyoruz. (2C)

7.4.4: KNİ kan düzeyinin tedavinin başlangıç döneminde düzenli aralıklarla takip edilmesini ve sKre değerinde >%20 açıklanamayan artış olduğunda kontrolünü öneriyoruz. (derecelendirilmemiş) (KNİ-tabanlı rejimin doz önerileri için bkz. tablo 18)

7.5: İMN başlangıç tedavisinde tavsiye edilmeyen veya önerilmeyen rejimler

7.5.1: İMN başlangıç tedavisinde kortikosteroid monoterapisinin kullanılmamasını tavsiye ediyoruz. (1B)

7.5.2: İMN başlangıç tedavisinde MMF monoterapisinin kullanılmamasını öneriyoruz. (2C)

7.6: Tavsiye edilen başlangıç rejimlerine dirençli İMN tedavisi

7.6.1: Alkilleyici ilaç/kortikosteroid tabanlı başlangıç tedavisine dirençli İMN hastalarında bir KNİ ile tedaviyi öneriyoruz. (2C)

7.6.2: Başlangıç tedavisi olarak KNİ kullanılıp tedaviye dirençli İMN hastalarında alkilleyici ilaç/kortikosteroid tabanlı tedaviyi öneriyoruz. (2C)

7.7: Erişkin İMN hastalarında nefrotik sendrom nükslerinin tedavisi,

7.7.1: İMN'de nefrotik sendrom nükslerinde, remisyonla sonuçlanmış başlangıç tedavisinin aynısının verilmesini öneriyoruz. (2D)

7.7.2: Eğer başlangıç tedavisi olarak 6 aylık dönüşümlü kortikosteroid/alkilleyici ilaç rejimi verilmiş ise (bkz. 7.3.1), nüks durumunda aynı rejimin sadece bir kez tekrarını öneriyoruz. (2B)

7.8: Çocuklarda İMN tedavisi

7.8.1: Çocuklarda İMN tedavisinde, erişkinlerdeki İMN tedavi tavsiyelerinin izlenmesini öneriyoruz. (2C) (bkz. 7.2.1 ve 7.3.1.)

7.8.2: Çocuklarda birden fazla dönüşümlü kortikosteroid/alkilleyici ilaç tedavisini önermiyoruz. (2D)

7.9: İMN'de profilaktik antikoagülanlar

7.9.1: İMN ve nefrotik sendromlu hastalarda serum albumin düzeyinin belirgin düşük olduğu (<2.5 g/dl) ve tromboz için ek risk faktörlerin olduğu hastalarda oral warfarin ile profilaktik antikoagülan tedavinin düşünülmesini öneriyoruz. (2C)

BÖLÜM 8:

İDİYOPATİK MEMBRANOPROLİFERATİF GLOMERÜLONEFRİT

8.1: MPGN değerlendirilmesi

8.1.1: Histolojik olarak (ışık mikroskobu) MPGN tanısı alan hastalarda spesifik tedavi gerektiren altta yatan hastalıklar (bkz. tablo 20) göz önünde bulundurulmalıdır. (derecelendirilmemiş)

8.2. İdiyopatik MPGN'nin tedavisi

8.2.1. Erişkin veya çocuklarda nefrotik sendrom ve ilerleyici böbrek fonksiyon kaybına neden olan idiyopatik MPGN'de ilk tedavi olarak altı aydan kısa bir süre için oral siklofosfamid veya MMF'e ilaveten günaşırı ya da günlük düşük doz kortikosteroid öneriyoruz. (2D)

BÖLÜM 9: ENFEKSİYON İLİŞKİLİ GLOMERÜLONEFRİT

9.1 Aşağıda belirtilen enfeksiyon ilişkili GN için, enfeksiyöz hastalığın uygun tedavisi ve böbrek tutulumları için standart yaklaşımların uygulanmasını önermekteyiz : (2D)

- **Post-streptokokkal GN**
- **Enfektif endokardit ilişkili GN**
- **Şant nefriti**

9.2: Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu ilişkili GN

(Lütfen bkz. 'KDIGO Kronik Böbrek Hastalığında Hepatit C'yi Önleme, Tanı Koyma, İnceleme ve Tedavi Klinik Kılavuzu'.[342])

9.2.1: HCV ile enfekte KBH evre 1 veya 2 ve GN hastalarda, pegile interferon ve ribavirin kombinasyon tedavisinin herkeste olduğu gibi kullanımını öneriyoruz. (2C) [KDIGO HCV önerileri 2.2.1 temel alınarak]

9.2.1.1: Ribavirin dozu hastanın toleransı ve böbrek fonksiyonlarına göre titre edilmelidir. (derecelendirilmemiş)

9.2.2: HCV ile enfekte KBH evre 3, 4 veya 5 ve GN olup henüz diyalize girmeyen hastalarda pegile interferon monoterapisinin böbrek fonksiyonlarına göre doz ayarlaması ile kullanılmasını öneriyoruz. (2D) [KDIGO HCV önerileri 2.2.2 temel alınarak]

9.2.3: HCV ve mikst kriyoglobulinemisi (IgG/IgM) olup nefrotik düzeyde proteinürisi veya ilerleyici böbrek hastalığı olanlar veya kriyoglobulinemi alevlenmesi geçiren hastalarda plazmaferez, rituximab veya siklofosfamid tedavisinin; i.v. metilprednizolon ve eş zamanlı anti-viral tedavi ile beraber verilmesini öneriyoruz. (2D)

9.3: Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu ilişkili GN

9.3.1: HBV enfeksiyonu ve GN olan hastalar herkes için geçerli olan HBV enfeksiyonu klinik uygulama kılavuzlarında önerildiği gibi interferon-α veya nükleozid analogları ile tedavi edilmelidir (Bkz. Tablo 23). (1C)

9.3.2 Bu antiviral ilaçların doz ayarı böbrek fonksiyonlarına göre yapılmalıdır. (1C)

9.4: HIV enfeksiyonu ilişkili glomerüler bozukluklar

9.4.1: Biyopsi ile kanıtlanmış HIV ilişkili nefropati hastalarında CD4 sayısına bakmaksızın antiretroviral tedavinin tüm hastalarda başlanmasını tavsiye ediyoruz. (1B)

9.5: Şistozoma, filarya ve malarya nefropatileri

9.5.1: Eş zamanlı GN ve malarya, şistozoma veya filarya enfeksiyonları olan hastalarda, uygun bir antiparazitik ilacın yeterli doz ve süre kullanılmasını enfektif organizmanın eradike edilmesi için öneriyoruz. (derecelendirilmemiş)

9.5.2 Şistozoma ilişkili GN'de, GN'in enfeksiyonun doğrudan etkisiyle ve enfektif organizmaya gösterilen immün yanıtın sonucu olarak ortaya çıktığı düşünüldüğünden, kortikosteroidlerin veya immünsupresif ilaçların kullanılmamasını öneriyoruz. (2D)

9.5.3 Hepatosplenik şistozomiazis saptanıp, idrar anormallikleri ve/veya azalmış GFH olan tüm hastalardan Salmonella için kan kültürü alınmasını öneriyoruz. (2C)

9.5.3.1 Kan kültüründe Salmonella saptanan tüm hastaların Salmonella tedavisi almasını öneriyoruz. (2C)

10. BÖLÜM: İMMÜNGLOBULİN A NEFROPATİSİ

10.1: İlerleyici böbrek hastalığı riskinin değerlendirilmesini de içeren başlangıç değerlendirmesi

10.1.1: Biyopsi ile kanıtlanmış tüm IgAN hastalarının IgAN'nin sekonder nedenleri için değerlendirilmesi. (derecelendirilmemiş)

10.1.2: Tanı anında ve takip süresince proteinüri, kan basıncı ve tGFH ile tüm vakalarda progresyon riskinin değerlendirilmesi. (derecelendirilmemiş)

10.1.3: Patolojik özellikler prognozu değerlendirmede kullanılabilir. (derecelendirilmemiş)

10.2: Antiproteinürik ve antihipertansif tedavi

10.2.1: Proteinüri >1 g/gün olduğunda uzun süreli ACEi ya da ARB tedavisini kan basıncına bağlı olarak doz artışıyla birlikte tavsiye ediyoruz. (1B)

10.2.2: Proteinüri 0.5 ile 1 g/gün arasında ise ACEi ya da ARB tedavisini öneriyoruz (çocuklarda 0.5 ile 1 g/gün/1.73 m^2 arasında). (2D)

10.2.3: Proteinüri düzeyinin <1 g/gün'e inmesini sağlayabilmek için ACEi ya da ARB'nin dozunun tolere edilebildiği kadar artırılmasını öneriyoruz. (2C)

10.2.4: IgAN'nde kan basıncı tedavi hedefi olarak proteinürisi <1 g/gün olan hastalarda <130/80 mmHg; başlangıç protenürisi >1 g/gün olan hastalarda ise <125/75 mmHg kullanılmalıdır. (Bkz. Bölüm 2) (derecelendirilmemiş)

10.3: Kortikosteroidler

10.3.1: GFH >50 ml/dk/1.73m^2 olan ve 3-6 aylık etkin destek tedavisine rağmen (ACEi veya ARB'ler ile kan basıncı kontrolünün sağlanması) kalıcı proteinürisi (≥1 g/gün) olan hastalara 6 aylık kortikosteroid tedavi uygulanmasını öneriyoruz. (*2C*)

10.4: İmmünsupresif ilaçlar (siklofosfamid, azatiyopirin, MMF, siklosporin)

10.4.1: IgAN hastalarında siklofosfamid veya azatiyopirinin kortikosteroidlerle kombine edilmemesini öneriyoruz (hızla kötüleşen böbrek fonksiyonu ve kresentik IgAN olmadığı sürece; bkz. öneri 10.6.3). (2D)

10.4.2: Böbrek fonksiyonlarının hızla bozulduğu kresentik IgAN olmadığı sürece, GFH<30 ml/dk/1.73m^2 olan hastalarda immünsupresif tedavinin kullanılmamasını öneriyoruz (Bkz. Bölüm 10.6). (2C)

10.4.3: IgAN hastalarında MMF kullanılmamasını öneriyoruz. (2C)

10.5: Diğer tedaviler

10.5.1: Balık yağı tedavisi

10.5.1.1: 3-6 aylık optimal destekleyici tedaviye (ACEİ ya da ARB ile kan basıncı kontrolünün sağlanması) rağmen kalıcı proteinürisi (≥1 g/gün) olan IgAN tedavisinde balık yağı kullanımını öneriyoruz. (2D)

10.5.2: Antitagregan ilaçlar

10.5.2.1: IgAN tedavisinde antiagregan ilaçların kullanılmamasını öneriyoruz. (*2C*)

10.5.3: Tonsilektomi

10.5.3.1: IgAN tedavisinde tonsilektominin yapılmamasını öneriyoruz. (2C)

10.6: IgAN'nin atipik formları

10.6.1: Mezangiyal IgA birikimi ile seyreden MDH

10.6.1.1: Böbrek biyopsisinde mezangiyal IgA birikimleri ile MDH'nın patolojik bulgularını gösteren nefrotik hastalarda MDH için olan tedaviyi (bkz. Bölüm 5) öneriyoruz. (2B)

10.6.2: Makroskopik hematüri ile ilişkili ABH

10.6.2.1: Makroskopik hematüri ilişkili ABH olan IgAN hastalarında böbrek fonksiyonu bozulmaya başladıktan beş gün sonra hala düzelme yoksa böbrek biyopsisini tekrarlayınız. (derecelendirilmemiş)

10.6.2.2: Makroskopik hematüri atağının olduğu sırada yapılan böbrek biyopsisinde sadece ATN ve intratubuler eritrosit silendirleri görülen ABH'lı IgAN hastaları için genel destekleyici tedaviyi öneriyoruz. (2C)

10.6.3: Kresentik IgAN

10.6.3.1: Renal biyopside glomerüllerin %50'den fazlasında kresent görülen ve hızlı ilerleyen renal hasarla giden IgAN'ni kresentik IgAN olarak tanımlayınız. (derecelendirilmemiş)

10.6.3.2: ANCA vaskülitlerin tedavisine benzer şekilde, hızlı ilerleyen kresentik IgAN hastalarında da kortikosteroid ve siklofosfamid

kullanılmasını öneriyoruz. (2D)

BÖLÜM 11: HENOCH-SCHÖNLEİN PURPURASI

11.1: Çocuklarda HSP nefriti tedavisi

11.1.1: HSP nefriti ve kalıcı proteinürisi (>0,5-1 g/gün/1,73 m²) olan çocuklarda tedavide ACEİ veya ARB kulanılmasını öneriyoruz. (2D)

11.1.2: Kalıcı proteinürisi (>1 g/gün/1,73 m²) olan çocuklarda ACEİ veya ARB denendikten sonra, eğer GFH>50 ml/dk/1,73 m² ise, IgAN tedavisinde olduğu gibi 6 ay süreyle kortikosteroid tedavisi öneriyoruz. (bkz. Bölüm 10). (2D)

11.2: Çocuklarda kresentik HSP nefriti tedavisi

11.2.1: HSP nefriti bulunan çocuklarda nefrotik sendrom ve/veya böbrek fonksiyonlarında bozulma varsa, kresentik IgAN gibi tedavi edilmesini öneriyoruz (bkz. öneri 10.6.3). (2D)

11.3: Çocuklarda HSP nefritinin önlenmesi

11.3.1: HSP nefritinin önlenmesi amacı ile kortikosteroid kullanımını tavsiye etmiyoruz. (1B)

11.4: Erişkinde HSP nefriti

11.4.1: Erişkinde HSP nefriti tedavisinin çocuklarda olduğu gibi yapılmasını öneriyoruz. (2D)

BÖLÜM 12: LUPUS NEFRİTİ

12.1: Sınıf I LN (minimal-mezangiyal LN)

12.1.1: Sınıf I LN hastalarının, lupusun ekstrarenal klinik bulgularının gerektirdiği gibi tedavi edilmesini öneririz. (2D)

12.2: Sınıf II LN (mezangiyal-proliferatif LN)

12.2.1: Sınıf II LN ve proteinürisi <1 gr/gün olan hastaları, lupusun ekstrarenal klinik bulgularının gerektirdiği gibi tedavi ediniz. (2D)

12.2.2: Protenürisi >3 gr/gün olan sınıf II LN'i MDH'nda (bkz. Bölüm 5) tanımlandığı gibi kortikosteroidler veya KNİ ile tedavi etmenizi öneriyoruz. (2D)

12.3: Sınıf III LN (fokal LN) ve sınıf IV LN (diffüz LN); başlangıç tedavisi

12.3.1: Başlangıç tedavisinde kortikosteroidi (1A), siklofosfamid (1B) ya da MMF (1B) ile kombine olarak tavsiye ediyoruz.

12.3.2: Eğer hasta tedavinin ilk 3 ayında kötüleşiyorsa (serum kreatinin artışı, proteinürinin artışı) başlangıç tedavisi için tavsiye edilen diğer tedaviye geçiş ya da yeniden böbrek biyopsisi yaparak ona göre bir tedavi verilmesini öneriyoruz (2D).

12.4: Sınıf III LN (fokal LN) ve Sınıf IV LN (diffüz LN) idame tedavisi

12.4.1: Başlangıç tedavisi tamamlandıktan sonra, sınıf III ve IV LN'de idame tedavinin azatiyopirin (1.5-2.5 mg/kg/gün) veya MMF (1-2 g/gün, bölünmüş dozda) ve düşük doz oral kortikosteroid (≤10 mg/gün prednizona eşdeğer) olmasını tavsiye ediyoruz. (1B)

12.4.2: MMF ve azatiyopirini tolere edemeyen hastalarda KNİ ve düşük doz kortikosteroidin birlikte kullanılmasını öneriyoruz. (2C)

12.4.3: Tam remisyon sağlandıktan sonra en az bir yıl idame tedavi ile devam edilmesini ve sonrasında azaltılarak tedavinin kesilmesinin düşünülmesini öneriyoruz. (2D)

12.4.4: 12 aylık idame tedaviden sonra tam remisyon sağlanamamış ise tedavide değişiklikten önce böbrek biyopsisinin tekrarlanması düşününüz. (derecelendirilmemiş)

12.4.5: İdame tedavi azaltılırken böbrek fonksiyonları bozuluyor ve/veya proteinüri kötüleşiyor ise, immünsupresyonun hastalığın kontrol altında olduğu bir önceki seviyeye artırılmasını öneriyoruz. (2D)

12.5: Sınıf V LN (Membranöz LN)

12.5.1: Sınıf V LN olup böbrek fonksiyonları normal, nefrotik düzeyde proteinürisi olmayan hastaların antiproteinürik ve antihipertansif ilaçlarla tedavi edilmesini,

kortikosteroid ve immünsupresif ilaçların sistemik lupusun ekstrarenal bulgularının gerektirdiği durumlarda kullanımını öneriyoruz. (2D)

12.5.2: Sadece saf Sınıf V LN ve sürekli nefrotik proteinürili hastaların kortikosteroidlere ek olarak; siklofosfamid (2C) veya KNİ (2C) veya MMF (2D) veya azatiyopirin (2D) gibi immünsupresif ilaçlar verilerek tedavi edilmesini öneriyoruz.

12.6: LN'de genel tedavi önerileri

12.6.1: Hidroksiklorokin ile ilgili bir kontrendikasyon olmadığı sürece LN'nin tüm sınıflarındaki bütün hastalara hidroksiklorokin (ideal vücut ağırlığına göre maksimum 6-6,5 mg/kg/gün dozunda) verilmesini öneriyoruz. (2C)

12.7: Sınıf VI LN (ilerlemiş sklerotik LN)

12.7.1: Sınıf VI LN olan hastalarda kortikosteroid ve immünsupresif tedavinin yalnızca sistemik lupusun ekstrarenal bulgularına yönelik yapılmasını öneriyoruz. (2D)

12.8: LN nüksü

12.8.1: Tam ya da kısmi remisyondan sonra ortaya çıkan LN nüksünde; ilk remisyonu sağlayan orjinal başlangıç ve idame tedavisinin verilmesini öneriyoruz. (2B)

12.8.1.1: Eğer orijinal tedaviye devam etmek hastayı, siklofosfamidin çok uzun süre kullanılmış olması nedeniyle riske atacaksa siklofosfamid içermeyen bir başlangıç tedavi rejimi kullanılmasını öneriyoruz (Rejim D, Tablo 28). (2B)

12.8.2: Nüks olduğunda, LN histolojik sınıfında değişiklik olduğu şüphesi varsa veya serum kreatinin seviyesi artışı ve/veya proteinüride kötüleşmenin hastalık aktivitesinden mi, kronikleşme yüzünden mi olduğu konusunda kararsız kalınıyorsa böbrek biyopsisinin tekrar edilebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. (derecelendirilmemiş)

12.9: Dirençli hastalık tedavisi

12.9.1: Başlangıç tedavi rejimlerinden birini tamamladıktan sonra serum kreatinin değerinde ve/veya proteinüride kötüleşme olması halinde aktif LN'ni, skarlaşmadan ayırdetmek açısından böbrek biyopsisinin tekrarını düşününüz (derecelendirilmemiş)

12.9.2: Serum kreatinin ve/veya proteinüride kötüleşme olan, böbrek biyopsisinde aktif LN'nin devam ettiği görülen hastalarda alternatif bir başlangıç tedavisine geçiniz. (bkz. Bölüm 12.3) (derecelendirilmemiş)

12.9.3: Tavsiye edilmiş birden fazla başlangıç tedavi rejimi denenip yanıt alınamamış hastalarda (bkz. Bölüm 12.3); rituximab, İVİG veya KNİ düşünülebilir. (2D)

12.10: Sistemik Lupus ve trombotik mikroanjiyopati

12.10.1: Sistemik lupus hastalarında, 'LN ile birlikte olsun olmasın', böbrekleri de tutan antifosfolipid antikor sendromu (AFS) varlığında antikoagülan tedavi uygulanmasını öneriyoruz. (hedef INR: 2-3) (2D)

12.10.2: Sistemik lupus ve trombotik trombositopenik purpura (TTP) olan hastalara sadece TTP olanlardaki gibi plazma değişimi yapılmasını öneriyoruz. (2D)

12.11: Sistemik lupus ve gebelik

12.11.1: LN olan kadında tam remisyon sağlanana kadar gebeliğin ertelenmesinin tavsiye edilmesini öneriyoruz (2D)

12.11.2: Gebelik sırasında siklofosfamid, MMF, ACE-İ ve ARB'lerin kullanılmamasını tavsiye ediyoruz. (1A)

12.11.3: Gebelik sırasında hidroksiklorokinin devam edilmesini öneriyoruz. (2B)

12.11.4: MMF ile tedavi edildiği sırada hamile kalan LN'li kadında azatiyopirine geçilmesini tavsiye ediyoruz. (1B)

12.11.5: LN'li hastada gebelik sırasında nüks olursa kortikosteroid ve nüksün şiddetine göre azatiyopirin ile tedavi edilmesini tavsiye ediyoruz. (1B)

12.11.6: Gebe kadın kortikosteroid veya azatiyopirin kullanıyorsa bu ilaçlarda gebelik sırasında ve doğumdan en az 3 ay sonrasına kadar doz azaltımı yapılmamasını öneriyoruz. (2D)

12.11.7: Gebelik sırasında fetal kayıp riskini azaltmak için düşük doz aspirin kullanımını öneriyoruz. (2C)

12.12: Çocuklarda Lupus Nefriti

12.12.1: LN'li çocukların da aynı erişkin LN gibi tedavi edilmesini, dozların hastanın vücut boyutu ve GFH'na göre ayarlanmasını öneriyoruz. (2D)

BÖLUM 13: PAUCİ-İMMÜN FOKAL VE SEGMENTAL NEKROTİZAN GLOMERÜLONEFRİT

13.1: Pauci-immün fokal ve segmental nekrotizan glomerülonefritin başlangıç tedavisi

13.1.1: Başlangıç tedavisi olarak siklofosfamid ve kortikosteroidler kullanılmasını tavsiye ediyoruz. (1A)

13.1.2: Siklofosfamidin kontrendike olduğu veya ağır hastalığı bulunmayan hastalarda alternatif bir tedavi olarak ritixumab ve kortikosteroidlerin kullanılmasını tavsiye ediyoruz. (1B)

13.2: Özel hasta grupları

13.2.1: Diyaliz tedavisi gerektiren veya hızlı sKre artışı olan hastalarda plazmaferezin başlangıç tedavisine eklenmesini tavsiye ediyoruz. (1C)

13.2.2: Yaygın pulmoner hemorajisi olan hastalara ek olarak plazmaferez tedavisini öneriyoruz. (2C)

13.2.3: Anti-GBM GN'i ve ANCA vasküliti birlikte saptanan hastalarda, anti-GBM GN'i için önerilen kriterler ve tedavi rejimine göre plazmaferez eklenmesini öneriyoruz (bkz. bölüm 14). (2D)

13.2.4: Diyalize bağımlılığı 3 aydır devam eden ve böbrek dışı sistemik bulguları olmayan hastalarda siklofosfamid tedavisinin kesilmesini öneriyoruz. (2C)

13.3: İdame tedavi

13.3.1: Remisyona girmiş hastalara idame tedavisi verilmesini tavsiye ediyoruz. (1B)

13.3.2: Remisyona girmiş hastalarda idame tedavisinin en az 18 ay sürdürülmesini öneriyoruz. (2D)

13.3.3: Diyaliz ihtiyacı devam eden ve böbrek dışı organ tutulumu olmayan hastalarda idame tedavisi önermiyoruz. (2C)

13.4: İdame tedavi için ilaç seçimi:

13.4.1: İdame tedavisi olarak oral azatiyopirinin 1-2 mg/kg/gün dozunda kullanılmasını tavsiye ediyoruz. (1B)

13.4.2: Azatiyopirin alerjisi veya intoleransı olan hastalarda MMF'in günde maksimum 2x1 g olacak şekilde idame tedavide kullanılmasını öneriyoruz. (2D)

13.4.3: Üst solunum yolu hastalığı olanlarda idame tedavisine ek olarak trimetoprim-sulfamethoksazol tedavisini öneriyoruz. (2B)

13.4.4: GFH >60 ml/dk/1.73m^2 olan, azatiyopirin ve MMF intoleransı olan hastalarda idame tedavi için metotreksat (başlangıçta 0.3 mg/kg/hafta, maksimum 25 mg/hafta) tavsiye ediyoruz. (1C)

13.4.5: Ek tedavi için etanercept kullanılmamasını tavsiye ediyoruz. (1A)

13.5: Nüks tedavisi:

13.5.1: ANCA vaskülitinin ciddi nükslerinin tedavisinin (hayatı veya organı tehdit eden) bu kılavuzda yer alan (bkz 13.1) başlangıç tedavisi gibi yapılmasını tavsiye ediyoruz. (1C)

13.5.2: ANCA vaskülitinin diğer nükslerinin tedavisinde, siklofosfamid dışındaki diğer ilaçlarla, immünsupresif tedavinin yeniden başlatılmasını veya dozlarının artırılmasını öneriyoruz. (2C) Kortikosteroidlerin tek başına yeniden başlanması

ya da dozunun arttırılması veya azatiyopirin/MMF ikilisinden birinin eklenmesi tedavinin yoğunlaştırılması için seçeneklerdir.

13.6: Dirençli hastalığın tedavisi

13.6.1: Siklofosfamid ve kortikosteroid ile yapılan indüksiyon tedavisine dirençli olan hastalarda rituximab (1C) eklenmesini tavsiye ediyor ve alternatif olarak İVİG (2C) veya plazmaferezi (2D) öneriyoruz.

13.7: İzlem

13.7.1: Tek başına ANCA titrelerine göre immünsupresif tedavi değişikliği yapılmasını önermiyoruz. (2D)

13.8: Transplantasyon

13.8.1: Böbrek dışı tutulumu olup tam remisyona giren hastalarda transplantasyonun 12 ay ertelenmesini tavsiye ediyoruz. (1C)

13.8.2: Tam remisyonda olup ANCA pozitifliği devam eden hastalarda transplantasyonun ertelenmesini tavsiye etmiyoruz. (1C)

BÖLÜM 14: ANTİGLOMERÜLER BAZAL MEMBRAN ANTİKOR GLOMERÜLONEFRİTİ

14.1: Anti-GBM GN Tedavisi

14.1.1: Başlangıçta diyalize bağımlı ve yeterli bir böbrek biyopsi örneğinde %100 kresenti (yarımayı) olan ve pulmoner hemorajisi olmayanlar dışındaki tüm anti-GMB GN'i olan hastalarda plazmaferez ilavesiyle siklofosfamid ve kortikosteroidleri başlangıç immünsupresif tedavisi (bkz. Tablo 31) olarak tavsiye ediyoruz. (1B)

14.1.2: Tanı bir kez doğrulanınca gecikme olmadan anti-GBM GN için tedaviye başlayınız. Tanıdan büyük ölçüde şüpheleniliyorsa, tanıyı doğrulayana kadar yüksek doz kortikosteroid ve plazmaferez başlanması uygun olabilir. (derecelendirilmemiş)

14.1.3: Anti-GMB GN için idame tedavisini tavsiye etmiyoruz. (1D)

14.1.4: Anti-GBM GN'den sonra böbrek transplantasyonunu anti-GBM antikorları en az 6 ay negatif olana kadar erteleyiniz. (derecelendirilmemiş)

BÖLÜM 1: GİRİŞ

Kidney International Supplements (2012) 2, 154–155; doi:10.1038/kisup.2012.14

AMAÇ

Bu klinik uygulama kılavuzu glomerülonefrit (GN) tanısı almış hastaların tedavisi için geliştirilmiştir. Çocuklarda ve erişkinlerde en sık görülen formları olan immün aracılı glomerüler hastalıklar üzerinde durulmuştur. Bu kılavuz böbrek sınırlı GN histolojik varyantları yanı sıra, sistemik bağışıklık sistemi hastalıkları ile ilişkili en yaygın GN varyantlarını da içerir. Bu rehber GN tanısı veya önlenmesini kapsamamaktadır.

Kılavuz aşağıdaki GN formlarını içerir:

- Çocuklarda steroide hassas nefrotik sendrom (SHNS) ve steroid dirençli nefrotik sendrom (SDNS);
- Çocuk ve erişkinlerde minimal değişiklik hastalığı (MDH) ve idiyopatik fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS);
- İdiopatik membranöz nefropati (İMN);
- İdiopatik membranoproliferatif GN (MPGN);
- Enfeksiyon ilişkili GN;
- İmmünglobulin A (IgA) nefropatisi ve Henoch Schönlein purpurası (HSP);
- Lupus nefriti (LN);
- Renal vaskülit;
- Antiglomerüler bazal membran (anti-GBM) GN.

YÖNTEM

Kılavuzun tüm konu ve hedeflerini çalışma grubu üyeleri tanımladılar. Ardından, KDT ile işbirliği içinde, her bir sistematik konuyu belirtilen tarama kriterleri, literatür tarama stratejileri ve veri çıkarma formları ile daha da geliştirdi ve sadeleştirdi.

KDT literatür taramalarını yaptı, özet ve makale taramalarını organize etti, raporun metodolojik ve analitik süreçlerini koordine etti, bu araştırmaları ve veri çıkarımı ile ilgili metodolojiyi standardize etti ve kanıtların özetlerini üretti. Önerilerin değerlendirilmesinin sınıflandırılması ve değerlendirme ve geliştirme (GRADE) yaklaşımı kullanılarak, KDT çalışma grubu üyeleri tarafından gözden geçirilmiş ve tamamlanmış ön kanıt profillerini

(kılavuz gelişimi için yöntemlerde açıklandığı şekilde) oluşturdular. KDT araştırmaları Ocak 2011 de güncellenmiş ve Kasım 2011 de Çalışma Grubu üyelerince bilinen ek çalışmalarla desteklenmiştir. Tüm grup üyelerinin, katılımcılarının ve KDT'nın dahil olduğu tekrarlayan bir süreç yoluyla, bireysel bölümleri sadeleştirilmiş, gözden geçirilmiş ve sonuçlandırılmıştır. Sınıflamaların değerlendirilmesi ve delillerin gücü birçok aşamada tüm bölümlerde detaylandırılmış, tam olarak kılavuz geliştirme yöntemleri ayrıntılı olarak açıklanmıştır. Çalışma grubu önerilerini, net tıbbi yarar; değerler, tercihler ve maliyetler ve son olarak destekleyen kanıtların gücüne dayalı olarak (1 veya 2) iki düzeyde yaptı. Öneriler de kanıtların genel kalitesine göre derecelendirildi (A-D). Rutin tıbbi bakım (ve ilgili konular) hakkındaki genel rehberlik sağlayan öneriler derecelendirilmemiştir.

Bu kılavuz için yapılan öneriler, kanıtlanmış özel tedavi seçeneklerini desteklemek için mevcut kanıtlara göre yönlendirilmiştir. Yayınlanan kanıtlar çok zayıf veya kanıt yoksa, bu tür eksikliklerin nedeni her bir bölümde gerekçeli olarak açıklanmas ile birlikte herhangi bir öneri yapılmamıştır. Kılavuzda yer alan mevcut klinik uygulamada yaygın olarak kullanılan tedaviler sadece düzey iki (ör. önerilen) olarak verilmiştir, kanıt olmayanlar dahil edilmemiştir.

Bu kılavuz için başlangıç noktası, glomerüler lezyonların morfolojik olarak böbrek biyopsisi veya nefrotik sendromlu çocuklar için klinik bulgular ile belirlenmesidir. Bu kılavuz glomerüler hastalıktan şüphe edilen hastaların nasıl değelendirileceği, kime ve ne zaman biyopsi yapılacağı konusunda herhangi bir öneri sağlamamaktadır. Bu hastaların yönetimi ile ilgili bazı sorunlar tanımlanmıştır, başlangıç olarak ise bilgili bir nefropatolog tarafından değerlendirilen yeterli bir biyopsi sonucu tanı konulması ile kılavuza başlamayı uygun gördük.

KULLANICILARA

Bu rehber öncelikle nefrologlar için yazılmıştır, fakat aynı zamanda diğer hekimler, hemşireler, eczacılar, GN'li hastalar için çalışan sağlık çalışanları için de yararlıdır. Sağlık yöneticileri ve düzenleyicileri için geliştirilmemiş ve klinik performans ölçümlerini geliştirmek için hazırlanmamıştır. Bu kılavuz doğrudan hastalar ve bakıcıları için de oluşturulmamıştır, ancak kılavuz önerilerinin uygun bir şekilde belirtilmesi bu grupların bilgilendirilmesi açısından yararlı bilgiler sağlayabilir.

FERAGATNAME

Bu dergide yanlış veya yanıltıcı bir veri olmaması için yayıncılar, yayın kurulu ve ISN tarafından her türlü özveri ortaya konulmuştur. Makalelerdeki veri, görüş ve ilanların buradaki ilanlara katkıda bulunanların, telif hakkı sahiplerinin ve ilanları hazırlayanların sorumluluğunda olduğu belirtilmektedir. Dolayısıyla; yayıncılar, ISN, yayın kurulu, kendi işverenleri, ofis ve acenteleri bu tür yanlış veya yanıltıcı veri, görüş veya beyanların sonucunda hiçbir sorumluluk kabul etmemektedirler. Çalışmalar sırasında ilaç dozları ve diğer miktarlar doğru sunulmuştur, okuyuculara bu dergi içinde açıklanan yeni metod ve ilaç kullanımlarını içeren teknik tavsiyelerde bulunulabilir. Ancak bu tavsiyeler ilaç üreticisinin kendi yayınladığı literatür ile birlikte takip edilmelidir.

BÖLÜM 2:

GLOMERÜLER HASTALIKLARIN TAKİBİNDE GENEL PRENSİPLER

Kidney International Supplements (2012) 2, 156–162; doi:10.1038/kisup.2012.15

Glomerüler hasarın değerlendirilmesinde, bu kılavuzun kapsadığı GN'lerin histolojik varyantlarının çoğu veya hepsi için geçerli bir dizi genel ilke vardır. Biz bu bölümde, kılavuzda tekrarı en aza indirmek için bu genel ilkeleri tartıştık. Bu genel ifadeler ile uyuşmayan spesifik veya istisnai uygulamalar varlığında, her bölümde bu varyasyonlar için bir paragraf açılarak mantıklı açıklama-gerekçe ve/veya tavsiyeler yapıldı.

Böbrek Biyopsisi

Böbrek biyopsisi tanı için zorunludur. Böbrek biyopsisi, bu kılavuzda mercek altına yatırılan GN'lerin morfolojik modelini tanımlar. Çocuklardaki SHNS bu konuda bir istisna oluşturmaktadır. SHNS işlevsel bir klinik tanı olup ilk basamak tedaviye başlamak için klinisyene yeterli yetkiyi verir. Böbrek biyopsisi, kliniği atipik olan olgular için saklanır.

Böbrek Biyopsisinin Uygunluğu:

Doku örneğinin yeterliliğinin değerlendirilmesi açısından iki öge vardır. Birincisi; spesifik bir histopatolojik paterni makul seviyede bir güvenle dışlamak veya tanımak için, biyopsinin boyutu; ikincisi akut veya kronik hasarın uygun değerlendirilmesi için ihtiyaç duyulan dokunun miktarı ile ilgilidir. Bazı olgularda, tek bir glomerülün incelenmesiyle (ör; MN) bir tanı mümkün olmakla birlikte genel olarak nefropatolog tarafından gözden geçirilen materyalin, böbreğin glomerüler, tubuler, interstisyel ve vasküler kompartımanlarını uygun olarak temsil etmesini sağlayan daha geniş bir örnek lazımdır. Sadece ışık mikroskopisi için değil, immünreaktanları (immünglobulin ve kompleman komponentleri) tespit etmek için kullanılan immünhistokimyasal boyama ve immün depozitlerin yerini ve yayılımını kesin olarak bildirmekle kalmayıp potansiyel olarak spesifik özelliklerini de tanımlayabilen elektron mikroskopisi için de yeterli doku gereklidir. Dünyanın birçok bölgesinde elektron mikroskopisinin rutin olarak mevcut olmadığının farkındayız, fakat bu teknikle ek olarak tanımlanan bilgi, histolojik tanıyı modifiye edebilir, hatta değiştirebilir ve tedavi kararlarını etkileyebilir. Bundan dolayı mümkün olduğu her zaman tavsiye edilmektedir.

Bazı hastalıklarda, (ör. FSGS ve antinötrofil sitoplazmik antikorlarla (ANCA) ilişkili nekrotizan GN) lezyonlar glomerüllerin sadece bazı kısımlarında görülürler. Bu olgularda, biyopsi alırken lezyonlar kaçırılmadı ise, biyopsinin ışık mikroskopisi ile farklı seviyelerde incelenmesi önemlidir. Eğer bir lezyon glomerüllerin sadece %5'ini etkiliyorsa; %95 güven ile saptanması veya dışlanması için biyopsi örneğinde 20'den fazla glomerüle ihtiyaç vardır.[1] Bununla birlikte çoğu biyopside daha az glomerül mevcuttur ve bunun, özellikle lezyonlar fokal ve/veya segmental olduğu zaman, tanısal doğruluğu sınırladığının farkına varmak önemlidir.

Böbrek biyopsisinin değerlendirilmesinin önemli bir ögesi 'aktivite' ve 'kronisite' ayırımıdır. Aktivite kavramı akut ve spesifik tedaviye güçlü yanıt veren lezyonları tarif ederken, 'kronisite' ise geri dönüşsüz ve tedavi edilemez lezyonları anlatır. Glomerülde skar dokusunun oluşmasıyla birlikte, nefronun geri kalan kısmında, interstisyel fibrozisle birlikte atrofi meydana gelir. Bu durum GN'lerde, kronik geri dönüşümsüz hasarın derecesinin en kolay olarak tubuler atrofinin miktarı ile değerlendirilmesine yol açmıştır. Bu değerlendirmenin doğruluğu daha geniş biyopsilerle artar. Bir fokal kortikal skardan alınmış biyopsinin yanlış yorumlanmasından kaçınmak için kronik hasar değerlendirmesi her zaman klinik verilerle birlikte yorumlanmalıdır. Esasen böbrek patolojisinden elde edebileceğimiz verilerin miktarı farklı GN tiplerinde değişir. Bu konu uygun bölümlerde spesifik olarak ele alınmıştır.

Böbrek biyopsisinin tekrarlanması:

Böbrek biyopsisinin tekrarlanması tedavi sırasında veya nüks durumunda bilgi verici olabilir. Biyopsi tekrarının ne zaman veya hangi sıklıkta yapılması gerektiğine dair yapılacak öneriler için sistemik kanıt yoktur. Ancak prosedürün bilinen invazif doğası ve düşük fakat kaçınılmaz riskleri nedeniyle biyopsi tekrarına dikkatlice karar verilmelidir. Genellikle bu kararı verirken sonucun tedavide bir değişiklik yapıp yapmayacağı göz önüne alınmaktadır. Daha spesifik olarak, bir biyopsi tekrarı şu durumlarda düşünülmelidir:

- Primer tanıda bir değişiklik veya eklenme olduğunu düşündüren böbrek fonksiyonlarında beklenmeyen ve hastalığın doğal seyriyle bağdaşmayan bir bozulma olması (ör. bilinen İMN'de kresentik GN gelişmesi veya hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçlara sekonder intersitisyel nefrit gelişmesi)
- Klinik veya laboratuvar parametrelerindeki değişikliğin aynı tanının farklı hasar paterninin geliştiğini düşündürmesi (ör. membranöz LN'nin diffüz proliferatif LN'e dönüşmesi)

- Hastalık aktivitesi ve kronisitesi hakkında klinik tablo yeterli katkı sağlamadığında, tedavi değişikliği (yoğunlaştırmak, korumak veya azalmak) kararındaki belirsizlik
- Geri dönüşün olmadığı noktayı tanımlaya yardım ve tedavinin boşuna olup olmadığını belirlemek (mevcut tedavilere yanıt beklenemeyen yaygın ve geri dönüşsüz böbrek hasarı)

Böbrek Fonksiyonunun Değerlendirilmesi

GN'lerin takibinde böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede anahtar ölçümler, proteinüri ve glomerüler filtrasyon hızıdır (GFH).

Proteinüri

Glomerüler hasarın değerlendirmesinde idrar albumin atılımının mı yoksa idrar protein atılımının mı ölçüt alınacağı halen tartışma konusudur. Bununla birlikte GN hastaları için 24 saatlik protein atılımı, proteinüri miktarı ölçümünde halen referans (altın standart) metot olmaya devam etmektedir. Bu metot ile proteinürideki sirkadiyen ritim, fiziksel aktivite ve postür gibi faktörlere bağlı değişimlerin ortalaması alınmış olur. Bu kılavuzun oluşturulmasında kullanılmış klinik çalışmaların neredeyse tamamında, tedavi yanıtlarının değerlendirilmesinde 24 saatlik proteinüri ölçümü kullanılmıştır. Bu metot fazla ya da eksik toplama nedeniyle hataya açık olmasına rağmen, eş zamanlı idrar kreatinin ölçümü toplamanın doğruluğu açısından testin standartize edilmesine yardım ederek güvenilirliği arttırır.

Rastgele (spot) idrar veya sabah ilk idrar örneğinde, protein-kreatinin oranı (PKO) veya albumin-kreatinin oranı 24 saatlik idrar toplanmasına pratik bir alternatiftir.[2] Klinik uygulamada artarak kullanılmaktadır, çünkü elde etmek kolaydır, su alımı veya idrar akım hızındaki değişikliklerden etkilenmez. Halen hesaba katılmamış cinsiyet ve ırk gibi kreatinin üretimini etkileyebilecek faktörlere bağlı farklılıklar olabilir. PKO ve 24 saatlik idrarda protein atılımı arasında bir korelasyon vardır. PKO'nın tedavi sırasında proteinüriyi izlemek için güvenilirliği halen kanıtlanmamasına rağmen, özellikle çocuklarda klinik uygulamada kullanımı vardır. Yakın zamandaki bazı çalışmalarda, idrar örnekleri, 'spot' idrar örneklerinin aktivite ve sirkadyen ritimden etkilenebilen sınırlamalarını işaret etmek aynı zamanda 24 saatlik idrar toplama ile ilişkili problemler de olmadan, günün belli saatlerinde (ör. 4 saat) toplanmıştır.[3] PKO'nın 24 saatlik idrar proteinüri ile korelasyonu, toplama süresi uzadıkça sürekli artmıştır. Tüm bunlara rağmen GN'lerin takibinde proteinüri için idrar toplama

yöntemlerinden (24 saat, daha kısa süre yada spot idrar) birini tercih edecek yeterli kanıt halen yoktur.

Literatürde nefrotik sendromun geleneksel tanımı, 24 saatlik proteinürinin 3.5 g/günden fazla olmasına (çocuklarda >40 mg/m^2/saat veya PKO>2000 mg/g [>200mg/mmol] veya >+300 mg/dl veya idrar stripinde 3+) hipoalbuminemi ve ödem eşlik etmesidir. Nefrotik düzeyde proteinüri hemen tüm kaynaklarda klinik olarak aşikar nefrotik sendrom yokluğunda proteinürinin 3.5 g/24 saatten fazla olması (çocuklarda iPKO >2000mg/g [>200mg/mmol]) şeklinde tanımlanmıştır. Asemptomatik proteinüri, klinik semptomların yokluğunda 24 saat idrar proteininin 0.3-1.5 g aralığında (veya eşdeğeri) olmasıdır. Farklı tedavi çalışmaları aynı paterndeki GN'lerde bile proteinürinin ağırlığına göre farklı çalışmaya dahil edilme kriterleri kullanmışlardır. Sadece bu konu bile çalışmaların klinik sonlanımlarını karşılaştırmayı zorlaştırmaktadır. Bununla birlikte, proteinürinin miktarını belirleme (ve belki de kalitatif olarak belirleme) GN'i olan bir hastanın değerlendirilmesinde önemli bir ölçümdür. Bu, kılavuzdaki neredeyse tüm primer ve sekonder glomerüler hastalıklarda geçerlidir. Daha sonraki bölümlerin kapsamındaki spesifik GN tiplerinin her birinde, proteinürideki belli düzey ve miktardaki değişikliklerin progresyon riskini ve tedaviye yanıtın tanımlanmasını belirlemesi açısından da proteinürinin önemi artmaktadır. GN spektrumunda proteinüri parametreleri geniş ölçüde değişir. İmmünglobulin G (IgG), β-2 mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein veya α-1 makroglobulinin fraksiyonel idrar atılımının ölçümü gibi proteinüri miktarının daha ayrıntılı analizine dayandırılan tedavi kararlarını tavsiye etmek için halen yeterli kanıt yoktur.

GFH tahmini

GN'lerin tedavisi için olan geçerli kanıtların çoğu, serum kreatinin (sKre) veya 24 saatlik idrar toplanmasını gerektiren kreatinin klirensi (KreKl) kullanarak böbrek eksresyon fonksiyonunu değerlendirmeyi temel almıştır. Çalışmaların çok azı, inülin ve radyoizotop klirens tekniklerini kullanarak yapılan GFH ölçümlerini altın standart olarak bildirmişlerdir. Geçmişteki çalışmalar sKre'ini yaş, ağırlık ve cinsiyete göre düzelten Cockcroft-Gault formülünü ve sKre'in resiprokal veya log dönüşümünü kullananan teknikleri kullanılmıştır. sKre'in bir alternatifi olan serum sistatin C, GN'li olgularda henüz onaylanmamıştır. Bu metotların hepsinin sınırlamaları vardır, fakat her bir vakada yapılan ardışık ölçümlerde bilgilendiricidirler.

GN hastalarında spesifik olarak onaylanmamasına rağmen, son zamanlarda dört değişkenli 'Modification of Diet in Renal Disease' (MDRD) formülü kullanılarak yapılan GFH tahmini artan kabul kazanmıştır. Yakın zamanda, özellikle >60 ml/dk'daki değerlerde, MDRD denkleminden daha kesin olan sonuçlar verebilen başka bir GFH tahmin denklemi olan CKD-EPI önerilmiştir. Etnik köken de tahmini glomerüler filtrasyonu (tGFH) etkileyebilir. GN takibinde, GFH'nı tahmin eden mevcut hiçbir metotun diğerine göre üstünlüğüne dair güçlü kanıt yoktur. Nefrotik sendromda tubuler kreatinin transportundaki değişiklikler nedeniyle kreatinin tabanlı formülleri kullanan tGFH dikkatle yorumlanmalıdır. Bu durumda KreKl ve tGFH gerçek GFH'nı %50 veya daha fazla üzerinde tahmin edebilir.[4] Ayrıca GFH değerlendirmeleri akut böbrek hasarı (ABH) epizodlarında da güvenilmezdir.

Çocuklarda, özellikle Schwartz formülü gibi tGFH için kabul görmüş alternatif formüller vardır.

Prognoz ölçütleri

Tam remisyon, son dönem böbrek yetmezliği, mortalite

Bir GN tedavisinin etkinliğinin tam değerlendirmesi, son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) engellenmiş olduğunun ve mortalitenin azaltıldığının gösterilmesini gerektirir. Çok az sayıda GN çalışması bu sonuçları kesin değerlendirebilecek çalışma süresine ya da yeterli olgu sayısına sahiptir. Aslında bu kılavuzdaki GN'lerin birçok varyantının yavaş doğası göz önüne alındığında bu sonuç pek de şaşırtıcı değildir. Kabul görmüş bir diğer prognoz ölçütü anormal proteinürinin (<300 mg/24saat) tam kaybolmasıyla tanımlanan komplet remisyondur. Ancak çoğu çalışma, klinik sonuçların prediktörleri olarak başka parametreler seçmiştir. Bu parametrelerden bazıları proteinürideki değişiklik (ör. parsiyel remisyon), böbrek fonksiyonlarındaki değişiklik, 'geri dönüşün olmadığı nokta', hayat kalitesi ve sağlık kalitesidir.

Proteinürideki değişiklikler

Çoğu çalışma proteinürideki nicel değişikliği esas alır. Bu nicel değişiklik komplet remisyon (proteinüri: <0.3 g/24saat veya iPKO<300 mg/g veya <30 mg/mmol) veya parsiyel (kısmi) remisyon (proteinüri: 0.3-3.5 g/24 saat veya bazal proteinürinin en azından %50'den fazla azalarak <3.5 g/24saat olması) olarak kategorize edilir. Ancak, tanımlar farklılıklar

göstermekte ve aynı spesifik GN paterninde bile tutarlılık göstermeyebilmektedir. Tanımlamalardaki bu farklılıklar her bir bölümde tartışılacaktır.

Böbrek fonksiyonunda değişiklikler

Böbrek fonksiyonundaki değişiklikler genellikle sKre veya KreKl'ndeki değişikliklerle ölçülür. Hastalığın gerçek progresyonunu belirlemek için (örneğin sKre değerinin iki katına çıkması, KreKl veya eGFH'nin yarıya düşmesi gibi) bu değerlerin eksiksiz olması gerekir. Bunun nedeni, çoğu GN'li hastanın böbrek fonksiyonun kademeli olarak değişmesi ve böbrek hastalığının ilerlemesi dışında sKre değerine etki edebilecek birçok başka faktörün bulunmasıdır. Bu faktörler intravasküler volümdeki değişiklikler, araya giren başka bir hastalık, komorbid durumlar ve birçok ilacı kapsar. Ek olarak, sKre ölçümü için kullanılan metot, kas kitlesindeki değişiklikler, tubuler kreatinin sekresyonunu değiştiren idrar akımındaki ve böbrek fonksiyonunun seviyesindeki değişimler gibi sKre ile ilişkili ve böbrek hastalığından bağımsız spesifik konular vardır. Son çalışmalarda, eGFH'de yaşla beraber değişiklikler bildirilmiştir. Olumsuz bir sonlanım olarak tanımlanan SDBY'nin yokluğunda, KreKl veya eGFH'nin düşme eğrisi, ardışık zamanlarda ölçülen verilerin yeterli olması ve eğrinin yeterince lineer olması şartıyla, böbrek fonksiyonundaki değişikliğin uygun ve güvenilir bir belirteci olabilir.[5] Genelde GFH'deki değişiklikler niteliksel olarak böbrek fonksiyonunun 'kötüleşmesi' veya 'hızlı kötüleşmesi' olarak tanımlanır. Tam tanımları olmamasına rağmen, bu terimler özellikle vaskülitler veya lupus nefritleri gibi belli histolojik kategorilerde yaygın kullanılırlar. Bunlar tanımlayıcı terimlerdir ve belli bir tedavinin değeri sadece benzer klinik ve histolojik özellikleri olan başka bir grupla karşılaştırıldığında ve bir RKÇ (RKÇ) ortamında uygun bir şekilde değerlendirilebilir. Bu tedaviler ilgili bölümlerde sunulacaklardır.

'Geri dönüşün olmadığı nokta'

Bu kavramın kesin tanımı olmamakla birlikte, kronik glomerüler hastalığın doğal seyrinde, böbrek fonksiyonundaki ilerleyen bozulmanın uygulanacak herhangi bir tedavi stratejisi ile değişmesinin beklenmediği (terapötik faydasızlık) yaygın ve geri dönüşsüz böbrek hasarının eşlik ettiği, böbreğin fonksiyon kaybını tanımlar. Genel kabule göre bu gibi hastalar, tedavi etkisini azaltabildikleri ve çalışmanın gücünü olumsuz etkileyebildikleri için, 'yanıtsız' olmaları beklendiği andan itibaren, klinik çalışmalardan çıkarılmalıdır. Dahası, azalmış böbrek fonksiyonlu bu olgular, test edilen tedavilerin yan etkileri açısından daha yüksek risk altında olabilirler.' Geri dönüşü olmayan nokta' için kesin tanımlar olmadığından çalışmaların çoğunda

bu gibi hastaların dahil edilmesinin veya hariç tutulmasının tedavi yararını maskelemiş olabilmesini bilmek mümkün olmayacaktır.

Yaşam ve sağlık kalitesi

Hastaların kendi yaşam ve sağlık kalite algıları ve tercihleri tedavinin değerlendirilmesinde son derece önemlidir, fakat bu kılavuzda gözden geçirilen klinik çalışmaların çoğunda sıklıkla yeterince değerlendirilememiş ve/veya ölçülemeyen bir parametre olarak kalmıştır. Bu parametre özellikle immünsupresif tedavilerin uzun ve kısa dönemli risklerini içeren müdahalelerin risk-yarar analizi göz önüne alındığında önem kazanır fakat sıklıkla hastanın yaşam kalitesi ile ilgili gerçek veya algıladığı etkilerine bakışını hesaba katmaz. Bu değerlendirilmeyen parametrelerin klinik sonuçları belirgin olarak bulandırma potansiyelleri vardır (kortikosteroidle tedavi edilen genç kadınlardaki vücut imajı ile alakalı endişelerin tedaviye uyumu etkileyebilmesi gibi). PROMS (patient related outcomes) son zamanlarda ortaya atılan, tüm kronik hastalıklarda yaşam kalitesinde standart olarak daha homojen ve daha hızlı bir değerlendirmeye imkan sağlayan bir sistemdir. Bu gibi bir verinin yokluğu, GN'lerin takibiyle ilgili çalışmaların değerlendirilmesinde önemli bir kanıt boşluğu yaratır.

Yaş, cinsiyet, etnik köken ve genetik zeminin etkisi

Glomerülonefrit tedavisi için yayınlanmış RKÇ'lar halen azdır ve çoğu küçük, izlem süreleri kısa ve kaliteleri farklıdır**.** Bu faktörler çalışma sonunda elde edilen sonucun genellemesinde belirsizliğe yolaçar. Örneğin yayınlanmış çalışmaların içerdiği hastalardan farklı etnik kökende ve/veya farklı yaş veya cinsiyetteki hastalar tedavi edildiğinde, uygulanan tedavinin bildirilen yararının (ya da etkisinin yokluğu) görülmeye devam edip etmeyeceği soru işareti olarak kalmaktadır. MDH'daki tedavi önerilerinin çocuklardan erişkinlere veya tam tersi şekilde genellenmesinin akılcı olup olmadığı, beyazlarda lupus nefriti için kanıtlanan rejimlerin etkilerinin diğer etnik gruplara genişletilebilir olup olmadığı, gençlerde immünsupresif tedavi protokolünde izlenen güvenlik profilinin yaşlılarda da aynı şekilde geçerli olup olmadığı gibi bu konunun örnekleri olmakla birlikte, çalışmaların konuyla ilgili özel sınırlamaları daha sonraki bölümlerde tartışılacaktır

Ayrıca, az sayıda mevcut RKÇ tedavinin daha az görülen yan etkilerini yeterli istatistikse güç ile araştırmıştır**.** İmmünsupresif ilaçların ve diğer medikal tedavilerin farmakokinetiklerini ve farmakodinamiklerini değiştirebilecek olan farmakogenetik

varyasyonların daha iyi anlaşılmasının bu ve benzeri konulara yeni ufuklar oluşturacağı henüz kesin değildir. Bu gibi genetik özelliklerin klinik sonuçları değiştirebileceğini hatırlatan erken dönem çalışmalara rağmen, testlerin maliyeti göz önünde tutulmalıdır. Şimdiye kadar bu faktörlerin GN tedavisini değiştirdiğine dair güçlü çok az kanıt vardır.

Glomerüler hastalıkların komplikasyonlarının takibi

Glomerüler hastalıkların komplikasyonları spesifik histopatolojik paternden çok klinik tablonun bir sonucudur. Bu kılavuzda yer alan kanıtlardan bağımsız olarak komplikasyonların aktif tedavisi her zaman düşünülmelidir çünkü hastalığın doğal süreci üzerine belirgin pozitif bir etkisi olabilir. Komplikasyonların tedavisi; kan basıncının tedavi edilmesi, proteinürinin azaltılması, ödemin kontrol edilmesi, nefrotik sendromun diğer aşikar morbidite ve hatta mortalite ile sonuçlanabilen metabolik ve trombofilik sonuçlarının göz önüne alınmasını kapsar. Nispeten toksik olmayan bu tedaviler eğer başarılı olursa, önemli yan etkileri olan immünsupresif ilaçlara olan ihtiyacı engeller ya da en azından azaltır. Bu gibi destekleyici tedavilere, kortikosteroide duyarlı, hızlı iyileşen MDH'da veya sadece mikroskopik hematürisi olan, GFH korunmuş, proteinürisi ve hipertansiyonu olmayan GN'li hastalarda genellikle ihtiyaç duyulmaz. Bahsedilen ikinci durum özellikle IgA nefropatisinde en sık görülen senaryodur.

Hipertansiyon

Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan tüm hastalarda olduğu gibi, kan basıncının kontrol edilmesinin amacı, hipertansiyonun kardiyovasküler risklerine karşı korunmak ve GFH'nın progresif kaybını geciktirmektir. Hayat tarzının modifiye edilmesi (tuz kısıtlaması, kilonun normale çekilmesi, düzenli egzersiz ve sigaranın kesilmesi) kan basıncının kontrolü için yapılan tedavinin tamamlayıcı bir parçası olmalıdır.

Kan basıncı için ideal hedef kesin olarak belirlenmemiştir, fakat yakın zamanda tedavi hedefinin 130/80 mmHg'nın olması gerektiği yönünde öneriler mevcuttur. 1 g/gün'ün üzerinde proteinüri varsa, 125/75 mmHg gibi daha düşük bir hedefi destekleyen sınırlı veri vardır.[7] Bu konu KBH'da kan basıncının kontrolüne ilişkin gelecek KDIGO kılavuzunun kapsamında olacaktır. GN takibinde sistolik veya diyastolik kan basıncı ölçümlerinden hangisinin daha önemli olduğu veya kan basıncı ölçümlerinin hangi aralıklarla yapılması gerektiğine ilişkin bir öneriyi temel alan spesifik bir kanıt yoktur. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-I) ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB) tedavide ilk seçenek olması için, klinik

çalışmalarla da yeterince belgelenmiş[8], güçlü teorik ve deneysel gerekçeler vardır. GN'li çocukların, sistolik ve diyastolik basınçları; yaşa ve cinsiyete göre yayınlanmış veya lokal olarak geçerli standartların %50 persentilin altında olacak şekilde kontrol edilmelidir.[9,10]

Kan basıncı hedefleri için kanıtlar ile GN ve diğer KBH olanlarda antihipertansif ilaç seçimine ilişkin sistematik değerlendirme bu kılavuzda yer almamakta olup bunlar gelecek KDIGO klinik uygulama kılavuzunun konusu olacaktır.

Proteinüri

Proteinürideki azalma, primer hastalığın kontrolünü, glomerüler hipertansiyonun düşmesini ve ayrıca podosit hasarının gerilemesini (glomerüler hasarda suçlanan en önemli olağan şüpheli) sağladığı için önemlidir. Birçok çalışma proteinürinin 0.5 g/gün'ün altına düşürülmesi halinde GN'lerin farklı histolojik tiplerinde görülen ilerleyici böbrek fonksiyon kaybının geniş oranda engellenebileceğini göstermektedir. İstisnalar, komplet remisyonun hastalığı tanımladığı MDH ve SHNS'dur. Proteinürinin kendisi veya proteinürik idrarda görülen başka faktörler de tubulointerstisyuma toksik etki gösterebilir. Nefrotik sendromda, proteinürinin non-nefrotik aralığa gerilemesi, serum proteinlerinde (özellikle albuminde) bir artış ile sonuçlanır. Bu yükselme, çoğu hastada semptomlarının yanı sıra nefrotik sendromun metabolik komplikasyonlarını azaltarak hayat kalitesini iyileştirir.

Antiproteinürik ilaç seçenekleri ACE-İ ya da ARB'dir. Özellikle hastanın diyet tuzunun kısıtlanmasına uyumu halinde, proteinüriyi doz bağımlı olarak %40-50'ye kadar azaltabilirler. Bu konuda ACE-I'lerinin ARB'lerden farklı olduğunu düşündüren az kanıt vardır. Özellikle GFH düşük olan hastalarda iki ilacın kombinasyonun risk yarar oranı hakkında kafa karıştırıcı kanıtlar olsa da kombinasyon proteinüri üzerinde additif etki oluşturmaktadır. ACE-I ve ARB'ler GFH'nı azalttığı için, sKre'de sıklıkla %10-20'lik bir artış gözlenir. sKre yükselmeye devam etmedikçe bu ılımlı artış ilacın böbrek hemodinamikleri üzerindeki etkisini yansıtmaktadır ve hastalığı daha da kötüleştirmez. Bu yüzden tedavi hemen kesilmemelidir.

Bu ilaçların dozunun ayarlanması ve proteinürinin hedef seviyeleri için öneriler bölümün kapsamı dışında olmakla birlikte sonraki bölümlerde GN'in spesifik formları için kanıt oldukça bu konuya değinilecektir.

Proteinürik hastada, uygun diyet proteiniyle (0.8-1 g/kg/gün) birlikte, bu proteinin kullanımını maksimize etmek için yüksek bir karbonhidrat alımı sağlanmalıdır.

Genel olarak KBH'da proteinüriyi azaltmanın yararlarının kanıtları ve spesifik ilaçların seçimi, ilgili bölümlerde tartışılan kısmi remisyonun değeri hariç, bu kılavuz için sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Renal koruyucu tedavinin kanıtları gelecek 'KDIGO Clinical Practice Guideline on Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease' kılavuzunun konusu olacaktır.

Hiperlipidemi

Glomerüler hastalığı olan hastalarda hiperlipideminin tedavisi, kardiyovasküler hastalık gelişme riski yüksek olanlar için başvurulan kılavuzları izleyerek yapılmalıdır. Bu en fazla, hastalığın belirtilerinin tam olarak iyileşmediği ve hipertansiyon, proteinüri başta olmak üzere kardiyovasküler hastalık için başka risk faktörleri ortaya çıkan hastalara uygundur. Özellikle nefrotik sendromda, tek başına kolesterol ve yağların diyette kısıtlanmasının glomerüler hastalıktaki hiperlipidemiye etkisi pek azdır. Statinler, (HMG CoA redüktaz inhibitörleri) nefrotik sendromda kardiyovasküler olayları azalttıkları kanıtlanmamasına rağmen iyi tolere edilirler ve lipid profilini düzeltmede etkilidirler. Kanıtlanmış olmamasına rağmen, statin terapisi GFH'da bir azalmadan koruyor da olabilir. Statinler diğer ilaçlarla kombine kullanıldığında dikkat edilmesi gereklidir. Özellikle kalsinörin inhibitörleriyle kombine edildiklerinde artmış miyalji /miyozit riski mevcuttur.

Nefrotik Ödem

Tedavinin dayanak noktası, diyet sodyumunun orta derecede kısıtlanmasıyla (1,5-2 g/24sa [60-80 mmol/24sa]) desteklenen diüretiklerdir. Nefrotik hastalar genelde GFH normal olsa bile diüretiğe dirençlidir. Uygulanmasının kolaylığı ve i.v. tedavi ile karşılaştırıldığında daha uzun etkili olduğu belirlenmiş oral loop düretiklerinin günde 1-2 kere uygulanması tercih edilir. Ancak, şiddetli nefrotik sendromda, diüretiklerin gastrointestinal emilimi barsak duvarı ödemi nedeni ile belirsizdir ve bolus veya infüzyon yoluyla i.v. diüretik uygulaması etkin bir diürezi sağlamak için önemlidir. Alternatif olarak loop diüretiğinin, bir tiazid diüretiği veya metolazon ile kombinasyonu sıklıkla diüretik direncini yenecek etkili bir oral tedavidir. Diüretik direncini tedavi etmek için i.v. albumin infüzyonları diüretiklerle kombine edilebilir; fakat yararı kanıtlanmamıştır. Bazen, dirençli ödem için mekanik ultrafiltrasyon gerekir.

Sıvı uzaklaştırılmasının kontrollü ve kademeli olması koşuluyla, belirgin hipovolemi sık bir klinik problem değildir, fakat bu komplikasyon için çocuk ve yaşlı hasta grubu daha

fazla risk altındadır. Yaşlılarda, diyabetes mellitus ve hipertansiyon gibi ilişkili durumlar hipovolemik şokun ve akut iskemik böbrek hasarının olasılığını arttırır.

Hiperkoagulabilite

Serum albumin değeri 2.5 g/dl (25 g/l) altına düştüğünde trombotik olay riski giderek daha belirginleşir. Ödem, obezite, malignite, araya giren hastalıklar veya cerrahi için hastaneye yatış gibi faktörler immobiliteye yol açarak riski daha da alevlendirebilir. Yüksek risk durumunda proflaktik düşük doz antikoagulasyon (ör. günde iki kere subkütan 5000 ünite heparin) uygulaması yaygın bir kullanımdır. Dokümente edilmiş, arteryel/venöz tromboz ya da pulmoner emboli varlığında düşük molekül ağırlıklı heparin veya warfarin ile tam doz antikoagulasyon zorunludur. Serum albumin değerinin 2-2.5 g/dl (20-25 g/l) altına düşmesine; >10 g/gün proteinüri, vücut kitle indeksinin >35kg/m^2 olması, ispatlanmış genetik yatkınlık ile birlikte ailesel tromboembolizm öyküsü, New York Heart Association sınıf III veya IV konjestif kalp yetersizliği, yakın zamanda abdominal veya ortopedik cerrahi veya uzamış immobilizasyon gibi risk faktörlerinden biri veya daha fazlası eşlik ediyorsa antikoagülasyon mutlaka dikkate alınmalıdır. Proflaktik antikoagulasyon için kontrendikasyonlar; uyumsuz hasta, kanama bozukluğu, eski gastrointestinal kanama, kanamaya eğilimli bir merkezi sinir sistemi lezyonu (beyin tümörü, anevrizma) veya warfarin metabolizmasını veya etkinliğini etkileyen genetik anormalliklerdir.

Heparin etkisinin bir kısmının nefrotik hastada idrarla kaybedilebilinen antitrombin III üzerinden olması nedeniyle, heparin tedavisinde dozun beklenen ortalamadan belirgin olarak daha yüksek olması gerekebilir. Warfarin uzun dönem tedavi seçeneğidir fakat nefrotik hastadaki serum albumin düzeyinin dalgalanmalarıyla ilacın proteine bağlanma potansiyelinin değişmesi nedeniyle özel bir dikkatle takip edilmelidir. Spesifik kanıtla desteklenmemesine rağmen, uluslararası normalize oran (INR)'nin 2-3 arasında olması hedeflenir.

Enfeksiyon riski

Nefrotik hastalarda bakteriyel enfeksiyon için klinik olarak son derece tedbirli olmak hayatidir. Asiti olan nefrotik sendromlu çocuklar özellikle risk altında olup, spontan bakteriyel peritonit için asit sıvısının mikroskopik incelemesi ve kültürü gerekebilir. Klinik belirtiler sadece karında lokalize olsa bile bakteriyemi oluşabilir. Eritrosit sedimantasyon hızı yardımcı

değildir, fakat yükselmiş C reaktif protein bilgi verici olabilir. Kültür alındıktan sonra parenteral antibiyotikler başlanmalıdır ve tedavi benzilpenisilin (pnömokok enfeksiyonunu tedavi etmek için) içermelidir. Eğer tekrarlayan enfeksiyonlar oluşursa, serum immünglobulinleri ölçülmelidir. Serum IgG 600 mg/dl (6 g/l)'nin altında ise, serum IgG'yi 4600 mg/dl (46g/l)'de tutmak için aylık 10-15 g i.v. immünglobulin uygulanmasının enfeksiyon riskini azalttığına dair sınırlı kanıt vardır.[11]

Nefrotik sendromu olan GN hastaları pnömokok enfeksiyonu için artmış risk altındadır ve yıllık influenza aşısı ile birlikte, heptavalan konjuge aşı (7vPCV) ve 23-valan polisakkarit aşı (23vPPV) ile pnömokok aşısı olmalıdırlar. Yanıt eş zamanlı kortikosteroid tedavisi ile bozuluyor gibi gözükmemektedir. İmmünsupresif veya sitotoksik ilaçlar kullanırken canlı aşılarla aşılama (kızamık, kabakulak, rubella, varicella, rotavirus ve sarı humma) kontrendikedir ve prednizon dozu 20 mg/gün'e düşülene ve/veya immünsupresif ilaçların en az 1-3 aydır kesilmiş olmasına dek ertelenmelidir. Çocuklarda su çiçeğine maruz kalmak hayatı tehdit edici olabilir. Maruziyet anında zoster immünglobulin ile tedavi verilmelidir ve su çiçeğinin ilk lezyonları ile birlikte asiklovir veya valasiklovir ile antiviral tedavi başlanmalıdır. [12] (çocuklarda tedavide ek ayrıntılar için bkz. bölüm 3, SHNS)

Kortikosteroidlerin ve immünsupresif tedavilerin kullanımı

Sonraki bölümler en sık görülen GN histolojik tiplerinin tedavi etkinliğine güncel kanıtlar ışığında odaklanacaktır.

Klinisyenin tedavi kararlarındaki temel dayanak noktası kar zarar oranını sürekli bir denge içinde tutmasıdır. Bu açıdan bu kılavuzda yer alan hiçbir öneri bu dayanak noktasının önüne geçemez. Klinisyen ideal olarak, minimum immünsupresif ilaç maruziyeti ile acil morbiditeyi en aza indirecek (ör. nefrotik sendromun remisyonunu sağlayarak) ve hastalığın ilerlemesini engelleyecek bir tedavi rejimini araştırmalıdır. Ancak bazı gerekçelerle klinisyenlerin daha uzun süreli tedavilere de gerek olabileceğini kabul etmeleri gerekir. Bu gerekçeler uzun dönemde SDBY'ne gidişin engellenememesinin yaşam beklentisini kısaltması ve olası böbrek transplantasyonundan sonra zaten hastaların uzun süreli immünsupresif ilaçlara maruz kalacağı gerçeğidir.

Kısa ve uzun dönemde proteinürideki azalmanın faydalarının gösterilmesiyle (komplet remisyonla sağlanan faydalara ek olarak) kronik GN'in takibindeki odak, tedaviden kontrole

kaymıştır. Bu model sonuç olarak, daha fazla toksik ilaç maruziyeti ile birlikte olan, daha genişletilmiş (veya tekrarlayan) tedavi rejimlerinin ortaya çıkmasına neden olmuştur.

Önerilen immünsupresif ilaçların spesifik yan etkileri ve gereken rutin proflaktik önlemler bu kılavuzun kapsamı dışında olmakla birlikte, klinik uygulamada bilinmekte ve daha önce derlenmiştir.[13] İmmünsupresif ilaçlara uzamış maruziyeti gerektiren durumlarda kullanılan özel tedavilere izleyen bölümlerde değinilmiştir.

Yan etkiler

İmmünsupresif tedavinin potansiyel yan etkileri tedaviye başlamadan önce daima hasta ve ailesi ile tartışılmalıdır. Bu duruma gereğinden fazla vurgu yapılmamalıdır. Tedavinin riskleri çoğu ilaçla anlamlıdır ve kayda değer bir latent periyodu olabilir(ör. siklofosfamid). GN için immünsupresif tedavinin potansiyel riskleri ve hastanın durumunun ciddiyeti arasında bir denge sağlanmalıdır Bazen klinik olarak iyi olan bir hastada immünsupresyonun beklenen yakın yan etkileri ile uzun dönem SDBY'ne ilerleme potansiyeli arasındaki dengeyi kurmak zor olabilir. Ancak risk yarar dengesi kurulurken ileri dönem KBH ve özellikle SDBY'nde diyaliz veya transplantasyonla birlikte bile yaşam beklentisinin anlamlı olarak kısalması dikkate alınmalıdır. Klinisyen bu muammanın farkında olmalı, tedavi için kanıt az (fakat hayatı değiştiren potansiyelde) ve zarar verme riski yüksek ise, tam bir açıklık zorunludur. Hasta için herhangi bir yan etkinin kabul edilebilirliğinin bireysel algısı kararı güçlü bir şekilde etkiler (ör. siklosporin tedavisi, hirsuitism olasılığı olan genç bir kadın hastada yaşlı bir erkeğe göre daha az tolere edilebilir gibi algınlanabilir). Klinisyen tarafından pazarlıksız kabul edilebilir gibi görünenin, hasta tarafından aynı görülemeyebilir olması tedavi ile uyumda bir soruna yol açabilir

Daha yoğun immünsupresif rejimlerle birlikte, olası yan etkileri minimalize etmek için proflaksi gerekebilir. GN'in tedavisi için bir kanıt temeli olmayan, fakat böbrek transplantasyonunda kullanıldığında daha iyi kanıtlanan spesifik öneriler bu kılavuzun kapsamı dışındadır. Fırsatçı enfeksiyonları minimalize etmek için kullanılan proflaktik antimikrobiyallerin ve peptik ülserasyonu engellemek için kullanılan H2 reseptör antagonistlerinin veya proton pompa inhibitörlerinin bilinen örnekleri kullanımdadır. İki farklı önemli ve daha spesifik ilaç örnekleri de, kortikosteroidlerle uzamış tedavi sırasında kemik yoğunluğunun kaybını en aza indirmek için bifosfanatların kullanılması (böbrek yetmezliğinin

yokluğunda) ve gonodotoksik ilaçlar olan siklofosfamid ve klorambusil ile tedaviden önce imkan varsa sperm veya ovum depolanması/korunması fırsatının önerilmesi ihtiyacıdır.

İlaç düzeyi takibi

İmmünsupresif ilaçlardan kalsinörin inhibitörleri, siklosporin ve takrolimusun dar bir terapötik indeksi vardır. GN tedavisinde bu ilaçlara karşı, farklı kan düzeylerinde yanıtları karşılaştıran RKÇ'lar yoktur. Doz ve hedef kan düzeyi böbrek transplantasyonundaki uygulamayla belirlenmiştir. Kan düzeyinin takibinin ana amacı, etkinliği korurken yüksek ilaç seviyelerine bağlı toksisiteden kaçınmaktır. Etkinlik, sıklıkla proteinürinin azalması ile değerlendirilebilir ki bazen solid organ transplantasyonunda kalsinörin inhibitörlerinin subterapötik olduğu düşünülen çukur kan düzeyi ile de bu etki sağlanabilir. Mikofenolat dozunu ayarlamada mikofenolik asit seviyelerinin değeri GN'de çalışılmamıştır.

Glomerülonefriti olan kadınlarda gebelik

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda, gebelik riski dikkate alınmalıdır. Gebeliğin sonucunu esas belirleyen faktör konsepsiyon sırasındaki GFH'dır. Diğer sorunlar özellikle ilk trimesterde immünsupresif ilaçlar ve ACE-İ/ARB'leri ile toksisite, konrolsüz proteinürik durumlarla ilişili fetal ve maternal komplikasyonları kapsar. Ayrıca hem gebelikte hem de sonrasında lupus nefriti nüks riski vardır.

Tedavi maliyeti ve ilgili sorunlar

Bu kılavuzlar dünyanın her tarafında klinisyenler tarafından kullanılabilsin diye GN için kanıta dayalı tedavi önerilerini sağlama amacıyla geliştirilmiştir. Önerilen çoğu ilaç (prednizon, azatiyopirin ve siklofosfamid tabletleri) dünyanın çoğu bölgesinde düşük maliyette elde edilebilir. Takip testleri(örneğin kan sayımının düzenli takibi) de ucuzdur ve yaygın olarak kullanılır.

Bazı ilaçların maliyeti (ör. kalsinörin inhibitörleri ve mikofenolat) halen yüksektir fakat şu anda jenerik ve biyoeşdeğer ilaçların geliştirilmesi ve pazarlanması hızla maliyeti düşürmektedir. Ancak bu daha az pahalı jenerik ilaçların biyouyumluluk farklılıklarının etkinliği ve güvenliği riske atmaması garantiye alınmalıdır.

Yüksek maliyet ve replasman sıvılarına (human albumin ve taze donmuş plazma) kısıtlı ulaşım, ayrıca ekipman ve personel maliyetleri nedeniyle, plazmaferez halen dünyanın bazı yerlerinde uygulamamaktadır.

Bu kılavuzda potansiyel kurtarıcı tedaviler (ör. rituximab) olarak sunulan bazı ilaçlar dünyanın birçok yerinde halen kullanımı mümkün olamayacak derecede pahalıdır. Bu da, bu ilaçların etkinliği için güçlü kanıt sağlayacak daha geniş çalışmalara olan acil ihtiyaç için ayrıca bir endikasyondur. Eğer kullanımları için ulusal veya uluslararası geniş kapsamlı gözlemsel veri kayıtları olsa, bu gibi yüksek maliyetli ilaçların değerlerinin belirsizliği de azalacaktır. Ancak bu konuda ne yazık ki büyük bir eksiklik söz konusudur.

Nakil sonrası glomerülonefrit

Aslında bu kılavuzda tartışılan tüm histolojik varyantlar (MDH dışında) transplantasyondan sonra tekrarlayabilir. Hastalık nüksü renal transplantasyon başarısızlığının üçüncü en sık nedenidir. Halen, böbrek nakli alıcılarında GN nüksünü engelleyen kanıtlanmış stratejiler yoktur. Yüksek hastalık nüks oranına rağmen, uzun dönemde graft sağkalımı hala çok iyidir ve transplantasyon, GN'e sekonder SDBY hastaları için en iyi tedavi seçeneği olmayı sürdürmektedir. GN'lerin özel tiplerinin transplantasyon öncesi takibine ilişkin spesifik öneriler ilgili bölümlerde tartışılacaktır

ARAŞTIRMA ÖNERİLERİ

Kanıtların derlenmesiyle desteklenmiş bu klinik uygulama kılavuzu, RKÇ'larda yapılan tedavi tavsiye ve önerilerini destekleyecek güçlü verilerin yokluğunu teyit etmiştir. Bu da, nefrolojinin ve iç hastalıklarının diğer alanları ile karşılaştırıldığında GN'lerde iyi dizayn edilmiş ve yeterli güçte RKÇ'nın neden az olduğu sorusunu akla getirmektedir. GN'lerin birçok tipinin yavaş ilerleyen doğal süreci kesin veri sağlamak üzere dizayn edilen (SDBY veya mortalite gibi sonlanım noktalarını kullanarak) çalışmaların, daha uzun izlem gerektireceği, maliyetlerinin belirgin olarak yükseleceği ve hem klinisyen hem de hastanın çabalarını önemli ölçüde arttıracağı anlamına gelir. Çalışmalar sonlanım noktasına ulaşmış hasta oranlarını yükseltmek için sıklıkla 'bileşik son noktaları' kullanır. Dahası GN çalışma dizaynında araştırmacıyı zorlayan iki tane faktör vardır. Bunlar bazı GN türlerinin insidansının azlığı ve her başarılı çalışmanın önemli bir faktörü olan, makul bir zaman aralığında yeterli büyüklükte örneklem sağlama ihtiyacıdır. Bu faktörler beraberinde gerek organizasyonel gerekse maliyet açısından güçlükleri getiren çok merkezli ve çok uluslu çalışma organizasyonlarını

gerektirmektedir. Tüm bu nedenlerle kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi yüksek profilli ve daha çok görülen klinik alanlara oranla, GN çalışmaları fon aracıları ve ilaç firmaları için daha az cazip hale gelmiştir.

Bununla birlikte bu gibi çalışmaların gerçekleştirilmesine acilen ihtiyaç vardır. Hastalığın ilerlemesi engellenmediğinde hem topluma, hem GN'li hastalara ve onların ailelerine düşen maliyet yükü genellikle büyük ölçüde göz ardı edilmektedir.

Bu kılavuzun tamamlayıcı parçası olarak, her bölümde acil açıklığa kavuşması gereken ve klinik uygulamalara ışık tutacak RKÇ ve diğer araştırma uygulamalarının konusu olabilecek alanlara dair önerilerde bulunduk

BÖLÜM 3:

ÇOCUKLARDA STEROİDE HASSAS NEFROTİK SENDROM (SHNS)

Kidney International Supplements (2012) 2, 163–171; doi:10.1038/kisup.2012.16

GİRİŞ

Bu bölümde kortikosteroid tedavisine hassas ve bu yolla tam remisyon elde edilen 1-18 yaş arası nefrotik sendromlu çocuk hastalar için tedavi önerilerinde bulunulmaktadır. Bu klavuzun global uygulamasının maliyet etkileri bölüm 2'de belirtilmiştir. Bu bölüm 1 yaş altı çocuklar için uygulanamaz. Bu dönemdeki nefrotik sendromlu hastalar MDH'dan farklı histolojiliye sahip olup genellikle altta yatan gen mutasyonları ile ilişkilidir.

3.1: SHNS'un başlangıç atağının tedavisi

3.1.1: Kortikosteroid tedavisinin (prednizon veya prednizolon)* en az 12 hafta olarak verilmesini öneriyoruz. (1B)

3.1.1.1: Oral prednizon günlük tek doz (1B) olarak verilmek üzere 60 mg/m^2/gün veya 2 mg/kg/gün olarak en fazla 60 mg/gün (1D) başlanmasını öneriyoruz.

3.1.1.2: Günlük oral prednizon 4-6 hafta (1C) verilmesini takiben gün aşırı günde tek doz 40 mg/m^2 veya 1,5 mg/kg (en fazla 40 mg günaşırı) (1D) ve 2-5 ay süreyle azaltılan dozda devam edilmesini öneriyoruz. (1B)

*****Prednizon ve prednizolon eşdeğer olup aynı dozlarda kullanılır. Ülke merkezlerine bağlı olarak RKÇ'larda her ikisi de kullanılmaktadır. Bu bölümdeki prednizon için sonraki tüm referanslar prednizon veya prednizolon olarak belirtilmiştir. Oral kortikosteroidler için tüm sonraki referanslar prednizon veya prednizolon olarak tanımlanmıştır.

ARKA PLAN

Nefrotik sendrom 16 yaş altındaki çocuklarda her 100.000 kişide 1-3 kişide görülmektedir.[14] Çocukların %80'i kortikosteroid tedavisine yanıt verir.[14] Çocuklardaki uluslararası böbrek hastalığı çalışması (ISKDC) göstermiştir ki MDH olanların %93'ü, MPGN veya FSGS'li çocukların %25-50'si kortikosteroide hassastır.[15] Bundan dolayı teşhiste rutin olarak böbrek biyopsisi yapılması gerekli değildir. Kortikosteroid tedavisi boyunca sürekli tam

yanıt veren ve nüks eden çocukların çoğunluğunun sonraki seyri, uzun dönem prognozları, böbrek fonksiyonlarının idamesi iyidir.[16-18] Buna karşılık çocuklarda nefrotik sendromun tedavi edilememesi özellikle bakteriyel enfeksiyonlardan dolayı yüksek ölüm riski ile ilişkilidir. Kortikosteroid ve antibiyotik kullanımından önceki dönemlerde bunların yarısı enfeksiyondan olmak üzere çocukların yarısı ölmüştür.[19] Son yapılan bir çalışmada 1970 ve 2003 yılları arasında SHNS'lu 138 çocuktan sadece 1 ölüm (%0,7) rapor edilmiştir.[20]

Nefrotik sendrom için kullanılan tanımlamalar; tam remisyon, başlangıç yanıtlı, başlangıç ve geç steroid yanıtsız (steroid dirençli), seyrek nüks, sık nüks ve steroid bağımlı olacak şekilde Tablo 1'de listelenmiştir. Başlangıç kortikosteroide yanıtsızlık ihtimali, hastalığın ortaya çıktığı yaşın yükselmesiyle[14] Afrikalı ve Afrikalı-Amerikalı çocuklarda[21] MDH'dan başka böbrek patolojileri olan çocuklarda artmaktadır.[15] Kortikosteroidlere geç direnç olasılığı, ilk nükse kadar geçen sürenin kısalığı ve kortikosteroid tedavisinin başlangıç seyri sırasında nüks gelişmesi ile ilişkilidir.[22]

GEREKÇE

SHNS'lu çocukların ilk atağında nüks riskini azaltmada 3 ay süreyle prednizon verilmesinin orta düzeyde kanıtı bulunmaktadır. Tedavinin yaklaşık 6 ay olmasıyla yararın arttığı görülmüştür.

- Kortikosteroid tedavisinin en az 4 hafta günlük tek doz verilmesini takiben 2-5 ay boyunca günaşırı verilmesinde orta düzeyde kanıt bulunmaktadır.
- Kortikosteroid tedavisinin başlangıç doz rejimi ISKDC tarafından olan önerilere dayanır ve RKÇ'lar ile tanımlanmış değildir.

SHNS'lu çocukların ilk atağında kortikosteroid kullanımı

Çocukluk dönemi nefrotik sendromlu hastaların kortikosteroid ile tedavisiyle %80-90 oranında tam remisyon elde edilir.[14,17] Üstelik bu çocukların %80-90'ı Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie[24] tarafından uyarlanan ve ISKDC[23] ile önerilen 2 aylık kortikosteroid rejimini takiben bir veya daha fazla nükse[17,18] sahiptir. Bu nedenle SHNS'un başlangıç atağı için uzatılmış tedavi süresinin yararları RKÇ'da değerlendirilmiştir. 6 tane RKÇ'nın (422 çocuk) meta-analizi[25] kortikosteroid tedavisinin 3 ay veya daha fazla süre ile kullanımının, 2 ay kullanımına göre 12-24. aylarda nüks riskini %30 azalttığını göstermiştir. (nüks risk oranı 0.70

; %95 güven aralığı –CI 0.58-0.84). 6 ay süreyle prednizon verildiğinde tedavi süresiyle nüks riski arasında ters doğrusal ilişki vardır. (risk oranı =1.26 -0.112 süre; r^2 =0.56, p=0.03).[25] Ayrıca 4 tane RKÇ'nın meta-analizinde (382 çocuk) 6 aylık tedavi süresi 3 aya kıyasla 12-24. aylarda nüks riskini belirgin olarak azaltmıştır (RR 0.57 ; %95 CI: 0.45-0.71). Her iki tedavi gruplar arasında yan etki insidansları açısından belirgin bir fark gösterilmemiştir. Ancak kortikosteroid zararları ile ilgili spesifik bireysel bir çalışma tasarlanmadığından dolayı kortikosteroidlerin yan etkilerini saptamadaki etki gücü zayıftır.[25]

Çocukluk çağı nefrotik endromunda ilk atak tedavisinde kortikosteroidlerin farklı başlangıç dozlarının değerlendirilmesine ait hiçbir RKÇ bulunmamaktadır. 1979'da ISKDC tarafından ampirik olarak prednizon 60 mg/m^2/gün dozu önerilmiştir. Bu kabaca 2mg/kg'a denk gelir. Bir teorik çalışmada vücut ağırlığı ile ilişkili toplam doz, yüzey alanı ile ilgili toplam doza kıyasla daha düşük gösterilmiş olmasına rağmen bunun klinik etkisinin olup olmadığına dair bir veri yoktur. Böylece her iki prednizon dozu hesaplama metodu da kullanılabilir.[26] Kortikosteroid tedavisinin bölünmüş dozda veya günlük tek doz verilmesinin remisyona girişteki ortalama zamanda belirgin bir fark oluşturmadığı iki tane RKÇ'da gösterilmiştir.(Ağırlıklı ortalama fark 0.04 gün ; %95 CI -0.98-1.06).[25]

Çocukların büyük çoğunluğu (%94) günlük prednizon tedavisine 4 hafta içinde yanıt verirler.[27] Nüks riskini azaltmak için nefrotik sendrom başlangıç atağında en az 4 hafta günlük prednizon tedavisi verilmelidir. Bir RKÇ'da prednizonun 2 aya göre 1 ay verilmesiyle 6 ve 12. ci aylarda nüks riski belirgin olarak yüksektir. (RR 1.46 ; %95 CI 1.01-2.12 12.ci ayda). [28] Prednizonun 4 hafta günlük kullanım sonrasında günaşırı kullanımı, 3 gün ardışık alıp diğer günler almamaya göre daha çok önerilir. Bu veri nüks riskinin daha düşük olarak gösterildiği bir RKÇ'ya dayanmaktadır. [29] Günaşırı (hergün yerine) prednizon remisyon idamesi için önerilmiştir çünkü çocuklardaki doğrusal büyüme daha az etkilenmektedir.[30] Kortikosteroid dirençli demeden önce 4 hafta süreyle günlük kortikosteroid sonrası remisyona ulaşmayan nefrotik sendromlu çocuklara i.v. yüksek doz metilprednizolon verilmesi özellikle Fransa'da[31] yaygın olarak kullanılmasına rağmen bunu destekleyici hiçbir kanıt yoktur.

Tablo 1: Çocuklarda nefrotik sendrom tanımları	
Sınıflama	Tanımlar
Nefrotik Sendrom	Ödem, iPKO≥2000 mg/g (≥200 mg/mmol), veya ≥300 mg/dl, veya idrar çubuğuyla 3+ protein, hipoalbuminemi ≤ 2,5 g/dl (25 g/l)
Tam remisyon	iPKO<200 mg/g (20 mg/mmol) veya <1+protein idrar çubuğuyla ardışık 3 gün
Kısmi remisyon	Başlangıç değerden %50 veya daha fazla proteinüri azalması ve mutlak iPKO 200 ve 2000 mg/g arasında olması (20-200 mg/mmol)
Remisyon yok	Başlangıça göre %50 proteinüri azalmasının olmaması veya dirençli proteinüri iPKO>2000 mg/g (200 mg/mmol)
Başlangıç yanıtlı (steroide hassas)	Kortikosteroid tedavisinin ilk 4 haftası içinde tam remisyona ulaşma
Başlangıç yanıtsız/ Steroid dirençli	Kortikosteroid tedavinin 8 hafta sonrasında tam remisyona ulaşamama
Nüks	iPKO≥ 2000mg/g (≥200 mg/mmol) veya ≥3+ protein idrar çubuğuyla ardışık 3 gün
Sık olmayan nüks	Başlangıçdaki yanıtın 6 ayı içinde 1 nüks veya herhangi 12 aylık sürede 1-3 nüks
Sık nüks	Başlangıçdaki yanıtın 6 ayı içinde ≥2 nüks veya herhangi 12 aylık sürede ≥4 nüks
Steroid bağımlı	Kortikosteroid tedavisi sırasında 2 ardışık nüks veya tedavi kesilip 14 gün içinde nüks
Geç yanıtsız	≥1 remisyonu takiben kortikosteroidlerin ≥4 hafta verilmesine dirençli proteinüri

iPKO: İdrar protein kreatinin oranı

3.2: SHNS nüksünün kortikosteroid ile tedavisi

3.2.1: Seyrek nükseden SHNS çocuklar için kortikosteroid tedavisi

3.2.1.1: Seyrek nükseden SHNS çocukların tedavisinde günlük tek doz 60 mg/m^2 veya 2 mg/kg (en fazla 60 mg/gün) prednizon en az 3 gün tam remisyona ulaşana kadar verilmesini öneriyoruz. (2D)

3.2.1.2: Tam remisyon elde edildikten sonra prednizon günaşırı tek doz (40 mg/m^2 veya 1,5 mg/kg, en fazla 40 mg günaşırı) en az 4 hafta verilmesini öneriyoruz. (2C)

3.2.2: Sık nükseden (SN) ve steroid bağımlı (SB) SHNS için kortikosteroid tedavisi

3.2.2.1: SN veya SB SHNS'lu çocuklarda en az 3 günlük remisyon elde edilene kadar günlük; remisyonu takiben günaşırı prednizon en az 3 ay verilmesini öneriyoruz. (2C)

3.2.2.2: SN ve SB SHNS'lu çocuklarda remisyon idamesini sağlamak için en düşük dozdaki günaşırı prednizon tedavisini öneriyoruz. (2D)

3.2.2.3: SB SHNS'da günaşırı prednizon tedavisi etkisiz olduğu zaman remisyon idamesinde majör yan etki olmadığı sürece en düşük dozda günlük prednizon verilmesini öneriyoruz. (2D)

3.2.2.4: SN ve SB SHNS'lu günaşırı prednizon almakta olan çocukların üst solunum yolu ve diğer enfeksiyon atakları sırasında nüks riskini azaltmak için günlük prednizon tedavisini öneriyoruz.(2C)

ARKA PLAN

Steroide hassas nefrotik sendromu olan çocukların %80-90'ında bir veya daha fazla nüks ihtimali vardır.[17,18] Bu nükslerin yarısı sık olmayan tipte görülür ve kısa süreli kortikosteroid tedavisi ile tedavi edilebilir. Diğer çocuklarda sık nükseden (SN) veya steroide bağımlı (SD) SHNS görülür.[17,18] İlk nükse kadar geçen sürenin kısa olması[32], ilk tedaviden sonraki altı ay içerisinde görülen nüks sayısı, [15,18], ilk atakta yaşın küçük olması, [33,34] erkekler, [34] ilk remisyon için uzun süre gerekmesi[31,35], ilk nükste enfeksiyon olması[32] ve ilk atakta

hematüri görülmesi[35] hastada sık nüks veya kortikosteroide bağımlılık riskini arttıran faktörlerdir. Sık nüks için en tutarlı gösterge ilk tedaviden sonra erken nüks görülmesidir. Diğer etmenlerin sık nüks veya kortikosteroide bağımlılık açısından bağımsız risk faktörleri olup olmadığı araştırılmamıştır. SN veya SB SHNS ve küçük yaşta ilk SHNS atağı geçiren çocuklarda, seyrek nüksler veya hastalığı büyük yaşta başlayan çocuklara göre daha uzun süre nükseden veya SB nefrotik sendrom tablosu görülür.[16,33] Remisyon sağlamak için kortikosteroidler gereklidir ve SN SHNS hastalarda düşük doz günaşırı kortikosteroid tedavisi ile kortikosteroid-dışı ilaçlara gerek kalmaksızın remisyon idamesi sağlanabilir. Kortikosteroid-dışı ilaçların yanı sıra, SB SHNS hastalarında remisyonu idame edebilmek için düşük doz günlük veya günaşırı kortikosteroid tedavisi de gerekebilir.

GEREKÇE

- Seyrek nüksleri olan SHNS hastalarındaki kortikosteroid tedavisi rejimlerinin temeli, ISKDC'deki ampirik önerilere ve SN SHNS hastalarındaki RKÇ'lara dayanmaktadir.
- SN ve SB SHNS hastalarında kortikosteroid tedavi süresinin uzatılmasının remisyon süresini uzatacağına dair düşük kalitede kanıt bulunmaktadir.
- SB SHNS hastalarında üst solunum yolu enfeksiyonu başladığında kullanmakta oldukları günaşırı kortikosteroid tedavisini günlük tedaviye değiştirmenin nüks riskini azaltacağına dair düşük kalitede kanıt bulunmaktadır.
- SN ve SB SHNS hastalarında düşük doz günaşırı veya günlük kortikosteroid tedavisinin nüks riskini azaltacağına dair çok düşük kalitede kanıt bulunmaktadir.

Seyrek nüksü olan SHNS hastalarında nüksler sırasında kortikosteroid tedavisi

Seyrek nüksü olan SHNS hastalarında nüks rejimleri ile ilgili RKÇ bulunmamaktadır. ISKDC'de sık nükseden SHNS hastalarında 8 haftalık kortikosteroid tedavisi ile remisyona kadar günlük kortikosteroid tedavisine ek olarak 4 hafta süre ile haftanın 3 ardışık gününde günlük kortikosteroid tedavisi arasında, tedavi tamamlandıktan sonraki 7 ay içerisinde görülen nüks sayıları bakımından fark olmadığı gösterilmiştir (9 aylık karşılaştırmada RR 1.07; %95 CI: 0.77-1.50).[25] Bu verilere dayanarak seyrek nükseden SHNS hastalarına remisyona kadar günlük ve ardından 4 hafta süre ile günaşırı kortikosteroid tedavisi verilmesini öneriyoruz.

Sık nükseden ve steroid bağımlı SHNS hastalarında kortikosteroid tedavisi

SHNS hastalarının yaklaşık %40'ı SN ve SB SHNS'lu çocuklardır. Nükseden nefrotik sendromlu çocuklarda yapılan tek RKÇ'da 12 ve 24 aylık nüks riskinin 2 aylık tedaviye göre 7 aylık prednison tedavisi ile anlamlı derecede düştüğü gösterilmiştir.[25] Bu ve ilk SHNS atağındaki prednison süresi verilerine göre, seyrek nükseden hastalara göre SN veya SB SHNS hastalarına daha uzun süreli kortikosteroid tedavisi verilmesini makul buluyoruz. SB SHNS hastalarında üst solunum yolu ve diğer enfeksiyonlar sırasında günlük prednison tedavisinin nüks riskini azalttığını gösteren üç RKÇ bulunmaktadır.[25,36,37]

SB SHNS hastalarında remisyonu idame ettirebilmek için mümkün olan en düşük dozda prednison tedavisi verilebilir. Gözlemsel bir çalışmada, SN SHNS hastalarında düşük doz günaşırı prednizon tedavisinin (günaşırı ortalama doz 0.48 mg/kg) eski kontrollere göre nüks riskini azalttığı gösterilmiştir. [38] Britanya Pediyatrik Nefroloji Derneği SB SHNS hastalarına doz azaltımına başlanmadan önce en az 3-6 ay süre ile 0.1-0.5 mg/kg günaşırı kortikosteroid verilmesini önermektedir.[39] Hindistan Pediyatrik Nefroloji Derneği ise prednizon tedavisinin 0.5-0.7 mg/kg günaşırı dozuna ve daha düşük dozlara azaltılarak 9-18 ay süre ile kortikosteroid toksisitesi açısından dikkatli bir takiple devam edilmesini önermektedir.[40] Randomize edilmemiş karşılaştırmalı bir çalışmada, düşük doz günlük prednizon tedavisinin (0.25 mg/kg) geçmiş kontrollere göre nüks sıklığını 2.25/hasta-yıldan 0.5/hasta-yıla kadar azalttığı gösterilmiştir.[41]

3.3: SN ve SB SHNS hastalarının kortikosteroid-dışı ilaçlarla tedavisi

3.3.1: Kortikosteroid ilişkili yan etkiler gelişen SN ve SB SHNS hastalarına kortikosteroid-dışı ilaçların başlanmasını tavsiye ediyoruz. (1B)

3.3.2: SN SHNS hastalarına kortikosteroid-dışı ilaç olarak alkilleyici ilaçlardan, siklofosfamid veya klorambusil verilmesini tavsiye ediyoruz. (1B) SB SHNS hastalarına kortikosteroid-dışı ilaç olarak alkilleyici ilaçlardan siklofosfamid veya klorambusil verilmesini öneriyoruz. (2C)

3.3.2.1: Siklofosfamidin (2 mg/kg/gün) 8-12 hafta verilmesini öneriyoruz (maksimum kümülatif doz 168 mg/kg). (2C)

3.3.2.2: Hasta kortikosteroid tedavisiyle remisyona girmeden siklofosfamidin başlanmamasını öneriyoruz. (2D)

3.3.2.3: Klorambusilin (0.1-0.2 mg/kg/gün) siklosfosfamide alternatif olarak 8 hafta süre ile verilebileceğini öneriyoruz (maksimum kümülatif doz 11.2 mg/kg). (2C)

3.3.2.4: İkinci defa alkilleyici ilaç tedavisinin verilmemesini öneriyoruz. (2D)

3.3.3: Levamizolun kortikosteroid-dışı ilaç olarak verilmesini tavsiye ediyoruz. (1B)

3.3.3.1: Levamizol kesildiğinde çoğu çocuk nüksedeceğinden, levamizol tedavisinin 2.5 mg/kg dozunda gün aşırı (2B) en az 12 ay süre ile (2C) verilmesini öneriyoruz.

3.3.4: Kalsinörin inhibitörlerinden siklosporin veya takrolimusun kortikosteroid-dışı ilaç olarak verilmesini tavsiye ediyoruz. (1C)

3.3.4.1: Siklosporinin (başlangıç dozu) 4-5 mg/kg/gün ikiye bölünmüş dozlarda verilmesini öneriyoruz. (2C)

3.3.4.2: Siklosporinin kozmetik yan etkileri kabul edilemez olduğunda takrolimusun (başlangıç dozu) 0.1 mg/kg/gün ikiye bölünmüş dozlarda başlanmasını öneriyoruz. (2D)

3.3.4.3: Tedavi süresince kalsinörin inhibitörü (KNİ) düzeylerini takip ediniz. (derecelendirilmemiş)

3.3.4.4: KNİ'leri kesildiğinde çoğu çocuk nüksedeceğinden, bu tedavinin en az 12 ay sürdürülmesini öneriyoruz. (2C)

3.3.5: Mikofenolat mofetilin (MMF)'in kortikosteroid-dışı ilaç olarak verilmesini öneriyoruz. (2C)

3.3.5.1: MMF kesildiğinde çoğu çocuk nüksedeceğinden, MMF tedavisinin (başlangıç dozu 1200 mg/m^2/gün) ikiye bölünmüş dozlarda en az 12 ay verilmesini öneriyoruz. (2C)

3.3.6: Rituksimab tedavisinin yalnızca, optimal prednizon ve kortikosteroid-dışı ilaç kombinasyonuna rağmen nükseden ve/veya tedaviye bağlı ciddi yan etkileri olan SB SHNS hastaları için düşünülmesini öneriyoruz. (2C)

3.3.7: SN veya SB SHNS hastalarında mizoribinin kortikosteroid-dışı ilaç olarak verilmemesini öneriyoruz. (2C)

3.3.8: SN veya SB SHNS hastalarında azatiyopirinin kortikosteroid-dışı ilaç olarak verilmemesini tavsiye ediyoruz. (1B)

ARKA PLAN

Nükseden SHNS hastalarının yaklaşık yarısında SN veya SB SHNS gelişecektir.[17,18] SHNS hastalarının uzun vadeli prognozu çoğunlukla zamanla tam iyileşme ve renal fonksiyonların korunması şeklindedir. Dolayısıyla tedavinin uzun vadeli yan etkilerini kısıtlamak önemli bir amaçtır. SN veya SB SHNS hastalarında, lineer büyümede bozulma, davranış değişiklikleri, obezite, Cushing sendromu, hipertansiyon, oftalmolojik bozukluklar, bozulmuş glukoz toleransı ve kemik mineral yoğunluğunda azalma gibi ciddi yan etkileri olan, uzun süreli kortikosteroid tedavisi gerekmektedir. Ergenlikten sonra nüksetmeye devam eden hastalarda yan etkiler erişkin dönemde de devam edebilir.[42] Kortikosteroidle ilişkili yan etki riskini azaltmak için SN veya SB SHNS hastalarına, alkilleyici ilaçlar (siklofosfamid, klorambusil) ve KNİ (siklosporin, takrolimus) gibi başka ilaçlar gerekmektedir. Bu ilaçların yan etkileri arasında artmış enfeksiyon riski ve azalmış fertilite (alkilleyici ilaçlar) [42,43] ve renal disfonksiyon ve hipertansiyon (KNİ) [44] yer alır. KNİ ve MMF diğer ilaçlardan çok daha pahalı olduğu için çoğu ülkede bunlara erişim kısıtlı olabilir.

GEREKÇE

SN ve SB SHNS çocuklarda:

- Alkilleyici ilaçların (siklofosfamid, klorambusil), levamizol ve KNİ (siklosporin, takrolimus) kullanılmasını destekleyen orta kalitede kanıt bulunmaktadır.
- MMF kullanılmasını destekleyen düşük kalitede kanıt bulunmaktadır.
- Rituksimab'ın etkinliğini destekleyen çok düşük kalitede kanıt bulunmaktadır.

- Mizoribine ve azatiyopirinin etkin olmadığını gösteren orta kalitede kanıt bulunmaktadır.

SN veya SB SHNS hastaları sıklıkla ergenlik veya erkin dönemlerinde de nüksetmeye devam eder ve remisyonun sağlanması ve idamesi için değişik dozlarda uzun süreli kortikosteroid tedavisine ihtiyaç duyarlar. Kortikosteroid-dışı ilaçlarla başarılı bir şekilde tedavi edilen hastaların büyüme hızları iyileşmiş, vücut kitle indeksleri azalmış, Cushingoid özellikleri gerilemiş ve kortikosteroidle ile ilişkili diğer yan etkilerinde iyileşme görülmüştür.[45-48] Kortikosteroid-dışı ilaç tedavisi düşünülen bütün hastalarda, böyle bir tedavinin hem nüks sıklığını hem de kortikosteroidlerin yan etkilerini azaltması ile birlikte kendi yan etkileri de yararlarına karşı mutlaka değerlendirilmesi gerekmektedir.

SN ve/veya SB SHNS hastalarında, 14 RKÇ'da siklofosfamid (üç çalışma), klorambusil (iki çalışma), levamizol (altı çalışma), mizoribine (bir çalışma) ve azatiyopirin (iki çalışma) ile plasebo, spesifik tedavisiz veya prednizona karşı kıyaslanmıştır. Çalışmalarda SN ve SB SHNS hastaları birbirinden ayırt edilmemiş veya yalnızca SB SHNS hastaları yer almıştır. Siklofosfamid, klorambusil ve levamizol kısa süreli takipte (6-12 ay) nüks riskini %50'den fazla oranda azaltımıştır (Tablo 2). İki RKÇ'da siklosporin ve siklofosfamid arasında veya siklosporin veya klorambusil arasında nüks riski bakımından fark olmadığı gösterilmiştir. RKÇ'larda nüks riski bakımından levamizole ile i.v. siklofosfamid arasında ve oral siklofosfamid ile oral klorambusil arasında fark olmadığı gösterilmiştir.[49]

Alkilleyici İlaçlar

Alkilleyici ilaçların (siklofosfamid, klorambusil) ciddi yan etkilerine rağmen tüm tedavilerde bu ilaçlarla uzamış remisyon elde edilebilir. Alkilleyici ilaçlar RKÇ'larda 6-12 aylık takipte nüks riskini prednizon, plasebo veya spesifik olmayan tedavilere kıyasla %65 oranında azalttığı gösterilmiştir (RR 0.34; %95 CI 0.18-0.63)[49] (Tablo 2). SN SHNS'lu hastalarda alkilleyici ilaçlar RKÇ ve gözlemsel çalışmaların sistematik analizinde 2 yıl sonunda %72 oranında remisyon sağlamışlar fakat 5 yıl sonra bu oran sadece %36 olmuştur. Bu ilaçlar SB SHNS hastalarında 2 ve 5 yıl sonunda sırasıyla %40 ve %24 olarak daha aza etkilidir.[43] Başlangıç yaşı 3'ten küçük olan ve onların 3,8 yıldan[51] önce siklofosfamid başlanan SHNS[50] hastalarında siklofosfamidle uzun süreli remisyona ulaşma olasılığı düşükken 7,5 yaş üzerindeki hastalarda bu oran daha yüksektir.[51] Siklofosfamidle 8 haftalık tedavi nüks riskini azaltmada 2 haftalık tedaviye göre belirgin olarak daha etkilidir (Tablo 3) Ayrıca Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie sonuçlarına göre 12 haftalık siklofosfamid

tedavisi önceki 8 hafta tedavi edilen kontrol grubuna göre daha etkili bulunmuştur.[52] Siklofosfamid hemorajik sistite yol açar fakat bu dozda kullanımlarda seyrek olarak görülür. Yine de yüksek sıvı alımı ve iyi idrar akımı sağlanabilen çocuklarda siklofosfamid kullanılmalıdır. Tedaviye uyumsuzlukta i.v.yol düşünülmelidir. 2 tane RKÇ'da 12-24. aylarda siklofosfamidin oral ve i.v. tedavisi ile nüks riskleri açısından hiçbir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte 6.ayda aylık i.v. siklofosfamid 6 aylık süreyle, oral 8-12 hafta tedaviye göre belirgin olarak daha fazla hastayı remisyona sokmuştur. (Tablo 3; Online Suppl Tablo 1-3). Çalışmalarda klorambusilin 0.1-0.2 mg/kg/gün dozunda 8 hafta (kümülatif doz 11.2 mg/kg) verilmesiyle etkinliği gösterilmiştir (Tablo 2). Daha yüksek dozlarında etkinliği artmadığı gibi özellikle hematolojik ve enfeksiyöz yan etkileri artmaktadır. [53]

Tablo 2: **SHNS'lu ama SN veya SB olan çocuklarda kortikosteroidden kaçınma ilaçları ile ilgili RKÇ'ların meta-analizi**

İlaç	RKÇ sayısı	Hasta sayısı	Nüks RR (%95 CI)	Sonlanım noktası (ay)	RR azalması
Siklofosfamid[a]	3	102	0.44 (0.26,0.73)	6-12	%56
Klorambusil[b]	2	32	0.13 (0.03,0.57)	12	%87
Levamizol[c,d]	5	269	0,43(0.27,0.68)	4-12	%57
Mizoribin[e]	1	197	Nüks hızı oranı[f] 0,81(0.61,1.05)	18	AD
Azatiyopirin[g]	2	60	0.90 (0,59,1,38)	6	AD

AD: anlamlı değil, CI: güven aralığı; RR: risk ratio, SN: sık nükseden; RKÇ: RKÇ; SB: steroid bağımlı; SHNS: steroide hassas nefrotik sendrom

[a] Siklofosfamid ve prednizona karşı prednizon

[b] Klorambusil ve prednizona karşı prednizon veya plasebo ve prednizon

[c] Levamizol ve prednizona karşı plasebo ve prednizon, Levamizol ve prednizona karşı prednizon, levamizole karşı prednizon, levamizole karşı spesifik tedavi yok

[d] Levamizolün çok düşük dozu kullanılan bir çalışma dışlanmıştır (yazıya bakın)

[e] Mizoribin ve prednizona karşı plasebo ve prednizon

[f] Nüks hızı oranı = (nüks total sayısı/tedavi grubunda gözlem süresi)/(nüks total sayısı/kontrol grubunda gözlem süresi)

[g] Azatiyopirin ve prednizona karşı plasebo, prednizon, azatiyopirin ve prednizona karşı prednizon

Veriler Hudson ve ark'nın[49] çalışmasından alınmıştır

Alkilleyici ilaçların ikinci defa verilmemesi önerilir. Yine bu ilaçların gonadal toksisitesi iyi tanımlanmış olup erkekleri kadınlara göre daha fazla etkiler. Siklofosfamidin total dozu ile sperm sayısının 10^6 /ml altında olma olasılığı arasında doza bağımlı bir ilişki vardır. Siklofosfamidin güvenli dozu belirsizdir, maksimum kümülatif doz erkeklerde 168 mg/kg'dır (2 mg/kg gün 12 hafta). Bu da azospermi rapor edilen total dozun (>200-300 mg/kg) altındadır.[43-54] Klorambusil ile ilgili birkaç veri vardır, lenfoma tedavisinde azospermi ile ilgili total doz 10-17 mg/kg olarak bulunmuştur. Bu durum da klorambusilin etkinlik ve toksisite arasındaki sınırın çok dar olduğunu göstermektedir.[55] Çalışmalarda klorambusil kullanımı sonrasında siklofosfamide kıyasla malignensi gelişme riskinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir.[43]

Levamizol

Levamizolün prednizon, plasebo veya spesifik olmayan tedavilere kıyasla nüks riskini azalttığı 6 RKÇ'nın 5'inde gösterilmiştir.[49] (Tablo 2) SB ve SN SHNS'lu çocukları içeren 5 RKÇ'nın 4'ünde levamizol 2,5 mg/kg günaşırı dozunda kullanılmıştır. 6. çalışmada daha düşük doz (2,5 mg/kg haftanın 2 ardışık günü verilen) levamizol plaseboya kıyasla nüks riskinde azalma yapmamıştır.[56] Levamizol kesildiğinde çoğu çocukta nüks görülür. Gözlemsel çalışmalar göstermiştir ki levamizol 12-24 ay kullanıldığı zaman nüks sıklığı daha fazla azalmıştır.[57-59] Levamizolün yan etkileri hafif lökopeni ve gastrointestinal şikayetler gibi minör durumlar dışında yaygın değildir. Levamizol tedavisi ile seyrek kutanöz vaskülit vakaları tanımlanmıştır.[60] Levamizol birçok ülkede mevcut değildir.

Kalsinörin İnhibitörleri (KNİ)

İki RKÇ'da nüks riskleri açısından siklosporin tedavisiyle, sikfosfamid ve klorambusil tedavisi arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.[61,62] Bununla birlikte tedavi sonrası 12-24 aylık dönemler değerlendirildiğinde siklosporin alkilleyici ilaçlara göre daha yüksek nüks oranlarına sahiptir. Japonya'dan yapılan bir RKÇ'da 24 haftalık tedavi esnasında siklosporinle tedavi edilen 49 çocuğun %50'si, plasebo verilen 59 çocuğun %70'inde nüks rapor edilmiştir.[63] Gözlemsel çalışmalarda, alkilleyici ilaçların tedavisinden sonra nüks eden SB SHNS'lu çocukların %60-90'ında siklosporin verilmesi remisyon sağlamıştır.[64-66] Ayrıca biyopsi ile MDH olduğu ispatlanmış SB SHNS'lu çocuklarda yalnızca %40'ında iki yıl tedaviden sonra remisyon devam etmiş ve tümünde siklosporin kesilmesinden ortalama 26 gün sonra nüks görülmüştür.[65] Çoğu çalışma çocuklarda siklosporin nefrotoksitesini en aza indirmek için, 3-6 aylık dönem süresince sabit remisyon sağlayan en düşük dozda (3-6 mg/kg/gün iki bölünmüş

dozda) 12. saat ilaç çukur seviyesi 80-150 ng/ml (67-125 nmol/l) hedeflenerek siklosporin kullanmıştır. Bir RKÇ'da 12. saat ilaç çukur seviyesi 60-80 ng/ml (50-67 nmol/l) (ortalama doz 4,7 mg/kg/gün) olan hastalar 2,5 mg/kg/gün ile tedavi edilen çocuklarla kıyaslandığında kalıcı remisyon oranları belirgin olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 3, online Tablo 6-7)[67] Sınırlı veriler C0'dan çok C2 tepe seviyesinin takip için kullanılabileceğini önermektedir.[68]

Tablo 3. SHNS'lu ama SN veya SB olanlarda kortikosteroidden kaçınma ilaçlarını karşılaştıran RKÇ'lar

İlaç	RKÇ sayısı	Hasta sayısı	Nüks RR (%95 CI)	Sonlanım noktası (ay)	Sonuç
Siklofosfamid 8 hf vs 2 hf	1	29	0.25 (0.07-0.92)	12	8 hf anlamlı derecede etkili
Siklofosfamid 8 hf vs 12 hf	1	73	0.98 (0.74-1,28)	24	anlamlı fark yok
Siklofosfamid 8 hf vs Klorambusil 8 hf	1	50	1,15 (0.69-1,94)	12	anlamlı fark yok
Siklofosfamid iv ve oral	2	83	0.99 (0.76-1,29)	12-24	anlamlı fark yok
Siklofosfamid vs siklosporin	1	55	1,07 (0.48-2.35)	9	Tedavi sırasında anlamlı fark yok
Klorambusil vs siklosporin	1	40	0.82 (0,44-1,53)	6	Tedavi sırasında anlamlı fark yok
i.v. Siklofosfamid vs levamizol	1	40	1.00 (0.7-1,43)	12	anlamlı fark yok
Mikofonolat vs siklosporin	1	24	5.0 (0.68-36,66)	12	anlamlı fark yok (az sayı)
Siklosporin 5mg/kg vs 2,5mg/kg	1	44	HR: 0.37 (0.18-0.79)	24	Yüksek doz anlamlı dercede etkili

CI: güven aralığı; HR: Hazard ratio; SN:sık nüks; RKÇ: RKÇ; SB: steroid bağımlı; SHNS: steroide hassas nefrotik sendrom; vs: karşı

Veriler Hudson ve ark'nın[49] çalışmasından alınmıştır

Takrolimus SHNS'lu çocuklarda RKÇ'da araştırılmamıştır. Siklosporinin kozmetik yan etkilerinden dolayı takrolimus Kuzey Amerika'da SN ve SB SHNS'lu çocuklarda yaygın olarak

kullanılmaktadır. SB SHNS'da bir gözlemsel çalışmada siklosporine benzer etkinlik gösterilmesine rağmen takrolimusun kullanılmasını destekleyen çok az çalışma vardır.[69] Böbrek transplant çalışmalarına dayanan bilgilerden takrolimus dozu başlangıçta 12. saat ilaç çukur seviyesi 5-10 ng/ml (6-12 nmol/l) olacak şekilde ayarlanır.

Siklosporinin esas yan etkileri, böbrek fonksiyon bozukluğu, hipertansiyon, diş eti hipertrofisi ve hipertansiyondur. Çocukların %5-10'unda hipertansiyon ve böbrek fonksiyon bozukluğu rapor edilmiştir.[49,64,66] Tüylenme ve diş eti hipertrofisi bir yıldan fazla siklosporin kullanan çocuklarda sırasıyla %70 ve %30 oranında gelişir.[64] Takrolimus aynı zamanda böbrek fonksiyon bozuklukları ve hipertansiyona yol açar fakat bu yan etkiler belirgin olarak tüylenmeden daha azdır; nefrotik sendromlu çocuklarda takrolimusla ilişkili diyabetes mellitus tanımlanmıştır.[70]

Oniki ay veya daha fazla siklosporin alan çocukların %30-40'ında böbrek biyopsisi ile tubulointerstisyel lezyon rapor edilmiştir. Bu yan etki 4 yıl veya daha fazla tedaviden sonra %80'i geçer.[71] Siklosporin ile ilişkili arteriyopati seyrektir. Güvenli tedavinin süresi tartışmalıdır. Bazı otörler KNİ'leri ile tedaviyi 2 yıl[71] ile sınırlamasına rağmen diğerleri siklosporinin daha uzun süre tolere edilebileceğini önermişlerdir.[72]

SB SHNS'lu çocuklarda non-randomize karşılaştırmalı bir çalışmada siklosporine ketokonazol eklenmesi siklosporin dozunu %48 oranında azaltmış, maliyeti %38 oranında düşürmüş ve etkinliği de değiştirmemiştir.[73] Bu tedavi yaklaşımı ilaçların maliyetlerini azaltmak için önerilmiştir.

Mikofenolat mofetil (MMF)

Şimdiye kadar nefrotik sendrom için yapılan tüm çalışmalarda mikofenolik asit ön ilaçlarından MMF kullanılmıştır. Küçük bir RKÇ'da bir yıl süreyle karşılaştırıldığında MMF kullanan 12 çocuğun beşinde, siklosporin kullanan 12 çocuğun birinde nüks görülmüştür. İstatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunmamasına rağmen MMF ve siklosporinin göreceli etkinliklerini ıyaslamak için vaka sayısı çok düşüktür. (Tablo 3, Online Suppl Tablo 4-5)[74] MMF tedavi süresince GFH değişmemiş fakat siklosporin kullanmında düşmüştür. 33 çocuğu içeren (bunların 26'sı SN SHNS) prospektif bir çalışmada 6 aylık süreyle MMF ile tedavi edilen 24 çocuk (%75) tedavi süresince remisyonda kalmış, 12 sinde tedavi kesildikten 6 ay sonrasına kadar nüks görülmemiş, bu 12 hastanın 8 inde 18-30 ay takip boyunca remisyon devam etmiştir.[75] Bir retrospektif çalışmada en az 6 ay süreyle tedavi edilen SB SHNS'lu 42 çocukta

ortalama yıllık nüks oranındaki azalma yıllık 3,8'dir.[76] MMF çok az sayıdaki çocukta gelişen lökopeni ve karın ağrısına rağmen genellikle iyi tolere edilir. Gözlemsel çalışmalarda 45 aya kadar kullanılmış ve iyi tolere edilmiştir.[76] Çoğu çalışmada MMF 1200 mg/m^2/gün veya yaklaşık 30 mg/kg/gün ikiye bölünmüş dozda verilmiştir. MMF kötü kontrollü SB SHNS'lu çocuklarda siklosporinle birlikte kullanılmış ve siklosporin dozunda azalma sağlanmıştır.[77]. Mikofenolat sodyum, MMF yan etkilerinden dolayı tolere edilemiyorsa alternatif olabilir fakat nefrotik sendromda bu kullanımı destekleyen bilgi yoktur. Siklosporin kullanan pediyatrik böbrek transplantlı hastalarda tek doz farmakokinetik çalışmayla 450 mg/m^2 mikofenolat sodyum ve 600 mg/m^2 MMF'in benzer doz mikofenolik asit maruziyeti sağladığı gösterilmiştir.[78] MMF ve siklosporini karşılaştıran bir RKÇ başlatılmıştır (clinicaltrials.gov identifier NCT 01092962)

SN veya SB SHNS'da ilk ilaç seçimi

RKÇ'larda SN veya SB NSNS lu çocuklar icin kortikosteroidden ayıracak ilk seçenek ilaç ile ilgili herhangi bir veri saptanmamıştır. Tablo 4'te alkilleyici ilaçlar, levamizol, KNİ ve MMF'in avantajları ve dezavantajları gösterilmiştir. Bu tablo klinisyenlere ve ailelelere SN ve SB SHNS'lu çocuklarda kortikosteroidden ayıracak ilk ilaca karar vermede yardımcı olabilir.

SB SHNS'da Rituksimab

SB SHNS'lu hastaların tedavisinde rituksimabın yeri araştırma konusudur. Prednizon ve KNİ bağımlı SB SHNS'lu 54 çocuğun katıldığı tek açık etiketli bir RKÇ'da rituksimab 3. ayda nüks riskini belirgin olarak azaltmış (deney ve kontrol grubunda sırasıyla %18,5 ve %48,1), KNİ ve prednizolonsuz tedavi olasılığını da artırmıştır.[79] Bu veri çocukların %80'inde uzamış remisyon sağlayan rituksimabın (haftalık olarak toplam 4 kez 375 mg/m^2 dozunda verilen anti-CD20 monoklonal ankikoru) olgu serisi sonuçlarını da doğrulamıştır.[80,81] Bir seride rituksimab hastaların yaklaşık üçte birinde ateş, kusma ve diyare, cilt döküntüsü, bronkospazm gibi akut reaksiyonlara sebep olmuştur.[81] Pnömosistis jiroveci pnömonisi ve pulmoner fibrozis diğer rapor edilen ciddi yan etkilerdir.[80,82] SB SHNS'da rituksimab ve plasebonun karşılaştırıldığı RKÇ başlatılmıştır (Clinicaltrials.gov tanımlayıcı NCT 01268033).

Tablo 4. SHNS'lu ama SN veya SB olanlarda kortikosteroidden kaçınma için kullanılan ilk ilacın avantaj ve dezavantajları

İlaç	**Avantajlar**	**Dezavantajlar**
Siklofosfamid	Daha uzun remisyon	SB SHNS'da daha az etkili
	Pahalı değil	Tedavi sırasında kan sayımı takibi gerekir

		Potansiyel ciddi kısa ve uzun dönem yan etkiler Sadece bir kür verilmelidir
Klorambusil	Daha uzun remisyon Pahalı değil	SB SHNS'da daha az etkili Tedavi sırasında kan sayımı takibi gerekir Potansiyel ciddi yan etkiler Sadece bir kür verilmelidir Bazı ülkelerde SHNS'da onaylı değildir.
Levamizol	Birkaç yan etki Genel olarak ucuz	Remisyon idamesi için sürekli tedavi gereklidir Sınırlı kullanılabilirlik Bazı ülkelerde SHNS için onaylı değildir
Siklosporin	SB SHNS bazı çocuklarda daha uzun remisyon	Remisyon idamesi için genellikle sürekli tedavi gereklidir Pahalı Nefrotoksik Kozmetik yan etkiler
Takrolimus	SB SHNS bazı çocuklarda daha uzun remisyon	Remisyon idamesi için genellikle sürekli tedavi gereklidir Pahalı Nefrotoksik Diyabet riski Bazı ülkelerde SHNS için onaylı değildir
Mikofenolat mofetil	SN ve SB SHNS bazı çocuklarda daha uzun remisyon Birkaç yan etki	Remisyon idamesi için genellikle sürekli tedavi gereklidir Olasılıkla KNİ'den daha az etkilidir Pahalı Bazı ülkelerde SHNS için onaylı değildir

SN: sık nükseden; **SB**: steroid bağımlı; **SHNS:** steroide hassas nefrotik sendrom

Diğer ilaçlar

Mizoribin kortikosteroidden kaçınma tedavisinde Japonya'da yaygın olarak kullanılmaktadır. Bir RKÇ'da (197 hasta) nüks oranlarında (mizoribin tedavi grubu ve plasebo

grubunda total nüks sayısı/gözlem süresi oranı olarak hesaplanmıştır) plasebo ile tedavi grubu arasında anlamlı bir farklılık yoktur (nüks hızı oran 0.81 ; %95 CI 0.61-1.05)[63] (Tablo 2).

İki RKÇ'da azatiyopirin ve plasebo arasında nüks riski açısından anlamlı bir fark saptanmadığından dolayı azatiyopirinin SN SHNS'da kortikosteroidden ayırıcı tedavi olarak kullanılmaması önerilir (RR 0.90 ; %95 CI 0.59-1.38)[49] (Tablo 2).

3.4: Böbrek biyopsisi endikasyonu

3.4.1: SHNS'lu çocuklarda böbrek biyopsisi endikasyonları şunlardır: (derecelendirilmemiş)

- **Kortikosteroide başlangıçta yanıtı takiben geç dönemde yanıtta yetersizlik**
- **Altta yatan farklı bir patoloji için yüksek şüphe indeksi**
- **KNİ kullanan çocuklarda böbrek fonksiyonlarının azalması**

GEREKÇE

Böbrek biyopsisi; bir veya daha fazla remisyondan sonra kortikosteroide yanıt vermeyen nefrotik sendromlu çocuklarda böbrek patolojisini tayin etmek için yapılmalıdır (geç yanıtsızlar). Özellikle Kuzey Avrupa ve Hindistan gibi bölgelerde adölesan dönemde nefrotik sendrom nedeniyle böbrek biyopsisi yapılan hastaların %40-50'sinin MDH olması nedeniyle nefrotik sendromlu çocukları biyopsisiz tedavi etmek için sabit bir üst yaş limiti yoktur.[14,83,84] Bununla birlikte özellikle FSGS ve diğer patolojilerin yüksek olduğu Afrika veya siyahi toplumlarda nefrotik sendromun tanısı koyulduğunda tedaviden önce biyopsi yapılması düşünülmesi mantıklıdır.[85] İki yıldan fazla KNİ tedavisi alan SHNS'lu çocuklarda yıllık böbrek biyopsisi bazen önerilse de[75] düzenli böbrek biyopsisi yapmanın yararının zararına üstünlüğünü gösteren bir veri yoktur. Biyopsiler KNİ dozları düşüldükten sonra devam eden böbrek fonksiyon bozukluklarında düşünülmelidir. SN veya SB SHNS'lu çocuklarda kortikosteroidden kaçınma tedavisinden önce rutin biyopsi yapmanın endikasyonu yoktur. Çalışmalar çocukluk çağı nefrotik sendromda böbrek sağkalımının en önemli belirleyicisinin böbrek biyopsisi değil, herhangi bir tedavi ile remisyonun sağlanması ve sürdürülmesi olduğunu göstermiştir.[86]

3.5: SHNS'lu çocuklarda immünizasyon

3.5.1: SHNS'li çocuklarda ciddi enfeksiyon riskini azaltmak için (derecelendirilmemiş):

- **Çocuklara pnömokok aşısı yapınız.**
- **Çocuklara ve ev halkına yılda bir kez influenza aşısı yapınız.**
- **Canlı aşılarla aşılamayı prednizon dozu günlük 1 mg/kg (<20 mg/gün) veya günaşırı dozu 2 mg/kg'ın (<40 mg gün aşırı) altına düşünceye kadar erteleyiniz.**
- **Kortikosteroidden kaçınmak için immünsupresif ilaç kullanan çocuklarda canlı aşılar kontrendikedir.**
- **İmmünsuprese çocuğa enfeksiyonun bulaşma riskini en aza indirmek için ev halkını canlı aşılarla immünize ediniz fakat çocuğun, bu aşılanmış bireylerin gastrointestinal, üriner veya solunumsal sekresyonlarına, aşılanmadan sonraki 3-6 hafta boyunca doğrudan temas etmesinden kaçınınız.**
- **Varisella enfeksiyonu ile yakın temas sonrasında, immünsupresif ilaç alan immünize olmamış çocuğa, eğer mümkünse varisella zoster immünglobulini veriniz.**

GEREKÇE

Nefrotik sendromlu çocuklar invazif pnömokok hastalığının artmış riski altındadır[87], başlangıç ve tekrar immünizasyon için lokal önerilere göre heptavalan konjugat aşı (7vPCV) ve 23-valan (23vPPV) polisakkarit aşı ile pnömokok immünizasyonu yapılmalıdır. Nefrotik sendromlu çocuklarda 7vPCV aşısına yanıtın yeterliliği araştırılmamıştır. Aktif nefrotik sendromlu ve yüksek doz prednizon (60 mg/m^2/gün) alan çocuklarla, günaşırı düşük doz prednizon alırken aşı yapılan çocuklar arasında 23vPPV'ye serolojik yanıt farklı değildir.[88] Hastaların çoğunda antikor düzeyleri en az 36 ay için varlığını sürdürmüştür.[89] SHNS'lu çocuklar ve bunların ev halkı yıllık influenza aşısı olmalıdır.[90,91]

Canlı aşılar

Canlı aşılar (kızamık, kabakulak, rubella, varisella, rotavirüs) immünsupresif veya sitotoksik ilaç kullanan çocuklarda kontrendikedir[90,91] ve şu zamana kadar ertelenmelidir:

- Prednizon dozu 1 mg/kg'dan az (20 mg/gün) veya günaşırı dozu 2 mg/kg'dan (günaşırı 40 mg'dan az) az oluncaya kadar
- Çocuğun kullandığı sitotoksik ilacı (siklofosfamid, klorambusil) bıraktıktan 3 aydan fazla zaman geçene kadar
- Çocuğun kullandığı diğer immünsupresif ilaçları (KNİ'leri, levamizol, MMF) bıraktıktan 1 aydan fazla zaman geçene kadar

Bağışıklığı zayıflamış çocuğun kardeşleri ve ev halkına, çocuğu enfekte etmelerini önlemek için, kızamık, kabakulak, rubella, varisella ve rotavirüs aşıları yapılmalıdır.[90] Bununla birlikte, immünsuprese çocuk, aşılanmış bireylerin gastrointestinal, üriner ve solunumsal sekresyonlarına temas etmekten, aşılanmadan sonraki 3-6 hafta boyunca kaçınmalıdır.

Varisella immünizasyonu

Varisella enfeksiyonu immünsupresif ilaç kullanan çocuklarda hayatı tehdit eden hastalıklara neden olabilir. Varisella immünizasyonu günaşırı düşük doz prednizon alan çocuklar da dahil olmak üzere nefrotik sendromlu çocuklarda güvenli ve etkilidir.[12]

- Günlük veya günaşırı düşük doz prednizon kullananlar ve immünsupresif veya sitotoksik ilaç almayan SNSS'li çocuklara, eğer immünize değiller ise varisella immünizasyonu önerilmelidir.[90,91]
- İmmünsupresif ilaç kullanan non-immün SHNS'lu çocukların aileleri, çocukları suçiçeği olan bir başka çocukla veya herpes zosterli bir erişkin ile yakın temasta bulunması halinde en kısa sürede, hekimleriyle irtibata geçmelidir, böylece çocuklara temastan sonraki 72 saat içinde zoster immünglobülini (eğer mevcutsa) verilebilir.
- Asiklovir veya valasiklovir, immünsuprese çocuklara suçiçeği lezyonları başladığında uygulanmalıdır.

ARAŞTIRMA ÖNERİLERİ

RKÇ'lar ile aşağıdaki konular için daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır:

- SN ve SB SHNS'da alkilleyici ilaçların, levamizolün, MMF'in, KNİ'lerin rölatif etkinliklerini belirlemek için
- SN ve SB SHNS'da siklosporin ve takrolimusun rölatif fayda ve yan etkilerini belirlemek için

- SB SHNS'de mikofenolik asitin KNİ'lerine eklendiğinde ilave fayda ve risklerini belirlemek için
- Rituksimabın SB SHNS'lu hastalarda diğer kortikosteroidden kurtarıcı ilaçlara ilave olarak veya onlara kıyasla ilave fayda ve risklerini belirlemek için

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary Table 1: Evidence profile of studies examining i.v. vs. p.o. Cyc treatment in children with frequently relapsing nephrotic syndrome.

Supplementary Table 2: Existing systematic review on i.v. vs. p.o. Cyc treatment in children with frequently relapsing nephrotic syndrome.

Supplementary Table 3: Summary tables of studies examining i.v. vs. p.o. Cyc treatment in children with frequently relapsing nephrotic syndrome (categorical outcomes).

Supplementary Table 4: Summary table of RKÇ examining MMF vs. CsA in frequently relapsing nephrotic syndrome in children (categorical outcomes).

Supplementary Table 5: Summary table of RKÇ examining MMF vs. CsA in frequently relapsing nephrotic syndrome in children (continuous outcomes).

Supplementary Table 6: Summary table of RKÇ examining low vs. fixed dose CsA treatment in children with frequently relapsing nephrotic syndrome (categorical outcomes).

Supplementary Table 7: Summary table of RKÇ examining low vs. fixed dose CsA treatment in children with frequently relapsing nephrotic syndrome (continuous outcomes).

Not: Ek materyal htpp://www.kdigo.org/clinical_practice_guidlines/GN.php adresinde makalenin online versiyonuna eklenmiş bulunmaktadır.

BÖLÜM 4:

ÇOCUKLARDA STEROİDE DİRENÇLİ NEFROTİK SENDROM (SDNS)

Kidney International Supplements (2012) 2, 172–176; doi:10.1038/kisup.2012.17

GİRİŞ

Bu bölüm kortikosteroid tedavisiyle tam remisyon sağlanamamış 1-18 yaşındaki nefrotik sendromlu çocuklar için tedavi tavsiyeleri yapmaktadır. Bu bölüm 1 yaşın altındaki hastalar veya MDH, MPGN veya FSGS dışında bir glomerüler hasar histolojik paternine bağlı steroid dirençli nefrotik sendrom olguları için geçerli değildir. Bu kılavuzun global uygulamasının ekonomik sonuçları bölüm 2'de belirtilmiştir.

4.1: SDNS'lu çocukların değerlendirilmesi

4.1.1:Kortikosteroid direncini tanımlamak için kortikosteroidlerle en az 8 haftalık bir tedavi yapılmış olmasını öneriyoruz. (2D)

4.1.2: SDNS çocukları değerlendirmek için aşağıdakiler gereklidir (derecelendirilmemiş):

- **tanısal böbrek biyopsisi**
- **böbrek fonksiyonunun GFH veya eGFH ile değerlendirilmesi**
- **proteinüri miktarının belirlenmesi**

ARKA PLAN

Genel olarak SDNS ve spesifik olarak FSGS hastalarında tam veya kısmi bir remisyon sağlanamaz ise teşhisin ilk 5 yılı içerisinde %50 oranında SDBY gelişebilir.[86] Devam eden nefrotik sendrom durumu, düşük hasta yaşam kalitesi, tromboembolik olaylar, hipertansiyon, peritonit ve diğer ciddi enfeksiyonlar, dislipidemi ve ölüm ile ilişkilidir.[92-95] SDBY'ne ulaşan çocuklarda yaşam beklentisi büyük oranda azalmıştır, diyalizin başlamasını takiben ortalama 19 yıl ve transplantasyonu takiben yaklaşık olarak 40 yıllık bir yaşam süresi beklentisi vardır.[96]

Devam eden hastalığa ilişkin komplikasyonların kümülatif yükü kortikosteroidlere ve diğer immünsupresif ilaçlara bağlı potansiyel ilaç ilişkili toksisite ile karşılaştırılmalıdır. Bu konular bölüm 3 (SHNS) ve bölüm 1 (Giriş) kısmında tartışılmıştır.

Tedavinin potansiyel yararları hastalığın iyileşmesi, nefrotik sendromun kontrolü, ve/veya SDBY'ne ilerleyişin yavaşlatılmasını içine alır. Nefrologun ve beraberinde çocuğun ailesinin sürekli ve ilerleyici böbrek fonksiyon kaybı, çoklu ilaç tedavilerine direnç veya kümülatif ilaç ilişkili toksisite endişesi ile karakterize yarar elde edilemeyen bir noktaya geldiklerini kabul etmek zorunda kalacakları zamanlar vardır.

GEREKÇE

- SDNS'lu çocukların tedavisi kortikosteroidlere direncin teyit edilmesini gerektirir. Direnç genellikle oral prednizon veya prednizolona* en az 8 hafta süreyle yanıtsızlık olarak tanımlanır.
- Nefrotik sendromun sekonder nedenlerini dışlamak ve intersitisyel ve glomerüler fibrozisin boyutunu belirlemek için böbrek biyopsisinin yapılması gereklidir.
- tGFH ile ölçülen böbrek fonksiyonunun başlangıçta düşük olması ve zamanla bozulması uzun dönemde böbrek yetmezliği ile ilişkilidir.
- Proteinüri miktarının belirlenmesi sonraki tedaviye yanıtların karşılaştırılabilmesi için elzem bir husustur.

*Prednizon ve prednizolon birbirine eştir, aynı dozda kullanılırlar, ülkelere bağlı olarak RKÇ'larda her ikisi de kullanılmıştır. Bu bölümde prednizona yapılacak sonraki tüm atıflar prednizon ve prednizolonu ifade etmektedir. Oral kortikosteroidlere yapılacak tüm atıflar prednizon veya prednizolonu ifade eder.

Kortikosteroid direnci

Direnci tarif etmek için gerekli kortikosteroid maruziyetinin en düşük düzeyi belirsizliğini korumaktadır. SDNS tanımındaki değişkenlikler terapötik çalışmaların karşılaştırılmasında zorluk oluşturmaktadır. ISKDC temel alındığında, SHNS'lu çocukların %95'i 4 haftalık günlük kortikosteroid tedavisiyle ve %100'ü ilave 3 haftalık günaşırı tedaviyle proteinüride gerileme gösterecektir.[27] Takip eden çalışmalar RKÇ'ın düşük doz prednizon kontrol grubunda kortikosteroidlere uzamış maruziyetten sonra, gözlemsel çalışmalarda ise iv veya oral yüksek doz kortikosteroidlerden sonra ilave remisyonlar rapor edilmiştir.[97,98] Bu geç yanıtların uzamış kortikosteroid maruziyetine, önceki tedavinin geç etkisine veya hastalığın doğal sürecine mi bağlı olduğu belirli değildir. Sonuç olarak direncin yaygın kullanılan tanımlarından birisini kullanılması tercih edilmiştir. Buna göre minimum 8 hafta süresince 2 mg/kg/gün veya 4 hafta boyunca 40 mg/m^2/gün dozunda prednizonu, takiben 4 hafta boyunca

1.5 mg/kg veya 40 mg/m^2 dozunda günaşırı prednizon kullanımı direnci tanımlamada kullanıldı.[99] Bu noktada kortikosteroid direnci histopatolojiyi tanımlamak için böbrek biyopsisi gerektiğini dikte eder. Histopatoloji sonuçları beklenirken, kortikosteroid kullanımı ilave 4 hafta daha total olarak 12 haftaya uzatılabilir.

Biyopsi

SDNS'un değerlendirilmesinde böbrek biyopsisi tavsiye edilir. Işık mikroskopisi, immünfloresan inceleme ve elektron mikroskopisini içine alan bu değerlendirme IgA nefropatisi ve lupus nefriti gibi aynı zamanda nefrotik sendrom klinik özelliklerine neden olan hastalıkları belirleyebilir. Tedavi altta yatan tanıya göre düzenlenir (IgA ve LN için sırasıyla bölüm 10 ve 12'ye bakınız). Biyopsi alternatif olarak FSGS'nin patolojik lezyonlarını gösterebilir veya kortikosteroid direncine rağmen hala MDH'nı işaret edebilir. Bölüm 2'de belirtildiği gibi glomerüllerin sadece %5'ini etkileyen lezyonların güvenli bir şekilde dışlanması için biyopside 20 glomerüle ihtiyaç duyulur; böylelikle bu sayının daha altında kalan pek çok rutin biyopside bir FSGS lezyonunun görülmeme olasılığı vardır. Böbrek biyopsisi ayrıca SDNS'lu çocukların prognozunun belirlenmesinde kullanılabilecek interstisyel ve glomerüler fibrozisin derecesi hakkında bilgi sağlar. Biyopsi sonuçları hasta ve aileye tedaviye neden yanıt alınamadığını ve prognozun ilk duruma göre belirgin bir şekilde değişmiş olabileceğini açıklamak için de kullanılır.

Laboratuar ile değerlendirme

SDNS tanısı anında böbrek fonksiyonunun ölçülmesi tedaviye yanıtın ve prognozun belirlenmesinde bilgi sağlar. Nefrotik sendromun varlığında tGFH belirlenmesindeki hatalara rağmen, teşhis anındaki böbrek fonksiyonu uzun dönemde böbrek yetmezliğinin tahmin edilmesinde önemli ipuçları verir. Yapılacak tedaviye tam, kısmi veya yanıtsızlık şeklinde alınacak yanıtların belirlenmesi için proteinüri miktarı idrar protein-kreatinin oranı (iPKO) kullanılarak belirlenmelidir (Tablo 1, Bölüm 3).[86,100-103] iPKO belirlenmesinde ortostatik etkilere bağlı değişkenliklerin önüne geçilebilmesi için sabah ilk idrardan ölçüm yapılmalıdır.[104] 24 saatlik idrardan da protein ölçümü yapılabilir ancak bu uygulama tuvalet eğitimi olmayan küçük çocuklarda uygulanabilir değildir. FSGS'li hastalarda yapılan gözlemsel çalışmalar tek veya kombine tedaviyi takiben tam remisyon gelişen hastaların %90'nında 5 yıllık böbrek sağkalımı olduğunu göstermiştir.[86,103] Çocuklarda yapılmış çalışma bulunmamakla birlikte erişkinlerdeki çalışmalar kısmi remisyon sağlanan olgularda 5 yıllık

böbrek sağkalımının %80 oranında olduğunu göstermiştir.[103] Yanıtsızlık durumunda ise 5 yıllık böbrek sağkalım oranı yaklaşık olarak %50'dir.[86,100,103]

SDNS ve FSGS'li hastalarda çok sayıda genetik mutasyon belirlenmiştir. Bir yaşın üzerindeki SDNS'lu çocuklarda podosin mutasyonu %0-30 oranında rapor edilmiştir. SDNS ilişkili mutasyonların prevelansındaki değişkenliğin varlığı 18 siyahi FSGS'li çocuk hastanın oluşturduğu bir kohortta podosin mutasyonlarının bulunmaması[105] ve yine aynı araştırıcı grubunun yayınladığı ve 25 Avrupalı çocuktan oluşan bir diğer kohortta podosin mutasyon prevelansının %28 olmasıyla ortaya konmuştur.[106] Bu kılavuzda mevcut genetik testlerin değişkenliği, belirgin maliyet, bazı populasyonlarda mutasyon prevelansının düşük yada hiç olmaması, spesifik genetik polimorfizme göre tedavi yanıtı ve prognozu gösteren sistematik çalışmaların olmaması nedeniyle bu kılavuzda rutin olarak genetik mutasyon değerlendirilmesi tavsiye edilmemektedir.

4.2: SDNS için tedavi tavsiyeleri

4.2.1: SDNS'lu çocuklarda başlangıç tedavisi olarak KNİ kullanımını tavsiye ediyoruz. (1B)

4.2.1.1: KNİ tedavisine en az 6 ay devam edilmesini, sonrasında proteinüride kısmi veya tam remisyon elde edilememiş ise kesilmesini öneriyoruz. (2C)

4.2.1.2: Altı aylık tedavi ile en azından kısmi remisyon elde edildiği durumlarda KNİ'lerine en az 12 ay devam edilmesini öneriyoruz. (2C)

4.2.1.3: Düşük doz kortikosteroid tedavisinin KNİ tedavisiyle kombine edilmesini öneriyoruz. (2D)

4.2.2: SDNS'lu çocuklar için ACE-İ veya ARB'lerle tedaviyi tavsiye ediyoruz. (1B)

4.2.3: KNİ tedavisiyle remisyon elde edilemeyen çocuklarda:

4.2.3.1: KNİ ve kortikosteroidlerle tam veya kısmi remisyon elde edilemeyen çocuklarda MMF (2D), yüksek doz kortikosteroid (2D) veya bu ilaçların kombinasyonunu (2D) öneriyoruz.

4.2.3.2: SDNS'lu çocuklara siklofosfamid verilmemesini öneriyoruz. (2B)

4.2.4: Tam remisyondan sonra nefrotik sendromu tekrarlamış hastalarda aşağıdaki seçeneklerden herhangi birisini kullanarak tedavinin yeniden başlatılmasını öneriyoruz: (2C)

- **oral kortikosteroidler (2D)**
- **önceki başarılı immünsupresif ilaca dönülmesi (2D)**
- **potansiyel kümülatif toksisiteyi en aza indirmek için alternatif bir immünsupresif ilaç (2D)**

ARKA PLAN

Kalıcı nefrotik sendromlu hastalarda böbrek yetmezliği riskinin bulunması kortikosteroid direnci tespit edildiği durumlarda bir alternatif tedavi kullanılması için gerekli rasyonel zemini oluşturur.

Siklosporin ve kortikosteroidler immünmodülator özelliklerinin yanı sıra podosit çatısı üzerinde de direk etkiye sahiptir. Bu durum söz konusu ilaçların nefrotik sendromda birden fazla yararlı etki mekanizmalarına sahip olabileceklerini işaret eder.

GEREKÇE

- Siklosporinin SDNS'lu çocukların çoğunda tam veya kısmi remisyon sağladığına dair kalite düzeyi orta derecede olan kanıtlar mevcuttur.
- Takrolimusun proteinüri kontrolü üzerinde benzer etkiye sahip olduğuna ve siklosporinle karşılaştırıldığında daha düşük hipertrikoz ve gingival hipertrofi yapmasına dayanarak tedaviye uyumu iyileştirebileceğine değin düşük kalitede kanıtlar mevcuttur.
- Renin-angiotensin sistem blokajının proteinüride azalmayla ilişkili olduğuna dair orta derecede kaliteli kanıtlar mevcuttur.
- Böbrek yetmezliği gelişim riski herhangi bir ilaç yada kombinasyon tedavisiyle kısmi veya tam remisyon sağlanamayan hastalarda belirgin bir şekilde daha yüksektir.

KNİ tedavisi

Siklosporin SDNS'un tedavisinde en yaygın çalışılmış olan ilaçtır. Kırk dokuz hasta içeren 3 RKÇ'da, 26 hasta siklosporin, 23 hasta plasebo veya kontrol tedavisi aldı[108-110] (Tablo 5). Siklosporin 6 aylık tedavi boyunca hastaların %31'inde tam remisyon, %38'inde ise kısmi remisyon sağladı. %69'luk kümülatif tam veya kısmi remisyon oranı randomize çalışmaların

kontrol kollarındaki %0-16'lık remisyon oranından belirgin bir şekilde daha iyiydi. Siklosporini (n=72) yüksek doz oral deksametazon-mikofenolat kombinasyonu (n=66) ile karşılaştıran 138 çocuk ve erişkin hastayı içeren randomize klinik bir çalışmada, siklosporin 12 aylık bir tedavi süresince %19.4 oranında tam, %26.4 oranında kısmi remisyon sağladı.[111] Vaka serileri göz önüne alındığında, podosin mutasyonları ile ilişkili nefrotik sendrom varlığında tam veya kısmi remisyonlar daha az görülmektedir. Bununla birlikte remisyonlar rapor edilmiştir ve bu remisyonlar KNİ tedavisinin bu hastalarda en azından kısmi remisyonu indükleyebildiğine işaret etmiştir.[112]

Tablo 5. SDNS'da KNİ çalışmaları

Yazar	n	İlaç	Kontrol	Tedavi süresi (ay)	Remisyon: (tam/kısmi)	Remisyon için RR değeri	Sonuç
Lieberman 1996[109]	24	csA	Plasebo	6	12 (%100) vs.2 (%17)	5.48 (1.95-15.44)	Remisyon siklosporin>plasebo
Ponticelli 1993[110]	17[a]	csA	Destek Tedavi	12[b]	6 (%60) vs. 0 (%0)	9.45 (0.62-1.51)	Remisyon Siklosporin>kontrol
Garin 1988[108]	8	csA	hiçbiri	2	0 (%0) vs.0(%0)	0 (0.0-0.0)	anlamlı fark yok
Choudhry 2009[113]	41	Tac+ pred	csA+ pred	12	18 (%86) vs. 15 (%75)	1.14 (0.84-1.55)	anlamlı fark yok
Gipson 2011[111]	138	csA	MMF+ Deksa	12	33 (%45.8) vs. 22 (%33)	1.35 (0.90-2.10)	anlamlı fark yok

csA: siklosporin A; deksa: deksametazon; MMF: mikofenolat mofetil; SDNS: steroid dirençli nefrotik sendrom; Tac: Tacrolimus; pred: Prednison;
[a]: Çocuklar;
[b]: Altı ay tam doz takiben her 2 ayda %25 azaltma

Takrolimus toplam 41 hastanın katıldığı bir çalışmada siklosporinle karşılaştırılmış ve proteinüri kontrolünde belirgin bir fark bulunmamıştır.[113] Bu çalışmada, nefrotoksisite, hipertansiyon ve diyabetes mellitus sıklığı siklosporin ve takrolimus arasında fark göstermemiştir. Bu ilaçlar arasındaki tek fark hipertrikoz (siklosporin grubunda %95, takrolimus grubunda %0, P<0.001) ve gingival hipertrofi oluşumunda (siklosporin grubunda %60, takrolimus grubunda %5, P<0.001) görülmüştür ki bu durumlar hastanın tedavi tavsiyelerine uyumu belirgin bir şekilde etkileyebilmektedir.

KNİ tedavisinin optimal süresi bilinmemektedir. Çocuklarda yapılmış RKÇ'larda 6 ve 12 aylık tedavi fazları kullanılmıştır. Proteinürideki azalma 4.4±1.8 haftada görülmüş[109], tam ve kısmi remisyona ulaşmak için geçen zamanın median değeri ise 8 ve 12. haftalar olmuştur.[113] KNİ tedavisine yanıt verenlerin %70 kadar olan kısmında 6 ve 12 aylık tedavilerin kesilmesinden sonra nüks görülmüştür. Nüksü önlemek için tedavinin 12 aydan sonrada devam ettirilmesi yaygın bir uygulamadır; bununla birlikte bu uygulamanın nüks riski, uzun dönem böbrek fonksiyonları ve nefrotoksisite riskine etkisi belirlenmemiştir. İlaç düzeylerinin takibi yaygındır ancak SDNS için optimal düzeyler bilinmemektedir.

Tek başına siklosporin kullanımı düşük doz kortikosteroidle birlikte siklosporin kullanımıyla karşılaştırılmamıştır. Sonuç olarak SDNS için KNİ'ne kortikosteroid eklenme ihtiyacının olup olmadığı bilinmemektedir. Bu kılavuzda düşük doz kortikosteroidler klinik çalışmaların çoğunluğuyla uyumlu olarak tavsiye edilmektedir. Dozun remisyonu devam ettiren en düşük miktara indirilmesi tavsiye edilir.

Podosit değiştirici genetik polimorfizmlerin immünmodülatör tedaviye yanıt üzerine etkisi kohort büyüklüklerinin 4 ila 34 hasta arasında değiştiği küçük genetik SDNS kohort çalışmalarında incelenmiş, yanıt oranlarının %7 ila %80 arasında değiştiği rapor edilmiştir. SDNS hastalarda altta yatan genetik polimorfizimlerin etkisini değerlendiren RKÇ bulunmamaktadır.[114]

RAS blokajı

SDNS'da proteinüriyi azaltmak için KNİ tedavisine ek olarak RAS blokajı tavsiye edilmektedir. ACE inhibitörü olarak enalapril ve fosinoprilin kullanıldığı 2 RKÇ'da proteinüride azalma olduğu gösterilmiştir.[115,116] Proteinürideki azalmanın doz bağımlı olduğu gözlenmiştir: 0.2 mg/kg enalapril dozuyla proteinüride %33'lük azalma olurken 0.6 mg/kg enalapril dozu ile proteinüride %52'lik azalma meydana gelmiştir.[115]

FSGS'li erişkin ve çocuk hastalarda yapılan retrospektif kohort çalışmalarından elde edilen epidemiyolojik veriler böbrek yetmezliği riskinin proteinüride tam veya kısmi remisyon sağlanamayan hastalarda belirgin bir şekilde yüksek olduğunu göstermiştir.[99,103] SDNS hastalarda siklosporin ve RAS blokajı kombinasyonunun kanıtlarını sağlayan sadece 2 RKÇ mevcuttur.

Kalsinörin inhibitörlerine karşı alternatif tedaviler

Yüksek doz kortikosteroid

Geleneksel başlangıç kortikosteroid tedavisini takiben uzamış oral ya da iv kortikosteroid kullanımının remisyon olasılığını artırabildiğini gösteren çok düşük düzeyde kanıt mevcuttur. Direncin 4 hafta günlük ve 4 hafta günaşırı prednizona yanıtsızlık olarak kabul edildiği SDNS'lu çocuklarda yapılan bir çalışmada 6 doz iv kortikosteroid (metilprednizolon veya deksametazon) oral prednizon ile kombine edildi ve kısa dönem sonucu 2 haftalık rejimin sonunda değerlendirildi. Metilprednizolona randomize edilenlerin sadece küçük bir bölümü gerçekte bu ilacı aldığından dolayı çalışma çok düşük kalitededir. Geri kalan hastalar deksametazon ile tedavi edildiler. Tedavi edilen 81 hastadan 78'i değerlendirildi. Pulse kortikosteroid tedavisi %34 oranında tam, %13 oranında kısmi remisyon oluşturdu ve metilprednizolon ve deksametazon tedavi grupları arasında belirgin bir fark göstermedi. [117] SDNS hastalarında yapılan küçük randomize çalışmalarda düşük doz kortikosteroid kullanımından elde edilen remisyon oranları Tablo 6'da özetlendi ve uzamış kortikosteroid tedavisiyle SDNS'lu hastaların %53'üne varan oranda remisyon sağlandı; %0-17'sinde (ortalama %8) ilave tedavi olmaksızın remisyon gerçekleştirildi.

Tablo 6: SDNS'un randomize çalışmalarının kortikosteroid tedavisi kullanılan kontrol gruplarında remisyon

Çalışma	**Tedavi**	**Remisyon outcome**	**Olay**	**Total n**	**Yanıt (%)**
ISKDC 1974[97]	Prednizon	Tam	6	13	46.2
Tarshish 1996[98]	Prednizon	Tam veya kısmi	12	21	57.1
Prednizon yanıtı		**Tam veya kısmi**	**18**	**34**	**52.9**
Lieberman 1996[109]	Plasebo	Kısmi	2	12	16.7
Ponticelli 1993[110]	Steroid yok	Tam veya kısmi	0	7	0.0
Garin 1988[108]	Plasebo	Tam	0	4	0.0
Prednizonsuz yanıt		**Tam veya kısmi**	**2**	**23**	**8.7**

ISKDC, International Study of Kidney Disease in Children; SDNS, steroid dirençli nefrotik sendrom

MMF

Bir randomize klinik çalışmada MMF'in oral deksametazon veya siklosporin ile kombinasyonu değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın MMF grubundaki hastalar tedavinin 12 ayında %33 kombine tam ve kısmi remisyon oranı göstermiştir. Çalışmada tedavi kolları

arasında belirgin bir fark bulunmamıştır (bkz Tablo 5).[111] Benzer şekilde mikofenolatla en az 6 ay tedavi edilen SDNS'lu çocukları kapsayan gözlemsel çalışmalar %23 ila %62 arasında değişen oranlarda tam remisyon, %25 ila %37 arasında kısmi remisyon gösterirken, %8 ila %40 olguda yanıt elde edilemedi.[116,118]

Sitotoksik ilaçlar

Tek başına kortikosteroid kullanımına karşılık prednizon ile kombine edilmiş sitotoksik ilaç kullanımının etkisini araştıran 2 RKÇ'da sitotoksik ilaçların faydasının görülmemiş olmasından dolayı sitotoksik ilaçların SDNS'lu çocuklarda kullanılmaması şeklindeki yaklaşım orta derece kanıt düzeyine sahiptir. Elde edilen kanıt küçük örneklem sayısı nedeniyle orta derecelidir. (Tablo 7).[97,98] ISKDC çalışmasında siklofosfamidle birlikte kortikosteroid kullanımı tek başına kortikosteroid kullanımıyla karşılaştırıldığında tam remisyon sağlamada belirgin bir fark oluşturmamıştır. Kombine tedavi grubundaki 18 hastadan 10'unda, kortikosteroid grubunda ise 13 hastanın 6'sında tam remisyon sağlanmıştır. Yan etkiler kombine tedavi grubunda daha fazla olmuştur.[119] Tutarsızlığın bu risk tahminini etkileyebilmesine rağmen, RR ve CI 1 çevresinde toplanmıştır. Siklofosfamidle birlikte kortikosteroid kullanımını tek başına kortikosteroid kullanımı ile karşılaştıran Tarshish çalışmasında tedaviye siklofosfamid eklenmesinin bir yararı gösterilemedi. Kombinasyon tedavisi ile 32 hastanın 16'sında tam remisyon sağlanırken, tek başına kortikosteroidler 21 hastanın 12 sinde tam remisyon oluşturdu (p=AD). Bir randomize çalışmada da siklofosfamid (n=17) siklosporinle (n=15) karşılaştırıldı. Kombine tam ve kısmi remisyon oranları siklosporin grubunda %60, siklofosfamid grubunda %17 ($p<0.05$) olacak şekilde belirgin bir fark gösterince daha önceden tanımlanan kriterlere dayanılarak çalışma durduruldu.[120] Aynı zamanda sitotoksik ilaçların kullanımından kaynaklanan potansiyel zararlar (ciddi enfeksiyonlar, geç dönemde malignite riski, azalmış fertilite, hemorajik sistit ve alopesi) faydalarına kıyasla daha ön plana çıktı (Online Suppl Tablo 14).[43]

Rituksimab

RKÇ'ların eksikliğine ve ciddi yan etki riskine bağlı olarak (yan etki riski tedavinin kesilmesinden sonra uzunca bir süre devam edebilir) rituksimab SDNS için bir tedavi seçeneği olarak tavsiye edilmemektedir.[82] Umut verici bir ilaç olmakla birlikte prospektif randomize çalışmalar gereklidir.

Tablo 7: SDNS'da sitotoksik tedavi						
Yazar	**n**	**İşlem**	**Kontrol**	**Remisyon: (tam/kısmi)**	**Remisyon için RR değeri**	**Sonuç**
ISKDC 1974[97]	31	Siklofosfamid po. + prednizon 3 ay	Prednizon 3 ay	10 (%56) vs.6 (%46)	1.20 (0.59-2.47)	Fark yok
Tarshish 1996[98]	53	Siklofosfamid po x 3 ay + prednizon 12 ay g.a.	Prednizon 12 ay g.a.	16 (%50) vs. 12 (%57)	0.88 (0.53-1.45)	Fark yok

g.a.: günaşırı; po: peroral; RR: risk ratio; SDNS: steroid dirençli nefrotik sendrom; vs: karşı

Tekrarlayan hastalık

Tam remisyondan sonra nüks gösteren SDNS'lu hastalarda immünsupresif tedavinin yeniden başlatılmasını öneriyoruz. Kontrolsüz SDNS'lu hastaların devam eden nefrotik durumdan kaynaklanan komplikasyonlara maruz kalabilmesi ve böbrek yetmezliği gelişme riskinin yüksek olması nedeniyle bu tavsiye yapılmaktadır. Spesifik bir tedavi tercihi oluşturacak literatür bilgisi mevcut değildir. Herhangi bir öncelik oluşturmaksızın, oral kortikosteroid kullanımı, önceki etkili immünsupresif ilaca geri dönülmesi veya potansiyel toksisiteden korunmak için alternatif bir immünsupresif ilaç başlanılması şeklinde çeşitli seçenekler mevcuttur. Risk/fayda belirlenmesi yeniden değerlendirmeyi gerektirir ve her nüksle birlikte daha belirgin olur.

ARAŞTIRMA ÖNERİLERİ

- Dirençli nefrotik sendromda KNİ ile alternatif immünsupresif ve non-immünsupresif ilaçları karşılaştıran RKÇ'lara ihtiyaç vardır.
- Genetik mutasyonlarla ilişkili nefrotik sendromu olan hastalarda tedavi seçeneklerinin araştırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.
- SDNS'da rituksimab tedavisini araştıran RKÇ'lara ihtiyaç duyulmaktadır.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary Table 8: Evidence profile of RCTs examining CsA vs. placebo in steroid-resistant nephrotic syndrome in children.

Supplementary Table 9: Meta-analyses and systematic reviews on steroid-resistant nephrotic syndrome in children.

Supplementary Table 10: Evidence profile of studies examining CsA vs. Cyc treatment in children with steroid-resistant nephrotic syndrome.

Supplementary Table 11: Summary table of studies examining CsA vs. Cyc treatment in children with steroid-resistant nephrotic syndrome (categorical outcomes).

Supplementary Table 12: Evidence profile of RCTs examining ACE-I treatment for steroid-resistant nephrotic syndrome in children.

Supplementary Table 13: Summary table of RCTs examining ACE treatment for steroid-resistant nephrotic syndrome in children (continuous outcomes).

Supplementary Table 14: Evidence profile of studies examining p.o. Cyc plus steroid vs. steroid in steroid-resistant nephrotic syndrome and/or FSGS in children.

Supplementary Table 15: Summary table of studies examining p.o. Cyc plus steroid vs. steroid in children with SRNS or FSGS (categorical outcomes).

Supplementary Table 16: Summary table of studies examining p.o. Cyc plus steroid vs. steroid in children with SRNS or FSGS (continuous outcomes).

Supplementary Table 17: Summary table RCTs examining IV vs. p.o. Cyc treatment in children with steroid-resistant nephrotic syndrome (continuous outcomes).

Supplementary Table 18: Summary table of RCT examining TAC vs. CsA treatment in children with steroid-resistant nephrotic syndrome (categorical outcomes).

Supplementary Table 19: Summary table of RCT examining TAC vs. CsA treatment in children with steroid-resistant nephrotic syndrome (continuous outcomes).

Not: Ek materyal htpp://www.kdigo.org/clinical_practice_guidlines/GN.php adresinde makalenin online versiyonuna eklenmiş bulunmaktadır.

BÖLÜM 5: ERİŞKİNLERDE MİNİMAL DEĞİŞİKLİK HASTALIĞI

Kidney International Supplements (2012) 2, 177–180; doi:10.1038/kisup.2012.18

GİRİŞ

Bu bölüm minimal değişiklik hastalığı (MDH) olan erişkinlerde tedavi tavsiyelerini sunar. Bu kılavuzun küresel uygulamaları için maliyet etkileri 2. bölümde ele alındı.

5.1: Erişkin MDH'nın başlangıç epizodunun tedavisi

5.1.1: Nefrotik sendromun başlangıç tedavisi için kortikosteroidlerin verilmesini tavsiye ediyoruz. ***(1C)***

5.1.2: Prednizon veya prednizolon* 1 mg/kg (maksimum 80 mg) günlük tek doz olarak veya 2 mg/kg (maksimum 120 mg) günaşırı verilmesini öneriyoruz. ***(2C)***

5.1.3: Yüksek doz kortikosteroid ile başlangıç tedavisinin eğer tolere edilirse ve tam (komplet) remisyon sağlanırsa minumum 4 hafta sürdürülmesini, tam remisyon sağlanamazsa maksimum 16 hafta verilmesini öneriyoruz. ***(2C)***

5.1.4: Remisyona giren hastalarda, remisyondan sonraki 6 ay boyunca kortikosteroidlerin yavaş yavaş azaltılmasını öneriyoruz. ***(2D)***

5.1.5: Hastalar için yüksek doz kortikosteroidler rölatif kontrendikasyon oluşturuyorsa veya intoleransa yol açıyorsa (ör. kontrolsüz diyabet, psikiyatrik durumlar, şiddetli osteoporoz), sık tekrarlayan MDH bölümünde tartışıldığı gibi oral siklofosfamid veya KNİ'lerini öneriyoruz. ***(2D)***

5.1.6: Sık olmayan nükslerde kortikosteroidlerin 5.1.2, 5.1.3 ve 5.1.4 no'lu önerilerdeki gibi aynı dozda ve aynı süre boyunca kullanılmasını öneriyoruz. ***(2D)***

***Prednizon ve prednizolon aynı dozlarda kullanıldığında eşdeğerdir. Her ikisi de çalışmanın köken aldığı ülkeye göre RKÇ'larda kullanılmıştır. Bu bölümde prednizona ait olan ileride geçen referanslar prednizon veya prednizolonu tanımlar. Oral kortikosteroidlere ilişkin referanslar ise yine prednizon veya prednizolonu tanımlar.**

ARKA PLAN

MDH, ışık mikroskopunda glomerüler lezyonun saptanmadığı (hafif mezangiyal birikim olabilir), immünflorosan mikroskopide boyanmanın gösterilemediği (C3 ve IgM için

düşük yoğunluklu boyanma olabilir) ve elektron mikroskopide elektron-yoğun depozitler olmadan ayaksı çıkıntılarda silinmenin gözlendiği bir nefrotik sendrom tablosunu tanımlar.[121]

MDH'nda spontan remisyon görülebilmesine rağmen,[122-125] tedavisiz nefrotik sendrom kısmen dislipidemiden kaynaklanan hızlanmış ateroskleroz,[126] enfeksiyon,[125,127] ve tromboembolik olaylardan[128] dolayı önemli morbidite ile ilişkilidir. Bu nedenle spesifik tedavi remisyon hedefi ile verilmelidir. Tedavinin temel taşı kortikosteroidlerdir. Çocuklardaki MDH kortikosteroidlere son derece hassas olmasına rağmen, erişkinlerde tedaviye yanıt daha yavaş olma eğilimindedir ve tedaviye başladıktan sonra 3-4 ay kadar gecikebilir. Aynı zamanda erişkinlerde kortikosteroidlere yanıt öngörülürlüğü daha azdır, erişkin MDH olan hastaların sadece %75'i steroide hassastır (Tablo 8). Bununla birlikte, çocukların aksine erişkinlerde MDH'nın tedavisini araştıran iyi dizayn edilmiş RKÇ yetersizliği vardır.

Erişkin MDH olanlarda akut böbrek hasarı (AKI) yaygındır (%20-25'e kadar).[129,130] MDH olan erişkinlerde progresif KBH hastalığın doğal bir parçası değildir ve KBH gelişimi altta yatan FSGS'yi telkin eder.

Erişkin MDH olan hastaların yarısından fazlasında nüks gelişir ve üçte birine yakınında sık nüks görülebilir veya kortikosteroid bağımlı olur.[130-133] Ayrıca, çocukluğunda MDS olan erişkinlerde %40'e varan nüks oranları ve bu hastalarda nükslerin devam ettiği rapor edilmiştir.[16] MDH ile ilişkili sekonder etyolojiler yaygın değildir fakat akılda tutulmalıdır. Bunlar Hodgkin hastalığı, lityum tedavisi ve nonsteroid antienflamatuar ilaçlardır.[134]

Kortikosteroidler genellikle iyi tolere edilir, fakat steroid dirençli veya SN hastalarda uzun süreli/ yinelenen kullanımlarında yan etkileri yaygındır.

Hastalıkla ilgili tanımlar

Proteinürinin klinik sonuçlarının tanımları bölüm 6 Tablo 10'da listelendi. Proteinürideki kısmi (parsiyel) remisyon MDH'da gözlenmez.

GEREKÇE

- Erişkin MDH'nın tedavisinde kortikosteroidleri tavsiye etmek için sadece düşük kaliteli kanıt vardır. Bu tavsiye büyük ölçüde çocuklardaki RKÇ'lardan çıkarımlara bunun yanı sıra erişkinlerdeki küçük RKÇ'lara ve gözlemsel çalışmalara dayanır.

- Erişkinlerde kortikosteroidlerin optimal dozu ve süresini tanımlamak için sadece düşük kaliteli kanıtlar vardır fakat nüksleri azaltmak için genellikle remisyon elde edene kadar yüksek doz uygulamasını takiben yavaş doz azaltımı tercih edilmektedir.
- Erişkinlerde kortikosteroidlerin günaşırı kullanımının günlük kullanıma eşit olduğunu önermek için çok düşük kaliteli kanıt vardır.
- Erişkinlerdeki MDH'da remisyon için geçen süre, çocuklardakine göre daha uzun olabilir.

Tablo 8: MDH'da doz rejimleri

İlaç ve doz şeması
Başlangıç tedavisi **Prednizon** Günlük tek doz 1 mg/kg (maksimum 80 mg) veya günaşırı tek doz 2 mg/kg (maksimum 120 mg) - tam remisyona kadar (minimum 4 haftadan maksimum 16 haftaya) - tam remisyondan sonra 6 ay boyunca yavaş yavaş azaltılarak **SN veya SB MDH** 1. Siklofosfamid (oral) tek doz 2-2.5 mg/kg/gün tolere edilirse 8 hafta 2. Siklofosfamide rağmen nüks olduğunda veya doğurgan yaştaki hastalara. a. Siklosporin başlangıç dozu 3-5 mg/kg/gün (iki eşit bölünmüş doz şeklinde) b. Takrolimus 0.05-0.1 mg/kg/gün (iki eşit bölünmüş doz şeklinde) 3. Kortikosteroidlere, siklofosfamide ve/veya KNİ'lerine intolerans a. Mikofenolat mofetil 500-1000 mg günde iki kez 1-2 yıl

MDH: minimal değişiklik hastalığı; SB: steroid bağımlı; SN: sık nükseden.

Kortikosteroidler çocuklarda birkaç büyük prospektif RKÇ'nın[99,135] yanı sıra çocuk ve erişkinlerde yapılmış gözlemsel çalışmaların da[129-133] konusu olmuştur. Eski tarihli, çok merkezli, kontrollü, 125 erişkin nefrotik sendrom hastasını içeren (hastaların 35 tanesi sadece ışık mikroskopisi ile değerlendirilmiş) bir çalışmada tedavi grubu ile (günde 20 mg prednizolon ile en az 6 ay) tedavisiz bırakılan grup karşılaştırılmış ve tedavi grubunda proteinüride erken ve hızlı azalma görülmüştür. Bununla birlikte 2.5 yıllık takipte her iki grup arasında proteinüri ve serum albumin yönünden bir fark saptanmamıştır. 28 erişkin MDH hastasının alındığı benzer

küçük bir RKÇ'da 2 ay süreyle iki günde bir 125 mg prednizon tedavisi plasebo ile karşılaştırıldığında 77 aylık takip süresince tüm remisyon oranlarında fark bulunmamıştır. Üstelik bu zaman diliminde plasebo grubunun prednizon ile tedavi başlanmasından dolayı olan önemli bir yüzdesi sonlandırılmıştır. Bununla birlikte, prednizon ile tedavi olan hastalar daha hızlı remisyona gitmiştir (tedavi alan 14 hastadan 12'si, 14 kontrolün 6'sı ile karşılaştırıldığında 2 ay daha önce tam remisyona girmiştir).[124,136]

Günlük ve günaşırı kortikosteroid kullanımımı karşılaştıran kontrollü çalışma olmamasına rağmen, gözlemsel çalışmalar yanıt oranlarında herhangi bir fark olmadığını göstermiştir.[130] Kortikosteroid tedavisi erişkin MDH'lı hastaların %80'ninde tam remisyon sağlar. Tam remisyon için geçen süre çocuklarla karşılaştırıldığında daha uzundur (%50 hastada 4 hafta, geriye kalan %10-25 için 12-16 haftalık tedavi gerekmektedir).[129-130] Çocuklarda 6 aylık kortikosteroid tedavisinin 3 aylık tedaviye göre daha az nüks oranıyla ilişkili olduğu bilinmektedir. Erişkinlerde kortikosteroid azaltma yöntemi bilinmemektedir; fakat yaygın olarak kullanılan tedavi şekli kortikosteroide toplam maruziyetin en az 24 hafta olduğu ve remisyon sağlandıktan sonra dozun 5-10 mg/hafta veya daha az dozda azaltıldığı tedavidir.[125,129,130]

Çok az hasta ilk prezentasyon zamanında kortikosteroidsiz bir rejim ile tedavi edilir (örneğin, siklofosfamid[132,137,138] veya siklosporin[139]). Bu çok sınırlı deneyimde tipik % 75'lik yanıt oranı kortikosteroidler ile karşılaştırabilir bir orandır.

Sık olmayan MDH nükslerinde ilk prezantasyondaki gibi kortikosteroid tedavisi tekrarlanabilir. Erişkinlerde nüks tedavisi ile ilgili RKÇ yoktur. Nükslerde prednisolonun yeniden başlanması sıklıkla remisyon ile sonuçlanmaktadır.

5.2: SN/SB MDH

5.2.1: Oral siklofosfamidi 2-2.5 mg/kg/gün 8 hafta süreyle öneriyoruz. (2C)

5.2.2: 1-2 yıl süreyle siklofosfamide rağmen nüksetmiş SN/SB MDH hastaları veya doğurganlığını korumak isteyen hastalar için KNİ tedavisini (siklosporin 3-5 mg/kg/gün veya takrolimus 0.05-0.1 mg/kg/gün bölünmüş dozlarda) öneriyoruz. *(2C)*

5.2.3: Kortikosterid, siklofosfamid ve KNİ'lerine intoleransı olan hastalara MMF 500-1000 mg günde iki kez 1-2 yıl süreyle öneriyoruz. *(2D)*

GEREKÇE

- Erişkin SN/SB MDH hastalarında alkilleyici ilaçların değerini önermek için düşük kalitetede deliller vardır. Bu yaklaşım için destek çocuklardaki RKÇ'lardan ve erişkinlerdeki gözlemsel çalışmalardan gelmektedir.
- Erişkin MDH'nda KNİ'lerinin tam veya kısmi remisyonu uyarabileceğini önermek için düşük kalitede delil vardır fakat nüks oranları KNİ'nün kesilmesinden sonra alkilleyici ilaçlar ile olan tedaviden daha yüksek olabilir.
- Kortikosteroidsiz veya KNİ'süz bir ilaç olarak MMF kullanımını önermek için düşük kalitede kanıt vardır.

Gözlemsel çalışmalarda, siklofosfamid ile tedavi erişkinlerin önemli bir kısmında remisyon sağlar.[129,130,132] Nüksüz dönem siklosporinden daha uzun gözükmektedir (aşağıya bakınız). Gözlemsel çalışmalarda, SB erişkinlerde siklofosfamid ile başlangıç yanıt oranları mükemmel görüldü (bir çalışmada dokuz hastanın tamamı kortikosteroid tedavisinden kurtuldu)[129]; bununla birlikte bu hastaların beşinde nüks gelişti. Bu çalışmada hastaların % 80'inde ortalama 9.1 yıl olan sürekli remisyonla SN MDH hastalarının SB MDH hastalarından daha iyi seyirli olduğu görüldü. Benzer şekilde SB MDH olan çocuklar siklofosfamide SN MDH'dan daha az yanıt verebilir.[43] Bir diğer çalışmada 36 erişkin SN/SB MDH hastasının 21'i 8 haftada ve ilave 4 hasta da 16 haftada remisyon elde etti (toplamda 25/31 hasta - %69). Siklofosfamide prednizon ilavesi ek fayda sağlamamıştır. Kortikosteroidle karşılaştırıldığında siklofosfamid ile remisyon daha uzu süreli gözükmektedir.[132] Bir diğer çalışmada siklofosfamid ile (SN veya SB MDH için) tedavi edilen 20 hastanın % 55'i tam veya kısmi remisyona sahipti.[130] Erişkinlerde i.v. siklofosfamid kullanımının etkinliği ile ilgili sadece bir çalışma vardır.[140]

Birçok gözlemsel çalışma %70-90 remisyon oranıyla siklosporinin etkinliğini rapor etmiştir.[130,141] Bir RKÇ'da, SN/SB nefrotik sendromlu 73 erişkin ve çocuk hastada (31 MDH'li; 42 FSGS'li), ya 8 hafta siklofosfamid 2.5 mg/kg/gün ya da 9 ay siklosporin tedavisi verildi, ilaçlar azaltılarak kesildi. Dokuzuncu ayda remisyon oranları önemli bir farklılık göstermedi (siklofosfamidde %64 (18/28), siklosporinde %74(26/35) remisyon sürdürüldü).

Bununla birlikte ikinci yıl sonunda siklofosfamid alan hastaların %63'ü siklosporin alan hastaların ise %25'i hala remisyondaydı.[62] Bir başka 52 hastalık RKÇ kortikosteroidlere daha az maruz kalmanın ek faydasını önererek siklosporine ek 0.8 mg/kg/gün prednizonun sadece 1

mg/kg/gün prednizonla karşılaştırıldığında daha erken remisyon sağladığını gösterdi (Online Suppl Tablo 20, 21).[142]

Siklosporinin optimal dozu ve süresi bilinmemektedir. Bir RKÇ'da, SN/SB nefrotik sendromlu erişkin ve çocuklarda siklosporin 9 ay süreyle 5 mg/kg/gün dozunda verilerek takip eden 3 ay boyunca azaltılarak kesildi. Siklosporin bağımlılığı olasılığı tam remisyon elde ettikten sonra aniden kesildiğinde yüksektir. Bununla birlikte 36 erişkin hastada ortalama 26 aya uzatılmış tedaviyi takiben yavaş doz azaltımı, kortikosteroidsiz 14 hastanın 11'inde ve düşük doz kortikosteroidle 3 hastada uzun süreli remisyon sağladı. Siklosporine bağımlı kalan %20 hastada, 3 mg/kg/gün dozu remisyonun sürdürülmesi için yeterliydi. Remisyonun kümülatif oranı 6. ayda bir plato yapmış gözüküyordu.[143,144]

Küçük bir RKÇ'da SB hastalarda 24 hafta uygulanan takrolimus ile i.v. siklofosfamid karşılaştırıldı. Siklosoprine benzer yanıt oranlarına ulaşılıp tüm hastalarda kortikosteroid tedavisinin kesilmesi başarıldı.[140]

Erişkin MDH hastalarında KNİ'lerinin terapötik seviyesini önermek için yetersiz bilgiler vardır. Tablo 8'de önerilen doz rejimi ile tedaviye başlayıp remisyon elde ettikten sonra KNİ dozu progresif olarak remisyonu sürdürecek en düşük seviyeye azaltılmalıdır. Birçok hasta tamamıyla kortikosteroidlerden kurtulabilmektedir.[140] KNİ başladıktan sonra kortikosteroidleri azaltmak ve kesmek için tüm çaba gösterilmelidir.

MDH olan çocuklarda MMF kortikosteroidsiz bir tedavi seçeneği olarak kullanılmıştır (bkz. öneri 3.3.5.). Erişkinlerde MMF ile deneyimler olgu sunumlarıyla sınırlıdır.[145-147]

5.3: Kortikosteroid dirençli MDH

5.3.1: Kortikosteroide dirençli hastaları nefrotik sendromun diğer sebepleri için yeniden değerlendiriniz. (derecelendirilmemiş)

GEREKÇE

- Kortikosteroide dirençli MDH FSGS'yi akla getirir.

Erişkin MDH hastalarının yaklaşık %10'u steroid dirençlidir (daha önce belirtildiği gibi günlük veya günaşırı kullanılan toplam 16 haftalık kortikosteroid tedavisi başarısız olduğunda). Kortikosteroid direnci, tespit edilmemiş FSGS'ye bağlı olabilir (fokal lezyondan dolayı biyopsi

örneğinde görünmeyebilir). Biyopsi tekrarı düşünülebilir ve biyopsi MDH'dan daha kötü prognozla ilişkili olan FSGS'yi gösterebilir. Erişkinlerde kortikosteroid dirençli MDH'nın tedavi stratejisinde RKÇ yoktur ve çok az gözlemsel bilgi vardır. Tedavi stratejisi bölüm 6'da belirtildiği gibi önerilmektedir.

5.4: Destekleyici tedavi

5.4.1: ABH olan MDH'nda ilk epizod gibi kortikosteroid tedavisini ve endikeyse renal replasman tedavilerini öneriyoruz. *(2D)*

5.4.2: MDH'nın ilk epizodunda statinler ile hiperlipidemi tedavisini ve normotansiflerde ACE-I/ARB ile proteinüri tedavisini önermiyoruz. *(2D)*

GEREKÇE

- ABH erişkinlerde MDH'na eşlik edebilir. Bu genellikle devam eden kortikosteroid tedavisi ile geri dönüşümlüdür. Renal replaman tedavisi içeren destekleyici tedavi geçici olarak gerekebilir. Erişkin MDH'nda proteinüri tipik olarak kortikosteroidlerle düzelecektir. Sonuç olarak proteinürinin tedavisi ile birlikte eşlik eden hiperlipideminin de gerilemesiyle statin tedavisi ihtiyacı da ortadan kalkacaktır.
- Erişkin MDH'nda proteinüri tipik olarak kortikosteroidlerle gerileyecektir. Eğer erken remisyon sağlanırsa proteinüriyi azaltmak için RAS blokajı ve statinler gereksizdir.

MDH'nda bazen diyaliz gerektirecek kadar şiddetli ABH oluşabilir. Risk faktörleri ileri yaş, hipertansiyon, şiddetli nefrotik sendrom ve altta yatan böbrek arteriosklerozudur.[130,148] ABH gelişen hastalar tablo ne kadar ağır olursa olsun tipik olarak iyileşir. Bununla birlike ABH gelişen hastaların bir kısmında rezidüel kronik böbrek hasarı gelişebilir.[130] ABH için kortikosteroidlerle tedavinin devamının yanı sıra volüm durumuna dikkat edilmesi ve diğer destekleyici tedavi önerilir.

Çocukluk çağında nükseden nefrotik sendrom hikayesi olan 40 erişkin hastada yapılan bir çalışma çocuklarda nüksler sırasında oluşan intermittan hiperlipideminin uzun dönem kardiyovasküler riski arttırmadığı sonucunu çıkarmıştır.[149] Antihiperlipidemik ilaçların ve ACEİ/ARB'lerin kullanımı, hızlı remisyon sağlanamayan SN/SB MDH hastalarında

düşünülebilir. ACEİ veya ARB'lerin eklenmesinin ağır nefrotik sendrom hastalarında diüretik tedavi ile beraber ABH zemini hazırlayabildiğini hatırlatmak gerekir.[150]

Maliyet faktörleri

Prednizon ve siklofosfamid, KNİ ve MMF tedavilerine göre daha az maliyetlidir. Maliyet faktörleri daha pahalı ilaçlara gücü yetmeyen veya erişemeyen hastalarda dikkate alınması gerekir.[151] Ketokonazol eklenmesi güvenlidir ve KNİ ile ilgili maliyette önemli azalmalar sağlayabilir, fakat nefrotoksisiteden sakınmak için ilaç düzeylerinin değerlendirilmesi gerekmektedir.[73]

ARAŞTIRMA ÖNERİLERİ

- RKÇ'ların erişkin MDH'nın ilk epizodu için kortikosteroide alternatif olarak KNİ'lerinin veya MMF'in kullanımını araştırmaları gerekir.
- SN/SB MDH'nda KNİ'ni siklofosfamid ile karşılaştıran ve takrolimus siklosporin ikilisinden hangisinin tercih edilmesi gerektiğini saptayacak RKÇ'lara ihtiyaç vardır.
- SN/SB MDH'da rituksimabın rolünü incelemek için RKÇ'lara ihtiyaç vardır.
- SN/SB MDH'da levamizolün rolünü incelemek için RKÇ'lara ihtiyaç vardır.
- Bu RKÇ'larda SN/SB MDH'nın ve ilişkili tedavilerin uzun süreli kardiyovasküler, metabolik, enfeksiyöz, ve kemik risklerini değerlendirmek için deliller toplanmalıdır.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary Table 20: Summary table of RCT examining CsA vs. steroid treatment after first relapse in adults with minimal change disease (categorical outcomes).

Supplementary Table 21: Summary table of RCT examining CsA vs. steroid treatment after first relapse in adults with minimal change disease (continuous outcomes).

Not: Ek materyal htpp://www.kdigo.org/clinical_practice_guidlines/GN.php adresinde makalenin online versiyonuna eklenmiş bulunmaktadır.

BÖLÜM 6: ERİŞKİNLERDE İDİYOPATİK FOKAL SEGMENTAL GLOMERÜLOSKLEROZ

Kidney International Supplements 2012 (2):181-185; doi:10.1038/kisup.2012.19

GİRİŞ

Bu bölümde, biyopsi ile kanıtlanmış idiyopatik FSGS tanısı olan erişkinler için tedavi tavsiyeleri yer almaktadır. Bu rehberin küresel uygulamada maliyet etkileri Bölüm 2'de tartışılmıştır.

6.1: FSGS'nin başlangıç değerlendirmesi

6.1.1: FSGS'nin sekonder formlarını dışlamak için kapsamlı değerlendirme şarttır. (derecelendirilmemiş)

6.1.2: Genetik testler rutin olarak uygulanmamalıdır. (derecelendirilmemiş)

ARKA PLAN

FSGS'nin klasik tanımında segmental mezangiyal matriks artışı ile birlikte kapiller tıkanma, skleroz, hiyalinoz, köpük hücreler ve segmental skarlaşma, Bowman kapsülü ile glomerüler yumak arasında yapışma vardır.[152] Yakın zamanda önerilen bir patolojik sınıflamada FSGS'de nonsklerotik formlarının varlığı bildirilmiştir.[152] Son 10-20 yıl içinde, FSGS lezyonlarına yol açtığı bilinen etkenlerin sayısında belirgin artış olmuştur. Belki bunun sonucu olarak bu süreçte FSGS'nin insidansı, başlangıç yaşı, klinik tablosu dramatik olarak değişkenlik göstermiştir. Şimdilerde FSGS, insanlarda yapılan böbrek biyopsilerinde en sık rastlanan glomerüler hasar tiplerinden birisidir.[153,154] Siyahi ırkta ve ABD'deki İspanyol kökenli popülasyonda proteinürinin en sık nedeni FSGS'dir.

GEREKÇE

- FSGS, idiyopatik (primer) FSGS ve sekonder FSGS olarak sınıflandırılabilir. Bu sınıflama sadece anlam bakımından değildir ve tedavi ile ilişkili etkileri vardır. İdiyopatik FSGS, sekonder FSGS'nin ayırt edilebilir diğer tüm nedenlerinin dışlanması olarak tanımlanır.[155] FSGS'nin sekonder nedenleri Tablo 9'da listelenmiştir ve hastanın

fizik muayenesi, tıbbi öyküsü, aile öyküsü, renal görüntüleme ve elektron mikroskopisi çalışmaları da dahil olmak üzere böbrek patolojisi ile ayrıntılı değerlendirilmelidir.[156]

- Erişinlerde, steroide dirençli FSGS vakalarında bile, genetik test yapılmasını destekleyen yeterli veri yoktur. FSGS'de aile öyküsü yoksa NPHS1 (nefrin), NPHS2 (podosin), alfa-aktinin-4, CD2AP ve TRPC-6 mutasyonları ancak erişkin FSGS olgularının %0-3'ünde saptanmaktadır.[105,157-163] İlaveten, genetik anomalili bazı hastaların tedaviye yanıt vermesi, genetik analiz sonuçlarının tedavi kararını değiştirmemesi gerektiğini telkin etmektedir.
- FSGS'si olan Amerika zencilerinde apolipoprotein L1 (APOL1) gen mutasyonu olması muhtemeldir.[164] Çoğu hasta non-nefrotik proteinüri ile ortaya çıkmaktadır. Bu mutasyonda güncel tedavi yaklaşımı henüz bilinmemektedir, bu nedenle bu kılavuz APOL1 mutasyonunun rutin testlerde bakılmasını önermemektedir.

6.2: FSGS'nin başlangıç tedavisi

6.2.1: Sadece nefrotik sendrom kliniği olan idiyopatik FSGS'de kortikosteroid ve immünsupresif tedavinin düşünülmesini tavsiye ediyoruz. (1C)

6.2.2: Günlük tek doz 1 mg/kg (en fazla 80 mg) prednizon* veya gün aşırı 2 mg/kg (en fazla 120 mg) öneriyoruz. (2C)

6.2.3: Başlangıçta en az 4 hafta yüksek doz kortikosteroid; devamında tolere edilirse ya 16. haftaya ya da tam remisyon sağlanana kadar (hangisi daha erken olursa) yüksek doz kortikosteroid öneriyoruz. (2D)

6.2.4: Kortikosteroidlerin, tam remisyon sağlandıktan sonraki 6 aylık dönemde yavaşça dozunun azaltılıp kesilmesini öneriyoruz. (2D)

6.2.5: Yüksek doz kortikosteroidlere intolerans (örneğin: kontrolsüz diyabet, psikiyatrik durumlar, ciddi osteoporoz) veya göreceli kontrendikasyon varlığında ilk basamak tedavide KNİ'nin düşünülmesini öneriyoruz. (2D)

***Prednizon ve prednizolon aynı dozlarda kullanıldığında eşdeğerdir. Her ikisi de çalışmanın köken aldığı ülkeye göre RKÇ'larda kullanılmıştır. Bu bölümde prednizona ait olan ileride geçen referanslar prednizon veya prednizolonu tanımlar. Oral kortikosteroidlere ilişkin referanslar ise yine prednizon veya prednizolonu tanımlar.**

ARKA PLAN

Kalıcı (persistan) proteinürisi olan FSGS'li hastalarda ilerleyici KBH ve ona eşlik eden kardiyovasküler mortalite ve morbidite riski artmıştır. Riskler, proteinüri miktarı ve böbrek fonksiyonlarının düzeyi ile ilişkilidir.

Tedavinin potansiyel faydaları hastalıkta tam şifa, hastalığın kontrol altına alınması ve/veya SDBY'ne gidişte yavaşlamadır. FSGS'de prognoz parametreleri renal olaylar ve proteinürideki değişimler olmak üzere ikiye ayrılabilir. Hastalıkta şifa ve hastalığın kontrol altına alınması esas olarak proteinürideki değişiklerle tanımlanır (bkz. Tablo 10).

İdiyopatik FSGS'li olguların çoğunluğunda hastalığın doğal seyri uzundur, tam remisyon olanlarda bile hastalık nüksü %40'a kadar çıkabilir. Kısmi remisyona girenlerde bile yavaş, ilerleyici böbrek fonksiyon kaybı riski vardır. FSGS'de tedaviye yanıt vermeyen, sayısı az da olsa, kayda değer bir grup hasta vardır. Bu hastalarda tedavinin potansiyel faydaları ve seçilen immünsupresif tedavinin riskleri iyice tartılmalıdır.[13]

İdiyopatik FSGS'li hastalarda proteinürinin ciddiyeti ve sürekliliği prognozu tahmin ettirir. Nefrotik proteinürisi olmayanlar iyi prognoza sahiptir; ortalama 6.5-9.3 yıl izlemden sonra, sadece birkaç hastanın RAS blokerleriyle tedavi edilebildiği eski çalışmalarda bile renal sağkalım oranları %95'ten fazladır.[165-167] Bu sonuç hala geçerli gibi görünmektedir, hatta çok yakın zamandaki bir çalışmada kısmi remisyona girenler (proteinürinin nefrotik olmayan düzeylere indiği hastalar) remisyona girmeyenlerle karşılaştırıldığında renal sağkalımda belirgin iyileşme (%80'e karşı %40) olduğu sonucuna varılmıştır.[103]

Birçok gözlemsel çalışma, proteinüride ister spontan ister tedavi ile remisyon sağlanırsa hastalık prognozunun iyi olduğunu göstermiştir.[103,168-171] Birçok çalışmada hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizlerde, remisyon gelişiminin prednizon tedavisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[103,172-174]

Nefrotik sendromlu primer FSGS'de hastalık seyri oldukça değişkendir. Önemli prediktörler proteinürinin miktarı, böbrek fonksiyonlarının derecesi, ve tubulointersitisyel hasarın miktarıdır.[101,165,175] Günümüzde kortikosteroid ve immünsupresif tedaviye direnç, SDBY'nin en güçlü öngörücüsü olarak kabul edilmektedir.[166,175] Remisyon sağlanamayan hastalarda prognoz kötüdür; ortalama 5 yıl renal sağkalım %65 (%60-90) ve 10 yıllık sağ-kalım %30'dur (%25-56).[165-167,177]

Tablo 9 | FSGS Nedenleri

İdiyopatik (primer) FSGS

Sekonder FSGS

1. Ailesel
   a. α-aktinin 4 mutasyonları
   b. NPHS1 (nephrin) mutasyonları
   c. NPHS2 (podosin) mutasyonları
   d. WT-1 mutasyonları
   e. TRPC6 mutasyonları
   f. SCARB2 (LIMP2) mutasyonları
   g. INF2 (formin) mutasyonları
   h. CD2-ilişkili protein mutasyonları
   i. Mitokondriyal sitopatiler

2. Virüs ilişkili
   a. HIV-ilişkili nefropati
   b. Parvovirus B19

3. İlaçlar
   a. Eroin-nefropatisi
   b. İnterferon-α
   c. Lityum
   d. Pamidronat/alendronat
   e. Anabolik steroidler

4. Muhtemelen glomerüler hipertrofi veya hiperfiltrasyon aracılığıyla oluşmuş yapısal fonksiyonel yanıtlar
   4.1 Azalmış böbrek kitlesi
      a. Oligomeganefroni
      b. Tek taraflı böbrek agenezi
      c. Böbrek displazisi
      d. Kortikal nekroz
      e. Reflü nefropati
      f. Cerrahi olarak böbreklerin çıkarılması
      g. Kronik allograft nefropatisi
      h. Fonksiyonel nefron sayısında azalma olan herhangi bir ağır böbrek hastalığı
   4.2 Başlangıçta normal böbrek kitlesi
      a. Diyabetes mellitus
      b. Hipertansiyon
      c. Obezite
      d. Siyanotik konjenital kalp hastalığı
      e. Orak hücreli anemi

5. Malignite (lenfoma)

6. Glomerüler hastalıklarda böbrek skarının neden olduğu, spesifik olmayan FSGS örneği
   a. Fokal proliferatif glomerülonefrit
      (IgAN, LN, pauci-immün fokal nekrotizan ve kresentik GN)
   b. Herediter nefrit (Alport sendromu)
   c. Membranöz glomerülopati
   d. Trombotik mikroanjiyopati

FSGS: fokal segmental glomerüloskleroz; GN: glomerülonefrit; HIV: Human immündeficiency virus; IgAN: Ig A nephropatisi; LN: lupus nefriti. Kaynaktan uyarlanmıştır; Deegens JK, Steenbergen EJ, Wetzels JF. Review on diagnosis and treatment of focal segmental glomerülosclerosis. Neth J Med 2008; 66: 3–12. Van Zuiden Communications B.V.[155] izniyle. Erişim: http://www.njmonline.nl/getpdf.php?t=a&id=10000260.

Tablo 10: Erişkinlerde FSGS'de nefrotik sendrom tanımları	
Sınıflama	Tanım
Tam remisyon	Proteinüride azalma <0.3 g/gün veya iPKO <300 mg/gr (<30 mg/mmol) ve normal serum kreatinini ve serum albumin > 3.5 g/dL(35 g/L)
Kısmi remisyon[a]	Proteinüride azalma 0.3-3.5 g/gün [veya iPKO 300–3500 mg/g (30–350 mg/mmol)] ve kararlı serum kreatinini (kreatinin değişimi <%25) **VEYA** proteinüride azalma 0.3-3.5 g/gün [veya iPKO 300–3500 mg/g (30–350 mg/mmol)] ve başlangıca göre %50'den fazla azalma ve stabil serum kreatininini (kreatinin değişimi <%25)
Nüks	Tam remisyondan sonra proteinürinin >3.5 g/gün veya iPKO>3500 mg/g (>350 mg/mmol) olmasıdır.
Sık nüks	Erişkinde tanımlanmamıştır
Steroid bağımlı	Kortikosteroid tedavisinin kesilme sürecinde veya kesilmesinden sonra 2 hafta içinde gelişen nüksün iki kez gerçekleşmesi
Steroid dirençli	4 aydan uzun süreli, 1 mg/kg/gün veya 2 mg/kg (günaşırı) prednizon kullanımına rağmen proteinürinin sebat etmesi

FSGS, fokal segmental glomerülosklerozis; GFH, glomerülar filtrasyon hızı; iPKO: spot idrar protein/kreatinin oranı.
[a] Kısmi remisyonun her iki tanımı da literatürde kullanılmıştır

GEREKÇE

- Nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastaların çoğu ilerleyici iken, kötüleşen hastaların çoğunluğunun, sürekli, nefrotik düzeyde proteinürileri vardır; non-nefrotik proteinürisi olan hastalarda ilerleyici böbrek yetmezliği ve SDBY riski düşüktür.
- Devamlı (sustained) non-nefrotik proteinürisi olan hastalarda kardiyovasküler mortalite ve morbidite riski artmıştır. Bu riskler üzerinde durulmalı, proteinürinin RAS blokajı ile tedavisi ve kan basıncı kontrolü tedavinin bir parçası olmalıdır.
- Nefrotik sendromla giden primer FSGS'de kortikosteroid veya immünsupresif tedaviyi öneren düşük kalitede kanıtlar vardır.

- Sekonder FSGS'de kortikosteroid veya immünsupresif tedaviyi önermek için kanıt yoktur.

RAS blokajı ve kan basıncı kontrolü

FSGS'li hastaların optimal konservatif tedavisi için proteinürili hasta kılavuzlarını takip etmek gerekir (bkz.bölüm 2). RAS blokerleri rutin olmalıdır, bununla birlikte başlangıçta kortikosteroid tedavisine yanıt veren nefrotik sendromda RAS blokerleri geciktirilebilir. Eğer nefrotik sendrom ağır ise bu durum özellikle geçerlidir, çünkü ağır nefrotik sendromda hipoperfüzyon ve ATN yüzünden AKI gelişme riski artmıştır.[148,178]

Kortikosteroidler

Kortikosteroid tedavisi sadece nefrotik sendromla giden idiyopatik FSGS'de düşünülmelidir. Nefrotik düzeyde proteinürisi olmayan hastalarda kortikosteroid tedavisini destekleyen veri yoktur ve RKÇ olmamasına rağmen, FSGS'de nefrotik düzeyde proteinüri varlığında kortikosteroid verilmesini destekleyen çok sayıda gözlemsel çalışma vardır.

1985'den önce, idiyopatik FSGS steroide dirençli ve kötü sonlanımlı bir hastalık olarak değerlendirilirdi.[165] Bunun aksine, 1985'den sonra yürütülen gözlemsel çalışmalar daha iyi sonuçlar bildirmiş ve yanıttaki bu düzelmenin başlangıçta daha yüksek doz ve daha uzun süreli kortikosteroid tedavisiyle ilişkili olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

Tedavi alışkanlıkları değişkenlik göstermiştir; örneğin, tedavi süresi 4-24 ay, prednizon dozu da 0.3-1.5 mg/kg/gün olarak bildirilmiştir. Benzer şekilde, yanıt oranları da değişkenlik göstermektedir; tam remisyon oranları %28-74 arasında, kısmi remisyon oranları %0-50 arasında bildirilmiştir. Tedavi başlangıcından tam remisyona kadar geçen ortalama süre 3-4 aydır, 8 aya kadar uzayabilir.[166,168,169,171]

Prednizon tedavisine başlama zamanı tartışmalıdır. Spontan remisyon oranları %5-23 arasında bildirilmiştir. Spontan remisyonların, renal fonksiyonları korunmuş, tip lezyonu olan ve düşük düzeyde proteinürisi olan hastalarda olması daha muhtemeldir.[179] RAS blokajı ve diğer konservatif yaklaşımlarla spontan remisyon görülürse prednizon tedavisi geciktirilebilir, ancak bu yaklaşımı değerlendiren, risklerini ve faydalarını sistematik olarak inceleyen çalışma yoktur.

FSGS için spesifik herhangi bir kanıt yokluğunda, steroide hassas primer FSGS'nin tedavi devamının MDH kılavuzlarına göre yönlendirilmesini öneriyoruz (bkz.bölüm 5).

Sekonder FSGS'de kortikosteroid kullanımını destekleyen kanıt yoktur ve güncel yaklaşımda bu hastalar immünsupresifler ile tedavi edilmemektedir.[180]

Diğer immünsupresifler

Erişkinlerde primer FSGS'de önerilen uzun süreli kortikosteroid tedavisi iyi tolere edilmeyebilir, ancak FSGS'de ilk basamak tedavide alternatif immünsupresifleri destekleyen RKÇ yoktur.

Retrospektif gözlemsel bir çalışmada en az 4 ay süreyle ve sonrasında doz azatlımı yapılarak verilen oral yüksek doz prednizon (1 mg/kg/gün) tedavisi; düşük doz prednizon (0.5 mg/kg/gün) ile siklosporin (3 mg/kg/gün başlangıç dozu; azaltılarak 50 mg/gün) kombinasyonu ve azatiyopirin (2 mg/kg/gün başlangıç dozu azaltılarak 0.5 mg/kg/güne inilecek) ile düşük doz prednizon tedavisi olmak üzere 3 grup karşılaştırılmıştır. Ortalama tedavi süresi 20 ay idi. Düşük doz kortikosteroid hafif diyabeti, obezitesi ve kemik hastalığı olan 16 hastaya verildi. Remisyon oranları birbirine yakın idi; prednizon grubunda (n=9) %63 iken prednizon ile azatiyopirin kombinasyonunda (n=6) %80, prednizon ile siklosporin kombinasyonunda (n=10) %86 idi.[172] Takrolimusun başlangıç tedavisi olarak kullanıldığı bir başka çalışmada 6 hastanın tamamında remisyon görülmüştür.[181]

Altı ay RAS blokajı sonunda kalıcı nefrotik sendromu olan erişkin FSGS'li hastaları içeren bir RKÇ'da MMF'e (2 g/gün, 6 ay) ilave düşük doz kortikosteroid (0.5 mg/kg/gün, 8-12 hafta) ile yüksek doz prednizon (1 mg/kg/gün, 12-24 haftayı takiben 8 haftada doz azaltılmış) karşılaştırılmıştır. Her iki tedavi yöntemiyle de benzer remisyon oranları gözlemlenmiştir; %71'e (12/17 hasta) karşılık %69 (11/16 hasta).[111] Bu sınırlı veriler, uzun süre yüksek doz kortikosteroidi tolere edemeyen hastalarda, alternatif immünsupresif ilaçların tek başına veya düşük doz prednizonla kombine şekilde faydalı olabileceğini tavsiye etmektedir. Çalışmalardan elde edilen kanıtlar ışığında, steroide dirençli FSGS'de bir KNİ tercih edilir. (Aşağı bakınız).

6.3: Nüks tedavisi

6.3.1: Bir nefrotik sendrom nüksünün, erişkinde nükseden MDH için yapılan önerilere uygun olarak tedavi edilmesini öneriyoruz (bkz.bölüm 5.1 ve 5.2). (2D)

GEREKÇE

Steroide hassas FSGS'nin nükslerinin tedavisine ilişkin düşük kalitede kanıtlar vardır. Bunun için kılavuzun nükseden MDH ile ilgili bölümünün takip edilmesini öneriyoruz (bkz. bölüm 5.2)

6.4: Kortikosteroide dirençli FSGS tedavisi

6.4.1: Kortikosteroide dirençli FSGS'de en az 4-6 ay süreyle, bölünmüş dozlarda 3-5 mg/kg/gün siklosporin verilmesini öneriyoruz. (2B)

6.4.2: Eğer kısmi veya tam remisyon varsa, siklosporin tedavisine en az 12 ay devam edilmesini ve takibinde yavaş bir azaltma öneriyoruz. (2D)

6.4.3: Siklosporini tolere edemeyen kortikosteroide dirençli FSGS'nin yüksek doz deksametazon ve MMF kombinasyonu ile tedavi edilmesini öneriyoruz. (2C)

ARKA PLAN

Literatürde, prednizon tedavisinde kortikosteroid direncinin süresini tanımlamada fikir birliği yoktur. Bazı yazarlar sadece 4-8 haftalık prednizon tedavisinden sonra alternatif immünsupresif ilaçlara geçilmesini önerirken, bazı yazarlar ise kortikosteroid direncini dört aylık 1 mg/kg/gün prednizon tedavisine rağmen sebat eden nefrotik sendrom olarak tanımlarlar.[144,10,182,183] Biz, tedaviye direnç var demek için, 4 ay süre ile prednizon verilmiş olmasını öneriyoruz.

GEREKÇE

Kortikosteroide dirençli FSGS'de remisyon elde etmede siklosporin etkilidir. Remisyon yavaş sağlanabilir ve tedaviye başladıktan sonra 3-6 aya kadar uzayabilir.

- Kısmi bir remisyon önemli prognostik faydalar sağlar.
- Siklosporinin kesilmesinden sonra hastalık nüksü çok sıktır. Daha uzun süreli tedaviler daha kalıcı remisyon sağlayabilir. Siklosporin 6 ay süre ile kullanıldığında nüksler sık olmaktadır. MDH'na benzer şekilde FSGS'de de siklosporine yanıt veren hastalarda

yavaş doz azaltımı ve daha uzun tedavi süresi stratejisi kullanımı tavsiye edilmelidir. (Tablo 11)

- Kortikosteroide dirençli proteinürisi olan hastalarda diğer tedavi rejimlerinin etkinliğini destekleyen sınırlı kanıt vardır.

KNİ

SDNS olan FSGS'de proteinüri açısından remisyon indüksiyonunda siklosporinin tedavi edilmeyenlere göre daha etkili olduğu iki RKÇ'da gösterilmiştir.[110,184,185] Bu çalışmaların birinde siklosporin, düşük doz prednizon ile kombine edilmiştir. Çalışmalar Online Suppl Tablo 14-16'da özetlenmiştir. İki çalışmada remisyon %60 ve %69 olarak bulunmuştur; ancak nüks oranları siklosporin kesilmesinden sonra sırası ile %69 ve %61 olmuştur. Bir çalışmada, siklosporin tedavisinin ek bir faydası, renal fonksiyonlarda bozulmayı hafifletmesi idi. Serum kreatinin düzeyinin iki katına çıkma oranı siklosporinle tedavi edilenlerde %25 iken, kontrol grubunda %52 idi. İlave olarak kontrollü ancak düşük kalitede bir çalışma (Online Suppl Tablo 14-16) ve diğer kontrollü olmayan çalışmalar siklosporin tedavisinin FSGS'li hastalarda proteinüriyi azalttığını doğrulamıştır. Bu gözlemsel çalışmalar remisyon oranlarını %10-75 olarak bildirmişlerdir. Bildirilen remisyon oranlarındaki farklılıklar, kortikosteroid direncinin tanımına, öncesinde alkilleyici ilaç kullanımına ve birlikte düşük doz prednizon kullanımına bağlı olabilir. Remisyonlar genellikle 2-3 ay içinde oluşur, ancak daha uzun da (4-6 ay) sürebilir. Tüm çalışmalarda yüksek nüks oranları (%60-80) bildirilmiştir. Siklosporine 6 ay içinde yanıt veren hastalarda böbrek fonksiyonlarında olumsuz bir etki olmaksızın, tedavi bazen yıllarca sürdürülebilir; bununla birlikte proteinüride azalma olsa bile böbrek fonksiyonlarında bozulma olabilir.[188]

Yüksek doz siklosporin (>5.5 mg/kg/gün) kullanan hastalarda, öncesinde azalmış GFH (<60 ml/dk/1.73m^2) olanlarda ve öncesinde tubulointerstisyel fibroz varlığında böbrek fonksiyonlarında bozulma olması daha olasıdır.[144]

Takrolimusun kullanıldığı RKÇ yoktur. Kontrollü olmayan çalışmalar, takrolimusun siklosporine alternatif olabileceğini düşündürmektedir.[181,190] Segarra ve ark.[190] siklosporine bağımlı veya dirençli 25 FSGS'li hastayı tedavi etmişlerdir. Takrolimus 0.15 mg/kg/gün dozunda kullanılmış ve takrolimus çukur düzeyi 5-10 mg/l olarak hedeflenmiştir. Remisyon oranları siklosporine bağımlı hastalarda %100, siklosporine direnç gelişenlerde %100 ve başlangıçta siklosporine direnç olanlarda %62 olarak bulunmuştur. Bu kısıtlı gözlemsel

çalışmalar siklosporini tolere edemeyen hastalarda takrolimusun alternatif olabileceğini düşündürmektedir.

Tablo 11: Tedavi Listeleri

İlaç ve doz şeması
Başlangıç tedavisi *Prednizon* 1 mg/kg/gün (en çok 80 mg/gün) veya günaşırı 2 mg/kg (en çok 120 mg), en az 4 hafta, en çok 4 ay; tam remisyon durumunda prednizonu azalt: Ör. dozu iki haftada bir 10 mg düşürerek 0.15 mg/kg/gün'e kadar in, sonra dozu 2-4 haftada bir 2.5 mg düşür. SD olan FSGS'de dozu 6 haftada azalt
Steroid dirençli FSGS tedavisi *Siklosporin* 3-5 mg/kg/gün: İki bölünmüş dozda (başlangıç hedef seviyesi 125–175 ng/ml [104–146 nmol/L]); remisyon durumunda tedaviye 1 yıl devam et, sonra siklosporini yavaşça azalt: Siklosporin dozunu 2 ayda bir %25 azalt. Altı ayda remisyon oluşmazsa, siklosporin tedavisini durdur.
VEYA
Takrolimus İki bölünmüş dozda 0.1–0.2 mg/kg/gün (başlangıç hedef seviyesi 5–10 ng/ml [6–12 nmol/L]); remisyon durumunda siklosporinle ilgili tavsiyelere bakın
VE
Prednizon 0.15 mg/kg/gün 4-6 ay, sonra 4-8 haftada azalt

FSGS: Fokal segmental glomerüloskleroz SD: steroid dirençli

Diğer immünsupresif ilaçlar

Yakın zamanda RKÇ'da çocuklarda ve genç erişkinlerde kortikosteroide dirençli FSGS'de siklosporin tedavisiyle MMF ve yüksek doz deksametazon kombinasyonu karşılaştırılmıştır.[111] Remisyon oranlarında anlamlı fark bulunamamıştır. Bu çalışma oldukça zayıf bir çalışmaydı ve MMF rejiminin düşük etkinliği dışlanamamıştır. Olgu sunumları ve küçük gözlemsel çalışmalar, alkilleyici ilaçlara, sirolimus ve rituksimaba yanıt alındığını

bildirmişlerdir ancak bu ilaçlardan herhangi birisinin kortikosteroide dirençli FSGS'de kullanımını destekleyen kanıtlar yeterli değildir.

ARAŞTIRMA ÖNERİLERİ

- Başlangıçta ve gecikmeli kortikosteroid tedavisini karşılaştıran RKÇ'lara ihtiyaç vardır.
- Kortikosteroide dirençli FSGS'de KNİ, alkilleyici ilaçlar ve MMF'in etkilerini karşılaştırmalı olarak değerlendiren RKÇ'lara ihtiyaç vardır.
- En son FSGS sınıflamasının doğrulanmasına yönelik, sınıflamanın klinik pratikliğini, prognoza etkilerini, kortikosteroidlere ve diğer immünsupresif ilaçlara yanıt kabiliyetini değerlendirecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary Table 14: Evidence profile of studies examining p.o. Cyc plus steroid vs. steroid in steroid-resistant nephrotic syndrome and/or FSGS in children.

Supplementary Table 15: Summary table of studies examining p.o. Cyc plus steroid vs. steroid in children with SRNS or FSGS (categorical outcomes).

Supplementary Table 16: Summary table of studies examining p.o. Cyc plus steroid vs. steroid in children with SRNS or FSGS (continuous outcomes).

Not: Ek materyal htpp://www.kdigo.org/clinical_practice_guidlines/GN.php adresinde makalenin online versiyonuna eklenmiş bulunmaktadır.

BÖLÜM 7: İDİYOPATİK MEMBRANÖZ NEFROPATİ

Kidney International Supplements (2012) 2, 186–197; doi:10.1038/kisup.2012.20

GİRİŞ

Bu bölümde biyopsi kanıtlı, idiyopatik membranöz nefropatisi (İMN) olan hastaların tedavilerine yönelik tavsiyeler bulunmaktadır. Hepatit B ve C ilişkili MN dışındaki sekonder MN formlarının tedavileri bu bölümün kapsamı dışındadır. Bu rehberin küresel uygulamada maliyet etkileri Bölüm 2'de tartışılmıştır.

7.1: İMN değerlendirilmesi

7.1.1: Biyopsi ile kanıtlanmış İMN olan bütün olgularda sekonder nedenleri dışlamak için uygun tetkikleri yapınız. (derecelendirilmemiş)

ARKA PLAN

MN tanısı biyopsi ile konulur. Biyopsi bulguları; kapiller duvar kalınlaşması, normal selülarite, immünfloresan incelemede kapiller duvar boyunca IgG ve C3, elektron mikroskopisinde subepitelyal birikimleri içerir. MN sıklıkla altta yatan bir hastalıkla ilişkili olarak görülür (sekonder MN).[191–193] Sekonder MN çocuklarda (%75) erişkinlere (25%) göre daha yaygındır (Tablo 12). İdiyopatik MN tanısı, sekonder nedenlerin dışlanmasıyla koyulur. Bu aşamada hikaye, fizik muayene ve uygun laboratuvar testlerinin (seroloji, görüntüleme vs.) yapılması ve böbrek biyopsisinin ışık, immünfloresan ve elektron mikroskopisi ile dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi önemlidir. İdiyopatik MN'de IgG'nin IgG4 alt sınıfının birikimi dominanttır, oysa sekonder MN'de IgG'nin diğer alt sınıfları ön plandadır.[194,195] Sekonder MN'nin, İMN'den ayırıcı tanısı çok önemlidir, çünkü ilkinde tedavi altta yatan nedene yönelik olmalıdır oysa İMN tedavisinde kullanılan ilaçların bazıları hem hasta hem de böbrek için toksik olabilir.

GEREKÇE

Altta yatan hastalıklara bağlı MN olgularının yüzdesi, yaş ve coğrafyaya bağlı olarak değişkendir.[191–193,196,197,199–202] MN'den sorumlu altta yatan hastalığın tanınması prognoz ve tedavi açısından önemlidir. MN tipik olarak erişkinlerin hastalığıdır (olguların %3'den azı çocuklarda). Sekonder nedenlerin sıklığı ve etiyolojisi farklı coğrafik bölgelere göre değişir.[191–

[193,196,197,199–203] (Tablo 12) İdiyopatik MN, sıklıkla bir dışlama tanısıdır. Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada[200], İMN hastalarının %70-80'inde M tipi fosfolipaz A2 reseptöründeki epitopa karşı gelişmiş IgG4 alt tipinde dolaşan antikorlar gösterilmiştir. Bu antikorlar, sekonder MN hastalarında yoktur veya çok nadirdir. Sekonder MN'de fosfolipaz A2 reseptörlerine otoantikor yokluğu onaylanmış olsa ve otoantikorların tesbitinde duyarlı ve spesifik bir tetkik olsa, İMN'nin tanınmasında değerli bir gösterge olabilirdi.

Tablo 12: Sekonder MN'nin bildirilmiş nedenleri (erişkinlerde %)

Neden	Çin Zeng ve ark.[196] n=390	Japonya Abe ve ark.[191] n=137	Fransa Cahen ve ark.[192] n=82	Finlandiya Honkanen[197] n=82	A.B.D. Ehrenreich ve ark.[198] n=167
İdiyopatik MN	31.8	65	79.3	69.8	62.3
Sekonder MN	68.2	35	20.7	30.2	37.7
Otoimmün	50	25.5	6.1	17.7	7.2
Enfeksiyon	12	5.1	2.5		2.4
Tümör	3.1	1.5	4.9	2.1	1.8
İlaç/toksin	3.1	2.2	6.1	10.4	4.2

MN: membranöz nefropati
Abe ve ark., Cahen ve ark. ve Ehrenreich ve ark.diyabeti de sekonder MN nedeni olarak bildirmişlerdir, sırasıyla 0.7%, 1.2%, and 16.8% oranlarındadır.
Zeng CH, Chen HM, Wang RS ve ark. Etiology and clinical characteristics of membranous nephropathy in Chinese patients. Am J Kidney Dis 2008; 52: 691–698'den National Kidney Foundation izini ile alınmıştır.[196] http://www.ajkd.org/article/S0272-6386(08)01058-5/fulltext. adresinden ulaşılabilir.

İdiyopatik MN de IgG4 alt sınıfı belirgin olarak birikirken, sekonder MN de IgG1, IgG2, ve/veya IgG3 belirgin olarak birikir.[194,195] En önemli sekonder nedenler sistemik lupus (genç kadınlarda), kronik hepatit B enfeksiyonu (özellikle Doğu Asya'da[196]), ilaçlar (nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, altın ve civa bileşikleri) ve malignitelerdir (özellikle 65 yaş üstü hasta grubunda). Spesifik immünsupresif tedavi öncesi, spesifik değerlendirmeler ile sekonder MN nedenleri dışlanmalıdır. Detaylı morfolojik çalışmalarda, sekonder MN olgularının elektron mikroskopisinde mezangiyal birikimler, immünfloresan incelemesinde önemli IgG1, 2 veya 3 alt sınıf birikimleri gösterilmiştir. Bunlar sekonder MN yönünden şüphe uyandırmada faydalı olabilir (MN nedenlerinin detaylı listesi için Tablo 13'e bakınız)

ARAŞTIRMA ÖNERİLERİ

- Primer MN'nin sekonder MN'den ayırıcı tanısında M tipi fosfolipaz A2 reseptör antikorlarını göstermenin geçerliliğinin belirlenmesi için çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Yaşlı MN hastalarının malignite taramalarında kullanılacak maliyet-etkinlik analizine göre en etkin tetkik panelinin belirlenmesi için çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.2: İmmünsupresif ilaçlarla tedavi gerektiren erişkin İMN hastalarının seçimi (çocuk İMN hastaları ile ilgili tavsiyeler için 7.8'e bakınız)

7.2.1: Sadece nefrotik sendromu olan ve aşağıdaki durumlardan en az biri olan hastalara başlangıç tedavisinin yapılmasını tavsiye ediyoruz:

- **Antihipertansif ve antiproteinürik tedavi ile (bkz bölüm 1) en az 6 aylık gözlem sürecinde; proteinürinin sürekli 4 g/gün'ün üzerinde olması, VE başlangıç değerinin %50'sinden fazla düzeyde kalması, VE takipte progresif azalma olmaması; (1B)**
- **Nefrotik sendromla ilişkili ciddi, yaşamı tehdit eden veya kısıtlayan semptomların olması ; (1C)**
- **tGFH'nın 25-30ml/dk/1.73m^2'den az olmaması koşuluyla tanıdan sonraki 6-12 aylık süreçte sKre değerlerinde %30 veya daha fazla artış olması VE bu artışın başka komplikasyonlarla açıklanmaması. (2C)**

7.2.2: sKre sürekli >3.5 mg/dl (>309 µmol/l) (veya tGFH <30 ml/dk/1.73m^2) olan VE ultrasonda böbrek boyutları küçülmüş (ör. <8 cm) olan VEYA birlikte ciddi veya yaşamı tehdit eden enfeksiyonların olması durumunda immünsupresif tedaviyi önermiyoruz. (derecelendirilmemiş)

ARKA PLAN

İdiyopatik MN, en sık böbrek fonksiyonları korunmuş nefrotik sendrom olarak kendini gösterir. Sürekli yüksek düzeyde proteinüriyle seyreden hastaların yaklaşık %50'si, sıklıkla yıllar süren takiplerin sonunda SDBY ile sonlanır. Nefrotik sendromun tam remisyonu, hem böbrek, hem de hasta sağkalımının mükemmel olacağını öngördürür. Kısmi remisyon da SDBY'ne ilerleme riskini önemli ölçüde azaltır (tam ve kısmi remisyon tanımları için bkz Tablo 14). Tedavide primer amaç, proteinürinin kalıcı olarak olabildiğince azaltılmasıdır.

Günümüzdeki bütün tedavi seçeneklerinin önemli toksisiteleri vardır. Bu nedenle yüksek riskli hastaların seçilmesi, tedavi ile ilişkili istenmeyen yan etkileri minimalize edebilmek adına önem taşımaktadır. Tedavi için seçimde, takip sürecinde proteinürinin derecesi ve sürekliliği önemlidir. İMN takibinde artık immünsupresif ilaç risklerinin kabul edilemez veya boşa olacağı, geri dönüşün olmayacağı noktanın ne olduğuna dair ortak bir tanım yoktur. Bununla birlikte, biyopside ciddi düzeyde tubulointerstisyel fibrozis, tubuler atrofi ve glomerüler hasar izlenmesinin yanında sKre değerlerinde progresif yükselme (sKre >3.5mg/dl veya tGFH <30 ml/dk/1.73m^2) ve böbrek boyutlarında küçülme olması olumsuz yönde fikir veren belirteçler olabilir.

GEREKÇE

- Proteinürisi <4 g/gün olan veya tam/kısmi remisyon sağlanmış hastaların uzun dönem prognozunun mükemmel olduğunu destekleyen düşük-orta kalitede kanıt vardır.

- Gözlemsel çalışmalar erkek cinsiyet, sürekli ağır proteinüri, tanı esnasında yüksek sKre düzeyi gibi faktörlerin takip sürecinde böbrek fonksiyonlarında gerçekleşecek bozulmanın erken habercileri olduğunu göstermiştir.

- İMN hastalarının yaklaşık %30-35'i spontan remisyona girerler, bu nedenle böbrek fonksiyonlarında hızlı düşüş olmayan veya kontrolsüz nefrotik sendrom ile ilişkili komplikasyonların izlenmediği hastalarda RAS blokajı (detaylar için bkz bölüm 1) ile en azından 6 ay destekleyici tedavi vererek spesifik tedaviyi geciktirmek mantıklıdır. Bununla birlikte, başlangıçta ağır proteinürisi olanlarda spontan remisyon sıklığı daha azdır.

- Kısmi remisyonun ne zaman başlayacağını tam olarak kestirmek zor olabilir. Çünkü bazı hastaların proteinürilerinde azalma yavaş olabilir, hatta spesifik tedavi yokluğunda nefrotik olmayan düzeylere düşüş yıllar sürebilir.

- İMN'de ilerleme riskini belirlemek için prediktif modellerin kullanılması desteklenir (örneğin sürekli proteinürinin >4 g/gün olması ve/veya 6 aylık gözlem sürecinde böbrek fonksiyonlarındaki azalma).

- Gözlem sürecinde devamlı olarak proteinüride azalma olması, böbrek fonksiyonlarının stabil kalması ve nefrotik sendrom ilişkili komplikasyonların olmaması halinde bu

sürecin uzatılabileceğine dair düşük kalitede kanıt vardır.

Tablo 13: Sekonder MN'nin bildirilmiş nedenleri

Otoimmün hastalıklar	**Enfeksiyonlar**
Sistemik lupus eritematosus	Hepatit B
Romatoid artrit	Hepatit C
Mikst konnektif doku hastalığı	HİV
Dermatomiyozit	Sıtma
Ankilozan spondilit	Siştosomiyazis
Sistemik sklerozis	Filaryazis
Miyastenia gravis	Sifiliz
Büllöz pemfigoid	Enterokoksik endokardit
Otoimmün tiroid hastalığı	Hidatik hastalık
Sjögren sendromu	Lepra
Temporal arterit	
Crohn hastalığı	
Graft-versus-host hastalığı	
Maligniteler	
Karsinomlar	Nonkarsinomlar
Akciğer	Hodgkin lenfoma
Özofagus	Non-Hodgkin lenfoma
Kolon	Lösemi (kronik lenfositik lösemi)
Meme	Mezotelyoma
Mide	Melanom
Renal	Wilms tumor
Over	Hepatik adenoma
Prostat	Anjiyolenfatik hiperplazi
Orofarenks	Schwannom
	Nöroblastom
	Adrenal gangliyonörom
İlaçlar/Toksinler	**Diğerleri**
Altın	Diabetes mellitus (ilişki veya neden?)
Penisillamin	Sarkoidoz
Busillamin	Orak hücre hastalığı
Civa bileşikleri	Polikistik böbrek hastalığı
Kaptopril	Alfa1-antitripsin eksikliği
Probenisid	Weber-Christian hastalığı
Trimethadion	Primer biliyer siroz
Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar	Sistemik mastositozis
Siklooksijenaz-2 inhibitörleri	Guillain-Barre sendromu
Klopidogrel	Urtikeryal vaskulit
Lityum	Hemolitik üremik sendrom
Formaldehid	Dermatitis herpetiformis
Hidrokarbonlar	Miyelodisplazi

Tablo 14: İMN'de tam ve kısmi remisyon tanımları
Tam Remisyon: İdrarda protein atılımı <0.3 g/gün (iPKO<300 mg/g veya <30 mg/mmol), en az 1 hafta arayla doğrulanmış iki değer, eşlik eden normal serum albumin konsantrasyonu ve normal sKre.
Kısmi Remisyon: İdrarda protein atılımı <3.5 g/gün (iPKO <3500 mg/g veya <350 mg/mmol) ve en yüksek değerinin 50% veya daha fazla düşmesi; en az 1 hafta arayla iki kere bakılarak doğrulanmış olması, bunlara serum albumin konsantrasyonunda düzelme ve normale gelmesinin eşlik etmesi ve sKre stabil kalması.

İMN: idiyoatik membranöz nefropati; iPKO: idrar protein kreatinin oranı.
Bölüm 1'e de bkz.
Tablo, Jha et al. and Passerini ve ark.[204,205] yayını baz alınarak oluşturulmuştur.

Erişkinlerde İMN, başlangıçta kendisini %80 nefrotik sendrom ile gösterir.[206] Geri kalanlarda ise subnefrotik proteinüri (bkz. bölüm 1 tanımlar) vardır. Hastalığın seyri spontan remisyon ile sonlanabilir veya nüks gelişebilir.[197,207–214] Hastaların yaklaşık %20'sinde spontan tam remisyon, diğer %15-20'sinde kısmi remisyon gelişir. Remisyon 18-24 ay kadar gecikebilir. Son zamanlarda yapılmış bir çalışmada remisyona kadar geçen ortalama süre 14.7±11.4 ay olarak bildirilmiştir.[215] Hastaların %15-30'unda bir veya daha fazla nüks gelişirken, %50'si sürekli nefrotik sendromla kalır. Doğal gidişat ve tedavi verilen çalışmaların plasebo kollarından edinilen bilgilere göre, kalıcı nefrotik sendromlu hastaların %30-40'ı 10 yılda SDBY'ne ilerler.[208,216] Bu hastalarda; enfeksiyonlar, tromboembolik olaylar ve akselere aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar nefrotik sendrom ile ilişkili gelişebilecek diğer komplikasyonlardır.

Spontan remisyon ve progresyon olasılığı, yaş, cinsiyet, proteinürinin düzeyi ve başlangıçtaki böbrek fonksiyon durumuna bağlıdır.[216,217] Progresyon riski, 6 ay boyunca proteinürisi 8 g/gün üzerinde devam edenlerde en yüksektir. Altı aylık proteinüri takibi, tanı sırasında KreKl değeri ve 6 aylık takip sürecinde KreKl eğrisini baz alarak tasralanmış bir algoritma modeli, progresyon riski taşıyan hastaları %85-90 kesinlikle belirleyebilir.[218] Bu modele göre düşük riskli hastalar; başlangıçta normal KreKl ve proteinürisi sürekli <4 g/gün olup 6 aylık gözlem sürecinde böbrek fonksiyonları stabil kalanlardır. Orta riskli hastalarda (%50-55 olasılıkla tanıdan sonraki 10 yılda ilerleyici KBH gelişecekler) başlangıçta böbrek fonksiyonları normal olup, 6 aylık takipte de değişiklik göstermeyen ancak proteinürisi 4-8 g/gün düzeylerinde devam edenlerdir. Yüksek riskli hastalarda (%65-80 olasılıkla tanıdan

sonraki 10 yılda ileri düzeyde KBH gelişecekler) böbrek fonksiyonlarındaki bozukluğun derecesinden bağımsız olarak sürekli >8 g/gün proetinüri vardır.[219,220] Tedavi ile sağlanmış remisyonun prognozu iyileştirdiği gösterilmiştir.[221,222] Tam remisyonda 10 yıllık böbrek yetmezliği gelişmeksizin sağkalım oranı %100 iken, kısmi remisyonda %90, remisyon gelişmeyenlerde %50 düzeyindedir.

KreKl değerlerinde düşüş hızı tam remisyonda -1.5ml/dk/yıl iken, kısmi remisyonda da -2ml/dk/yıl'dır. Bazal proteinürisi daha yüksek olanlarda spontan remisyonun daha seyrek olacağını destekleyen yakın zamandaki bir çalışmada; bazal proteinürisi 8–12 g/gün olanlarda spontan remisyon %26, proteinürisi >12 g/gün olanlarda ise %22 olarak bildirilmiştir. [215] RAS blokerleri ile tedavi ve takibin ilk yılında proteinüride %50 azalma olması remisyonun bağımsız prediktörleridir. Hastalığın doğal seyrine bırakıldığı çalışmaların çoğunluğu, RAS blokerlerinin ortaya çıkışından öncesine aittir. İMN tedavisinde RAS blokerlerinin önemi, sıklıkla sadece bazalde proteinürisi <10 g/gün olan hastaların alındığı gözlemsel çalışmalarla değerlendirilmiştir. Proteinürisi 2.5-7 g/gün aralığında olan İMN hastalarında, yeni yapılmış küçük bir RKÇ'da (n=27), ACE-İ (lizinopril, 10 mg/gün dozuna kadar) bir ARB (losartan, 100mg/gün dozuna kadar) ile kıyaslanmıştır. Her iki ilaç da, 12 aylık sürede proteinüriyi ortalama 2.5 g/gün kadar azaltmada etkin bulunmuştur. Plasebo kontrol grubunun olmaması ve çalışmaya yüksek düzeyde proteinürili (>8–10 g/gün) hastaların alınmaması bu çalışmanın zayıf yönleridir.[223] Hipertansiyon, tubuler atrofi ve interstisyel fibrozis gibi histolojik bulgular, idrarda C5b-9 düzeyinin kalıcı yüksekliği, yine idrarda düşük veya yüksek molekül ağırlıklı proteinlerin (beta2-mikroglobulin ve IgG) yüksek miktarda atılması gibi belirteçler hakkında düşük kaliteli kanıtlar vardır.[224,225] İMN'de histolojik kriterlere göre yapılan evrelemenin, renal sağkalımın veya tedaviye yanıtın öngörülmesindeki faydası sınırlıdır.

7.3: İMN başlangıç tedavisi

7.3.1: Başlangıç tedavisi olarak 6 ay süreyle, dönüşümlü olarak 1 ay iv ve oral kortikosteroid, ertesi ay oral alkilleyici ilaç tedavisini tavsiye ediyoruz. (bkz. Tablo 15). (1B)

7.3.2: Başlangıç tedavisinde siklofosfamid kullanımının klorambusile tercih edilmesini öneriyoruz. (2B)

7.3.3: Böbrek fonksiyonlarında bozulma, yaşam kalitesini bozan, ciddi veya potansiyel olarak hayatı tehdit eden nefrotik sendrom ile ilişkili bir komplikasyon olmadıkça ilk tedavi rejimi bitiminden sonra tedavi başarısızlığına karar vermek için en az 6 ay süreyle konservatif tedavi (bkz. 7.2.1) verilmesini tavsiye ediyoruz. (1C)

7.3.4: Böbrek biyopsisi tekrarını, eşlik eden masif proteinüri (>15g/gün) yokken hızla kötüleşen böbrek fonksiyonu varlığında (sKre değerinin 1-2 ay içinde 2 katına çıkması) yapınız. (derecelendirilmemiş)

7.3.5: Siklofosfamid veya klorambusil dozunu hastanın yaşına ve tGFH'na göre ayarlayınız. (derecelendirilmemiş)

7.3.6: Oral alkilleyici ilaçların sürekli günlük (dönüşümlü olmayan) kullanımını da öneriyoruz. Ancak etkinliği benzer olsa da özellikle 6 aydan uzun süreli kullanımında toksisite riskinin daha fazla olabileceğini düşünüyoruz. (2C)

ARKA PLAN

Üç RKÇ, İMN de oral kortikosteroid monoterapisinin, semptomatik tedaviye üstün olmadığını göstermiştir. Oral alkilleyici ilaçlar (siklofosfamid veya klorambusil) ve kortikosteroidlerin sıklıkla birlikte kullanımı remisyon indüksiyonunda ve SDBY'ne gidişi önlemede etkilidir (Online Suppl Tablo 22–25). Toksisite profili nedeniyle klorambusil yerine siklofosfamidin tercih edilmesi önerilebilir.

GEREKÇE

- 7.2.1 tavsiyesindeki kriterlere uyan İMN hastalarının başlangıç tedavisinde 6 ay süreli, aylık olarak ardışık i.v. pulse-oral kortikosteroidler ve alkilleyici ilaçların (siklofosfamid veya klorambusil) (tedavi rejiminin tanımı için bkz. Tablo 15) verilmesine dair orta-kalitede kanıt vardır. Bu kanıt, kalıcı nefrotik sendromlu İMN hastalarında bu rejimin sadece destekleyici tedaviye göre remisyon indüksiyonunda, uzun dönemde böbrek fonksiyonlarındaki düşüşün ve diyaliz ihtiyacı gelişiminin önlenmesinde daha üstün olduğuna işaret etmektedir. Siklofosfamid kullanımı ile ilişkili riskler ve istenmeyen yan etkiler Tablo 16'da özetlenmiştir.

- Başka kombine siklofosfamid ve kortikosteroid rejimleri de kullanılmıştır. Bazıları i.v. metilprednizolon uygulamaz iken, diğerleri de siklofosfamid ve kortikosteroidleri eşzamanlı ve daha uzun süreli kullanırlar.[226–228] Bununla birlikte bu rejimlerin uzun dönemdeki etkinlik ve güvenlikleri ardışık rejime göre daha az bilinmektedir.[229] İMN tedavisinde, i.v. siklofosfamid tabanlı rejimlerin güvenlik ve etkinlikleri, herhangi bir tavsiyede bulunabilecek yeterlilikte değerlendirilmemiştir. Küçük kontrollü bir çalışma (düşük güçte) negatif idi.[230] Oral yerine i.v. siklofosfamid verilmesi ile ilgili tavsiyede bulunulabilmesi için yeterli kanıt yoktur.
- Nefrotik sendromun tam veya kısmi remisyonu, uzun dönemde mükemmel prognoz ile ilişkilidir. Bu nedenle remisyonun devam etmesi, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılan temel sonlanım noktalarından biridir.
- Tedavi edilen hastalar, tam veya kısmi remisyona tedavi rejimini tamamladıktan sonraki 12-18 aylık süre içinde girebilirler. Bu nedenle başlangıç tedavisinin başarısız olduğuna karar vermeden önce; serum albumin düzeyinde ve böbrek fonksiyonlarında bozulma olmadıkça ve morbid bir olay tabloya eklenmedikçe bu süreyi beklemek gerekir (bkz. 7.6.1 ve 7.6.2). Gözlem sürecinde hastalar ACE-İ veya ARB, diğer antihipertansif ve klinik olarak endike olan destek tedavilerine devam etmelidirler. Karşılaştırmalı çalışmalarda siklofosfamidin güvenlik profili klorambusile göre daha üstün bulunmuştur. Siklofosfamidin klorambusile göre daha sık ve uzun remisyonlar yaptığına dair kanıt düşük kalitededir. Alkilleyici ilaçların kümülatif dozları önemli olabilir, bu nedenle tedavi eden hekimin dikkatli takibi gereklidir. Yakın zamandaki bir çalışmada İMN'de siklofosfamid veya klorambusil tabanlı rejimlerin istenmeyen yan etkilerinin %80'i aşan oranda bildirilmesi ile güvenliği hakkında endişeler oluşmuştur[231]. Bunun aksine alkilleyici ilaçlar ve kortikosteroidlerin dönüşümlü kullanıldığı daha eski, uzun süreli, bir RKÇ'da ciddi istenmeyen yan etki sıklığı kabul edilebilir düzeyde azdı.[229,232,233] Bu son çalışmada da gösterildiği gibi böbrek fonksiyonları azalmış, yaşlı ve/veya birlikte komorbiditesi olan hastalarda bu tedavi rejiminin risklerinin artmış olduğu bilinmektedir.
- İMN'de özellikle masif proteinüri yokluğunda GFH'nın sıklıkla yavaşça azalmasından dolayı, GFH değerindeki düşüşün aniden hızlanması halinde, olaya kresentik glomerülonefrit veya akut interstisyel nefrit (sıklıkla ilaç ilişkili) gibi tedavi yaklaşımını değiştirebilecek durumların eklenmiş olabileceği düşünülmelidir. Böyle bir durumda eklenen hastalığın tanısı için böbrek biyopsisinin tekrarı gerekir.

- "Ponticelli" rejimi ile tedavi edilmiş hastaların %25'inde nefrotik sendrom nüksleri olur. Spontan remisyona girmiş İMN hastalarında da benzer oranda nüks gelişir (bkz. bölüm 7.7, İMN nükslerinin tedavisi).

Tablo 15: İMN'de dönüşümlü kortikosteroid/alkilleyici ilaç tedavisi (Ponticelli rejimi)
1.ay: 3 gün boyunca i.v. metil prednizolon (1 g/gün), sonra 27 gün boyunca oral metil prednizolon (0.5 mg/kg/gün)
2.ay: 30 gün boyunca oral klorambusil (0.15–0.2 mg/kg/gün) veya oral siklofosfamid (2.0 mg/kg/gün)[a]
3.ay: 1.ay tedavisinin tekrarı
4.ay: 2.ay tedavisinin tekrarı
5.ay: 1.ay tedavisinin tekrarı
6.ay: 2.ay tedavisinin tekrarı

i.v. intravenöz; İMN:idiyopatik membranöz nefropati .

[a]İlk 2 ay iki hafta arayla sonrasında aylık olarak 6 ay boyunca, serum kreatinin, idrar protein kreatinin oranı, serum albumin ve lökosit sayısı ile izleyiniz. Eğer lökosit sayısı <3500/mm^3 olursa, >4000/mm^3 olana kadar klorambusil veya siklofosfamidi kesiniz.

Altı aylık sürede, ardışık olarak aylık klorambusil ve kortikosteroidlerin verildiği, açık etiketli, RKÇ 1980'lerde başlatıldı (rejimin tarifi için bkz. Tablo 15).[229,232,233] On yıllık izlem sonunda, tedavi edilenlerin %92'si (n=42) ve kontrol grubunun %60'ı (n=39) normal böbrek fonksiyonuyla hayattaydı (p=0.0038). Remisyon tedavi grubunda %61 (%40 tam remisyon) ve kontrol grubunda %33 (%5 tam remisyon) idi. Diğer RKÇ'da[234] aynı rejim kortikosteroidlerin tek başına 6 ay boyunca kullanıldığı (klorambusil yerine oral prednisolone 0.5 mg/kg/gün kullanıldı) rejimle kıyaslandı. Klorambusil grubunda ilk 3 yılda kontrol grubuna göre daha yüksek remisyon oranı görülürken, bu fark 4 yılda kayboldu. Bunun olası nedeni riskli hasta sayısının azlığı olarak yorumlandı. Aynı zamanda remisyon süresi klorambusil grubunda daha uzundu. Diğer RKÇ'da[235] klorambusil ile kortikosteroid kombinasyonu, oral siklofosfamid (2.5mg/kg/gün) ile kortikosteroid kombinasyonuyla kıyaslandı. Nefrotik sendrom remisyonları her iki kolda eşit sıklıkta oldu (82% ve 93%; p=0.116) (Online Suppl Tablo 22–25). Bununla birlikte tedaviyi bırakmayı gerektirecek ciddi istenmeyen yan etkiler klorambusil grubunda siklofosfamid grubuna göre daha sık oldu (12% ve 4%). Bu konuda yapılmış küçük çalışmalar, birkaç meta-analiz ve sistematik derlemeler uzun dönemde böbrek fonksiyonu üzerinde faydaları gösterilememişse de, alkilleyici ilaçların daha yüksek remisyon oranları sağladığını belirtmişlerdir.[204,236–240]

Daha yakın zamanda yapılmış açık etiketli bir çalışma[204], Ponticelli'nin çalışmalarına

benzer sonuçlar vermiştir. Takip süresi boyunca, görsel analog skala ile yapılan yaşam kalitesi değerlendirmesinde tedavi grubu belirgin olarak daha iyiydi. Komplikasyon oranı iki grupta farklı değildi.

Küçük açık etiketli bir RKÇ'da (n=29) İMN'de 12 aylık siklofosfamid ve ılımlı doz kortikosteroidin etkinliği değerlendirildi. Seçilen hastalar yüksek riskli olduğu düşünülenlerdi (idrar IgG ve idrar beta-2 mikroglobulin düzeylerine göre) ve daha önceden belirtildiği gibi sKre >%25 artmış ve sKre >1.5 mg/dl (>133mmol/l) geçmiş veya bazal değerinden >%50 artmış olanlardı. Çalışmada erken başlanan grupla (bazalde idrar anormallikleri), sKre >%25-50 arttıktan sonra başlanan grup kıyaslandı. Erken başlanan grupta proteinüride remisyon daha hızlı sağlanırken; 6 yıl sonunda remisyon oranları, sKre düzeyleri, ortalama proteinüri, nüks oranları veya istenmeyen olaylar açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu.[241] Bu çalışma aynı yazarların daha önceki gözlemsel çalışmaları ile aynı fikirdedir ve İMN hastalarında başlangıçta konservatif tedavi yaklaşımını destekler. Bununla birlikte bu spesifik yaklaşım ile toksisitenin tedavi süresinin uzaması ile ve böbrek fonksiyonları azalmış (sKre>1.5 mg/dl [>133mmol/l]) hastaların seçilmesiyle önemli oranda arttığı bildirilmiştir. Sonuçta bu yaklaşım için kanıt orta kalitededir.[241–243]

Alkilleyici sitotoksik ilaçların istenmeyen yan etkileri önemlidir; gonadal toksisite, mesane kanseri, kemik iliği hipoplazisi, lökomogenezis ve ciddi fırsatçı enfeksiyonlar başlıcalarıdır (Tablo 16). Risk ve fayda dengesi, yaş ve komorbiditeler gibi hastaya bağlı faktörlerle değişebilir. Tablo 17'de dönüşümlü alkilleyici ilaç/kortikosteroid rejiminin kontrendike olduğu durumlardan bazıları listelenmiştir. Siklofosfamidin yan etki profili klorambusile kıyasla daha tercih edilebilir düzeydedir. Eldeki kanıtlarla İMN seyri üzerine i.v. siklofosfamidin olumlu etkisi gösterilemediği gibi kullanımı da tavsiye edilmemektedir. Sınırlı farmakokinetik bilgilere göre alkilleyici ilaçların dozu GFH düştüğünde kemik iliği toksisitesini önlemek için azaltılmalıdır. Azatiyopirin, İMN tedavisinde tek başına veya kortikosteroidlerle birlikte verildiğinde faydalı olmaz.[244–246]

İMN tanısı dışındaki immünsuprese hastalarda yapılmış çalışmalardan elde edilmiş kanıtlara göre kortikosteroid altındaki hastalara, Pneumocystis jiroveci için trimetoprim-sulfametoksazol profilaksisi verilmelidir. Osteoporoz riskindeki hastalar (yaşlı veya postmenopozal kadınlar) kontrendike olmadıkça (ör. tGFH <30 ml/dk/1.72m^2) bifosfonat almalıdır. (bkz. bölüm 1)

İMN'de böbrek fonksiyonlarında bozulma genellikle yavaştır ve ileri düzeyde KBH gelişmesi yüksek düzeyde proteinürinin birkaç yıl sürmesi sonucu olabilir. Masif proteinüri (>15 g/gün) olmadan böbrek fonksiyonlarında hızlı bir bozulma görülmesi genellikle akut bilateral renal ven trombozu, kresentik GN veya akut interstisyel nefrit gibi başka patolojik durumların eklendiğini düşündürür. Tedavide değişiklik gerektirecek patolojik durumların tanınması için böbrek biyopsi tekrarı en uygun araçtır. Bununla birlikte ciddi proteinürik hastalarda (>10–15 g/gün), muhtemelen hemodinamik değişiklikler sonucu böbrek fonksiyonlarında akut düşüş (GFH <50% azalma) görülebilir. Bu durum, genellikle nefrotik tablonun remisyonuyla geri döner, bu nedenle tedavi yaklaşımında değişiklik gerektirmez.

Tablo 16: İMN'de dönüşümlü kortikosteroid/alkilleyici ilaç tedavisinin riskleri ve faydaları

Riskler	Faydalar
Fırsatçı enfeksiyon riskini artırır	KBH ve SDBY'ni önler
Viral hepatit reaktivasyonu	Nefrotik sendrom komplikasyonlarının önlenmesi (tromboz, hızlanmış aterogenez)
Alopesi	Yaşam kalitesinin artması ve yaşam süresinin uzaması
Gonad hasarı (aspermatogenez, ovulasyon yetersizliği)	
Hemorajik sistit (sadece siklofosfamid)	
Neoplazi (myelodisplastik sendrom, akut myelojen lösemi, tranzisyonel hücreli mesane, üreter veya pelvis karsinomu)	
Toksik hepatit	

KBH: kronik böbrek hastalığı; SDBY: son dönem böbrek yetmezliği; İMN: idiyopatik membranöz nefropati.

Tablo 17: İMN'de dönüşümlü kortikosteroid/alkilleyici ilaç rejimi için kontrendikasyonlar

Tedavi edilmemiş enfeksiyon (HIV, hepatit B ve C, tüberküloz, fungal enfeksiyon, vs.)
Neoplazi (akciğer, cilt [skuamöz hücreli hariç], meme, kolon, vs.)
İdrar retansiyonu
Takipte uyumsuzluk
Önceden olan lökopeni (<4000/mm^3)
sKre >3.5 mg/dl (>309 µmol/l)

HIV: human immündeficiency virus; İMN: idiyopatik membranöz nefropati; sKre: serum kreatinin.

Böbrek fonksiyonları azalmış (tGFH 30-60 ml/dk/1.73m^2) olan İMN hastalarının immünsupresif ilaçlarla tedavisi ile ilgili prospektif kontrollü çalışmalar çok azdır. Bu grup hastalarda herhangi bir spesifik tavsiyede bulunmak için şu anda kanıt yetersizdir. Böbrek fonksiyonları yetersiz olgularda alkilleyici ilaçların hematolojik toksisiteleri artar ve KNİ

nefrotoksisitesi de endişe yaratabilir. Bu ilaçlar bu grup hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

ARAŞTIRMA ÖNERİLERİ

- Tedaviden kimin fayda görüp ve kimin fayda görmeyeceğini tanımlayan klinik, patolojik ve biyolojik belirteçlere ihtiyaç vardır. Bu sayede ilaç tedavisinden fayda görmeyecek hastaların gereksiz ilaç maruziyetinden koruması mümkün olabilir. İlaç toksisitesini azaltmak için ideal dozu önerecek kanıt yoktur. Özellikle siklofosfamidin gonadal ve mesane toksisitesini en aza indirmek araştırma konusu olabilir.
- Nefrotik sendromlu İMN'nin (tanı sırasında böbrek yetmezliği olan veya olmayan) başlangıç tedavisinde alkilleyici ilaç veya KNİ'lerini MMF, rituximab veya ACTH tedavisiyle kıyaslayan RKÇ'lara ihtiyaç vardır.
- Böbrek patolojisi ve idrar biyobelirteçlerinin prognoz ve/veya tedaviye yanıtı öngörmede değerini belirleyecek çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Anti-PLA2R antikorları ve idrar biyobelirteçleri (idrar IgG, beta2-mikroglobulin gibi) seri olarak doğal gidiş çalışmaları ve gelecekteki tüm İMN tedavi çalışmalarında bakılarak; spontan remisyon, tedaviye yanıt ve prognozu belirlemedeki değerleri ölçülmelidir.

7.4: İMN başlangıç tedavisinde alternatif rejimler: KNİ tedavisi

7.4.1: Tedaviye başlama kriterlerine uygun (bkz. 7.2.1) grupta; dönüşümlü kortikosteroid/alkilleyici ilaç rejimini almayı tercih etmeyen veya bu tedavi rejimine kontrendikasyonu olan hastalarda en azından 6 aylık periyotta siklosporin veya takrolimus kullanımını (tedavi süresince dozaj ile ilgili spesifik tavsiyeler için bkz. tablo 18) tavsiye ediyoruz (1C).

7.4.2: Altı aylık tedavi sonunda tam veya kısmi remisyon sağlanamamış hastalarda KNİ'lerinin kesilmesini öneriyoruz. (2C)

7.4.3: KNİ dozunun 4-8 haftalık aralıklarla başlangıç dozunun %50'sine kadar azaltılmasını ve hem remisyonun idamesi hem de KNİ ilişkili nefrotoksisiteden

kaçınılması sağlanarak en azından 12 ay devam edilmesini öneriyoruz. (2C)

7.4.4: KNİ kan düzeyinin tedavinin başlangıç döneminde düzenli aralıklarla takip edilmesini ve sKre değerinde >%20 açıklanamayan artış olduğunda kontrolünü öneriyoruz (derecelendirilmemiş). (KNİ-tabanlı rejimin doz önerileri için bkz. tablo 18).

GEREKÇE

İMN hastalarında KNİ tedavisini (siklosporin veya takrolimus), dönüşümlü kortikosteroid/alkilleyici ilaç tedavisine alternatif olarak tavsiye etmeyi destekleyecek kanıt düşük-orta kalitededir. (Online Suppl Tablo 28–31). Minimum 6 aylık KNİ tedavisi önerisinin kanıtı düşük kalitededir. Tedavinin erken kesilmesiyle bildirilmiş yüksek nüks oranları nedeniyle, proteinüri üzerinde olumlu etki sağlanmış ise, en azından 6-12 ay tedaviye devam edilmelidir. İMN tedavisinde KNİ'leri için önerilen doz rejimleri Tablo 18'de verilmiştir.

Tablo 18: İMN'de KNİ-tabanlı rejimler
Siklosporin: 3.5–5.0 mg/kg/gün oral yoldan, ikiye bölünerek 12 saat arayla, 0.15 mg/kg/gün prednizon ile birlikte 6 ay verilir. Akut nefrotoksisiteden kaçınmak için tavsiye edilen dozun düşük dozdan başlanmasını ve eğer gerekirse yavaş yavaş artırılmasını öneriyoruz. (Sandimmun®, Neoral® ve eşdeğer olduğu düşünülen jenerik siklosporinler).
Takrolimus: 0.05–0.075 mg/kg/gün oral yoldan, ikiye bölünerek 12 saat arayla beraberinde prednizon verilmeksizin 6-12 ay verilir. Akut nefrotoksisiteden kaçınmak için tavsiye edilen dozun düşük dozdan başlanmasını ve eğer gerekirse yavaş yavaş artırılmasını öneriyoruz.

İMN: idiyopatik membranöz nefropati
Not: Tedavi sürecinde ilaç düzeyi takibi metinde tartışılmıştır.

Siklosporin:

İMN tedavisinde ilk kontrolsüz çalışmalar siklosporinin başlangıçta faydalı olduğunu fakat tedavi sonrası yüksek nüks oranları bildirmişlerdir.[247,248] Tek-kör bir RKÇ'da kortikosteroide dirençli 51 İMN hastasında düşük doz prednizon-siklosporin kombinasyonu ile

plasebo-prednizon kıyaslanmıştır.[249] Proteinüride remisyon (tam ve kısmi) oranı %69 iken, siklosporin kesilmesi sonrası 1. yılda nüks oranı %45 bulunmuştur. 'Alman Nefrotik Sendromda Siklosprin Çalışma Grubu'nun gözlemsel verilerine göre siklosporin tedavisinin 1 yıla uzatılması ile daha fazla (%34) tam remisyon sağlanabilir ve remisyon daha uzun süreli olabilir.[144] Güncel öneriler, siklosporine yanıt vermiş hastalarda tedaviye en azından 1 yıl devam edilmesi şeklindedir.[182] Uzun süreli düşük doz siklosporin (~1.5 mg/kg/gün) özellikle yüksek nüks riski taşıyan tam veya kısmi remisyon sağlanmış hastalarda uzun süreli idame tedavi için düşünülebilir.[250] Böbrek naklinden edinilmiş yoğun deneyimler ışığında siklosporin kan konsantrasyonu ve böbrek fonksiyonlarının düzenli takibi sıklıkla tavsiye olunur. İMN hastalarında optimal siklosporin kan düzeylerine dair kanıt yoktur. Siklosporinin toksik olmayan düzeyleri 125-175 ng/ml [104–146nmol/l] (C0, çukur düzeyi) veya 400–600 ng/ml [333–500nmol/l] (C2, dozdan 2 saat sonraki düzey) olarak kabul edilir.[182] Online Suppl Tablo 28–31 siklosporin kullanılmış çalışmaları özetler.[208,247,251–253] Yüksek düzeyde proteinürili ve progresif böbrek yetmezliği olan hastalarda siklosporin kullanılmış sadece bir küçük RKÇ vardır.[251] Tedavi başlangıcında ortalama KreKl 55 ml/dk ve ortalama proteinüri 11 g/gün düzeylerindeydi. Siklosporin tedavisinin 12. ayı sonunda proteinüride anlamlı düzeyde azalma ve böbrek fonksiyon kaybı hızında -2.4'den -0.7 ml/dk/ay'a yavaşlama izlenmiştir ($p<0.02$). Plasebo alanlarda ise hiçbir değişiklik izlenmemiş olup -2.2'den -2.1 ml/dk/ay olmuştur. Bu düzelme hastaların yaklaşık %50'sinde siklosporin kesildikten 2 yıl sonrasına kadar devam etmiştir.[208,247,251–253]

Takrolimus

İMN tedavisinde takrolimus monoterapisinin kullanıldığı bir RKÇ'da; normal böbrek fonksiyonlu ve ortalama proteinürisi ~8 g/gün olan hastalara 12 ay 0.05 mg/kg/gün takrolimus verildi ve sonraki 6 ayda doz azaltımı yapıldı. Bu hastalar konservatif tedavi verilen hastalarla (n=23) kıyaslandı.[254] Takrolimus grubunda 18 ay sonunda remisyon oranı %94 iken, kontrol grubunda ise sadece %35 idi. Kontrol grubundan 6 hastada, takrolimus grubundan 1 hastada, sekonder sonlanım noktası olan sKre düzeyinde %50 artış oldu.[254] Takrolimus tedavisi kesilen hastaların hemen hemen yarısında, siklosporin tedavisindekine benzer şekilde nüks izlendi. Remisyonun idamesi için uzun süreli düşük doz takrolimus kullanımını destekleyen düşük kalitede kanıt vardır. Bu yaklaşımın güvenliği de belirsizdir.[226,227,229,230,233–235,238,240,242,243,255–258]

KNİ ile alkilleyici ilaçların kıyaslandığı çalışmalar

Asyalı İMN hastalarında takrolimusun (n=39) 6-9 ay kullanımı ile siklofosfamidin (n=34) 4 ay kullanımı (her iki gruba da prednizon 8 ayda azaltılarak verilmiştir) bir RKÇ'da kıyaslanmıştır. [259] Kısmi veya tam remisyon açısından proteinüride (%79'a karşılık %69) veya istenmeyen yan etkiler açısından 12 aylık takipde anlamlı bir fark saptanmadı. Her iki grupta hastaların yaklaşık %15'inde nüks gelişti. Bu bilgi, oral alkilleyici ilaç rejimine alternatif olarak takrolimus'un kısa süreli (kortikosteroidler ile birlikte veya yalnız) kullanımını destekler.[254] Bununla birlikte İMN'de uzun süreli takrolimus tabanlı rejimin etkinliği belirsizdir.[259]

Azalmış renal fonksiyonlu hastalarda KNİ kullanımı

KNİ nefrotoksisitesi, önceden varolan renal fonksiyon yetersizliğinde artabilir. Bu durumda siklofosfamid tabanlı rejimler tercih edilebilir, fakat alkilleyici ilacın doz azaltımı tavsiye edilebilir. Bu grup hastalarda KNİ veya alkilleyici ilaç tabanlı rejimlerin seçimi konusunda zayıf kanıt vardır. Bu tartışmalı konuda bir RKÇ devam etmektedir (ISRCTN99959692). Rituximab, MMF ve/veya ACTH gibi diğer ilaçların bu grup olgularda kullanımı daha fazla çalışma yapmaya değer bir konudur. Ancak şu anda spesifik bir tavsiyede bulunmak için kanıt yeterli değildir. Böbrek biyopsisindeki interstisyel fibrozis ve/veya tubuler atrofi düzeyinin nicel ölçümünün, İMN tedavi rejiminin seçiminde rehber olarak kullanımı konusunda şimdiye kadarki kanıtlar herhangi bir tavsiyede bulunmak için yeterli değildir.

ARAŞTIRMA ÖNERİLERİ

- İMN'de uzun süreli KNİ tedavisinin etkinliğini, güvenliğini ve risklerini değerlendirmek için RKÇ'lara ihtiyaç vardır.
- İMN tedavi süresince KNİ kan düzeylerinin takibinin değerini belirlemek için çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.5: İMN başlangıç tedavisinde tavsiye edilmeyen veya önerilmeyen rejimler

7.5.1: İMN başlangıç tedavisinde kortikosteroid monoterapisinin kullanılmamasını tavsiye ediyoruz. (1B)

7.5.2: İMN başlangıç tedavisinde MMF monoterapisinin kullanılmamasını öneriyoruz. (2C)

ARKA PLAN

Kortikosteroid/alkilleyici ilaçlar veya KNİ kombine tedavileri haricinde birkaç farklı tedavi, İMN başlangıç tedavisinde denenmiştir (7.2.1 tavsiyesindeki kriterleri karşılayanlarda) Bununla birlikte uygun boyutda RKÇ'larda bunların hiçbirinin etkinlik ve güvenliği gösterilememiştir. Bu nedenle İMN başlangıç tedavisinde bu tedavilerin hiçbirisi birinci basamak tedavide önerilmemiştir.

GEREKÇE

Kortikosteroid monoterapisi

İMN remisyon indüksiyonunda veya progresif KBH'nın geciktirilmesinde kortikosteroid monoterapisinin kullanılmaması tavsiyesinin kanıtı orta kalitededir. Yüksek dozda, günaşırı prednizonun 2-3 ay süreli kullanıldığı bir çalışmada, plasebo ile kıyaslandığında böbrek yetmezliğine gidişi önemli ölçüde azalttığı, bununla birlikte proteinüri üzerine olan etkisinin sürekli olmadığı bildirilmiştir.[260] Bunu izleyen İMN hastalarında yapılan RKÇ'da, aynı şekilde kortikosteroid rejimi uygulanmış ve plasebo ile kıyaslanmıştır. Ancak gerek tedavi sırasında ve gerekse 3 yıllık takipte proteinüri ve böbrek fonksiyonunda (sKre) düzelme görülmemiştir. Altı ay süreyle günaşırı prednizonun kullanıldığı (n=81) ve nonspesifik tedaviyle(n=77) kıyaslandığı başka bir RKÇ'da kortikosteroid tedavisinin ne remisyon indüksiyonunda ne de böbrek fonksiyonlarının korunmasında tek başına bir faydası gösterilememiştir. Sadece proteinürisi başlangıçta 3.5 g/gün üzerinde olan hastalar için bakıldığında sonuç yine değişmemiştir.[261] Bununla birlikte Asyalılarda (Japonlarda) yapılmış retrospektif çalışmalarda kortikosteroid monoterapisinin olası faydaları olduğu öne sürülmüştür.[262] Ancak bu çalışmalardaki analizlerin, hesaba katılmayan değişkenler ve tedavi başlangıcından önce bazı hastalarda izlem süresine uyulmaması gibi faktörlerden dolayı yanıltıcı olabileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca kortikosteroidlerin tek başına faydalı olmadığını gösteren çalışmalara çok az sayıda Asya kökenli hasta alındığını da söylemek gerekir.

Mikofenolat mofetil (MMF) (Online Suppl Tablo 32–34)

İMN başlangıç tedavisinde MMF kullanımının RKÇ'larda remisyon indüksiyonu ve ilerleyici KBH ortaya çıkışını geciktirmede etkinliği gösterilememiştir. Böbrek fonksiyonları

bozuk olan (sKre>1.5mg/dl [>133mmol/l]), 32 İMN hastasında 12 ay süreyle MMF 2x1 g ile kortikosteroid kombinasyonu; daha önce aynı sürede siklofosfamid (1.5mg/kg/gün) ile kortikosteroid kombinasyonu almış almış 32 kontrol olgusu ile bir çalışmada kıyaslandı.[263] 12. ayda remisyon oranı MMF ile %66 iken, siklofosfamid ile %72 bulunmuştur (p=0.3). İstenmeyen yan etkiler her iki grupta da benzer oranda görülmüş, ancak nüksler MMF ile çok daha fazla hatta henüz tedavi altında iken bildirilmiştir. MMF-kortikosteroid kombinasyonunun, alkilleyici ilaç (siklofosfamid veya klorambusil) kortikosteroid kombinasyonundan oluşan Ponticelli rejimi ile kıyaslandığı iki küçük RKÇ vardır. Nefrotik sendromlu, düşük progresyon riskli 20 erişkin İMN hastasının alındığı bir çalışmada MMF-kortikosteroid kombinasyonu, modifiye Ponticelli (klorambusil ile) rejimi ile kıyaslandı.[264] Remisyona giren hasta oranları arasında anlamlı fark bulunmadı; MMF ile %64, modifiye Ponticelli rejimi ile %67 remisyon sağlandı. Nüks sıklığı ve enfeksiyon insidansi her iki grupta benzer saptandı. Modifiye Ponticelli rejiminde lökopeni MMF'e kıyasla daha fazla bulundu. Bir diğer küçük RKÇ'da[264A], 21 İMN hastasında; MMF-kortikosteroid kombinasyonu Ponticelli rejimi ile kıyaslanmıştır. Tam veya kısmi remisyon oranı MMF de %64 (7/11), alkilleyici ilaç/kortikosteroid rejiminde %80 (8/10) bulunmuştur. Kısa süreli izlemde, MMF grubunda nüks olmaz iken Ponticelli grubunda sadece 1 hastada nüks olmuştur (istatistiksel olarak anlamlı değil). Bunun aksine, düşük progresyon riskli, nefrotik sendromlu erişkin İMN hastaların alındığı pilot RKÇ'da MMF monoterapisi (kortikosteroidsiz), konservatif tedavi ile kıyaslanmıştır. Bu çalışmada, nefrotik sendromlu 36 İMN hastası 12 aylık konservatif tedavi (RAS blokajı, statinler, düşük tuz, düşük proteinli diyet ve diüretikler) artı MMF (2 g/gün) (n=19) veya sadece konservatif tedavi (n=17) şeklinde randomize edilmiştir.[265] On iki ay sonunda tam veya kısmi remisyon oranları iki grup arasında benzerdi. Bu nedenle, MMF-kortikosteroid kombinasyonu standart dönüşümlü alkilleyici ilaç ve kortikosteroid rejimi ile kıyaslanabilir etkinliktedir; ancak var olan kanıt çelişkili ve düşük kalitede, ilaç etkisi ise sadece kısa sürelidir. MMF tedavisinde yüksek nüks oranı İMN tedavisinde bu ilaca karşı duyulan heyecanı önemli ölçüde azaltmıştır.[263] MMF monoterapisi etkisiz görünmektedir. [265]

Rituximab

Şimdiye kadar İMN başlangıç tedavisinde rituximab kullanılmış RKÇ olmasa da büyük gözlemsel çalışmalardaki sonuçlar umut vericidir. Pilot bir çalışmada 4 haftalık rituximab dozu (375 mg/m^2) sekiz nefrotik İMN hastasında kullanılmış ve 1 yıl süreyle izlenmişlerdir.[266,267] Tüm hastalarda, proteinüride 12. ayda anlamlı azalma olmuş ve böbrek fonksiyonu stabil kalmıştır. İstenmeyen etkiler hafif olarak bildirilmiştir. Aynı araştırmacıların gözlemsel bir

çalışmasında, rituximabın minimal tubulointerstisyel hasarlı hastalarda muhtemelen en etkili olduğu öne sürülmüştür.[268]

Prospektif gözlemsel bir çalışmada, 3 aydan uzun süredir ACE-İ/ARB kullanımına ve sistolik kan basıncının <130 mmHg tutulmasına rağmen, proteinürisi >4 g/gün olan 15 İMN hastasına rituximab verilmiştir.[269] Altıncı ayda, proteinürisi >3 g/gün kalan ve CD19+ B-hücre sayısı >15 hücre/µl olan hastalara aynı dozda ikinci rituximab tedavisi verilmiştir. Bazal proteinüri 13.0 ± 5.7 g/gün (8.4–23.5) iken 3, 6, 9 ve 12. aylarda sırasıyla 9.1±7.4 g, 9.3±7.9 g, 7.2±6.2 g ve 6.0±7.0 g/gün'e (0.2–20) gerilemiştir (ortalama ± SD). Proteinüri bazal değeri ile 12. ay değeri arasında ortalama azalma 6.2 ± 5.1g/gün olmuştur (p=0.002). Rituximab iyi tolere edilmiş ve proteinüriyi azaltmada bazı İMN hastalarında etkin bulunmuştur. Tam ve kısmi remisyon oranı hemen hemen %60 olmuştur, bu değer beklenen spontan remisyon oranlarından daha yüksektir.

Başka bir gözlemsel çalışmada, dolaşan B-hücre sayısına göre doz ayarı yapılmıştır ve toplam rituximab dozu önemli ölçüde azaltılmıştır.[270] Bir yılın sonunda remisyon sağlananların oranı, daha önce standart doz rituximab protokolü (dört haftalık 375 mg/m^2) uygulanmış hastalar ile aynı bulunmuştur.

Daha yakın zamanda yapılmış diğer bir gözlemsel çalışmada, bazal proteinürisi >5 g/gün olan 20 İMN hastası rituximab (375 mg/m^2 haftalık, dört doz) verildi ve altıncı ayda proteinüri yanıtına bakılmaksızın tekrarlandı.[271] Bazal proteinüri 11.9 g/gün iken, 12. ve 24. aylarda sırasıyla 4.2 g/gün ve 2.0 g/gün'e düştü, 72.4 ml/dk/1.73m^2 olan KreKl 24. ayda 88.4'e çıktı. Yirmi dört aylık takibi tamamlayan 18 hastadan dördünde tam remisyon, on iki hastada ise kısmi remisyon sağlandı (tam+kısmi remisyon %80). Takip sırasında bir hastada nüks oldu. Bu pilot çalışmadaki hastaların %50'den fazlası önceki tedaviden yanıt alınamamış hastalardı. Rituximabın kısa dönemde toksisitesi izlenmedi. Bu çalışma, alkilleyici ilaç/kortikosteroid tedavisi ile proteinürinin yavaşça azaldığı ve en düşük değere ulaşması için aylar geçmesi gerekebileceği gözlemini de güçlendirmiştir. Bu ümit verici sonuçları doğrulamak için RKÇ'lara ihtiyaç vardır, fakat bulgular rituximabın bu hastalıkta yüksek olasılıkla faydalı olacağı yönündedir. Uzun dönemde nüks oranı bilinmese de kısa dönemde düşük görünmektedir.[271] RKÇ olmaması nedeniyle, başlangıç tedavisi olarak İMN'de rituximab kullanımı hakkında spesifik bir tavsiyede bulunulamamaktadır.

ACTH (Online Suppl Tablo 26–27)

Başlangıç tedavisi olarak İMN de uzun etkili ACTH kullanımı ile ilgili olarak, bir gözlemsel çalışma ve bir küçük RKÇ düşük kalitede kanıt sağlar. Depo sentetik ACTH (Synacthen) gözlemsel bir çalışmada İMN hastalarına yılda 1 kere uygulanmış ve proteinüride azalma sağlamıştır.[272,273] Daha yakın zamanda yapılmış, küçük, açık etiketli pilot RKÇ'da, başlangıç tedavisi olarak İMN'de i.v. metilprednizolon ve oral kortikosteroid artı sitotoksik ilaç (n=16) ile sentetik ACTH (n=16) kıyaslanmış ve en azından kısa dönem takipte benzer etkinlikte bulunmuşlardır.[274] Sentetik ACTH kullanımı ile ilgili yan etkiler arasında baş dönmesi, glukoz intoleransı, diyare, bronz cilt rengi sayılabilir. Cilt bulgusu tedavinin kesilmesi ile kaybolur. Başlangıç tedavisi olarak İMN'de sentetik ACTH kullanımının tavsiye edilebilir olması için öncelikle daha büyük ve daha güçlü RKÇ'lara ihtiyaç vardır. Kontrolsüz çalışmaların öncü bildirimlerine göre, doğal ve yakın zamanda çıkmış jel formundaki intakt (domuz) ACTH'lar benzer etkilidirler. Ancak bu formda ACTH ile henüz RKÇ yapılmamıştır. Daha geniş ve daha güçlü RKÇ'lar yapılana kadar, İMN başlangıç tedavisinde ACTH (sentetik veya intakt) kullanımı için tavsiyede bulunulamaz.

ARAŞTIRMA ÖNERİLERİ

- Başlangıç tedavisi olarak, MMF ve kortikosteroidleri yerleşmiş rejimler ile kıyaslayan daha büyük ve uzun izlem süreli RKÇ'lara ihtiyaç vardır.
- Nefrotik sendromlu İMN başlangıç tedavisinde rituximabı dönüşümlü kortikosteroid/alkilleyici ilaç veya KNİ'leri ile kıyaslayan RKÇ'ya ihtiyaç vardır.
- Nefrotik sendromlu İMN başlangıç tedavisinde, sentetik veya doğal (intakt, domuz) jel formundaki ACTH tedavisini dönüşümlü kortikosteroid/alkilleyici ilaç tedavisi veya KNİ ler ile kıyaslayan RKÇ'ya ihtiyaç vardır.

7.6: Tavsiye edilen başlangıç rejimlerine dirençli İMN tedavisi

7.6.1: Alkilleyici ilaç/kortikosteroid tabanlı başlangıç tedavisine dirençli İMN hastalarında bir KNİ ile tedaviyi öneriyoruz. (2C)

7.6.2: Başlangıç tedavisi olarak KNİ kullanılıp tedaviye dirençli İMN hastalarında alkilleyici ilaç/kortikosteroid tabanlı tedaviyi öneriyoruz. (2C)

ARKA PLAN

Başlangıçta alterne dönüşümlü kortikosteroid/alkilleyici ilaç tedavisi veya KNİ kullanılarak yapılan çalışmalarda, uzun dönemde bile mükemmel böbrek sağkalımı ve yüksek remisyon oranları elde edilmiştir.[204,233–235,249,254,275] Bununla birlikte, hastaların %9–28'i kortikosteroid-alkilleyici ilaç tedavisine, yaklaşık %25'i KNİ tedavisine dirençlidir (remisyon sağlanamamıştır). Nefrotik sendromda tam veya kısmi remisyon sağlanamamış hastalarda ek tedaviler herhangi bir kontrendikasyon olmadıkça düşünülmelidir. Tedaviye dirençli olgularda alternatif tedavi stratejilerine yanıt durumu şu andaki kanıtlarla kestirilemez. Bir rejime yanıt alınamaması, diğer rejimin yanıtsız kalacağını öngördürmez.

GEREKÇE

Başlangıç tedavisine yanıtsızlık %10-30 hastada gözlenmektedir. Bir rejime yanıt vermeme durumunda, diğer rejime de yanıt alınamayacağının öngörülemeyeceğine dair düşük kalitede kanıt vardır.

Eğer dönüşümlü alkilleyici ilaç/kortikosteroid tedavisi ile remisyon olmuyor ise, KNİ'lerinin kullanımı bir alternatifdir. Takrolimusun da yüksek oranda remisyonu indüklediği gösterilmişse de siklosporin en iyi çalışılmış olanıdır. Yanıt oranı, özellikle uzun süreli kullanımda ve orta dozda kortikosteroidler ile birlikte verildiğinde, kombine kortikosteroid-alkilleyici ilaç tedavisi ile kıyaslanabilir düzeydedir.[249]

Tedaviye dirençli hastaların birçoğunda böbrek fonksiyonları da bozulmuştur. Yüksek düzeyde proteinürili (>10 g/gün) ve progresif böbrek yetmezliği (başlangıç KreKl yaklaşık 55 ml/dk) olan hastalarda siklosporin kullanılan sadece bir küçük RKÇ vardır. Siklosporin ile böbrek fonksiyon kayıp hızında önemli azalma olduğu o çalışmada gösterilmiştir.[251] Başlangıç tedavisi olarak en azından 6 ay süreyle KNİ almış ancak yanıt alınamamış hastalarda alkilleyici ilaç tabanlı tedavi rejimini öneriyoruz. Bununla birlikte tedavinin istenmeyen yan etkileri, progresif veya yerleşmiş böbrek yetmezliği olanlarda daha sık olabilir. Bu gruptaki İMN olgularında göreceli olarak konservatif, alkilleyici ilaç veya KNİ tedavilerinin güvenlik ve etkinliğini araştıran randomize bir çalışma halen Birleşik Krallık'ta yürütülmektedir. (ISRCTN 99959692) Çalışmanın sonuçları bu alandaki tavsiyeleri değiştirebilir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda kemik iliği, alkilleyici ilaçların toksik etkilerine daha duyarlıdır ve enfeksiyonlara karşı hassasiyet de artabilir.[243,251] Bu nedenle sKre>2.0 mg/dl

[>177mmol/l][276] olan hastalarda, klorambusil günlük dozunun 0.1 mg/kg'ı, siklofosfamidin ise 1.5 mg/kg'ı aşmaması ve toplam tedavi süresinin 6 aydan kısa olması tavsiye edilir. Bu rejim ile daha yüksek yan etki insidansi beklenir. KNİ'lerinin bu grup olgularda kullanımı da nefrotoksisiteye bağlı olarak renal fonksiyonlarda kötüleşmeye neden olabilir.

MMF, rituximab veya ACTH'ın; hem alkilleyici ilaç tabanlı, hem de KNİ tabanlı rejimlere dirençli hastalardaki rolleri RKÇ olmadığı için halen belirsizdir.[111,205,263,265,272,274,277]

İMN olgularında renal fonksiyonlarda bozulma olduğunda olası ek nedenler de göz önünde bulundurulmalıdır. NSAİİ, antibiyotik veya diüretik kullanan hastalarda akut hipersensitivite interstisyel nefritine bağlı olarak hızlı ilerleyen böbrek yetmezliği gelişebilir. Yüksek düzeyde proteinürisi olan bu tip hastalarda nadiren, anti-GBM veya ANCA ilişkili kresentik GN de tabloya eklenebilir.[278,279] Böbrek biyopsisi tanıyı doğrulamak için sıklıkla gerekir ve akut hipersensitivite interstisyel nefritinde yüksek doz oral prednizon, kresentik hastalıkta yoğun immünsupresyon ile böbrek fonksiyonlarında tam iyileşme izlenebilir. (bkz. bölüm 13 ve 14).

Sonuç olarak tedaviye dirençli hastalarda monoterapi olarak i.v.metilprednizolon pulse uygulamaları, araya giren böbrek biyopsisi ile gösterilmiş hızlı ilerleyici bir durum ve ekstrakapiller (kresentik) GN olmadıkça tedaviye direnç durumlarında kullanılmamalıdır.

ARAŞTIRMA ÖNERİLERİ

- İlk seçenek tedaviye dirençli İMN hastalarında rituximab, MMF ve ACTH'nın risklerini ve faydalarını değerlendirmek için RKÇ'lara ihtiyaç vardır.
- Böbrek fonksiyonları yetersiz veya bozulmakta olan İMN hastalarında, dönüşümlü alkilleyici ilaç/kortikosteroid rejiminin veya KNİ rejiminin risklerini ve faydalarını değerlendirmek için RKÇ'lara ihtiyaç vardır. ,

7.7: Erişkin İMN hastalarında nefrotik sendrom nükslerinin tedavisi,

7.7.1: İMN'de nefrotik sendrom nükslerinde, remisyonla sonuçlanmış başlangıç tedavisinin aynısının verilmesini öneriyoruz. (2D)

7.7.2: Eğer başlangıç tedavisi olarak 6 aylık dönüşümlü kortikosteroid/alkilleyici ilaç rejimi verilmiş ise (bkz. 7.3.1), nüks durumunda aynı rejimin sadece bir kez tekrarını öneriyoruz. (2B)

ARKA PLAN

İMN'de dönüşümlü kortikosteroid ve alkilleyici ilaçların veya KNİ'lerin kullanıldığı klinik çalışmalarda, tam veya kısmi remisyonlu olgularda uzun dönemde bile mükemmel böbrek sağkalımı gösterilmiştir. Bununla birlikte, alkilleyici ilaçla tedavinin kesilmesinden sonraki 5 yıl içinde hastaların %25-30'unda, KNİ tedavisinin kesilmesinden sonraki 1 yıl içinde de hastaların %40-50'sinde nefrotik sendrom nüksleri olmaktadır. Önce tam veya kısmi remisyon göstermiş hastalarda nefrotik sendrom nüksü olduğunda ikinci defa aynı tedavi verilebilir.[280]

GEREKÇE

Nüks tedavisinde rejimin tekrarında elde edilen yanıtın, ilk tedaviden sonrakine benzer olduğuna dair kanıt çok düşük kalitededir.

Uzun süreli alkilleyici ilaçların kullanımında neoplazi indüksiyonu, fırsatçı enfeksiyonlar ve gonadal toksisite gibi önemli risklerin olduğuna dair orta kalitede kanıt vardır.

Remisyonu takiben İMN'de nefrotik sendrom nüksü olursa, kortikosteroid/alkilleyici ilaç rejimi veya KNİ'lerinin tekrar uygulanması, her zaman olmasa da sıklıkla diğer bir remisyonu indükler.

Tekrarlanan immünsupresif tedavi rejimleri hakkında en fazla bilgi, normal böbrek fonksiyonlu hastalarda kısmi remisyon sonrası ortaya çıkan nükslere aittir. [281,282] Böbrek yetmezliği olan ve ilk tedavi sonrası nüks olan İMN hastalarının tedavisine rehberlik edecek RKÇ yoktur.[283] Kansere neden olabilmesi, uzun süreli alkilleyici ilaç kullanımında, en büyük endişedir. Toplam siklofosfamid dozunun 36 gramdan fazla olması (bir yıl 100 mg/gün kullanımına eşdeğer) Wegener granulomatozis hastalarında mesane kanseri gelişme riskini 9.5 kat artırmaktadır. Uzun süreli kullanımda aynı zamanda lenfoproliferatif hastalık, myelodisplastik hastalık ve lösemi riskleri artmaktadır.[284] Bu nedenle iki defadan fazla dönüşümlü alkilleyici ilaç tedavisi tavsiye edilmez.

Hafif nüksler (tam remisyon sonrasında subnefrotik proteinüri gelişmesi) spesifik bir tedavi gerektirmez, konservatif olarak izlenmelidir. Kan basıncı 125/75 mmHg'nın altında tutulmalı ve ACE-İ vaya ARB ilk tedavi olarak verilmelidir (bkz bölüm 1).

İMN'de nüks tedavisinde göz özünde bulundurulacak diğer ilaçlar; MMF, rituximab veya ACTH'dır. KNİ dozu azaltıldığında ortaya çıkan nükslerde (KNİ bağımlılığı) rituximabın faydalı olduğuna dair gözlemsel kanıt vardır.[285] Fakat bu kanıt, şimdilik herhangi bir spesifik tavsiyede bulunmak için yetersizdir.

ARAŞTIRMA ÖNERİLERİ

- İMN hastalarında MMF, rituximab veya ACTH'nın etkinliği ve güvenliğini inceleyen RKÇlara ihtiyaç vardır.

7.8: Çocuklarda İMN tedavisi

7.8.1: Çocuklarda İMN tedavisinde, erişkinlerdeki İMN tedavi tavsiyelerinin izlenmesini öneriyoruz. (2C) (bkz. 7.2.1 ve 7.3.1.)

7.8.2: Çocuklarda birden fazla dönüşümlü kortikosteroid/alkilleyici ilaç tedavisini önermiyoruz. (2D)

ARKA PLAN

Çocuklarda İMN nadirdir ve genellikle nefrotik sendrom veya asemptomatik proteinüriyle ortaya çıkar. İdiyopatik MN çocuklarda nefrotik sendrom nedenleri arasında %5'den az yer tutar.[286,287] Çocuklarda MN vakalarının 75%'den fazlası kronik viral enfeksiyonlar (ör. hepatit B), otoimmün hastalıklar (SLE, tiroidit) veya ilaçlara bağlı olarak gelişen sekonder MN'dir.

GEREKÇE

Çocuklarda İMN tedavisinde, erişkinler ile aynı reijmlerin, uygun doz ayarlamalarıyla verilmesi önerisine dair kanıt düşük kalitededir. Çocuklarda İMN doğal seyri, tedavi seçenekleri ve uzun dönem sonuçlarına ait bilgilerin çoğunluğu küçük, kontrolsüz, gözlemsel çalışmalardan kaynaklanmaktadır.[288] Bu çalışmalarda göreceli yüksek spontan remisyon oranı ve düşük son dönem böbrek yetmezliği insidansi bildirilmiştir. Erişkinlerden daha yüksek spontan remisyon oranları nedeniyle İMN'li çocuklar ciddi semptomatik olmadıkça genellikle konservatif tedavi yeterlidir. Ciddi semptomatik hastalığı olan çocuklarda erişkinlerdeki aynı ilaç kombinasyonları, uygun doz ayarlamaları ile önerilir.[289] Bu protokollerin çoğunluğunda klorambusil 0.15–0.2 mg/kg/gün veya siklofosfamid 2 mg/kg/gün, 8-12 hafta, günaşırı

prednizon ile birlikte kullanılır. Klorambusil ve siklofosfamid ile gonadal toksisite riski erkeklerde kızlardan daha fazladır ve hem tedavi süresi hem de tedavideki toplam doz ile ilişkilidir.[290] Siklofosfamidin toplam dozu gonadal toksisiteden kaçınmak için 200 mg/kg'ı aşmamalıdır. Çocuk İMN hastalarında KNİ kullanımı ile ilgili bilgi yoktur; çocuklarda KNİ kullanımı sadece erişkinlerdeki kanıtlara dayanmaktadır. Çocuklarda MMF, rituximab veya ACTH çalışmalarda kullanılmamıştır. (bkz. Tablo 19).

Tablo 19: Pediyatrik İMN çalışmaları

Yazar	n	NS	Steroid	Diğer immünsupresyon	Remisyon	Kalıcı hastalık	KBH	SDBY
Habib et al.[291]	50	72%	54%	44% (mekloretamin ve klorambusil)	52%	38%	?	10%
Olbing et al.[292]	9	78%	89%	22% siklofosfamid, 11% azatiyopirin	33%	33%	33%	0%
Chan and Tsao[293]	10	80%	100%	Yok	50%	40%	0%	10%
Trainin et al.[294]	14	79%	79%	57% ''sitotoksikler''	43%	29%	7%	21%
Latham et al.[295]	14	100 %	≤93%	≤93%: siklofosfamid	29%	50%	7%	14%
Ramirez et al.[296]	22	82%	50%	5% azatiyopirin + siklofosfamid, 5% klorambusil	27%	45%	23%	5%
Tsukahara et al.[297]	12	25%	42%	17% siklofosfamid	67%	33%	0%	0%
Lee et al.[298]	19	58%	84%	16% siklosporin	68%	16%	5%	11%
Chen et al.[299]	13	38%	77%	38% KNİ 23% azatiyopirin veya MMF	?	61%	23%	0%
Valentini et al.[300]	12	75%	83%	58% siklofosfamid	75%	17%	8%	0%

KBH: kronik böbrek hastalığı; KNİ: kalsinörin inhibitörü; MMF: mikofenolat mofetil; İMN: idiyopatik membranöz nefropati; SDBY: son dönem böbrek yetmezliği

Springer Science+Business Media izniyle: Pediatr Nephrol. Membranous nephropathy in children: clinical presentation and therapeutic approach. 2010;25:1419–1428. Menon S, Valentini RP[288] çalışmasından alınmıştır; http://www.springerlink.com/content/2222k3x102551528/fulltext.pdf. Adresinden ulaşılabilir.

ARAŞTIRMA ÖNERİLERİ

- İMN'li çocuklarda tedavi ile ilgili RKÇ olmaması, tedavi hakkındaki tavsiye ve önerileri tartışmalı kılmaktadır. Nefrotik sendromlu çocuk İMN hastalarında alkilleyici ilaçlarla KNİ'leri kıyaslayan RKÇ'lara ihtiyaç vardır

7.9: İMN'de profilaktik antikoagülanlar

7.9.1: İMN ve nefrotik sendromlu hastalarda serum albumin düzeyinin belirgin düşük olduğu (<2.5 g/dl) ve tromboz için ek risk faktörlerin olduğu hastalarda oral warfarin ile profilaktik antikoagülan tedavinin düşünülmesini öneriyoruz. (2C)

ARKA PLAN

İMN, venöz tromboembolizm ve spontan vasküler tromboz için (derin ven trombozu veya pulmoner arter embolisi/trombozu gibi) diğer nefrotik sendrom nedenlerinden daha fazla riskli bir durum oluşturur. (bkz. bölüm 1).[301–303] Bu durum, ciddi nefrotik sendromla seyreden diğer primer GN tiplerinde de vardır, ancak kanıt eksiktir. Nefrotik sendromlu İMN hastalarında profilaktik antikoagulasyonla ilgili RKÇ yoktur.[301–303]

GEREKÇE

Ciddi nefrotik sendromlu ve İMN hastalarında warfarin ile profilaktik antikoagulasyon kullanım önerisinin çok düşük kalitede kanıtı vardır. Bununla birlikte, gözlemsel çalışmalardan elde edilen risk-fayda öngörülerinden oluşturulmuş Markov modeline dayanılarak; serum albumin konsantrasyonu <2.0–2.5 g/dl olan ve bir veya daha fazla ek kriteri olan hastalarda profilaktik antikoagulasyon düşünülebilir. Ek kriterler şunlardır: Proteinüri>10 g/gün, VKİ >35 kg/m^2, önceden tromboembolizm hikayesi olması, belgelenmiş genetik yatkınlık ile birlikte ailede tromboembolizm hikayesi olması, NYHA sınıf III veya IV konjestif kalp yetersizliği, yakın zamanda geçirilmiş abdominal veya ortopedik cerrahi, uzamış hareketsizlik.[301–303] Warfarin ile tedavi öncesinde her zaman kısa süreli heparin tedavisi (fraksiyone veya fraksiyone olmayan) pıhtılaşma zamanını uzatacak dozda yapılmalıdır. Fraksiyone heparin için doz ayarlaması böbrek yetmezliği olanlarda gerekebilir. Yeterli deneyim olmaması nedeniyle yeni oral veya parenteral antikoagülanların nefrotik sendromda tromboz profilaksisinde kullanımları ile ilgili tavsiyede bulunulamamaktadır. Riskler de göz önünde tutulup optimal faydalanım için profilaktik antikoagulasyon süresi bilinmemektedir. Ancak hasta nefrotik ve serum albumini <3.0 g/dl olarak kaldığı sürece tedaviye devam edilmesi mantıklı görünmektedir.

ARAŞTIRMA ÖNERİLERİ

- İMN hastalarında, nefrotik sendromu olup tromboembolizm için ek risk faktörü olan veya olmayan hastalarda profilaktik warfarin tedavisi için RKÇ'ya ihtiyaç vardır.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary Table 22: Evidence profile of RCTs examining alkylating agents plus steroid treatment vs. control in patients with membranous nephropathy.

Supplementary Table 23: Existing systematic review on alkylating agents vs. control for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome.

Supplementary Table 24: Summary table of RCTs examining alkylating agents plus steroid treatment vs. control in patients with membranous nephropathy (categorical outcomes).

Supplementary Table 25: Summary table of RCTs examining alkylating agents plus steroid treatment vs. control in patients with membranous nephropathy (continuous outcomes).

Supplementary Table 26: Summary table of RCTs examining alkylating agents plus steroid treatment vs. ACTH in patients with membranous nephropathy (categorical outcomes).

Supplementary Table 27: Summary table of RCTs examining alkylating agents plus steroid treatment vs. ACTH in patients with membranous nephropathy (continuous outcomes).

Supplementary Table 28: Evidence profile of RCTs examining CsA/TAC treatment vs. control for idiopathic membranous nephropathy.

Supplementary Table 29: Existing systematic reviews on CsA/TAC treatment vs. placebo for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome.

Supplementary Table 30: Summary table of RCT examining CsA/TAC treatment vs. control for idiopathic membranous nephropathy (categorical outcomes).

Supplementary Table 31: Summary table of RCT examining CsA/TAC treatment vs. control for idiopathic membranous nephropathy (continuous outcomes).

Supplementary Table 32: Evidence profile of RCTs examining MMF treatment vs. control for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome.

Supplementary Table 33: Summary table of RCTs examining MMF treatment for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome (categorical outcomes).

Supplementary Table 34: Summary table of RCTs examining MMF treatment for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome (continuous outcomes).

BÖLÜM 8:

İDİYOPATİK MEMBRANOPROLİFERATİF GLOMERÜLONEFRİT

Kidney International Supplements (2012) **2,** 198-199; doi:10.1038/kisup.2012.21

GİRİŞ

Bu bölümde erişkin ve çocuklarda nedeni bilinmeyen (idiyopatik) MPGN tedavisi için öneriler bulunmaktadır. Bu yöntemin küresel uygulaması için maliyet etkilerine bölüm 2'de değinilmiştir.

8.1: MPGN Değerlendirilmesi

8.1.1: Histolojik olarak (ışık mikroskobu) MPGN tanısı alan hastalarda spesifik tedavi gerektiren altta yatan hastalıklar (bkz. tablo 20) göz önünde bulundurulmalıdır. (derecelendirilmemiş)

ARKA PLAN

MPGN, birçok nedeni olan (bkz. Tablo 20), ışık mikroskopik bir "hasarlanma modeli"dir.[304, 305] Hastalar genellikle nefrotik sendrom, hipertansiyon, glomerüler hematüri ve ilerleyici böbrek fonksiyon bozukluğuyla başvururlar.[304, 305] Kural olmamakla birlikte genellikle serum kompleman düzeylerinde (C3 ve/veya C4) düşme gözlenir.[305, 306]

MPGN, immünglobulin depozitlerinin ve/veya kompleman bileşenlerinin birikiminin çökme yeri ve yaygınlığına göre sınıflandırılabilir. MPGN'nin bu ultrastrüktürel görünümüne dayalı tip I, II, III şeklindeki sınıflandırması yaygındır ama immünpatolojik temelli yeni sınıflandırma şeması bu yaklaşımın yerini almaktadır.[307, 308] Tip I MPGN, immünglobin ve/veya C3 içeren subendotelyal ve mezangiyal elektron-yoğun depozitler ile karakterizedir[305,309,310] ve çoğunlukla kronik hepatit B veya C enfeksiyonundan kaynaklanmaktadır (bkz. bölüm 9). Tip II MPGN'de ise intramembranöz çok sayıda elektron-yoğun depozitler mevcuttur. Depozitler çok sayıda kompleman komponenti içerirken, immünglobulin içermez.[305, 309] Hastalık günümüzde "dens-deposit-hastalığı" olarak bilinir. Etyolojisi kalıtsal veya edinsel kompleman regülatör protein anormalliklerine dayalıdır.[305, 311] Diğer nadir varyasyonlar da (tip III MPGN) glomerüler bazal membran anormallikleri ve buradaki elektron yoğun birikimlerle tanınır. İmmünpatolojik varyantlar glomerülde IgG

ve/veya C3 kompleman birikimi ile tanımlanır. Özellikle C3'ün fazla biriktiği durumlar da C3 GN olarak bilinir.[305, 307, 308, 311]

MPGN tedavisi büyük ölçüde altta yatan nedenlerin doğru bir şekilde tanımlanmasına bağlıdır (bkz. Tablo 20). Bazı hastalarda, C3 nefritik faktör ya da bir C3bBb otoantikoru, tip I, II, III MPGN veya C3 GN'nin patogenezinde rol alabilir.[312, 313]

Çoğunlukla tip I MPGN şeklinde tutulum gösteren tanımlanabilir nedenlerin dışlanmasıyla idiyopatik MPGN tanısı konur. İdiyopatik tip I MPGN gelişmiş ülkelerde çok yaygın değildir. Gelişmekte olan ülkelerde de azalıyor olmasına rağmen, özellikle ağır endemik enfeksiyonların bulunduğu ülkelerde göreceli olarak nefrotik sendromunun sık nedenlerindendir.[314]

GEREKÇE

- MPGN'nin histolojik hasarının nedenlerinin heterojenitesi göz önüne alındığında, idiyopatik MPGN olarak sınıflandırılmadan ve spesifik bir tedaviye karar vermeden önce bütün hastalarda altta yatan hastalığın iyice değerlendirilmesi gerekir.

8.2. İdiyopatik MPGN'nin tedavisi

8.2.1. Erişkin veya çocuklarda nefrotik sendrom ve ilerleyici böbrek fonksiyon kaybına neden olan idiyopatik MPGN'de ilk tedavi olarak altı aydan kısa bir süre için oral siklofosfamid veya MMF'e ilaveten günaşırı ya da günlük düşük doz kortikosteroid öneriyoruz. (2D)

GEREKÇE

- Nefrotik sendrom ve/veya kötüleşen böbrek fonksiyonlu idiyopatik (tip I MPGN) tedavisinde immünsupresif ilaç artı kortikosteroidin faydasına dair çok düşük kalitede kanıt mevcuttur.

MPGN tanısı, böbrek biyopsisinde MPGN paterni gösteren bütün nedenlerin dışlanmasıyla koyulur. Sekonder bir MPGN olması durumunda (Tablo 20), nedene yönelik spesifik tedavi yapılmalıdır. Tablo 20'de numaralandırılan nedenlerin tedavi yaklaşımıyla ilgili kanıtların revizyonu bu çalışmanın kapsamı dışındadır. Bu bölümde nedenleri tanımlanmamış ve sadece patobiyolojik mekanizması belirlenmiş MPGN lezyonları ele alınacaktır. Bu hastaların çoğu elektron mikroskopisinde tip 1 yapıya sahip görünecektir.

Tablo 20: MPGN ile ilişkili durumlar
Kronik enfeksiyonlar (özellikle hepatit C)
Otoimmün hastalıklar (özellikle LN)
Monoklonal gamopatiler (özellikle hafif-zincir depo hastalığı ve monoklonal IgG hastalığı)
Kompleman anormallikleri (özellikle kompleman faktör H eksikliği)
Kronik ve iyileşmiş trombotik mikroanjiyopatiler

MPGN: membranoproliferatif glomerülonefrit, LN: Lupus nefriti.

"İdiyopatik" MPGN tedavisine ait birçok eski raporda muhtemelen sekonder MPGN olguları yanlışlıkla dahil edilmiştir. Bu nedenle bu çalışmaların sonuçları, bugünün immünpatogenez bilgisi ışığında büyük bir dikkatle yorumlanmalıdır.[304, 305, 307, 308] Aslında "idiyopatik" MPGN, endemik enfeksiyonların sık olduğu gelişmekte ülkeler dışında çok nadir bir durumdur. Birkaç RKÇ çocuklar ve erişkinlerde idiyopatik MPGN'nin tedavisiyle ilgili tutarsız ve büyük ölçüde yetersiz sonuçlar doğurmuştur.[304, 305] Rapor edilen birçok çalışma zayıf bir deneysel dizayna sahip olduğundan veya yeterli güce sahip olmadığından "idiyopatik" MPGN tedavisiyle ilgili kanıtlar çok zayıf kalmıştır. Başlangıçta idiyopatik MPGN'li erişkinlerde faydalı olduğu iddia edilen aspirin ve dipridamol kombinasyonu önerisi daha sonra reddedilmiştir.[315, 316] "İdiyopatik" MPGN'de "antiplatelet" tedavisinin faydasına şüpheyle yaklaşılmıştır.[317, 318]

"İdiyopatik" MPGN'li çocuklarda uzun süreli günaşırı kortikosteroid tedavisinin faydası gözlemsel çalışmalar ve bir tane RKÇ'da önerilmiş, fakat sonuçlar belirsiz kalmış; takibinde bunlarla ilgili RKÇ çalışma yapılmamıştır.[317-322]

İmmünsupresif tedavinin (siklofosfamid veya MMF) sıklıkla yüksek doz i.v. veya oral kortikosteroidler ile kombinasyonunun faydaları RKÇ'larla hiç gösterilmemiştir. Fakat kısa takip süreli küçük gözlemsel çalışmalarda, çoğunlukla hızlı ilerleyen (sıklıkla kresent ilişkili) seyirli veya ağır nefrotik sendromla seyreden progresif böbrek hastalığı olan hastalarda faydası olduğu ileri sürülmüştür. Yayıncının yanlılığı bu raporlarda etkili olmuş olabilir.[145, 317 323-329] İlerleyici böbrek yetmezliği immünsupresif tedavinin tek endikasyonu olabilir ama etkinlik ve güvenilirliğiyle ilgili kanıtlar zayıftır. Kresent lezyonlu ve ilerleyici böbrek yetmezliği olan MPGN olgularının tedavi tartışmaları için bölüm 13 ve 14'e bakınız.

ARAŞTIRMA ÖNERİSİ

- Erişkin ve çocuklardaki nefrotik sendromlu "idiyopatik" MPGN'li olgularda siklofosfamid, MMF veya rituksimab gibi immünsupresiflerle kortikosteroidlerin kombinasyonun etkileriyle ilgili RKÇ'lara ihtiyaç vardır.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary Table 35: Evidence profile of RCTs examining alternate-day prednisone treatment vs. control in adults and children with MPGN.

Supplementary Table 36: Summary table of studies examining alternate-day prednisone treatment vs. control in patients with MPGN (categorical outcomes).

Supplementary Table 37: Summary table of studies examining alternate-day prednisone treatment vs. control in patients with MPGN (continuous outcomes).

Supplementary Table 38: Summary table of studies examining dipyridamole plus aspirin treatment vs. placebo in patients with MPGN (categorical outcomes).

Supplementary Table 39: Summary table of studies examining dipyridamole plus aspirin treatment vs. placebo in patients with MPGN (continuous outcomes).

Supplementary Table 40: Summary table of study examining warfarin plus dipyridamole treatment vs. control in patients with MPGN (categorical outcomes).

Supplementary Table 41: Summary table of study examining warfarin plus dipyridamole treatment vs. control in patients with MPGN (continuous outcomes).

Not: Ek materyal htpp://www.kdigo.org/clinical_practice_guidlines/GN.php adresinde makalenin online versiyonuna eklenmiş bulunmaktadır.

BÖLÜM 9: ENFEKSİYON İLİŞKİLİ GLOMERÜLONEFRİT

Kidney International Supplements (2012) 2, 200–208; doi:10.1038/kisup.2012.22

9.1 Aşağıda belirtilen enfeksiyon ilişkili GN için, enfeksiyöz hastalığın uygun tedavisi ve böbrek tutulumları için standart yaklaşımların uygulanmasını önermekteyiz : (2D)

- **Post-streptokokkal GN**
- **Enfektif endokardit ilişkili GN**
- **Şant nefriti**

GİRİŞ

Bu bölüm bakteriyel, viral, fungal, protozoal ve helmintik enfeksiyonlarla ilişkili GN tedavisinde öneriler içermektedir (Tablo 21). Bu kılavuzun global uygulanması ile ilgili açıklamalar Bölüm 2'de yer almaktadır.

BAKTERİYEL ENFEKSİYON İLİŞKİLİ GN

ARKA PLAN VE GEREKÇE

Bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkili GN (postenfeksiyöz de denebilir) prototipi post-streptokokkal GN, sıklıkla çocuklarda özellikle nefritojenik streptokokların neden olduğu faringeal veya cilt enfeksiyonunu (impetigo) takiben görülmekte ve genellikle iyi sonlanmaktadır.

Fakat geçen yıllar ile enfeksiyon sonrası GN çeşitliliği değişmiştir. Post-streptokokkal GN'in özellikle epidemik formu gelişmiş ülkelerde giderek azalmıştır. Bildirilen son serilerde akut GN etkeni olarak streptokokkal enfeksiyonlar sadece %28-47 olarak bildirilmekte iken stafilokok aureus veya stafilokok epidermis vakaların %12-24'ünden, gram negatif bakteriler ise vakaların %22'sinden izole edilmiştir.[330-332] Bakteriyel endokardit ve şant enfeksiyonları yine sık olarak enfeksiyon sonrası GN ile ilişkilidir. Ayrıca atipik enfeksiyon sonrası GN alkol bağımlılığı, diyabet ve ilaç bağımlılığı gibi durumlardaki immün sistemi baskılanmış erişkinleri etkilemektedir. Birkaç hafta içinde spontan iyileşme tipik post-streptokokkal GN görülen çocuklarda halen bir kuraldır; immün sistemi baskılanmış erişkinlerde enfeksiyon sonrası GN prognozu daha kötü olup sadece %50'si uzun dönem takip sonrası tam remisyona ulaşmaktadır.[333]

Tablo 21: Glomerülonefrit ile ilişkili enfeksiyonlar	
Bakteriyel	**Viral**
Mikobakterium lepra, M. Tuberculosis	Hepatit B ve C
Treponema pallidum	HİV
Salmonell typhi, S. paratyphi, S. typhimurium	Epstein-Barr virüs
Streptococcus pneumoniae, S. viridans, S. pyogenes	Coxsackie B
Staphyloccoccus aureus, S. epidermidis, S. albus	ECHO virüs
Leptospira species[a]	Sitomegalovirüs
Yersinia enterocolitica[a]	Varicella zoster
Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae[a]	Kabakulak
Corynebacterium diphtheriae[a]	Kızamıkçık
Coxiella burnettii[a]	Influenza
Brusella abortus[a]	
Listeria monocytogenes[a]	
Fungal	**Helmintik**
Histoplazma capsulatum[a]	Şistozoma mansoni, S. japonicum,
Kandida[a]	S. hematobium
Coccidiodes immitis[a]	Wuchereria bancrofti
	Brugia malayi
	Loa loa
	Onchocerca volvulus
	Trichinella spiralis[a]
Protozoa	
Plazmodium malarya, P. falsiparum	
Leishmania donovani	
Toxoplasma gondii	
Trypanosoma cruzi, T. bruci	
Toxocara canisa	
Strongyloides stercoralis	

POST-STREPTOKOKKAL GN

ARKA PLAN VE GEREKÇE

Post-streptokokkal GN tanısı, akut GN saptanan bir hastada daha önceden streptokokkal enfeksiyonun gösterilmesini gerektirir. Nefrit, streptokokkal tonsillitten 7-15 gün ve impetigodan 4-6 hafta sonra ortaya çıkabilir.[334]

Nefritojenik streptokokkal antijenin doğası hala çelişkilidir.[334-336] Böbrek biyopsisi, tanıdan şüphe edilebilecek özelliklerin varlığı, prognozu değerlendirme potansiyel tedavilerin değerlendirilmesi dışında gerekli değildir. Böbreğin histolojik incelemesinde akut endokapiller GN beraberinde mezangiyal ve kapiller granüler immün birikimler gözlenir.

Akut nefritik sendromun klinik bulguları genellikle 2 haftadan kısa sürer. Post-streptokokkal GN olan çocukların %4'ünden azında masif proteinüri olurken, nadir olarak böbrek fonksiyonlarında hızlı bozulma ile giden kresentik GN gelişir. Enfeksiyonun saptanmasından yaklaşık 8-10 hafta sonra serum C3 düzeyleri normale döner. 3 ayın ötesinde inatçı hipokomplementemi, henüz yapılmadı ise böbrek biyopsisi için bir endikasyon olabilir. MPGN inatçı hipokomplementemik GN'de sık saptanan bir lezyondur.

Akut dönem post-streptokokkal GN'nin kısa dönem prognozu çocuklarda çok iyidir, fakat yaşlı hastalarda bazı serilerde %20 kadar yüksek mortalite oranları bildirilmektedir. Post-streptokokkalGN'nin uzun dönem prognozu ise net değildir, 15 yıllık takipte SDBY %1'den azdır, bu durumun istisnası olarak ileri yaşta ve inatçı proteinürisi olan hastalarda uzun dönem prognozu kötüdür.[333,334]

Saptanan streptokokkal enfeksiyon penisilin ile, penisilin alerjisi mevcut ise eritromisin ile tedavi edilmeli, streptokokkal enfeksiyonun iyileştirilmesi ve yakınlardaki bireylere nefritojenik streptokok bulaşının engellenmesi amaçlanmalıdır. Glomerüler lezyonlar immün komplekslerle oluştuğundan GN'i geri döndürmede antibiyotiklerin çok az yardımı dokunur.

Erişkinlerde akut nefritik sendromun tedavisinde, ağır hipertansiyon veya konjestif kalp yetmezliği durumunda hastaneye yatırılması gerekir. Hipertansiyon ve ödem diürez sağlandıktan sonra genellikle geçer. Erişkin hastalarda idrar anormallikleri 6 aydan uzun sürüyor, özellikle proteinüri >1 g/gün olduğu durumda diğer proteinürik glomerüler hastalıklarda olduğu gibi ACE-I veya ARB'ler ile tedavi edilmelidir. (Bkz. Bölüm 2) Esasen

erişkinlerde, 6 ay sonunda proteinürisi devam eden hastalarda uzun dönem prognoz daha kötüdür.[337]

Yaygın glomerüler kresent varlığı ve hızlı ilerleyen GN'de RKÇ'lardan delil olmamasına rağmen i.v. pulse metilprednizolon tedavileri düşünülebilir, diğer hızlı ilerleyen ve kresentik GN'ler göz önüne alınmalıdır.

ARAŞTIRMA ÖNERİLERİ

- Kresentik post-streptokokkal GN tedavisinde kortikosteroidleri inceleyen RKÇ'ya ihtiyaç vardır.
- Streptokokkal antijenin yapısını inceleyen ve immünprofilaktik tedavi gelişimi için temel oluşturacak bir araştırmaya ihtiyaç vardır.

ENFEKTİF ENDOKARDİT İLE İLİŞKİLİ GN

ARKA PLAN VE GEREKÇE

Enfektif endokardit ile ilişkili GN'in doğal seyri hastalığın değişen epidemiyolojisi ve antibiyotik kullanımı nedeniyle önemli oranda değişmiştir.[337-340]

ABD'de enfektif endokardit her yıl yaklaşık milyonda 40 vaka olarak saptanmaktadır, ileri yaştaki bireylerde, altta yatan kalp hastalığı, i.v. ilaç kullanımı, yapay kalp kapağı ve yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda sıklığı giderek artmaktadır. Stafilokok aureus, streptokok viridans yerine en sık enfektif endokardit nedeni olmaya başlamıştır. Stafilokok aureus endokarditi ile ilişkili GN sıklığı %22-78 arasında olup en yüksek risk i.v. ilaç kullanım alışkanlığı olanlardadır. Genellikle fokal kresentlerin eşlik ettiği, fokal ve segmental proliferatif GN en sık saptanan tipik bulgusudur. Bazı hastalarda daha yaygın proliferatif endokapiller lezyonlar, kresentler olsun olmasın, izlenebilmektedir.[337-340]

GN'in kısa süreli prognozu iyidir; bu durum enfeksiyonun 4-6 hafta uygun antibiyotik kullanımı ile ortadan kaldırılması ile ilişkilidir.

ARAŞTIRMA ÖNERİSİ

- Enfektif endokardit ile ilişkili GN prevalansı, insidansı ve uzun dönem prognozunu belirlemek amacıyla çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

ŞANT NEFRİTİ

ARKA PLAN VE GEREKÇE

Şant nefriti immün kompleks aracılı bir GN olup, hidrosefali tedavisi amacıyla yerleştirilen ventrikuloatriyal veya ventrikulojuguler şantların kronik enfeksiyonunun komplikasyonu olarak oluşmaktadır.[341]

Tanı hastada böbrek hastalığının varlığının saptanması (en sık olarak mikroskopik hematüri ve proteinüri, sıklıkla nefrotik düzeyde, nadiren yükselmiş serum kreatinin ve hipertansiyon) uzun süren ateş veya kronik enfeksiyon bulguları, hidrosefali tedavisi amacıyla yerleştirilen ventrikulovasküler şantın varlığı ile konur. Histolojik bulgular tipik olarak Tip 1 MPGN olup beraberinde granüler IgG, IgM ve C3 birikimleri ve elektron-yoğun mezangiyal ve subendotelyal birikimlerdir.

Şant nefritinde renal sonlanım enfeksiyonun erken tanısı ve tedavisi durumunda iyidir. Ventrikulovasküler şantlar vakaların %30'unda enfekte olabilir. GN gelişimi enfekte ventrikülovasküler şantlarda %0.7-2 oranında ve yerleştirilmeden 2 ay ile yıllar sonra olabilir. Enfekte eden organizmalar genellikle Stafilokok epidermidis veya Stafilokok aureus'tur. Ventrikulovasküler şantların tersine ventrikuloperitonealşantlar nadiren GN ile komplike olmaktadır.

Geç tanı alması, başlangıç antibiyotik tedavisinde ve şantın çıkarılmasında gecikmeler daha kötü renal prognozla ilişkilidir.

ARAŞTIRMA ÖNERİSİ

- Şant nefritinin prevalansı, insidansı ve uzun dönem prognozunu belirlemek amacıyla çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

9.2: Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu ilişkili GN

(Lütfen bkz. 'KDIGO Kronik Böbrek Hastalığında Hepatit C'yi Önleme, Tanı Koyma, İnceleme ve Tedavi Klinik Kılavuzu'.[342])

9.2.1: HCV ile enfekte KBH evre 1 veya 2 ve GN hastalarda, pegile interferon ve ribavirin kombinasyon tedavisinin herkeste olduğu gibi kullanımını öneriyoruz. (2C) [KDIGO HCV önerileri 2.2.1 temel alınarak]

9.2.1.1: Ribavirin dozu hastanın toleransı ve böbrek fonksiyonlarına göre titre edilmelidir. (derecelendirilmemiş)

9.2.2: HCV ile enfekte KBH evre 3, 4 veya 5 ve GN olup henüz diyalize girmeyen hastalarda pegile interferon monoterapisinin böbrek fonksiyonlarına göre doz ayarlaması ile kullanılmasını öneriyoruz. (2D) [KDIGO HCV önerileri 2.2.2 temel alınarak]

9.2.3: HCV ve mikst kriyoglobulinemisi (IgG/IgM) olup nefrotik düzeyde proteinürisi veya ilerleyici böbrek hastalığı olanlar veya kriyoglobulinemi alevlenmesi geçiren hastalarda plazmaferez, rituximab veya siklofosfamid tedavisinin; i.v. metilprednizolon ve eş zamanlı anti-viral tedavi ile beraber verilmesini öneriyoruz. (2D)

ARKA PLAN

HCV enfeksiyonu tüm dünyada 130-170 milyon insanın enfekte olduğu önemli bir halk sağlığı sorunudur.[343-345] HCV sıklıkla mikst kriyoglobulinemi, lenfoproliferatif bozukluklar, Sjögren sendromu ve böbrek hastalığı gibi karaciğer dışı tutulumlara neden olur. HCV ile enfekte KBH olan bireyleri tedavi edebilecek güvenli ve etkili ilaçların olmaması önemli bir durumdur.[346] Maalesef HCV ilişkili böbrek hastalığını inceleyen büyük ölçekli klinik çalışmaların olmaması nedeniyle delile dayanan tedavi önerileri bu hasta grubunda yapılamamaktadır. KBH olmayan nüfus temel alınarak HCV tedavisini tahmin edip uygun ve gerekli doz ayarlamalarını yaptık.

HCV'ye bağlı böbrek tutulumu en sık tip II kriyoglobulinemi ile ilişkili olup, klinik olarak kendini proteinüri, mikroskopik hematüri, hipertansiyon ve hafif-orta böbrek yetmezliği ile göstermektedir.[347,348]

Böbrek biyopsisinde en sık patolojik bulgu tip I MPGN şeklinde hasarlanmadır.[349] Küçük ve orta büyüklükteki arterlerin vasküliti de bulunabilir. İmmünfloresan incelemede sıklıkla mezangiyal ve kapiller duvarlarda IgM, IgG ve C3 birikimi gözlenir. Elektron mikroskopide subendotelyal immün kompleksler genellikle gözlemlenmekte olup, kriyoglobulin birikimlerini düşündürür tarzda organize bir altyapı saptanabilir.[348,350] MPGN dışında HCV hastalarında IgAN, MN, postenfeksiyöz GN, trombotik mikroanjiopatiler, FSGS

ile fibriler ve immüntaktoid GN gibi diğer glomerüler hastalık formları da tanımlanmıştır.[348-354]

Tip II kriyoglobulinemisi (mikst poliklonal IgG ve monoklonal IgM [romatoid faktör pozitif] kriyoglobulinler) olan hastalar HCV açısından test edilmelidir. Proteinüri ve kriyoglobulinemisi olan hastalarda klinik veya biyokimyasal karaciğer hastalığı olmasa bile HCV RNA açısından test edilmelidir. Benzer olarak HCV enfekte hastalar muhtemel HCV ilişkili böbrek hastalığını tespit amacıyla yıllık proteinüri, hematüri ve tGFH için test edilmelidir. Genel nüfusta HCV enfeksiyonunun tedavisi için kılavuzlar yayınlanmıştır.[355] HCV ilişkili böbrek hastalığının tedavisi ile ilgili detaylı bilgi için yayınlanmış olan 'KDIGO Kronik Böbrek Hastalığında Hepatit C'nin Önlenmesi, Tanısı, İncelenmesi ve Tedavisi Klinik Uygulamalar Kılavuzu'na başvurulabilir.[342]

GEREKÇE

- HCV ilişkili GN tedavisi önerileri için düşük kalitede delil mevcuttur. Tedavi HCV çoğalmasını baskılamak veya ortadan kaldırmayı hedeflemeli ve HCV içeren immün komplekslerin (kriyoglobulinler dahil) oluşumu ve glomerüler birikiminin azaltılması amaçlanmalıdır.
- Böbrek fonksiyonlarına göre interferon ve ribavirin doz ayarlamaları için düşük kalitede delil mevcuttur.
- HCV ilişkili GN ve ağır böbrek tutulumlarının ek immünsupresyon ve/veya kortikosteroid ve/veya plazma değişimi ihtiyacı üzerine düşük kalitede delil mevcuttur. HCV ilişkili GN'in uzun dönem en iyi prognostik göstergesi tedavi kesilmesinden en az 6 ay sonrasında kalıcı virolojik yanıt (serumdan HCV RNA'nın temizlenmesi) olarak görülmektedir. Normal böbrek fonksiyonları olan hastalarda bu hedef en iyi pegile interferon-α-2a/2b ve ribavirin kombinasyonu ile ulaşılabilecek olup, kalıcı virolojik yanıt genotip 1 ve 4'de % 45-50, genotip 2 ve 3'de % 70-80 oranlarında sağlanmaktadır. Bu HCV enfeksiyonunun standart tedavisi olarak görülmektedir.[342,355]

HCV ilişkili GN için tedavi rejimleri ve her ilacın dozları böbrek hastalığının ağırlığı ile değişecektir. tGFH > 60 ml/dk olan hastalar için doz ayarlamasına gerek yoktur.[356-358]

tGFH<60 ml/dk olup henüz diyalizde olmayan HCV enfekte hastaların (KBH evre 3-5) tedavisi için bilgi eksikliği mevcuttur. Tavsiye edilen dozlar (uzman görüşüne göre, kanıt değil)

pegile interferon-α-2b için 1 mg/kg haftada bir subkütan veya pegile interferon-α-2a için 135 mg haftada bir subkütan yoldan ve beraberinde 200-800 mg/gün ribavirin 2 eşit dozda, düşük dozda başlayıp dereceli olarak yan etkilerin en az olduğu etkinliğin uygun olduğu doza artırmaktır. (Bkz. Tablo 22) Ribavirine bağlı hemoliz sık olarak dozu ve KBH'da kullanımını kısıtlamaktadır.

Tablo 22: KBH evrelerine göre HCV tedavisi

KBH evre	IFN [a]	Ribavirin[b]
1 ve 2	Pegile IFNα-2a: 180 µg SK haftada bir Pegile IFNα-2b: 1.5 µg SK haftada bir	800-1200 mg/gün ikiye bölünmüş dozda
3 ve 4	Pegile IFNα-2a: 135 µg SK haftada bir Pegile IFNα-2b: 1 µg SK haftada bir	*
5	Pegile IFNα-2a: 135 µg SK haftada bir Pegile IFNα-2b: 1 µg SK haftada bir	*

IFN, interferon; SK, subkütan

[a] Genotip 1 ve 4 olan hastalar erken viral yanıt (viral titrede > 2 log düşüş) 12 haftada sağlanamazsa 48 hafta boyunca IFN almalıdır. Genotip 2 ve 3 ise 24 hafta boyunca tedavi edilmelidir.

[b] Genotip 2 ve 3 enfeksiyonu olan hastalar evre 1 ve 2 KBH da 800 mg/gün almalıdır. Genotip 1 ve 4 ile enfekte hastalar evre 1 ve 2 KBH 'da 1000-1200 mg/gün almalıdır.

*KDIGO KBH'da HCV tedavisi kılavuzu yayınlandıktan sonra ürün bilgileri değişerek KBH evre 3-5'te yan etkilerin az ve kontrol edilebilir olması durumlarında ribavirin kullanımına izin vermektedir. Kreatinin klirensi <50 ml/dk olan hastalar için dikkatli olunmalı ve doz azaltılması gerekebilmektedir. Yerel paket içeriklerindeki doz değişikliklerine başvurulabilir.

Interferon-α kriyoglobulinemik GN'de monoterapi olarak kullanılmakta HCV RNA'da tamamen temizlenme ve böbrek fonksiyonlarında iyileşme olmaktadır; fakat interferon tedavisi devam edilmediğinde neredeyse her zaman viremi rekürrensi ve böbrek hastalığının nüksü izlenmektedir.[359,360] Interferon monoterapisi ile yapılan çalışmalar[360-363] karışık sonuçlar vermiştir.[360] Interferon-α tedavisi kriyoglobulinemik vaskülit tablosunu arttırabilir.[364,365] Bu nedenle akut atak immünsupresif ilaçlarla kontrol altına alındıktan sonra interferon-α başlanması önerilmektedir.[366]

Interferon-α ile ribavirin kombinasyonu[367-370] ve pegile interferon ile ribavirin kombinasyonun kullanılması[366,370-374] daha iyi sonuçlara ulaşılmıştır. Yakın zamanda yapılmış HCV ilişkili GN olan hastalarda antiviral ve immünsupresif tedavinin (kortikosteroid tek başına veya siklofosfamid ile kombine) etkinlik ve güvenilirliğini inceleyen bir meta-analizde proteinüri miktarı interferon tedavisi (3 MU haftada 3 kez 6 ay boyunca) sonrası daha fazla

azalma göstermiştir (Odds ratio: 3.86).[375] Fakat her iki tedavi de böbrek fonksiyonlarında iyileşme göstermeyi başaramamıştır. Böbrek hastalığı olan viral hepatitli hastaların tedavisi için hazırlanmış KDIGO kılavuzunda hafif düzeyde proteinürisi olan ve yavaş ilerleyen böbrek hastalığında 12 aylık standart interferon-α veya pegile interferon-α-2a ve dozu ayarlanmış ribavirin ve hemoglobin düzeyine bağlı olarak eritropoetin desteği ile tedavi edilebileceği önerilmektedir.[342] Ribavirin dozu hastanın toleransına göre ayarlanmalı, klirensi <50 ml/dk olan hastalar için ek doz azaltımı gereksinimi açısından dikkat edilmelidir.

Nefrotik düzeyde proteinürisi ve/veya hızlı ilerleyen böbrek yetmezliği olan veya akut kriyoglobulinemi atağı geçiren hastaların ek olarak plazmaferez (3 L plazma ile haftada 3 kez 2-3 hafta boyunca), rituximab (375 mg/m^2 haftada bir 4 hafta boyunca) veya siklofosfamid (2 mg/kg/gün 2-4 ay boyunca) ve i.v. metilprednizolon 0.5-1 g/gün 3 gün boyunca kullanımı tedavilerinden hangisinin verilmesi konusunda oldukça düşük kalitede delil mevcuttur.[342] Bu üç ek tedavinin hangisinin daha iyi olduğu konusunda karşılaştırılmalı veri mevcut değildir. Kortikosteroidler HCV viral yükte artışa yol açabilirler.[376,377]

Kriyoglobulinemik vaskülit hastalarında rituximab tedavisine yanıt olarak proteinüri ve böbrek fonksiyonlarında stabilleşme olduğunu belirten vaka bildirimleri mevcuttur.[378,379] Bazı hastalarda HCV viremisi ılımlı düzeyde artmasına rağmen diğerlerinde değişmemiş veya azalmış olup tedavi genel olarak güvenli olarak kabul edilmiştir.[380] Ağır dirençli HCV ilişkili kriyoglobulinemik vasküliti olan 16 hastanın gözlemlenmesi sonucunda pegile interferon-α-2b ve ribavirin tedavisinin rituximab ile kombinasyonu yine iyi yanıt göstermiştir.[381] Semptomlar periferik B hücrelerinin yeniden oluşması ile yeniden karşımıza çıkmaktadır. HCV'li hastalarda tekrarlayan rituximab dozlarının uzun dönem güvenilirliği bilinmemektedir. Antiviral tedavinin immünsupresyon ile başlanması veya klinik iyileşme sağlanmasının (tam veya kısmen) beklenmesi konusu net değildir.[382-384]

HCV ilişkili GN'de kontrollü çalışmalarda eksiklik mevcuttur; çoğu çalışma retrospektif analizler olup küçük boyutludur. Mevcut delilleri çoğu anlamlı proteinüri, hematüri ve azalmış böbrek fonksiyonları olan hastaları içeren hastaları içeren çalışmalardan gelmektedir.

ARAŞTIRMA ÖNERİLERİ

- HCV ile enfekte hastalardaki glomerüler lezyonların prevalansı ve tiplerini saptamak amacıyla epidemiyolojik çalışmalar gereklidir; HCV enfeksiyonu ile MPGN dışında GN'ler arasında (IgAN gibi) gerçek ilişki varlığı sorgulanmalıdır.
- HCV ilişkili GN tedavisinde antiviral tedaviye ek olarak kortikosteroid ve siklofosfamid eklenmesinin etkisini inceleyen RKÇ gereklidir.
- HCV ilişkili GN tedavisinde antiviral tedaviye ek olarak rituximab eklenmesinin etkisini inceleyen RKÇ gereklidir.

9.3: Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu ilişkili GN

9.3.1: HBV enfeksiyonu ve GN olan hastalar herkes için geçerli olan HBV enfeksiyonu klinik uygulama kılavuzlarında önerildiği gibi interferon-α veya nükleozid analogları ile tedavi edilmelidir (Bkz. Tablo 23). (1C)

9.3.2 Bu antiviral ilaçların doz ayarı böbrek fonksiyonlarına göre yapılmalıdır. (1C)

ARKA PLAN

Dünya nüfusunun üçte birinde geçirilmiş veya mevcut HBV enfeksiyonunun serolojik bulguları mevcut olup 350 milyon kişi kronik olarak enfektedir, böylece insanlardaki en yaygın patojenlerden biri haline gelmiştir.[385,386] Kronik HBV enfeksiyonunun bulguları ve doğal seyri farklı ve değişken olabilir, düşük viremik aktif olmayan taşıyıcı durumundan ilerleyici kronik hepatite, siroza ve hepatosellüler karsinoma dönüşebilir. HBV ile enfekte hangi hastalarda böbrek hastalığının gelişeceğini tahmin etmek mümkün değildir.[387]

HBV ilişkili GN tutulumları MN, MPGN, FSGS ve IgAN olarak izlenmektedir. MN HBV ilişkili GN'in özellikle çocuklarda en sık formudur. HBV ilişkili GN tanısı için virüsün kanda varlığı saptanmalı ayrıca diğer glomerüler hastalık nedenlerinin dışlanması gereklidir. Çocuklarda HBV ilişkili GN selim prognoza sahip olup yüksek spontan remisyon oranlarına sahiptir. Nefrotik sendromu olup karaciğer fonksiyon testleri anormal olan hastalarda prognoz daha kötü olup, %50'den fazlası kısa dönemde SDBY'ne ilerler.[388] HBV ilişkili GN tedavisini inceleyen RKÇ'lar mevcut olmadığından kanıta dayalı tedavi önerileri yapılamamaktadır. Kronik Hepatit B'ye yaklaşım ve klinik uygulama kılavuzu yakın zamanda Avrupa ve ABD'de yayınlanmış olup, HBV ilişkili böbrek hastalığı için özel öneriler içermemektedir.[385,386]

GEREKÇE

- HBV ilişkili GN tedavisinde interferon veya nükleozid analogları kullanılmalıdır.

Kronik HBV enfeksiyonunun tedavisi için bazı ilaçlar mevcuttur (Bkz.Tablo 23) Bu ilaçların etkinliği RKÇ'de 1 yıl (telbivudin için 2 yıl) incelenmiştir. Daha uzun takip süreleri (5 yıla kadar) lamivudin, adefovir, entekavir, telbivudin, ve tenofovir için hasta alt gruplarında mevcuttur.[385] Fakat bu tedavilerin HBV ilişkili GN'de HBV enfeksiyonu için kullanımının doğal süreci etkilediğini destekleyen veri mevcut değildir. HBV enfeksiyonu ve GN olan hastaların tedavileri standart HBV enfeksiyonu için klinik uygulama kılavuzlarına göre yapılmalıdır. Bazı nükloesid analoglarının (adefovir ve tenofovir) nefrotoksisiteleri sorun teşkil edebilir.

HBV ile enfekte hastaların çeşitliliği (karaciğer fonksiyon bozukluğunun derecesi, karaciğer dışı tutulum) HBV ilişkili böbrek hastalarının tedavisi için tedavi kılavuzları oluşturmayı karmaşık bir hale getirmektedir.

Tablo 23. HBV enfeksiyonu için kullanılan ilaçların böbrek fonksiyonuna (endojen KreKl) göre doz ayarlaması

İlaç	KreKl>50 ml/dk	KreKl 30-50 ml/dk arası	KreKl 10-30 ml/dk arası	KreKl<10 ml/dk
Lamivudin	300 mg/gün oral veya 150 mg oral günde 2 kez	150 mg/gün oral	İlk doz 150 mg sonrasında 100 mg/gün oral[a]	150 mg ilk doz sonrasında 50 mg/gün oral[b]
Adefovir	10 mg/gün oral	10 mg oral sonrasında sonra her 48 saatte	10 mg oral sonrasında sonra her 72 saatte	Önerilmez
Entecavir	0.5 mg/gün oral	0.25 mg/gün oral	0.15 mg/gün oral	0.05 mg/gün oral
Lamivudin dirençli hastalarda Entecavir	1 mg/gün oral	0.5 mg/gün oral	0.3 mg/gün oral	0.1 mg/gün oral
Telbivudin	600 mg/gün oral	600 mg oral her 48 saatte	600 mg oral her 72 saatte	600 mg oral her 96 saatte
Tenofovir	300 mg/gün oral	300 mg oral her 48 saatte	600 mg oral her 72-96 saatte	300 mg oral haftada bir

KreKl, kreatinin klirensi; HBV, hepatit B virüs

[a]KreKl<15 ml/dk, ilk doz 150 mg, sonrasında 50 mg/gün oral

[b]KreKl<5 ml/dk, ilk doz 50 mg, sonrasında 25 mg/gün oral

Referans 389'dan izinle Macmillan Publishers Ltd: Kidney International. Olsen SK, Brown RS, Jr. Hepatitis B treatment: Lessons for the nephrologist. Kidney Int 2006; 70: 1897–1904;387 http://www.nature.com/ki/journal/v70/n11/pdf/5001908a.pdf kaynağından düzenlenmiştir.

ARAŞTIRMA ÖNERİLERİ

- En etkili antiviral tedavi rejiminin HBV ilişkili GN'in prognozu üzerine etkisini inceleyen RKÇ'lara ihtiyaç vardır. Böbrek dışı tutulumu, çeşitli ilaç kombinasyonlarını, zamanlama ve tedavi süresini içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Çocuklarda HBV ilişkili GN'in daha yüksek kendiliğinden iyileşme oranları olduğundan bu RKÇ'lar ayrı değerlendirilmelidir.

9.4: HIV enfeksiyonu ilişkili glomerüler bozukluklar

9.4.1: Biyopsi ile kanıtlanmış HIV ilişkili nefropati hastalarında CD4 sayısına bakmaksızın antiretroviral tedavinin tüm hastalarda başlanmasını tavsiye ediyoruz. (1B)

ARKA PLAN

Dünyada her yıl yaklaşık 5 milyon kişi HIV ile enfekte olmaktadır.[390] Böbrek hastalığı HIV enfekte hastalarda göreceli daha sık bir komplikasyondur.

HIV ilişkili nefropati (HIVAN) HIV-1 ile enfekte hastalarda en sık KBH nedeni olup, en sık Afrika bölgesinde izlenmektedir.[391,392] 22. kromozom üzerindeki APOL1 gen lokusundaki genetik varyasyon, MYH9 lokusu ile yakın ilişkide olup bu yatkınlık ile ilişkili olabilir.[164,393] Tedavi edilmemiş HIVAN hızla SDBY'ye ilerler. Tipik HIVAN patolojisi FSGS benzeri genellikle kollapsing şeklinde olup, tubullerde mikrokistler içerir. Elektron mikroskopide genellikle birçok tubuloretiküler yapı izlenir. HIVAN'ye ek olarak birkaç HIV ilişkili böbrek hastalığı tanımlanmıştır.[391,394,395] HIV hastalarında proteinüri ve/veya azalmış böbrek fonksiyonları artmış mortalite ve kötü sonlanım ile ilişkilidir.[396] Birkaç RKÇ sonucu yüksek aktif antiretroviral tedavi (HAART)'nin böbrek fonksiyonlarını hem koruma hem de düzelmesi açılarından faydalı olduğunu göstermiştir.[397-399] HAART başlangıcında böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda en dramatik iyileşme saptanır.[400,401] HAART sırasında HIV viral yükünde azalma böbrek fonksiyonlarında düzelme ile ilişkili iken, viral yükte artma böbrek fonksiyonlarında kötüleşme ile ilişkilidir.[402-404]

GEREKÇE

- HIV ile enfekte kişilerde böbrek hastalığının özellikli tipini tanımlamak için biyopsi yapılması gerekliliğini öneren düşük kalitede kanıt mevcuttur.
- HAART, HIVAN'de etkili olabilir ama HIV enfeksiyonu ile ilişkili diğer GN'lerde etkili değildir.

HIVAN dışında, HIV ile enfekte kişilerde diyabetik nefropati, trombotik mikroanjiopatiler, kriyoglobulinemi, immün kompleks GN, SLE benzeri GN veya amiloidoz gibi sebepler böbrek hastalığına neden olabilir (Bkz. Tablo 24).[394,395,405,406] HIV ile enfekte olup böbrek biyopsisi yapılan hastaların üçte birinden fazlasında diyabetik nefropati veya MN, MPGN, IgAN veya diğer immün kompleks GN saptanmıştır.[395, 407] HIV ile enfekte hastalarda bu patolojilerden çoğu HIVAN'yi taklit edebilir fakat her durum farklı tedavi gerektirir.[391,394,395,408] HIV ile enfekte ve böbrek hastalığı olan Afrika'dan hastaların dahil edildiği çalışmalarda HIVAN yüksek prevalans göstermiştir, fakat diğer GN formları ve intersitisyel nefrit de ayrıca saptanmıştır (Bkz. Tablo 24).[409,410] Cohen ve Kimmel yakın zamanda HIV ilişkili böbrek hastalığının tanısı için böbrek biyopsisinin mantığını derlemişlerdir.[391,411]

Gözlemsel çalışmalardan ve kontrolsüz veya retrospektif çalışmalardan [398,399,412-415] ve bir RKÇ'den[397] edinilen veriler, HAART'nin (üç veya daha fazla ilacın kombinasyonu olarak tanımlanmaktadır) HIVAN hastalarında hem böbrek fonksiyonlarının korunmasında hem de iyileşmesinde faydalı olduğu yönündedir. HAART ilk defa 1990'larda ortaya çıkmış olup HIVAN insidansında belirgin azalma olmuştur.[416] Çoklu değişkenli analizde HIVAN riski HAART kullanımı ile %60 oranında (güven aralığı %30 ile %80) azalmıştır ve edinilmiş immün yetmezlik sendromu gelişmeden önde HAART başlanan hastaların hiçbirinde HIVAN gelişmemiştir.[416] HAART kullanımı ayrıca HIVAN hastalarında böbrek sağkalımını iyileştirmektedir.[417] Antiviral tedavi düşük CD4 lenfosit sayısı ve bozulmuş başlangıç böbrek fonksiyonu olan HIV hastalarında GFH iyileşmeleri ile ilişkili olup, HIV-1 çoğalmasının ileri HIV hastalığında kronik böbrek disfonksiyonu için bağımsız bir faktör olduğunu desteklemektedir.[398]

Erken gözlemsel çalışmalar ACEİ faydalı olduğunu göstermiştir.[418] HAART öncesi veya başlangıç döneminde HIV ilişkili böbrek hastalıklarında kortikosteroid kullanımını inceleyen bazı retrospektif, gözlemsel veya kontrolsüz çalışmalar değişken derecelerde başarı bildirmektedir.[419-421] HIV ve nefrotik sendromu olan 15 çocuğun siklosporin kullanımı inceleyen tek bir çalışma mevcuttur.[422] Bu erken gözlemsel çalışmalar ACEİ ve kortikosteroidlerin faydalı olduğunu düşündürmektedir fakat bu çalışmalar HAART öncesi ve modern HAART döneminde HIVAN veya diğer HIV ilişkili böbrek hastalıklarında kortikosteroid veya siklosporin kullanımlarının varsa potansiyel faydaları net değildir. Bu faydaların mevcut yaklaşımlar dahilinde hala devam edip etmediği bilinmemektedir.[418]

Tablo 24: HIV ile enfekte hastalarda görülen böbrek hastalıkları

- **HIVAN-kollapsing FSGS**
- **Arteriyonefroskleroz**
- **İmmün-kompleks GN**
  - **MPGN benzeri hasar**
  - **Lupus-benzeri GN**
- **Idiyopatik FSGS**
- **HCV ve kriyoglobulinemi**
- **Trombotik mikroanjiopatiler**
- **Membranöz nefropati**
  - **HBV-ilişkili**
  - **Malignite**
- **Minimal-değişiklik nefropatisi**
- **IgAN**
- **Diyabetik nefropati**
- **Postenfeksiyöz GN**
  - **Enfeksiyöz endokardit**
  - **Diğer enfeksiyonlar: Kandida, Kriptokok**
- **Amiloidoz**
- **Kronik pyelonefrit**
- **Akut veya kronik intersitisyel nefrit**
- **Kristal nefropatisi**
  - **Indinavir, atazanavir, i.v. asiklovir, sulfadiazin**
- **Akut tubuler nekroz**
- **Proksimal tubulopati (Fankoni sendromu)**
  - **Tenofovir**

FSGS, fokal segmental glomerüloskleroz; GN, glomerülonefrit; HBV, hepatit B virus; HCV, hepatit C virus; HIVAN, insan immün yetmezlik virüsü ilişkili nefropati; IgAN, immünglobulin A nefropatisi; MPGN, mezangiyal proliferatif glomerülonefrit.

HIVAN hastalarında HAART'nin değerini inceleyen RKÇ mevcut değildir.[423] HAART'nin HIV ilişkili immün kompleks böbrek hastalığı ve trombotik mikroanjiopatilerde faydalı olabileceği yönünde düşük kalitede kanıt mevcuttur.[391,394,411] HIV ve böbrek hastalığı ile ilgili geniş derlemeler mevcut bilinenler ve boşluklar mevcuttur.[424,425]

ARAŞTIRMA ÖNERİLERİ

- HAART'nin HIVAN ve HIV ilişkili glomerüler hastalıklarda etkinliğini inceleyen RKÇ'lar gerekmektedir. HAART ile duyarlı bireylerde özellikle viremi kontrolü tam değil veya düzensiz olduğu durumlarda uzun dönem takipte böbrek hasarının durduğunu veya yavaşlatıldığını gösterilmesi gerekmektedir.
- HIV ilişkili böbrek hastalıklarında HAART ile kortikosteroidlerin kombinasyonunu inceleyen RKÇ gerekmektedir.
- RAS blokajının HIVAN ve HIV ilişkili nefropati hastalarında HAART'den bağımsız olup olmadığını gösteren RKÇ gerekmektedir.

9.5: Şistozoma, filarya ve malarya nefropatileri

9.5.1: Eş zamanlı GN ve malarya, şistozoma veya filarya enfeksiyonları olan hastalarda, uygun bir antiparazitik ilacın yeterli doz ve süre kullanılmasını enfektif organizmanın eradike edilmesi için öneriyoruz. (derecelendirilmemiş)

9.5.2 Şistozoma ilişkili GN'de, GN'in enfeksiyonun doğrudan etkisiyle ve enfektif organizmaya gösterilen immün yanıtın sonucu olarak ortaya çıktığı düşünüldüğünden, kortikosteroidlerin veya immünsupresif ilaçların kullanılmamasını öneriyoruz. (2D)

9.5.3 Hepatosplenik şistozomiazis saptanıp, idrar anormallikleri ve/veya azalmış GFH olan tüm hastalardan Salmonella için kan kültürü alınmasını öneriyoruz. (2C)

9.5.3.1 Kan kültüründe Salmonella saptanan tüm hastaların Salmonella tedavisi almasını öneriyoruz. (2C)

ŞİSTOZOMAL NEFROPATİ

ARKA PLAN

Şistozomiazis (Bilarziazis), trematodlar tarafından oluşturulan kronik bir enfeksiyondur, Asya, Afrika ve Güney Amerika'da saptanmaktadır.[426,427] S. mansoni ve S. japonicum deneysel çalışmalarda glomerüler lezyonlara yol açmıştır, fakat klinik glomerüler lezyonlar en sık S. mansoni tarafından hepatosplenik şistozomiazis ile ilişkili olarak tanımlanmıştır.[428-436] Şistozomal glomerülopatilerin sınıflandırılması Tablo 25'de verilmektedir. Yüksek endemik alanlarda GN ile şistozomiazis ilişkisi nedenselden çok rastlantısal olabileceği unutulmamalıdır.

GEREKÇE

Şistozomiaziste GN sıklığı net olarak tanımlanmamıştır. S. mansoni'ye bağlı hepatosplenik şistozomiazisde hastane çalışmalarında %1-10 aşikar proteinüri ve %22 mikroalbuminüri gösterilmiştir.[437,438] Sobhet ve ark. "aktif" S. mansoni enfeksiyonunda %20 hastada asemptomatik proteinüri saptamıştır. Brezilya'nın endemik bir alanından yapılan saha çalışmasında proteinüri insidansı sadece %1 olarak gösterilmiştir.[440] Fakat histolojik çalışmalarda glomerüler lezyonları vakaların % 12-50'sinde saptanmıştır.[430,435]

GN en sık gençler erişkinlerde görülmekte olup erkekler kadınlardan iki kat daha fazla etkilenmektedir. Nefrotik sendroma ek olarak eozinofili %65 ve hipergammaglobulinemi %30 vakada görülmektedir.[441] Hipokomplomentemi sıktır. Salmonella koenfeksiyonunun varlığının yeni başlayan veya kötüleşen nefrotik sendroma yol açtığını gösteren çalışmalar mevcuttur.[442]

Glomerüler hasar birkaç şekilde tanımlanmaktadır (Bkz. Tablo 25) Sınıf I en erken ve en sık lezyondur. Sınıf II eşzamanlı Salmonella enfeksiyonu (S. typhi, S. paratyphi A veya S. typhimirium) varlığında daha sıktır.[443, 444]

Prazikuantel, 1 gün boyunca üç kez 20 mg/kg dozunda verilmesi şistozomiazis hastalarının %60-90'ında etkili tedavi etmektedir. Oksamikin, S. mansoni enfeksiyonu için tek seçenektir.[445] Başarılı tedavi karaciğer fibrozisinde iyileşmeye ve glomerüler hastalığın engellenmesine yardım eder. Oluşmuş şistozomal GN bu ilaçlardan herhangi birine yanıt vermez.

Kortikosteroidler, sitotoksik ilaçlar ve siklosporin remisyonu sağlamada etkisizdir.[446] Sadece tek bir RKÇ'de yerleşmiş şistozomal GN'de prednizolon veya siklosporin, prazikuantel ve oksamikin ile kombine verilmeleri remisyonu sağlamada etkin olamamıştır.[447]

Eş zamanlı Salmonella enfeksiyonunun tedavi edilmesi GN gidişatını olumlu etkilemektedir. Yapılmış bir çalışmada 190 şistozomiazis hastasının 130'unun Salmonella ile eş zamanlı enfekte olduğu bulunmuştur. Tüm hastalarda anti-Salmonella ve anti-şistozomiyal tedavi sonrası serum kompleman seviyelerinde, KreKl ve proteinüride beraber veya ardışık düzelme olmuştur.[448] Diğer çalışmalarda sadece anti-Salmonella tedavisi ile idrar bozukluklarında ortadan kalkma gösterilmiştir.[442,444] Sınıf I ve II şistozomal GN'de prognoz göreceli olarak iyidir, Şistozoma ve Salmonella enfeksiyonlarının eradikayonlarının sağlanması gereklidir, sınıf IV ve V lezyonlar tedaviye rağmen genellikle SBDY'ne ilerler.[446,449,450]

Salmonella enfeksiyonu ve şistozomal GN arasındaki ilişki tüm coğrafik alanlarda izlenmemektedir.[451]

ARAŞTIRMA ÖNERİSİ

- Salmonella enfeksiyonun şistozomal nefropati üzerine tam etkisini ve bu iki enfeksiyonun ayrı veya beraber tedavilerinin değerini inceleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo 25 Şistozomal glomerülopatinin klinikopatolojik sınıflaması

Sınıf	Işık mikroskopisi	İmmünfloresan	Asemptomatik proteinüri	NS	HT	SDBY'ne ilerleyiş	Tedaviye yanıt
I	Mezangiyo-proliferatif Minimal lezyon Fokal proliferatif Diffüz proliferatif	Mezangiyal IgM, C3, şistozomal barsak antijenleri	+++	+	+/-	?	+/-
II	Eksudatif	Endokapiller C3, şistozomal antijenler	-	+++	-	?	+++
III	A. Mezangiyo kapiller tip I	Mezangiyal IgG, C3, şistozomal barsak antijenleri (erken), IgA (geç)	+	++	++	++	-
	B. Mezangiyo kapiller tip II	Mezangiyal ve subepitelyal IgG, C3, şistozomal barsak antijenleri (erken), IgA (geç)	+	+++	+	++	-
IV	Fokal ve segmental glomerüloskleroz	Mezangiyal IgG, IgM, IgA	+	+++	+++	+++	-
V	Amiloidoz	Mezangiyal IgG	+	+++	+/-	+++	-

HT: hipertansiyon; NS: nefrotik sendrom; SDBY, son dönem böbrek yetmezliği, Macmillan Publishers Ltd: Kidney International. Barsoum RS. Schistosomal glomerulopathies. Kidney Int 1993; 44: 1–12;437
http://www.nature.com/ki/journal/v44/n1/pdf/ki1993205a.pdf 'den izinle uyarlanmıştır.

FİLARYAL NEFROPATİ

ARKA PLAN VE GEREKÇE

Filariyal kurtcuklar ve nematodlar insanlara artropod ısırıkları ile bulaşmakta, cilt altı doku ve lenfatiklere ulaşmaktadır. Klinik bulgular mikrofilaryaların ve erişkin kurtçukların bulunduğu dokuya bağlıdır. Filarya türlerinin sekizi insanları enfekte etmekte olup Afrika ve bazı Asya ülkelerinde glomerüler hastalık Loa Loa, Onchocerca volvulus, Wuchereria bancrofti ve Brugia malayi enfeksiyonları ile ilişkili olarak bildirilmektedir.[452-456]

Glomerüler tutulum vakaların küçük bir kısmında görülmektedir. Işık mikroskopisi diffüz GN, MPGN, membranoproliferatif GN, minimal değişiklik ve kronik sklerozan GN ve FSGS'nin kollapsing varyantı gibi lezyonların büyük kısmını tanımlar.[457] Mikrofilaryalar arteriyoller, gomeruler ve peritubuler kapiller lümenler, tubuller ve interstisyumda bulunabilir.[457] İmmünfloresan ve elektron mikroskopide immün birikimler, kurtçuk antijenleri ve yapısal bileşenleri ile birlikte görülmektedir.[456,458]

Ioiazis ve onkosersiazis olan hastalarda, özellikle poliartrit ve koriyoretinit bulunanlarda üriner bozukluklar %11-25 oranında bildirilmiş olup nefrotik sendrom %3-5 oranında bildirilmektedir.[456,459] Proteinüri ve/veya hematüri lenfatik filariazis vakalarının %50'sinden fazlasında saptanmakta olup; %25 vakada glomerüler proteinüri görülmüştür.[460,461] Nefrotik düzeyin altında proteinüri ve/veya hematüri olan hastalarda antifilarial tedaviyi takiben iyi bir yanıt (proteinürinin azalması) izlenmiştir. İvermektin veya dietilkarbamazepin başlanmasını takiben proteinüri artabilir, böbrek fonksiyonları kötüleşebilir,[461,462] muhtemelen parazitin ölmesi sonrası dolaşıma dağılan antijenlerin immün yanıtı arttırmasına bağlıdır.[463]

Nefrotik sendromu olanlarda yanıt her zaman tutarlı olmayıp, mikrofilariaların tedavi ile temizlenmesine rağmen, böbrek fonksiyonlarında kötüleşme devam edebilir. Antijen salınımını önlemek için dietilkarbamazepin başlanmadan önce mikrofilariayal yükü azaltmak için terapötik aferez uygulanmıştır.[464]

Çeşitli filariazis formlarında glomerüler tutulumun doğal gidişi, prevalansı ve insidansı yeterince belgelenmemiştir. Bu durum genellikle vektör kontrolünün yetersiz olduğu ve sağlık-bakım tesislerinin yetersiz olduğu alanlarda saptanmaktadır. Benzer olarak tedavi stratejileri incelenmemiştir.

ARAŞTIRMA ÖNERİSİ

- Bu durumların endemik olduğu bölgelerde böbrek tutulumunun epidemiyolojik çalışmalarla incelenmesi gerekmektedir. Filarisidal ilaçlarla böbrek hastalığında nüfus temelli tedavilerin etkileri incelenmelidir.

MALARYA NEFROPATİSİ

ARKA PLAN VE GEREKÇE

Plazmodium falsiparum enfeksiyonu genellikle ABH veya proliferatif GN ile sonuçlanmaktadır. Protozoal malaryal parazitleri Plazmodium malarya (ve daha az olmak üzere Plazmodium vivax ve ovale) ile kronik enfeksiyon çeşitli böbrek lezyonları ile ilişkilidir, bunlar arasında MN ve membranoproliferatif GN bulunmaktadır.[465] Geçmişte bu durum "kuartan (dört günde bir) malarya nefropatisi olarak bilinmekteydi.[465,466] Nefrotik sendrom ve bazen bozulmuş böbrek fonksiyonları sık klinik bulgusu olup genellikle küçük çocuklarda karşılaşılmaktadır. Glomerüler lezyonların parazit antijenlerini içeren immün komplekslerin birikimi ile oluştuğu inanılmakta olup, otoimmünitenin de rolü olabilir. Klinik ve morfolojik bulgular ülkeden ülkeye değişmektedir.[467] Bugünlerde lezyon daha nadir olup, tropiklerdeki nefrotik sendromlu çocuklarda malaryal nefropatiden ziyade MDH veya FSGS görülmektedir.[467,468] Afrika'da HBV ve HIV enfeksiyonu ve streptokok ilişkili hastalıklar yine malaryal nefropatiden daha sık nefrotik sendrom nedenleridir.[467-469]

Malaryal nefropatinin tedavisinde kanıta dayalı tedavi stratejileri için sınırlı gözlemsel çalışmalar olup RKÇ'lar mevcut değildir. GN ve beraberinde plazmodium cinsleri (özellikle Plazmodium malarya) ile enfekte hastalar organizmanın kan ve hepatosplenik alanlardan temizlenmesi için uygun anti-malaryal ilaç ile (klorokin veya hidroksiklorokin gibi) yeterli süre tedavi edilmelidir. Gözlemsel çalışmalarda tüm hastalarda olmasa da bazı hastalarda parazitin eradikasyonu sonrası klinik bulgularda iyileşme olduğunu düşündürmektedir. Malaryal nefropatide kortikosteroidlerin veya immünsupresif tedavilerin yeri olmadığı görünmektedir,[465,466] kontrollü çalışmalar eksiktir. Böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda klorokin veya hidroksiklorokin doz azaltımı gerekli olabilir.

ARAŞTIRMA ÖNERİLERİ

- Malaryal nefropatinin insidans ve prevalansı ile antimalaryal tedaviye yanıtını inceleyen çalışmalar özellikle Batı Afrika'nın endemik alanlarında gereklidir.
- Malaryal parazitin eradike edilmesine rağmen ilerleyen malaryal nefropatide kortikosteroidlerin ve immünsupresif ilaçların rolünü inceleyen RKÇ'lar gereklidir.

SUPPLEMANTARY MATERIAL

Supplementary Table 42: Summary table of studies examining prednisone or CsA treatment vs. control in patients with schistosoma and nephropathy (categorical outcomes).

Supplementary Table 43: Summary table of studies examining prednisone or CsA treatment vs. control in patients with schistosoma and nephropathy (continuous outcomes).

Not: Ek materyal htpp://www.kdigo.org/clinical_practice_guidlines/GN.php adresinde makalenin online versiyonuna eklenmiş bulunmaktadır.

10. BÖLÜM: İMMÜNGLOBULİN A NEFROPATİSİ

Kidney International Supplements (2012) 2, 209–217; doi:10.1038/kisup.2012.23

GİRİŞ

Bu bölümde primer IgAN için tedavi tavsiyeleri verilmektedir. Sekonder IgAN tartışılmayacaktır. Bu kılavuzun küresel uygulama için maliyet etkileri Bölüm 2'de ele alınmaktadır.

10.1: İlerleyici böbrek hastalığı riskinin değerlendirilmesini de içeren başlangıç değerlendirmesi

10.1.1: Biyopsi ile kanıtlanmış tüm IgAN hastalarının IgAN'nin sekonder nedenleri için değerlendirilmesi. (derecelendirilmemiş)

10.1.2: Tanı anında ve takip süresince proteinüri, kan basıncı ve tGFH ile tüm vakalarda progresyon riskinin değerlendirilmesi. (derecelendirilmemiş)

10.1.3: Patolojik özellikler prognozu değerlendirmede kullanılabilir. (derecelendirilmemiş)

ARKA PLAN

IgAN böbrek biyopsiyle teşhis edilir ve immünhistolojik olarak glomerülde IgA'nın dominant ya da kodominant boyanmasıyla tanımlanır.[470] LN dışlanmalıdır. IgA boyanma yoğunluğu eser dereceden daha fazla olmalıdır. Kapiller yumakta boyanma olsa da olmasa da IgA boyanmasının dağılımı mezangiyumu içermelidir. IgM'nin sklerotik alanlarda ön planda olabilmesi haricinde, IgA'dan daha yoğun olmamak kaydıyla, IgG ve IgM mevcut olabilir. C3 varlığı olabilir. Eser dereceden fazla C1q boyanmasının varlığı LN'nin düşünülmesini gerektirir.

IgAN dünyada en sık görülen primer GN'dir. Farklı coğrafi bölgeler arasında prevalans oranı değişebilir. Asya'da tüm primer glomerüler hastalıkların %30-%35'i iken bu oran %45'e kadar çıkabilir.[471] Avrupa'da bu oran %30-%40 civarındadır. Yakın zamanda IgAN, Amerika'da genç erişkin beyaz ırkta en sık görülen primer glomerüler hastalık olarak rapor edilmiştir.[472]

Sekonder IgAN nadirdir. Siroz, çölyak hastalığı ve HIV enfeksiyonu yüksek oranda glomerüllerde IgA birikimiyle birliktedir. IgAN dermatitis herpetiformis, seronegatif artrit (özellikle ankilozan spondilit), küçük hücreli karsinom, lenfoma (Hodgkin lenfoma ve mikozis fungoidesi de içeren T hücreli lenfoma), dissemine tüberküloz, bronşiolitis obliterans ve inflamatuar barsak hastalıkları (Crohn hastalığı ve ülseratif kolit) gibi birçok hastalıkla sık olmayarak ilişkilendirilmiştir. Bu hastalıklar genellikle biyopsi anında klinik olarak aşikardır. İncelemeler viral seroloji (HIV, HBV ve HCV) karaciğer fonksiyon testleri ve serum immünglobülin elektroforezlerini içermelidir.

IgAN'nin izole hematüriden hızlı ilerleyen GN'ye kadar değişen geniş bir klinik sunum yelpazesi vardır. En yüksek progresyon riskine sahip hastaların seçilerek tedavi risklerinin dengelendiğinden emin olmak ve yönetimi belirlemek için kesin risk değerlendirmesi esastır. Böbrek sağkalımı ve böbrek fonksiyonlarındaki azalma oranı IgAN için belirlenmiş sonlanımlardır. IgAN'de mortalitenin belirleyicileri önceki çalışmalarda gösterilmemiştir, buna rağmen diğer CKD'lerdeki gibi bu hastalarda da CKD'nin kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi artırdığının kabul edilmesi uygundur.[473]

GEREKÇE

- Böbrek fonksiyonundaki azalmanın hızlanmasının doza bağımlı bir şekilde proteinürinin ≥1 g/gün olması ile ilişkili ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olduğunu ileri sürmek için orta düzey kanıtlar vardır.[474-477]
- Zaman-ortalamalı proteinürinin <1 g/gün'e düşürüldüğünde sonlanım avantajı olduğunu ileri sürmek için orta düzey kanıtlar vardır. Erişkinlerde proteinürisi 0.5 ve 1.0 g/gün arası olan hastalar ile <0.5 g/gün olan hastalar kıyaslandığında uzun dönem sonuç açısından fark olup olmadığı belirsizdir. Çocuklarda uzmanların görüşüne göre proteinüri <0.5 g/gün/1.73 m^2 olarak hedeflenmesi önerilir.[478]
- IgAN'yi de içeren kronik proteinürik nefropatilerde daha iyi böbrek sağkalımıyla ilişkisi nedeniyle sıkı kan basınç kontrolünün önerilmesi için orta düzeyde kanıtlar vardır.
- Tanı anında GFH'nin SDBY riskiyle ilişkisini öne sürmek için düşük düzeyde kanıtlar vardır. Bununla birlikte, böbrek fonksiyonundaki değişim oranını değerlendiren çalışmalar başlangıç GFH'siyle ilişkisini sorgulamaktadır. Tanı anındaki proteinüri, kan basıncı ve böbrek biyopsisi bulguları hem SDBY riski hem de serum kreatinin değerinin iki katına çıkmasıyla ilişkili bulunmuştur.

- Daha kötü prognoz ile ilişkili böbrek biyopsi bulgularının mezangiyal ve endokapiller proliferasyon, yaygın kresentler, fokal ve segmental yanında global glomerüloskleroz, tubuler atrofi ve interstisyel fibrozis olduğuna dair düşük düzeyli kanıtlar vardır.[470,479] Ancak biyopsi bulgularının objektif değerlendirilmesi için tek bir yaklaşım henüz ileri dönük olarak onaylanmış veya değerlendirilmiş değildir.
- Hematüri ve minimal proteinüriyle kendini gösteren IgAN'nin ilerleyici bir hastalık olduğuna ve yaşam boyunca düzenli kan basıncı ve proteinüri takibinin önerildiğine dair orta düzey kanıtlar vardır.[480]

IgAN'de proteinüri en güçlü prognostik faktördür ve birçok büyük gözlemsel çalışmalarda ve aynı zamanda prospektif çalışmalarda diğer risk faktörlerinden bağımsız olan doza bağımlı bir etkisi vardır. Erişkinlerde riskin geliştiği üst eşik değer belirsizdir; bazı çalışmalar 0.5 g/gün'ü[481] gösterirken diğerleri sadece zaman-ortalamalı proteinüri değeri 1 g/gün'ün üzerinde iken böbrek fonksiyonlarında hızlı azalma ve SDBY için daha yüksek bir risk olduğunu gösterir.[474,477] Büyük gözlemsel bir çalışma başlangıç değeri ister 1-2 g/gün, ister 2-3 g/gün, isterse de >3 g/gün olsun, proteinürinin 1 g/gün'ün altına düşürülmesi uzun vadeli sonuçlarda benzer olumlu etkiyi yaptığını gösterir.[477] Proteinürideki %50 azalış gibi uzun vadeli sonuçların diğer aday göstergeleri de kullanılmıştır.[482] Çocuklarda, gözlemsel çalışmalar proteinüri düzeyleri ile sonuçlar arasında sürekli ilişki göstermesine rağmen eşik değer belirlenememiştir. Uzman görüşleri çocuklarda kısmi remisyon eşik değeri için 0.5 g/gün/1.73 m^2 ve tam remisyon eşik değeri için 0.16 g/d/1.73m^2'nin kullanılmasını önerir; bu eşik değerler RKÇ'larda kullanılmaktadır.[478,483]

Takip süresince kontrolsüz hipertansiyon daha yüksek proteüriniyle ilişkilidir ve daha hızlı bir GFH düşüşünü gösterir. Diğer proteinürik kronik glomerülonefritlerde olduğu gibi proteinüri >0.3 g/gün olan hastalarda hedef kan basıncı <130/80 mmHg ve proteinüri >1 g/gün olan hastalarda da hedef kan basıncı <125/75 mmHg önerilmektedir.[486,487]

Tanı anındaki GFH her zaman SDBY riskiyle ilişkilidir. Düşük GFH'nin daha hızlı böbrek fonksiyon azalışına eşlik edip etmediği sorgulanabilir, iki gözlemsel çalışma bu ilişkiyi göstermede başarısız olmuştur.[475,488] Gelecekteki böbrek fonksiyonu azalma oranın tahmininde proteinüri, kan basıncı ve patolojik özellikler başlangıç GFH'den öncelikli olmalıdır.

Pek çok çalışma patolojik bulguların prediktif değerini göstermektedir. Klinik değerlendirmelere göre düzenlenmiş tek değişkenli bazen de çok değişkenli analizlerde

mezangiyal[489,490] ve endokapiller proliferasyon,[479,491] yaygın kresentler,[492-495] FSGS,[496,497] global skleroz, tubuler atrofi ve interstisyel fibrozis[479,491,493,496] daha hızlı böbrek fonksiyon kaybı ve daha düşük böbrek sağkalımıyla birliktedir. Güncel Oxford IgAN sınıflaması böbrekteki prognozu öngörmede bağımsız patolojik değişkenler olarak a) mezangiyal hiperselularite b) segmental glomerüloskleroz c) endokapiller hiperselularite ve d) tubuler atrofi-interstisyel fibrozisin önemini göstermektedir.[479] Bu bir standart olabilir, fakat rutin klinik uygulamada önerilebilmesi için önce doğrulanması gerekir. Ayrıca, hastalığın bu şekilde sınıflandırılmasının tedavi seçimine etki edip etmediği de belirlenmemiştir.

Obezite SDBY'nin ortaya çıkışında bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır[498] ve kilo kaybı proteinüriyi önemli derecede azaltır.[499] Bazı gözlemsel çalışmalar[500,501] aşırı kilolu (BMI>25 kg/m^2) IgAN'li hastalar arasında daha yüksek proteinüri, daha ciddi patolojik lezyonlar ve SDBY riskinde artış belirtmektedir.

Diğer risk faktörleri de çalışılmaktadır. Sonuçlar cinsiyetler arasında fark etmez.[217] Çocukların erişkinlere oranla SDBY'ye gidiş olasılığı daha düşüktür, ancak bu durum böbrek fonksiyonunda azalma benzer oranda olmasına rağmen çocuklarda tanı anındaki GFH'nin daha yüksek olmasına bağlanabilir. Çocuklarda farklı biyopsi ve tedavi uygulamalarının olması erişkinlerle kıyaslanmalarını kısıtlar. Yalnız yukarıda bahsedilen risk faktörleri hem çocuklar hem erişkinler için geçerli olduğundan klinisyenler hastanın yaşından önce bu risk faktörlerini dikkate almalıdırlar. Benzer şekilde sonuçlardaki coğrafi ya da etnik farklılıkların farklı biyopsi bulguları ve tedavi uygulamaları ya da hastalık şiddetindeki değişkenliklere bağlı olup olmadığı belirsizdir.[475] Makroskopik hematüri çocuklarda daha sıktır ve bazı çalışmalar bu durumun varlığını iyi bir prognozla ilişkilendirirken, diğerleri ise bu faydayı bağımsız bir değeri olmayan erken tanı ve yüksek bir başlangıç GFH değerinden kaynaklanan ikilem olarak göstermektedirler.

10.2: Antiproteinürik ve antihipertansif tedavi

10.2.1: Proteinüri >1 g/gün olduğunda uzun süreli ACEi ya da ARB tedavisini kan basıncına bağlı olarak doz artışıyla birlikte tavsiye ediyoruz. (1B)

10.2.2: Proteinüri 0.5 ile 1 g/gün arasında ise ACEi ya da ARB tedavisini öneriyoruz (çocuklarda 0.5 ile 1 g/gün/1.73 m^2 arasında). (2D)

10.2.3: Proteinüri düzeyinin <1 g/gün'e inmesini sağlayabilmek için ACEi ya da ARB'nin dozunun tolere edilebildiği kadar artırılmasını öneriyoruz. (2C)

10.2.4: IgAN'de kan basıncı tedavi hedefi olarak proteinürisi <1 g/gün olan hastalarda <130/80 mmHg; başlangıç protenürisi >1 g/gün olan hastalarda ise <125/75 mmHg kullanılmalıdır. (Bkz. Bölüm 2) (derecelendirilmemiş)

GEREKÇE

IgAN'de ACEİ/ARB kullanan çalışmaların birçoğu proteinürisi ≥1 g/gün[478,504] olan hastaları çalışmaya dahil ederken bazıları da proteinürisi ≥0.5 g/gün[505] olan hastaları çalışmaya dahil etmiştir.

Registry datasında[477], böbrek fonksiyonunda azalma oranı proteinüri miktarıyla artar; proteinürisi sürekli ≥3 g/gün olan hastalarda, proteinürisi <1 g/gün olan hastalara göre böbrek fonksiyon kaybı 25 kat daha hızlıdır. Proteinürileri baştan itibaren hep <1 g/gün olan hastalar ile ilk proteinürileri ≥3 g/gün olup takiplerinde <1 g/gün'e düşen hastalar benzer seyir izlerler ve bu düzeye erişemeyen hastalara göre çok daha iyi oldukları kabul edilir. Henüz, IgAN'li erişkinlerde proteinürinin 1 g/d'nin altına düşürülmesinin ek bir yarar sağladığına ilişkin kanıt yoktur.

Birçok RKÇ'lar[478,504–506] ACEİ ve ARB'lerin proteinüriyi azaltabildiğini ve böbrek fonksiyonlarını düzeltebildiğini (GFH bozulmasının yavaşlaması ile değerlendirilir; Online Suppl Tablo 44) göstermiştir. Bununla birlikte SDBY'nin insidansının azaltılmasında ACEİ ya da ARB'nin faydasını gösteren uygun süreli kesin çalışmalar henüz yoktur.

ACE-I ile karşılaştırıldığında ARB'lerin yan etkilerinin daha az olması haricinde, ARB yerine ACEİ tercihi, ya da tam tersini önermek için hiçbir veri bulunmamaktadır.

Bir çalışmada[507] ACEİ ve ARB kombinasyonun monoterapiye göre proteinüriyi %73 daha fazla azalttığı gösterilmiştir (sırasıyla ACEİ %38 ve ARB %30). Yedi pediatrik hastadan oluşan küçük bir çalışmada da ACEİ ve ARB kombinasyonun bazı yararları gösterilmiştir.[508] Bununla birlikte, kombinasyon tedavisinden sağlanan kesin faydanın daha iyi böbrek prognozuna ulaşmada etkili olup olmadığını belirlemek için daha fazla çalışma gereklidir.

ARAŞTIRMA ÖNERİSİ

- ACEİ ve ARB'lerin kullanıldığı kombinasyon tedavisinin proteinürik IgAN'de etkinliğini tek başına monoterapi kullanarak yapılan tedaviyle karşılaştırmak için RKÇ'lara ihtiyaç vardır.

10.3: Kortikosteroidler

10.3.1: GFH >50 ml/dk/1.73m^2 olan ve 3-6 aylık etkin destek tedavisine rağmen (ACEi veya ARB'ler ile kan basıncı kontrolünün sağlanması) kalıcı proteinürisi (≥1 g/gün) olan hastalara 6 aylık kortikosteroid tedavi uygulanmasını öneriyoruz. (*2C*)

GEREKÇE

- Kortikosteroidlerin optimal destek tedaviye ek bir fayda sağladığına dair düşük kaliteli kanıtlar vardır. (Online Suppl. Tablo 47)
- 6 aylık bir kortikosteroid tedavi rejimi daha önce yayınlanmış olan çalışmalarda kullanılmış iki farklı tedavi rejiminden birini takip edebilir. (Bkz. Tablo 26)
- GFH'si <50 ml/dk olan hastalarda kortikosteroid kullanımını öneren kanıt yoktur.
- Mevcut çalışmalar tercih edilen doz rejimleri için öneriler yapmaya imkan vermez. Bu çalışmalarda ciddi yan etkiler bildirilmemiştir. Buna karşın, benzer rejimlerin uygulandığı IgAN olmayan hastalarda yüksek doz pulse kortikosteroidin hipotalamus-hipofiz-adrenal aks baskılanması ve akut miyopatiler gibi daha fazla yan etkilerinin olduğunu ileri süren diğer çalışmalar mevcuttur.

Bugüne kadar birkaç RKÇ kortikosteroid rejiminin etkinliğini immünsupresif olmayan tedaviye karşı test etmiştir. Bir İtalyan çalışmasında,[509] 6 aylık bir dönemde kortikosteroid kullanımı kortikosteroid kullanılmayan gruba göre daha iyi klinik remisyona ve uzun dönemde dahi iyi sonuçlara ulaşıldı.[512] Ancak, randomizasyon sırasında hastaların sadece yaklaşık %15'i ACEİ almıştı[509] ve kan basınç kontrolü güncel standartlarına göre optimal değildi.[513]

İki yeni RKÇ'de ACEİ ve oral prednison tedavisi yalnız ACEİ ile kıyaslandı. İtalyan çalışmasında,[510] kortikosteroid tedaviyle yıllık ortalama GFH kaybı -6 ml/dk'dan -0.6 ml/dk'ya geriledi; Çin çalışmasında[511] ise serum kreatinin düzeyinde %50 artış gözlenen hasta oranı kortikosteroid tedaviyle %24'den %3'e geriledi. Her iki çalışmanın da başlıca kısıtlaması,

hastaların çalışmaya dahil olmadan bir ay öncesinde tüm ACEİ ve ARB'lerinin kesilmiş olup sonra kombinasyon grubunda ACEİ'nin kortikosteroid tedavisiyle birlikte başlamış olmasıdır. Dolayısıyla sadece ACEİ tedavisiyle proteinüri düzeyi <1 g/gün'e çekilebilecek düşük riskli çok sayıda hasta da kombinasyon grubuna dahil edilmiş olabilir. Potansiyel olarak ikileme sebep olacak şeylerden biri de, her iki çalışmanın da önceden immünsupresif kullanmış hastaları çalışmaya dahil etmiş olmalarıdır. Hepsi ACEİ kullanan çocuk ve erişkinlerle yapılmış bir Amerikan çalışmasında kortikosteroid tedavisiyle (60 mg/m^2 prednisone 12 ayda günaşırı 30 mg/m^2'a düşürüldü) proteinüri miktarında azalma gözlendi fakat iki sene sonunda böbrek fonksiyonunda bir fark görülmedi.[515]

Düşük doz kortikosteroid (20 mg/gün prednisolone, iki senede 5 mg/gün'e düşürüldü) kullanan bir Japon RKÇ'de kortikosteroid rejimi sonucunda proteinüride azalma olmasına rağmen böbrek fonksiyonu üzerinde fayda gözlenmedi.[516]

IgAN olup GFH'si 50 ml/dk'nın altında olan hastalar bu çalışmalardan ya dışlanıldığından[509,514] ya da az sayıda olduklarından[511] şu anda bu popülasyonda kortikosteroid faydasını değerlendirecek veri yoktur.

Yakın zamandaki bir meta-analize[517] göre kortikosteroidler serum kreatininin artışını (iki katına çıkmasını) azaltmaktadır. Ancak bu analizde katkının %85'i güncel standartlara dayalı optimal antiproteinürik ve antihipertansif tedavi uygulamasından yoksun iki çalışma tarafından yapılmıştır.[509,518] Bir Amerikan RKÇ'sinin IgAN'li[515] çocuk ve erişkinlerde sadece ACEİ alan hasta grubu ile ACEİ artı prednisone (3 ay için her 48 saatte 60 mg/m^2, 12 ayda her 48 saate 30 mg/m^2'ye düşürüldü) alan hasta grupları arasında sonlanım noktasına (GFH'de % 40 azalış) ulaşmada fark olmadığını belirttiğini not etmek gerekir. Ancak, bu çalışmada birkaç sonlanım noktasına ulaşılmıştır, bu nedenle, bu çalışma küçük farklılıkları saptayacak kadar güçlü değildi.

Tablo 26: IgAN'li hastalarda kortikosteroid rejimleri

Referans	Pozzi C et al.[509]	Manno C et al.[510]; Lv J et al.[511]
Rejim	1. 3. ve 5. aylarda 3 gün 1 g i.v. bolus metilprednisolone, takiben günaşırı 0.5 mg/kg oral prednisonla devam edilen 6 aylık rejim	2 ay 0.8–1 mg/kg/gün oral prednisonla[a] başlayan ve sonraki 4 ay için her ay 0.2 mg/kg/gün azaltılarak devam edilen 6 aylık rejim

IgAN, immünglobulin A nefropati.

[a]Prednison ve prednisolon eşit ve benzer doz rejimiyle değiştirilerek kullanılabilir

ARAŞTIRMA ÖNERİSİ

- İmmünsupresif ilaçlar kullanılan çalışmalar mutlaka sıkı bir tansiyon kontrolü ve antiproteinürik tedavi içermelidir. Bu durum halen STOP-IgAN[519] çalışmasında test edilmektedir. RKÇ'larda yeni immünsupresifler (tek başına veya kombinasyon olarak) sadece kortikosteroid alan bir "kontrol" grubuyla kıyaslanılmalıdır.

10.4: İmmünsupresif ilaçlar (siklofosfamid, azatiyopirin, MMF, siklosporin)

10.4.1: IgAN hastalarında siklofosfamid veya azatiyopirinin kortikosteroidlerle kombine edilmemesini öneriyoruz (hızla kötüleşen böbrek fonksiyonu ve kresentik IgAN olmadığı sürece; bkz. öneri 10.6.3). (2D)

10.4.2: Böbrek fonksiyonlarının hızla bozulduğu kresentik IgAN olmadığı sürece, GFH<30 ml/dk/1.73m^2 olan hastalarda immünsupresif tedavinin kullanılmamasını öneriyoruz (Bkz. Bölüm 10.6). (2C)

10.4.3: IgAN hastalarında MMF kullanılmamasını öneriyoruz. (2C)

GEREKÇE

(bkz. Online Suppl Tablo 51-60)

- Yüksek riskli erişkinlerde 3 ay için prednizolon (40 mg/d iki yılda 10 mg/d düşürüldü) ve siklofosfamid (1.5 mg/kg/d) kombinasyonunun, takibinde en az 2 yıl için azathioprin (1.5 mg/kg/d) kullanımına ilişkin tek bir RCT vardır ve bu çalışmada elde edilen kanıtların kalitesi de çok düşüktür. Bu çalışma iyi seçilmiş bir hasta grubunda kontrol gruplarına göre daha iyi bir böbrek sağkalımını gösterdi.
- Birinci basamak tedavide kortikosteroidler dışında immünsupresif ilaçların kullanılmasının kortikosteroidlere kıyasla avantajını ya da eşdeğerliliğini gösteren kanıtlar yetersizdir.
- Bu ilaçların şiddetli yan etki potansiyelleri risk-fayda değerlendirmelerini güçlü bir şekilde etkilemektedir.

Retrospektif çalışmalar IgAN tedavisinde kortikosteroidler dışında immünsupresif tedaviyi desteklemelerine rağmen, sadece birkaç RKÇ'de bir faydası gösterilmiştir. Kortikosteroidler ile siklofosfamid kombinasyonu ardından azatiyopirinin kullanıldığı bir RKÇ'de, son yılda %15 artışla SCr >1.47-2.83 mg/dl (>130-250 μmol/l) olan ve başlangıç proteinürileri tedavi grubunda 3.9±0.8 g/gün ve kontrol grubunda 4.6±0.4 g/gün olan iyi seçilmiş bir hasta grubu dahil edildi. Aktif tedavi grubunda daha düşük proteinüri, 4 kat daha düşük oranda böbrek fonksiyon kaybı ve daha uzun böbrek sağkalımı (5 yıllık sağkalım tedavi grubunda %72 iken kontrol grubunda %6; P=0.006) tespit edildi. Ancak bu bulguların uygulanabilirliğine ilişkin bazı kısıtlamalar mevcuttu (i) kortikosteroid monoterapi grubu yoktu (ii) RAS blokajının kullanımı detaylandırılmamıştı fakat bu ilaçlar çalışma başladıktan sonra kullanılamazdı (iii) kan basıncı takibi mevcut kılavuzlarda önerilenden daha yüksekti.

İki RKÇ siklofosfamid, dipiridamol ve varfarin kullanımını kontrol grubu ile kıyaslamış ve faydasını bulamamıştır.[520,521] Bu sonuçlara ve potansiyel yan etkilerine bakarak siklofosfamid monoterapisini önermiyoruz.

Azatiyopirin

Biri çocuklarla diğeri de çocuklar ve erişkinlerle gerçekleştirilen iki RKÇ'de böbrek fonksiyonu korunmuş hastalarda kortikosteroidler ve azatiyopirin test edildi. Bu çalışmalarda kontrol gruplarıyla kıyaslandığında tekrarlanan biyopsilerde kronik lezyonlarda azalma gösterildi.[483,522] Kortikosteroidle gerçekleştirilen monoterapinin böbrek fonksiyonunu koruduğu gösterildi (azalmış kronik lezyonlar için makul bir aday). IgAN'lı hastalarda gerçekleştirilen güncel bir çalışmada,[523] kortikosteroidlerin yanına 6 ay süreyle düşük doz azatiyopirin eklenilmesi tek başına kortikosteroidlerin kullanımının faydasını artırmadı, fakat yan etkilerin ortaya çıkışını arttırdı.

Yeni IgAN tanısı konmuş 80 çocukla yapılmış bir çalışmada[524] prednisolon, azatiyopirin, warfarin ve dipiridamol kombinasyonunu kullanımının etkisi tek başına prednisolon kullanımının etkisiyle kıyaslanmıştır. Kombinasyon alan 39 hastanın 36'sında (%92.3) ve sadece prednisolone alan 39 hastanın ise 29'unda (%74.4) proteinuride (<0.1 g/m^2/gün) tam remisyon görüldü (P=0.007). Lökopeni, glokom ve aseptik nekrozu içeren bazı yan etkiler gözlendi. Skleroze glomerül görülme yüzdesi kombinasyon alan hastalarda değişmedi, fakat prednisolon grubunda arttı. Bu çalışmaların özetinde IgAN tedavisinde kortikosteroidlere azatiyopirin eklenmesini önermiyoruz.

Bir RKÇ'de plasma kreatinin ≤2.0 mg/dl (≤177 μmol/l) ve proteinüri ≥1 g/gün olan 207 IgAN hastasında 6 ay süreyle kortikosteroid ve azatiyopirin kombinasyonu ile sadece kortikosteroidlerin uygulandığı tedavi grupları karşılaştırıldı. 4.9 yıllık bir medyan takip süresinden sonra, kombinasyon grubunun %13'ünde ve monoterapi grubunun %11'inde plazma kreatininde bazal değere göre % 50'lik bir yükselme oldu (P=0.83); her iki grupta da proteinüri ve 5 yıllık kümülatif böbrek sağkalımındaki etki de benzerdi (%88'e karşın %89; P=0.83). Tedaviyle ilişkili yan etkilerin sıklığı kombinasyon grubunda (%17) monoterapi grubuna göre (%6; P=0.01) daha fazlaydı. Sonuç olarak bu çalışmada azatiyopirinli grupta yapılan 6 aylık tedavi, tek başına kortikosteroidlerle elde edilen faydayı artırmadı, fakat yan etkilerin ortaya çıkışını artırdı.

MMF

IgAN'de MMF ile yapılan RKÇ'ların bulguları değişkendir. Bir Belçika çalışmasında[525] ortalama başlangıç inülin klirensi 70 ml/dk/1.73m^2 ve proteinüri miktarı 1.8 g/gün olan 34 hastada 3 yıl MMF 2 g/gün kullanımı ile plasebo kıyaslandı. Proteinüri azalışında ve GFH'nin korunmasında bir fark gözlenmedi. Benzer şekilde bir Kuzey Amerika çalışmasında[482] plaseboyla yapılan kıyaslamada, başlangıç GFH'si 40 ml/dk/1.73m^2 ve proteinürisi 2.7 g/gün olan 32 hastada 24 ay boyunca 1 yıllık MMF 2 g/gün rejimi uygulanmasının faydası saptanmadı. Buna karşın bir Çin çalışmasında ortalama başlangıç GFH'si 72 ml/dk/1.73m^2 ve ortalama proteinürisi 1.8 g/gün olan 40 hastada 6 aylık MMF kullanımıyla 18 ayda kontrol grubuna göre proteinüride önemli bir azalma saptandı.[526] Aynı kohortun 6 yıllık takibinde böbrek sağkalımına faydası gösterildi. Bu çalışmalarda kortikosteroid verilmedi ve tüm hastalar ACEİ aldı.

Bu çalışmaların sonuçları bugün için MMF'nin kullanımının önerilmesi açısından çok heterojendir. Sonuçların heterojen olması nedeniyle daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır; farklı etnik köken ya da ulaşılan ilaç düzeyleri arasında farklılıklar bu heterojeniteye sebep olan faktörler olabilir. Not olarak bir retrospektif kohort çalışmada MMF tedavisi uygulanmış IgAN'li hastalarda gecikmeli şiddetli pnomöni gelişebileceği ileri sürülmüştür. MMF kullanımının potansiyel yan etkileri ve mevcut verilerden elde edilen sonuçların heterojenliği nedeniyle bu ilaçların teşhis sonrası birinci basamak tedavi olarak önerilebilmesinden önce daha iyi yapılmış çalışmalar gereklidir.

Kortikosteroid direnci

Optimal antihipertansif ve antiproteinürik tedaviye kortikosteroidlerin eklendiği ve tedaviye yanıt alınamadığı hastalara yaklaşım bilinmemektedir, bu konuda geçerli RKÇ'lar yoktur.

ARAŞTIRMA ÖNERİSİ

- Optimal antihipertansif ve antiproteinürik tedavi alan hastalarda MMF ve kortikosteroidler ile tek başına kortikosteroidlerin kullanımını karşılaştıran bir RKÇ'ye ihtiyaç vardır.
- Asyalılar ile beyaz ırkta MMF kullanımının farklı etkilerini araştıran aynı zamanda ilaç ve metabolit düzeylerini de içeren bir RKÇ'ye ihtiyaç vardır.

10.5: Diğer tedaviler

10.5.1: Balık yağı tedavisi

10.5.1.1: 3-6 aylık optimal destekleyici tedaviye (ACEİ ya da ARB ile kan basıncı kontrolünün sağlanması) rağmen kalıcı proteinürisi (≥1 g/gün) olan IgAN tedavisinde balık yağı kullanımını öneriyoruz. (2D)

ARKA PLAN

Balık yağı desteğinin, sistolik kan basıncı ve trigliseriti düşürmesi, istirahat kalp hızını yavaşlatması, endotel hasarını birçok evrede etkilemesi, koroner kalp hastalarında ani kardiyak ölüm riskinin azaltmasını içeren pek çok yararlı kardiyovasküler etkileri gösterilmiştir. Pek çok çalışma IgAN olan hastalar üzerinde balık yağının etkisini değerlendirmiştir.

GEREKÇE

(bkz. Online Suppl Tablo 61-64)

- IgAN'li hastalarda balık yağı desteği kullanımını öneren çoğunlukla düşük kaliteli kanıtlar vardır, fakat bu tedaviyi değerlendiren RKÇ'lar çelişkili sonuçlar raporlamışlardır. Bununla birlikte, bilenen çok düşük risk profili ve potansiyel yararlı kardiyovasküler etkileri düşünüldüğünde balık yağı tedavisi çok güvenli bir tedavi olarak kabul edilebilir.

106 hastanın olduğu bir çalışmada, balık yağı tedavisi (12 g/gün) proteinüride önemli bir azalma olmaksızın böbrek fonksiyon kaybı oranını geriletti ve böbrek sağkalımını iyileştirdi.[529] Not olarak 12 g/gün zeytin yağıyla tedavi edilen kontrol grubunun sonuçları kötüydü (4 yıl sonunda SDBY ya da ölümün kümülatif insidansı balık yağıyla tedavi edilen hastalarda %10 ve kontrol grubunda %40 idi). Uzun dönem takipler bu çalışmadaki balık yağı tedavisinin faydalı etkilerini doğrulamıştır. 34 hasta içeren diğer bir RKÇ'de balık yağının (3 g/gün) faydalı etkisini iki sonlanım noktası ile raporlamıştır: SDBY riski ve serum kreatininde ≥%50 artış.[531] Bu çalışmada balık yağı proteinüriyi önemli derecede azalttı. Kısa süreli (6 ay) bir RKÇ'de, tedavilerinde sadece ACEİ ve ARB kullanan kontrol gurubuyla kıyaslandığında, tedavilerinde ACEİ ve ARB kombinasyonu artı balık yağı (3 g/gün) kullanan hastalarda proteinüride önemli azalma gözlendi (proteinüride ≥%50 azalış olan hasta yüzdesi, kombinasyon grubunda %80 ve kontrol grubunda %20 idi).[532]

Bu çalışmaların aksine, diğer RCT'ler balık yağı tedavisinin önemli faydalarını saptamada başarısız oldular.[533,534] Bir meta-analiz[535] balık yağının IgAN üzerine olumlu etkisi olmadığı bildirilmesine rağmen, IgAN, diyabet, lupus nefriti ve diğer glomerüler hastalıklara odaklanan klinik çalışmaları birleştiren diğer bir meta-analiz balık yağıyla tedavi edilen hastalarda, renal fonksiyonlarda değişme olmaksızın, proteinüride daha fazla azalmayı gösterdi.[536] Daha güncel bir RKÇ 2 yıllık bir dönemde kortikosteroid (33 hasta), balık yağı (4 g/gün, 32 hasta) ve plaseboyu (31 hasta) kıyasladı.[515] Hiçbir tedavi grubu plasebonun üzerinde fayda gösteremedi. Ancak, plasebo grubundaki hastaların başlangıçta istatistik olarak anlamlı derecede düşük proteinürileri vardı.

Birbiriyle çelişen bu sonuçları açıklamaya çalışan bazı yazarlar IgAN hastalarında balık yağının etkilerini doza bağımlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir.[537] Fakat, bir diğer prospektif çalışmada balık yağının yüksek (6.7 g/gün) ve düşük (3.3 g/gün) dozunun yüksek riskli IgAN hastalarında böbrek fonksiyonu kayıp oranının azaltılmasında benzer olduğu sonucunu bildirdi.[538] Şu an için, IgAN'de yüksek doz balık yağı kullanımını destekleyen kanıtlar yoktur.

3-6 aylık optimal destek (ACEİ ya da ARB'ler ve kan basıncı kontrolü içeren) tedaviye rağmen kalıcı proteinürisi (≥1 g/gün) olan IgAN hastalarının tedavisinde balık yağının (3.3 g/gün) düşünülmesini öneriyoruz.

ARAŞTIRMA ÖNERİSİ

- Optimal antihipertansif ve antiproteinürik tedaviye rağmen dirençli belirgin

proteinürisi olan ve böbrek fonksiyonları korunmuş olan hastaları incelemek için IgAN'de balık yağıyla ilgili bir RCT gereklidir.

10.5.2: Antitagregan ilaçlar

10.5.2.1: IgAN tedavisinde antiagregan ilaçların kullanılmamasını öneriyoruz. (*2C*)

GEREKÇE

(bkz. Online Suppl Tablo 65)

- IgAN'de antiagregan tedavinin kullanılmamasını önermek için düşük kaliteli kanıtlar vardır.

Çoğunluğu Japonya'da yapılmış 7 çalışmaya dayalı bir meta-analizde[539], IgAN'nin derecesi hafiften şiddetliye kadar olan hastalarda antitrombosit tedavinin proteinüride azalma sağladığı ve böbrek fonksiyonunu koruduğu sonucuna ulaşılmıştır. Fakat bireysel kontrole dayalı çalışmaların optimal olmayan kalitesi nedeniyle bu meta-analizdeki kanıtların önemli kısıtlılıkları vardır. Daha önemlisi, hastalar eşlik eden diğer tedavileri de aldıkları için antitrombosit ilaçların tek başlarına etkisi ayırt edilemez. Bu nedenle, üç çalışmada tedavi ve kontrol gruplarının her ikisi de sitotoksikler, kortikosteroidler, antihipertansif ilaçlar ve antikoagülanları içeren diğer ilaçları aldılar. Diğer üç çalışmada, antitrombosit ilaca (dipiridamol) ek olarak warfarin (iki çalışmada) ve aspirin (bir çalışmada) alan ara gruplar alındı. Dipiridamol en fazla kullanılan antitrombosit ilaç (beş çalışmada) olup onu trimetazidine ve dilazep (her biri bir çalışmada) takip etti.

ARAŞTIRMA ÖNERİSİ

- IgAN'de antitrombosit tedavinin rolüne değinen çok merkezli bir RCT gereklidir.

10.5.3: Tonsilektomi

10.5.3.1: IgAN tedavisinde tonsilektominin yapılmamasını öneriyoruz. (2C)

GEREKÇE

IgAN de tedavi olarak tonsilektomi kullanılmamasını önermek için düşük kaliteli kanıtlar vardır. IgAN için tonsilektominin olduğu bir RKÇ yapılmamıştır.

Rekürren bakteriyel tonsillit vb. bazı durumlarda geleneksel sebeplerle tonsilektomi IgAN'de gerekebilir. Paroksismal gross hematüri ve tonsilit arasındaki yakın ilişki gözetilerek iyi seçilmiş bir hasta grubunda tonsilektomi uygulanıp uygulanmayacağını kararlaştırmak için klinik değerlendirmelerin uygulanmış olması gerekir. Bununla birlikte sadece retrospektif analizlerde[540-542] ve bir randomize olmayan çalışmada[542] IgAN için tonsillektomi sonrası daha iyi sonuçlar bildirildi. Bu çalışmalarda, tonsilektomi sıklıkla diğer tedavilerle –özellikle immünsupresif tedavilerle– kombine edildi, bu nedenle tonsilektominin özgün değeri tam olarak açık değildir. Ayrıca, diğer retrospektif serilerde araştırmacılar tonsilektominin bir faydasını göstermede başarısız oldular.[543]

ARAŞTIRMA ÖNERİSİ

- IgAN'de tonsillektominin rolüne değinen çok merkezli bir RCT'ye ihtiyaç vardır.

10.6: IgAN'nin atipik formları

10.6.1: Mezangiyal IgA birikimi ile seyreden MDH

10.6.1.1: Böbrek biyopsisinde mezangiyal IgA birikimleri ile MDH'nın patolojik bulgularını gösteren nefrotik hastalarda MDH için olan tedaviyi (Bkz. Bölüm 5) öneriyoruz. (2B)

ARKA PLAN

IgAN'li hastalarda nefrotik düzeyde (>3.5 g/gün) proteinüri olabilir ve klinik takipte eğer yüksek derece proteinüri devam ederse bu kötü bir prognozun habercisidir. Ancak, komple bir nefrotik sendromun eşlik eden tipik bulguları (ödem, hipoalbuminemi, hiperlipidemi) nadirdir. Nadiren; nefrotik sendromlu bazı hastalarda ışık mikroskopisiyle minimal glomerüler değişiklikler, elektron mikroskopisiyle diffüz podosit ayaksı çıkıntılarında silinme ve immünfloresan mikroskopide baskın mezangiyal IgA birikimini gösteren böbrek biyopsi bulguları tespit edilmiştir. İki farklı glomerüler hastalığın rastlantısal birlikteliği (minimal değişiklik nefrotik sendrom ve IgAN) bu gibi vakalar için en olası açıklama olarak sunulmuştur.

GEREKÇE

MDH ile IgAN'nin rastlantısal histolojik bulgularına sahip ve nefrotik sendromlu hastalara MDH'li hastalar gibi tedavisi önerilmesi için düşük kaliteli kanıtlar vardır.

Birkaç seride,[544, 545] MDH ile IgAN'nin patolojik rastlantısal birlikteliği olan ve nefrotik sendromlu hastaların büyük bir kısmında kortikosteroid tedavisi sonrası hızlı ve tam remisyon tanımlanmıştır. Bu başlangıç tedavisine alınan yanıt ve takibinde sık görülen nefrotik sendrom nükslerinin olduğu klinik seyir saf MDH'li hastalarınkine çok benzerdir. Nefrotik proteinürili IgAN hastalarında yapılan bir RKÇ'da[546] bu özelliklere sahip olan hastalarda yüksek oranda tam remisyon gösterilmiştir.

10.6.2: Makroskopik hematüri ile ilişkili ABH

10.6.2.1: Makroskopik hematüri ilişkili ABH olan IgAN hastalarında böbrek fonksiyonu bozulmaya başladıktan beş gün sonra hala düzelme yoksa böbrek biyopsisini tekrarlayınız. (derecelendirilmemiş)

10.6.2.2: Makroskopik hematüri atağının olduğu sırada yapılan böbrek biyopsisinde sadece ATN ve intratubuler eritrosit silendirleri görülen ABH'lı IgAN hastaları için genel destekleyici tedaviyi öneriyoruz. (2C)

ARKA PLAN

Mukozal (genelde üst solunum yolu) enfeksiyonlarla aynı zamanda rastlanan epizodik makroskopik hematüri IgAN'nin tipik özelliğidir. Makroskopik hematüri genelde birkaç gün içinde kendiliğinden düzelir, ama bazı vakalarda birkaç hafta sürebilir.[547] Makroskopik hematüri atakları sırasında ABH gelişmesi nadirdir,[547, 548] ama bazı hastalarda IgAN'nin ilk bulgusu olarak karşımıza çıkabilir.

GEREKÇE

- ATN ve intratubuler eritrosit silendirler, IgAN'de makroskopik hematüri atağına eşlik eden AKI süresince yapılan böbrek biyopsilerinde en sık rastlanan patolojik bulgulardır.
- Böbrek fonksiyonu genelde, ancak her zaman değil, makroskopik hematürinin kaybolması sonrasında tam olarak düzelir.
- Böbrek biyopsisi, eritrosit silendirlerinin neden olduğu tubuler hasar ve tubuler tıkanıklığın varlığının kresentik IgAN veya ABH'nin diğer rastlantısal sebeplerinden ayırt edilmesini mümkün kılar.

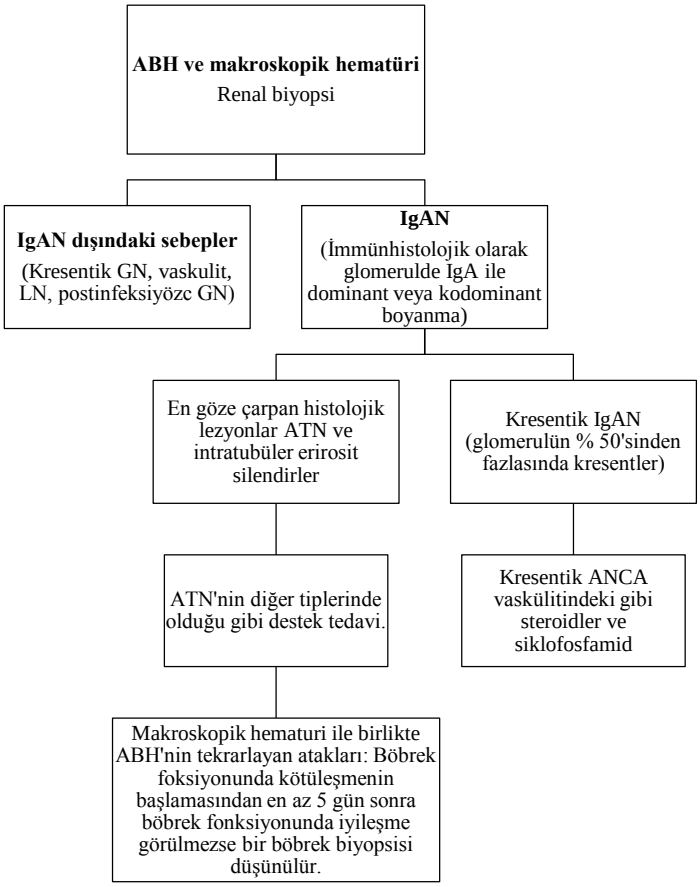
Makroskopik hematüri atağı süresince yapılan böbrek biyopsilerinde tipik olarak mezangiyal proliferasyon ve seyrek olarak segmental kresentler görülür.[549] Aşikar hematüri ile tesadüfi rastlanan ABH'li bu vakalarda, ABH nedenini ortaya koymak için glomerüler değişiklikler genellikle yetersizdir. İntratubuler eritrosit silendirlerin uyardığı tubuler hasar ve bu silendirler tarafından serbestleşen hemoglobinin muhtemel nefrotoksik etkisi yoluyla hematürinin kendisi ABH nedeni olabilir. ATN'nin özellikleri ve kırmızı kan hücreleri ile dolu tübüller en ilişkili histolojik bulgulardır. Hastaların çoğunda makroskopik hematüri kaybolmasından sonra böbrek fonksiyonu bazal düzeyine geri döner,[547-549] fakat etkilenen hastaların %25'i kadarında böbrek fonksiyonunda tam olmayan bir iyileşme tanımlanmıştır.[547] 10 günden fazla süren makroskopik hematüri kalıcı böbrek hasarı için en önemli risk faktörüdür.[547] Bu hastalara önerilen tedavi edici yaklaşım, diğer ATN'lerde olduğu gibi, sürekli destekleyici tedavidir. ABH'nin daha şiddetli formları veya uzun süren makroskopik hematürisi olan hastalarda kortikosteroidlerin faydası hakkında bilgi yoktur.

Bununla birlikte bazı ABH ve makroskopik hematürisi olan hastalar prognozu oldukça kötü olan IgAN'nin kresentik bir formunu (kresentler glomerüllerin >%50'sini etkiler) gösterir.[492-495] Yeni bir aşikar hematüri atağının eşlik ettiği uzamış ABH gösteren bilinen IgAN'li hastalarda, ATN'yi kresentik IgAN'den veya ABH'nin diğer tiplerinden ayırt etmek için böbrek biyopsisinin tekrarlanması önerilir (Algoritma 1).

10.6.3: Kresentik IgAN

10.6.3.1: Renal biyopside glomerüllerin %50'den fazlasında kresent görülen ve hızlı ilerleyen renal hasarla giden IgAN'ni kresentik IgAN olarak tanımlayınız. (derecelendirilmemiş)

10.6.3.2: ANCA vaskülitlerin tedavisine benzer şekilde, hızlı ilerleyen kresentik IgAN hastalarında da kortikosteroid ve siklofosfamid kullanılmasını öneriyoruz. (2D)



Algoritma 1: Makroskopik hematuri ile ilişkili ABH hastalarının yönetim algoritması.

ARKA PLAN

Kresentik IgAN kötü bir prognoza sahiptir. 12 tedavi edilmemiş kresentik IgAN hastasından oluşan historik bir grupta, 36 ayda hastaların yaklaşık %42'sinde SDBY gelişmiştir.[495] Bir başka Japon çalışmasında, 10 yıllık takipte kresentleri >%50 olan hastaların %75'inde SDBY gelişmiştir.[550] Bu çalışmada hastalar dört gruba ayrılmıştır: grup 1) kresentlerin olmadığı ve glomerülle bowman kapsülü arasında fibröz yapışıklıkları olanlar; grup 2) kresentleri %25'den az olan; grup 3) kresentleri %25-50 arası olanlar; grup 4) kresentleri %50'nin üstü olanlar. 10 yıllık böbrek sağkalım oranları 1. grupta %100, 2. grupta %94.3, 3. grupta %81, 4. grupta %25 bulunmuştur. Bu bulgular glomerül kresentleri >%50 olan hastalarda böbrek sağkalımının glomerül kresentleri ≤%50 olan hastalara göre daha kötü olduğunu göstermektedir.

Diffüz kresent oluşumlu IgAN'nin sonuçları 25 Çinli IgAN hastasında çalışılmıştır.[551] Bunların pek çoğu genel IgAN'li hastalardan daha şiddetli glomerüler, tubuler interstisyel ve vasküler lezyonları içeren patolojik değişikliklerle ilişkili hızlı ilerleyen GN gösterdi.

Glomerülde infiltratlar kresent oluşumuna katkıda bulunabilir. Diffüz kresent oluşumu %50 veya daha fazla glomerülün etkilenmesi olarak tanımlandı.[551] Bu çalışmalar arasında kresentik IgAN'nin patolojik tanısına ilişkin tam olarak birliktelik sağlanmış değildir. Bazıları tanım olarak glomerülün %50'den fazlasını içeren kresent varlığını kullanırken, diğerleri de glomerülün %10'undan fazlasında segmental endokapiler proliferasyon ile birlikte olsun veya olmasın yeni oluşan fulminan hücre kresentlerin varlığını kullanır.[495] Tek bir tanım için kanıtlar yetersiz olmasına rağmen, hem glomerülün % 50'den fazlasında kresentin olduğu patolojik bulguyu, hem de böbrek fonksiyonunda hızlı ilerleyen bozulmanın klinik özelliklerini kresentik IgAN tanımı olarak öneriyoruz.

Vaskülitik IgAN'li (33 HSP, 34 IgAN) 67 hasta üzerinde yapılan güncel bir çalışma,[552] böbrek prognozunu üç faktörün önemli ölçüde etkilediğini gösterdi: tanı anındaki kan basıncı, böbrek fonksiyonu ve biyopsideki kronik hasarın miktarı.

GEREKÇE

- Kresentik IgAN tedavisine dair bir RKÇ yoktur.

En büyük üç gözlemsel çalışmanın[495,551,552] üçü de immünsupresiflerin potansiyel olarak yararlı olduğu sonucuna ulaştı. İmmünsupresif tedavi alan diffüz kresentik IgAN'li 25 hastalı bir çalışmada hastaların %67'si renal replasman tedavisine gerek kalmadan yeterli böbrek fonksiyonu ile devam ederken, dört hastada serum kreatinin <1.4 mg/dl (<124 μmol/l) idi ve sadece beş hasta da diyalize bağımlıydı. Bir diğer çalışmada immünsupresyon alan hastalarda daha iyi prognoz görülmesine karşın, tedavi alan ve almayan gruplar kıyaslanabilir olmadığı için sonuçlar temkinliydi. Üçüncü çalışma da immünsupresyonun pozitif etkilerini ortaya koydu.[495] Bu çalışmada 3 gün i.v. metilprednisolon 15 mg/kg/gün ve 6 ay için aylık i.v. siklofosfamid 0.5 g/m^2 kullanıldı. Tedavi alan on iki hasta 12 eski kontrol hastası ile karşılaştırıldı. 36 ay sonra SDBY oranı tedavi alan grupta (12 hastada bir hasta) kontrol grubuna göre (12 hastada beş hasta) daha azdı.

Bu raporlarda önerilen tedavi rejimleri farklıydı, fakat başlangıç tedavisi genellikle yüksek doz oral veya i.v. kortikosteroidler ile oral ya da i.v. siklofosfamid içeriyordu. Bir çalışmada, bazı hastaların tedavisinde 3 ayda siklofosfamidden azatiyopirine geçildi. Bu üç seride tedavi süresi 3 aydan 24 aya kadar değişti.

Plazma değişimi yapılmasını destekleyecek sadece zayıf derece kanıtlar vardır. Bir

anekdotal raporda immünsupresif tedavi ile birlikte plazma değişimi yapılan beş hastada faydası belirtilmiştir.

ARAŞTIRMA ÖNERİSİ

- Kresentik IgAN'de siklofosfamid, MMF ve azathioprinin faydasını araştırmak için RKÇ'lara ihtiyaç vardır.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary Table 44: Evidence profile of RCTs examining ACE-I or ARB in biopsy-proven IgA nephropathy.

Supplementary Table 45: Summary table of RCTs examining ACE-I or ARB in biopsy-proven IgA nephropathy (categorical outcomes).

Supplementary Table 46: Summary table of RCTs examining ACE-I or ARB in biopsy-proven IgA nephropathy (continuous outcomes).

Supplementary Table 47: Evidence profile of RCTs examining steroid regimens in biopsy-proven IgA nephropathy.

Supplementary Table 48: Meta-analyses and systematic reviews on immunosuppression for IgA nephropathy.

Supplementary Table 49: Summary table of RCTs examining steroid regimens in biopsy-proven IgA nephropathy (categorical outcomes).

Supplementary Table 50: Summary table of RCTs examining steroid regimens in biopsy-proven IgA nephropathy (continuous outcomes).

Supplementary Table 51: Meta-analyses and systematic reviews on immunosuppression for IgA nephropathy.

Supplementary Table 52: Summary table of RCTs examining steroid and immunosuppressive regimens in biopsy-proven IgA nephropathy (categorical outcomes).

Supplementary Table 53: Summary table of RCTs examining steroid and immunosuppressive regimens in biopsy-proven IgA nephropathy (continuous outcomes).

Supplementary Table 54: Evidence profile of RCTs examining AZA in combination vs: AZA alone in biopsy-proven IgA nephropathy.

Supplementary Table 55: Summary table of RCT examining AZA in biopsy-proven IgA nephropathy (categorical outcomes).

Supplementary Table 56: Summary table of RCT examining AZA in biopsy-proven IgA nephropathy (continuous outcomes).

Supplementary Table 57: Evidence profile of RCTs examining MMF in biopsy-proven IgA nephropathy.

Supplementary Table 58: Meta-analyses and systematic reviews on MMF therapy for IgA nephropathy.

Supplementary Table 59: Summary Table of RCTs examining MMF in biopsy-proven IgA nephropathy (categorical outcomes).

Supplementary Table 60: Summary Table of RCTs examining MMF in biopsy-proven IgA nephropathy (continuous outcomes).

Supplementary Table 61: Evidence profile of studies examining omega-3 fatty acid treatment in IgA nephropathy.

Supplementary Table 62: Meta-analyses and systematic reviews on fish oil treatment in IgA nephropathy.

Supplementary Table 63: Summary table of RCTs examining omega-3 fatty acids in biopsy-proven IgA nephropathy (categorical outcomes).

Supplementary Table 64: Summary table of RCTs examining omega-3 fatty acids in biopsy-proven IgA nephropathy (continuous outcomes).

Supplementary Table 65: Meta-analyses and systematic reviews on antiplatelet therapy for IgA nephropathy.

Supplementary Table 66: Summary table of RCT examining immunosuppression and anti-platelets in biopsy-proven IgA nephropathy (categorical outcomes).

Supplementary Table 67: Summary table of RCT examining immunosuppression and anti-platelets in biopsy-proven IgA nephropathy (continuous outcomes).

Supplementary Table 68: Summary table of RCT examining antiplatelet treatments in biopsy-proven IgA nephropathy (continuous outcomes)*.

Supplementary Table 69: Summary table of RCTs examining miscellaneous treatments in biopsy-proven IgA nephropathy (categorical outcomes).

Supplementary Table 70: Summary table of RCTs examining miscellaneous treatments in biopsy-proven IgA nephropathy (continuous outcomes).

Not: Ek materyal htpp://www.kdigo.org/clinical_practice_guidlines/GN.php adresinde makalenin online versiyonuna eklenmiş bulunmaktadır.

BÖLÜM 11: HENOCH-SCHÖNLEİN PURPURA NEFRİTİ

Kidney International Supplements (2012) **2**, 218-220; doi: 10.1038/kisup.2012.24

GİRİŞ

Bu bölüm çocuk ve erişkinlerde Henoch-Schönlein purpura (HSP) nefriti tedavisi ile ilgilidir. Bu kılavuzun global uygulaması ile ilgili açıklamalar Bölüm 2'de yer almaktadır.

11.1: Çocuklarda HSP nefriti tedavisi

11.1.1: HSP nefriti ve kalıcı proteinürisi (>0,5-1 g/gün/1,73 m²) olan çocuklarda tedavide ACEİ veya ARB kulanılmasını öneriyoruz. (2D)

11.1.2: Kalıcı proteinürisi (>1 g/gün/1,73 m²) olan çocuklarda ACEİ veya ARB denendikten sonra, eğer GFH>50 ml/dk/1,73 m² ise, IgAN tedavisinde olduğu gibi 6 ay süreyle kortikosteroid tedavisi öneriyoruz. (bkz. Bölüm 10). (2D)

11.2: Çocuklarda kresentik HSP nefriti tedavisi

11.2.1: HSP nefriti bulunan çocuklarda nefrotik sendrom ve/veya böbrek fonksiyonlarında bozulma varsa, kresentik IgAN gibi tedavi edilmesini öneriyoruz (bkz. öneri 10.6.3). (2D)

ARKA PLAN

HSP, klinik olarak, non-trombositopenik purpurik döküntü, deformasyon yapmayan artrit, gastrointestinal tutulum ve nefrit ile karakterize, akut, küçük bir damar vaskülitidir [554]. HSP insidansı yaklaşık olarak yılda 10/100000'dir. Bütün yaşlarda görülebilmek birlikte tanı anındaki medyan yaş 6'dır ve olguların %90'ı 10 yaşından küçüktür.[554] Böbrek tutulumu olguların %30-50'sinde görülür.[554-556] Mikroskopik hematüri en sık bulgudur. Sistematik bir analizde, 12 çalışmaya ait rastgele seçilmiş 1133 HSP hastası incelenmiş, % 34 vakada anormal idrar analizi saptanmış, bunların çoğunda (%79) ise izole hematüri ve/veya proteinüri saptanmıştır.[555] Böbrek tutulumu olanların sadece %21'inde (tüm olguların %7.2'si) nefritik ve/veya nefrotik sendrom gelişmiştir. Çocukların %90'ında böbrek tutulumu akut prezentasyondan 8 hafta sonra gelişmişken, %97'sinde 6 ay içerisinde gelişmiştir. Döküntü ve diğer semptomlar olguların üçte birinde tekrarlamıştır.[556] Nefrit, prezentasyon sırasında daha büyük yaş, kalıcı döküntü ve HSP rekürrensi ile ilişkili iken, >20 mg/m^2/saat proteinüri hastalık rekürrensi ve ciddi karın ağrısı ile ilişkili olarak saptanmıştır.[557] Olguların sadece %1-3'ü

SDBY'ne ilerler.[554] Uzun dönem prognoz böbreklerin hastalık başlangıcındaki rezervi ile ilişkilidir. İzole hematürisi ve/veya proteinürisi olan çocukların %1.6'sında, ilk başvuruda nefritik veya nefrotik sendromu saptanan çocukların ise %19,5'inde, uzun dönem takipte, nefrotik düzeyde proteinüri, hipertansiyon ve/veya azalmış GFH gözlenmiştir.[555] Yetkin pediatrik nefroloji birimlerinde takip edilen 78 hasta arasında, başvuru anında nefritik veya nefrotik bulguları olanların %44'ünde ortalama 23.4 yıl sonra hipertansiyon ve/veya böbrek fonksiyonlarında bozulma gözlenmişken, hematüri ve/veya proteinüri ile başvuran vakaların %82'sinde takipte normal idrar analizi, böbrek fonksiyonu ve kan basıncı saptanmıştır.[558] 103 çocuk ile yakın zamanda yapılan çalışmada, izlem süresi sonunda, GFH, başlangıç ve 1. yıl GFH ve proteinüri düzeyi, ISKDC çalışmasındaki patoloji evresi ve interstisiyel fibrozis ile ilişkili bulunmuştur. Çok değişkenli analizlerde kötü prognozlu hastaları belirleyen en yararlı bulguların birinci yıldaki proteinüri düzeyi ve ISKDC evresi olduğu saptanmıştır.[559]

Bununla birlikte, uzun dönemli bir çalışmada ilk böbrek biyopsisindeki bulguların ağırlığının kötü prognozu (hipertansiyon, kalıcı proteinüri, SDBY) yansıtmadığı gösterilmiştir.[560]

GEREKÇE

- Çocuklarda HSP nefriti tedavisinde RAS blokeri kullanımına yönelik kanıt bulunmamaktadır; fakat IgAN'si olan çocuk ve genç erişkinlerde yapılan bir RKÇ'da bu tedavinin proteinüriyi azaltma ve GFH düzeyini korumada faydaları olduğu gösterilmiştir.
- HSP nefritinde oral kortikosteroid kullanımına yönelik kanıt bulunmamaktadır; fakat IgAN'li erişkinlerde yapılan RKÇ'larda proteinüriyi azaltma ve GFH düzeyini korumada faydası olduğu gösterilmiştir.
- Bozulmuş böbrek fonksiyonu olan HSP nefriti olgularında yüksek doz kortikosteroid ve immünsupresif ilaçların kullanımının faydasına yönelik düşük kaliteli kanıtlar bulunmaktadır.

HSP nefritinde RAS blokeri kullanımına yönelik kanıt bulunmamaktadır. Fakat orta düzey proteinürisi (1-3,5 g/gün/1,73 m^2) saptanan ve GFH düzeyi >50 ml/dak/1,73 m^2 olan IgAN'li, 66 çocuk ve genç erişkinde yapılan bir RKÇ'da ACEİ kullanımının proteinüriyi azaltmada ve GFH düzeyini korumada faydası olduğu gösterilmiştir.[478] Herhangi bir evrede nefriti bulunan çocuklarda kortikosteroid kullanımını destekleyen veri sayısı oldukça kısıtlıdır.[561] Buna rağmen, kortikosteroidler, nefrotik düzeyde proteinüri veya akut nefrit ile

prezente olan çocuklarda sıklıkla kullanılmaktadır. Bir plasebo kontrollü RKÇ'nın post-hoc analizinde[562] prednizon ile tedavi edilen çocuklarda nefritin plaseboya göre daha hızlı düzeldiği gösterilmiştir. Prednizon grubundaki 36 çocuktan 7'sinde (%19) ve plasebo grubundaki 35 olgunun 15'inde (%43) 6. ayda hala böbrek tutulumu olduğu bulunmuştur. Bu çalışma sadece randomizasyondan 6 ay sonrasının sonuçlarını vermektedir, bu nedenle prednizon tedavisinin genel olarak kalıcı HSP nefriti olan hastaların sayısını mı azaltıp azaltmadığı veya plaseboya göre böbrek hastalığında daha hızlı düzelme sağlayıp sağlamadığı net değildir.

Peşi sıra 38 çocuğun dahil edildiği, ortalama takip süresi 5 yıl 7 ay olan prospektif kontrollü olmayan bir çalışmada, 3 kez pulse metilprednizolonu takiben 4 ay boyunca oral prednizon tedavisi alan ağır nefritli (nefrotik sendrom ve/veya biyopside >%50 kresent) 38 çocuktan 27'sinde düzelme görülmüştür.[563] Yedi çocukta geriye rezidü renal hastalık kalırken, dördünde SDBY gelişmiştir. Yakın zamanda yapılan iki RKÇ'da, IgAN'li, > 1 g/gün proteinüri ve >30-50 ml/dak/1,73 m^2 GFH'si olan erişkinlerde, 6-8 aylık prednizon ve ACEİ kullanımının sadece ACEİ kullanımına göre, böbrek fonksiyonlarındaki kötüleşmeyi azaltma ve proteinürinin azalması üzerine olan faydası, 48. ay[511] ve 96. ay[510] takiplerinde gösterilmiştir.

HSP nefritinde uzun döneme ait yeterli veri olmaması nedeniyle, kalıcı HSP nefritinin izole IgAN gibi tedavi edilmesini öneriyoruz (bkz. öneri 10.3.1). Fakat HSP nefriti olan çocuklarda prednizon tedavisinin ne zaman başlanacağı ve ACEİ/ARB tedavisinin prednizon kullanımına başlanmadan önce ne kadar kullanılması gerektiği ile ilgili veri bulunmamaktadır. Foster ve arkadaşları[564] başlangıçtaki böbrek biyopsisi kroniklik skorunun artışının (interstisyel fibrozis, tubuler atrofi, fibröz kresentler) böbrek tutulumunun başladığı andan biyopsi yapılmasına kadar geçen sürenin uzaması ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Serilerindeki 20 çocuktan birçoğunda biyopsi 3 ay içerisinde, median olarak 30 günde yapılmıştır. Prednizon ve azatiyopirin ile tedavi akut hastalık skorunda gelişme sağlarken kroniklik hastalık skoruna etkisiz bulunmuştur. Bu yüzden, HSP nefritinde, prednizon tedavisini IgAN'ndekinden daha erken başlamak uygun olabilir.

HSP nefritinde immünsupresif ilaç kullanımı ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır, bu yüzden HSP nefritindeki rolleri netlik kazanmamıştır. Belirgin HSP nefritli (nefrotik düzeyde proteinüri, azalmış böbrek fonksiyonları, böbrek biyopsisinde ISKDC* evre III-V [kresent oranı %50-%75]) 56 çocukla yapılan bir RKÇ'da olgular, HSP başlangıcından itibaren 3 ay içerisinde tedavisi başlanarak 5-6 yıl takip edilmiş, herhangi bir düzeyde kalıcı böbrek tutulum riski açısından siklofosfamid ve destekleyici tedavi arasında belirgin bir fark saptanamamıştır

(RR 1.07; %95 CI 0.65-1.78).[565] Bu çocuklara kortikosteroid verilmemiştir. Böbrek biyopsisinde >%50 kresenti bulunan (ISKDC Grade IV-V) HSP nefritli 37 çocuk ile yapılan randomize olmayan karşılaştırma çalışmasında, siklofosfamid ve kortikosteroid alan 17 hastadan hiçbirinde, yalnız kortikosteoid tedavisi alan 20 hastadan ise 4'ünde 6-8 yıllık takip sonrasında kalıcı nefropati (yalnızca >20 mg/m^2/saat proteinüri veya eşlik eden GFH<40 ml/dak/1,73m^2) bulunmuştur.[566] Küçük bir RKÇ'de, nefrotik düzeyde proteinürisi ve/veya ISKDC evre III-V olan çocuklarda, siklosoporinle tedavi edilen 10 hastanın tamamında remisyon gözlenirken metilprednizolonla tedavi edilen dokuz hastanın beşinde remisyon sağlanmıştır.[567] Fakat 23 çocuğun 2 yıllık takibinde, siklosporin ile tedavi edilen 11 çocuğun yedisinde ve metilprednizolon ile tedavi edilen 12 çocuğun yedisinde GFH düşüklüğü ile birlikte veya tek başına kalıcı proteinüri görülmüştür.[568]

Nefrotik düzeyde proteinürisi bulunan ve böbrek biyopsisinde ISKDC evresi II-III olan 20 çocukla yapılan randomize olmayan karşılaştırma çalışmasında, azatiyopirin ve prednizon ile tedavi edilen 10 çocuktan hiçbirinde, sadece prednizon ile tedavi edilen 10 çocuğun dördünde 4-5 yıllık takip sonunda nefrotik düzeyde proteinüri ve/veya GFH<60 ml/dak/1,73 m^2 saptanmıştır.[569] Gözlemsel çalışmalarda kortikosteroidlerin, azatiyopirin,[564] siklofosfamid,[570] siklosporin[571,572] ve plazma değişimi[573,574] ile kombine edilmesi ile ilgili olumlu sonuçlar rapor edilmiştir. Gözlemsel küçük çalışmalar dışında hızlı ilerleyici böbrek yetmezliği olan kresentik HSP nefritli olgularının tedavisini inceleyen veri bulunmamaktadır. Veri yokluğu durumunda, bu gibi hastaların ANCA vasküliti hastaları gibi tedavi edilmesini öneriyoruz.

Küçük bir RKÇ[575] 17 çocukta (ISKDC evre II-III) 1 yıllık MMF tedavisi ile azatiyopirin tedavisini karşılaştırmıştır. MMF ile tedavi edilen 10 çocuktan hepsinde ve azatiyopirin ile tedavi edilen sekiz olgunun altısında proteinüri düzelmiştir. Birinci yılda MMF ile tedavi edilen yedi ve azatiyopirin ile tedavi edilen beş hastada histolojik değişikliklerde regresyon görülmüştür. Çocuklar 6 ay boyunca prednizon kullanmış fakat ACEİ verilmemiştir. Bu bilgiler MMF'in HSP nefritinde kullanımına yönelik herhangi bir sonuç çıkarabilmek için yetersizdir.

11.3: Çocuklarda HSP nefritinin önlenmesi

11.3.1: HSP nefritinin önlenmesi amacı ile kortikosteroid kullanımını tavsiye etmiyoruz. (1B)

ARKA PLAN

HSP ile ilk başvuruda, nefrit klinik olarak hafif olabilir ya da hiç bulunmayabilir. Bu nedenle, prezentasyon sırasında nefritin önlenmesi veya ağır kalıcı nefrit riskini azaltmak için tedavi stratejileri geliştirilmiştir.

GEREKÇE

- HSP ile başvuru sırasında kortikosteroid verilmemesini tavsiye etmek için orta derecede kaliteli kanıtlar bulunmaktadır, çünkü kortikosteroidin kalıcı böbrek tutulumu gelişmesine etkisi bulunmuyor gibi gözükmektedir.

Bir meta-analizde[576,577] beş RKÇ (789 çocuk hasta) incelenmiş, 2-4 hafta boyunca prednizon ile tedavi edilen ve verilmeyen hastalar arasında kalıcı böbrek hastalığı bulguları (mikroskopik hematüri, proteinüri, hipertansiyon, azalmış böbrek fonksiyonları) gelişimi açısından anlamlı farklılık bulunamamıştır (RR: 0.73; %95 CI: 0.43-1.24). Kalıcı böbrek hastalığı riskinde 6. ayda (379 çocuk; RR: 0.54; %95 CI: 0.25-1.18) ve 12. ayda (498 çocuk vaka; RR: 1.02; %95 CI: 0.40-2.62) anlamlı farklılık saptanamamıştır. Beş çalışmanın üçü (568 hasta) iyi dizayn edilmiş plasebo kontrollü çalışmalar olup, düşük kalitedeki çalışmaların meta-analizden çıkarılması ile bulgular değişmeden, heterojenite ortadan kalkmıştır. İki RKÇ'da[562,578] başvuru anında prednizon veya plasebo ile tedavi edilen vakalar arasında ağır nefrit (nefrotik düzey proteinüri, azalmış böbrek fonksiyonları ile birlikte ya da tek başına hipertansiyon) gelişim riski açısından anlamlı farklılık saptanamamış, olay sayısı az olmasına rağmen sonuçlarda tutarsızlık meydana gelmiştir (261 çocuk; RR: 1.92; %95 CI: 0.57-6.5). Erişkinde HSP nefritini engelleme yöntemlerine dair veri bulunmamaktadır.

11.4: Erişkinde HSP nefriti

11.4.1: Erişkinde HSP nefriti tedavisinin çocuklarda olduğu gibi yapılmasını öneriyoruz. (2D)

GEREKÇE

Erişkinde HSP nefriti ile ilgili veriler retrospektif çalışmalara dayanmaktadır. İspanya'da erişkin HSP'lilerde yapılan retrospektif bir çalışmada böbrek tutulumunun çocuklardan daha sık görüldüğü bildirilmiş; fakat HSP'nin nihai sonucu her iki yaş grubunda da eşit iyilikte bulunmuştur.[579] Bir İtalyan çalışmasında, HSP nefritinde ilerleme riski erişkinlerde daha fazla bulunmuş ve takip sırasında artan proteinüri ile ilişkilendirilmiştir.[580] Birleşik Krallık serisinde, SDBY risk faktörleri (erişkin IgAN'deki prognostik kriterlere oldukça benzer şekilde) takip esnasında ≥1 g/gün proteinüri, başvuru anında ve takip sırasında hipertansiyon, başvuru esnasında böbrek hasarı olarak belirlenmiştir.[581]

Finliler tarafından yapılan bir seride, biyopsiden 10 yıl sonraki böbrek sağkalımı %91 olarak saptanmıştır.[582] Yakın zamanda HSP nefriti olan Çinli erişkinlerden oluşan bir kohortta böbrek hasarına ilerleme riski çocuklardan daha yüksek bulunmuştur.[583] En büyük retrospektif kohort, 250 erişkin HSP olgusu ile Fransa'dandır.[584] Ortanca 14,8 yıllık takip sonrasında, hastaların %32'sinde genellikle proteinüri ve/veya hematürinin eşlik ettiği böbrek hasarı (KreKl<50 ml/dak) gözlenmiştir.

Erişkin HSP nefriti tedavisini inceleyen çok az sayıda RKÇ bulunmaktadır. Yakın zamanda 12 aylık, çok merkezli, prospektif, açık etiketli bir çalışmada (CESAR çalışması) siklofosfamid ile birlikte ya da tek başına kortikosteroid tedavisi alan, proliferatif GN ve ağır organ tutulumları olan erişkin 54 ağır HSP hastası incelenmiştir.[585] Bu çalışmaya hızlı ilerleyen GN vakaları dahil edilmemiştir. Tüm olgular kortikosteroid alırken, 25 vakaya ek olarak siklofosfamid de verilmiştir. Siklofosfamid eklenmesinin, sadece kortikosteroid kullanımına üstünlüğü gösterilememiştir. Araştırmacılar hasta sayısı yetersizliğinin kesin sonuçlara varılmasına izin vermediğini belirtmişlerdir.

Erişkinde HSP nefriti tedavisinde, çocuk HSP nefriti tedavisinde önerilen yaklaşımların kullanılmasını tavsiye ediyoruz. (bkz. Bölüm 11.1 ve 11.2). Güncel kanıtlar erişkin HSP nefriti tedavisinde kortikosteroid dışında ek bir immünsupresif ilaç kullanımını önermemektedir.

ARAŞTIRMA ÖNERİLERİ

- Çocuklarda orta ağırlıkta HSP nefritinde (normal böbrek fonksiyonları ile birlikte akut nefritik sendrom veya nefrotik sendrom ve böbrek biyopsisinde < %50 kresent veya sklerozan lezyonların bulunması) 6-12 aylık kortikosteroid kullanımının, daha kısa süreli (28 gün) kortikosteroid kullanımı ile karşılaştırılmasını içeren RKÇ.

- Çocuklarda ağır HSP nefritinde (azalmış böbrek fonksiyonları ile birlikte ya da tek başına akut nefritik sendrom, nefrotik sendrom ile biyopside >%50 kresent veya sklerozan lezyonların bulunması) immünsupresif ilaçların (siklosporin, azatiyopirin, MMF) ve kortikosteroidlerin etkin olup olmadığını inceleyen RKÇ'lar gerekmektedir.

BÖLÜM 12: LUPUS NEFRİTİ

Kidney International Supplements (2012) 2, 221-232; doi:10.1038/kisup.2012.25

GİRİŞ

Bu bölümde çocuk ve erişkinlerdeki lupus nefriti (LN) tedavisi için öneriler yer almaktadır. Bu ilkelerin global uygulamasının etki ve sonuçları Bölüm 2 de verilmiştir.

ARKA PLAN

Sistemik lupusun böbrek tutulumu lupus nefriti (LN) olarak bilinir. Çoğunlukla glomerüler immün kompleks birikimine bağlıdır. Bu birikim, glomerüler inflamasyona ve hatta kontrolsüz kalırsa renal intersitisyumun tutulumuna da yol açar. Ayrıca böbrek, trombotik mikroanjiyopati gibi diğer mekanizmalar ile de hasarlanabilir. LN olan lupus hastalarının gidişatı böbrek tutulumu olmayanlara göre daha kötüdür.[586-588] Bu kötü prognoz KBH ve SDBY riski ile kısmen açıklanabilir, LN olması sistemik lupusun daha ciddi bir formu olduğunun göstergesidir.

Lupusta klinik olarak anlamlı böbrek tulumu yüzdesi %38 olarak bildirilmiştir. Klinik olarak LN gelişen hastaların %40-60'ı lupus teşhisi konulduğunda belirgin böbrek hastalığı olanlardır.[589-591] Böbrek tutulumu sıklığı etnik kökene göre değişir. Siyah (Afrikan Amerikan, Afro-Karayipliler; %40-69), hispanik (%36-61) veya Asya (Hintli, Çinli; %47-53) ırkları ile karşılaştırıldığında beyaz ırkta (Avrupa, Avrupalı Amerikan; %12-33) böbrek tutulumu daha azdır.

United States Renal Data Service (USRDS) veritabanına göre 1996-2004 yılları arasında erişkinlerde LN'nin neden olduğu SDBY insidansi genel populasyonda milyonda 4.5 olmakla beraber[592] siyahlarda (17-20/milyon) ve hispaniklerde (6/milyon) beyazlara (2.5/milyon) göre insidans daha fazladır. Benzer şekilde İngiltere'de yapılan retrospektif kohort çalışmasında; LN olan beyazların %19'unda, siyahların % 62'sinde SDBY'ne ilerleme gözlenmiştir. Suudi Arabistan popülasyonunda; LN olanların %12 sinde SDBY gelişmiştir.[589, 594] Sistemik lupus hastalarında KBH prevalansını kestirmek zordur, çünkü güncel tedaviler LN hastalarının yalnızca %50'sinde tam (komplet) remisyon sağlamaktadır. KBH'nın yaygın olması olasıdır.

Herhangi bir lupus hastasında; böbrek fonksiyon bozukluğu, proteinüri, hipertansiyon ya da aktif idrar sedimenti bulguları varsa; LN akla gelmelidir. Eritrosit ya da lökosit silendirleri, enfeksiyon yokluğunda lökositüri, glomerüler kanamayı işaret eden akantositler ve hematüri; aktif idrar sedimenti bulgularıdır. LN tanısı biyopsi ile doğrulanmalıdır. Histolojik bulgular, LN tedavi tavsiyelerine baz oluşturur.

12.1: Sınıf I LN (minimal-mezangiyal LN)

12.1.1: Sınıf I LN hastalarının, lupusun ekstrarenal klinik bulgularının gerektirdiği gibi tedavi edilmesini öneririz. (2D)

ARKA PLAN

Sınıf I LN'de glomerüller ışık mikroskopu ile normaldir. Mezangiyuma sınırlanmış immün komplekslerin varlığı ve yalnızca immünfloresan veya elektron mikroskop ile görülebilmesi ile sınıf I LN tanımlanır.

GEREKÇE

- Sınıf I LN'de klinik böbrek bulguları yoktur.
- Sınıf I LN uzun dönemde böbrek fonksiyon yetersizliği ile ilişkili değildir.

Böbrek hastalığı bulgusu olmayan sistemik lupus hastalarının, araştırma amaçlı yapılan böbrek biyopsilerinde %90 oranında LN olduğu gösterilmiştir.[595,596] Bu oran görüldüğü gibi klinik böbrek hastalığı bulgusu olan lupuslulara ait %40'tan çok daha fazladır. Klinik olarak sessiz olan Sınıf I LN hastalarının bir kısmı LN'nin çok daha agresif ve klinik bulgularla kendini gösteren formlarına dönüşüm gösterebilir.[597] Bununla birlikte günümüzde bütün lupus hastalarına böbrek biyopsisi yapılması veya Sınıf I LN'nin tedavi edilmesi gerektiğine dair bir kanıt yoktur.

12.2: Sınıf II LN (mezangiyal-proliferatif LN)

12.2.1: Sınıf II LN ve proteinürisi <1 gr/gün olan hastaları, lupusun ekstrarenal klinik bulgularının gerektirdiği gibi tedavi ediniz. (2D)

12.2.2: Protenürisi >3 gr/gün olan sınıf II LN'i MDH'nda (bkz. Bölüm 5) tanımlandığı gibi kortikosteroidler veya KNİ ile tedavi etmenizi öneriyoruz. (2D)

ARKA PLAN

Sınıf II LN'de böbrek biyopsisinde; ışık mikroskopu ile mezangiyal hipersellülarite ve matriks genişlemesi, immünfloresan ve elektron mikroskopu ile immün birikimler görülür. Klinik olarak sınıf II LN de proteinüri ve/veya hematüri görülebilir fakat genellikle nefrotik sendrom ya da böbrek yetmezliği yoktur. Sınıf II LN'de nefrotik düzeyde proteinüri görülürse, bu üzerine eklenmiş bir podositopatiye bağlı olabilir.

GEREKÇE

- Sınıf II LN'de tedavi için kanıta dayalı bilgi yoktur.
- Sınıf II LN'de histolojik olarak diffüz ayaksı çıkıntıların silinmesi ile karakterize podositopati vardır, glomerüler kapiller duvarda immünkompleks birikimi yoktur, endokapiller proliferasyon yoktur.

Sınıf II LN'de podosit hasarı, mezangiyal immün kompleks birikiminin boyutuyla ilişkili görünmemektedir.[598] Sınıf II LN'de nefrotik düzeyde proteinüri tedavisi ile ilgili prospektif bir çalışma olmasa da eğer proteinüri RAS blokajı ile kontrol altına alınamıyorsa MDH/FSGS vakaları gibi tedavi etmek mantıklıdır.

12.3: Sınıf III LN (fokal LN) ve sınıf IV LN (diffüz LN); başlangıç tedavisi

12.3.1: Başlangıç tedavisinde kortikosteroidi (1A), siklofosfamid (1B) ya da MMF (1B) ile kombine olarak tavsiye ediyoruz.

12.3.2: Eğer hasta tedavinin ilk 3 ayında kötüleşiyorsa (serum kreatinin artışı, proteinürinin artışı) başlangıç tedavisi için tavsiye edilen diğer tedaviye geçiş ya da yeniden böbrek biyopsisi yaparak ona göre bir tedavi verilmesini öneriyoruz (2D).

ARKA PLAN

Sınıf III ve sınıf IV LN etkilenen glomerül yüzdesine göre ayrılır (sınıf III <%50, sınıf IV ≥%50). Glomerüler lezyonlar aktif (A) ve kronik (C) olarak sınıflandırılır. Sınıf III ve sınıf IV LN'de aktif lezyonlar; endokapiller ve (genellikle) mezangiyal hipersellülarite, kresentler,

nekroz, wire looplar, hyalin trombüslerdir. Kronik lezyonlar; segmental ve global glomerülosklerozlardır. İmmunfloresan ve elektron mikroskopide ciddi subendotelyal mezangiyal immün birikimler görülür. Yaygın subepitelyal immün birikim varsa, rastlantısal olarak beraberinde sınıf V LN var olduğu kabul edilir. (bkz. gerekçe)

Mikroskopik hematüri ve proteinüri hemen hemen tüm hastalarda mevcut iken, nefrotik sendrom ve böbrek yetmezliği de yaygındır. Bununla birlikte histolojik lezyonlar ağırlıklı olarak kronik tipte ise, progresif böbrek yetmezliği dışında klinik aktivite o kadar belirgin olmayabilir. Tedavi, aktiflik veya kronikliğin boyutuna göre ayarlanmalıdır.

Sınıf III ve sınıf IV LN'de tedaviye yanıtın standart bir tanımı olmaması, klinik çalışmaların doğrudan kıyaslanmasını çok güçleştirmektedir. Bununla birlikte yayınlanmış çalışmalarda tedavideki hedef ve tedavi başarısını gösteren yanıtın tanımı genellikle benzerdir (Tablo 27).

Tablo 27: LN tedavisinde yanıt tanımları
Tam (komplet) yanıt: Serum kreatinin değerinin önceki bazal değerine dönmesi ve iPKO'nın <500mg/g (<50mg/mmol) altına inmesidir.
Kısmi yanıt: Serum kreatinin değerinde stabilizasyon (± %25) veya düşme olması ancak normale inmemesi ve iPKO'da ≥ %50 azalma olmasıdır. Eğer nefrotik düzeyde proteinüri varsa (iPKO ≥3000 mg/g [≥300 mg/mmol]) iyileşme denilebilmesi için iPKO'da ≥%50 düşüş gereklidir ve iPKO < 3000mg/g [< 300mg/mmol] olmalıdır.
Kötüleşme: LN'de tedavi başarısızlığını tanımlayan, prospektif olarak test edilmiş ve başlangıç tedavisini değiştirmeyi belirleyecek bir kötüleşme tanımı yoktur. Serum kreatininde kalıcı %25 artış olması yaygın olarak kullanılmakla birlikte geçerliliği henüz onaylanmamıştır.

iPKO: idrar protein kreatinin oranı; LN: lupus nefriti

GEREKÇE

- Proliferatif LN (sınıf III veya IV) agresif bir hastalıktır.
- Diffüz LN'de 1970'den önce böbrek ve hasta sağkalımı çok kötüydü. (%20-25 civarında)

- Sınıf III ve IV LN'de yoğun immünsupresif kullanımı ile hasta ve böbrek sağkalımı belirgin olarak düzelmiştir.
- International Society of Nefrology/ Renal Pathology Society, sınıf III ve IV LN'de aktivite (A) ve kronisiteyi (C) belirlemiştir. Bizim tedavi önerilerimiz aktif ya da aktif ve kronik lezyonlar içindir. Tedaviye başlamadan önce nefropatolog ile birlikte tam olarak değerlendirme yapılmalı ve doğru sınıflandırma yapıldığından emin olunması gereklidir.
- Sınıf III ve IV LN'de tedavide başlangıç ve idame tedavi fazları vardır. Başlangıçta yoğun tedavi ile böbrekteki inflamasyonunun hızla azaltılması hedeflenir ve sonra da uzun dönemde pekiştirici idame tedavisi yapılır. Başlangıç fazı sıklıkla indüksiyon olarak isimlendirilir ve tamamlanması ile birlikte remisyonun sağlanması beklenir. Buna rağmen her vakada başarılı olunamaz ve remisyon idame fazında sağlanabilir. Bu yüzden 'başlangıç tedavisi' terimi daha çok tercih edilir.
- Kontrollü çalışmalarda, başlangıç tedavisinde kortikosteroidlerin yanına siklofosfamid eklendiğinde, tek başına kortikosteroid kullanımına göre uzun süreli izlemde kombinasyon tedavisinin böbrek nüksünü, KBH ve SDBY'ne gidişi azalttığı gösterilmiştir.
- Proliferatif LN'nin başlangıç tedavisindeki evrim toksisitenin azaltılırken etkinliğin sürdürülmesi şeklinde olmuştur. Bu sebepten siklofosfamidin doz şemasında çeşitli modifikasyonlar yapılmış ve MMF siklofosfamide bir alternatif olarak düşünülmüştür.
- Yeni başlangıç tedavi rejimlerinin etkinlikleri, sadece başlangıçtaki yanıtları ile değil aynı zamanda böbrek nüksü ve KBH gelişimi gibi uzun dönem etkileri ile de değerlendirilmelidir.

Yaygın olarak kullanılan tedavi rejimleri Tablo 28'de gösterilmiştir

Genel olarak sistemik lupus hastalık aktivitesinde artış ve özellikle LN aktivitesinde artış, 'alevlenme' veya 'nüks' olarak tanımlanır. Bu rehberde 'nüks' terimini kullanacağız.

Kortikosteroidler

Bütün rejimler benzer kortikosteroid dozları kullanır: başlangıç dozu olarak 1 mg/kg'a kadar oral prednizon, klinik yanıta bağlı olarak 6-12 ay içinde dozu azaltılır. Ek olarak i.v.

metilprednizolon, tedavinin başlangıcında, yaygın olarak daha ciddi hastalıkta kullanılır. Bununla birlikte RKÇ'larda kortikosteroidin dozu ve süresi asla değerlendirilme konusu edilmemiştir.

Siklofosfamid

RKÇ'da kortikosteroide ek olarak 6 ay süreyle, aylık olarak 0.5-1g/m^2 i.v.siklofosfamid kullanımının tek başına kortikosteroid kullanımına üstün olduğu gösterilen ilk immünsupresif tedavidir. [599-602] (Rejim A bazen 'NIH' rejimi olarak da anılır)

Tablo 28: LN Sınıf III-IV'de başlangıç tedavisi rejimleri

Rejim	A. NIH	B. Euro-Lupus	C. Oral SF	D. MMF
SF	i.v SF 0.5-1g/m^2; aylık 6 ay boyunca	i.v. SF 500 mg 15 günde bir 3 ay boyunca	Oral SF 1.0-1.5 mg/kg/gün (max doz 150 mg/gün) 2-4 ay boyunca	-
MMF	-	-	-	MMF en çok 3 g/gün 6 ay boyunca
Proliferatif LN'de RKÇ ile faydası gösterilmiş mi?	Evet	Evet	Evet	Evet
Ciddi proliferatif LN'de RKÇ ile faydası gösterilmiş mi?	Evet	Test edilmemiş	Test edilmemiş	Test edilmemiş
Yorumlar	Beyazlar, siyahlar, Hispanikler, Çinlilerde etkili	Beyazlarda etkili, siyahlar, Hispanikler ve Çinlilerde test edilmemiştir	Beyazlar, siyahlar, Çinlilerde etkili, İ.V. siklofosfamide göre uygulaması kolay ve ucuz	Beyazlar, siyahlar, Hispanikler, Çinlilerde etkili; maliyeti yüksek

LN:Lupus Nefriti, MMF: Mikofenolat Mofetil, RKÇ: RKÇ, SF: siklofosfamid
Bütün rejimlerde kortikosteroid vardır

- Oral prednizon, başlangıçta dozu 0.5-1mg/kg/gün'e kadar, klinik yanıta göre 6-12 ay içinde azaltılır
- i.v. metilprednizolon bazen ciddi hastalık için başlangıç tedavisine eklenir

Daha düşük doz i.v. siklofosfamid 500 mg olarak her iki haftada bir, 3 ay süreyle kullanılır (Rejim B, bazen 'Euro-Lupus rejimi de denir), bir RKÇ'da beyazlarda Rejim A ile eşit etkinlikte bulunmuştur. [603,604] Bununla birlikte Euro-Lupus çalışmasında birkaç hastada, hızlı ilerleyen böbrek yetmezliği ve tipik olarak yaygın (>%50) segmental glomerüler nekroz veya kresentler ile tanımlanan ciddi böbrek hastalığı vardı. Ciddi sınıf III/IV LN'de ve diğer etnik gruplardaki hastalarda Rejim B'nin Rejim A'ya eşit etkinlikte olup olmadığı halen kesin değildir.

Oral siklofosfamid, 2-4 ay süreyle, 1.0-1.5 mg/kg/gün (maksimum doz 150mg/gün) (Rejim C) i.v. siklofosfamide alternatif olarak kullanılmıştır.[605,606] Prospektif gözlemsel çalışmalarda i.v. siklofosfamide eşdeğer etkinlikte bulunmuştur.[599,607-610] Her ne kadar etkinliği diğer etnik gruplarda doğrulanmamışsa da, Çinlilerde mikofenolata eşdeğer olduğu gösterilmiştir.[611,612] İ.v. siklofosfamid ile kıyaslandığında oral siklofosfamidin daha fazla istenmeyen yan etkileri olduğu rapor edilmiştir ancak bu bulgu tutarlı değildir.

Mikofenolat

MMF(maksimum 3g/gün) 6 ay boyunca (Rejim D) Çinli populasyonda yapılan bir RKÇ da test edilmiş ve remisyon sağlamada Rejim C'ye eşdeğer olduğu görülmüştür. Ancak bu çalışmada ciddi LN hastaları çalışma dışında bırakılmıştır. [612]

Aspreva Lupus Management Study(ALMS)[613] olarak bilinen bir RKÇ da Sınıf III/IV ve V LN olan 370 hasta alınmış, MMF ile Rejim A karşılaştırılmıştır. MMF'in 6.ayda, i.v. siklofosfamid ile aynı yanıt oranına sahip olduğu, ciddi enfeksiyonlar ve ölüm de dahil olmak üzere benzer yan etkileri olduğu gösterilmiştir.[613]

Enterik kaplı mikofenolat sodyumun da LN'de etkili olabileceği, siklofosfamide dirençli hastalarla yapılan küçük bir çalışmada öne sürülmüştür.[614]

Diğer Rejimler

Başlangıç tedavisi olarak kortikosteroidler ile birlikte azatiyopirin veya siklosporinin kullanımı veya takrolimus ile MMF kombinasyonunun (bazen 'Çok hedefli(Multitarget)' tedavi diye anılır) kullanımına dair çok sınırlı RKÇ kanıtı vardır.

Azatiyopirin

Avrupalılarda yapılan bir RKÇ da azatiyopirin ve i.v. metilprednizolon ile başlanıp oral prednizon ile devam edilen protokol, i.v. siklofosfamid ve oral prednizon kullanımı ile kıyaslanmıştır.[615] Yanıt oranı açısından iki yılda fark bulunmamış, azatiyopirin alanlarda daha az yan etki görülmüştür. Buna rağmen bu kohortların ek çalışmalarında azatiyopirin grubunda geç nüks oranı ve serum kreatinin oranının iki katına çıkma riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bunun ötesinde, azatiyopirin kullanımından sonra yapılan geç biyopsilerde daha fazla kronisite bulunmuştur.[616]

Siklosporin

Açık etiketli, küçük bir RKÇ da (n=40) proliferatif LN'nde siklosporin ile siklofosfamid başlangıç tedavisi açısından kortikosteroidler ile birlikte kullanılarak karşılaştırılmıştır.[617] Siklosporin (4-5 mg/kg/gün) 9 ay süreyle kullanılmış, sonraki 9 ayda azaltılarak kesilmiştir. Siklofosfamid, önceden yayınlanmış çoğu çalışmada kullanıldığından daha farklı bir rejimde kullanılmıştır: sekiz i.v. pulse (10 mg/kg) ilk dokuz ay boyunca verilmiş, sonrasındaki dokuz ay boyunca dört ya da beş oral pulse (10 mg/kg) verilmiştir. 9-18 aylık izlemde remisyon veya yanıt açısından, sonraki 40 aylık izlemde nüks açısından fark bulunmamıştır. Enfeksiyonlar ve lökopeni açısından da gruplar arasında fark bulunmamıştır.

Takrolimus ve Mikofenolat

Çin'de yapılan küçük bir RKÇ'da sınıf IV ve V LN'li hastalarda; takrolimus (4 mg/gün), MMF (1 g/gün), ve oral kortikosteroid (bazen 'çok hedefli'(multitarget) tedavi olarak da bilinir) kombinasyon tedavisi, aylık i.v. siklofosfamid (0.75 g/m^2, 6 ay boyunca) ve oral kortikosteroid kombinasyonu ile kıyaslanmıştır. 6 ay sonunda, çok hedefli tedavi alan hastaların %90'ında ve siklofosfamid kullananların %45'inde tam ya da kısmi remisyon sağlanmıştır (p=0.002).[618] Bu rejim diğer etnik gruplarda henüz değerlendirilmemiştir.

Prospektif bir RKÇ da siklofosfamid ile kortikosteroid kullanımının SDBY'ne gidişi azalttığı gösterildikten sonra sınıf III/IV LN'de siklofosfamid kullanımı rutine girmiştir.[599] Başka çalışmalarda da kortikosteroidlere siklofosfamid eklenmesinin LN nüksünü azalttığı, remisyon oranını artırdığı ve KBH gelişimini azalttığı gösterilmiştir.[600-602] NIH çalışmalarındaki seçilmiş hastaların tekrarlanan böbrek biyopsilerinin retrospektif analizlerinde sadece kortikosteroid kullananlarda zaman içinde kronisite indeksinde lineer bir artış olduğu (tedaviden sonra ortalama 44 ay) buna rağmen kortikosteroidlere ek olarak siklofosfamid (ya da diğer immünsupresif ilaçlar) kullanıldığında kronisite indeksinin değişmediği görülmüş, immünsupresif ilaçların progresif böbrek hasarını önlediği öne sürülmüştür. Özellikle uzun dönem izlemde, hasta sayılarının azlığı bu çalışmaların başlıca eleştiri noktasıdır.

Yaygın olarak Rejim A'nın kullanıldığı orjinal RKÇ larda, i.v. ile oral siklofosfamid kullanımı arasında sonuçlar açısından önemli bir fark olmadığı görülmüştür, fakat sadece oral siklofosfamid kullananlarda mesane toksisitesi (kimyasal sistit) görüldüğünden i.v. siklofosfamid kullanımı standart tedavi olmuştur.[599] (Online Suppl Tablolar 78-79) Bu

başlangıç çalışmasında hastalar büyük kümülatif dozlarda siklofosfamide maruz bırakılmışlardır; oral siklofosfamid 4mg/kg/gün kadar dozda ortalama 4 yıl (şimdi önerilenden çok daha yüksek) ve i.v. siklofosfamid ortalama 4 yıl kulanılmıştır. İleri dönemde hematolojik maligniteler olabileceğinden bu denli yüksek kümülatif siklofosfamid dozundan kaçınılmalıdır. Sistemik lupuslu bir hastada hayat boyu toplam maksimum siklofosfamid dozunun 36gr olmasını öneriyoruz.[13,284] Bu Rejim A ve C de yansıtılmıştır. Siklofosfamid kullanırken diğer önemli akılda tutulması gereken konu da toksisitesini azaltmaktır. Siklofosfamid dozu KreKl %25-50 arasında ise %20, 10-25 arasında ise %30 azaltılmalıdır.[620] Siklofosfamid dozu 10-14. günlerdeki lökosit sayımı ≥3000/µl olacak şekilde ayarlanmalıdır. Oral siklofosfamid kullanırken lökosit sayımı haftada bir yapılmalı, sayı ≥3000/µl olacak şekilde ayarlanmalıdır. Lökopeninin sistemik lupus mu yoksa siklofosfamide bağlı kemik iliği supresyonundan mı olduğu dikkatle değerlendirilmelidir.

Mesane toksisitesini azaltmak için oral siklofosfamidin sabah kullanılmasını ve bol miktarda sıvının her öğün yemekte ve yatarken tüketilmesini öneriyoruz. Siklofosfamid i.v. pulse olarak verildiğinde sodyum-2- merkaptoetan (mesna) kullanımı da hemorajik sistit riskini azaltacaktır

Siklofosfamid uygulamalarında, fertiliteyi korumak açısından, kadınlara leuprolide ve erkeklere testosteron ile profilaksi önerilebilir.[621-622] Leuprolide uygulama zamanı, siklofosfamid etkisinin maksimum olacağı zamana denk gelecek şekilde planlanmalıdır. İlave olarak over dokusunun dondurularak saklanması yapılabilir ancak bu pahalı bir seçenektir. Testosteron verilmesinin erkek fertilitesini koruyuculuğu tartışmalıdır, bu yüzden sperm bankası önerilir.

Siklofosfamid toksisitesi açısından doz rejimlerinin modifiye edilip edilemeyeceği konusunda çalışmalar yapılmaktadır. Bir RKÇ da beyaz ırkda düşük doz, kısa süreli siklofosfamid (Rejim B) test edilmiştir. [603,604] Bu rejimde, Rejim A'ya göre daha yüksek remisyon oranları ve daha düşük ciddi enfeksiyon oranları izlenmiştir ancak farklılıklar istatiksel olarak anlamlı değildir. [604] En önemlisi, bu düşük doz siklofosfamid rejiminde uzun dönem takipte (ortalama 10 yıl) Rejim A ile benzer sonuçlar izlenmiştir.[603] (Online Suppl Tablo 77) Bu çalışmada hastaların çoğu beyaz olup birçoğunda ciddi hastalık yoktu. Bu nedenle; bu protokolün diğer ırklarda ya da daha ciddi sınıf III/IV LN de etkili olup olmadığı kesin değildir. Siklofosfamid içermeyen bir rejim de denenmiştir (Rejim D): Lupus nefritinde ilk 6 ayda siklofosfamid kullanıp MMF ile devam etmek yerine, ilk 6 ayda da MMF kullanılmıştır. Bu

yaklaşımın temelleri Asya'dan 3 küçük çalışma ile ABD'den daha büyük (140 hasta) bir çalışmaya dayanır.[611, 623-625] Asya çalışmasında MMF ile siklofosfamid eşdeğer bulunmuş, fakat USA çalışmasında MMF siklofosfamidden üstün bulunmuş ancak bu çalışmada birçok hasta siklofosfamidin hedef dozuna ulaşamamış, önemli ölçüde hasta yanıtsız kalmış ya da çalışmadan çekilmiştir. Bir RKÇ olan ALMS'de sınıf III, IV, V LN olan 370 hasta alınmış, oral kortikosteroide ek olarak ya oral MMF ya da 6 ay boyunca aylık siklofosfamid 0.5- 1g/m^2 dozda pulse tedavi verilmiştir.[613] ALMS çalışmasında 6 ay içinde başlangıç tedavisine yanıt açısından MMF ile i.v. siklofosfamidin eşdeğer olduğu gösterilmiştir.[613] ALMS çalışmasında ciddi enfeksiyon ve ölüm gibi istenmeyen etkiler açısından MMF ve siklofosfamid eşdeğer bulunmuştur (Online Suppl Tablolar 71-73). Egyptian Cohort çalışmasında da benzer sonuçlar bulunmuştur.[626]

ALMS çalışmasının posthoc analizinde siyah, hispanik veya melezlerde (genellikle daha dirençli LN olmaktadır)[627] siklofosfamid ile MMF'e göre daha kötü sonuçlar alınmıştır. Spesifik etnik gruplarda MMF'in etkinliği hakkında tavsiyelerde bulunmadan önce RKÇ'lardan daha detaylı bilgiler edinmek gereklidir. Şimdiye kadarki çalışmaların hepsinde sınıf III ve IV lupus nefritinin başlangıç tedavisinde böbrek yanıtı 6-12 ayda sadece %60 civarında olduğundan bir RKÇ'da remisyon oranının artıp artmayacağını anlamak için başlangıç tedavisinde MMF ve kortikosteroide ek olarak rituksimab veya plasebo eklenmiştir.[628] Bu RKÇ, rituximabın proliferatif LN'de dirençli hastalarda ya da başlangıç tedavisinde etkili olabileceğini savunan birkaç küçük, açık etiketli, kontrolsüz çalışmaya dayanır.[629-635] Bununla birlikte 12 aylık çalışma sonunda, tam ya da kısmi remisyon açısından rituksimab ile placebo arasında bir fark bulunmamıştır. Bu nedenle rituksimab, başlangıç tedavisine ek olarak tavsiye edilemez.

Başlangıç tedavisi seçimi

MMF ile siklofosfamidin kıyaslandığı en geniş iki çalışmadaki hastalar proteinüri ve böbrek bozukluğunun seviyesine göre değerlendirildiklerinde, LN'lerinin siklofosfamid ile yapılmış bazı RKÇ'lardaki[601,636] hastalara göre daha hafif olduğu görülmektedir.[613,623] Buradan hareketle ciddi sınıf III//IV LN'de siklofosfamid içeren protokoller başlangıç tedavisinde tercih edilmiş olabilir. Bununla birlikte ALMS çalışmasında bir alt grupda ciddi LN hastaları MMF'e yanıt vermişlerdir, ancak daha fazla veri gerekmektedir. Daha hafif proliferatif LN olan hastaların başlangıç tedavilerinde, siklofosfamid içermeyen rejimler göz önünde bulundurulmalıdır.

Ek olarak, siklofosfamid kullanımının böbrek fonksiyonlarını koruyucu etkisi ancak 3-5 yıllık izlem sonrasında görülebilir.[599-601] Sınıf III ve IV LN' nin başlangıç tedavisinde siklofosfamid içermeyen yeni rejimler ile diğer başlangıç tedavileri arasında uzun dönemdeki böbrek sağkalımındaki farkı görebilmek için bu süre akılda tutulmalıdır. Örneğin, Dutch Working Party, MMF gibi bir antimetabolit olan azatiyopirinin, sınıf III ve IV LN'de başlangıç tedavisi olarak siklofosfamide eşdeğer olduğunu bulmuşlardır, buna karşın uzun vadede tekrarlanan böbrek biyopsilerinde azatiyopirin kullanılanlarda daha çok hasar, daha yüksek nüks ve serum kreatinininde iki katına çıkış oranının daha fazla olduğu gösterilmiştir. [615,616] (Online Suppl Tablolar 74-76) İlaç maliyeti ve temininde sorun olan bölgelerde Sınıf III ve IV LN'de başlangıç tedavisi olarak azatiyopirin kullanımı gerekli olabilir.

Sürekli MMF kullanımı ile başlangıçta siklofosfamid, ardından azatiyopirin kullanımının karşılaştırıldığı uzun vadeli bir çalışmada, 64 aylık bir izlem süresi sonunda böbrek fonksiyonları açısından ciddi bir fark görülmemiştir.[612] Bununla birlikte MMF grubunda daha çok hastada nüks, uzamış >1g/gün proteinüri ve kalıcı olarak serum kreatinin seviyesinin >2 mg/dl (>177 μmol/l) olduğu görülmüştür. Bu klinik bulgular da diğer çalışmalarda böbrek fonksiyonlarının zaman içinde kötüleşmesi ile ilişkili bulunmuştur. .

Altı aylık başlangıç tedavisi periyodunun ardından, ALMS çalışmasında idame tedavisinin MMF'le mi yoksa azatiyopirinle mi yapılacağının değerlendirilmesi için çalışmanın süresi 3 yıla uzatılmıştır. [637] Her ne kadar çalışma başlangıç tedavisinin uzun dönem etkilerini anlamak için dizayn edilmiş olmasa da başlangıç tedavisinde MMF kullananlarla kıyaslandığında siklofosfamid kullananlarda daha az (önemli olmayan düzeyde) tedavi başarısızlığı eğilimi vardır. Bu sonuç idame tedavisinde MMF ya da azatiyopirin kullanılmış olmasından bağımsızdır.

Tüm bunlardan hareketle, uzun dönem böbrek fonksiyonları göz önüne alındığında başlangıç tedavisi olarak MMF'nin siklofosfamide eşdeğer olduğu henüz söylenemez.

12.4: Sınıf III LN (fokal LN) ve Sınıf IV LN (diffüz LN) idame tedavisi

12.4.1: Başlangıç tedavisi tamamlandıktan sonra, sınıf III ve IV LN'de idame tedavinin azatiyopirin (1.5-2.5 mg/kg/gün) veya MMF (1-2 g/gün, bölünmüş dozda)

ve düşük doz oral kortikosteroid (≤10 mg/gün prednizona eşdeğer) olmasını tavsiye ediyoruz. (1B)

12.4.2: MMF ve azatiyopirini tolere edemeyen hastalarda KNİ ve düşük doz kortikosteroidin birlikte kullanılmasını öneriyoruz. (2C)

12.4.3: Tam remisyon sağlandıktan sonra en az bir yıl idame tedavi ile devam edilmesini ve sonrasında azaltılarak tedavinin kesilmesinin düşünülmesini öneriyoruz. (2D)

12.4.4: 12 aylık idame tedaviden sonra tam remisyon sağlanamamış ise tedavide değişiklikten önce böbrek biyopsisinin tekrarlanması düşününüz. (derecelendirilmemiş)

12.4.5: İdame tedavi azaltılırken böbrek fonksiyonları bozuluyor ve/veya proteinüri kötüleşiyor ise, immünsupresyonun hastalığın kontrol altında olduğu bir önceki seviyeye artırılmasını öneriyoruz. (2D)

GEREKÇELER

- Sınıf III/IV LN de başlangıç tedavisinin ardından uzun idame tedavisi gerektiğine dair RKÇ'lardan gelen orta kalitede kanıt vardır.
- Ölüm riski ve KBH gelişme riski açısından değerlendirildiğinde idame tedavisinin azatiyopirin ya da MMF ile yapılmasının siklofosfamide üstün olduğuna dair orta kalitede kanıt vardır.
- Sınıf III/IV LN de azatiyopirin ve siklosporin A'nın idame tedavisinde kıyaslanabilir etkinlikte olduğuna dair orta kalitede kanıt vardır.
- Tam remisyondan sonra idame tedavinin süresi ile ilgili çok düşük kalitede kanıt vardır ancak sınıf III/IV LN ile yapılan randomize çalışmaların çoğunda tedavi birkaç yıl olarak verilmiştir.

İdame tedavisi gerekliliği, sadece kısa dönem (6 ay) i.v. siklofosfamid tedavisi alan hastalarda böbrek nükslerinde artış olduğunun gösterilmesi nedeniyle önerilmiştir.[600]

İdame tedavisi seçimi

Proliferatif LN de başlangıç tedavisinden sonra idame tedavisi için günümüzde birkaç seçenek vardır. Her ne kadar multietnik bir kohortta MMF azatiyopirinden üstün görünse de günümüzde elimizdeki mevcut veriler ile idame tedavisi için bir ilacı kesin olarak tavsiye etmek mümkün değildir. Hastaya özel faktörler de; örneğin gebelik isteği veya yan etkiler oluşması; bu seçimi yaparken göz önünde bulundurulmalıdır.

Büyük oranda siyah ve hispaniklerden oluşan bir kohort çalışmasında sınıf III/IV LN olan hastalara aylık olarak siklofosfamid 7 kez verilmiş; takiben azatiyopirin ya da MMF ile idame yapılmış ve bir yılın ötesinde remisyon için 6 aylık siklofosfamid pulse tedavisi sonrası 3 ayda bir siklofosfamid pulse yapılan hasta grubu ile kıyaslanmıştır.[638] Bu çalışmada 72 aylık takip sonunda, idame tedavisinde azatiyopirin veya MMF kullanılanlarda, siklofosfamid kullananlara göre karma sonlanım noktası olan ölüm veya KBH gelişimi olasılığı ve yan etkiler de önemli ölçüde daha az bulunmuştur.

MAINTAIN Nephritis çalışmasında; özellikle, başlıca beyaz ırktan oluşan popülasyonda başlangıç tedavisinde düşük doz siklofosfamid (Rejim B) kullanıldıktan sonra idame tedavide MMF ile azatiyopirin kullanımı karşılaştırılmıştır.[639] Başlangıç tedavisinden sonra remisyon gerekliliği sağlanamamıştır. Primer sonlanım noktası olarak böbrek nüksüne kadar geçen zaman alınmıştır. En azından 3 yıllık bir takip sonunda bu çalışmada MMF ve AZA eşdeğer bulunmuştur.

ALMS çalışmasının ek fazında,[637] 6 aylık başlangıç tedavisinden sonra idame tedavisi olarak MMF ve AZA karşılaştırılmıştır (Rejim D). Hastalar ancak başlangıç tedavisi kısmi ya da tam remisyon sağlandı ise bu ek faza alınmışlardır. Üç yıl sonrasında kompozit tedavi başarısızlığı sonlanım noktasına (ölüm, SDBY, böbrek hastalığı alevlenmesi, kalıcı olarak serum kreatinin değerinin ikiye katlanması veya kurtarma tedavisi gerekliliği) ulaşma oranı, MMF tedavi grubunda %16 iken AZA ile tedavi edilen grupda %32 olmuştur (p=0.003). MMF'in AZA'e üstünlüğü başlangıç tedavisine veya hastanın ırkına bağlı değildir.

Sınıf III/IV LN olan 69 hastanın alındığı bir pilot RKÇ'da prednizon ve oral siklofosfamid ile başlangıç tedavisi yapıldıktan sonra, nüksün önlenmesi ve proteinürinin azaltılması açısından idame tedavide 2 yıl boyunca siklosporin kullanımının AZA kadar etkili olduğu öne sürülmüştür.[606] Başka bir RKÇ; ciddi sistemik lupusta idame kortikosteroidinin azaltılabilmesi açısından siklosporinin en az azatiyopirin kadar etkili olduğunu gösterdi ancak hastaların ancak %29'unda LN vardı. [640]

Tedavinin süresi

Çok az sayıda hasta 6 aylık tedavi ile tam remisyona ulaşır ve 6 aylık başlangıç tedavisinden sonra yapılan böbrek biyopsisinde aktif enflamasyon düzelme eğiliminde olmasına rağmen patolojik değişikliklerin tamamen düzelmesi alışılmışın dışındadır. [614,625, 641,642] Bu bulgularla uyumlu olarak sınıf III/IV LN'de klinik iyileşme 6 ayın ötesine uzar ve idame tedavisi fazında da devam eder. [603, 605, 607, 610, 615, 643] Tedavinin değiştirilmesine sadece idrar sedimentine bakılarak karar verilmemelidir. Böbrek fonksiyonları kötüleşiyorsa tekrar biyopsi yapılması düşünülmelidir.

İdame tedavisinin süresini belirlemeye yardım edecek bir kanıt yoktur. Yedi değişik RKÇ'de ortalama immünsupresyon süresi 3.5 yıldı. [599,600,603,604,609,612,615,638] Hastalar bir yıl boyunca tam remisyonda kaldıktan sonra immünsupresyonun yavaşça azaltılmasını öneriyoruz. Eğer hastada böbrek nüksü hikayesi varsa bu idame tedaviyi uzatma sebebi olabilir.

Sadece kısmi remisyon olan hastalarda immünsupresyona devam edilmelidir. Bununla birlikte, kısmi remisyonda olan hastaları tam remisyona çevirmek için kortikosteroid dozunu artırmak ya da alternatif immünsupresif ilaçları kullanmak gibi yaklaşımlar kanıtla desteklenmemiştir. Tedaviden sonra tekrarlanan biyopsilerle ilgili çok az veri vardır. Özellikle halen ciddi proteinüri veya anormal serum kreatinini olan hastalarda, başlangıç tedavisinden iki yıl ya da daha sonra yapılan biyopsilerde aktivite göstermeye devam eder. [644] Dahası, bir çalışmada sınıf III/IV LN olan hastaların iki yıllık immünsupresif tedaviden sonra tekrarlanan böbrek biyopsilerinde yalnızca %40'ının sınıf II LN'e dönebildiği gösterilmiştir.[616] İkinci biyopsi yapıldığı sırada serum kreatinin seviyesi ve proteinürinin miktarı açısından, sınıf II ye dönen hastalarla, halen sınıf III/IV olan hastalar arasında fark yoktu.

Sınıf II/IV LN'de tedaviye yanıtın belirleyicileri

Bildirilen yanıt oranları, remisyonun tanımındaki ve başlangıç tedavisi rejimlerindeki çeşitlilikten etkilenmektedir. Her ne kadar tam remisyona ulaşmak LN de hedef olsa da, en azından kısmi remisyona ulaşmak bile böbrek prognozunu ve hasta mortalitesini hiç remisyon olmayanlara göre önemli ölçüde iyileştirir.[645] Siyah, beyaz, hispanik, meksikalı ve melez hastalarda yapılan çeşitli çalışmalarda 6-12 ayda yanıt oranları (hem tam hem de kısmi) %20 ve %85 arasındaydı. [604,605,613,615,623,638] Bu çalışmalarda 6-12 aydaki tam remisyon oranı %8-30 arasındaydı. Bunun aksine,

Çinli hastalarla yapılan çalışmalarda sürekli daha iyi yanıt oranı %90 civarında olmak üzere ve %60-80 tam remisyon oranı vardı. [607-609, 611]

Retrospektif çalışmalarda yapılan çok değişkenli analizler göstermiştir ki; remisyon sağlayamamanın en önemli belirleyicileri: Tedavi başlangıcındaki serum kreatinini (her 1mg/dl için [88μmol/l] RR 0.21), nüks sırasında sKre'deki artışın büyüklüğü, LN tanısı klinik olarak koyulduktan sonra tedavi başlamakta 3 aydan daha fazla gecikme olması ve proteinürinin ciddiyetidir (HR 0.86 her 1g/gün proteinüri için [iPKO 1000mg/g veya 100mg/mmol]).[627,643]

Bir prospektif çalışmada, çok değişkenli analizlerde remisyona ulaşma konusunda herhangi bir klinik belirteç saptanmamıştır,[609] öte yandan diğer bir prospektif çalışmada tam remisyon için başlangıç kreatinin değerinin bir belirteç olduğu gösterilmiştir (RR=0.96 her μmol/l [0.0113mg/dl] serum kreatinin artışı için). [608]

Prospektif bir çalışmada yapılan çok değişkenli analizde tam remisyon sağlanamamasının böbrek nüksleri açısından major bir risk faktörü olduğu gösterimiştir.[607] Diğer yandan başka çalışmalarda hiçbir değişken bağımsız bir nüks belirteci olarak bulunamamıştır.[616] Birkaç retrospektif çalışmannın incelendiği bir çalışmada, başvuru anındaki serum kreatinin düzeyinin; KBH, SDBY ve ölüm riski açısından yaygın bir belirteç olduğu gösterilmiştir.[627,646 -648] Çocuk LN hastalarında tedaviye yanıtsızlık ve böbrek nüksleri, SDBY için risk faktörleri olarak bulunmuştur: HR sırasıyla 5.5 ve 11.8'dir.[649]

Sınıf III/IV LN'de tedavinin takibi

LN tedavisinde gidişat, proteinüri ve serum kreatinin seviyelerinin tekrarlayan ölçümleri ile takip edilir. Lupus hastalığında böbrek yanıtının daha duyarlı, klinik değeri kanıtlanmış bir biyobelirteci henüz yoktur.[650] Diğer proteinürik glomerülonefritlerde olduğu gibi LN'de de proteinürinin düzeliyor olması böbrek sürvisi açısından en güçlü göstergedir.[477,651,652] Bu yüzden etkin bir tedavinin proteinüriyi zaman içinde azaltması beklenir.

Etkin tedavinin aynı zamanda yükselmiş olan sKre seviyesini de düşürmesi beklenir. Beraberinde RAS blokajı yapılan hastalarda sKre seviyesinde kabul edilebilir bir yükselme olabileceği unutulmamalıdır. LN tedavisi sırasında idrar sedimenti düzenli olarak izlenmelidir;

özellikle, sellüler silendirlerde zaman içinde düzelmeye bakılmalıdır. Bununla birlikte böbrek fonksiyonları ve proteinüride düzelme açısından başarılı olunsa bile hematüri aylarca devam edebilir. Kompleman ve dsDNA antikorları gibi lupus aktivitesi belirteçlerinin düzeylerinde tedavi ile normalleşmenin görülmesi arzu edilir. Bununla birlikte, C3-C4 ve anti-dsDNA seviyelerinin LN aktivitesi ile ilişkisi düşük duyarlılık (%49-79) ve özgüllüğe (%51-74) sahiptir.[653-659]

ARAŞTIRMA ÖNERİLERİ

- Beyaz ırk dışındaki hastalarda; başlangıç tedavisinde siklofosfamid ve MMF'in etkinliğini kıyaslayacak RKÇ'lar gereklidir.
- Kortikosteroidsiz ya da sınırlı kortikosteroid kullanılan rejimlerin değerlendirildiği RKÇ'lar gereklidir.
- Proliferatif lupus nefritinde tam remisyondan sonra idame tedavisine ne kadar süre devam edileceğini belirlemek için bir RKÇ gereklidir.
- Sadece kısmi remisyon olan hastalarda, tekrarlanan biyopsilerin tam remisyon sağlamak için yol gösterici olup olmayacağını belirleyecek çalışmalar gereklidir.
- Böbrek patalojisini ve tedaviye yanıtı yansıtacak biyobelirteçler gereklidir. Bu belirteçlerin daha sonra tedavinin kesilmesi, yeniden tedavi başlanması ve tedavinin değiştirilmesinde rehber olup olamayacaklarının test edilmesi gereklidir.

12.5: Sınıf V LN (Membranöz LN)

12.5.1: Sınıf V LN olup böbrek fonksiyonları normal, nefrotik düzeyde proteinürisi olmayan hastaların antiproteinürik ve antihipertansif ilaçlarla tedavi edilmesini, kortikosteroid ve immünsupresif ilaçların sistemik lupusun ekstrarenal bulgularının gerektirdiği durumlarda kullanımını öneriyoruz. (2D)

12.5.2: Sadece saf Sınıf V LN ve sürekli nefrotik proteinürili hastaların kortikosteroidlere ek olarak; siklofosfamid (2C) veya KNİ (2C) veya MMF (2D) veya azatiyopirin (2D) gibi immünsupresif ilaçlar verilerek tedavi edilmesini öneriyoruz.

ARKA PLAN

Sınıf V LN de, ışık mikroskopisinde tipik olarak glomerüler bazal membranlar kalınlaşmış görülür, immünfloresan ve elektron mikroskopisinde yalnız subepitelyal immün kompleksler görülür. Eğer; Sınıf V LN beraberinde endokapiller hipersellülarite ve/veya subendotelyal immün birikimler varsa, histolojik tanıya sınıf III veya IV eklenir. Sınıf V LN'de başlıca klinik bulgu proteinüridir, sıklıkla nefrotik düzeydedir; hematüri eşlik edebilir ya da etmeyebilir, böbrek fonksiyonları genellikle normaldir. Eğer sınıf III veya IV LN eşlik ediyor ise idrar sedimenti daha aktifdir ve böbrek yetmezliği daha olasıdır.

GEREKÇELER

- Pür Sınıf V LN; sınıf III ve IV ile kıyaslandığında daha gürültüsüz olsa da, özellikle ağır proteinüri varlığında KBH ve SDBY gelişimi ile ilişkilidir.
- Sınıf V LN'de nefrotik düzeydeki proteinüri genellikle kendiliğinden düzelmez
- Sınıf V LN'de kortikosteroidlerle birlikte immünsupresif kullanımını, tek başına kortikosteroid tedavisi ile kıyaslayan sadece küçük bir RKÇ vardır.
- Sınıf V LN hastalarında MMF ve azatiyopirin kullanımını araştıran birkaç küçük retrospektif çalışma vardır.
- Sınıf V LN'de tedavinin, uzun dönemde böbrek sonuçları üzerine etkilerini araştırılmış olduğu bir çalışma yoktur.
- Mikst membranöz ve proliferatif lezyonları olan hastalar (ör. sınıf V LN'e ek olarak sınıf III veya IV), pür sınıf V LN olanlara göre prognoz açısından daha kötüdür. Aynı durum sınıf III veya sınıf IV için de geçerlidir. Mikst membranöz ve proliferatif lezyonları olan hastalar sınıf III veya IV gibi tedavi edilmelidirler.

Sınıf V LN ve subnefrotik proteinüriyi immünsupresif ile tedavi etmek için elimizde yeterince ikna edici bilgi yoktur. Bununla birlikte, proteinürinin böbrek üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle bu hastaları antiproteinürik ve antihipertansif ilaçlarla tedavi etmek mantıklıdır. (bkz. Bölüm 2) Bu tedaviler, sınıf V LN'de proteinüriyi %30-50 kadar azaltabilirler.[486,652,660] Bu tedaviler, aynı zamanda nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalara, immünsupresyona ilave olarak da verilmelidir.

Sınıf V LN ve nefrotik protenüride immünsupresif tedavi verilmesini haklı çıkaracak gerekçeler aşağıda verilmiştir. Sınıf V LN olgularının %20'sinde GFH azalmıştır ve 7-12 yıldan

sonra SDBY gelişme oranı %8-12'dir.[661-664] Bir çalışmada on yıl içinde ölüm ya da SDBY gelişme oranı %28 olarak bildirilmiştir.[665] Ağır proteinürisi olan sınıf V LN'li hastaların sadece az bir kısmında spontan remisyon olur.[666,667] Sürekli ağır proteinürinin yol açtığı hiperlipidemi ve aterosklerozis, kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi,[652,668] hiperkoagulabilite ile arteryel ve venöz trombozları artırır.[588,652] Sınıf V LN'nin %13-23'ünde trombotik olaylar olup; antifosfolipid antikorlar ve/veya nefrotik sendromla ilişkilidir.[661,664,669]

Sınıf V LN tedavisini inceleyen sadece küçük bir RKÇ vardır.[670] (her tedavi grubu için 15 hasta) Bu çalışmada ABD'de, prednizon tedavisine siklofosfamid ya da siklosporin eklenmesinin kıyaslandığı siyah, beyaz ve hispanikler alınmıştır. Hem siklofosfamid hem de siklosporin yanıtı belirgin olarak artırmıştır (tam remisyon 12 ay içinde sırasıyla %40-50'ye karşılık %14). Bununla birlikte, siklosporin alanlarda tedavi kesildikten sonra nüks (bir yıl içinde %40), siklofosfamid ile kıyaslandığında çok daha fazladır (48 ayda hiç nüks yok). Aynı çalışmada, çok değişkenli analizde, tedavinin başarıya ulaşamayacağının tek bağımsız belirteci, başlangıçta proteinürinin 5 g/gün'den fazla olması idi. Kalıcı remisyona ulaşılamaması, böbrek fonksiyonlarında azalma için bir risk faktörü idi. (Online Suppl Tablolar 82-84) Sınıf V LN'de MMF ile azatiyopirinin kortikosteroidler ile birlikte veya kortikosteroidsiz olarak verildiği, küçük, kontrolsüz retrospektif ya da açık etiketli çalışmalar vardır.[663,669,671,672] Genel olarak bu çalışmalarda, 6-12 ayda tam remisyon %40-60 oranında gösterilmiştir. Sınıf V LN'de takrolimus ile yapılan küçük, açık etiketli çalışmada tam remisyon oranı 6 ayda %39 dur. [673] Bu rejimler tavsiye edilmeden önce RKÇ'lar ile test edilmelidir.

Mikst sınıf V ve sınıf III veya sınıf IV LN olan hastalarda prognoz daha kötü olabilir ve proliferatif komponent gibi tedavi edilmelidir.[664]

ARAŞTIRMA ÖNERİSİ

Pür sınıf V LN'de remisyon indüksiyonunda MMF'i siklofosfamid ya da KNİ ile karşılaştıracak bir RÇT gereklidir.

12.6: LN'de genel tedavi önerileri

12.6.1: Hidroksiklorokin ile ilgili bir kontrendikasyon olmadığı sürece LN'nin tüm sınıflarındaki bütün hastalara hidroksiklorokin (ideal vücut ağırlığına göre maksimum 6-6,5 mg/kg/gün dozunda) verilmesini öneriyoruz. (2C)

GEREKÇE

Hidroksiklorokinin LN'in başlamasına, nüks, vasküler tromboz ve SDBY gelişmesine karşı koruyucu olduğuna ve lipid profili üzerine belirgin etkileri olduğuna dair düşük kalitede deliller vardır.[674]

Bir prospektif çalışmada, LN tanısından önce hidroksiklorokin kullanan hasta kohortunda tedavinin devamı ile kesilmesi kararı karşılılaştırılmıştır.[675] Hidroksiklorokin devam edilen hastalarda, ilaç bırakılanlara göre SDBY, trombotik ve kardiyovasküler olay sıklığı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.[676] (HR 0.29 %95 CI 0.026-1.009) Büyük bir (n=1930) retrospektif çalışmada hidroksiklorokin tedavisinin vasküler tromboza karşı koruyucu olduğu gösterildi.[677] (OR O.62; p<0.0005) Son olarak bir prospektif gözlemsel kohort çalışmasında hidroksiklorokin kullanımının LN'de böbrek hasarını geciktirdiği gösterildi; hidroksiklorokin kullananlarda 10 yılın sonundaki kreatinin klirensinde %50 azalma veya SDBY için kümülatif ihtimal %38 iken bu ihtimal kullanmayanlarda %70 bulunmuştur.[678] (p<0.0001) Hidroksiklorokin kullanan hastalar özellikle de 5 yıldan daha uzun süre ilacı kesmeden kullandılarsa yıllık göz muayenesi olmalıdırlar.

12.7: Sınıf VI LN (ilerlemiş sklerotik LN)

12.7.1: Sınıf VI LN olan hastalarda kortikosteroid ve immünsupresif tedavinin yalnızca sistemik lupusun ekstrarenal bulgularına yönelik yapılmasını öneriyoruz. (2D)

ARKA PLAN

Sınıf VI LN'de glomerüllerin en azından %90'ı genellikle global olmak üzere sklerotiktir, beraberinde interstisyel fibrozis ve tubuler atrofi vardır, immünlojik aktivite bulguları yoktur. Bu durumda biyopsi materyali tüm böbreği yansıtacak kadar yeterli olmalıdır. Sınıf VI LN'de en belirgin klinik tablo ciddi böbrek yetmezliğidir, genellikle proteinüri bazen de hematüri eşlik eder.

GEREKÇE

- Sınıf VI LN, fonksiyonel böbrek dokusunun kaybı sonucu, aktif immün aracılı böbrek hasarının olmadığı kronik böbrek hasarını yansıtır. Bu yüzden immünsupresyon endike değildir.
- Aktif LN olmamasına rağmen hastalar, sistemik lupusun ekstrarenal bulguları gereği yine de immünsupresyon ihtiyacı gösterebilir.
- Diğer bütün etyolojilere bağlı KBH hastalarında olduğu gibi rezidüel renal fonksiyonları korumak ve SDBY gelişimini mümkün olduğunca uzatabilmek için antiproteinürik ve antihipertansif tedaviler endikedir.

12.8: LN nüksü

12.8.1: Tam ya da kısmi remisyondan sonra ortaya çıkan LN nüksünde; ilk remisyonu sağlayan orjinal başlangıç ve idame tedavisinin verilmesini öneriyoruz. (2B)

12.8.1.1: Eğer orijinal tedaviye devam etmek hastayı, siklofosfamidin çok uzun süre kullanılmış olması nedeniyle riske atacaksa siklofosfamid içermeyen bir başlangıç tedavi rejimi kullanılmasını öneriyoruz (Rejim D, Tablo 28). (2B)

12.8.2: Nüks olduğunda, LN histolojik sınıfında değişiklik olduğu şüphesi varsa veya serum kreatinin seviyesi artışı ve/veya proteinüride kötüleşmenin hastalık aktivitesinden mi, kronikleşme yüzünden mi olduğu konusunda kararsız kalınıyorsa böbrek biyopsisinin tekrar edilebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. (derecelendirilmemiş)

GEREKÇE

- LN nükseden bir klinik durumdur.
- Nüksler, kronik böbrek yetmezliği gelişimi ile ilişkilidir
- LN'nin patalojik bulguları nüks ile değişebilir, bu değişiklikler kesin bir şekilde, klinik olarak öngörülemez.

LN olan ve RKÇ çalışmalara dahil edilmiş olgularda, tam yanıt verenlerin %40'ında remisyondan sonra ortalama 41 ay içinde böbrek nüksü ve kısmi yanıt verenlerin %63'ünde yanıttan sonraki ortalama 11.5 ay içinde böbrek alevlenmesi yaşanmıştır. [679] Nüks açısından en kuvvetli risk faktörü tam remisyon sağlanamamış olmasıdır.[607] (HR 6.2)

Nükslerin tanı ve tedavisi önemlidir çünkü her nüks böbrekte kronik hasar bırakır ve nihayetinde KBH ve hatta SDBY ile sonuçlanabilir. Bu durum tekrarlanan biyopsi çalışmalarında, ikinci biyopside kroniklik indeksinin, başarılı bir tedavi yapılmış olsa bile, artmış olduğunun gösterilmesi ile desteklenmiştir.[614,616,618,625,641,644,680]

LN bir sınıftan diğerine spontan olarak dönüşebilir. En yaygın dönüşüm sınıf III'ten sınıf IV'e olur.[644] Ayrıca, yakında yapılan bir retrospektif çalışmada klinik olarak belirgin olan nonproliferatif formdan proliferatif forma dönüşümün, proliferatiften nonproliferatife dönüşüme göre çok daha sık olduğunu göstermiştir.[681] LN'de sınıfın değiştiğine dair ipuçları, nefrotik düzeyde proteinüri gelişmesi ve idrar sedimentinin aktifleşmesidir; ancak kesin tanı için böbrek biyopsisi gereklidir.

İdrar sedimenti değişikliği, proteinürinin artması, serum kreatinin düzeyinin bazal değerlere göre yükselmesi gibi klinik kriterlerle hastada böbrek nüksü tanısı konulur. Böbrek nüksünün tanımında fikir birliği yoktur; yayınlanmış birkaç çalışmadan alınan kriterler Tablo 29'da gösterilmiştir.[682-686]

Serum kompleman komponentlerinin düzeylerinde düşüş ve anti-dsDNA titrelerinde artış da nüks tanısını destekler fakat nüks için varlıkları zorunlu değildir.

ARAŞTIRMA ÖNERİLERİ

- Biyopsi bulgularına dayanılarak düzenlenecek tedavinin faydalı olup olmadığını belirlemek için böbrek nüksü sırasında tekrarlanan böbrek biyopsi çalışmasına ihtiyaç vardır.

Tablo 29: LN nükslerinde tanı ve sınıflandırma kriterleri

Hafif böbrek nüksü	Orta böbrek nüksü	Şiddetli böbrek nüksü

Glomerüler hematüri artışı (her BBA'da <5 eritrositten >15 eritrosite artışa her BBA'da ≥2 akantosit eşlik etmesi) VE/VEYA ≥1 eritrosit silendiri, enfeksiyon yokluğunda ≥ 1 lökosit silendiri veya ikisi birlikte	Eğer bazal kreatinin: • <2.0 mg/dl ise 0.2-1 mg/dl'lik artış • ≥2.0 mg/dl ise 0.4-1.5 mg/dl'lik artış VE/VEYA Eğer bazal iPKO: • <500 mg/g ise 1000 mg/g üzerine çıkan artış • 500-1000 mg/g ise 2000 mg/g üzerine çıkan artış (fakat mutlak artış <5000 mg/g) • >1000 mg/g ise ≥ 2 kat artış (fakat mutlak artış <5000 mg/g)	Eğer bazal kreatinin: • <2 mg/dl ise >1.0 mg/dl'lik bir artış • ≥2 mg/dl ise >1.5 mg/dl'lik bir artış VE/VEYA iPKO'da >5000 mg/g mutlak bir artış

BBA: Büyük büyütme alanı; iPKO: idrar protein kreatinin oranı; LN: lupus nefriti

Lahita RG, Tsokos GT, Buyon JP, Koike T(eds) den alınmıştır. Systemic Lupus Erytamatosus, 5th edn.Rovin BH, Stillman IE. Chapter 42:Kidney. Elsevier: Waltham, MA, 2011, pp769-814, Elsevier'in izni ile. [687]

12.9: Dirençli hastalık tedavisi

12.9.1: Başlangıç tedavi rejimlerinden birini tamamladıktan sonra serum kreatinin değerinde ve/veya proteinüride kötüleşme olması halinde aktif LN'ni, skarlaşmadan ayırdetmek açısından böbrek biyopsisinin tekrarını düşününüz (derecelendirilmemiş)

12.9.2: Serum kreatinin ve/veya proteinüride kötüleşme olan, böbrek biyopsisinde aktif LN'nin devam ettiği görülen hastalarda alternatif bir başlangıç tedavisine geçiniz. (bkz. Bölüm 12.3) (derecelendirilmemiş)

12.9.3: Tavsiye edilmiş birden fazla başlangıç tedavi rejimi denenip yanıt alınamamış hastalarda (bkz. Bölüm 12.3); rituximab, İVİG veya KNİ düşünülebilir. (2D)

GEREKÇE

- Birçok hastada bir yıllık tedaviden sonra iyileşmeye dair birtakım bulgular beklenir ancak tam remisyon bir yıl sonrasında da görülebilir.
- En azından kısmi yanıt bile alınamamış hastalar hakkında prospektif veri yoktur; bununla birlikte biyopsi tekrarı ve tedavinin başarısızlığına dair böbrek patolojisinde bir değişiklik olup olmadığını belirlemek mantıklıdır.

- Başlangıç tedavisinde başarısız olunan hastalara dair hiçbir prospektif veri yoktur; bununla birlikte biyopsi sonucunun gerektirdiği alternatif rejim ile ikinci bir başlangıç tedavisi denemek makuldür.
- Birkaç tedavi denenmesine rağmen refrakter olan hastalarda 'kurtarma' tedavileri ile ilgili küçük çalışmalar vardır.

LN ile ilgili hem prospektif hem de retrospektif kohortlarda farklı tedavi protokolleri ve değişik remisyon kriterlerine rağmen; remisyona giren hastaların büyük çoğunluğu bir yıllık tedavi sonrasında remisyon girenlerdir.[604,605,615,618,645] Çalışmaların çoğunda 12 ay içinde hastalardan %50'sinde remisyon sağlanır (tam ya da kısmi), diğer %5-25'inde 24 aya kadar remisyon sağlanır. Tam remisyonların yarısı 12 aya kadar sağlanır, diğer yarısı da 20-24 ayı bulur.

Refrakter LN'nin tanımında görüş birliği yoktur. Konvansiyonel siklofosfamid rejimleri başarısız olup siklofosfamidsiz rejimler de etkisiz olduğunda hasta refrakter olarak değerlendirilebilir. Tekrarlanan böbrek biyopsisinde, devam eden klinik anormaliklerin nedeninin aktif LN olduğu doğrulanırsa, bu durumda tedaviye rehberlik edecek kesin bilgi yoktur. Bu durumda yapılan 'kurtarma' tedavileri, yalnızca birkaç küçük gözlemsel çalışmada değerlendirilmiştir. Refrakter LN'nin rituximab ile tedavi edilebileceğine dair kanıt sadece küçük, açık etiketli bir çalışmadan kaynaklanmaktadır.[623,688] Bu hastaların birçoğunda önceden tanımlanmış konvansiyonel tedavilerin defalarca denenmesine rağmen yanıt alınamamıştır. Rituximab, bilinen tedavi seçenekleri tükendiğinde 'kurtarma tedavisi' olarak değerlendirilebilir. Rituximabın bu kullanımı, proliferatif LN de standart başlangıç rejim (Rejim D) tedavisinde ek ilaç olmaması özelliğine zıtlık oluşturur. [642]

Refrakter olgularda İVİG kullanılmasının kanıtları çok düşük kalitededir. Sadece az sayıda proliferatif LN hastada kullanılmış ve bazıları siklofosfamid ile kıyaslanabilir etkinlikte bulunmuştur. (Rauova ve ark. [689]) İVİG'in bazı formlarının (sükroz içeren) nefrotoksisitesi gösterilmiştir ve bu durumda en iyisi önceden böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımından kaçınmaktır.

Refrakter LN de düşük doz (2.5 mg/kg/gün) siklosporin kulanımı ile ilgili yalnızca küçük, prospektif, açık etiketli çalışmalardan kanıt vardır.[690,691] Her ne kadar böbrek fonksiyonları düzelmese de, birçok hastada proteinüri azalır, hematüri düzelir, daha düşük dozda kortikosteroid ihtiyacı olur. Benzer şekilde prospektif bir çalışmada kortikosteroid dozu azaltılamayan LN'li

hastalarda takrolimus (3 mg/gün) kullanılmış ve proteinüri ile C3 seviyelerinde düzelme gösterilmiştir.[692]

ARAŞTIRMA ÖNERİLERİ

- Global olarak kabul gören 'tedaviye yanıtsızlık' tanımının, geliştirilmeye ihtiyacı vardır.
- Yazıda tartışılan kurtarma tedavilerinin, remisyon ve böbrek fonksiyonları üzerine etkilerinin belirlenmesi için RKÇ'lar yapılmalıdır.

12.10: Sistemik Lupus ve trombotik mikroanjiyopati

12.10.1: Sistemik lupus hastalarında, 'LN ile birlikte olsun olmasın', böbrekleri de tutan antifosfolipid antikor sendromu (AFS) varlığında antikoagülan tedavi uygulanmasını öneriyoruz. (hedef INR: 2-3) (2D)

12.10.2: Sistemik lupus ve trombotik trombositopenik purpura (TTP) olan hastalara sadece TTP olanlardaki gibi plazma değişimi yapılmasını öneriyoruz. (2D)

ARKA PLAN

Lupus ilişkili trombotik mikroanjiyopatiler (TMA) yalnız başına veya immün kompleks LN ile birlikte olabilir. Sistemik lupusta TMA, akselere hipertansiyon, sistemik sklerozis, TTP veya lupus antikoagülan/AFS ile ilişkili olarak gelişebilir.

AFS, TTP ve akselere hipertansiyon ile ilişkili TMA sıklıkla akut böbrek hasarı ile karakterize iken; AFS aynı zamanda birkaç spesifik bulgu ile birlikte yavaş progresif böbrek yetmezliğine yol açabilir. Retrospektif çalışmalarda, sistemik lupus hastalarının %30'unda renal AFS bildirilmiştir.[693,694] Bu çalışöalarda renal AFS olanların %30-52'sinde lupus antikoagülanı, %72-95 hastada antikardiyolipin antikoru mevcutken, %15 hastada bu serolojik markerların hiçbirisi yoktu.[693-695] Rutin testler ile bütün antifosfolipid antikorları tanınamaz, bu yüzden antifosfolipid antikoru negatif olup TMA olan hastalar da antikor pozitif olan hastalar gibi tedavi edilmelidir. Klinik şüphe indeksi yüksek olduğunda böbrek biyopsisi ile tanıyı doğrulamak gerekir.

GEREKÇE

- Sistemik lupusta AFS sıklıkla görülür. LN ve diğer bulgularının immünsupresyon ile yeterli kontrolüne rağmen, AFS tedavisindeki başarısızlığın KBH veya SDBY'ne yol açabileceğine dair orta kalitede kanıt vardır.
- Sistemik lupus ile AFS için antikoagülasyon ile ilgili spesifik çalışmalar yoktur ancak AFS'da warfarin tedavisinin yoğunluğu ile ilgili iki RKÇ vardır.[696,697] Bu çalışmalarda INR 2-3 olması ile 3-4 olması arasında trombotik olaylar açısından fark olmadığı ancak INR 3'ten büyük olduğunda kanama komplikasyonlarının arttığı ile ilgili orta kalitede kanıtlar vardır
- Lupusta TTP yüksek mortalite ile ilişkilidir.[698] Sistemik lupus zemininde TTP tedavi rehberi olacak herhangi bir RKÇ yoktur ancak diğer lupussuz TTP lerde faydalı rejimlerin kullanılması uygun gibi görünmektedir

ARAŞTIRMA ÖNERİLERİ

- AFS'nun etkin tedavisinin uzun dönemde böbrek fonksiyonlarına etkisini belirleyecek klinik çalışma gereklidir.
- Sistemik lupus zeminindeki TTP'de plazma değişiminin etkinliğini belirleyecek klinik çalışma gereklidir.

12.11: Sistemik lupus ve gebelik

12.11.1: LN olan kadında tam remisyon sağlanana kadar gebeliğin ertelenmesinin tavsiye edilmesini öneriyoruz (2D)

12.11.2: Gebelik sırasında siklofosfamid, MMF, ACE-İ ve ARB'lerin kullanılmamasını tavsiye ediyoruz. (1A)

12.11.3: Gebelik sırasında hidroksiklorokinin devam edilmesini öneriyoruz. (2B)

12.11.4: MMF ile tedavi edildiği sırada hamile kalan LN'li kadında azatiyopirine geçilmesini tavsiye ediyoruz. (1B) ,

12.11.5: LN'li hastada gebelik sırasında nüks olursa kortikosteroid ve nüksün şiddetine göre azatiyopirin ile tedavi edilmesini tavsiye ediyoruz. (1B)

12.11.6: Gebe kadın kortikosteroid veya azatiyopirin kullanıyorsa bu ilaçlarda gebelik sırasında ve doğumdan en az 3 ay sonrasına kadar doz azaltımı yapılmamasını öneriyoruz. (2D)

12.11.7: Gebelik sırasında fetal kayıp riskini azaltmak için düşük doz aspirin kullanımını öneriyoruz. (2C)

GEREKÇE

- Veriler, aktif LN veya kısmi remisyondaki LN'nin fetal kayıp ve gebelikte böbrek nüksünün artışı ile ilişkili olduğunu öne sürmektedir.
- Siklofosfamid, MMF, ACE-İ ve ARB'leri teratojeniktir.
- Hidroksiklorokin, azatiyopirin ve kortikosteroidler sistemik lupuslu hastalarda gebelik sürecinde güvenle kullanılabilir; düşük doz aspirin sistemik lupusda fetal kayıpları azaltabilir.

LN'li hastada fetal kayıp riski birkaç retrospektif seride araştırılmıştır. 78 gebenin katıldığı vaka-kontrol çalışmasında, LN olan hastalar ile LN hikayesi olmayan lupuslu vakalar kıyaslandığında fetal kayıp açısından fark görülmemiştir.[699] Remisyondaki LN hastalarında fetal kayıp %8-13 olarak bildirilmiştir.[700-702] Bununla birlikte, aktif LN hastalarında fetal kayıp %35 olup çok daha yüksektir.[702] LN'nin klinik aktivitesine ek olarak hipokomplementemi de fetal kayıp için risk faktörü olarak görünmektedir ki bu risk düşük doz aspirin kullanımı ile önlenebilir. Sistemik lupus ve LN olan 113 gebenin alındığı retrospektif bir çalışmada, hipokomplementemide fetal kayıp riski olarak RR: 19, aspirin kullanımında RR: 0.11 bulunmuştur.[701] Bu çalışmadaki bütün hastalar beyaz ırk olduğundan sonuçlar diğer ırklar için geçerli olmayabilir.

Hidroksiklorokine gebelikte devam edilmelidir çünkü kesilmesi durumunda, lupus ve LN de dahil olmak üzere alevlenmeye neden olabilir.[703]

Gebe kalınması LN olan hastalarda böbrekler açısından ek risk getirebilir. Bir çalışmada gebe ve gebe olmayan LN'li hastalar arasında böbrek nüksleri ve progresif böbrek bozukluğu açısından fark olmadığı not edilmiştir.[699] Diğer çalışmalarda, eğer LN'de sadece kısmi remisyon olmuşsa, veya 1 g/günden fazla proteinüri varsa veya böbrek yetmezliği varsa gebelikte böbrek nüksleri daha yaygın bulunmuştur.[700-702] Gebelik sırasında veya sonrasında böbrek nüks oranı %10-69 olarak rapor edilmiştir. [699-702]

12.12: Çocuklarda Lupus Nefriti

12.12.1: LN'li çocukların da aynı erişkin LN gibi tedavi edilmesini, dozların hastanın vücut boyutu ve GFH'na göre ayarlanmasını öneriyoruz. (2D)

GEREKÇELER

- LN'li çocuklar erişkinlerle aynı klinik ve patolojik fenotip çeşitliliği gösterir
- Çocuklarda LN tedavisi ile ilgili hiçbir RKÇ yoktur.

Bu yüzden çocuk LN'lilerin bu bölümün başında tavsiye edildiği şekilde tedavi edilmesini öneriyoruz. 12.1-12.10 önerileri çocuklara da uygulanabilir.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary Table 71: Evidence profile of RCTs of MMF vs. Cyc for induction therapy in lupus nephritis.

Supplementary Table 72: Summary table of RCTs examining MMF vs. IV Cyc for induction therapy in patients with lupus nephritis (categorical outcomes).

Supplementary Table 73: Summary table of RCTs examining MMF vs. IV Cyc for induction therapy in patients with lupus nephritis (continuous outcomes).

Supplementary Table 74: Existing systematic review on Cyc vs. AZA for induction treatment in patients with lupus nephritis.

Supplementary Table 75: Summary table of RCT examining Cyc vs. AZA for induction treatment in patients with lupus nephritis (categorical outcomes).

Supplementary Table 76: Summary table of RCT examining Cyc vs.AZA for induction treatment in patients with lupus nephritis (continuous outcomes).

Supplementary Table 77: Summary table of RCT examining low vs. high dose IV Cyc in patients with lupus nephritis (categorical outcomes).

Supplementary Table 78: Existing systematic review on IV vs. p.o. Cyc treatment in patients with lupus nephritis.

Supplementary Table 79: Summary table of RCT examining IV Cyc vs. p.o. Cyc in patients with lupus nephritis (categorical outcomes).

Supplementary Table 80: Summary table of RCT examining Cyc vs. AZA for maintenance therapy in patients with lupus nephritis (categorical outcomes).

Supplementary Table 81: Summary table of RCT examining Cyc vs. AZA for maintenance therapy in patients with lupus nephritis (continuous outcomes).

Supplementary Table 82: Summary table of RCT examining IV Cyc vs. prednisone in patients with membranous lupus nephritis (categorical outcomes).

Supplementary Table 83: Summary table of RCT examining IV CsA vs. prednisone in patients with membranous lupus nephritis (categorical outcomes).

Supplementary Table 84: Summary table of RCT CsA vs. IV Cyc in patients with membranous lupus nephritis (categorical outcomes).

Supplementary Table 85: Summary table of RCT examining rituximab + Cyc vs. rituximab in patients with proliferative lupus nephritis (categorical outcomes).

Supplementary Table 86: Summary table of RCT examining rituximab + Cyc vs. rituximab in patients with proliferative lupus nephritis (continuous outcomes).

Supplementary Table 87: Summary table of RCT examining TAC vs. placebo in patients with lupus nephritis (categorical outcomes).

Supplementary Table 88: Summary table of RCT examining TAC vs. placebo in patients with lupus nephritis (continuous outcomes).

Supplementary Table 89: Summary table of a study examining TAC vs. standard protocols of steroid + p.o. Cyc or AZA in patients with class V lupus (categorical outcomes).

Supplementary Table 90: Summary table of a study examining TAC vs. standard protocols of steroid + p.o. Cyc or AZA in patients with class V lupus (continuous outcomes).

Supplementary Table 91: Summary table of a study examining AZA vs. IV Cyc maintenance therapy in patients with lupus nephritis (categorical outcomes).

Supplementary Table 92: Summary table of a study examining MMF vs. IV Cyc maintenance therapy in patients with lupus nephritis (categorical outcomes).

Supplementary Table 93: Evidence profile of studies examining MMF vs. AZA maintenance therapy in patients with lupus nephritis.

Supplementary Table 94: Summary table of studies examining MMF vs. AZA maintenance therapy in patients with lupus nephritis (categorical outcomes).

Supplementary Table 95: Summary table of studies examining MMF vs. AZA maintenance therapy in patients with lupus nephritis (continuous outcomes).

Not: Ek materyal htpp://www.kdigo.org/clinical_practice_guidlines/GN.php adresinde makalenin online versiyonuna eklenmiş bulunmaktadır.

BÖLUM 13: PAUCİ-İMMÜN FOKAL VE SEGMENTAL NEKROTİZAN GLOMERÜLONEFRİT

Kidney International Supplements (2012) 2, 233–239; doi:10.1038/kisup.2012.26

GİRİŞ

Bu bölüm, sistemik tutulumu ve ANCA (anti-nötrofilik sitoplazmik antikor) pozitifliği olsun ya da olmasın erişkindeki pauci-immün fokal ve segmental nekrotizan GN'ler için tedavi önerilerini yapar. Bu rehberin küresel uygulamada maliyet etkileri Bölüm 2'de tartışılmıştır.

13.1: Pauci-immün fokal ve segmental nekrotizan glomerülonefritin başlangıç tedavisi

13.1.1: Başlangıç tedavisi olarak siklofosfamid ve kortikosteroidler kullanılmasını tavsiye ediyoruz. (1A)

13.1.2: Siklofosfamidin kontrendike olduğu veya ağır hastalığı bulunmayan hastalarda alternatif bir tedavi olarak ritixumab ve kortikosteroidlerin kullanılmasını tavsiye ediyoruz. (1B)

13.2: Özel hasta grupları

13.2.1: Diyaliz tedavisi gerektiren veya hızlı sKre artışı olan hastalarda plazmaferezin başlangıç tedavisine eklenmesini tavsiye ediyoruz. (1C)

13.2.2: Yaygın pulmoner hemorajisi olan hastalara ek olarak plazmaferez tedavisini öneriyoruz. (2C)

13.2.3: Anti-GBM GN'i ve ANCA vasküliti birlikte saptanan hastalarda, anti-GBM GN'i için önerilen kriterler ve tedavi rejimine göre plazmaferez eklenmesini öneriyoruz (bkz. bölüm 14). (2D)

13.2.4: Diyalize bağımlılığı 3 aydır devam eden ve böbrek dışı sistemik bulguları olmayan hastalarda siklofosfamid tedavisinin kesilmesini öneriyoruz. (2C)

ARKA PLAN

Küçük damar vaskülitleri arterioller, kapillerler ve venüller gibi küçük çaplı damarların nekrotizan inflamasyonu ile karakterize olan bir grup hastalığı kapsar. Bu hastalıklar damar duvarında immün kompleks birikiminin olmaması ya da çok az bulunması ile karakterizedir

(pauci-immün). Bazen orta veya büyük çaplı damarlar tutulabilir. Pauci-immün küçük damar vaskülitleri granülomlu polianjit (Wegener granülomatozisi), mikroskopik polianjit ve Churg-Strauss sendromunu içerir. Bu durumlarda karakteristik böbrek lezyonu pauci-immün fokal ve segmental nekrotizan kresentik GN'tir (kısaca nekrotizan kresentik glomerülonefrit: NKGN). Aktif pauci-immün küçük damar vasküliti dolaşımda bulunan ANCA (ANCA vasküliti) ile birliktedir. NKGN böbrek dışı tutulum olmadan da gelişebilir.

NKGN'in klinik belirtileri dismorfik eritrositlerin bulunduğu mikroskopik hematüri ve eritrosit silendirleri ile genellikle ılımlı miktarda proteinüridir (1-3 g/gün). Pauci-immün NKGN'ler sıklıkla günler ve haftalar içinde gelişen hızlı GFH azalmasıyla birliktedir. Hastaların az bir kısmında asemptomatik mikroskopik hematüri ve minimal proteinüri ile daha sinsi bir seyir görülebilir ve progresyon ayları bulabilir.

Sistemik vaskülitli hastalar böbrek tutulumu olsun veya olmasın, böbrek dışı bir veya birkaç organın etkilenmesiyle gelişen çeşitli klinik belirtilerle başvurabilirler. Sıklıkla tutulan sistemler üst ve alt solunum yolları, cilt, gözler ve sinir sistemidir. Ciddi pulmoner hemoraji ANCA GN'li hastaların %10'unu etkiler ve artmış ölüm riskiyle birliktedir.[704] Böbrek dışı tutulumla giden vaskülitin tedavi gereksinimi renal vaskülitin tedavi seçimini etkileyebilir.

Küçük damar vasküliti veya pauci-immün NKGN'i olan hastaların yaklaşık % 90'ında nötrofil granül proteinleri olan myeloperoksidaz (MPO) ya da proteinaz 3 (PR3)'e karşı gelişmiş ANCA vardır.

Bu kılavuzdaki tedavi önerileri ANCA vasküliti ve/veya GN'i olan hastalarla yapılan çalışmaları kaynak almaktadır. Mikroskopik polianjit, granülomlu polianjit (Wegener) ya da pauci-immün NKGN'in semptom ve bulgularıyla ortaya çıkan hastaların yaklaşık %10'u sürekli olarak ANCA negatiftirler. Bu hastalar, spesifik olarak ANCA negatif hastalar üzerine odaklanmış çalışma olmamasına rağmen, ANCA pozitif hastalara benzer şekilde tedavi edilirler.

GEREKÇE

- Tedavisiz bırakılan ANCA vasküliti (GN ile) çok kötü sonuçlarla birliktedir.
- Sistemik hastalığın eşlik ettiği ANCA vaskülitinde, kortikosteroid ve siklofosfamid tedavisiyle kısa ve uzun dönem sonuçların dramatik olarak iyileştiğine dair güçlü kanıtlar vardır.

- İmmunsupresif tedavi ciddi NKGN'i olan ve diyaliz tedavisi gereksinimi devam eden hastalarda uygun olmayabilir.
- Böbrek dışı belirtilerin olduğu hastalıkta tüm hastalar böbrek disfonksiyonu derecesinden bağımsız olarak immünsupresif tedavi almalıdırlar.
- Ciddi NKGN'de plazmaferezin ek yararlar sağladığına dair güçlü kanıtlar vardır.
- Yaygın pulmoner hemorajide plazmaferezin ek yararlar sağladığına dair zayıf kanıtlar vardır.
- İndüksiyon tedavisinde rituximabın en az siklofosfamid kadar etkili olduğuna dair kanıtlar vardır.

Önerilen tedavi rejimleri Tablo 30'da gösterilmiştir.

Tedavisiz bırakılan ANCA vasküliti (GN ile) çok kötü sonuçlarla birliktedir. Sistemik hastalığın eşlik ettiği ANCA vaskülitinde kortikosteroid ve siklofosfamid tedavisinin kısa ve uzun dönem sonuçları belirgin iyileştirdiğine dair güçlü kanıtlar vardır. Bu nedenle ANCA vasküliti ve GN'i olan tüm vakalarda immünsupresif tedavi düşünülmelidir. Bu durumun nadir olası istisnası küçük damar vaskülitinin böbrek dışı bulgularının olmadığı, ağır seyreden böbreğe sınırlı hastalığı bulunan hastalardır. Diyaliz gerektiren ciddi pauci-immün NKGN'li hastalarda tedavinin getirdiği risklerin böbreğin iyileşme olasılığından daha fazla olup olmadığı veya hangi noktanın ötesinde immünsupresif tedavinin gereksiz olduğu soru işaretleri olarak ortaya çıkmaktadır.

Kohort çalışmalar başvuruda GFH 10 ml/dk veya daha düşük olan hastaların %57'sinde remisyon geliştiğinden, hangi böbrek fonksiyon değerinin altında tedavinin boşuna verilmiş olabileceğini saptamamıştır.[706] Başlangıçta diyaliz bağımlı olan 69 hastanın değerlendirildiği 'Metylprednisolon or Plasma Exchange' (MEPEX) çalışmasında[707] hastaların %44'ü 12. ayda diyalizden bağımsız idi. Plazmaferez tedavisinden ölme ihtimalinin iyileşme ihtimalinin önüne geçtiği hastalar sadece ciddi tübüler atrofisi olan ve neredeyse bütün glomerüllerde hasarı olan hastalardı.[708] Bu çalışma böbrek dışı tutulumu olmayan hastalarda tedavinin, ağır glomerüler kayıp ve ciddi tubulointerstisyel hasarı olanlar dışında tüm hastalara verilmesi gerektiği izlenimini uyandırmaktadır. Böbrek dışı organ tutulumu belirtilerin olduğu tüm hastalar böbrek yetmezliği derecesinden bağımsız olarak immünsupresif tedavi almalıdırlar.

Tablo 30: GN ile birlikte olan ANCA vaskülitinde önerilen tedavi rejimleri

İlaç	veriliş yolu	Başlangıç dozu
Siklofosfamid[a]	i.v.	0.75 g/m^2 3-4 haftada bir <60 yaş veya GFH< 20 ml/dk/1.73 m^2 ise başlangıç dozu 0.5 g/m^2 olarak azalt. Bir sonraki dozu, 2. haftadaki en düşük lökosit sayısı >3000/mm^3 olacak şekilde ayarla.
Siklofosfamid[b]	oral	1.5-2 mg/kg/gün, <60 yaş veya GFH< 20 ml/dk/1.73 m^2 ise dozu azalt. Günlük dozu lökosit sayısı >3000/mm^3 olacak şekilde ayarla.
Kortikosteroidler	i.v.	Pulse metilprednizolon: 500 mg/gün x 3 gün
Kortikosteroidler	oral	4 hafta prednisolon 1mg/kg/gün, günlük 60 mg'ı geçmeyecek. 3-4 ay içerisinde kademeli olarak dozu azalt.
Rituximab[c]	i.v.	375 mg/m^2 haftalık x 4
Plazmaferez[d]		60 ml/kg volüm replasmanı Vaskülit: 14 gün boyunca yedi seans. Eğer pulmoner hemoraji varsa kanama durana kadar günlük, sonrasında gün aşırı, toplam 7-10 seans Anti-GBM vasküliti: 14 gün boyunca günlük veya anti-GBM antikorları negatifleşinceye kadar.

ANCA: antinötrofilik sitoplazmik antikor; GBM: glomerüler bazal membran; GFH: glomerüler filtrasyon hızı; GN: glomerülonefrit; i.v.: intravenöz.

[a]pulse ve oral kortikosteroid ile birlikte verilir. Alternatif bir siklofosfamid tedavi şeması, yaş ve tahmini GFH'na göre dozu ayarlanmış 15 gün aralarla 3 doz 15 mg/kg/gün dozunda, remisyon elde edildikten sonra 3 hafta aralarla toplam 3 ay 15 mg/kg/gün dozunda verilerek yapılan tedavidir.[705]

[b]pulse ve oral kortikosteroid ile birlikte verilir.

[c]pulse ve oral kortikosteroid ile birlikte verilir.

[d]pulse kortikosteroid ile birlikte verilmez. Replasman sıvısı %5 albumindir. Eğer pulmoner hemoraji veya böbrek biyopsisi gibi henüz geçirilmiş cerrahi varlığında her plazmaferez seansı sonrası 150-300 ml taze donmuş plazma ver.

Hastalık aktivitesi

Aktif GN'in böbrek belirtileri, böbrek fonksiyonunda progresif bozulma, devam eden proteinüri ile idrarda dismorfik eritrositlerin ve eritrosit silendirlerinin sürekli olan varlığıdır.

Remisyon, vaskülit belirtilerinin ve GN hastalık aktivitesinin yokluğu ile tanımlanır. Mikroskopik hematürinin kaybolması, proteinüri ve GFH'nın stabilleşmesi ya da iyileşmesi

aktivitenin yokluğu olarak tanımlanır. ANCA vaskülitinin hastalık aktivitesi tutulan organ sistemindeki aktif hastalığa göre değişen semptom ve bulguları gösterir.

Siklofosfamid

İndüksiyon tedavisinde kortikostreoidlere siklofosfamid eklenmesiyle remisyon oranları %55'lerden %85'lere çıkarken, nüks oranları 3 kat azalmaktadır.[706,709]

Siklofosfamidin i.v. pulse ve günlük oral tedavi rejimleri benzer remisyon ve nüks oranlarına sahiptir[705] (Online Suppl Tablo 96-99). Tedavi rejimi seçimi; hasta uyumu, maliyet, siklofosfamidin kümülatif dozu, lökopeni sıklığı ve enfeksiyon durumlarına göre değişir. Aynı tedavi süresinde siklofosfamid i.v. pulse tedavisi grubunda alınan kümülatif doz günlük oral alım grubunun yaklaşık yarısıdır. Dört RKÇ'nın meta-analizinde siklofosfamid i.v. pulse tedavisi günlük oral tedaviyle karşılaştırıldığında daha az lökopeni (RR 0.53 CI %95 0.36-0.77; p=0.0009), daha az enfeksiyon (anlamlı değil), artmış nüks riski ve diyaliz gereksinimi olan hasta sayısında artış eğilimiyle birliktedir.[710]

İdame tedavide siklofosfamid ve azatiyopirinin karşılaştırıldığı bir RKÇ'da hastaların büyük bir kısmı (%77'si) 3. ayın sonunda, diğer %16'lık kısmı 3-6 ay arasında remisyona ulaştı.[711] Bu nedenle oral siklofosfamid süresi genellikle 3 ay ile (maksimum 6 ay) sınırlandırılmalıdır. Bu tedavi süresin i.v. pulse siklofosfamid tedavisi için uyarlamak mümkündür fakat test edilmemiştir. Kısa (6 ay) ve uzun (12 ay) süreli siklofosfamid tedavisini karşılaştıran tek çalışma, prognozdaki farkı saptayacak güçte değildi.[712] Bir retrospektif kohort analizi siklofosfamid ile yapılan daha uzun tedavinin nüks oranını azalttığını göstermemiştir.[706]

Diyaliz gereksinimi olan hastalarda, yeterli böbrek fonksiyon düzelmesi neredeyse her zaman tedavinin ilk 3 ayında gerçekleşir (708,709). Bu nedenle 3 ayın sonunda hala diyaliz bağımlı olan, aktif vaskülitin süregelen böbrek dışı belirtileri bulunmayan hastalarda siklofosfamid tedavisinin kesilmesini öneriyoruz.

Pulse metilprednizolon

Pulse metilprednizolon indüksiyon tedavisinin klinik anlamı direkt olarak test edilmemiştir. Bu tedavinin gerekçesi hızlı gelişen anti-inflamatuvar etkisi ile ilişkilidir. Yüksek doz metilprednizolon ANCA üreten plazma hücrelerinin hızlı azalmasına da katkı sağlıyor olabilir. Pulse metilprednizolon (3x1000 mg) MEPEX çalışmasında oral kortikosteroidler ve oral siklofosfamide ek olarak verilen plazmaferez tedavisi ile randomize olarak

karşılaştırılmıştır.[707] Bu çalışmada böbrek fonksiyonlarını korumada pulse metilprednizolonun plazmaferezden daha az etkin olduğu saptanmıştır. Üç gün 1000 mg/günün 500 mg/günden daha iyi olduğunu gösteren veri yoktur; bu düşük doz klinik pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Yüksek doz kısa ve uzun dönemde daha fazla enfeksiyon riski ve kortikosteroidin diğer komplikasyonları ile birlikte olabilir.

Rituximab

Rituximab ANCA vaskülitinin indüksiyon tedavisi olarak iki RKÇ'da çalışılmıştır (Online Suppl Tablo 100-102). RİTUXVAS çalışmasında 44 yeni tanılı ANCA vaskülitli hasta 3:1 şeklinde iki tedavi grubuna randomize edilmiştir. Birinci kola rituxumab (4 x haftalık 375 mg/m^2) ile pulse siklofosfamid (i.v.15 mg/kg, 2 hafta ara ile toplam iki doz) ikinci kola pulse siklofosfamid (i.v. 15 mg/kg, iki haftada bir 3 kez, sonra 3 hafta aralarla maksimum 10 doz olacak şekilde) verilmiştir.[713] Her iki gruptaki hastalar ortak olarak 1000 mg i.v. metilprednizolon ve takiben oral kortikosteroid tedavisi aldı. Remisyon (rituximab grubu %76, siklofosfamid grubu %82) ve ciddi komplikasyon oranları benzerdi.

Mikroskopik polanjitis ve Wegener granülomatozis tedavisi için Rituximab (RAVE) çalışmasında 197 hasta iki tedavi grubuna randomize edildi. Birinci kola indüksiyon tedavisi olarak rituximab (haftada bir kez 375 mg/m^2 infüzyon 4 hafta) sonrasında idame olarak placebo verilirken ikinci kola indüksiyon tedavisi olarak 1-3 ay siklofosfamid (2 mg/kg/gün oral) sonrasında remisyon sağlananlarda idame olarak azatiyopirin (2 mg/kg/gün oral) 4-6. aylarda kullanacak şekilde verildi.[714] Tüm hastalara 3 kez 1000 mg i.v. pulse metilprednizolonu takiben oral kortikosteroid verildi. Her iki grup arasında 6 aylık tam remisyon, komplikasyon yada nüks oranları açısından anlamlı fark yoktu. RAVE çalışmasında ciddi alveolar hemorajisi ve ciddi böbrek disfonksiyonu (sKre>4 mg/dl [>354µmol/l]) olan hastalar dışlandığı için rituximabın rolü bu hastalarda belirsiz kaldı.

Rituximab indüksiyon tedavisinde siklofosfamid ile eşit etkinlik göstermekte ve kanıtlar komplikasyon oranlarının farklı olmadığını telkin etmektedir. Ancak güvenlik gibi uzun dönem sonuçlar halen beklemektedir. Ek olarak rituximabın siklofosfamidle karşılaştırıldığında çok yüksek olan maliyeti global kullanımını sınırlandırmaktadır.

Plazmaferez

Kortikosteroid ve siklofosfamid ile yapılan indüksiyon tedavisine plazmaferezin eklenme endikasyonu hastada ileri böbrek yetmezliği (sKre>5.66 mg/dl [>500μmol/l]) veya diffüz alveolar hemorajinin bulunmasıdır.

Renal biyopsi ile doğrulanmış ANCA vasküliti olan 137 hastanın dahil edildiği çok merkezli büyük bir çalışmada hastalar 7 doz plazmaferez veya 3 kez 1000 mg i.v. metilprednizolona randomize edildi.[707] Her iki grup hastalar aynı zamanda standart tedavi olarak oral siklofosfamid ve oral prednizon, idame tedavisi olarak da azatiyopirin aldılar. Plazmaferez grubunun üç ayın sonunda belirgin yüksek böbrek iyileşme oranları (plazmaferez ile %69, i.v. metilprednizolon ile %49) ve 12 ay sonunda belirgin yüksek diyalizsiz sağkalım oranları ile birlikte olduğu saptandı. Plazmaferezin süresinin ANCA titrelerine göre düzenlenmesi konusu henüz çalışılmamıştır.

Plazmaferezin sKre<5.66 mg/dl (>500 μmol/l) olan hastalarda ek tedavi olarak kullanıldığı çalışmalar faydanın olmadığını gösterse de bu çalışmalar kesin kanıtlar sunacak güçten uzaktır.[715,716] Plazmaferezin ek tedavi olarak kullanıldığı büyük bir RKÇ şu an devam etmektedir.(clinicaltrials.gov identifier NCT00987389) .

Diffüz alveolar hemorajisi olan hastalarda plazmaferez

Retrospektif vaka serilerinin sonuçlarına göre ciddi diffüz alveolar hemorajisi olan hastalarda plazmaferez mortalitede azalma sağlamaktadır.[716,717] Destekleyici kanıtların gücünün zayıf (kontrol grubu olmayan retrospektif vaka serileri) olmasına rağmen, bu tedavinin etkisi (mortalitede azalma) yüksektir.[709,718] Hafif alveolar hemorajisi (küçük fokal infiltrasyonlar, hipoksisiz veya hafif hipoksinin varlığında) olan hastanın plazmaferezden fayda görüp görmeyeceği bilinmemektedir.

ANCA vasküliti olan hastalarda Anti-GBM GN overlap sendromu

Dolaşan ANCA ve anti-GBM'nin birlikte olduğu hastalarda, kortikosteroid ve siklofosfamid tedavisine ek olarak plazmaferez tedavisinin yapılması önerisi, Anti-GBM GN tedavisinin gerekçeleri temel olarak yapılmıştır. Anti-GBM hastalığı olan hastaların üçte birinde, genellikle MPO'a karşı ANCA antikorları da vardır. ANCA/Anti-GBM overlapı gelişen hastaların yalnızca anti-GBM veya ANCA vasküliti olan hastalara göre daha kötü prognozu vardır.[719]

MMF

ANCA vaskülitinde MMF'in indüksiyon tedavisinde kullanılmasını destekleyen veriler yetersizdir. Her ne kadar kontrolsüz küçük çalışmalarda kortikosteroid ve siklofosfamid ile rapor edilen remisyon oranlarıyla MMF'in benzer remisyon oranlarına sahip olduğu raporlansa da[720] MMF'in kesilmeden kullanılmasına rağmen nüksler rapor edilmiştir.[721]

Bugüne kadar yapılan kontrollü tek çalışma Çin'den 35 hasta içeren ve izlemlerde 4 hastanın takip dışı kaldığı (hepsi siklofosfamid grubundan) MMF (1.5-2 g/gün) ile siklofosfamidin (aylık i.v. pulse 0.75-1 g/m^2) karşılaştırıldığı çalışmadır.[722] Takipsiz 4 hasta analizden çıkarıldığında her iki grupta remisyon oranları benzerdi. Altı aydan sonraki izleme ait veriler çalışmada eksikti. MMF ile siklofosfamidin karşılaştırıldığı daha büyük bir RKÇ şu anda devam etmektedir. (clinicaltrials.gov identifier NCT00414128)

13.3: İdame tedavi

13.3.1: Remisyona girmiş hastalara idame tedavisi verilmesini tavsiye ediyoruz. (1B)

13.3.2: Remisyona girmiş hastalarda idame tedavisinin en az 18 ay sürdürülmesini öneriyoruz. (2D)

13.3.3: Diyaliz ihtiyacı devam eden ve böbrek dışı organ tutulumu olmayan hastalarda idame tedavisi önermiyoruz. (2C)

13.4: İdame tedavi için ilaç seçimi:

13.4.1: İdame tedavisi olarak oral azatiyopirinin 1-2 mg/kg/gün dozunda kullanılmasını tavsiye ediyoruz. (1B)

13.4.2: Azatiyopirin alerjisi veya intoleransı olan hastalarda MMF'in günde maksimum 2x1 g olacak şekilde idame tedavide kullanılmasını öneriyoruz. (2D)

13.4.3: Üst solunum yolu hastalığı olanlarda idame tedavisine ek olarak trimetoprim-sulfamethoksazol tedavisini öneriyoruz. (2B)

13.4.4: GFH >60 ml/dk/1.73m^2 olan, azatiyopirin ve MMF intoleransı olan hastalarda idame tedavi için metotreksat (başlangıçta 0.3 mg/kg/hafta, maksimum 25 mg/hafta) tavsiye ediyoruz. (1C)

13.4.5: Ek tedavi için etanercept kullanılmamasını tavsiye ediyoruz. (1A)

ARKA PLAN

İdame tedavi endikasyonu iyi tanımlanmamıştır. İdame tedavinin amacı vaskülit nükslerinin sıklığını ve ciddiyetini azaltmaktır. Trimetoprim-sulfametoksazol ile yapılan birkaç küçük çalışma (bkz. gerekçe) dışında, farklı idame tedavilerinin etkinliğini diğerleriyle karşılaştıran RKÇ'lar olmasına rağmen, idame tedavinin yararını gösterecek placebo-kontrollü çalışma yoktur. Bu nedenle idame tedavisinden fayda görme olasılığı farklı hasta gruplarında tekrarlama riskinin değerlendirilmesine bağlı gibi görünmektedir. Örneğin düşkün, yaşlı bir hastada düşük doz idame immünsupresif tedavi riski, ciddi nüks riski çok yüksek olan benzer hastaya karşı ölçülüp tartılmalıdır. İdame immünsupresif tedavi nüks için yüksek riskli hastalarda kabul edilir, fakat tekrarlama olasılığı düşük olan hastalarda idame tedavinin potansiyel faydası düşük olabilir.

GEREKÇE

- Nüks riski yüksek olan veya siklofosfamid indüksiyon tedavisini 6 aydan az almış hastalarda idame tedavi gerekliliği konusunda orta düzeyde güçte kanıtlar vardır.
- İdame tedavi süresinin en az 18 ay olması konusunda kanıtlar düşük güçtedir.
- Azatiyopirinin bir RKÇ'da etkinliğinin siklofosfamide eşit olması ve yan etki profilinin daha iyi olması nedeniyle idame tedavide tercih edilmesi konusunda orta düzeyde güçte kanıtlar vardır.
- Trimetoprim-sulfametoksazolün sadece vaskülite bağlı üst solunum yolu tutulumu olan hastalarda nüks riskini düşürmek için idame tedaviye ek olarak verilmesine dair orta düzeyde güçte kanıtlar vardır.

Nüks riski

Kohort çalışmalara göre nüks için risk faktörleri, PR3-ANCA pozitfliğinin kaybolmaması (MPO-ANCA ile karşılaştırıldığında), üst solunum yolu hastalığı öyküsü (sinüzit, subglottik stenoz gibi) ve alt solunum yolu hastalığıdır (diffüz alveolar hemoraji, kavite veya nodüller). Bunlardan birine sahip olan hastalarda risk 1.7 kat artarken, üçüne birden sahip olanlarda yaklaşık 4.7 kat nüks riski artışı vardır.[706]

Siklofosfamid tedavisi sonrası devam eden PR3-ANCA pozitifliği olan hastalar negatif olan hastalarla karşılaştırıldığında 2-3 kat artmış nüks riskine sahiptir.[723] Ek olarak devam eden PR3-ANCA pozitifliği olan hastaların tanıdan sonraki 5 yıl içinde belirgin olarak yüksek nüks ihtimali vardır.[723] Remisyona girmiş ve siklofosfamid tedavisinden azatiyopirin idame

tedavisine geçiş sırasında PR3-ANCA pozitifliği devam eden hastalarla devam etmeyenler karşılaştırıldığında; pozitif hastalar 2.2 kat daha fazla tekrarlama riskine sahiptir. MPO-ANCA'sı pozitif hastalarda ulaşılabilir benzer veri yoktur.

Hiç risk faktörü olmayan hastalarda idame immünsupresif tedavi ihtiyacı olup olmadığı bilinmemektedir. Bu hastalarda idame tedavinin kar-zarar oranı değerlendirilmemiştir. Hastalığın tekrarlama riskleri temel alınarak idame tedavinin düzenlenmesi klinik çalışmalarla test edilmemiştir.

İdame tedavi için immünsupresif ilaç seçimi

Kortikosteroid tedavisinin toplam optimal süresi net değildir. Bazı çalışmalarda idame tedavide prednison düşük dozda (7.5 mg/gün) 12 ayı geçen sürelerde verilmiştir.[711] Diğer kohort çalışmalarında remisyona giren hastalarda kortikosteroid tedavisi azaltılarak 5. ayın sonunda tamamen kesilmiştir.[706]

Ulaşılabilen en iyi veri azatiyopirinin 1-2 mg/kg/gün dozunda 6-18 ay kullanılmasını desteklemektedir. Bu sonuç azatiyopirin veya siklofosfamidin remisyon idame tedavisinde kullanılmasını karşılaştıran RKÇ'dan edinilmiştir.[711] Bu çalışma, azatiyopirinin nüksleri engelleyici özelliğini test etmek için (plasebo karşılaştırmalı) dizayn edilmemesine rağmen, 3-6 aylık siklofosfamid tedavisinden sonra idame tedavisi olarak başlanan azatiyopirin grubu ile siklofosfamid tedavisinın kesilmeden 12. aya kadar sürekli kullanıldığı grubu karşılaştırmış ve 18. aya kadar benzer nüks oranları saptamıştır.

İdame tedavide azatiyopirin MMF'e üstün görünmektedir. ANCA vaskülitli 155 hastayı içeren büyük bir RKÇ'da siklofosfamid ve kortikosteroid tedavisiyle remisyona ulaşılmış hastalar MMF (2 g/gün) ve azatiyopirin (2 mg/kg/gün) tedavilerine randomize edilmiştir. MMF grubunda nüks oranları daha yüksek saptanmıştır (HR 1.7; p=0.02).[724] Bu nedenle ANCA vaskülitinde azatiyopirinin idame tedavide ilk tercih edilen ilaç olmasını öneriyoruz. Ancak azatiyopirini tolere edemeyen veya alerjik olan hastalara MMF tedavisini öneriyoruz.

Plasebo kontrollü bir çalışmada trimetoprim-sulfametoksazol üst solunum yolu tutulumunun nüks riskinde azalmayla birliktedir.[725] Trimetoprim-sulfametoksazol kullanımının diğer organ tutulumlarının nüks oranlarına etkisi yoktur.

Büyük bir RKÇ'da siklofosfamid ve kortikosteroid ile remisyon sağlandıktan sonra metotreksat (başlangıçta 0.3 mg/kg/hafta, sonrasında hızlı bir şekilde 25 mg/hafta dozuna

yükseltilerek) ve azatiyopirin (2 mg/kg/gün) ile 12 aylık idame tedavisi karşılaştırılmıştır.[726] Çalışma metotreksatın nüksleri azaltmada azatiyopirine üstünlüğünü göstermek için değil, 'metotreksat azatiyopirinden daha güvenlidir' hipotezini test etmek için planlanmıştı. Nüks oranı açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu (metotreksat %33, azatiyopirin %36; p=0.71) ve ortalama randomizasyon-nüks süresi 20.6±13.9 aydı. Metotreksatın yan etki oranları azatiyopirin ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmadı (HR 1.65; %95 CI 0.65-4.18; p=0.29). Ancak metotreksat kullanımıyla gelişen yan etkilerin ciddiyeti daha fazlaydı. Bu nedenle GFH<30 ml/dk/1.73m^2 olan hastalarda metotreksat önerilmez. GFH<60 ml/dk/1.73m^2 olan hastalarda ise doz ayarlanmalıdır.

TNF reseptör-Fc füzyon proteini olan etanerceptin granülomlu polianjitisi (Wegener) olan hastalarda remisyon idame tedavisi için kullanımının etkinliği ve güvenilirliği bir RKÇ'da değerlendirilmiştir. Hastalar kortikosteroid tedavisine ilaveten oral günlük siklofosfamid veya metotreksattan oluşan standart idame tedaviye etanercept ya da plasebo eklenmesiyle randomize edilmişlerdir. Etanercept nüks sıklığını ve şiddetini azaltmamıştır ve solid tümör görülme sıklığının artışıyla birliktedir. Bu nedenle önerilmez.[727,728] Test edilmemelerine rağmen diğer anti-TNF ilaçlarının kullanımını önermiyoruz.

İdame tedavi süresi:

İdame tedavinin ne kadar sürmesi konusunda bir öneriyi destekleyecek direk veri yoktur. Tam remisyon gelişmiş hastalarda idame tedavinin 18 ay kullanılması konusundaki öneri CYCAZAREM çalışmasında kullanılan idame tedavisinin süresinden çıkarılmıştır.[711] Diğerleri düşündürmese de bazı kohort çalışmalar indüksiyon tedavisi sonrası nükslerin ilk 18 ay içerisinde daha sık olduğunu düşündürmektedir.

ANCA vaskülitli hastaların retrospektif analizlerinde son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalarda vaskülit nüks oranları yaklaşık %60 daha az iken immünsupresif idame tedavisi altında olanlarda enfeksiyon sıklığı 2 kat artmıştır.[727,728] Ek olarak bu hasta grubunda enfeksiyon ölümün en önemli nedeni bulunmuştur. Nüks oranlarının daha düşük, enfeksiyon ve ölüm riskinin daha yüksek olması nedeniyle, kar-zarar oranı kronik diyalize giren ANCA vaskülitli hastalarda, aktif böbrek dışı organ tutulumu yokluğunda idame immünsupresif tedavinin rutin olarak kullanılmasını desteklemez.

Sürdürülen idame tedavi, kemik iliği baskılanması (lökopeni, anemi, trombositopeni) ve özellikle cilt kanseri olmak üzere kanser sıklığında artış gibi immünsupresyon riskleriyle birliktedir.[284]

13.5: Nüks tedavisi:

13.5.1: ANCA vaskülitinin ciddi nükslerinin tedavisinin (hayatı veya organı tehdit eden) bu kılavuzda yer alan (bkz 13.1) başlangıç tedavisi gibi yapılmasını tavsiye ediyoruz. (1C)

13.5.2: ANCA vaskülitinin diğer nükslerinin tedavisinde, siklofosfamid dışındaki diğer ilaçlarla, immünsupresif tedavinin yeniden başlatılmasını veya dozlarının artırılmasını öneriyoruz. (2C) Kortikosteroidlerin tek başına yeniden başlanması ya da dozunun arttırılması veya azatiyopirin/MMF ikilisinden birinin eklenmesi tedavinin yoğunlaştırılması için seçeneklerdir.

GEREKÇE

- Nüksler, artmış SDBY riski ile ilişkilidir.
- Nüksler, ağır veya hayatı tehdit eden böbrek dışı organ tutulumu ile ilişkilidir.
- Nükslerin immünsupresif tedavi rejiminin yeniden başlatılmasına ya da dozunun arttırılmasına yanıt verebileceğini gösteren düşük güçte kanıtlar vardır fakat tercih edilecek tedavi rejimi net değildir.

Nüksün etkisi

Nüks kısmi veya tam remisyon sonrasında artmış hastalık aktivitesinin ortaya çıkması olarak tanımlanır. Dolayısıyla bir nüks varolan hastalık aktivitesinin kötüleşmesiyle veya tekrarlayan ya da yeni gelişen GN veya vaskülitin herhangi bir organda yeni gelişen belirti ve bulgularıyla ortaya çıkabilir.

Ciddi nüks, organ veya hayatı tehdit eden nüks olarak tanımlanır. Hayatı tehdit eden nüks örnekleri diffüz alveoler hemoraji ve ciddi subglottik stenozdur. Organı tehdit eden nüks örnekleri aktif GN veya görüşü tehdit eden retro-orbital kitledir.

Bir kohort çalışmasında GN nüksü olan hastalarda olmayanlara göre 4.7 kez artmış SDBY'ne ilerleme riski saptanmıştır. Nüks ile birlikte olan bu artmış SDBY riski yaş, cins, ırk, ANCA tipi ve başlangıç böbrek biyopsisi sırasındaki böbrek fonksiyonundan bağımsızdır.[706]

Kortikosteroid ve siklofosfamid ile yapılan immünsupresif tedaviye hastalığın başlangıcındaki yanıt oranlarıyla nüks sürecindeki yanıt oranları benzerdir.[709] Siklofosfamidin tekrar kullanımına nüksün ağırlığı ve hastanın daha önce aldığı kümülatif doz göz ününde bulundurularak karar verilmelidir. Ağır nüksler 13.1 ve Tablo 30'da ayrıntısı verildiği üzere kortikosteroid, siklofosfamid ve plazmaferez (endikasyon varsa) ile tedavi edilmelidir.

Siklofosfamidin "güvenli" dozu kesin olarak bilinmemesine rağmen, yakınlarda yapılan retrospektif bir çalışma malign hastalık (non-melonom deri kanserleri dışındakiler) gelişim riskinin 36 gram üzerindeki kümülatif dozlarda arttığını göstermiştir.[284] Bu nedenle 36 gr üzerinde siklofosfamid almış hastalarda sonraki nüks tedavisinde ritixumab tabanlı tedavi rejiminin kullanılmasını öneriyoruz.

Ciddi olmayan (daha önce tanımlandığı gibi) nükslü hastalarda immünsupresif tedavi mümkünse daha fazla siklofosfamidden kaçınarak güçlendirilmelidir. Eğer bu nüks halen immünsupresif tedavi almayan hastada gelişirse tedavi kortikosteroid yanında azatiyopirin veya MMF'i içeren kombinasyon tedavileri şeklinde düzenlenmelidir. Ancak bu rejimlerden herhangi birini destekleyen RKÇ verisi yoktur. Azatiyopirin veya MMF tedavisi alırken nüks gelişen hastalarda i.v. immünglobulin (İVİG) bir tedavi seçeneğidir. Kontrollü olmayan bir çalışmada mevcut idame tedaviye ek olarak aylık pulse tedaviler şeklinde 6 kür yapılan İVİG (0.5 g/kg/gün x4 gün) 6 aylık takipte %83, 9 aylık takipte ise %63 tam ve kısmi remisyon oranlarıyla birliktedir.[729] Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ozmotik etkiye bağlı akut böbrek hasarı riskini azaltmak için sükrozsuz İVİG formülasyonu kullanımı tercih edilir.[730]

Nükseden ANCA vaskülitinde rituximab siklofosfamidden daha etkili bir ilaç olarak bulundu (OR 1.40; %95 CI 1.03-1.91; p=0.03).[714] Ciddi nükslerin tedavisinde rituximab kullanımı konusunda daha fazla deneyime ihtiyaç olması ve uzun dönem güvenilirliğinin belirsizliğine rağmen, siklofosfamid tedavisinin kümülatif dozunun düşürülmesi ve uzun dönem toksik etkilerinden kaçınılması için bir fırsat sağlayabilir.

13.6: Dirençli hastalığın tedavisi

13.6.1: Siklofosfamid ve kortikosteroid ile yapılan indüksiyon tedavisine dirençli olan hastalarda rituximab (1C) eklenmesini tavsiye ediyor ve alternatif olarak İVİG (2C) veya plazmaferezi (2D) öneriyoruz.

ARKA PLAN

Tedavi direnci başlangıç tedavisi ile eşit yoğunlukta immünsupresif tedavi alırken vaskülitin böbrek ve/veya sistemik belirtilerinin devam etmesi veya ortaya çıkması olarak tanımlanır. Tedavi direncinin böbrek bulguları, böbrek fonksiyonlarının giderek bozulması, idrarda dismorfik eritrositlerin ve eritrosit silendirlerinin devam etmesidir. Siklofosfamid ve kortikosteroid alan hastalarda ilaç direnci hastaların yaklaşık %20 sinde gelişebilir.

GEREKÇE

Dirençli ANCA vasküliti olan hastalarda İVİG (bir kez toplam 2 g/kg) ile ek tedavi bir RKÇ'da değerlendirilmiştir. İVİG ile tedavi edilen hastalarda hastalık aktivitesine (Birmingham vaskülit aktivite skorunun %50 azalması ile ölçülen) ilaveten 1. ve 3. aylarda ölçülen C-reaktif protein daha hızlı düşmüştür. Ancak hastalık aktivitesi ve nüks sıklığı açısından bakıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.[731]

Kontrolsüz birkaç küçük vaka serisi dirençli ANCA vaskülitinde rituximabın rolünün olabileceğini düşündürmektedir.[732-734] Bu raporlarda kortikosteroid ile rituximab (haftalık 375 mg/m^2 i.v haftalık 4 doz veya 500 mg/hafta sabit doz x 4) birlikte verilmesi hastaların büyük bir kısmında remisyon ile sonuçlanmış ve iyi tolere edilmiştir.

Dirençli ANCA vaskülitinde plazmaferezin çalışması yoktur fakat MEPEX çalışmasında ciddi renal disfonksiyonu olan hastalarda renal sağkalımı iyileştirdiğini ve diffüz alveoler hemorajisi bulunanlarda mortaliteyi azalttığını düşündüren çalışmalardan yapılan çıkarımlar bu klinik durumda da faydasının olabileceğinin düşündürmektedir (bkz. 13.2.2).

13.7: İzlem

13.7.1: Tek başına ANCA titrelerine göre immünsupresif tedavi değişikliği yapılmasını önermiyoruz. (2D)

GEREKÇE

Eldeki veriler daha çok PR3-ANCA'nın değerlendirilmesiyle edinilen raporlardır. MPO-ANCA ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Mevcut veriler PR3-ANCA'nın nüksleri öngörmek ve tek başına immünsupresif tedaviyi değiştirmek için klinik kullanımını desteklemez.[735,736] Azatiyopirin ile idame tedaviye geçildiği sırada sürekli pozitif PR3-ANCA düzeyleri, 2-3 kat artmış nüks gelişme riskiyle birliktedir ve yakın takibi gerektirir.[723] Üç-dört aylık siklofosfamid ve kortikosteroid tedavisi sonrası remisyona girmiş fakat PR3-ANCA pozitifliği devam eden hastalarda siklofosfamid tedavisinin 6 aya kadar devam edilmesi düşünülebilir; ancak bu

yaklaşımın kar-zarar değerlendirmesi konusunda veri yoktur. ANCA titrelerinin artması durumunda takip aralığını daraltmak iyi bir yaklaşım olabilir.

13.8: Transplantasyon

13.8.1: Böbrek dışı tutulumu olup tam remisyona giren hastalarda transplantasyonun 12 ay ertelenmesini tavsiye ediyoruz. (1C)

13.8.2: Tam remisyonda olup ANCA pozitifliği devam eden hastalarda transplantasyonun ertelenmesini tavsiye etmiyoruz. (1C)

GEREKÇE

Transplantasyon sırasında ANCA pozitifliğinin veya hastalık aktivitesinin hastanın prognozu üzerindeki etkisini veya transplantasyon sonrası tekrarlayan ANCA vaskülit olasılığını değerlendiren prospektif bir veri yoktur. Böbrek transplantasyonu sonrasında ANCA vasküliti tekrarlama sıklığı birkaç retrospektif çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmalar tekrarlayan nekrotizan pauci-immün GN sıklığını yaklaşık %5, genel nüks sıklığını ise %20'lerde bildirmektedir.[737,738] İngiltere'de yapılan ve 107 böbrek transplant alıcısını içeren büyük bir retrospektif çalışmada nekrotizan pauci-immün GN nüksü hastaların sadece %5'inde ortaya çıkmıştır. Çok değişkenli analizde remisyon sağlandıktan sonraki 12 ay içerisinde yapılan böbrek transplantasyonunun artmış mortaliteyle birlikte olduğu gösterilmiştir. Transplantasyon esnasındaki ANCA pozitifliği ise greft veya hasta sağkalımını etkilemediği gibi transplantasyon sonrası nüks sıklığını da etki yapmıyor gibi görünmektedir

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary Table 96: Evidence profile of i.v. vs. p.o. Cyc for ANCA vasculitis.

Supplementary Table 97: Existing systematic review of Induction with pulse Cyc vs. daily p.o. Cyc in patients with ANCA vasculitis.

Supplementary Table 98: Summary table of RCT examining induction with pulse Cyc vs. daily p.o. Cyc in patients with ANCA vasculitis (categorical outcomes).

Supplementary Table 99: Summary table of RCT examining induction with pulse Cyc vs. daily p.o. Cyc in patients with ANCA vasculitis (continuous outcomes).

Supplementary Table 100: Evidence profile of RCTs examining induction with rituximab vs. Cyc in patients with ANCA vasculitis.

Supplementary Table 101: Summary table of RCTs examining induction with rituximab vs. Cyc in patients with ANCA vasculitis (categorical outcomes).

Supplementary Table 102: Summary table of RCTs examining induction with rituximab vs. Cyc in patients with ANCA vasculitis (continuous outcomes).

Not: Ek materyal htpp://www.kdigo.org/clinical_practice_guidlines/GN.php adresinde makalenin online versiyonuna eklenmiş bulunmaktadır.

BÖLÜM 14: ANTİ-GLOMERÜLER BAZAL MEMBRAN ANTİKOR GLOMERÜLONEFRİTİ

Kidney International Supplements (2012) 2, 240-242, doi: 10.1038/kiup.2012.27

GİRİŞ

Bu bölüm, pulmoner hemoraji eşlik etsin veya Goodpasture hastalığında olduğu gibi etmesin glomerüler bazal membrana karşı olan antikorlar aracılığıyla olan GN (anti-GBM GN) için tedavi önerilerinde bulunmaktadır. Bu kılavuzun küresel uygulamalar için maliyet etkileri Bölüm 2'de ele alınmaktadır.

14.1: Anti-GBM GN Tedavisi

14.1.1: Başlangıçta diyalize bağımlı ve yeterli bir böbrek biyopsi örneğinde %100 kresenti (yarımayı) olan ve pulmoner hemorajisi olmayanlar dışındaki tüm anti-GMB GN'i olan hastalarda plazmaferez ilavesiyle siklofosfamid ve kortikosteroidleri başlangıç immünsupresif tedavisi (bkz. Tablo 31) olarak tavsiye ediyoruz. (1B)

14.1.2: Tanı bir kez doğrulanınca gecikme olmadan anti-GBM GN için tedaviye başlayınız. Tanıdan büyük ölçüde şüpheleniliyorsa, tanıyı doğrulayana kadar yüksek doz kortikosteroid ve plazmaferez başlanması uygun olabilir. (derecelendirilmemiş)

14.1.3: Anti-GMB GN için idame tedavisini tavsiye etmiyoruz. (1D)

14.1.4: Anti-GBM GN'den sonra böbrek transplantasyonunu anti-GBM antikorları en az 6 ay negatif olana kadar erteleyiniz. (derecelendirilmemiş)

ARKA PLAN

Anti-GBM GN'i genel olarak tip IV kollajenin alfa-3 zincirinin non-kollajenöz bölgesine karşı gelişen antikorların neden olduğu, birden gelişen ve hızlı ilerleyen bir hastalıktır. Anti-GBM GN'i nispeten nadir görülür ve yıllık insidansının milyon popülasyonda 0.5-1 olduğu tahmin edilmektedir. Tek başına GN'ne neden olabileceği gibi ciddi pulmoner hemoraji ile beraber pulmonorenal sendrom olarak da karşımıza çıkabilir.

Yoğun immünsupresyon ile tedavisi öncesi dönemde anti-GBM GN'nin hasta sağkalımı çok kötüydü. Mortalitenin düzelmiş olmasına karşın, muhtemelen tanı koyulması ve tedavinin başlanmasındaki gecikmelerden dolayı böbrek sağkalımı hala kötüdür. Anti-GBM GN'nin tedavi stratejisi, dolaşımdaki patojenik otoantikorları uzaklaştırmak, eş zamanlı daha fazla otoantikor üretimini önlemek, varolan glomerüler inflamasyonu ve hasarı hafifletmektir.

GEREKÇE

- Tedavi edilmeyen Anti-GBM GN'de hasta ve böbrek sağkalımı kötüdür.
- Yoğun immünsupresyona ek olarak plazmaferezin hasta ve böbrek sağkalımını düzelttiğini gösteren orta kalitede kanıt vardır. Kanıt bir küçük RKÇ, bir büyük ve birçok küçük retrospektif vaka serisinden gelmektedir. Bütün bu çalışmalar immünsupresyon ve plazmaferez kullanımı için zorlayıcı bir gerekçe sağlayarak tedavinin iyi bir hasta sağkalımını ve orta dereceli bir renal sağkalımı sağladığını göstermişlerdir.
- Başlangıçta birçok hastada ciddi böbrek yetmezliği ve diyaliz gereksinimi vardır. Bu durum genellikle böbrek biyopsisinde kresentik glomerüllerin sayısı ile ilişkilidir. Yoğun immünsupresyona rağmen, tedavinin başında diyaliz bağımlı olanlarda ve %85-100 oranında kresentik glomerül içerenlerde böbrek fonksiyonu düzelmez ve genelde bu hastalarda uzun süreli renal replasman tedavisi gerekmektedir.
- Anti-GBM GN'in seyri çok hızlı olabileceği ve prognozu tanı anındaki hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olduğu için, yüksek doz kortikosteroid ile tedaviye hemen başlanması uygundur. Tanı doğrulandıktan sonra siklofosfamid ve plazmaferez başlanmalıdır. Hastalarda enfeksiyon olmamalıdır veya uygun antimikrobiyal bir tedavi alıyor olmalıdırlar.
- Anti-GBM GN'ine (Goodpasture's hastalığı) pulmoner hemoraji eşlik eden hastalar, ciddi böbrek yetmezliği ve yoğun kresentik glomerül varlığında bile kortikosteroid, siklofosfamid ve plazmaferez tedavisini almalıdır. Bu tedavi olmaksızın, Goodpasture's hastalığının mortalitesi çok yüksektir. Bununla beraber, pulmoner hemorajinin klinik bulguları önemsiz olduğunda plazmaferezin yararlı olduğunu gösteren kesin bir kanıt yoktur.
- Anti-GBM antikorları patojenik olduğu için, SDBY olanlarda böbrek transplantasyonu düşünmeden önce bu antikorların saptanmayacak hale gelene kadar beklemek uygun bir yaklaşımdır.

Tablo 31: **Anti-GBM GN'nin tedavisi**	
	Kortikosteroidler
Hafta	**Prednizon dozu**
0-2	Metilprednizolon 500-1000mg/gün i.v. 3 gün, ardından prednizon, 1 mg/kg/gün IVA (maksimum 80 mg/gün)
2-4	0.6 mg/kg/gün
4-8	0.4 mg/kg/gün
8-10	30 mg/gün
10-11	25 mg/gün
11-12	20 mg/gün
12-13	17.5 mg/gün
13-14	15 mg/gün
14-15	12.5 mg/gün
15-16	10 mg/gün
16-	30 mg/gün
6 aydan sonra kes	IVA < 70 kg: 7.5 mg/gün IVA ≥ 70 kg: 10 mg/gün

Siklofosfamid: 2 mg/kg/gün oral 3 ay.

Plazmaferez: Her gün %5 albumin ile 4 litre değişim. Hastaların pulmoner hemorajisi varsa veya yakın zamanda böbrek biyopsisi gibi bir cerrahi geçirmişse her plazmaferezin sonunda 150-300 ml taze donmuş plazma ekle. Plazmaferez 14 gün veya anti-GBM antikorları negatifleşinceye kadar devam edilmeli.

GBM: glomerüler bazal membran; GN: glomerülonefrit; IVA: ideal vücut ağırlığı.

Bu doz şemalarını destekleyecek bir kanıt yoktur, gözlemsel çalışmalardaki iyi sonuçlarla birlikte olan rejimler temel alınmıştır.

Anti-GBM GN'nin patogenezi açıklığa kavuştuğu için, tedavi rejimleri hastalığa neden olan dolaşımdaki antikorları uzaklaştırmayı, bu patojenik antikorun daha fazla sentez edilmesini baskılamayı ve anti-GBM antikoru ile başlatılan glomerüler inflamatuar yanıtı hafifletmeyi hedeflemektedir. Bu yaklaşımın en iyi özeti, Hammersmith Hastanesi'nde yapılan ve 25 yıldan fazla zamanda görülen 85 hastayı içeren anti-GBM GN'in büyük retrospektif bir çalışması ile ortaya koyulmuştur.[740] Yetmiş bir hasta yüksek doz (1 mg/kg/gün) prednizon (prednizon ve prednizolon lokal pratiğe göre eşdeğer dozlarda birbiriyle değiştirilebilir) 6-9 ayda doz tedricen azaltılarak, 2-3 ay oral siklofosfamid ve 14 gün boyunca veya anti-GBM antikorları negatifleşinceye kadar günlük plazmaferez ile tedavi edilmiştir. Bu kohortta, başlangıçtaki böbrek fonksiyonu renal sağkalımı etkilemiştir. Başlangıçta sKre <5.7 mg/dl (< 504 umol/l) olan hastalarda 1 yıllık hasta sağkalımı %100, renal sağkalım %95 ve 5 yılda hasta

ve böbrek sağkalımının her ikisi de %94 olmuştur. Başlangıç sKre>5.7 mg/dl (>504 umol/l) olup acil diyaliz gerekmeyen hastalarda ise, hasta ve böbrek sağkalımı sırasıyla 1. yılda %83 ve %82, 5. yılda %80 ve %50 olmuştur. Bununla beraber, başlangıçta diyaliz gereksinimi olan hastalarda, hasta ve böbrek sağkalımı sırasıyla 1. yılda %65 ve %8'e, 5. yılda %44 ve %13'e düşmüştür. Pulmoner hemoraji ve böbrek yetmezliği olan geçmişteki vakalardaki %100'e yakın mortaliteyle kıyaslandığında, bu tedavi stratejisi belirgin bir düzelme göstermiştir.

Immünosupresif tedaviye eklenen plazmaferezin rolü küçük bir RKÇ'da (n=17) sorgulanmış ve test edilmiştir.[741] Bu çalışma immünsupresyon için prednizon ve siklofosfamid kullanmasına karşın, Hammersmith çalışmasıyla kıyaslandığında doz ve sürede hafif farklılıklar vardır. En önemlisi plazmaferezin günlük yerine 3 günde bir yapılmış ve ortalama dokuz seansta tamamlanmış olmasıdır. Tüm hastalar prednizon ve siklofosfamid almışlar ve hastaların yarısı ek olarak plazmafereze randomize edilmişlerdir. Plazmaferez alanlarda GBM antikorları kontrol grubundakine göre yaklaşık iki kat daha hızlı olarak ortadan kalkmıştır (hepsi 50 gün içinde, $p<0.05$). Tedavinin sonunda, sKre plazmaferez alanlarda 4.1 ± 0.5 mg/dl (362 ± 44 umol/l), kontrollerde 9.2 ± 0.7 mg/dl (813 ± 62 umol/l) ($p<0.05$) idi. Plazmaferez alan sadece iki hastada kronik diyaliz gereksinimi olmasına karşın, kontrol grubunda bu rakam altıdır. Çalışma başlangıcında iki tedavi grubu klinik olarak birbirine iyi benzese de, kontrollerin böbrek biyopsilerinde daha fazla oranda kresent vardı. Histolojideki bu farklılık ve çalışmanın küçük ölçekli olması nedeniyle, plazmaferez ile daha iyi böbrek sağkalımı olduğuna dair kanıta kesin gözüyle bakılamayabilir.

Anti-GBM antikor titresi düzenli olarak takip edilmelidir.[742] Plazmaferez genellikle 10-14 seans sonrası dolaşımdaki antikorlar negatifleşince kesilir. Genel tedavi yaklaşımı, kortikosteroidlerin en az 6 ay, siklofosfamidin ise 2-3 ay devam edilmesidir. Bu immünsupresyonun daha fazla antikor üretimini engellemesi ve böbrek inflamasyonunu tedavi etmesi beklenir.

Anti-GBM hastalığı olan hastaların yaklaşık %20-30'unda ek olarak ANCA pozitifliği (genellikle MPO-ANCA) mevcut olmakla birlikte, çalışmaların çoğuna göre çift antikoru pozitif olan hastaların farklı bir prognoza veya hastalık seyrine sahip olmadıkları görülmektedir.[743-747]

Hammersmith kohortunun belirttiğimiz sonuçları klasik bireyselleştirilmemiş agresif tedavi yaklaşımından ne beklenebileceğini yansıtmaktadır.[740] ABD, Avrupa, Çin ve Japonya'dan hastaları kapsayan ve her zaman klasik tedavi rejimini kullanmayan anti-GBM

GN'nin diğer serilerinde, 6-12. ayda hasta sağkalımı yaklaşık %67-94 ve böbrek sağkalımı yaklaşık %15-58 olarak bildirilmiştir.[619,741,745,748,749]

Anti-GBM GN'inde böbrek sağkalımın göstergeleri, tanı anında sKre, başlangıçta diyaliz gereksinimi ve kresentik glomerül yüzdesidir.[740,741,743] Başlangıç sKre >5.7 mg/dl (>504 umol/l) veya 9.7 mg/dl (858 umol/l) olan hastaların çalışıldığı iki çalışmada hastaların tümü agresif tedaviye rağmen kronik olarak diyaliz bağımlı hale gelmişlerdir.[744,747] Bu iki çalışmanın ortak sonucu başlangıçta diyaliz gereksinimi olan hastaların hiçbirinin agresif tedaviye rağmen diyalizden çıkamadığıdır.[744,745] En iyimser çalışma başlangıçta diyaliz gereksinimi ve böbrek biyopsisinde %100 kresent kombinasyonu olan hastaların hiçbirinin böbrek fonksiyonlarının diyalizden çıkabilecek kadar düzelmediğini gözlemlemiştir.[749]

Birçok çalışmanın gözden geçirildiği bir yazıda, hastalarda tanı esnasında median değer olarak diyaliz bağımlılığının %55 (aralık %12-83), böbrek biyopsisinde %100 kresent oluşumunun %20.5 (aralık %7-50) ve sKre'in değerinin 6.9 mg/dl (610 umol/l) (aralık 4.9-7.2 mg/dl [433-637 umol/l]) olduğu gösterilerek erken tanı ve müdahalenin öneminin altı çizilmiştir.[740,741,744,745,747-750] Bu bulgular, hastanın genel durumu ile beraber anti-GBM GN'in böbrek bulgularına yönelik ne kadar bir agresif tedavi yapılması gerektiği kararını vermede yardımcı olacaktır. Bununla beraber, pulmoner hemoraji varlığında böbreğin prognozuna bakılmaksızın agresif tedavi yapılmalıdır.[751]

Diğer çoğu otoimmün böbrek hastalığının aksine, anti-GBM GN'i sık nükseden bir seyir ile karakterize değildir. Otoantikorlar 12-18. aydan sonra spontan olarak ortadan kalkıyor gibi görünmektedir.[752] Bununla birlikte literatürde anti-GBM GN nüksleri rapor edilmiştir. Nüksler tekrarlayan böbrek hastalığı veya pulmoner hemoraji ile kendini gösterebilir ve sıklıkla dolaşımda anti-GBM antikorlarının tekrar ortaya çıkması ile birliktedir.[752-755] Nükse geçen kadar geçen süre 1-10 yıl, ortalama 4.3 yıl olarak bildirilmiştir ve geç nüksler %2-14 oranında görülebilir.[748,752,754] Yoğun immünsupresyon ve plazmaferez ile yeniden tedavi genelde remisyonu tekrar sağlamada başarılıdır.[752]

Refrakter anti-GBM GN tedavisi üzerine çok az kanıt vardır. Bazı olgu sunumlarında MMF veya rituximab kullanılmıştır, ancak bu kesin bir öneri yapmak için yeterli değildir.

Anti-GBM hastalığı SDBY'e neden olduktan sonra yapılacak transplantasyonun zamanlaması hakkında çok az kanıt vardır. Transplant merkezlerinin çoğu böbrek

transplantasyonundan önce anti-GBM antikor düzeylerinin en az 6 ay negatif kalmasını gerekli görürler.[756-757] Böbrek allograftında anti-GBM hastalığının tekrarlaması çok nadirdir.[756-757]

ARAŞTIRMA ÖNERİLERİ

- Remisyon indüksiyonu için prednizon ile plazmafereze ek olarak verilecek rituximab ile siklofosfamidi karşılaştıran bir çalışmaya gereksinim vardır.
- Remisyon indüksiyonu için standart tedaviyi (siklofosfamid+prednizon+plazmaferez) MMF+prednizon+plazmaferez ile karşılaştıran bir çalışmaya gereksinim vardır.

KILAVUZ GELİŞTİRME METODLARI

Kidney International supplement (2012) 2, 243-251; doi:10.1038/kisup.2012.31

AMAÇ

Bu projenin genel anlamda amacı, kanıta dayalı bir yaklaşım kullanarak, GN için tavsiyeler içeren bir klinik uygulama kılavuzu oluşturmaktı. Konu başlıkları ve konuyla alakalı klinik sorular belirlendikten sonra, bu konulara uygun bilimsel literatür sistemli olarak tarandı ve özetlendi.

SÜRECE GENEL BİR BAKIŞ

Kılavuz ardışık ve eşzamanlı adımlardan oluşmuştur:

- Sürecin farklı yönlerinden sorumlu olan Çalışma Grubu ve Kanıt Değerlendirme Takım'ını (KDT) belirleme
- Süreç, yöntem ve sonuçlarla ilgili görüş alışverişinde bulunmak için tartışma açma
- Konuları geliştirme ve özüne inme
- Konuları sistematik inceleme veya anlatım yoluyla inceleme olarak gruplandırma
- Sistematik incelemeler için, özel toplulukların, müdahalelerin veya prediktörlerin (öngörücülerin) ve çıktılarının tanımını yapma
- Kalite değerlendirme yöntemleri oluşturmak ve bunları standart hale getirme
- Veri - çıkarma formları oluşturma
- Literatür tarama stratejileri geliştirmek ve arama yapma
- Önceden belirlenmiş seçilme kriterlerine göre makale özetlerini tarama ve tam metin makalelere erişme
- Veri çıkarmak ve literatürün kritik değerlendirmesini yapma
- Var olan sistematik incelemeleri ve bu incelemeler altındaki çalışmaları dahil etme

- Her çalışmanın çıktılarının kalitesini derecelendirme
- Makalelerden elde edilen verileri özet tablolar içerisine yerleştirme
- Sistematik inceleme aramasını güncelleme
- Her çıktı için kanıtın kalitesini derecelendirme ve kanıt profillerinin yardımıyla toplam kaliteyi ve kanıt bulgularını değerlendirme
- Tavsiye ve bu tavsiyeleri destekleyen açıklayıcı ifadeler yazma
- Kanıtın kalitesine ve diğer değerlendirmelere göre tavsiyenin gücünü derecelendirme

Çalışma Grubu, KDIGO Eş-Başkanları, KDT ve NKF, personelin, kılavuz oluşturma süreci için, eğitim alma, konuları tartışma ve fikir birliğine varma amacıyla, üç kez 3-günlük toplantılar yapmasını destekledi.

Grupların Oluşturulması

Çalışma Grubu Eş-Başkanları, KDIGO Eş-Başkanları tarafından görevlendirildikten sonra, Çalışma Grubunu kılavuzların oluşturulma sorumluluğunu vermek üzere topladı. Çalışma Grubu erişkin ve çocuk nefrolojisinde, epidemiyolojide ve böbrek patolojisinde uzman kişilerden oluşuyordu. Kanıt inceleme, yöntemler ve kılavuz oluşturma konularında uzmanlık desteği için, NKF, Boston Massachusetts, ABD'deki Tufts Böbrek Hastalıkları Kılavuz Geliştirme ve Uygulama Merkezi ile anlaşma yaptı. KDT; nefroloji ve iç hastalıklarında uzman hekim-metodologlarından, araştırma görevlisi ve yardımcılarından oluşmaktaydı. KDT literatür incelenmesi, kritik literatür değerlendirilmesi ve kılavuz oluşturma konularında Çalışma Grubu üyelerini eğittiler ve bu konulara yönelik öğütler verdiler. Çalışma Grubu ve KDT proje boyunca yakın işbirliği yaptılar.

Sistematik İnceleme: Genel Süreç

Çalışma Grubu'nun ilk görevi kılavuz kapsamına girecek tüm konu ve kılavuz amaçlarının tanımlanmasıydı. Çalışma Grubu'nun Eş-Başkanları konu listesi taslağıyla ilgili

bir ön çalışma yaptılar. Çalışma Grubu anahtar klinik soruları belirledi ve konuları sistematik inceleme veya anlatım yoluyla inceleme olarak gruplandırdı. Çalışma Grubu ve KDT, daha ileri giderek, her sistematik inceleme konusunu, belirtilmiş tarama kriterlerini, literatür tarama stratejilerini veri çıkarma formlarını oluşturdular ve en ince ayrıntısına kadar düzenlediler.

KDT, literatürü aramanın yanında, özet ve makale taramalarını da gerçekleştirdi. KDT ayrıca raporun metodolojik ve analitik sürecini koordine etti. Bunlara ek olarak, tüm bu tarama ve veri çıkarımlarıyla ilgili yöntemleri tanımladı ve standard hale getirdi, kanıtların özetlerini çıkardı. Proje boyunca, KDT, kılavuz oluşturmak için öneriler sundu, sistematik inceleme, literatür taramaları veri çıkarımları, makalelerin kalite ve uygulanabilirliğini belirleme, kanıt sentezi, kanıt ve tavsiyelerin derecelendirilmesi ve fikir birliği gelişmesi konularında tartışmalar sürdürülmesini sağladı. Çalışma Grubu'nun da katkılarıyla, KDT, uygun çalışmaları sonuçlandırdı, tüm veri çıkarımlarını gerçekleştirdi ve verileri özet tablolar içerisinde topladı. Ayrıca daha sonra Çalışma Grubu üyeleri tarafından tamamlanan ön kanıt profillerini oluşturdu (aşağıda anlatıldığı gibi). Çalışma Grubu üyeleri kapsam içine alınan tüm makaleleri veri çıkarım formlarını ve özet tabloları doğruluk ve tamlık açısından incelediler. Çalışma Grubu tavsiyeler ve açıklayıcı ifadelerin yazılmasında birincil görev aldılar ve tavsiye ifadelerinin ve onlara eşlik eden anlatımların içeriğinin tam sorumluluğunu aldılar.

GN tedavileri soruları için, uygun RKÇ'ların sistematik incelemeleri yapıldı (Tablo 32). Bu konular için, KDT, detaylı veri-çıkarım formları oluşturdu ve toplulukların temel özellikleri, müdahaleler, çalışmaların tasarımı, sonuçları ve sonuçların kalitesi ile ilgili bilgiler topladı. KDT, daha sonra, çalışmaları özet tablolar içerisine yerleştirdi ve Çalışma Grubu'yla konsülte ederek kanıtın kalitesine göre dereceler verdi.

Konuların Arındırılması

Birinci 3-gün toplantısında, Çalışma Grubu üyeleri, Çalışma Grubunun ilgili gördüğü tüm konuları kapsayan başlangıç çalışma belgesini oluşturana dek, Çalışma Grubu Başkanları ve KDT'nin oluşturduğu iş kapsamı belgesine yorumlar eklediler. Kapsamda, bir dizi gruplandırılmış sorular daha sonra gelen danışma ve tartışmaların temelini oluşturdu. Çalışma Grubu, klinik ile ilgili, incelemeye yarar ve değerli olduğu düşünülen konuların belirlenmesini ve değerlendirilmesini amaçladı. İlgilenilen ana konular GN tedavisi kapsamında, IgAN, lupus ve vaskülit, MDH ve FSGS, MN, MPGN ve enfeksiyondu.

Kılavuz oluşturma sürecinin başlangıcında, kılavuz kapsamında sadece GN'i olan hastalara odaklanacağı kararı alınmıştı. Bu nedenle, bütün konular, sistematik incelemeler ve çalışmaların uygunluk kriterleri sadece biyopsi ile kanıtlanmış GN'i olan hastalarla kısıtlandı, buna tanının biyopsi ile desteklenmesine gerek olmayan hastalılıklar istisna oluşturdu.

Belirlenen konu listesine göre, Çalışma Grubu ve KDT, sistematik incelemenin yapılabilmesi için konuya özel araştırma soru listesi hazırladılar. Her sistematik inceleme konusu için, Çalışma Grubu Başkanları ve KDT, köklü bir sistemi kullanarak, iyi tanımlanmış inceleme ve araştırma soruları formüle ettiler.[758] Her soru bağlamında, topluluk, müdahale veya prediktör, karşılaştırıcı, ilgili sonuçlar ve çalışma tasarısı için ayrı ayrı belirlenmiş kriterler üzerinde anlaşıldı. İlgi konusu olan sonuçlarla ilgili bir liste hazırlandı.

Çalışma Grubu ve KDT'nin, üzerinde anlaştığı spesifik ilgili sonuçlar: tüm-nedenli mortalite, SDBY, hastalık remisyonu, nüks, proteinüri, böbrek fonksiyonları ve istenmeyen olaylar. Çalışma grubu hasta tabanlı klinik sonuçları (örneğin ölüm, SDBY, remisyon ve kategorik proteinüri ve böbrek fonksiyon değişiklikleri) ara sonuçlara (örneğin sürekli proteinüri sonuçları ve böbrek fonksiyonları) göre daha önemli olarak belirledi. Kategorik sonuçlar, bir hastanın bir sağlık durumundan (ör. makroalbuminüri) diğer bir sağlık durumuna (ör. albuminüri yok) geçmesidir. Sürekli sonuç ise, sadece laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesidir (ör. proteinüri düzeyinde -mg/dl- değişim). Sonuçlar ayrıca GN tanılı hastalarda klinik öneme göre, kritik, yüksek veya orta olarak kategorize edildi. Her konu için kullanılan özellikli kriterler, aşağıda inceleme konularının anlatımı esnasında tanımlandı. Genel anlamda, uygunluk kriterleri, kılavuz ve klinik uygulamalar açısından uygunluğuna, çalışmaların tavsiye veya kanıtın gücünü etkileyebilirliğine ve bazı pratik konulara, örneğin var olan zaman ve kaynağa göre belirlendi.

Literatür taramaları ve Makale Seçimi

Taramalar MEDLINE ve Cochrane üzerinden Ocak 2011 süresince yapıldı. Tüm bu aramalara ayrıca Çalışma Grubu üyeleri tarafından Kasım 2011 süresince belirlenen makaleler eklendi. Detaylı arama stratejileri için lütfen Online Appendix 1'e bakınız.

Arama sonuçları, KDT tarafından işe yararlılık açısından, önceden belirlenen uygunluk kriterleri (aşağıda anlatıldığı gibi) kullanılarak tarandı. Tedavi ile ilgili sorular için sistematik arama ile ilgili RKÇ'ların bulunması amaçlandı (Tablo 32). Bazı konular için RKÇ'ların

yanında rastlantısal olmayan karşılaştırma çalışmaları da, kanıtları güçlendirme amacıyla tarandı.

Çoğu konu için, en az örneklem sayısı 10'un üzeri idi. MDH ve FSGS için veri azlığından dolayı, daha küçük çalışmalar dahil edildi.

Çoğu konu için, klinik değerlendirme amacıyla, en az takip süresi 6 ay olarak belirlendi. Kullanılan tedaviler bağlamında, hastaların klinik sonuçları üzerinde beklenen etkilerin görülebilmesi için uzun zaman alır ve hatta tipik olarak birkaç aylık bir takip süresinden önce görülmesi beklenmez.

Bunlara ek olarak, böbrek yetmezliği, böbrek fonksiyonları ve remisyon prediktörleri ile ilgili veri elde etmek amacıyla arama yapıldı. Sadece çoklu değişkenli regresyon analizlerinde yer alan bağlamlar değerlendirmeye alındı. Bu 'prediktör çalışmaları' kalite açısından değerlendirilmedi. KDT, bu konular üzerindeki aramalarını 5 Ekim, 2009'da tamamladı ve bir daha aramayı güncellemedi.

Bütün GN tanılı hastaları kapsayan çalışmalar dahil edilirken, diyabetik nefropati, trombotik mikroanjiyopati, amiloidoz, Alport ve diğer kalıtımsal glomerüler hastalıklar, paraproteinemiler ve böbrek transplantasyonu sonrası tekrarlayan GN'ler ile ilgili çalışmalar, dahil edilmedi.

İlgilenilen tedaviler, ilaçlar, bitkisel tedaviler, diyet eklentileri, tonsilektomi, enfeksiyon proflaksisi ve tedaviyi belirlemek için yapılan tanı sonrası testler dahil olmak üzere, GN için olan bütün tedavileri kapsıyordu.

Konulara göre organize edilmiş ve Çalışma Grubu tarafından incelenmiş, GN kılavuzuyla ilgili amaca uygun olan, yayınlanmış sistematik incelemelerin bir listesi oluşturuldu. Eğer var olan bir sistematik inceleme ilgi konusu olan bir soruya, Çalışma Grubu'na göre, yeteri kadar yanıt verebiliyorsa, yeni bir sistematik inceleme yerine, KDT tarafından var olan kullanıldı. Bu sistematik incelemeler daha sonra oluşturulacak olan kanıtların temelinin başlama noktası olarak kullanıldılar ve KDT'nin kendi aramaları sonucunda bulunan makalelerle desteklendiler. Bu sistematik incelemelerin ilgilenilen konulara yeteri kadar açıklayıcı olduğu düşünüldüğünde (sadece seçilen sonuçlara bakılsa bile), bu konularla ilgili yeni aramalar sadece sistematik inceleme içerisindeki son literatür tarama periyoduyla kısıtlı tutuldu.

Editorialler, mektuplar, bağımsız özetler, yayınlanmamış raporlar ve hakemsiz dergilerde yayınlanmış makaleler çalışma dışı bırakıldı. Çalışma grubu ayrıca dergi eklerinde yayınlanan yayımları da çalışma dışı bırakma kararı vardı.

Tablo 32: Tedavi grubu/tedavisiz grup içeren sistemik derlemelerin tarama kriterleri

	PICOD kriterleri
Bölüm 3: Çocuklarda SHNS	
Popülasyon	Steroid hassas (herhangi bir tanım ile) çocuklar (biyopsi gereksiz); nefrotik sendromu tanımla: iPKO ve serum albümin ile
Tedavi	Uzun süreli veya günaşırı tedavi
Karşılaştırılan	Kısa süreli veya günlük prednizon
Parametreler	Proteinüri, Tam Remisyon, Tekrar (Nüks)
Çalışma tasarımı	RKÇ'lar; En az takip süresi yok
Çocuklarda SNNS	
Popülasyon	Steroid dirençli çocuklar (biyopsi gereksiz), nefrotik sendromu tanımla: iPKO ve serum albümin ile
Tedavi	Siklosporin, Siklofosfamid, Klorambusil, Takrolimus (Prograf), Rituximab, MMF, Levamizol, Plazmaferez, Mizoribin, AZA
Karşılaştırılan	Prednizon ve çalışmaya göre diğer karşılaştırılanlar
Parametreler	Proteinüri, Tam Remisyon, Nüks
Çalışma Tasarımı	RKÇ'lar En az takip süresi yok Randomize olmayan karşılaştırılmalı çalışmalar Retrospektif karşılaştırılmalı veya prospektif veya retrospektif tek kol kohortlar Minimum süre: 6 ay
Minimum hasta sayısı (n)	Minimum hasta sayısı yok
Çocuklarda SBNS	
Popülasyon	Steroid dirençli çocuklar (biyopsi gereksiz), nefrotik sendromu tanımla: iPKO ve serum albümin ile
Tedavi	Siklosporin, Siklofosfamid, Klorambusil, Takrolimus (Prograf), Rituximab, MMF, Levamizol, Plazmaferez, Mizoribin, AZA
Karşılaştırılan	Prednizon ve çalışmaya göre diğer karşılaştırılanlar
Parametreler	Proteinüri, Tam Remisyon, Nüks
Çalışma Tasarımı	RKÇ'lar En az takip süresi yok Randomize olmayan karşılaştırılmalı çalışmalar Retrospektif karşılaştırılmalı veya prospektif veya retrospektif tek kol kohortlar
Minimum hasta sayısı (n)	Minimum hasta sayısı yok

Bölüm 4 Çocuklarda SDNS	
Popülasyon	Steroid dirençli (tanımla) çocuklar (biyopsi gereksiz), nefrotik sendromu tanımla: iPKO ve serum albümin ile
Tedavi	Siklosporin, Siklofosfamid, Klorambusil, Takrolimus (Prograf), Rituximab, MMF, Levamizol, Plazmaferez, Mizoribin, AZA
Karşılaştırılan	Prednizon ve çalışmaya göre diğer karşılaştırılanlar
Parametreler	Proteinüri, Tam Remisyon, Nüks
Çalışma Tasarımı	RKÇ'lar En az takip süresi yok Randomize olmayan karşılaştırılmalı çalışmalar Retrospektif karşılaştırılmalı veya prospektif veya retrospektif tek kol kohortlar Minimum süre: 6 ay
Minimum hasta sayısı (n)	Minimum hasta sayısı yok
Bölüm 5: Erişkinlerde MDH	(biyopsi ispatlı)
Popülasyon	MDH (biyopsi ispatlı), nefrotik sendromu tanımla: iPKO ve serum albümin
Tedavi	ile Kısa süreli prednizon ve Uzun süreli prednizon ve Siklosporin, Siklofosfamid, Klorambusil, Takrolimus (Prograf), Rituximab, MMF,
Karşılaştırılan	Levamizol, plazmaferez, Mizoribin, AZA
Parametreler	Tedavisiz, kısa süreli prednizon, Prednizon ve çalışmaya göre diğer ilaçlar Proteinüride değişiklik, Tam Remisyon, Kısmi Remisyon, Nüks, GFH, sKre iki kat artması, SDBY, Ölüm
Çalışma Tasarımı	RKÇ'lar En az takip süresi yok Rastgele olmayan karşılaştırılmalı çalışmalar Retrospektif karşılaştırılmalı veya prospektif veya retrospektif tek kol kohortlar
Minimum hasta sayısı (n)	Minimum süre: 6 ay Tedavi grubu başına n >10
Bölüm 6: FSGS	(erişkinlerde)
Popülasyon	Erişkin FSGS (biyopsi ve FSGS tiplendirmesiyle), nefrotik sendromu tanımla: iPKO ve serum albümin ile
Tedavi	Uzun süreli prednizon, Siklosporin +/- ACE-I, MMF+/-ACE-I Prograf+/-ACEİ, Rituximab +/-ACE-I, Lamivudin+/-ACE-I, Plazmaferez+/-ACE-I-levamizol, Mizoribin, AZA
Karşılaştırılan	Herhangi bir tedavi
Parametreler	Proteinüride değişiklik, Tam Remisyon, Kısmi Remisyon, Nüks, GFH, sKre iki kat artması, SDBY, Ölüm
Çalışma Tasarımı	RKÇ'lar

	En az takip süresi yok Rastgele olmayan karşılaştırılmalı çalışmalar Retrospektif karşılaştırılmalı veya prospektif veya retrospektif tek kol kohortlar Minimum süre: 6 ay
Minimum hasta sayısı (n)	Tedavi grubu başına n >10
Bölüm 7: İMN	
Popülasyon	Biyopsi-tanılı İMN
Tedavi	Sadece kortikosteroidler (bütün rejimler), Alkilleyici ilaçlar (Siklofosfamid, veya Klorambusil), KNİ (Siklosporin veya Takrolimus+/-kortikosteroidler), ACTH, Rituximab, Ekulizimab, Sirolimus, Pentoksifilin ve kombinasyonları
Karşılaştırılan	Kortikosteroidler; tedavisiz, ACE-I ve ARB'ler, KNİ (Tac,CsA), Alkilleyici ilaçlar KNİ; sadece kortikosteroid, tedavisiz, kombinasyonlar, herhangi bir
Parametreler	tedavi Tüm nedenli mortalite, SDBY, KBH 5, RRT vs., KBH'nin progresyonu, sKre artışı/GFH düşüşü, KBH evre değişimi, Hastalığın remisyonu, Kısmi hastalık remisyonu, Protokole bağlı ek GN tedavisi, Hastalık tekrarı, Hayat
Çalışma Tasarımı	kalitesi, Proteinüri, Ciddi Olaylar: kanser, tromboembolik komplikasyonlar, pulmoner emboli, KVO özellikle AMİ RKÇ'lar; remisyon için minimum süre ≥ 6 ay/istenmeyen olaylar,5 yıllık
Minimum hasta sayısı (n)	sağkalım Tedavi grubu başına n >10
Bölüm 8: MPGN	
Popülasyon	MPGN (biyopsi ile)
Tedavi	Rituximab, Ekulizimab, KNİ (CsA, Tac), MMF, Sirolimus, ACE-I ve ARB'ler, Pentoksifilin, IVIG, Nüks tedevisi (herhangi), Kortikosteroid tedavisi (herhangi bir rejim)
Karşılaştırılan	Herhangi
Parametreler	Tam ve parsiyel remisyon, Nüks, Proteinürideki kategorik değişiklikler, Böbrek fonksiyonlarındaki kategorik değişiklikler (sKre, GFH), SDBY, Ölüm/sağkalım, Ciddi olaylar
Çalışma Tasarımı	RKÇ'lar En az takip süresi 6 ay Rastgele olmayan karşılaştırılmalı çalışmalar Prospektif ve retrospektif Minimum süre: 12 ay
Minimum hasta sayısı (n)	N ≥20
Bölüm 9: Enfeksiyon-ilişkili	MN
Popülasyon	Enfeksiyon ilişkili GN olan hastalar (biyopsi tanılı), postenfeksiyöz GN

Tedavi	HBV, HCV için Antiviral (lamivudin, ribavirin veya interferon), malarya ve diğer helmint/protozoa enfeksiyonları için anti-parazit ilaçlar. Post enfeksiyöz GN için: herhangi bir tedavi
Karşılaştırılan	Herhangi bir tedavi
Parametreler	Tüm nedenli mortalite, SDBY, KBH 5, RRT vd. KBH'nın progresyonu, sKre artışı/GFH düşüşü, KBH evre değişimi, Hastalığın remisyonu, Kısmi hastalık remisyonu, Protokole bağlı ek GN tedavisi, Hastalık nüksü, Hayat kalitesi, Proteinüri, Ciddi Olaylar: kanser, tromboembolik komplikasyonlar, pulmoner emboli, KVO özellikle AMI
Çalışma Tasarımı	RKÇ'lar. Minimum takip süresi yok
Minimum hasta sayısı (n)	Post-enfeksiyöz için: RKÇ'lar için N≥10, gözlemseller için N≥20
Bölüm 10: IgAN	
Popülasyon	Biyopsi-tanılı IgAN, sadece primer hastalık (sekonder hastalık hariç)
Tedavi	Herhangi
Karşılaştırılan	Herhangi bir tedavi, ACE-I kullanımı ve KB kontrolünden vd. bağımsız.
Parametreler	Tüm nedenli mortalite, SDBY, KBH 5, RRT vd. KBH'nın progresyonu, sKre artışı/GFH düşüşü, KBH evre değişimi, Hastalığın remisyonu, Nüks, Proteinüri
Çalışma Tasarımı	RKÇ'lar; Minimum takip zamanı: 6 ay
Minimum hasta sayısı (n)	N≥10
Bölüm 11: HSP Nefriti	
Popülasyon	Biyopsi tanılı HSP
Tedavi	Herhangi (RKÇ'lar ve rastgele olmayan çalışmalar için)
Karşılaştırılan	Herhangi (RKÇ'lar ve rastgele olmayan çalışmalar için)
Parametreler	Tüm nedenli mortalite, SDBY, KBH 5, RRT vd. KBH'nın progresyonu, sKre artışı/GFH düşüşü, KBH evre değişimi, Hastalığın remisyonu, Protokole bağlı ek GN tedavisi, Hastalık tekrarı, Proteinüri
Çalışma Tasarımı	RKÇ'lar ve randomize olmayan karşılaştırılmalı çalışmalar
Minimum hasta sayısı (n)	N≥10
Bölüm 12: LN	İndüksiyon Tedavisi
Popülasyon	Biyopsi tanılı Lupus nefriti, sınıf III, IV, V, (ayrıca sınıf V+III veya V+IV kombinasyonları), erişkin ve çocuk
Tedavi	MMF, Siklofosfamid, Rituximab, Uzun süreli Siklosfasfamid, iv Siklofosfamid, Siklosprin/Takrolimus + MMF + Prednizon Hidroksiklorokin (sınıf V) diğer tedaviler ile eş zamanlı
Karşılaştırılan	Siklofosfamid, (po veya iv), Azatiyopirin, Siklofosfamid, EURO protokol Siklofosfamid, po Siklofosfamid, Siklofosfamid. (Hidroksiklorokinsiz)
Parametreler	Mortalite, RRT'ye ihtiyaç/renal sağkalım, Proteinüri, Böbrek fonksiyonunun sKre/GFH olarak korunması ör. sKre'nin ikiye katlanması (kategorik

	parametre olarak), Remisyon ve Nüks, Mensin korunması, Trombotik ve
Çalışma Tasarımı	tromboembolik olaylar, Alopesi ve diğer olumsuz olaylar
	RKÇ'lar
	En az takip süresi 6 ay
	Randomize olmayan karşılaştırılmalı çalışmalar
	Prospektif çalışma tasarımı
Minimum hasta sayısı (n)	Minimum süre: 6 ay
	RKÇ'lar için tedavi grubu başına N≥10, gözlemseller için N≥30
Bölüm 12: LN	İdame Tedavi
Popülasyon	Biyopsi tanılı lupus nefriti, sınıf III, IV, V, (ayrıca sınıf V+ III veya V+IV kombinasyonları), Erişkin ve çocuk
Tedavi	RKÇ'lar:
	İdame tedavisi, 1. MMF, 2. MMF, 3. Kortikosteroid, Hidroksiklorokin
	Randomize olmayan karşılaştırılmalı çalışmalar:
	Etanercept, TNF alfa antagonistleri, (ör. İnfliximab vs), CTLA4-Ig ve türevleri, Campath, Abetimus (LPJ394)
Karşılaştırılan	Siklofosfamid, Azatiyopirin, Plasebo/ Tedavisiz
Parametreler	Mortalite, RRT'ye ihtiyaç/renal sağkalım, Proteinüri, Böbrek fonksiyonunun sKre/GFH olarak korunması ör. sKre'nin ikiye katlanması (kategorik parametre olarak), Remisyon ve Nüks, Mensin korunması, Trombotik ve tromboembolik olaylar, Alopesi ve diğer olumsuz olaylar
Çalışma Tasarımı	RKÇ'lar
	En az takip süresi 12 ay
	Randomize olmayan karşılaştırılmalı çalışmalar
	Prospektif çalışma tasarımı
	Minimum süre: 12 ay
Minimum hasta sayısı (n)	RKÇ'lar için tedavi grubu başına N≥10, gözlemseller için N≥30
Bölüm 13: Pauci-immün	Fokal ve Segmental Nekrotizan GN
Popülasyon	Erişkin veya çocuk ANCA-vasküliti (biyopsi tanılı), ANCA pozitif Wegener Granülamotozisi, mikroskopik polianjiit, pauci-immün GN, Churg-Strauss Sendromu
Tedavi	RKÇ'lar:
	Siklofosfamid+kortikosteroidler,
	Siklofosfamid+kortikosteroidler+Plazmaferez/IVIG, MMF, iv siklofosfamid rejimler, Pulse siklofosfamid, Rituximab
	İdame: Azatiyopirin, MMF, Siklofosfamid, Metotrexat, Siklosporin, Leflunomid
	Randomize olmayan karşılaştırılmalı çalışmalar için: MMF, Rituximab, Infliximab, Campath, Abetacept, Siklosporin, IVIG, Leflunomid

Karşılaştırılan	Plazmaferez veya İmmünadzorpsiyon
	Siklofosfamid, Siklofosfamid+kortikosteroid, Siklofosfamid, po siklofosfamid rejimleri, sürekli po siklofosfamid
Parametreler	İdame: Herhangi
	Mortalite, Renal sağkalım, Nüks, Hastalıksız sağkalım, Tromboemboli,
Çalışma Tasarımı	Proteinüri, Diyalizden çıkma
	RKÇ'lar:
	Minimum takip: 6 ay; İdame tedavi çalışmaları için, süre en az 1 yıl
	Randomize olmayan karşılaştırılmalı çalışmalar:
	Prospektif veya retrospektif çalışma tasarımı
Minimum hasta sayısı (n)	Minimum takip: 6 ay
	RKÇ'lar için herhangi bir sayı yok ve randomize olmayan karşılaştırılmalı çalışmalar için N≥30
Bölüm 14: Anti-GBM	GN Tedavisi
Popülasyon	Anti-GBM hastalığı (biyopsi tanılı), Anti-GBM antikoru, Erişkin veya çocuk;
	Renal veya kombine pulmoner böbrek tutulumu
Tedavi	Prednizon + Siklofosfamid + Plazmaferez, Prednizon+ Siklofosfamid + İmmünadzorpsiyon
Karşılaştırılan	Prednizon + Siklofosfamid, Prednizon + Siklofosfamid
Parametreler	Mortalite, Böbrek fonksiyonlarının geri dönüşü, Proteinüri
Çalışma Tasarımı	Herhangi; Minimum takip yok
Minimum hasta sayısı (n)	Minimum sayı yok

KISALTMALAR: ACE-I, anjiyotensin-konverting enzim inhibitörleri; ACTH, adrenokortikotropik hormon; AMİ, akut miyokard infarktüsü; ANCA, anti-nötrofil sitoplazmik antikor; ARB, anjiyotensin reseptör bloker; AZA, azatiyopirin; CsA, siklosporin; CTLA-4 Ig, CTLA-4 Ig füzyon proteini; FSGS, fokal segmental glomerüloskleroz; GFH, glomerüler filtrasyon hızı; GN, glomerülonefrit; HBV, hepatit B virüsü, HCV, hepatit C virüsü; HSP, Henoch-Schönlein purpurası; IgAN, İmmünglobulin A nefropati; iPKO, idrar protein kreatinin oranı; iv, intravenöz; IVIG, intravenöz immünglobulin; KBH, kronik böbrek hastalığı; KNİ, kalsinörin inhibitörleri; KVO, kardiyovasküler olay; LN, lupus nefriti; MDH, minimal değişiklik hastalığı; MMF, mikofenolat mofetil; İMN, membranöz nefropati; MPGN, membranoproliferatif glomerülonefrit; SDBY, son dönem böbrek yetmezliği; STNS, sık tekrarlayan nefrotik sendrom; PICOD, population, intervention, comparison, outcomes, design (study); po, ağızdan; Prot, proteinüri; RKÇ, randomize kontrollü çalışma; RRT, renal replasman tedavisi; sKre; serum kreatinini; SBNS, steroide bağımlı nefrotik sendrom; SDBY, son dönem böbrek yetmezliği; SDNS, steroid-dirençli nefrotik sendrom; sKre, serum kreatinin; SNNS, sık nükseden nefrotik sendrom; Tac, takrolimus

Sistematik inceleme konuları için döküm

Tablo 33'te taranan özetlerin, çıkarılan makalelerin, çıkarılan çalışma verilerinin ve özet tablolardaki çalışmaların sayıları görülmektedir.

Veri çıkarımı

KDT, çeşitli açılardan, primer (birincil) çalışmalardaki bilgileri toplamak ve tablolamak amacıyla veri-çıkarma formları tasarladı. Bütün konular için veri alanları; çalışma yeri, hasta demografileri, uygunluk kriterleri, GN tipi, randomize öznelerin sayısı, çalışma tasarımı,

çalışma ödenek kaynağı, müdahalelerin tanımı (veya prediktörlerin), ilgilenilen sonuçların tanımı, kullanılan istatistik metotları, sonuçlar, ilgilenilen sonuçların kalitesi (aşağıda anlatıldığı gibi), genelleme konusundaki kısıtlamalar ve yorumlar ve yanılmaların değerlendirilmesi için boş alanları kapsamaktaydı.

Tablo 33: RKÇ'larin literatür tarama sonuçları

Konu	Uygun özetler[a]	Çıkarılan çalışmalar	Veri elde edilen çalışmalar	Sistemik derleme Sayısı	Özet tabloların sayısı[b]	Kanıt profillerini sayısı[b]
Total	13,516	418	94	12	72	18

RKÇ: randomize kontrollü çalışma

[a]Tüm konular ve tüm çalışma taslakları kombine

[b]www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/GN.php

Özet tablolar

Söz konusu olan her müdahale ile ilgili çalışmalardan çıkarılan veriler için özet tabloları oluşturuldu. Her özet tablo, ilgili sonucun kısa bir tarifini, topluluğun temel karakterlerini, müdahaleyi, karşılaştırma sonuçlarını ve her ilgili sonuç için metodolojik kaliteyi içermektedir. Temel karakterler, çalışmanın büyüklüğünün tarifini, ikamet edilen ülkeyi ve başlangıç böbrek fonksiyon ve proteinüri değerlerini kapsar. Müdahaleler ve beraberlerindeki tedaviler ve sonuçlar, hepsi not edildi. Çalışmalar, ilgili sonuçlar önem sırasına göre tabloda sıralandı (Tablo 34). Kategorik ve sürekli sonuçlar ayrı ayrı tablo gruplarında özetlendi. Çalışma Grubu üyelerinden RKÇ ve RKÇ olmayan özet tablolardaki bütün verileri düzeltmeleri istendi. Prediktör çalışmaları için ayrı özet tablo grupları oluşturuldu. Özet tablolara www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/GN.php. adresinden ulaşılabilir.

Her bir çalışmanın değerlendirilmesi

1. Çalışma ölçeği ve süresi: Çalışma (örnek) büyüklüğü kanıtın ağırlığının ölçümü olarak kullanıldı. Genelde, büyük ölçekli çalışmalarla daha kesin tahminlere ulaşılır. Benzer şekilde, daha uzun süreli çalışmalar hem daha iyi kalitede, hem de bazı diğer faktörlere bağlı olarak, daha uygulanabilir olabilir.

2. Metodolojik kalite*:* Metodolojik kalite (içsel geçerlilik) bir klinik çalışmanın tasarımı, yürütülmesi ve sonuçlarının raporlanması ile ilgilidir. Çalışma kalitesi için üç-seviyeli bir sınıflandırma kullanıldı (Tablo 35). Bir çalışmanın primer ve diğer sonuçları için kalite değişebileceğinden, metodolojik kalite her bir sonuç için ayrı değerlendirildi. Bu sistemin çeşitlemeleri birçok KDOQI ve tüm KDIGO kılavuzlarında kullanıldı ve US Agency for Healthcare Research ve Quality Evidence Based Practice Center program (http://effectivehealthcare.ahrq.gov/repFiles2007_10DraftMethodsGuide.pdf) tavsiye edildi. Her çalışmaya bir toplam kalite derecesi verildi. Daha sonra, raporlanan sonuçlar değerlendirildi ve rapora ve o sonuca özel bazı metodolojik durumlara bağlı olarak, her raporlanan sonuca tek tek, bir kalite derecesi verildi. Ancak, bir sonucun tek kalite derecesi tüm çalışmanın toplam kalite derecesinden daha yüksek olamazdı.

3. Sonuçlar: İlgilenilen sonuçlarla ilgili veriler bazal değerler (önem arzederse), final değerler (veya olay sayılarını) ve net farklılıklar (müdahaleler arası) olarak elde edildi. Bu veriler, çalışmalarda belirtildiği gibi, değerlerdeki net değişiklikleri, RR, OR, HR ve risk farklılıklarını kapsamaktaydı. CI değerlerinin net farklılıkları ve istatistiksel anlamlılıkları da elde edildi. Gerekli görüldüğünde, kategorik sonuçlar için, vara olan veriler kullanılarak, RR ve onların %95 CI değerleri hesaplandı. Özet tablolarda, hesaplanan veriler rapor edilen verilerden ayırt edilir biçimde yazıldı.

Tablo 34: Sonlanım sıra düzeni

Önem sırası[a]	Parametreler[b]
Kritik önem	Mortalite, SDBY, KBH 5, RRT
Yüksek önem	KBH'nin progresyonu, Hastalık remisyonu, Protokole-bağlı GN'nin ek tedavisi, Hastalık nüksü, Hayat kalitesi
Orta önem	Hastalığın kısmi remisyonu

GN, glomerülonefrit; KBH, kronik böbrek hastalığı; RRT, renal replasman tedavisi; SDBY, son dönem böbrek yetmezliği;

[a]Daha az önemli parametreler incelemeden çıkarıldı

[b]Bu kategorizasyon, sadece bu GN kılavuzunda kullanılmak için, Çalışma Grubunun fikir birliğiyle oluşturuldu. Liste diğer böbrek hastalığı tedavileri için parametre derecelendirmesini göstermez. Çalışma Grubu, klinisyenlerin, hasta veya ailelerinin veya derneklerin bütün parametreleri bu şekilde derecelendirmemesi gerektiğini vurgular.

Kanıt profilleri

Kanıt profilleri KDT tarafından oluşturuldu ve Çalışma Grubu üyeleri tarafından incelendi ve onaylandı. Bu profiller, Çalışma Grubu üyelerinin kanıtları ve verdikleri hükümleri birbirine nasıl bağladıklarını, okuyucuya şeffaflıkla gösterilmesini sağlar. Her kanıt profili Çalışma Grubu üyeleri tarafından incelenmiştir. Kararlar, ilgili özet tablolarda listelenen birincil çalışmalardan elde edilen gerçekler ve bulgulara, var olan seçilmiş sistematik incelemelere ve Çalışma Grubunun hükümlerine dayandırıldı. Kalite, tutarlılık ve kanıtın açıklığı konularındaki hükümler, aynen bir sonucun önemliliği veya ölçeklerin etkilerinin özeti ile ilgili hükümler gibi karmaşıktı. Derecelendirme için, kanıt profilleri, derecelerin nicel olarak toplandığı kesin bir metottan çok, yapısal şeffaf bir yöntem sağladı.

Kanıt profilleri, en az 2 çalışmada ortaya çıkan araştırma sorularını karşılayacak şekilde oluşturuldu. Bir karşılaştırma ile ilgili bir kanıt için sadece bir çalışmanın olması durumunda, örneğin sadece bir RKÇ veya sistematik inceleme, özet tablo son sentezin yapıldığı yer oldu.

Tablo 35 Çalışma kalitesinin sınıflandırılması	
İyi Kalite	Sapma riski düşük ve belirgin bir raporlama hatası yok, verinin tam raporlanması. Prospektif olmalı. Tedavi çalışması ise, RKÇ olmalı
Orta Kalite	Sapma riski orta, ama çalışma/makale ile ilgili problemlerin major sapma oluşturması beklenmez. Tedavi çalışmasıysa prospektif olmalı
Kötü Kalite	Sapma riski yüksek veya olası anlamlı sapmaları dışlayamaz. Metotlar zayıf, veri tam değil, raporlama hataları. Prospektif veya retrospektif

RKÇ: Randomize kontrollü çalışma

Kanıt kalitesini ve tavsiyenin gücünü derecelendirme

Toplam kanıtın kalitesini ve tavsiyelerin gücünü derecelendirebilmek için, DERECE'ye dayalı, kanıt profillerinin kullanımıyla kolaylaştırılan, yapısal bir yöntem kullanıldı. Her konu için, kanıtın kalitesini derecelendirmek için tartışma KDT, tavsiyelerin gücüyle ilgili tartışmalar ise Çalışma Grubu Eş-Başkanları tarafından yürütüldü. 'Bir tavsiyenin gücü', tavsiye uygulandığında zarardan çok fayda sağlamak konusunda emin olunma gücünü göstermektedir. 'Bir kanıtın kalitesi ', belirli bir tavsiyeyi destekleme konusunda yeterli olmak için, bir etkinin tahmininde ne kadar emin olduğumuzla ilgilidir.

Her sonuç için kanıtın kalitesinin derecelendirilmesi

DERECE metodunu takip ederek, belli bir sonuçla ilgili olan kanıt kalitesi ilk baştan çalışma tasarısına göre kategorize edildi. Müdahale ile ilgili sorularda, kanıtlar RKÇ'lardan oluştuğunda, ilk kalite derecesi 'Yüksek' olarak kategorize edildi. Teoride, eğer kanıt gözlemsel çalışmalardan oluşuyorsa, ilk derece 'Düşük', eğer diğer çalışma tasarısına sahip çalışmalardan oluşuyorsa ise 'Çok Düşük' olarak kategorize edildiler; ancak, resmi olarak, kanıt kalitesi, sadece, RKÇ sistematik incelemeleri mevcut olan konular için belirlendi. Eğer toplama çalışmalarda metota ait ciddi kısıtlamalar varsa, çalışmalar arasında sonuçlarla ilgili önemli tutarsızlıklar varsa, kanıtın açıklığıyla ilgili şüpheler varsa ve örneğin bulguların ilgili topluma kısıtlı uygulanabilirliği söz konusuysa, eğer veriler doğru değilse (her iki kolda düşük olay hızı [0 veya 1] veya CI (güven aralığı) mesafesi < 0.5 > 2.0) veya sayıca azsa (sadece bir çalışma veya toplam N<100) veya yüksek oranda sapma (bias) oluşma düşüncesi varsa, her müdahale/sonuç ikilisi için kanıtın kalite derecesi düşürüldü. Bir müdahale/sonuç ikilisi için olabilecek son kanıtın kalitesi derecesi şöyledir: 'Yüksek', ' Orta', 'Düşük' veya 'Çok Düşük' (Tablo 36). Sistematik incelemeler ile derecelendirme kalitesi yapılan konuların kalite derecelendirilmesi bu sistematik incelemelerdeki bulunan kalite maddelerine dayandırıldı.

Tablo 36: Kanıt kalitesini derecelendirmek için GRADE sistemi

Adım 1: Kanıt kalitesini çalışma tasarısına göre derecelendirmek	**Adım 2: Dereceyi düşürmek**	**Adım 3: Dereceyi yükseltmek**	**Kanıt kalitesi ve tanımı için son derece**
Randomize çalışmalar = Yüksek Gözlemsel çalışmalar = Düşük Diğer kanıtlar = Çok düşük	**Çalışma kalitesi** -1 seviye eğer ciddi kısıtlama varsa -2 seviye eğer çok ciddi kısıtlama varsa **Tutarlılık** -1 seviye eğer önemli tutarsızlık varsa **Açıklık** -1 seviye eğer az şüphe varsa -2 seviye eğer major şüphe varsa **Diğer** -1 seviye eğer az veya kesin olmayan veri varsa[c] -1 seviye eğer sapma raporlanması yüksek olasılıksa	**İlişkinin gücü** +1 seviye eğer güçlü[a] ise, mantıksal bozucu faktörler (confounder) yok ise +2 seviye eğer çok güçlüyse[b], gerçekliği karıştırıcı faktörler yok ise **Diğer** +1 seviye eğer kanıt bir doz-yanıt eğrisine ait ise + 1 seviye eğer arta r Kalan mantıksal bozucu faktörler (confounder) gözlemlenen etkiyi azaltıyorsa	**Yüksek**= Daha fazla araştırmanın etkinin tahminindeki eminliği değiştirmesi uzak ihtimal **Orta**=Daha fazla araştırmanın etkinin tahminindeki eminliğin üzerinde önemli bir tesir oluşturması mümkün ve tahmini değiştirebilir **Düşük**=Daha fazla Araştırmanın etkinin tahminindeki eminliğin üzerinde önemli bir tesir oluşturması çok mümkün ve tahmini değiştirebilir

GRADE, Tavsiye Belirlemelerini Derecelendirmek, Geliştirmek ve Değerlendirmek

[a]Güçlü birliktelik kanıtı 'anlamlı göreceli risk>2 (<0.5)' iken, iki veya daha çok görsel çalışmadan alınan tutarlı kanıtlara dayandırılan, mantıksal bozucuların olmadığı durum olarak tanımlanır
[b]Çok güçlü birliktelik kanıtı 'anlamlı göreceli risk>5 (<0.2)' iken, gerçekliği bulandırıcı faktörlerin yokluğu açık kanıta dayandırıldığı durum olarak tanımlanır
[c]Az eğer sadece bir çalışma varsa veya çalışmadaki özne sayısı<100 ise. Kesin olmayan eğer, her iki koldan birinde, düşük olay hızı varsa (0 veya 1 olay) veya CI'nın yayılma aralığı <0.5 den >2.0 ye ise
Özel izinle; Macmillan Publishers Ltd: Kidney International. Uhlig K, Macleod A, Craig J et al. Nefroloji'de Klinik Kılavuzlar için kanıt ve tavsiye derecelendirme. Böbrek Hastalığı: Global Sonuçları Düzeltme; Durum Bildirisi (KDIGO). Kidney Int 2006; 70: 2058-2065; http://www.nature.com/ki/journal/v70/n12/pdf/5001875apdf

Toplam kanıt kalitesinin derecelendirilmesi

Böylece toplam kanıt kalitesi, tüm ilgili sonuçların kalite derecelerine göre belirlendi, ancak her sonucun hükmen belirtilmiş göreceli önemi hesaba katıldı, şöyle ki, kritik sonuçların ağırlığı yüksek veya ortadan daha fazla oldu. Sonuçta, toplam kanıt kalitesi için 4 kategori şöyleydi: ''A'', '' B'', ''C'' veya '' D'' (Tablo 37). Bu kanıt dereceleri her tavsiye için belirtildi.

Tablo 37: Tüm kanıt kalitesi için son derecelendirme

Derece	Kanıtın Kalitesi	Anlamı
A	Yüksek	Gerçek etki büyük ihtimalle tahmin edilen etkiye yakın olduğundan eminiz
B	Orta	Gerçek etki büyük ihtimalle tahmin edilen etkiye yakın, ancak özünde farklı olma ihtimali var
C	Düşük	Gerçek etki tahmin edilen etkiden özünde farklı olabilir
D	Çok düşük	Tahmin edilen etki çok şüpheli ve sıklıkla gerçekten uzak

Tüm önemli klinik sonuçların içinden net sağlık kazanımı değerlendirilmesi

Net sağlık kazanımı klinik olarak önemli tüm sonuçların öngörülen kazanım ve zarar dengesine göre belirlendi. Net tıbbi kazanım Çalışma Grubunun hükümlerinden etkilendi. Net sağlık kazanımı Tablo 38'de özetlendi.

Tavsiyelerin gücünün derecelendirilmesi

Bir tavsiyenin gücü Düzey 1 veya Düzey 2 olarak değerlendirilir. Tablo 39, KDIGO'nun tavsiye gücünü derecelendirme terminolojisini ve her düzeyin hastalar, klinisyenler ve sağlık

planlaması yapanlar için ne anlama geldiğini göstermektedir. Tavsiyeler bir şey yapmayı destekliyor veya engelliyor olabilirler. Tablo 40 da görüldüğü üzere, bir tavsiyenin gücü sadece kanıtın kalitesi ile değil, ayrıca, net tıbbi kazanım, değerler ve öncelikler ve maliyetler gibi birtakım karışık hükümlere göre belirlendi. Maliyet analizi gibi resmi karar analizleri gerçekleştirilmedi.

Tablo 38: Fayda ve zararın dengesi
Bir hasta için bir tedavinin tıbbi fayda ve zarar dengesinin belirlenmesi gerektiğine dair kanıt olması durumunda, sonuçlar aşağıdaki gibi kategorize edildi: • **Net fayda**=Tedavi kesin bir açıklıkla zarardan çok fayda sağlamaktadır • **Tavizler**=Fayda ve zarar arasında önemli tavizler var • **Belirsiz tavizler**=Tedavinin zarardan çok fayda sağladığı yeteri kadar açık değil • **Net fayda yok**=Tedavi kesin bir açıklıkla zarardan daha fazla fayda sağlamamaktadır

Tablo 39. KDIGO tavsiyelerini derecelendirmek için tanımlama ve isimlendirme

Grade*	Çıkarılması gereken anlam		
	Hastalar	Klinisyenler	Politika
Düzey 1 **‘‘Tavsiye ediyoruz’’**	Sizin durumunuzdaki hastaların çoğunluğu önerilen yöntemi isteyecektir, sadece küçük bir oran istemeyecektir.	Hastaların çoğu önerilen yöntemi almalıdır.	Öneri, bir politika veya performans ölçütü geliştirmek için aday olarak değerlendirilebilir. .
Düzey 2 **‘‘Öneriyoruz’’**	Sizin durumunuzdaki hastaların çoğunluğu önerilen yöntemi tercih edecektir, ancak bir çoğu da istemeyecektir.	Farklı hastalar için farklı seçenekler uygun olacaktır. Her hastanın kendi değerleri ve tercihleri ile uyumlu bir tedavi kararına ulaşmaya ihtiyacı vardır.	Bir politika belirlenmeden önce önerinin önemli ölçüde tartışmaya ve tüm paydaların dahil edilmesine ihtiyaç duyması muhtemeldir.

*“Derecelendirilmemiş” kategorisi sağduyu temelli yönlendirme veya konu yeterli kanıta izin vermediği durumlarda kullanılmıştır. En sık örnekleri monitörizasyon aralıkları, konsültasyon ve diğer özelleşmiş kişilere yönlendirme konularındaki önerilerdir. Derecelendirilmemiş öneriler genellikle basit açıklayıcı ifadeler şeklinde yazılmıştır, Düzey 1 ve Düzey 2 önerilerden daha güçlü olarak yorumlanmamalıdır.

Derecelendirilmeyen ifadeler

Bu kategori Çalıma Grubu'nun genel tavsiyelerde bulunması amacıyla düzenlendi. Tipik olarak derecelendirilmemiş bir ifade aşağıdaki kriterleri taşır: mantığa dayandırılan bir rehber görevi yapar; belirgin olanın hatırlatılmasını sağlar; konuya kanıtın uygulanabilmesi için yeteri kadar spesifik değildir ve öyleyse sistematik kanıt incelemesine dayandırılmamıştır. Test yapılma sıklığı, uzmana yönlendirilme ve rutin tıbbi bakım derecelendirilmeyen ifadeler için bazı örneklerdir. Biz, derecelendirilmemiş önerileri olabildiğince azaltmaya çalıştık.

İki seviyeli tavsiyenin gücü, dört seviyeli kanıtın kalitesinin derecelendirilmesi ve genel yol gösterme için derecelendirilmemiş ifadeler, şeklinde tasarlanan bir şema, Aralık 2008 yılında KDIGO Kurulu tarafından kabul edilmiştir. Çalışma Grubu hem tavsiyelerin ve mantıklı ifadelerin yazılmasını birincil görevleri olarak aldı hem de kılavuzdaki ifadelerin ve onlara eşlik eden anlatımların tam sorumluluğunu üstlendiler. KDT ise taslak tavsiyeleri ve derecelendirmelerin, kanıt inceleme sonuçları ile tutarlılığını gözden geçirdiler.

Tablo 40: Tavsiyenin gücünün belirleyicileri

Değişken	Yorum
İstenen ve istenmeyen etkiler arasındaki denge	İstenen ve istenmeyen etki arasındaki fark ne kadar büyükse, güçlü bir tavsiye ortaya çıkar. Fark ne kadar az ise, zayıf bir tavsiye ortaya çıkar
Kanıtın kalitesi	Kanıtın kalitesi arttıkça, tavsiyenin gücü artar
Değerler ve tercihler	Değerler ve tercihlerde kadar çok değişkenlik veya ne kadar çok şüphe varsa, o kadar zayıf tavsiye ortaya çıkar
Harcamalar (kaynağın paylaşımı)	Ne kadar çok harcama yapılmışsa-ne kadar çok kaynak kullanılmışsa-güçlü bir tavsiyenin oluşması o kadar zordur

Tavsiyeler için biçim

Her bölüm bir veya birden çok tavsiye içerir. Her tavsiye için, tavsiyenin gücü düzey 1 veya düzey 2; destekleyen kanıtın kalitesi ise A, B, C veya D olarak belirtilmektedir. Bunlar, ilgili terimleri tanımlarını kapsayan kısa bir özgeçmiş ve daha sonra da kanıtların anahtar noktalarını özetleyen bildiri cümlelerinden ve tavsiyeleri destekleyen hükümlerden oluşan bir 'mantıksal zincirle' başlayan gerekçe ile takip edilirler. Bunlardan sonra da gerekçeyi

destekleyen bir anlatım gelir. İlgili bölümlerde, araştırma tavsiyeleri, var olan belirsizlikleri çözmek amacıyla yapılması önerilen araştırmaları içerir.

Yöntemin sınırlılıkları

Literatür taramalarının kapsamlı olması amaçlanmışsa da her şey dahil demek değildir. Sadece MEDLINE ve Cochrane'in bazı veri tabanları araştırıldı. Dergilerin elle aramalar yapılmadı ve inceleme makaleleri ile kitap bölümleri sistematik bir aramaya tabii tutulmadı. Ancak belli bir alanla ilgili uzmanlar tarafından önemli bulunan ve elektronik literatür tarama sonucunda çıkmayan bazı çalışmalar da eklendi ve Çalışma Grubu tarafından incelendi. Bu kılavuzun kapsamındaki tüm konu ve alt konular sistematik olarak incelenemedi. Konular, sistematik incelemelerinde, kılavuzu destekleyici kanıtların olması durumuna göre alındı ve buna göre konularda kısıtlamaya gidilmesi kararı alındı. Her ne kadar rastgele olmayan çalışmalar da incelendiyse de, KDT ve Çalışma Grubu kendini rastgele çalışmaları incelemeye adadı; bunun nedeni, çok yüksek- veya yüksek- (A veya B) kanıt kalitesi ile seviye 1 tavsiyeleri destekleyecek çalışmaların bunlar olduğu düşünülmesiydi. Rastgele çalışmalar olmadığında, Çalışma Grubu kendileri tarafından önceden bilinmeyen çalışmaların daha yüksek kaliteli seviye bir tavsiyelerle sonuçlanmasının düşük ihtimal olduğunu düşündü.

Kılavuz oluşturma süreci'nin incelenmesi

Sistematik inceleme ve kılavuz oluşturulmasında metotla ilgili süreçlerin kalitesinin değerlendirilebilmesi için bazı gereç ve kontrol listesi geliştirildi. Bunlar Araştırma ve Değerlendirmenin Anlaşılması (AGREE) kriterleri,[762] Kılavuz Standartlaştırılması Konferansı (COGS) kontrol listesi[763] ve Tıp Enstitüsü'nün en son *Sistematik İncelemeler için Standartları*[764] *ve Güvenebileceğimiz Klinik Uygulama Standartlar.*[765] Online Suppl. 2 ve 3, AGREE kontrol listesine denk gelen kontrol kriterlerini ve Tıp Enstitüsünün standartlarını ve her birinin bu kılavuzda nasıl geçtiğini gösterirler.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Appendix 1: Online search strategies.

Appendix 2: The Conference on Guideline Standardization (COGS)

checklist for reporting clinical practice guidelines.

Appendix 3: Concurrence with Institute of Medicine standards for

systematic reviews and for guidelines.

Not: Ek materyal htpp://www.kdigo.org/clinical_practice_guidlines/GN.php adresinde makalenin online versiyonuna eklenmiş bulunmaktadır.

BİYOGRAFİLER VE ÇIKAR ÇATIŞMA BİLGİLERİ

Kidney International Supplements (2012) 2, 252–257; doi:10.1038/kisup.2012.28

Daniel C Cattran, MD, FRCPC (Work Group Co-Chair), is a graduate of the University of Toronto Medical School and completed his postgraduate training both in Toronto, Canada and Sydney, Australia. He is currently a Professor of Medicine at the University of Toronto and a senior scientist at the Toronto General Research Institute. His administrative roles have included Chairman of the Royal College of Canada specialty program in nephrology, the renal transplant program of the Toronto General Hospital, and Director of the postgraduate education program in nephrology at the University of Toronto. Dr. Cattran is a member of postgraduate education committee of the American Society of Nephrology and he also currently serves on the KDIGO Board.

Dr. Cattran's major research work has been in field of GN. He was the principal organizer and present Chair of the Toronto Glomerulonephritis Registry, which currently includes over 11,000 cases of biopsy-proven GN. His current research activities also include chairing the steering committee of NEPTUNE, an NIH-sponsored North American Consortium of 15 Centers focused on investigating the molecular mechanisms of the nephrotic syndrome and in particular the histologic variants, MN and FSGS. His own research is currently examining the role of ACTH as new therapy for IMN, and Dr. Cattran is lead investigator of a North American validation study of the new Oxford classification of IgAN. Grant support for his work has come from the Kidney Foundation of Canada, PSI, the National Institutes of Health, and the Canadian Institutes for Health Research. He has published over 190 articles in peer-reviewed journals and has been the principal author of more than 20 book chapters, as well as multiple reviews related to the natural history, outcome, and treatment studies in GN. In recognition of his career in clinical investigation, the Kidney Foundation of Canada recently awarded him their prestigious Medal for Research Excellence. He has also been active in volunteer work, in particular, the Kidney Foundation of Canada and has held a number of positions including the chair of their Medical Advisory Board. The Foundation's award, ''Volunteer of the Year'', acknowledged his contributions to this organization. He has also held a number of positions in the Canadian Society of Nephrology, including a term as President.

Advisor/Consultant: Genentech; Osprey; Questcor; Roche; Vifor
Speaker: Novartis

Grant/Research Support: Amgen

John Feehally, DM, FRCP (Work Group Co-Chair), is Professor of Renal Medicine at The John Walls Renal Unit, Leicester General Hospital, UK. He received training in nephrology in Manchester and Leicester, UK, and in Boston, MA, USA, and was appointed Consultant Nephrologist at Leicester General Hospital in 1988. In 1999 he became Honorary Professor of Renal Medicine at the University of Leicester, UK. His particular clinical interests include topics
such as GN and kidney transplantation. He has an active laboratory research program with a focus on immune renal disease, particularly IgAN, and maintains an epidemiological and clinical research interest in ethnic variations in renal disease. Professor Feehally is Co-Editor of Comprehensive Clinical Nephrology, 4th Edition. He is President of the International Society of Nephrology (2011-2013), served as President of the Renal Association in the UK (2004-2007), and has been a member of the Renal Advisory Group at the UK Department of Health since 2003.

Dr Feehally reported no relevant financial relationships

H Terence Cook, MBBS, MRCP, MRCPath, FRCPath, FMedSci, is Professor of Renal Pathology at Imperial College of Medicine and Deputy Director of the Centre for Complement and Inflammation Research at Imperial College, London, UK. Dr. Cook completed his undergraduate studies at New College, University of Oxford and received his medical degree from St. Mary's Hospital Medical School in London, UK. His major research interests include the studying of pathological mechanisms of injury in glomerulonephritis and the role of macrophages, antibodies, Fc receptors, complement, and other mediators in the disease process. He also maintains an active interest in the use of histological features from human renal biopsies to predict response to treatments. In particular, he is presently conducting transcriptome analysis from renal biopsies for the diagnosis of transplant rejection. Dr. Cook is currently the President of Renal Pathology Society and a member of committees including, ISN COMGAN Subcommittee on Renal Pathology; Royal College of Pathologists Ethics Committee; and Renal Association International Committee. He has authored more than 200 publications and served as a consensus working group member of the International IgA Nephropathy Network, which recently developed the Oxford Classification of IgA Nephropathy.

Advisor/Consultant: Roche

Fernando C Fervenza, MD, PhD, is Professor of Medicine and Section Head, Parenchymal Renal Division at Mayo Clinic College of Medicine in Rochester, MN, USA. He received his medical training at the Medical School of the Pontificia Universidade, Brazil and completed his doctoral degree from University of Oxford, UK and fellowship studies from Stanford University. His primary research interest lies in the area of parenchymal renal disease with a focus on the glomerulopathies. Specifically, Dr. Fervenza is a current principal investigator in a number of clinical trials examining the efficacy of ocrelizumab in class III or IV nephritis; the use of rituximab as induction therapy in patients with lupus membranous patients; and the effectiveness of ACTH in lowering proteinuria in patients with IMN. In addition to authoring more than 100 peer-reviewed publications, Dr. Fervenza has been actively involved in the mentoring of residents, nephrology fellows, and visiting physicians. Since 2001, he has organized an annual nephrology up-to-date course in Brazil with the aim of fostering scientific improvement in the Brazilian nephrology community. In recognition for his multitude of contributions, Dr. Fervenza was awarded the Career Development Award in 2007 by the Mayo Foundation and most recently received the Laureate Award from the Mayo Clinic.

Advisor/Consultant: Genentech; Questcor
Grant/Research Support: Genentech; Novartis; Questcor; Roche; Teva

Jurgen Floege, MD, graduated from the Hannover Medical School in Germany in 1984 and subsequently received his clinical training at the Hannover Medical School. His particular interest in renal diseases and renal replacement therapies developed during various research periods in physiology, pharmacology, nephrology, and pathology at the Hannover Medical School, Germany; the Albert Einstein College of Medicine, New York; and the University of Washington, Seattle, WA, USA. He was appointed as head of the Division of Nephrology and Immunology at the University of Aachen, Germany in 1999. In 2001, he became the Vice Dean of the Medical School, and since 2004, a Director of a government-funded center grant on chronic inflammation.

Professor Floege is an active member of several nephrology societies, including the American Society of Nephrology, ISN, and the European Renal Association (ERA-EDTA). He is a current member of the ERA-EDTA scientific advisory board, Co-Chair of the World Congress of Nephrology (Vancouver 2011) and former ERA-EDTA and ISN council member.

In addition, he is a founding member and vice president of the German Society of Nephrology, since 2008. Together with Professors Richard Johnson and John Feehally he is editor of the best-selling textbook Comprehensive Clinical Nephrology. Finally, Professor Floege is one of two deputy editors of the ERA-EDTA journal Nephrology Dialysis Transplantation and a member of the editorial board of several other journals, including Journal of the American Society of Nephrology, Kidney International, Nature Clinical Practice Nephrology, Journal of Nephrology, and Clinical Nephrology.

His research interests encompass both basic research (i.e., studies on growth factors, cytokines, angiogenesis, stem cells and fibrosis in the course of renal disease) as well as clinical problems such as immune-mediated renal disease, bone and mineral disorders and cardiovascular risk factors in dialysis patients. Dr. Floege's scientific work encompasses 300 original papers, reviews and editorials, and 40 book chapters.

Advisor/Consultant: Amgen; Boehringer Ingelheim; Fresenius; Genzyme; Pharmalink; Vifor
Speaker: Amgen; Fresenius; Genzyme; Vifor

Debbie S Gipson, MD, MS, is Associate Professor, Division of Nephrology in the Department of Pediatrics at University of Michigan, MI, USA, and Director for Research Design,
Epidemiology, Biostatistics and Clinical Research Ethics Core at Michigan Institute for Clinical and Health Research. After obtaining a medical degree from Indiana University School of Medicine, Dr. Gipson completed her fellowship in pediatric nephrology at University of Washington, Seattle, WA, USA, where she also received her master's degree in epidemiology. She is currently a member of NIH FSGS Clinical Steering Committee and the Chair of its Clinical Management Committee. In addition, she is a research investigator in several clinical trials which strive to better assess risk factors for progression of chronic kidney disease in children and identify therapeutic options for patients with multi-drug resistant FSGS. Dr. Gipson is also Co-Director for Pediatric Clinical Research, Nephrotic Syndrome Study Network (NEPTUNE) whose goal is to bring clinical and translational scientists together with the aim to educate patients with FSGS, MN, and MDH.

Dr Gipson reported no relevant financial relationships

Richard J Glassock, MD, MACP, is currently Professor Emeritus at the David Geffen School of Medicine at UCLA and an internationally recognized expert in the field of glomerular diseases and clinical nephrology. He has published over 400 original papers, books, book chapters, reviews, and served as Co-Editor in a recent text, Treatment of Primary Glomerulonephritis (2nd Edition). Professor Glassock has lectured in more than 90 countries and has been a visiting professor at over 100 academic institutions. Throughout his career, he has trained over 50 nephrologists. Professor Glassock has received many awards, including the David Hume Memorial Award of the National Kidney Foundation, and the Robert Narins Award of the American Society of Nephrology. He is the founding Editor-in-Chief of the NephSAP and sits on the editorial board of Journal of the American Society of Nephrology and Journal of Nephrology.

Advisor/Consultant: Aspreva (Vifor Pharma); BioMarin; Bristol-Myers Squibb; ChemoCentryx; Eli Lilly; FibroGen; Genentech; La Jolla Pharmaceutical; Lighthouse Learning; National Institutes of Health; Novartis; Questcor; Wyeth Board of Directors/Advisory Board: American Renal Associates; Los Angeles Biomedical Research Institute; University Kidney Research Organization; Wyeth
Ownership Interests: La Jolla Pharmaceutical; Reata
Honoraria: American Society of Nephrology
Employment: American Journal of Nephrology; American Society of Nephrology; Lighthouse Learning; UpToDate
Royalties: Oxford University Press

Elisabeth M Hodson, MBBS, FRACP, is a consultant pediatric nephrologist at the Children's Hospital at Westmead in Sydney, Australia and was Head of the Department of Nephrology from 1995 to 2008. Her research interests have included CKD-metabolic bone disease, antenatal diagnosis of urinary tract abnormalities, growth in children with chronic kidney disease, and since 2002, a cohort study of antecedents of kidney disease in Aboriginal and non-Aboriginal children and young people. Since 2000, she has been an editor for the Cochrane Collaboration's Renal Review Group, which is based in the Centre for Kidney Research at the Children's Hospital at Westmead. Dr. Hodson has written and/or updated fourteen systematic reviews of RCTs of therapies for kidney disease for the Cochrane Renal Group. These include systematic reviews on the management in children of SSNS with corticosteroids and corticosteroid-sparing agents, of SRNS, and of HSP nephritis.

Dr Hodson reported no relevant financial relationships

Vivekanand Jha, MD, DM, FRCP, FAMS, is Additional Professor of Nephrology and Coordinator of Stem Cell Research Facility at the Postgraduate Institute of Medical Education & Research, Chandigarh, India. Dr Jha has held numerous committee positions in professional bodies such as The Transplantation Society, International Society of Nephrology and, most recently, a Steering Committee member of the World Health Organization initiative on data harmonization in transplantation. His ongoing research projects include the development of optimal strategies of immunosuppressive drug use after kidney transplantation by pharmacogenomic approaches, and the studying of bone mineral density and histomorphometry in chronic kidney failure and its evolution after transplantation. He is Editor of The Cochrane Renal Group and a frequent peer reviewer for 14 journals. Dr. Jha has authored over 160 publications and 25 book chapters, and serves as an editor of an upcoming textbook, Management of Kidney Transplant Recipient. He was awarded Fellowships from The Royal Society of Physicians (London) and The National Academy of Medical Sciences (India) in 2009 and 2010, respectively.

Dr Jha reported no relevant financial relationships

Philip Kam-Tao Li, MD, FRCP, FACP, is the Chief of Nephrology & Consultant Physician of the Department of Medicine and Therapeutics at the Prince of Wales Hospital, Hong Kong. He is also the Honorary Professor of Medicine at the Chinese University of Hong Kong. Prof. Li dedicates his efforts to promoting nephrology both locally and internationally. He is the Past Chairman of the Hong Kong Society of Nephrology and presently the Executive Committee Member of the ISN and current President of the Hong Kong Transplantation Society. Prof. Li serves on the Board of Directors for KDIGO and is a Steering Committee Member for World Kidney Day 2010 as well as the Executive Committee Member of the Asian Forum for CKD Initiatives. He also sits on the Executive Council of the Asian Pacific Society of Nephrology, the Council of International Society for Peritoneal Dialysis, and serves as the Honorary Secretary at the Hong Kong College of Physicians. Prof. Li had been President of the Organizing Committees
for the ISN 2004 Conference on Prevention of Progression of Kidney Diseases and the 11th International Congress of International Society for Peritoneal Dialysis in 2006. He was also the

Scientific Vice-President and Program Chair for the 2nd Congress of the International Society for Hemodialysis in 2009. Prof. Li is now the Chairman of the Organizing Committee for the World Congress of Nephrology 2013, which will be held in Hong Kong. Prof. Li is the founding Editor-in-Chief of the Hong Kong Journal of Nephrology, Deputy Editor of Nephrology, and Editor of Nephrology Dialysis Transplantation and the International Journal of Artificial Organs. He is on the Editorial Boards of Clinical Nephrology, Peritoneal Dialysis International, Nephron Clinical Practice, Chinese Journal of Nephrology, Dialysis & Transplantation, Medical Progress, Indian Journal of Peritoneal Dialysis, and is a regular reviewer for all the major nephrology journals.

He has published over 380 original and review articles in peerreviewed journals, two books and 17 book chapters, and has given lectures to over 100 international congresses and meetings. His research interests include many aspects of peritoneal dialysis, such as residual renal function, cardiovascular disease, connectology, peritonitis, biocompatible solutions adequacy; cardiovascular mortality in dialysis patients; IgAN; prevention of progression of CKD; diabetes in kidney failure; immunogenetics of nephropathies; and drug pharmacokinetics and complications after transplantation.

Advisor/Consultant: Baxter Healthcare
Speaker: Baxter Healthcare; Fresenius; Roche
Grant/Research Support: Baxter Healthcare

Zhi-Hong Liu, MD, earned her medical degree from Xinjiang University School of Medical in 1982, and postgraduate degree at University of Secondary Military School of Medicine, Shanghai, China, in 1989. She worked as a research associate at the NIH, NIDDK, USA (1993-1995) and a visiting scholar in the Division of Nephrology, University of Washington, Seattle, WA, USA (1996). Dr. Liu was appointed Professor of Medicine at Nanjing
University in 1996 and became Adjunct Professor of Medicine at Brown University in 2008. In 2003, she was also elected as Academician in Chinese Academy of Engineering.

Her primary interest is in the field of renal disease, with special interest in GN, including IgAN, LN, MN, FSGS, and diabetic and metabolic renal disease. She has published 390 articles, authored two books, and contributed chapters to nephrology textbooks. Dr. Liu also served on the editorial boards of several peer-reviewed journals, including as editorin-chief of the Chinese Journal of Nephrology Dialysis & Transplantation. She was honored with the National Science

and Technology Progress Award of China; the National Young Investigator Award and National Outstanding Individual Award in Science and Technology from the China Association for Science and Technology; and the Guanghua Engineering & Technological Science Award from Chinese Academy of Engineering. She is the President-Elect of the Chinese Society of Nephrology. Dr. Liu directs one of the most productive renal patient care and research programs in China, the Research Institute of Nephrology, Jinling Hospital at the Nanjing University School of Medicine and she is the Board member of Academic Degrees Committee, Nanjing University. Dr. Liu has served on several international committees related to scientific programs and global scientific interactions and she worked as Scientific Program Committee member of the World Congress of Nephrology in 2007. She has been a KDIGO Board Member since 2009 and presently chairs the annual meeting of ‘‘Forefronts in Glomerular Disease-Nanjing Forum’’, which has been endorsed as ISN GO Continuing Medical Education Course since 2006.

Dr Liu reported no relevant financial relationships

Sergio A Mezzano, MD, FASN, FACP, is Cathedratic Professor of Medicine and Chairman, Division of Nephrology at Universidad Austral in Valdivia, Chile. He completed his medical studies at Universidad Cato´ lica de Chile and nephrology fellowship at University of Cincinnati, Ohio, USA. Dr. Mezzano has authored over 110 publications and book chapters on topics spanning immunopathogenesis of glomerular diseases, role of proteinuria and RAS activation in progression of CKD and mechanisms of renal fibrosis, epithelial mesenchymal transdifferentiation, and interstitial inflammatory infiltration. He has served as Past President of

both the Chilean Society of Nephrology (1996-1998) and Latin American Society of Nephrology (2002-2004). In 2002, he was honored with an International Medal Award by the NKF and received the Laureate Award from the American College of Physicians in 2007.

Advisor/Consultant: Fresenius

Patrick H Nachman, MD, is Professor of Medicine at the University of North Carolina at Chapel Hill, NC, USA. He graduated from Boston University School of Medicine and received fellowship training at University of North Carolina at Chapel Hill. His research interests encompass many areas, including the participation of a number of clinical trials for

treatment of FSGS, polycystic kidney disease, IMN, diabetic nephropathy, LN, and ANCA vasculitis. As an author of over 50 publications, he maintains a firm commitment to postgraduate education both at the national and international level. Dr. Nachman was awarded the Internal Medicine Housestaff Faculty Award in 2007 and acknowledged in Best Doctors in America from 2008–2010.

Grant/Research Support: Alexion

Manuel Praga MD, PhD, is Professor of Medicine at the Complutense University, and hief of the Nephrology Division at the Hospital 12 de Octubre in Madrid, Spain. He is member of the Scientific Committee at the ‘‘Instituto de Investigacio´n Hospital 12 de Octubre’’. He obtained his medical degree from the University of Valladolid and completed a nephrology fellowship at Hospital Puerta de Hierro, Madrid, Spain. Dr Praga is a founding member and coordinator of the Group for the Study of Glomerular Diseases of the Spanish Society of Nephrology (GLOSEN). He has authored more than 200 peer-reviewed publications and numerous book chapters, and has received many awards, including the ‘‘In˜igo Alvarez de Toledo’’ award to Clinical Investigation in 2000 and 2008. Dr. Praga has served on the Directory Board of the Spanish Society of Nephrology, and also sits as an editorial board member and reviewer for international journals. His current research activities focus on primary and secondary glomerular diseases, renal complications of obesity, diabetic nephropathy, role of proteinuria in the progression of renal damage, interstitial renal diseases, and renal transplantation.

Advisor/Consultant: Aspreva (Vifor Pharma); Novartis; Roche
Speaker: Astellas; Novartis; Roche
Grant/Research Support: Astellas; Novartis; Roche; Wyeth

Jai Radhakrishnan, MD, MS, MRCP, FACC, FASN, is Associate Professor of Clinical Medicine and the Director of the Nephrology Fellowship Training Program at Columbia University, NY, USA. He acquired his medical school and internal medicine training in India, Great Britain, and the USA, and later completed a nephrology fellowship at the Massachusetts General Hospital in Boston and Columbia-Presbyterian Medical Center in New York. His clinical and research interests are therapy of glomerular diseases and intensive-care nephrology. Dr. Radhakrishnan is an associate editor of Kidney International and the editor-in-chief of the

Nephrology Gateway (the ISN website). His commitment to medical education and patient care is exemplified by his numerous teaching awards and his inclusion in the Who's Who Among America's Teachers & Educators and America's Best Doctors.

Advisor/Consultant: Genentech Brad

H Rovin, MD, FACP, FASN, is Professor of Medicine and Pathology, Vice-Chairman of Research for Internal Medicine, and Director, Division of Nephrology at The Ohio State University College of Medicine, OH, USA. He received his medical degree from University of Illinois and completed nephrology fellowship training at Washington University School of Medicine in St. Louis, Missouri, USA. As a leading authority on treatment for lupus, Dr. Rovin has conducted a randomized controlled study (LUNAR) examining the effectiveness of rituximab in lupus nephritis patients already receiving MMF and corticosteroids. In addition, he is also a primary investigator in a multicenter RCTevaluating the efficacy and safety of rituximab in patients with moderate to severe SLE. With over 120 authored publications, Dr. Rovin has served on the editorial boards of American Journal of Kidney Disease, Clinical Nephrology, Journal of the American Society of Nephrology, Kidney International and as a manuscript reviewer for 16
other journals. He is also a member of numerous Professional societies, including the Scientific Advisory Board of the Lupus Foundation of America and various NIDDK Study Sections. Dr. Rovin is a past recipient of the NKF Young Investigator Award and Clinical Scientist Award, and has appeared in multiple editions of America's Best Doctors since 2005.

Advisor/Consultant: Biogen Idec; Centocor; Genentech; Osprey; Questcor; Teijan Pharmaceuticals; Teva
Grant/Research Support: Biogen Idec; Centocor; Genentech; Questcor; Roche; Teva Data Monitoring Committee: Celtic; Eli Lilly

Stephan Troyanov, MD, is Assistant Professor of Clinical Medicine at Universite´ de Montre´al, Quebec, Canada and nephrologist at Hospital du Sacre´-Coeur de Montreal. Dr. Troyanov completed his medical studies at Universite´de Montre´al and received fellowship training at University of Toronto, Canada. His earlier research centered on ascertaining the determinants of remission in proteinuria in primary glomerular disease. Currently, he is investigating the use of urinary inflammatory markers in predicting the outcome of progressive

glomerular disease, and is conducting an European validation study on the Oxford Classification of IgAN. Dr. Troyanov received the Clinician Research Award twice from Fonds de la Recherche en Sante´ du Que´bec, an agency of the Government of Que´bec, and the Young Nephrologist Prize from Socie´te´ Que´be´coise de Ne´phrologie.

Dr Troyanov reported no relevant financial relationships

Jack F M Wetzels, MD, PhD, was born in Heerlen, The Netherlands. He studied Medicine at the University of Nijmegen, and received his MD in 1980. He undertook his training in Internal Medicine and Nephrology at the Radboud University Nijmegen Medical Center and later received his PhD in 1989. From 1990 to 1992, he studied ischemic renal tubular injury as a postdoctoral fellow under the supervision of Robert W Schrier at the University of Colorado Health Sciences Center in Denver, CO, USA. Since 1992, he has been working as a nephrologist and was appointed Professor of Nephrology in the Department of Nephrology at Radboud University Nijmegen in 2002. Professor Wetzels is committed to teaching and research, with an emphasis on the diagnosis and treatment of patients with glomerular diseases.

Advisor/Consultant: Alexion; Genzyme
Speaker: Amgen; Genzyme
Grant/Research Support: Alexion; Amgen; Genzyme; Roche

KDIGO Chairs

Kai-Uwe Eckardt, MD, is Professor of Medicine and Chief of Nephrology and Hypertension at the University of Erlangen–Nuremberg, Germany. He received his MD from the Westfalische Wilhelms-Universitat Munster, Germany. In 1993, following postgraduate training in internal medicine, pathology and physiology, he was appointed Assistant Professor of Physiology at the University of Regensburg, Germany. Subsequently, he continued his training in internal medicine and nephrology at the Charite´, Humboldt University in Berlin, where he was appointed Associate Professor of Nephrology in 2000. His major scientific interests are in the molecular mechanisms and physiological/pathophysiological relevance of oxygen sensing and the management of anemia. As such, he has contributed to the development of the European Best Practice Guidelines for Anemia Management and participated in the CREATE and TREAT trial studies.

Professor Eckardt is Subject Editor of Nephrology Dialysis Transplantation, and serves on the editorial board of several other journals. He has also authored book chapters and most recently served as a Co-Editor of the text Studies on Renal Disorders. Dr. Eckardt is a member of the executive committee of KDIGO.

Advisor/Consultant: Affymax; Amgen; Hexal Sandoz; Johnson & Johnson; Roche
Speaker: Amgen; Janssen Cilag; Johnson & Johnson; Roche
Grant/Research Support: Roche

Bertram L Kasiske, MD, is Professor of Medicine at the University of Minnesota, USA. He received his medical degree from the University of Iowa and completed his Internal Medicine residency and fellowship training in Nephrology at Hennepin County Medical Center where he is currently Director of Nephrology. Dr Kasiske is former Deputy Director of the United States Renal Data System and former Editor-in-Chief of The American Journal of Kidney Diseases. He has served as Secretary/Treasurer and on the Board of Directors of the American Society of Transplantation, and on the Organ Procurement and Transplantation Network/United Network of Organ Sharing Board of Directors, and the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation. He is currently serving on the Board of Councilors of the International Society of Nephrology. He is the Principal Investigator for a National Institutes of Health-sponsored, multi-center study of long term outcomes after kidney donation. He is the Director of the Scientific Registry of Transplant Recipients. He has over 160 scientific publications in major peer reviewed journals, and 230 review articles, editorials and textbook chapters. Dr Kasiske is also a recipient
of the NKF's Garabed Eknoyan Award in 2003.

Advisor/Consultant: Litholink
Grant/Research Support: Bristol-Myers Squibb; Merck-Schering Plough

Evidence Review Team

Ethan M Balk, MD, MPH, is the Director, Evidencebased Medicine at the Tufts Center for Kidney Disease Guideline Development and Implementation, in Boston, MA, USA, Associate Director of the Tufts Evidence-based Practice Center, and Assistant Professor of Medicine at Tufts University School of Medicine. Dr Balk graduated from Tufts University

School of Medicine and completed a fellowship in Clinical Care Research. As Project Director, he plays a substantial role in providing methodological expertise in the guideline development process and assists in the collection, evaluation, grading, and synthesis of evidence and the revisions of the final evidence report. Dr Balk also provides methodological guidance and training for Work Group members during meetings regarding topic refinement, key question formulation, data extraction, study assessment, evidence grading, and recommendation formulation. His primary research interests are evidence-based medicine, systematic review, clinical practice guideline development, and critical literature appraisal.

Dr Balk reported no relevant financial relationships

Gowri Raman, MD, MS, is Assistant Professor of Medicine at Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA and Assistant Director, Tufts Evidence-based Practice Center at the Center for Clinical Evidence Synthesis. She completed her Clinical and Translational Science Research fellowship in the Institute for Clinical Research and Health Policy Studies at Tufts Medical Center. Her primary research interests are health technology assessment, systematic review and clinical practice guideline development.

Dr Raman reported no relevant financial relationships

Dana C Miskulin, MD, MS, is Assistant Professor of Medicine at Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA. She completed a fellowship in Clinical Care Research and participated in the conduct of systematic reviews and critical literature appraisals for this guideline. Her primary research interests are in comparative effectiveness research in dialysis patients, blood pressure treatment in dialysis patients, and autosomal dominant polycystic kidney disease.

Dr Miskulin reported no relevant financial relationships

Aneet Deo, MD, MS, served as a research fellow at the Tufts Center for Kidney Disease Guideline Development and Implementation in Boston, MA. She participated in the conduct of systematic reviews and critical literature appraisals for this guideline. Dr Deo was awarded a Master of Science in Clinical Research for her thesis on ‘‘Loss to Analysis in Randomized Controlled Trials of Chronic Kidney Disease’’.

Dr Deo reported no relevant financial relationships

Amy Earley, BS, is a project coordinator at the Tufts Center for Kidney Disease Guideline Development and Implementation in Boston, MA, USA. She assists in the development of clinical practice guidelines and conducts systematic reviews and critical literature appraisals.

Ms Earley reported no relevant financial relationships

Shana Haynes, MS, DHSc, is a research assistant at the Tufts Center for Kidney Disease Guideline Development and Implementation in Boston, MA, USA. She assists in the development of clinical practice guidelines and conducts systematic reviews and critical literature appraisals.

Dr Haynes reported no relevant financial relationships

TEŞEKKÜR

Kidney International Supplements (2012) 2, 258; doi:10.1038/kisup.2012.29

Bu kılavuzun geliştirilmesi yönünde gösterdikleri paha biçilmez rehberlik için KDIGO'nun mevcut dönemdeki eş başkanları Kai-Uwe Eckardt ve Bertram Kasiske ile KDIGO Kurulu'na özel teşekkürlerimizi sunmayı bir borç biliriz. Özellikle Bulgu İnceleme Ekibi üyeleri Ethan Balk, Gowri Raman, Dana Miskulin, Aneet Deo, Amy Earley ve Shana Haynes'e mevcut bulguların ihtimamla değerlendirilmesi için verdikleri son derece önemli katkılardan dolayı teşekkür ediyoruz. Bu kılavuzun basılmasını mümkün kılan; literatür incelemesi, veri özetlemesi, toplantı katılımları, bildirimlerin titiz yazımı ve edisyonu süreci boyunca uzmanlığını ortaya koyan Çalışma Grubunun üyelerine ayrıca minnettarız. Kendilerine, bu çalışmaya zamanlarını cömertçe vermelerinden ve gösterdikleri bağlılıktan dolayı müteşekkiriz. Son olarak, Çalışma Grubu adına da, taslak kılavuzu özenle değerlendiren dış hakemlere teşekkürlerimizi sunarız. Çalışma Grubu; yapılan tüm değerli yorumları ve önerilen değişiklikleri dikkate alarak, bunları uygun yerlerde yayının son haline dâhil etmiştir. Aşağıda yer alan kişiler taslak kılavuza yönelik incelemede bulunmuşlardır:

Omar I Abboud, Oana Ailioaie, Bu¨lent Altun, Rui Alves, Maria Almerinda Ribeiro Alves, Alessandro Amore, Mustafa Arici, Mariano Arriola, Suheir Assady, Joanne M Bargman, Rashad S Barsoum, Keith A Bellovich, Jo H Berden, Jacques Bernheim, Andrew Bomback, Teri Browne, Rosanna Coppo, Olivier Coustere, Adrian Covic, Jane S Davis, Angel de Francisco, Jeroen K Deegens, Lucia Del Vecchio, Hans Dieperink, Jesus Egido, Montserrat M Dı´az Encarnacio´ n, Sandro Feriozzi, Ana Figueiredo, Joseph T Flynn, Jonathan Fox, Ping Fu, Xavier Fulladosa, Susan Furth, Colin C Geddes, Tom Geers, Dimitrios Goumenos, Gustavo Greloni, Mustafa Gullulu, Jeff Harder, Lorraine Harper, Choli Hartono, Lee A Hebert, Brenda R Hemmelgarn, Francisco Rivera Herna´ndez, Eero Honkanen, Lai Seong Hooi, Nguyen Thu Huong, Francesco Iannuzzella, Enyu Imai, Helena Jardim, David R Jayne, Simon Jenkins, Nicola Joss, Gu¨lc¸in Kantarci, Frederick Kaskel, Markus J Kemper, Sean Kennedy, Gianna Mastroianni Kirsztajn, Andreas Kribben, Dirk R Kuypers, Jerome C Lane, Craig B Langman, Keith Lau, Kevin V Lemley, Edgar V Lerma, Vicki Levidiotis, Robert Liebl, Liz Lightstone, Petrica Ligia, Jelka Lindic, Zhang-Suo Liu, Segall Liviu, Antonio Lupo, Bruce Mackinnon, Patricia Delgado Mallen, Carmela Martorano, Claudio Mascheroni, Anton Maurer, Peter A McCullough, Alain Meyrier, Walid Ahmed Abdel Atty Mohamed, Jose M Morales, Gabriella Moroni, Eugen Mota, Michal Mysliwiec, Judit Nagy, Masaomi Nangaku, Bharat Nathoo,

Robert G Nelson, Abdou Niang, Fernando Nolasco, Matti Nuutinen, Suzanne Oparil, Antonello Pani, Rulan S Parekh, Sonia Pasquali, Saime Paydas, Roberto Pecoits-Filho, Patrick Peeters, Momir Polenakovic, Claudio Ponticelli, Claudio Pozzi, Dwarakanathan Ranganathan, Troels Ring, Michael V Rocco, Cibele Isaac Saad Rodrigues, Michael Rudnicki, Alan Salama, Suresh Sankar, Adalbert Schiller, Francesco Scolari, Mehmet Sukru Sever, Deepak Sharma, Justin Silver, Itzchak Slotki, Søren Schwartz Sørensen, Costel Spanu, Rolf AK Stahl, Graham Stewart, Catherine Stirling, Irma Tchokhonelidze, Natalia Tomilina, Rezan Topaloglu, Herna´n Trimarchi, Ashish Upadhyay, Harun Ur Rashid, Rudolph P Valentini, Theodor Vogels, Rowan Walker, HaiYan Wang, Talia Weinstein, Colin White, Christopher G Winearls, Viktoria Woronik, Elena Zakharova, Weiming Zhang, Carmine Zoccali.

İncelemeye katılmış olmak; bu raporun içeriğine yukarıda adı geçen kişiler veya temsil ettikleri kurum ve kuruluşlar tarafından kesin surette onaylandığı anlamına gelmez.

Daniel C Cattran, MD, Fellow of the Royal College of Physicians and Surgeons of Canada, Çalışma Grubu Eş Başkanı

John Feehally, MD, Fellow of the Royal College of Physicians and Surgeons of Canada, Çalışma Grubu Eş Başkanı

KAYNAKLAR

1. Corwin HL, Schwartz MM, Lewis EJ. The importance of sample size in the interpretation of the renal biopsy. Am J Nephrol 1988; 8: 85–89.

2. Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. Clin Chem 2005; 51: 1577–1586.

3. Fine DM, Ziegenbein M, Petri M et al. A prospective study of protein excretion using short-interval timed urine collections in patients with lupus nephritis. Kidney Int 2009; 76: 1284–1288.

4. Branten AJ, Vervoort G, Wetzels JF. Serum creatinine is a poor marker of GFR in nephrotic syndrome. Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 707–711.

5. Botev R, Mallie JP, Couchoud C et al. Estimating glomerular filtration rate: Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease formulas compared to renal inulin clearance. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 899–906.

6. Rovin BH, McKinley AM, Birmingham DJ. Can we personalize treatment for kidney diseases? Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 1670–1676.

7. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM et al. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. Ann Intern Med 2011; 154: 541–548.

8. Agarwal A, Haddad N, Hebert LA. Progression of kidney disease: diagnosis and management. In: Molony DA, Craig JC (eds). Evidencebased Nephrology, 1st edn. John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2008, pp 311–322.

9. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics 2004; 114(Suppl 2): 555–576.

10. Wuhl E, Trivelli A, Picca S et al. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. N Engl J Med 2009; 361: 1639–1650.

11. Ogi M, Yokoyama H, Tomosugi N et al. Risk factors for infection and immunoglobulin replacement therapy in adult nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis 1994; 24: 427–436.

12. Furth SL, Arbus GS, Hogg R et al. Varicella vaccination in children with nephrotic syndrome: a report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. J Pediatr 2003; 142: 145–148.

13. Philibert D, Cattran D. Remission of proteinuria in primary glomerulonephritis: we know the goal but do we know the price? Nat Clin Pract Nephrol 2008; 4: 550–559.

14. McKinney PA, Feltbower RG, Brocklebank JT et al. Time trends and ethnic patterns of childhood nephrotic syndrome in Yorkshire, UK. Pediatr Nephrol 2001; 16: 1040–1044.

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

16. Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P et al. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. Am J Kidney Dis 2003; 41: 550–557.

17. Koskimies O, Vilska J, Rapola J et al. Long-term outcome of primary nephrotic syndrome. Arch Dis Child 1982; 57: 544–548.

18. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J et al. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. J Am Soc Nephrol 1997; 8: 769–776.

19. Arneil GC. 164 children with nephrosis. Lancet 1961; 2: 1103–1110.
20. Ruth EM, Kemper MJ, Leumann EP et al. Children with steroid-sensitive nephrotic syndrome come of age: long-term outcome. J Pediatr 2005; 147: 202–207.
21. Bhimma R, Coovadia HM, Adhikari M. Nephrotic syndrome in South African children: changing perspectives over 20 years. Pediatr Nephrol 1997; 11: 429–434.
22. Kim JS, Bellew CA, Silverstein DM et al. High incidence of initial and late steroid resistance in childhood nephrotic syndrome. Kidney Int 2005; 68: 1275–1281.
23. Arneil GC. The nephrotic syndrome. Pediatr Clin North Am 1971; 18: 547–559.
24. Alternate-day versus intermittent prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome. A report of 'Arbetsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie'. Lancet 1979; 1: 401–403.
25. Hodson EM, Knight JF, Willis NS et al. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. Cochrane Database Syst Rev 2005: CD001533.
26. Feber J, Al-Matrafi J, Farhadi E et al. Prednisone dosing per body weight or body surface area in children with nephrotic syndrome: is it equivalent? Pediatr Nephrol 2009; 24: 1027–1031.
27. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. J Pediatr 1981; 98: 561–564.
28. Short versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. Lancet 1988; 1: 380–383.
29. 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: 229–237.
30. Broyer M, Guest G, Gagnadoux MF. Growth rate in children receiving alternate-day corticosteroid treatment after kidney transplantation. J Pediatr 1992; 120: 721–725.
31. Letavernier B, Letavernier E, Leroy S et al. Prediction of high-degree steroid dependency in pediatric idiopathic nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2008; 23: 2221–2226.
32. Noer MS. Predictors of relapse in steroid-sensitive nephrotic syndrome. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2005; 36: 1313–1320.
33. Lewis MA, Baildom EM, Davis N et al. Nephrotic syndrome: from toddlers to twenties. Lancet 1989; 1: 255–259.
34. Andersen RF, Thrane N, Noergaard K et al. Early age at debut is a predictor of steroid-dependent and frequent relapsing nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2010; 25: 1299–1304.
35. Constantinescu AR, Shah HB, Foote EF et al. Predicting first-year relapses in children with nephrotic syndrome. Pediatrics 2000; 105: 492–495.
36. Abeyagunawardena AS, Trompeter RS. Increasing the dose of prednisolone during viral infections reduces the risk of relapse in nephrotic syndrome: a randomised controlled trial. Arch Dis Child 2008; 93: 226–228.
37. Gulati A, Sinha A, Sreenivas V et al. Daily corticosteroids reduce infection-associated relapses in frequently relapsing nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 63–69.
38. Elzouki AY, Jaiswal OP. Long-term, small dose prednisone therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome of childhood. Effect on remission, statural growth, obesity, and infection rate. Clin Pediatr (Phila) 1988; 27: 387–392.

39. Consensus statement on management and audit potential for steroid responsive nephrotic syndrome. Report of a Workshop by the British Association for Paediatric Nephrology and Research Unit, Royal College of Physicians. Arch Dis Child 1994; 70: 151–157.
40. Bagga A, Ali U, Banerjee S et al. Management of steroid sensitive nephrotic syndrome: revised guidelines. Indian Pediatr 2008; 45: 203–214.
41. Srivastava RN, Vasudev AS, Bagga A et al. Long-term, low-dose prednisolone therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 1992; 6: 247–250.
42. Kyrieleis HA, Lowik MM, Pronk I et al. Long-term outcome of biopsyproven, frequently relapsing minimal-change nephrotic syndrome in children. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 1593–1600.
43. Latta K, von Schnakenburg C, Ehrich JH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. Pediatr Nephrol 2001; 16: 271–282.
44. Niaudet P, Habib R, Tete MJ et al. Cyclosporin in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. Pediatr Nephrol 1987; 1: 566–573.
45. Boyer O, Moulder JK, Grandin L et al. Short- and long-term efficacy of levamisole as adjunctive therapy in childhood nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2008; 23: 575–580.
46. Hino S, Takemura T, Okada M et al. Follow-up study of children with nephrotic syndrome treated with a long-term moderate dose of cyclosporine. Am J Kidney Dis 1998; 31: 932–939.
47. Leroy V, Baudouin V, Alberti C et al. Growth in boys with idiopathic nephrotic syndrome on long-term cyclosporin and steroid treatment. Pediatr Nephrol 2009; 24: 2393–2400.
48. Mowry JA, McCarthy ET. Cyclosporine in glomerular disease. Semin Nephrol 1996; 16: 548–554.
49. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. Cochrane Database Syst Rev 2008: CD002290.
50. Kyrieleis HA, Levtchenko EN, Wetzels JF. Long-term outcome after cyclophosphamide treatment in children with steroid-dependent and frequently relapsing minimal change nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis 2007; 49: 592–597.
51. Azib S, Macher MA, Kwon T et al. Cyclophosphamide in steroid dependent nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2011; 26: 927–932.
52. Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: comparison of eight week with 12 week course. Report of Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. Arch Dis Child 1987; 62: 1102–1106.
53. Williams SA, Makker SP, Ingelfinger JR et al. Long-term evaluation of chlorambucil plus prednisone in the idiopathic nephrotic syndrome of childhood. N Engl J Med 1980; 302: 929–933.
54. Wetzels JF. Cyclophosphamide-induced gonadal toxicity: a treatment dilemma in patients with lupus nephritis? Neth J Med 2004; 62: 347–352.
55. Miller DG. Alkylating agents and human spermatogenesis. JAMA 1971; 217: 1662–1665.
56. Weiss R. Randomized double-blind placebo controlled, multi-center trial of levamisole for children with frequently relapsing/steroid dependent nephrotic syndrome (abstract). J Am Soc Nephrol 1993; 4: 289.
57. Fu LS, Shien CY, Chi CS. Levamisole in steroid-sensitive nephrotic syndrome children with frequent relapses and/or steroid dependency: comparison of daily and every-other-day usage. Nephron Clin Pract 2004; 97: c137–c141.

58. Hafeez F, Ahmed TM, Samina U. Levamisole in steroid dependent and frequently relapsing nephrotic syndrome. J Coll Physicians Surg Pak 2006; 16: 35–37.
59. Kemper MJ, Amon O, Timmermann K et al. [The treatment with levamisole of frequently recurring steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children]. Dtsch Med Wochenschr 1998; 123: 239–243.
60. Palcoux JB, Niaudet P, Goumy P. Side effects of levamisole in children with nephrosis. Pediatr Nephrol 1994; 8: 263–264.
61. Niaudet P. Comparison of cyclosporin and chlorambucil in the treatment of steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. The French Society of Paediatric Nephrology. Pediatr Nephrol 1992; 6: 1–3.
62. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. Nephrol Dial Transplant 1993; 8: 1326–1332.
63. Yoshioka K, Ohashi Y, Sakai T et al. A multicenter trial of mizoribine compared with placebo in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. Kidney Int 2000; 58: 317–324.
64. El-Husseini A, El-Basuony F, Mahmoud I et al. Long-term effects of cyclosporine in children with idiopathic nephrotic syndrome: a single-centre experience. Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 2433–2438.
65. Hulton SA, Neuhaus TJ, Dillon MJ et al. Long-term cyclosporin A treatment of minimal-change nephrotic syndrome of childhood. Pediatr Nephrol 1994; 8: 401–403.
66. Niaudet P, Broyer M, Habib R. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A in children. Clin Nephrol 1991; 35(Suppl 1): S31–S36.
67. Ishikura K, Ikeda M, Hattori S et al. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: a prospective, randomized multicenter trial. Kidney Int 2008; 73: 1167–1173.
68. Filler G. How should microemulsified Cyclosporine A (Neoral) therapy in patients with nephrotic syndrome be monitored? Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 1032–1034.
69. Sinha MD, MacLeod R, Rigby E et al. Treatment of severe steroiddependent nephrotic syndrome (SDNS) in children with tacrolimus. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 1848–1854.
70. Dotsch J, Dittrich K, Plank C et al. Is tacrolimus for childhood steroiddependent nephrotic syndrome better than ciclosporin A? Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 1761–1763.
71. Iijima K, Hamahira K, Tanaka R et al. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. Kidney Int 2002; 61: 1801–1805.
72. Kranz B, Vester U, Buscher R et al. Cyclosporine-A-induced nephrotoxicity in children with minimal-change nephrotic syndrome: long-term treatment up to 10 years. Pediatr Nephrol 2008; 23: 581–586.
73. El-Husseini A, El-Basuony F, Mahmoud I et al. Impact of the cyclosporineketoconazole
interaction in children with steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome. Eur J Clin Pharmacol 2006; 62: 3–8.
74. Dorresteijn EM, Kist-van Holthe JE, Levtchenko EN et al. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2008; 23: 2013–2020.
75. Hogg RJ, Fitzgibbons L, Bruick J et al. Clinical trial of mycophenolate mofetil (MMF) for frequent relapsing nephrotic syndrome in children (abstract). Pediatr Nephrol 2004; 19: C66.

76. Afzal K, Bagga A, Menon S et al. Treatment with mycophenolate mofetil and prednisolone for steroid-dependent nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2007; 22: 2059–2065.
77. Barletta GM, Smoyer WE, Bunchman TE et al. Use of mycophenolate mofetil in steroid-dependent and -resistant nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2003; 18: 833–837.
78. Ettenger R, Bartosh S, Choi L et al. Pharmacokinetics of enteric-coated mycophenolate sodium in stable pediatric renal transplant recipients. Pediatr Transplant 2005; 9: 780–787.
79. Ravani P, Magnasco A, Edefonti A et al. Short-term effects of rituximab in children with steroid- and calcineurin-dependent nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 1308–1315.
80. Guigonis V, Dallocchio A, Baudouin V et al. Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. Pediatr Nephrol 2008; 23: 1269–1279.
81. Prytula A, Iijima K, Kamei K et al. Rituximab in refractory nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2010; 25: 461–468.
82. Chaumais MC, Garnier A, Chalard F et al. Fatal pulmonary fibrosis after rituximab administration. Pediatr Nephrol 2009; 24: 1753–1755.
83. Gulati S, Sharma AP, Sharma RK et al. Do current recommendations for kidney biopsy in nephrotic syndrome need modifications? Pediatr Nephrol 2002; 17: 404–408.
84. Gulati S, Sural S, Sharma RK et al. Spectrum of adolescent-onset nephrotic syndrome in Indian children. Pediatr Nephrol 2001; 16: 1045–1048.
85. Baqi N, Singh A, Balachandra S et al. The paucity of minimal change disease in adolescents with primary nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 1998; 12: 105–107.
86. Gipson DS, Chin H, Presler TP et al. Differential risk of remission and ESRD in childhood FSGS. Pediatr Nephrol 2006; 21: 344–349.
87. Gorensek MJ, Lebel MH, Nelson JD. Peritonitis in children with nephrotic syndrome. Pediatrics 1988; 81: 849–856.
88. Ulinski T, Leroy S, Dubrel M et al. High serological response to pneumococcal vaccine in nephrotic children at disease onset on highdose prednisone. Pediatr Nephrol 2008; 23: 1107–1113.
89. Aoun B, Wannous H, Azema C et al. Polysaccharide pneumococcal vaccination of nephrotic children at disease onset-long-term data. Pediatr Nephrol 2010; 25: 1773–1774.
90. The Australian immunisation handbook. Australian Government Department of Health and Ageing, Office of Health Protection: Woden, ACT, 2008.
91. American Academy of Pediatrics. Section1: Active and passive immunization. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA (eds). Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases, 27th edn. Elk Grove Village, IL, 2006, pp 1–103.
92. Trachtman H, Fine R, Friedman A et al. Quality of life in children with focal segmental glomerulosclerosis: baseline findings. Report of the FSGS clinical trial (CT) (abstract). J Am Soc Nephrol 2009; 20: 147A.
93. Kerlin BA, Blatt NB, Fuh B et al. Epidemiology and risk factors for thromboembolic complications of childhood nephrotic syndrome: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium (MWPNC) study. J Pediatr 2009; 155: 105–110 , 110 e101.

94. Soeiro EM, Koch VH, Fujimura MD et al. Influence of nephrotic state on the infectious profile in childhood idiopathic nephrotic syndrome. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo 2004; 59: 273–278.
95. Uncu N, Bulbul M, Yildiz N et al. Primary peritonitis in children with nephrotic syndrome: results of a 5-year multicenter study. Eur J Pediatr 2010; 169: 73–76.
96. USRDS 2003. Annual data report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. US Renal Data System, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: Bethesda, MD, 2003.
97. Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with nephrotic syndrome. Report of the International study of Kidney Disease in Children. Lancet 1974; 2: 423–427.
98. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J et al. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. Pediatr Nephrol 1996; 10: 590–593.
99. Gipson DS, Massengill SF, Yao L et al. Management of childhood onset nephrotic syndrome. Pediatrics 2009; 124: 747–757.
100. Abrantes MM, Cardoso LS, Lima EM et al. Predictive factors of chronic kidney disease in primary focal segmental glomerulosclerosis. Pediatr Nephrol 2006; 21: 1003–1012.
101. Chitalia VC, Wells JE, Robson RA et al. Predicting renal survival in primary focal glomerulosclerosis from the time of presentation. Kidney Int 1999; 56: 2236–2242.
102. Cosio FG, Hernandez RA. Favorable prognostic significance of raised serum C3 concentration in patients with idiopathic focal glomerulosclerosis. Clin Nephrol 1996; 45: 146–152.
103. Troyanov S, Wall CA, Miller JA et al. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 1061–1068.
104. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and ddolescents: evaluation, classification, and stratification. Pediatrics 2003; 111: 1416–1421.
105. Chernin G, Heeringa SF, Gbadegesin R et al. Low prevalence of NPHS2 mutations in African American children with steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2008; 23: 1455–1460.
106. Karle SM, Uetz B, Ronner V et al. Novel mutations in NPHS2 detected in both familial and sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 388–393.
107. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. Nat Med 2008; 14: 931–938.
108. Garin EH, Orak JK, Hiott KL et al. Cyclosporine therapy for steroid resistant nephrotic syndrome. A controlled study. Am J Dis Child 1988; 142: 985–988.
109. Lieberman KV, Tejani A. A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. J Am Soc Nephrol 1996; 7: 56–63.
110. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. Kidney Int 1993; 43: 1377–1384.
111. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ et al. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. Kidney Int 2011; 80: 868–878.

112. Caridi G, Perfumo F, Ghiggeri GM. NPHS2 (Podocin) mutations in nephrotic syndrome. Clinical spectrum and fine mechanisms. Pediatr Res 2005; 57: 54R–61R.
113. Choudhry S, Bagga A, Hari P et al. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. Am J Kidney Dis 2009; 53: 760–769.
114. Winn MP. Not all in the family: mutations of podocin in sporadic steroidresistant nephrotic syndrome. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 577–579.
115. Bagga A, Mudigoudar BD, Hari P et al. Enalapril dosage in steroidresistant nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2004; 19: 45–50.
116. Li Z, Duan C, He J et al. Mycophenolate mofetil therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2010; 25: 883–888.
117. Hari P, Bagga A, Mantan M. Short term efficacy of intravenous dexamethasone and methylprednisolone therapy in steroid resistant nephrotic syndrome. Indian Pediatr 2004; 41: 993–1000.
118. de Mello VR, Rodrigues MT, Mastrocinque TH et al. Mycophenolate mofetil in children with steroid/cyclophosphamide-resistant nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2010; 25: 453–460.
119. Hodson EM, Craig JC. Therapies for steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2008; 23: 1391–1394.
120. Plank C, Kalb V, Hinkes B et al. Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome-a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. Pediatr Nephrol 2008; 23: 1483–1493.
121. Nachman PH, Jennette JC, Falk RJ. Primary glomerular diseases. In: Brenner BM (ed). Brenner and Rector's The Kidney, 8th edn. Saunders/Elsevier: Philadelphia, PA, 2008, pp 987–1066.
122. Arneil GC, Lam CN. Long-term assessment of steroid therapy in childhood nephrosis. Lancet 1966; 2: 819–821.
123. Black DA, Rose G, Brewer DB. Controlled trial of prednisone in adult patients with the nephrotic syndrome. Br Med J 1970; 3: 421–426.
124. Coggins CH. Adult minimal change nephropathy: experience of the collaborative study of glomerular disease. Trans Am Clin Climatol Assoc 1986; 97: 18–26.
125. Huang JJ, Hsu SC, Chen FF et al. Adult-onset minimal change disease among Taiwanese: clinical features, therapeutic response, and prognosis. Am J Nephrol 2001; 21: 28–34.
126. Radhakrishnan J, Appel AS, Valeri A et al. The nephrotic syndrome, lipids, and risk factors for cardiovascular disease. Am J Kidney Dis 1993; 22: 135–142.
127. McIntyre P, Craig JC. Prevention of serious bacterial infection in children with nephrotic syndrome. J Paediatr Child Health 1998; 34: 314–317.
128. Mahmoodi BK, ten Kate MK, Waanders F et al. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study. Circulation 2008; 117: 224–230.
129. Mak SK, Short CD, Mallick NP. Long-term outcome of adult-onset minimal-change nephropathy. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 2192–2201.
130. Waldman M, Crew RJ, Valeri A et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 445–453.

131. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Minimal-change glomerulopathy of adulthood. Am J Nephrol 1988; 8: 291–297.
132. Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF et al. Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: a long-term follow-up. Kidney Int 1986; 29: 1215–1223.
133. Tse KC, Lam MF, Yip PS et al. Idiopathic minimal change nephrotic syndrome in older adults: steroid responsiveness and pattern of relapses. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 1316–1320.
134. Appel GB, Radhakrishnan J, d'Agati V. Secondary glomerular diseases. In: Brenner BM (ed). Brenner and Rector's The Kidney, 8th edn. Saunders/Elsevier: Philadelphia, PA, 2008, pp 1067–1146.
135. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. Cochrane Database Syst Rev 2007: CD001533.
136. Palmer SC, Nand K, Strippoli GF. Interventions for minimal change disease in adults with nephrotic syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2008: CD001537.
137. Al-Khader AA, Lien JW, Aber GM. Cyclophosphamide alone in the treatment of adult patients with minimal change glomerulonephritis. Clin Nephrol 1979; 11: 26–30.
138. Uldall PR, Feest TG, Morley AR et al. Cyclophosphamide therapy in adults with minimal-change nephrotic syndrome. Lancet 1972; 1: 1250–1253.
139. Matsumoto H, Nakao T, Okada T et al. Favorable outcome of low-dose cyclosporine after pulse methylprednisolone in Japanese adult minimalchange nephrotic syndrome. Intern Med 2004; 43: 668–673.
140. Li X, Li H, Chen J et al. Tacrolimus as a steroid-sparing agent for adults with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 1919–1925.
141. Meyrier A, Condamin MC, Broneer D. Treatment of adult idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A: minimal-change disease and focal-segmental glomerulosclerosis. Collaborative Group of the French Society of Nephrology. Clin Nephrol 1991; 35(Suppl 1): S37–S42.
142. Eguchi A, Takei T, Yoshida T et al. Combined cyclosporine and prednisolone therapy in adult patients with the first relapse of minimalchange nephrotic syndrome. Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 124–129.
143. Meyrier A, Niaudet P, Brodehl J. Optimal use of Sandimmun in Nephrotic Syndrome. Springer: Berlin, Germany, 1993.
144. Meyrier A, Noel LH, Auriche P et al. Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Group of the Societe de Nephrologie. Kidney Int 1994; 45: 1446–1456.
145. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. Kidney Int 2002; 61: 1098–1114.
146. Fujinaga S, Ohtomo Y, Hirano D et al. Mycophenolate mofetil therapy for childhood-onset steroid dependent nephrotic syndrome after long-term cyclosporine: extended experience in a single center. Clin Nephrol 2009; 72: 268–273.
147. Siu YP, Tong MK, Leung K et al. The use of enteric-coated mycophenolate sodium in the treatment of relapsing and steroiddependent minimal change disease. J Nephrol 2008; 21: 127–131.
148. Jennette JC, Falk RJ. Adult minimal change glomerulopathy with acute renal failure. Am J Kidney Dis 1990; 16: 432–437.
149. Lechner BL, Bockenhauer D, Iragorri S et al. The risk of cardiovascular disease in adults who have had childhood nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2004; 19: 744–748.

150. Yalavarthy R, Smith ML, Edelstein C. Acute kidney injury complicating minimal change disease: the case for careful use of diuretics and angiotensin-converting enzyme inhibitors. Nephrology (Carlton) 2007; 12: 529–531.
151. Colquitt JL, Kirby J, Green C et al. The clinical effectiveness and costeffectiveness of treatments for children with idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: a systematic review. Health Technol Assess 2007; 11: iii–iiv, ix–xi, 1–93.
152. D'Agati V. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis. Semin Nephrol 2003; 23: 117–134.
153. Braden GL, Mulhern JG, O'Shea MH et al. Changing incidence of glomerular diseases in adults. Am J Kidney Dis 2000; 35: 878–883.
154. Haas M, Meehan SM, Karrison TG et al. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976 to 1979 and 1995 to 1997. Am J Kidney Dis 1997; 30: 621–631.
155. Deegens JK, Steenbergen EJ, Wetzels JF. Review on diagnosis and treatment of focal segmental glomerulosclerosis. Neth J Med 2008; 66: 3–12.
156. Deegens JK, Dijkman HB, Borm GF et al. Podocyte foot process effacement as a diagnostic tool in focal segmental glomerulosclerosis. Kidney Int 2008; 74: 1568–1576.
157. Aucella F, De Bonis P, Gatta G et al. Molecular analysis of NPHS2 and ACTN4 genes in a series of 33 Italian patients affected by adult-onset nonfamilial focal segmental glomerulosclerosis. Nephron Clin Pract 2005; 99: c31–c36.
158. Caridi G, Bertelli R, Scolari F et al. Podocin mutations in sporadic focalsegmental glomerulosclerosis occurring in adulthood. Kidney Int 2003; 64: 365.
159. Gigante M, Pontrelli P, Montemurno E et al. CD2AP mutations are associated with sporadic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 1858–1864.
160. He N, Zahirieh A, Mei Y et al. Recessive NPHS2 (Podocin) mutations are rare in adult-onset idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 31–37.
161. Machuca E, Hummel A, Nevo F et al. Clinical and epidemiological assessment of steroid-resistant nephrotic syndrome associated with the NPHS2 R229Q variant. Kidney Int 2009; 75: 727–735.
162. Santin S, Ars E, Rossetti S et al. TRPC6 mutational analysis in a large cohort of patients with focal segmental glomerulosclerosis. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 3089–3096.
163. Santin S, Garcia-Maset R, Ruiz P et al. Nephrin mutations cause childhood- and adult-onset focal segmental glomerulosclerosis. Kidney Int 2009; 76: 1268–1276.
164. Genovese G, Friedman DJ, Ross MD et al. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. Science 2010; 329: 841–845.
165. Cameron JS, Turner DR, Ogg CS et al. The long-term prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis. Clin Nephrol 1978; 10: 213–218.
166. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. Am J Kidney Dis 1994; 23: 773–783.
167. Velosa JA, Donadio Jr JV, Holley KE. Focal sclerosing glomerulonephropathy: a clinicopathologic study. Mayo Clin Proc 1975; 50: 121–133.

168. Banfi G, Moriggi M, Sabadini E et al. The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. A collaborative retrospective study. Clin Nephrol 1991; 36: 53–59.
169. Cattran DC, Rao P. Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis. Am J Kidney Dis 1998; 32: 72–79.
170. Korbet SM. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. Kidney Int 2002; 62: 2301–2310.
171. Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ et al. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment. Am J Kidney Dis 1995; 25: 534–542.
172. Goumenos DS, Tsagalis G, El Nahas AM et al. Immunosuppressive treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis: a five-year follow-up study. Nephron Clin Pract 2006; 104: c75–c82.
173. Pei Y, Cattran D, Delmore T et al. Evidence suggesting under-treatment in adults with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. Regional Glomerulonephritis Registry Study. Am J Med 1987; 82: 938–944.
174. Stirling CM, Mathieson P, Boulton-Jones JM et al. Treatment and outcome of adult patients with primary focal segmental glomerulosclerosis in five UK renal units. QJM 2005; 98: 443–449.
175. Wehrmann M, Bohle A, Held H et al. Long-term prognosis of focal sclerosing glomerulonephritis. An analysis of 250 cases with particular regard to tubulointerstitial changes. Clin Nephrol 1990; 33: 115–122.
176. Caridi G, Gigante M, Ravani P et al. Clinical features and long-term outcome of nephrotic syndrome associated with heterozygous NPHS1 and NPHS2 mutations. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 1065–1072.
177. Beaufils H, Alphonse JC, Guedon J et al. Focal glomerulosclerosis: natural history and treatment. A report of 70 cases. Nephron 1978; 21: 75–85.
178. Praga M, Martinez MA, Andres A et al. Acute renal failure and tubular dysfunction associated with minimal change nephrotic syndrome. Nephrol Dial Transplant 1989; 4: 914–916.
179. Deegens JK, Assmann KJ, Steenbergen EJ et al. Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis: a favourable prognosis in untreated patients? Neth J Med 2005; 63: 393–398.
180. Gupta K, Iskandar SS, Daeihagh P et al. Distribution of pathologic findings in individuals with nephrotic proteinuria according to serum albumin. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 1595–1599.
181. Duncan N, Dhaygude A, Owen J et al. Treatment of focal and segmental glomerulosclerosis in adults with tacrolimus monotherapy. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 3062–3067.
182. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome : workshop recommendations. Kidney Int 2007; 72: 1429–1447.
183. Shiiki H, Nishino T, Uyama H et al. Clinical and morphological predictors of renal outcome in adult patients with focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS). Clin Nephrol 1996; 46: 362–368.
184. Braun N, Schmutzler F, Lange C et al. Immunosuppressive treatment for focal segmental glomerulosclerosis in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008: CD003233.
185. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. Kidney Int 1999; 56: 2220–2226.
186. Ghiggeri GM, Catarsi P, Scolari F et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant nephrotic syndrome: an open-label, nonrandomized, retrospective study. Clin Ther 2004; 26: 1411–1418.

187. Heering P, Braun N, Mullejans R et al. Cyclosporine A and chlorambucil in the treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. Am J Kidney Dis 2004; 43: 10–18.
188. Ittel TH, Clasen W, Fuhs M et al. Long-term ciclosporine A treatment in adults with minimal change nephrotic syndrome or focal segmental glomerulosclerosis. Clin Nephrol 1995; 44: 156–162.
189. Melocoton TL, Kamil ES, Cohen AH et al. Long-term cyclosporine A treatment of steroid-resistant and steroid-dependent nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis 1991; 18: 583–588.
190. Segarra A, Vila J, Pou L et al. Combined therapy of tacrolimus and corticosteroids in cyclosporin-resistant or -dependent idiopathic focal glomerulosclerosis: a preliminary uncontrolled study with prospective follow-up. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 655–662.
191. Abe S, Amagasaki Y, Konishi K et al. Idiopathic membranous glomerulonephritis: aspects of geographical differences. J Clin Pathol 1986; 39: 1193–1198.
192. Cahen R, Francois B, Trolliet P et al. Aetiology of membranous glomerulonephritis: a prospective study of 82 adult patients. Nephrol Dial Transplant 1989; 4: 172–180.
193. Schwartz MM. Membranous glomerulonephritis. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM (eds). Heptinstall's Pathology of the Kidney, 6th edn, vol. 1. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2007, pp 205–251.
194. Kuroki A, Shibata T, Honda H et al. Glomerular and serum IgG subclasses in diffuse proliferative lupus nephritis, membranous lupus nephritis, and idiopathic membranous nephropathy. Intern Med 2002; 41: 936–942.
195. Ohtani H, Wakui H, Komatsuda A et al. Distribution of glomerular IgG subclass deposits in malignancy-associated membranous nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 574–579.
196. Zeng CH, Chen HM, Wang RS et al. Etiology and clinical characteristics of membranous nephropathy in Chinese patients. Am J Kidney Dis 2008; 52: 691–698.
197. Honkanen E. Survival in idiopathic membranous glomerulonephritis. Clin Nephrol 1986; 25: 122–128.
198. Ehrenreich T, Porush JG, Churg J et al. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 1976; 295: 741–746.
199. Lefaucheur C, Stengel B, Nochy D et al. Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. Kidney Int 2006; 70: 1510–1517.
200. Beck Jr LH, Bonegio RG, Lambeau G et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 2009; 361: 11–21.
201. Glassock RJ. Secondary membranous glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 1992; 7(Suppl 1): 64–71.
202. Gluck MC, Gallo G, Lowenstein J et al. Membranous glomerulonephritis. Evolution of clinical and pathologic features. Ann Intern Med 1973; 78: 1–12.
203. Burstein DM, Korbet SM, Schwartz MM. Membranous glomerulonephritis and malignancy. Am J Kidney Dis 1993; 22: 5–10.
204. Jha V, Ganguli A, Saha TK et al. A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 1899–1904.
205. Passerini P, Ponticelli C. Membranous nephropathy. In: Ponticelli C, Glassock R (eds). Treatment of Primary Glomerulonephritis, 2nd edn. Oxford University Press: Oxford, UK, 2009, pp 261–312.
206. Glassock RJ. Diagnosis and natural course of membranous nephropathy. Semin Nephrol 2003; 23: 324–332.
207. Cameron JS. Membranous nephropathy and its treatment. Nephrol Dial Transplant 1992; 7(Suppl 1): 72–79.
208. Cattran DC. Idiopathic membranous glomerulonephritis. Kidney Int 2001; 59: 1983–1994.

209. Donadio Jr JV, Torres VE, Velosa JA et al. Idiopathic membranous nephropathy: the natural history of untreated patients. Kidney Int 1988; 33: 708–715.
210. Erwin DT, Donadio Jr JV, Holley KE. The clinical course of idiopathic membranous nephropathy. Mayo Clin Proc 1973; 48: 697–712.
211. Hopper Jr J, Trew PA, Biava CG. Membranous nephropathy: its relative benignity in women. Nephron 1981; 29: 18–24.
212. Murphy BF, Fairley KF, Kincaid-Smith PS. Idiopathic membranous glomerulonephritis: long-term follow-up in 139 cases. Clin Nephrol 1988; 30: 175–181.
213. Row PG, Cameron JS, Turner DR et al. Membranous nephropathy. Longterm follow-up and association with neoplasia. Q J Med 1975; 44: 207–239.
214. Schieppati A, Mosconi L, Perna A et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 1993; 329: 85–89.
215. Polanco N, Gutierrez E, Covarsi A et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol 2010; 21: 697–704.
216. Cattran D. Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 1188–1194.
217. Cattran DC, Reich HN, Beanlands HJ et al. The impact of sex in primary glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 2247–2253.
218. Pei Y, Cattran D, Greenwood C. Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. Kidney Int 1992; 42: 960–966.
219. Cattran DC, Pei Y, Greenwood CM et al. Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: its clinical and research implications. Kidney Int 1997; 51: 901–907.
220. Fervenza FC, Sethi S, Specks U. Idiopathic membranous nephropathy: diagnosis and treatment. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 905–919.
221. Laluck Jr BJ, Cattran DC. Prognosis after a complete remission in adult patients with idiopathic membranous nephropathy. Am J Kidney Dis 1999; 33: 1026–1032.
222. Troyanov S, Wall CA, Miller JA et al. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. Kidney Int 2004; 66: 1199–1205.
223. Kosmadakis G, Filiopoulos V, Georgoulias C et al. Comparison of the influence of angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril and angiotensin II receptor antagonist losartan in patients with idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome. Scand J Urol Nephrol 2010; 44: 251–256.
224. Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF. Urinary excretion of beta 2-microglobulin predicts renal outcome in patients with idiopathic membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol 1995; 6: 1666–1669.
225. Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF. Urinary IgG excretion as a prognostic factor in idiopathic membranous nephropathy. Clin Nephrol 1997; 48: 79–84.
226. Donadio Jr JV, Holley KE, Anderson CF et al. Controlled trial of cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. Kidney Int 1974; 6: 431–439.
227. Murphy BF, McDonald I, Fairley KF et al. Randomized controlled trial of cyclophosphamide, warfarin and dipyridamole in idiopathic membranous glomerulonephritis. Clin Nephrol 1992; 37: 229–234.

228. Shearman JD, Yin ZG, Aarons I et al. The effect of treatment with prednisolone or cyclophosphamide-warfarin-dipyridamole combination on the outcome of patients with membranous nephropathy. Clin Nephrol 1988; 30: 320–329.
229. Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E et al. Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 1984; 310: 946–950.
230. Falk RJ, Hogan SL, Muller KE et al. Treatment of progressive membranous glomerulopathy. A randomized trial comparing cyclophosphamide and corticosteroids with corticosteroids alone. The Glomerular Disease Collaborative Network. Ann Intern Med 1992; 116: 438–445.
231. McQuarrie EP, Stirling CM, Geddes CC. Idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome: outcome in the era of evidencebased therapy. Nephrol Dial Transplant 2012; 27: 235–242.
232. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P et al. A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 1989; 320: 8–13.
233. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. Kidney Int 1995; 48: 1600–1604.
234. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P et al. Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. The Italian Idiopathic Membranous Nephropathy Treatment Study Group. N Engl J Med 1992; 327: 599–603.
235. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol 1998; 9: 444–450.
236. Hogan SL, Muller KE, Jennette JC et al. A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. Am J Kidney Dis 1995; 25: 862–875.
237. Imperiale TF, Goldfarb S, Berns JS. Are cytotoxic agents beneficial in idiopathic membranous nephropathy? A meta-analysis of the controlled trials. J Am Soc Nephrol 1995; 5: 1553–1558.
238. Jindal K, West M, Bear R et al. Long-term benefits of therapy with cyclophosphamide and prednisone in patients with membranous glomerulonephritis and impaired renal function. Am J Kidney Dis 1992; 19: 61–67.
239. Perna A, Schieppati A, Zamora J et al. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy: a systematic review. Am J Kidney Dis 2004; 44: 385–401.
240. West ML, Jindal KK, Bear RA et al. A controlled trial of cyclophosphamide in patients with membranous glomerulonephritis. Kidney Int 1987; 32: 579–584.
241. Hofstra JM, Branten AJ, Wirtz JJ et al. Early versus late start of immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy: a randomized controlled trial. Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 129–136.
242. Branten AJ, Reichert LJ, Koene RA et al. Oral cyclophosphamide versus chlorambucil in the treatment of patients with membranous nephropathy and renal insufficiency. QJM 1998; 91: 359–366.
243. du Buf-Vereijken PW, Branten AJ, Wetzels JF. Cytotoxic therapy for membranous nephropathy and renal insufficiency: improved renal survival but high relapse rate. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 1142–1148.
244. Rose GA, Black DAK, Members of Working Party. Controlled trial of azathioprine and prednisone in chronic renal disease. Report by Medical Research Council Working Party. Br Med J 1971; 2: 239–241.
245. Western Canadian Glomerulonephritis Study Group. Controlled trial of azathioprine in the nephrotic syndrome secondary to idiopathic membranous glomerulonephritis. Can Med Assoc J 1976; 115: 1209–1210.

246. Lagrue G, Bernard D, Bariety J et al. [Treatment with chlorambucil and azathioprine in primary glomerulonephritis. Results of a 'controlled' study]. J Urol Nephrol (Paris) 1975; 81: 655–672.
247. Ambalavanan S, Fauvel JP, Sibley RK et al. Mechanism of the antiproteinuric effect of cyclosporine in membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol 1996; 7: 290–298.
248. Guasch A, Suranyi M, Newton L et al. Short-term responsiveness of membranous glomerulopathy to cyclosporine. Am J Kidney Dis 1992; 20: 472–481.
249. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. Kidney Int 2001; 59: 1484–1490.
250. Alexopoulos E, Papagianni A, Tsamelashvili M et al. Induction and longterm treatment with cyclospiorin A in membranous glomerulonephritis with the nephrotic syndrome (abstract). J Am Soc Nephrol 2005; 16: 780A.
251. Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S et al. A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. Canadian Glomerulonephritis Study Group. Kidney Int 1995; 47: 1130–1135.
252. DeSanto NG, Capodicasa G, Giordano C. Treatment of idiopathic membranous nephropathy unresponsive to methylprednisolone and chlorambucil with cyclosporin. Am J Nephrol 1987; 7: 74–76.
253. Rostoker G, Belghiti D, Ben Maadi A et al. Long-term cyclosporin A therapy for severe idiopathic membranous nephropathy. Nephron 1993; 63: 335–341.
254. Praga M, Barrio V, Juarez GF et al. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial. Kidney Int 2007; 71: 924–930.
255. Bruns FJ, Adler S, Fraley DS et al. Sustained remission of membranous glomerulonephritis after cyclophosphamide and prednisone. Ann Intern Med 1991; 114: 725–730.
256. Mathieson PW, Turner AN, Maidment CG et al. Prednisolone and chlorambucil treatment in idiopathic membranous nephropathy with deteriorating renal function. Lancet 1988; 2: 869–872.
257. Torres A, Dominguez-Gil B, Carreno A et al. Conservative versus immunosuppressive treatment of patients with idiopathic membranous nephropathy. Kidney Int 2002; 61: 219–227.
258. Warwick GL, Geddes CG, Boulton-Jones JM. Prednisolone and chlorambucil therapy for idiopathic membranous nephropathy with progressive renal failure. Q J Med 1994; 87: 223–229.
259. Chen M, Li H, Li XY et al. Tacrolimus combined with corticosteroids in treatment of nephrotic idiopathic membranous nephropathy: a multicenter randomized controlled trial. Am J Med Sci 2010; 339: 233–238.
260. A controlled study of short-term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy. Collaborative Study of the Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome. N Engl J Med 1979; 301: 1301–1306.
261. Cattran DC, Delmore T, Roscoe J et al. A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 1989; 320: 210–215.
262. Shiiki H, Saito T, Nishitani Y et al. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. Kidney Int 2004; 65: 1400–1407.
263. Branten AJ, du Buf-Vereijken PW, Vervloet M et al. Mycophenolate mofetil in idiopathic membranous nephropathy: a clinical trial with comparison to a historic control group treated with cyclophosphamide. Am J Kidney Dis 2007; 50: 248–256.
264. Chan TM, Lin AW, Tang SC et al. Prospective controlled study on mycophenolate mofetil and prednisolone in the treatment of membranous nephropathy with nephrotic syndrome. Nephrology (Carlton) 2007; 12: 576–581.

264a. Senthil Nayagam L, Ganguli A, Rathi M et al. Mycophenolate mofetil or standard therapy for membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 1926–1930.
265. Dussol B, Morange S, Burtey S et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: a 1-year randomized controlled trial. Am J Kidney Dis 2008; 52: 699–705.
266. Remuzzi G, Chiurchiu C, Abbate M et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. Lancet 2002; 360: 923–924.
267. Ruggenenti P, Chiurchiu C, Brusegan V et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: a one-year prospective study. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 1851–1857.
268. Ruggenenti P, Chiurchiu C, Abbate M et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy: who can benefit? Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1: 738–748.
269. Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB et al. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. Kidney Int 2008; 73: 117–125.
270. Cravedi P, Ruggenenti P, Sghirlanzoni MC et al. Titrating rituximab to circulating B cells to optimize lymphocytolytic therapy in idiopathic membranous nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 932–937.
271. Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB et al. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: a 2-year study. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 2188–2198.
272. Berg AL, Arnadottir M. ACTH-induced improvement in the nephrotic syndrome in patients with a variety of diagnoses. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 1305–1307.
273. Berg AL, Nilsson-Ehle P, Arnadottir M. Beneficial effects of ACTH on the serum lipoprotein profile and glomerular function in patients with membranous nephropathy. Kidney Int 1999; 56: 1534–1543.
274. Ponticelli C, Passerini P, Salvadori M et al. A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotropic hormone in idiopathic membranous nephropathy. Am J Kidney Dis 2006; 47: 233–240.
275. Ahmed S, Rahman M, Alam MR et al. Methyl prednisolone plus chlorambucil as compared with prednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. A preliminary study. Bangladesh Renal J 1994; 13: 51–54.
276. Reichert LJ, Huysmans FT, Assmann K et al. Preserving renal function in patients with membranous nephropathy: daily oral chlorambucil compared with intermittent monthly pulses of cyclophosphamide. Ann Intern Med 1994; 121: 328–333.
277. Bomback AS, Derebail VK, McGregor JG et al. Rituximab therapy for membranous nephropathy: a systematic review. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 734–744.
278. Nasr SH, Said SM, Valeri AM et al. Membranous glomerulonephritis with ANCA-associated necrotizing and crescentic glomerulonephritis. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 299–308.
279. Troxell ML, Saxena AB, Kambham N. Concurrent anti-glomerular basement membrane disease and membranous glomerulonephritis: a case report and literature review. Clin Nephrol 2006; 66: 120–127.
280. Waldman M, Austin III HA. Controversies in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. Nat Rev Nephrol 2009; 5: 469–479.
281. Ponticelli C, Passerini P, Altieri P et al. Remissions and relapses in idiopathic membranous nephropathy. Nephrol Dial Transplant 1992; 7(Suppl 1): 85–90.

282. Suki WN, Trimarchi H, Frommer JP. Relapsing membranous nephropathy. Response to therapy of relapses compared to that of the original disease. Am J Nephrol 1999; 19: 474–479.
283. du Buf-Vereijken PW, Wetzels JF. Efficacy of a second course of immunosuppressive therapy in patients with membranous nephropathy and persistent or relapsing disease activity. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 2036–2043.
284. Faurschou M, Sorensen IJ, Mellemkjaer L et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. J Rheumatol 2008; 35: 100–105.
285. Segarra A, Praga M, Ramos N et al. Successful treatment of membranous glomerulonephritis with rituximab in calcineurin inhibitor-dependent patients. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 1083–1088.
286. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. Kidney Int 1978; 13: 159–165.
287. USRDS 2008. Annual data report: Atlas of chronic kidney disease. Atlas of end-stage renal disease. US Renal Data System, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: Bethesda, MD, 2008.
288. Menon S, Valentini RP. Membranous nephropathy in children: clinical presentation and therapeutic approach. Pediatr Nephrol 2010; 25: 1419–1428.
289. Makker SP. Treatment of membranous nephropathy in children. Semin Nephrol 2003; 23: 379–385.
290. Watson AR, Rance CP, Bain J. Long term effects of cyclophosphamide on testicular function. Br Med J (Clin Res Ed) 1985; 291: 1457–1460.
291. Habib R, Kleinknecht C, Gubler MC. Extramembranous glomerulonephritis in children: report of 50 cases. J Pediatr 1973; 82: 754–766.
292. Olbing H, Greifer I, Bennett BP et al. Idiopathic membranous nephropathy in children. Kidney Int 1973; 3: 381–390.
293. Chan WC, Tsao YC. Diffuse membranous glomerulonephritis in children. J Clin Pathol 1966; 19: 464–469.
294. Trainin EB, Boichis H, Spitzer A et al. Idiopathic membranous nephropathy. Clinical course in children. N Y State J Med 1976; 76: 357–360.
295. Latham P, Poucell S, Koresaar A et al. Idiopathic membranous glomerulopathy in Canadian children: a clinicopathologic study. J Pediatr 1982; 101: 682–685.
296. Ramirez F, Brouhard BH, Travis LB et al. Idiopathic membranous nephropathy in children. J Pediatr 1982; 101: 677–681.
297. Tsukahara H, Takahashi Y, Yoshimoto M et al. Clinical course and outcome of idiopathic membranous nephropathy in Japanese children. Pediatr Nephrol 1993; 7: 387–391.
298. Lee BH, Cho HY, Kang HG et al. Idiopathic membranous nephropathy in children. Pediatr Nephrol 2006; 21: 1707–1715.
299. Chen A, Frank R, Vento S et al. Idiopathic membranous nephropathy in pediatric patients: presentation, response to therapy, and long-term outcome. BMC Nephrol 2007; 8: 11.
300. Valentini RP, Mattoo TK, Kapur G et al. Membranous glomerulonephritis: treatment response and outcome in children. Pediatr Nephrol 2009; 24: 301–308.

301. Bellomo R, Atkins RC. Membranous nephropathy and thromboembolism: is prophylactic anticoagulation warranted? Nephron 1993; 63: 249–254.
302. Glassock RJ. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome: a clinical conundrum. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 2221–2225.
303. Sarasin FP, Schifferli JA. Prophylactic oral anticoagulation in nephrotic patients with idiopathic membranous nephropathy. Kidney Int 1994; 45: 578–585.
304. Glassock RJ. Membranoproliferative glomerulonephritis. In: Molony DA, Craig JC (eds). Evidence-based Nephrology, 1st edn. John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2008, pp 183–195.
305. Glassock RJ. Membranoproliferative glomerulonephritis. In: Ponticelli C, Glassock R (eds). Treatment of Primary Glomerulonephritis, 2nd edn. Oxford University Press: Oxford, UK, 2009, pp 375–398.
306. West CD, McAdams AJ, McConville JM et al. Hypocomplementemic and normocomplementemic persistent (chronic) glomerulonephritis; clinical and pathologic characteristics. J Pediatr 1965; 67: 1089–1112.
307. Fakhouri F, Fremeaux-Bacchi V, Noel LH et al. C3 glomerulopathy: a new classification. Nat Rev Nephrol 2010; 6: 494–499.
308. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis: pathogenetic heterogeneity and proposal for a new classification. Semin Nephrol 2011; 31: 341–348.
309. Appel GB, Cook HT, Hageman G et al. Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease): an update. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 1392–1403.
310. Holley KE, Donadio JV. Membranoproliferative glomerulonephritis. In: Tisher CC, Brenner BM (eds). Renal Pathology (with Clinical and Functional Correlations), 2nd edn. JB Lippincott and Co: Philadelphia, PA, 1994, pp 294–329.
311. Servais A, Fremeaux-Bacchi V, Salomon R et al. Mutations in complement regulatory genes, Factor H, I and CD46 and C3 nephritic factor predispose to membranoproliferative glomerulonephritis with isolated mesangial C3 deposition (abstract). J Am Soc Nephrol 2005; 16: 51A.
312. Schwertz R, Rother U, Anders D et al. Complement analysis in children with idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: a long-term follow-up. Pediatr Allergy Immunol 2001; 12: 166–172.
313. Smith RJ, Alexander J, Barlow PN et al. New approaches to the treatment of dense deposit disease. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 2447–2456.
314. Asinobi AO, Gbadegesin RA, Adeyemo AA et al. The predominance of membranoproliferative glomerulonephritis in childhood nephrotic syndrome in Ibadan, Nigeria. West Afr J Med 1999; 18: 203–206.
315. Donadio Jr JV, Anderson CF, Mitchell III JC et al. Membranoproliferative glomerulonephritis. A prospective clinical trial of platelet-inhibitor therapy. N Engl J Med 1984; 310: 1421–1426.
316. Donadio Jr JV, Offord KP. Reassessment of treatment results in membranoproliferative glomerulonephritis, with emphasis on life-table analysis. Am J Kidney Dis 1989; 14: 445–451.
317. Emre S, Sirin A, Alpay H et al. Pulse methylprednisolone therapy in children with membranoproliferative glomerulonephritis. Acta Paediatr Jpn 1995; 37: 626–629.
318. Zauner I, Bohler J, Braun N et al. Effect of aspirin and dipyridamole on proteinuria in idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: a multicentre prospective clinical trial. Collaborative Glomerulonephritis Therapy Study Group (CGTS). Nephrol Dial Transplant 1994; 9: 619–622.

319. McEnery PT. Membranoproliferative glomerulonephritis: the Cincinnati experience–cumulative renal survival from 1957 to 1989. J Pediatr 1990; 116: S109–S114.
320. McEnery PT, McAdams AJ, West CD. The effect of prednisone in a highdose, alternate-day regimen on the natural history of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. Medicine (Baltimore) 1985; 64: 401–424.
321. Tarshish P, Bernstein J, Tobin JN et al. Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis with alternate-day prednisone–a report of the International Study of Kidney Disease in Children. Pediatr Nephrol 1992; 6: 123–130.
322. Warady BA, Guggenheim SJ, Sedman A et al. Prednisone therapy of membranoproliferative glomerulonephritis in children. J Pediatr 1985; 107: 702–707.
323. Bergstein JM, Andreoli SP. Response of type I membranoproliferative glomerulonephritis to pulse methylprednisolone and alternate-day prednisone therapy. Pediatr Nephrol 1995; 9: 268–271.
324. Cattran DC, Cardella CJ, Roscoe JM et al. Results of a controlled drug trial in membranoproliferative glomerulonephritis. Kidney Int 1985; 27: 436–441.
325. Chapman SJ, Cameron JS, Chantler C et al. Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis in children with combined immunosuppression and anticoagulation. Arch Dis Child 1980; 55: 446–451.
326. Faedda R, Satta A, Tanda F et al. Immunosuppressive treatment of membranoproliferative glomerulonephritis. Nephron 1994; 67: 59–65.
327. Jones G, Juszczak M, Kingdon E et al. Treatment of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis with mycophenolate mofetil and steroids. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 3160–3164.
328. Levin A. Management of membranoproliferative glomerulonephritis: evidence-based recommendations. Kidney Int Suppl 1999; 70: S41–S46.
329. Tiller D, Clarkson AR, Mathew T. A prospective randomized trial fo the use of cyclophosphamide, dipyridamole and warfarin in membranous and membranoproliferative glomerulonephritis. In: Robinson R, Glassock R, Tisher CC, Andreoli T, et al. (eds). Proceedings of the 8th International Congress of Nephrology. Karger: Basel, Switzerland, 1981, pp 345–351.
330. Montseny JJ, Meyrier A, Kleinknecht D et al. The current spectrum of infectious glomerulonephritis. Experience with 76 patients and review of the literature. Medicine (Baltimore) 1995; 74: 63–73.
331. Moroni G, Pozzi C, Quaglini S et al. Long-term prognosis of diffuse proliferative glomerulonephritis associated with infection in adults. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 1204–1211.
332. Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB et al. Acute postinfectious glomerulonephritis in the modern era: experience with 86 adults and review of the literature. Medicine (Baltimore) 2008; 87: 21–32.
333. Moroni G, Ponticelli C. Acute post-infectious glomerulonephritis. In: Ponticelli C, Glassock R (eds). Treatment of Primary Glomerulonephritis, 2nd edn. Oxford University Press: Oxford, UK, 2009, pp 153–177.
334. Rodriguez-Iturbe B, Musser JM. The current state of poststreptococcal glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 2008; 19: 1855–1864.
335. Batsford SR, Mezzano S, Mihatsch M et al. Is the nephritogenic antigen in post-streptococcal glomerulonephritis pyrogenic exotoxin B (SPE B) or GAPDH? Kidney Int 2005; 68: 1120–1129.
336. Yoshizawa N, Yamakami K, Fujino M et al. Nephritis-associated plasmin receptor and acute poststreptococcal glomerulonephritis: characterization of the antigen and associated immune response. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 1785–1793.

337. Baldwin DS. Poststreptococcal glomerulonephritis. A progressive disease? Am J Med 1977; 62: 1–11.
338. Habib G, Hoen B, Tornos P et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. Eur Heart J 2009; 30: 2369–2413.
339. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. JAMA 2002; 288: 75–81.
340. Koya D, Shibuya K, Kikkawa R et al. Successful recovery of infective endocarditis-induced rapidly progressive glomerulonephritis by steroid therapy combined with antibiotics: a case report. BMC Nephrol 2004; 5: 18.
341. Iwata Y, Ohta S, Kawai K et al. Shunt nephritis with positive titers for ANCA specific for proteinase 3. Am J Kidney Dis 2004; 43: e11–e16.
342. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2008: S1–S99.
343. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. World J Gastroenterol 2007; 13: 2436–2441.
344. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V et al. Viral hepatitis C. Lancet 2003; 362: 2095–2100.
345. Williams R. Global challenges in liver disease. Hepatology 2006; 44: 521–526.
346. Perico N, Cattaneo D, Bikbov B et al. Hepatitis C infection and chronic renal diseases. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 207–220.
347. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. N Engl J Med 1993; 328: 465–470.
348. Meyers CM, Seeff LB, Stehman-Breen CO et al. Hepatitis C and renal disease: an update. Am J Kidney Dis 2003; 42: 631–657.
349. Roccatello D, Fornasieri A, Giachino O et al. Multicenter study on hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis. Am J Kidney Dis 2007; 49: 69–82.
350. D'Amico G. Renal involvement in hepatitis C infection: cryoglobulinemic glomerulonephritis. Kidney Int 1998; 54: 650–671.
351. Arase Y, Ikeda K, Murashima N et al. Glomerulonephritis in autopsy cases with hepatitis C virus infection. Intern Med 1998; 37: 836–840.
352. Kamar N, Izopet J, Alric L et al. Hepatitis C virus-related kidney disease: an overview. Clin Nephrol 2008; 69: 149–160.
353. Markowitz GS, Cheng JT, Colvin RB et al. Hepatitis C viral infection is associated with fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy. J Am Soc Nephrol 1998; 9: 2244–2252.
354. Sabry A, A EA, Sheashaa H et al. HCV associated glomerulopathy in Egyptian patients: clinicopathological analysis. Virology 2005; 334: 10–16.
355. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. Hepatology 2009; 49: 1335–1374.
356. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002; 347: 975–982.

357. Hadziyannis SJ, Sette Jr H, Morgan TR et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Ann Intern Med 2004; 140: 346–355.
358. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet 2001; 358: 958–965.
359. Johnson RJ, Gretch DR, Couser WG et al. Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis. Effect of alpha-interferon therapy. Kidney Int 1994; 46: 1700–1704.
360. Misiani R, Bellavita P, Fenili D et al. Interferon alfa-2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. N Engl J Med 1994; 330: 751–756.
361. Cresta P, Musset L, Cacoub P et al. Response to interferon alpha treatment and disappearance of cryoglobulinaemia in patients infected by hepatitis C virus. Gut 1999; 45: 122–128.
362. Komatsuda A, Imai H, Wakui H et al. Clinicopathological analysis and therapy in hepatitis C virus-associated nephropathy. Intern Med 1996; 35: 529–533.
363. Mazzaro C, Panarello G, Carniello S et al. Interferon versus steroids in patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemic glomerulonephritis. Dig Liver Dis 2000; 32: 708–715.
364. Cid MC, Hernandez-Rodriguez J, Robert J et al. Interferon-alpha may exacerbate cryoblobulinemia-related ischemic manifestations: an adverse effect potentially related to its anti-angiogenic activity. Arthritis Rheum 1999; 42: 1051–1055.
365. Suzuki T, Yonemura K, Miyaji T et al. Progressive renal failure and blindness due to retinal hemorrhage after interferon therapy for hepatitis C virus-associated membranoproliferative glomerulonephritis. Intern Med 2001; 40: 708–712.
366. Garini G, Allegri L, Lannuzzella F et al. HCV-related cryoglobulinemic glomerulonephritis: implications of antiviral and immunosuppressive therapies. Acta Biomed 2007; 78: 51–59.
367. Bruchfeld A, Lindahl K, Stahle L et al. Interferon and ribavirin treatment in patients with hepatitis C-associated renal disease and renal insufficiency. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 1573–1580.
368. Garini G, Allegri L, Carnevali L et al. Interferon-alpha in combination with ribavirin as initial treatment for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis. Am J Kidney Dis 2001; 38: E35.
369. Rossi P, Bertani T, Baio P et al. Hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis: long-term remission after antiviral therapy. Kidney Int 2003; 63: 2236–2241.
370. Sabry AA, Sobh MA, Sheaashaa HA et al. Effect of combination therapy (ribavirin and interferon) in HCV-related glomerulopathy. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 1924–1930.
371. Alric L, Plaisier E, Thebault S et al. Influence of antiviral therapy in hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic MPGN. Am J Kidney Dis 2004; 43: 617–623.
372. Cacoub P, Saadoun D, Limal N et al. PEGylated interferon alfa-2b and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis. Arthritis Rheum 2005; 52: 911–915.
373. Mazzaro C, Zorat F, Caizzi M et al. Treatment with peg-interferon alfa-2b and ribavirin of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia: a pilot study. J Hepatol 2005; 42: 632–638.
374. Saadoun D, Resche-Rigon M, Thibault V et al. Antiviral therapy for hepatitis C virus–associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: a longterm followup study. Arthritis Rheum 2006; 54: 3696–3706.

375. Fabrizi F, Bruchfeld A, Mangano S et al. Interferon therapy for HCV-associated glomerulonephritis: meta-analysis of controlled trials. Int J Artif Organs 2007; 30: 212–219.
376. Charles ED, Dustin LB. Hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia. Kidney Int 2009; 76: 818–824.
377. Koziolek MJ, Scheel A, Bramlage C et al. Effective treatment of hepatitis C-associated immune-complex nephritis with cryoprecipitate apheresis and antiviral therapy. Clin Nephrol 2007; 67: 245–249.
378. Ahmed MS, Wong CF. Should rituximab be the rescue therapy for refractory mixed cryoglobulinemia associated with hepatitis C? J Nephrol 2007; 20: 350–356.
379. Cacoub P, Delluc A, Saadoun D et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for cryoglobulinemic vasculitis: where do we stand? Ann Rheum Dis 2008; 67: 283–287.
380. Sansonno D, De Re V, Lauletta G et al. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alpha with an anti-CD20. Blood 2003; 101: 3818–3826.
381. Saadoun D, Resche-Rigon M, Sene D et al. Rituximab combined with Peg-interferon-ribavirin in refractory hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis. Ann Rheum Dis 2008; 67: 1431–1436.
382. Garini G, Allegri L, Carnevali ML et al. Successful treatment of severe/active cryoglobulinaemic membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection by means of the sequential administration of immunosuppressive and antiviral agents. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 3333–3334.
383. Iannuzzella F, Vaglio A, Garini G. Management of hepatitis C virusrelated mixed cryoglobulinemia. Am J Med 2010; 123: 400–408.
384. Saadoun D, Resche Rigon M, Sene D et al. Rituximab plus Peginterferon-alpha/ribavirin compared with Peg-interferon-alpha/ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia. Blood 2010; 116: 326–334; quiz 504–525.
385. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2009; 50: 227–242.
386. Sorrell MF, Belongia EA, Costa J et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis B. Ann Intern Med 2009; 150: 104–110.
387. Olsen SK, Brown Jr RS. Hepatitis B treatment: Lessons for the nephrologist. Kidney Int 2006; 70: 1897–1904.
388. Appel G. Viral infections and the kidney: HIV, hepatitis B, and hepatitis C. Cleve Clin J Med 2007; 74: 353–360.
389. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology 2009; 50: 661–662.
390. Sepkowitz KA. One disease, two epidemics–AIDS at 25. N Engl J Med 2006; 354: 2411–2414.
391. Kimmel PL, Barisoni L, Kopp JB. Pathogenesis and treatment of HIVassociated renal diseases: lessons from clinical and animal studies, molecular pathologic correlations, and genetic investigations. Ann Intern Med 2003; 139: 214–226.
392. Wyatt CM, Klotman PE. HIV-1 and HIV-associated nephropathy 25 years later. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2(Suppl 1): S20–S24.
393. Genovese G, Tonna SJ, Knob AU et al. A risk allele for focal segmental glomerulosclerosis in African Americans is located within a region containing APOL1 and MYH9. Kidney Int 2010; 78: 698–704.
394. Cohen SD, Kimmel PL. Immune complex renal disease and human immunodeficiency virus infection. Semin Nephrol 2008; 28: 535–544.

395. Szczech LA, Gupta SK, Habash R et al. The clinical epidemiology and course of the spectrum of renal diseases associated with HIV infection. Kidney Int 2004; 66: 1145–1152.
396. Szczech LA, Hoover DR, Feldman JG et al. Association between renal disease and outcomes among HIV-infected women receiving or not receiving antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2004; 39: 1199–1206.
397. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. N Engl J Med 2006; 355: 2283–2296.
398. Kalayjian RC, Franceschini N, Gupta SK et al. Suppression of HIV-1 replication by antiretroviral therapy improves renal function in persons with low CD4 cell counts and chronic kidney disease. AIDS 2008; 22: 481–487.
399. Krawczyk CS, Holmberg SD, Moorman AC et al. Factors associated with chronic renal failure in HIV-infected ambulatory patients. AIDS 2004; 18: 2171–2178.
400. Peters PJ, Moore DM, Mermin J et al. Antiretroviral therapy improves renal function among HIV-infected Ugandans. Kidney Int 2008; 74: 925–929.
401. Reid A, Stohr W, Walker AS et al. Severe renal dysfunction and risk factors associated with renal impairment in HIV-infected adults in Africa initiating antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2008; 46: 1271–1281.
402. Gupta SK, Parker RA, Robbins GK et al. The effects of highly active antiretroviral therapy on albuminuria in HIV-infected persons: results from a randomized trial. Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 2237–2242.
403. Gupta SK, Smurzynski M, Franceschini N et al. The effects of HIV type-1 viral suppression and non-viral factors on quantitative proteinuria in the highly active antiretroviral therapy era. Antivir Ther 2009; 14: 543–549.
404. Longenecker CT, Scherzer R, Bacchetti P et al. HIV viremia and changes in kidney function. AIDS 2009; 23: 1089–1096.
405. Wyatt CM, Morgello S, Katz-Malamed R et al. The spectrum of kidney disease in patients with AIDS in the era of antiretroviral therapy. Kidney Int 2009; 75: 428–434.
406. Wyatt CM, Winston JA, Malvestutto CD et al. Chronic kidney disease in HIV infection: an urban epidemic. AIDS 2007; 21: 2101–2103.
407. Haas M, Kaul S, Eustace JA. HIV-associated immune complex glomerulonephritis with 00lupus-like00 features: a clinicopathologic study of 14 cases. Kidney Int 2005; 67: 1381–1390.
408. Fine DM, Perazella MA, Lucas GM et al. Kidney biopsy in HIV: beyond HIV-associated nephropathy. Am J Kidney Dis 2008; 51: 504–514.
409. Gerntholtz TE, Goetsch SJ, Katz I. HIV-related nephropathy: a South African perspective. Kidney Int 2006; 69: 1885–1891.
410. Han TM, Naicker S, Ramdial PK et al. A cross-sectional study of HIVseropositive patients with varying degrees of proteinuria in South Africa. Kidney Int 2006; 69: 2243–2250.
411. Cohen SD, Kimmel PL. Renal biopsy is necessary for the diagnosis of HIVassociated renal diseases. Nat Clin Pract Nephrol 2009; 5: 22–23.
412. Babut-Gay ML, Echard M, Kleinknecht D et al. Zidovudine and nephropathy with human immunodeficiency virus (HIV) infection. Ann Intern Med 1989; 111: 856–857.
413. Ifudu O, Rao TK, Tan CC et al. Zidovudine is beneficial in human immunodeficiency virus associated nephropathy. Am J Nephrol 1995; 15: 217–221.

414. Kirchner JT. Resolution of renal failure after initiation of HAART: 3 cases and a discussion of the literature. AIDS Read 2002; 12: 103–105 , 110-102.
415. Szczech LA, Edwards LJ, Sanders LL et al. Protease inhibitors are associated with a slowed progression of HIV-related renal diseases. Clin Nephrol 2002; 57: 336–341.
416. Lucas GM, Eustace JA, Sozio S et al. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of HIV-1-associated nephropathy: a 12-year cohort study. AIDS 2004; 18: 541–546.
417. Atta MG, Gallant JE, Rahman MH et al. Antiretroviral therapy in the treatment of HIV-associated nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 2809–2813.
418. Kalayjian RC. The treatment of HIV-associated nephropathy. Adv Chronic Kidney Dis 2010; 17: 59–71.
419. Eustace JA, Nuermberger E, Choi M et al. Cohort study of the treatment of severe HIV-associated nephropathy with corticosteroids. Kidney Int 2000; 58: 1253–1260.
420. Laradi A, Mallet A, Beaufils H et al. HIV-associated nephropathy: outcome and prognosis factors. Groupe d' Etudes Nephrologiques d'Ile de France. J Am Soc Nephrol 1998; 9: 2327–2335.
421. Smith MC, Austen JL, Carey JT et al. Prednisone improves renal function and proteinuria in human immunodeficiency virus-associated nephropathy. Am J Med 1996; 101: 41–48.
422. Ingulli E, Tejani A, Fikrig S et al. Nephrotic syndrome associated with acquired immunodeficiency syndrome in children. J Pediatr 1991; 119: 710–716.
423. Yahaya I, Uthman AO, Uthman MM. Interventions for HIV-associated nephropathy. Cochrane Database Syst Rev 2009: CD007183.
424. Elewa U, Sandri AM, Rizza SA et al. Treatment of HIV-associated nephropathies. Nephron Clin Pract 2011; 118: c346–c354.
425. Novak JE, Szczech LA (eds.) HIV and kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis 2010; 17: 1–111.
426. Chitsulo L, Engels D, Montresor A et al. The global status of schistosomiasis and its control. Acta Trop 2000; 77: 41–51.
427. Chugh KS, Harries AD, Dahniya MH et al. Urinary schistosomiasis in Maiduguri, north east Nigeria. Ann Trop Med Parasitol 1986; 80: 593–599.
428. Abdurrahman MB, Attah B, Narayana PT. Clinicopathological features of hepatosplenic schistosomiasis in children. Ann Trop Paediatr 1981; 1: 5–11.
429. Abu-Romeh SH, van der Meulen J, Cozma MC et al. Renal diseases in Kuwait. Experience with 244 renal biopsies. Int Urol Nephrol 1989; 21: 25–29.
430. Andrade ZA, Andrade SG, Sadigursky M. Renal changes in patients with hepatosplenic schistosomiasis. Am J Trop Med Hyg 1971; 20: 77–83.
431. Chandra Shekhar K, Pathmanathan R. Schistosomiasis in Malaysia. Rev Infect Dis 1987; 9: 1026–1037.
432. Falcao HA, Gould DB. Immune complex nephropathy i schistosomiasis. Ann Intern Med 1975; 83: 148–154.
433. Musa AM, Asha HA, Veress B. Nephrotic syndrome in Sudanese patients with schistosomiasis mansoni infection. Ann Trop Med Parasitol 1980; 74: 615–618.
434. Queiroz PF, Brito E, Martinelli R et al. Nephrotic syndrome in patients with Schistosoma mansoni infection. Am J Trop Med Hyg 1973; 22: 622–628.
435. Rocha H, Cruz T, Brito E et al. Renal involvement in patients with hepatosplenic Schistosomiasis mansoni. Am J Trop Med Hyg 1976; 25: 108–115.

436. Sobh MA, Moustafa FE, el-Housseini F et al. Schistosomal specific nephropathy leading to end-stage renal failure. Kidney Int 1987; 31: 1006–1011.
437. Barsoum RS. Schistosomal glomerulopathies. Kidney Int 1993; 44: 1–12.
438. Barsoum RS, Abdel-Rahman AY, Francis MR et al. Patterns of glomerular injury associated with hepato-splenic schistosomiasis. Proceedings of the XII Egyptian Congress of Nephrology. Cairo, Egypt 1992.
439. Sobh M, Moustafa F, el-Arbagy A et al. Nephropathy in asymptomatic patients with active Schistosoma mansoni infection. Int Urol Nephrol 1990; 22: 37–43.
440. Rabello AL, Lambertucci JR, Freire MH et al. Evaluation of proteinuria in an area of Brazil endemic for schistosomiasis using a single urine sample. Trans R Soc Trop Med Hyg 1993; 87: 187–189.
441. Eltoum IA, Ghalib HW, Sualaiman S et al. Significance of eosinophiluria in urinary schistosomiasis. A study using Hansel's stain and electron microscopy. Am J Clin Pathol 1989; 92: 329–338.
442. Martinelli R, Pereira LJ, Brito E et al. Renal involvement in prolonged Salmonella bacteremia: the role of schistosomal glomerulopathy. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1992; 34: 193–198.
443. Bassily S, Farid Z, Barsoum RS et al. Renal biopsy in Schistosoma-Salmonella associated nephrotic syndrome. J Trop Med Hyg 1976; 79: 256–258.
444. Lambertucci JR, Godoy P, Neves J et al. Glomerulonephritis in Salmonella-Schistosoma mansoni association. Am J Trop Med Hyg 1988; 38: 97–102.
445. Ross AG, Bartley PB, Sleigh AC et al. Schistosomiasis. N Engl J Med 2002; 346: 1212–1220.
446. Martinelli R, Pereira LJ, Brito E et al. Clinical course of focal segmental glomerulosclerosis associated with hepatosplenic schistosomiasis mansoni. Nephron 1995; 69: 131–134.
447. Sobh MA, Moustafa FE, Sally SM et al. A prospective, randomized therapeutic trial for schistosomal specific nephropathy. Kidney Int 1989; 36: 904–907.
448. Abdul-Fattah MM, Yossef SM, Ebraheem ME et al. Schistosomal glomerulopathy: a putative role for commonly associated Salmonella infection. J Egypt Soc Parasitol 1995; 25: 165–173.
449. Martinelli R, Pereira LJ, Rocha H. The influence of anti-parasitic therapy on the course of the glomerulopathy associated with Schistosomiasis mansoni. Clin Nephrol 1987; 27: 229–232.
450. Sobh MA, Moustafa FE, Sally SM et al. Characterisation of kidney lesions in early schistosomal-specific nephropathy. Nephrol Dial Transplant 1988; 3: 392–398.
451. Nussenzveig I, De Brito T, Carneiro CR et al. Human Schistosoma mansoni-associated glomerulopathy in Brazil. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 4–7.
452. Bariety J, Barbier M, Laigre MC et al. [Proteinuria and loaiasis. Histologic, optic and electronic study of a case]. Bull Mem Soc Med Hop Paris 1967; 118: 1015–1025.
453. Chugh KS, Singhal PC, Tewari SC et al. Acute glomerulonephritis associated with filariasis. Am J Trop Med Hyg 1978; 27: 630–631.
454. Date A, Gunasekaran V, Kirubakaran MG et al. Acute eosinophilic glomerulonephritis with Bancroftian filariasis. Postgrad Med J 1979; 55: 905–907.
455. Ngu JL, Chatelanat F, Leke R et al. Nephropathy in Cameroon: evidence for filarial derived immune-complex pathogenesis in some cases. Clin Nephrol 1985; 24: 128–134.
456. Pillay VK, Kirch E, Kurtzman NA. Glomerulopathy associated with filarial loiasis. JAMA 1973; 225: 179.

457. Pakasa NM, Nseka NM, Nyimi LM. Secondary collapsing glomerulopathy associated with Loa loa filariasis. Am J Kidney Dis 1997; 30: 836–839.
458. Ormerod AD, Petersen J, Hussey JK et al. Immune complex glomerulonephritis and chronic anaerobic urinary infection–complications of filariasis. Postgrad Med J 1983; 59: 730–733.
459. Hall CL, Stephens L, Peat D et al. Nephrotic syndrome due to loiasis following a tropical adventure holiday: a case report and review of the literature. Clin Nephrol 2001; 56: 247–250.
460. Dreyer G, Ottesen EA, Galdino E et al. Renal abnormalities in microfilaremic patients with Bancroftian filariasis. Am J Trop Med Hyg 1992; 46: 745–751.
461. Langhammer J, Birk HW, Zahner H. Renal disease in lymphatic filariasis: evidence for tubular and glomerular disorders at various stages of the infection. Trop Med Int Health 1997; 2: 875–884.
462. Cruel T, Arborio M, Schill H et al. [Nephropathy and filariasis from Loa loa. Apropos of 1 case of adverse reaction to a dose of ivermectin]. Bull Soc Pathol Exot 1997; 90: 179–181.
463. Ngu JL, Adam M, Leke R et al. Proteinuria associated with diethylcarbamazine treatment of onchocerciasis (abstract). Lancet 1980; 315: 710.
464. Abel L, Ioly V, Jeni P et al. Apheresis in the management of loiasis with high microfilariaemia and renal disease. Br Med J (Clin Res Ed) 1986; 292: 24.
465. Barsoum RS. Malarial nephropathies. Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 1588–1597.
466. Eiam-Ong S. Malarial nephropathy. Semin Nephrol 2003; 23: 21–33.
467. Olowu WA, Adelusola KA, Adefehinti O et al. Quartan malaria-associated childhood nephrotic syndrome: now a rare clinical entity in malaria endemic Nigeria. Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 794–801.
468. Doe JY, Funk M, Mengel M et al. Nephrotic syndrome in African children: lack of evidence for 'tropical nephrotic syndrome'? Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 672–676.
469. Seggie J, Davies PG, Ninin D et al. Patterns of glomerulonephritis in Zimbabwe: survey of disease characterised by nephrotic proteinuria. Q J Med 1984; 53: 109–118.
470. Roberts IS, Cook HT, Troyanov S et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. Kidney Int 2009; 76: 546–556.
471. Li PK, Ho KK, Szeto CC et al. Prognostic indicators of IgA nephropathy in the Chinese–clinical and pathological perspectives. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 64–69.
472. Nair R, Walker PD. Is IgA nephropathy the commonest primary glomerulopathy among young adults in the USA? Kidney Int 2006; 69: 1455–1458.
473. Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004; 351: 1296–1305.
474. Donadio JV, Bergstralh EJ, Grande JP et al. Proteinuria patterns and their association with subsequent end-stage renal disease in IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 1197–1203.
475. Geddes CC, Rauta V, Gronhagen-Riska C et al. A tricontinental view of IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 1541–1548.
476. Goto M, Wakai K, Kawamura T et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: a nationwide 10-year prospective cohort study. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 3068–3074.
477. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW et al. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 3177–3183.

478. Coppo R, Peruzzi L, Amore A et al. IgACE: a placebo-controlled, randomized trial of angiotensin-converting enzyme inhibitors in children and young people with IgA nephropathy and moderate proteinuria. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 1880–1888.
479. Cattran DC, Coppo R, Cook HT et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. Kidney Int 2009; 76: 534–545.
480. Szeto CC, Lai FM, To KF et al. The natural history of immunoglobulin a nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria. Am J Med 2001; 110: 434–437.
481. Coppo R, D'Amico G. Factors predicting progression of IgA nephropathies. J Nephrol 2005; 18: 503–512.
482. Frisch G, Lin J, Rosenstock J et al. Mycophenolate mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial. Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 2139–2145.
483. Harmankaya O, Ozturk Y, Basturk T et al. Efficacy of immunosuppressive therapy in IgA nephropathy presenting with isolated hematuria. Int Urol Nephrol 2002; 33: 167–171.
484. Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L et al. Predicting progression in IgA nephropathy. Am J Kidney Dis 2001; 38: 728–735.
485. Kanno Y, Okada H, Saruta T et al. Blood pressure reduction associated with preservation of renal function in hypertensive patients with IgA nephropathy: a 3-year follow-up. Clin Nephrol 2000; 54: 360–365.
486. Jafar TH, Schmid CH, Landa M et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. Ann Intern Med 2001; 135: 73–87.
487. Sarafidis PA, Khosla N, Bakris GL. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. Am J Kidney Dis 2007; 49: 12–26.
488. Fellin G, Gentile MG, Duca G et al. Renal function in IgA nephropathy with established renal failure. Nephrol Dial Transplant 1988; 3: 17–23.
489. Ballardie FW, Roberts IS. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 142–148.
490. Rekola S, Bergstrand A, Bucht H. Deterioration of GFR in IgA nephropathy as measured by 51Cr-EDTA clearance. Kidney Int 1991; 40: 1050–1054.
491. D'Amico G, Minetti L, Ponticelli C et al. Prognostic indicators in idiopathic IgA mesangial nephropathy. Q J Med 1986; 59: 363–378.
492. Boyce NW, Holdsworth SR, Thomson NM et al. Clinicopathological associations in mesangial IgA nephropathy. Am J Nephrol 1986; 6: 246–252.
493. Freese P, Norden G, Nyberg G. Morphologic high-risk factors in IgA nephropathy. Nephron 1998; 79: 420–425.
494. Hogg RJ, Silva FG, Wyatt RJ et al. Prognostic indicators in children with IgA nephropathy—report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. Pediatr Nephrol 1994; 8: 15–20.
495. Tumlin JA, Lohavichan V, Hennigar R. Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 1321–1329.
496. Katafuchi R, Oh Y, Hori K et al. An important role of glomerular segmental lesions on progression of IgA nephropathy: a multivariate analysis. Clin Nephrol 1994; 41: 191–198.

497. Packham DK, Yan HD, Hewitson TD et al. The significance of focal and segmental hyalinosis and sclerosis (FSHS) and nephrotic range proteinuria in IgA nephropathy. Clin Nephrol 1996; 46: 225–229.
498. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C et al. Body mass index and risk for end-stage renal disease. Ann Intern Med 2006; 144: 21–28.
499. Navaneethan SD, Yehnert H, Moustarah F et al. Weight loss interventions in chronic kidney disease: a systematic review and metaanalysis. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 1565–1574.
500. Bonnet F, Deprele C, Sassolas A et al. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis. Am J Kidney Dis 2001; 37: 720–727.
501. Tanaka M, Tsujii T, Komiya T et al. Clinicopathological influence of obesity in IgA nephropathy: comparative study of 74 patients. Contrib Nephrol 2007; 157: 90–93.
502. Coppo R, Troyanov S, Camilla R et al. The Oxford IgA nephropathy clinicopathological classification is valid for children as well as adults. Kidney Int 2010; 77: 921–927.
503. Rauta V, Finne P, Fagerudd J et al. Factors associated with progression of IgA nephropathy are related to renal function—a model for estimating risk of progression in mild disease. Clin Nephrol 2002; 58: 85–94.
504. Li PK, Leung CB, Chow KM et al. Hong Kong study using valsartan in IgA nephropathy (HKVIN): a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Am J Kidney Dis 2006; 47: 751–760.
505. Praga M, Gutierrez E, Gonzalez E et al. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 1578–1583.
506. Horita Y, Tadokoro M, Taura K et al. Prednisolone co-administered with losartan confers renoprotection in patients with IgA nephropathy. Ren Fail 2007; 29: 441–446.
507. Russo D, Pisani A, Balletta MM et al. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. Am J Kidney Dis 1999; 33: 851–856.
508. Yang Y, Ohta K, Shimizu M et al. Treatment with low-dose angiotensinconverting enzyme inhibitor (ACEI) plus angiotensin II receptor blocker (ARB) in pediatric patients with IgA nephropathy. Clin Nephrol 2005; 64: 35–40.
509. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. Lancet 1999; 353: 883–887.
510. Manno C, Torres DD, Rossini M et al. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 3694–3701.
511. Lv J, Zhang H, Chen Y et al. Combination therapy of prednisone and ACE inhibitor versus ACE-inhibitor therapy alone in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. Am J Kidney Dis 2009; 53: 26–32.
512. Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L et al. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 157–163.
513. Pozzi C, Locatelli F. Corticosteroids in IgA nephropathy (letter). Lancet 1999; 353: 2159–2160.
514. Manno C, Gesualdo L, D'Altri C et al. Prospective randomized controlled multicenter trial on steroids plus ramipril in proteinuric IgA nephropathy. J Nephrol 2001; 14: 248–252.
515. Hogg RJ, Lee J, Nardelli N et al. Clinical trial to evaluate omega-3 fatty acids and alternate day prednisone in patients with IgA nephropathy: report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1: 467–474.

516. Katafuchi R, Ikeda K, Mizumasa T et al. Controlled, prospective trial of steroid treatment in IgA nephropathy: a limitation of low-dose prednisolone therapy. Am J Kidney Dis 2003; 41: 972–983.
517. Strippoli GF, Maione A, Schena FP et al. IgA nephropathy: a disease in search of a large-scale clinical trial to reliably inform practice. Am J Kidney Dis 2009; 53: 5–8.
518. Kobayashi Y, Hiki Y, Kokubo T et al. Steroid therapy during the early stage of progressive IgA nephropathy. A 10-year follow-up study. Nephron 1996; 72: 237–242.
519. Eitner F, Ackermann D, Hilgers RD et al. Supportive Versus Immunosuppressive Therapy of Progressive IgA nephropathy (STOP) IgAN trial: rationale and study protocol. J Nephrol 2008; 21: 284–289.
520. Walker RG, Yu SH, Owen JE et al. The treatment of mesangial IgA nephropathy with cyclophosphamide, dipyridamole and warfarin: a two-year prospective trial. Clin Nephrol 1990; 34: 103–107.
521. Woo KT, Lee GS. The treatment of mesangial IgA nephropathy with cyclophosphamide, dipyridamole and warfarin. Clin Nephrol 1991; 35: 184.
522. Yoshikawa N, Ito H, Sakai T et al. A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. The Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 101–109.
523. Pozzi C, Andrulli S, Pani A et al. Addition of azathioprine to corticosteroids does not benefit patients with IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 2010; 21: 1783–1790.
524. Yoshikawa N, Honda M, Iijima K et al. Steroid treatment for severe childhood IgA nephropathy: a randomized, controlled trial. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1: 511–517.
525. Maes BD, Oyen R, Claes K et al. Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. Kidney Int 2004; 65: 1842–1849.
526. Tang S, Leung JC, Chan LY et al. Mycophenolate mofetil alleviates persistent proteinuria in IgA nephropathy. Kidney Int 2005; 68: 802–812.
527. Tang SC, Tang AW, Wong SS et al. Long-term study of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy. Kidney Int 2010; 77: 543–549.
528. Lv J, Zhang H, Cui Z et al. Delayed severe pneumonia in mycophenolate mofetil-treated patients with IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 2868–2872.
529. Donadio Jr JV, Bergstralh EJ, Offord KP et al. A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy. Mayo Nephrology Collaborative Group. N Engl J Med 1994; 331: 1194–1199.
530. Donadio Jr JV, Grande JP, Bergstralh EJ et al. The long-term outcome of patients with IgA nephropathy treated with fish oil in a controlled trial. Mayo Nephrology Collaborative Group. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 1772–1777.
531. Alexopoulos E, Stangou M, Pantzaki A et al. Treatment of severe IgA nephropathy with omega-3 fatty acids: the effect of a very low dose regimen. Ren Fail 2004; 26: 453–459.
532. Ferraro PM, Ferraccioli GF, Gambaro G et al. Combined treatment with renin-angiotensin system blockers and polyunsaturated fatty acids in proteinuric IgA nephropathy: a randomized controlled trial. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 156–160.
533. Bennett WM, Walker RG, Kincaid-Smith P. Treatment of IgA nephropathy with eicosapentanoic acid (EPA): a two-year prospective trial. Clin Nephrol 1989; 31: 128–131.

534. Pettersson EE, Rekola S, Berglund L et al. Treatment of IgA nephropathy with omega-3-polyunsaturated fatty acids: a prospective, double-blind, randomized study. Clin Nephrol 1994; 41: 183–190.
535. Strippoli GF, Manno C, Schena FP. An ‘‘evidence-based’’ survey of therapeutic options for IgA nephropathy: assessment and criticism. Am J Kidney Dis 2003; 41: 1129–1139.
536. Miller III ER, Juraschek SP, Appel LJ et al. The effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on urine protein excretion and kidney function: meta-analysis of clinical trials. Am J Clin Nutr 2009; 89: 1937–1945.
537. Hogg RJ, Fitzgibbons L, Atkins C et al. Efficacy of omega-3 fatty acids in children and adults with IgA nephropathy is dosage- and sizedependent. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1: 1167–1172.
538. Donadio Jr JV, Larson TS, Bergstralh EJ et al. A randomized trial of highdose compared with low-dose omega-3 fatty acids in severe IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 791–799.
539. Taji Y, Kuwahara T, Shikata S et al. Meta-analysis of antiplatelet therapy for IgA nephropathy. Clin Exp Nephrol 2006; 10: 268–273.
540. Hotta O, Miyazaki M, Furuta T et al. Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact on clinical remission in patients with IgA nephropathy. Am J Kidney Dis 2001; 38: 736–743.
541. Xie Y, Nishi S, Ueno M et al. The efficacy of tonsillectomy on long-term renal survival in patients with IgA nephropathy. Kidney Int 2003; 63: 1861–1867.
542. Komatsu H, Fujimoto S, Hara S et al. Effect of tonsillectomy plus steroid pulse therapy on clinical remission of IgA nephropathy: a controlled study. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 1301–1307.
543. Rasche FM, Schwarz A, Keller F. Tonsillectomy does not prevent a progressive course in IgA nephropathy. Clin Nephrol 1999; 51: 147–152.
544. Kim SM, Moon KC, Oh KH et al. Clinicopathologic characteristics of IgA nephropathy with steroid-responsive nephrotic syndrome. J Korean Med Sci 2009; 24(Suppl): S44–S49.
545. Lai KN, Lai FM, Chan KW et al. An overlapping syndrome of IgA nephropathy and lipoid nephrosis. Am J Clin Pathol 1986; 86: 716–723.
546. Lai KN, Lai FM, Ho CP et al. Corticosteroid therapy in IgA nephropathy with nephrotic syndrome: a long-term controlled trial. Clin Nephrol 1986; 26: 174–180.
547. Gutierrez E, Gonzalez E, Hernandez E et al. Factors that determine an incomplete recovery of renal function in macrohematuria-induced acute renal failure of IgA nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 51–57.
548. Praga M, Gutierrez-Millet V, Navas JJ et al. Acute worsening of renal function during episodes of macroscopic hematuria in IgA nephropathy. Kidney Int 1985; 28: 69–74.
549. Bennett WM, Kincaid-Smith P. Macroscopic hematuria in mesangial IgA nephropathy: correlation with glomerular crescents and renal dysfunction. Kidney Int 1983; 23: 393–400.
550. Abe T, Kida H, Yoshimura M et al. Participation of extracapillary lesions (ECL) in progression of IgA nephropathy. Clin Nephrol 1986; 25: 37–41.
551. Tang Z, Wu Y, Wang QW et al. Idiopathic IgA nephropathy with diffuse crescent formation. Am J Nephrol 2002; 22: 480–486.
552. Pankhurst T, Lepenies J, Nightingale P et al. Vasculitic IgA nephropathy: prognosis and outcome. Nephron Clin Pract 2009; 112: c16–c24.

553. Coppo R, Basolo B, Roccatello D et al. Plasma exchange in progressive primary IgA nephropathy. Int J Artif Organs 1985; 8(Suppl 2): 55–58.
554. Saulsbury FT. Clinical update: Henoch-Schonlein purpura. Lancet 2007; 369: 976–978.
555. Narchi H. Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schonlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review. Arch Dis Child 2005; 90: 916–920.
556. Saulsbury FT. Henoch-Schonlein purpura in children. Report of 100 patients and review of the literature. Medicine (Baltimore) 1999; 78: 395–409.
557. Shin JI, Park JM, Shin YH et al. Predictive factors for nephritis, relapse, and significant proteinuria in childhood Henoch-Schonlein purpura. Scand J Rheumatol 2006; 35: 56–60.
558. Goldstein AR, White RH, Akuse R et al. Long-term follow-up of childhood Henoch-Schonlein nephritis. Lancet 1992; 339: 280–282.
559. Edstrom Halling S, Soderberg MP, Berg UB. Predictors of outcome in Henoch-Schonlein nephritis. Pediatr Nephrol 2010; 25: 1101–1108.
560. Ronkainen J, Nuutinen M, Koskimies O. The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schonlein purpura: a retrospective cohort study. Lancet 2002; 360: 666–670.
561. Zaffanello M, Fanos V. Treatment-based literature of Henoch-Schonlein purpura nephritis in childhood. Pediatr Nephrol 2009; 24: 1901–1911.
562. Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M et al. Early prednisone therapy in Henoch-Schonlein purpura: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. J Pediatr 2006; 149: 241–247.
563. Niaudet P, Habib R. Methylprednisolone pulse therapy in the treatment of severe forms of Schonlein-Henoch purpura nephritis. Pediatr Nephrol 1998; 12: 238–243.
564. Foster BJ, Bernard C, Drummond KN et al. Effective therapy for severe Henoch-Schonlein purpura nephritis with prednisone and azathioprine: a clinical and histopathologic study. J Pediatr 2000; 136: 370–375.
565. Tarshish P, Bernstein J, Edelmann Jr CM. Henoch-Schonlein purpura nephritis: course of disease and efficacy of cyclophosphamide. Pediatr Nephrol 2004; 19: 51–56.
566. Kawasaki Y, Suzuki J, Suzuki H. Efficacy of methylprednisolone and urokinase pulse therapy combined with or without cyclophosphamide in severe Henoch-Schoenlein nephritis: a clinical and histopathological study. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 858–864.
567. Ronkainen J, Ala-Houhala M, Antikainen M et al. Cyclosporine A (CyA) versus MP pulses (MP) in the treatment of severe Henoch-Schonlein Nephritis (HSN) (abstract). Pediatr Nephrol 2006; 21: 1531.
568. Jauhola O, Ronkainen J, Ala-Houhala M et al. Cyclosporine A (CyA) versus MP pulses in severe Henoch-Scho¨ nlein Nephritis (HSN): Outcome after 2 year follow up (abstract). Pediatr Nephrol 2008; 23: 1584.
569. Bergstein J, Leiser J, Andreoli SP. Response of crescentic Henoch-Schoenlein purpura nephritis to corticosteroid and azathioprine therapy. Clin Nephrol 1998; 49: 9–14.
570. Flynn JT, Smoyer WE, Bunchman TE et al. Treatment of Henoch-Schonlein Purpura glomerulonephritis in children with high-dose corticosteroids plus oral cyclophosphamide. Am J Nephrol 2001; 21: 128–133.
571. Ronkainen J, Autio-Harmainen H, Nuutinen M. Cyclosporin A for the treatment of severe Henoch-Schonlein glomerulonephritis. Pediatr Nephrol 2003; 18: 1138–1142.
572. Shin JI, Park JM, Shin YH et al. Cyclosporin A therapy for severe Henoch-Schonlein nephritis with nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2005; 20: 1093–1097.

573. Kawasaki Y, Suzuki J, Murai M et al. Plasmapheresis therapy for rapidly progressive Henoch-Schonlein nephritis. Pediatr Nephrol 2004; 19: 920–923.
574. Shenoy M, Ognjanovic MV, Coulthard MG. Treating severe Henoch-Schonlein and IgA nephritis with plasmapheresis alone. Pediatr Nephrol 2007; 22: 1167–1171.
575. Fuentes Y, Valverde S, Valesquez-Jones L et al. Comparison of azathioprine vs mofetil mycophenolate for Henoch-Schonlein nephritis treatment (abstract). Pediatr Nephrol 2010; 25: 1802.
576. Chartapisak W, Opastiraku S, Willis NS et al. Prevention and treatment of renal disease in Henoch-Schonlein purpura: a systematic review. Arch Dis Child 2009; 94: 132–137.
577. Chartapisak W, Opastirakul S, Hodson EM et al. Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schonlein Purpura (HSP). Cochrane Database Syst Rev 2009: CD005128.
578. Dudley J, Smith G, Llewellyn-Edwards A et al. Randomised placebo controlled trial to assess the role of early prednisolone on the development and progression of Henoch-Scho¨ nlein Purpura Nephritis (abstract). Pediatr Nephrol 2007; 22: 1457.
579. Blanco R, Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V et al. Henoch-Schonlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome. Arthritis Rheum 1997; 40: 859–864.
580. Coppo R, Andrulli S, Amore A et al. Predictors of outcome in Henoch-Schonlein nephritis in children and adults. Am J Kidney Dis 2006; 47: 993–1003.
581. Shrestha S, Sumingan N, Tan J et al. Henoch Schonlein purpura with nephritis in adults: adverse prognostic indicators in a UK population. QJM 2006; 99: 253–265.
582. Rauta V, Tornroth T, Gronhagen-Riska C. Henoch-Schoenlein nephritis in adults-clinical features and outcomes in Finnish patients. Clin Nephrol 2002; 58: 1–8.
583. Hung SP, Yang YH, Lin YT et al. Clinical manifestations and outcomes of Henoch-Schonlein purpura: comparison between adults and children. Pediatr Neonatol 2009; 50: 162–168.
584. Pillebout E, Thervet E, Hill G et al. Henoch-Schonlein Purpura in adults: outcome and prognostic factors. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 1271–1278.
585. Pillebout E, Alberti C, Guillevin L et al. Addition of cyclophosphamide to steroids provides no benefit compared with steroids alone in treating adult patients with severe Henoch Schonlein Purpura. Kidney Int 2010; 78: 495–502.
586. Campbell Jr R, Cooper GS, Gilkeson GS. Two aspects of the clinical and humanistic burden of systemic lupus erythematosus: mortality risk and quality of life early in the course of disease. Arthritis Rheum 2008; 59: 458–464.
587. Danila MI, Pons-Estel GJ, Zhang J et al. Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index: data from LUMINA LXIV, a multiethnic US cohort. Rheumatology (Oxford) 2009; 48: 542–545.
588. Font J, Ramos-Casals M, Cervera R et al. Cardiovascular risk factors and the long-term outcome of lupus nephritis. QJM 2001; 94: 19–26.
589. Al Arfaj AS, Khalil N. Clinical and immunological manifestations in 624 SLE patients in Saudi Arabia. Lupus 2009; 18: 465–473.
590. Bastian HM, Roseman JM, McGwin Jr G et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. Lupus 2002; 11: 152–160.

591. Seligman VA, Lum RF, Olson JL et al. Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. Am J Med 2002; 112: 726–729.
592. Ward MM. Changes in the incidence of endstage renal disease due to lupus nephritis in the United States, 1996–2004. J Rheumatol 2009; 36: 63–67.
593. Adler M, Chambers S, Edwards C et al. An assessment of renal failure in an SLE cohort with special reference to ethnicity, over a 25-year period. Rheumatology (Oxford) 2006; 45: 1144–1147.
594. Al Arfaj AS, Khalil N, Al Saleh S. Lupus nephritis among 624 cases of systemic lupus erythematosus in Riyadh, Saudi Arabia. Rheumatol Int 2009; 29: 1057–1067.
595. Gonzalez-Crespo MR, Lopez-Fernandez JI, Usera G et al. Outcome of silent lupus nephritis. Semin Arthritis Rheum 1996; 26: 468–476.
596. Valente de Almeida R, Rocha de Carvalho JG, de Azevedo VF et al. Microalbuminuria and renal morphology in the evaluation of subclinical lupus nephritis. Clin Nephrol 1999; 52: 218–229.
597. Zabaleta-Lanz ME, Munoz LE, Tapanes FJ et al. Further description of early clinically silent lupus nephritis. Lupus 2006; 15: 845–851.
598. Kraft SW, Schwartz MM, Korbet SM et al. Glomerular podocytopathy in patients with systemic lupus erythematosus. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 175–179.
599. Austin III HA, Klippel JH, Balow JE et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. N Engl J Med 1986; 314: 614–619.
600. Boumpas DT, Austin III HA, Vaughn EM et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. Lancet 1992; 340: 741–745.
601. Donadio Jr JV, Holley KE, Ferguson RH et al. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. N Engl J Med 1978; 299: 1151–1155.
602. Gourley MF, Austin III HA, Scott D et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1996; 125: 549–557.
603. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. Ann Rheum Dis 2010; 69: 61–64.
604. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. Arthritis Rheum 2002; 46: 2121–2131.
605. McKinley A, Park E, Spetie D et al. Oral cyclophosphamide for lupus glomerulonephritis: an underused therapeutic option. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 1754–1760.
606. Moroni G, Doria A, Mosca M et al. A randomized pilot trial comparing cyclosporine and azathioprine for maintenance therapy in diffuse lupus nephritis over four years. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1: 925–932.
607. Chan TM, Tse KC, Tang CS et al. Long-term outcome of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisolone and oral cyclophosphamide followed by azathioprine. Lupus 2005; 14: 265–272.
608. Mok CC, Ho CT, Chan KW et al. Outcome and prognostic indicators of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine. Arthritis Rheum 2002; 46: 1003–1013.
609. Mok CC, Ho CT, Siu YP et al. Treatment of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis: a comparison of two cyclophosphamide-containing regimens. Am J Kidney Dis 2001; 38: 256–264.

610. Moroni G, Quaglini S, Gallelli B et al. The long-term outcome of 93 patients with proliferative lupus nephritis. Nephrol Dial Transplant 2007; 22: 2531–2539.
611. Chan TM, Li FK, Tang CS et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. N Engl J Med 2000; 343: 1156–1162.
612. Chan TM, Tse KC, Tang CS et al. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 1076–1084.
613. Appel GB, Contreras G, Dooley MA et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 1103–1112.
614. Traitanon O, Avihingsanon Y, Kittikovit V et al. Efficacy of enteric-coated mycophenolate sodium in patients with resistant-type lupus nephritis: a prospective study. Lupus 2008; 17: 744–751.
615. Grootscholten C, Ligtenberg G, Hagen EC et al. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. Kidney Int 2006; 70: 732–742.
616. Grootscholten C, Bajema IM, Florquin S et al. Treatment with cyclophosphamide delays the progression of chronic lesions more effectively than does treatment with azathioprine plus
methylprednisolone in patients with proliferative lupus nephritis. Arthritis Rheum 2007; 56: 924–937.
617. Zavada J, Pesickova S, Rysava R et al. Cyclosporine A or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis: the Cyclofa-Lune study. Lupus 2010; 19: 1281–1289.
618. Bao H, Liu ZH, Xie HL et al. Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy. J Am Soc Nephrol 2008; 19: 2001–2010.
619. Balow JE, Austin III HA, Muenz LR et al. Effect of treatment on the evolution of renal abnormalities in lupus nephritis. N Engl J Med 1984; 311: 491–495.
620. Haubitz M, Bohnenstengel F, Brunkhorst R et al. Cyclophosphamide pharmacokinetics and dose requirements in patients with renal insufficiency. Kidney Int 2002; 61: 1495–1501.
621. Pendse S, Ginsburg E, Singh AK. Strategies for preservation of ovarian and testicular function after immunosuppression. Am J Kidney Dis 2004; 43: 772–781.
622. Somers EC, Marder W, Christman GM et al. Use of a gonadotropinreleasing hormone analog for protection against premature ovarian failure during cyclophosphamide therapy in women with severe lupus. Arthritis Rheum 2005; 52: 2761–2767.
623. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. N Engl J Med 2005; 353: 2219–2228.
624. Hu W, Liu Z, Chen H et al. Mycophenolate mofetil vs cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Chin Med J (Engl) 2002; 115: 705–709.
625. Ong LM, Hooi LS, Lim TO et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. Nephrology (Carlton) 2005; 10: 504–510.
626. El-Shafey EM, Abdou SH, Shareef MM. Is mycophenolate mofetil superior to pulse intravenous cyclophosphamide for induction therapy of proliferative lupus nephritis in Egyptian patients? Clin Exp Nephrol 2010; 14: 214–221.
627. Korbet SM, Schwartz MM, Evans J et al. Severe lupus nephritis: racial differences in presentation and outcome. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 244–254.

628. Rovin BH, Appel GB, Furie RA et al. Efficacy and safety of rituximab (RTX) in subjects with proliferative lupus nephritis (LN): Results from the randomized, double-blind, phase III LUNAR study (abstract). J Am Soc Nephrol 2009; 20: 77A.
629. Gunnarsson I, Sundelin B, Jonsdottir T et al. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamideresistant proliferative lupus nephritis. Arthritis Rheum 2007; 56: 1263–1272.
630. Karim MY, Pisoni CN, Khamashta MA. Update on immunotherapy for systemic lupus erythematosus–what's hot and what's not!. Rheumatology (Oxford) 2009; 48: 332–341.
631. Li EK, Tam LS, Zhu TY et al. Is combination rituximab with cyclophosphamide better than rituximab alone in the treatment of lupus nephritis? Rheumatology (Oxford) 2009; 48: 892–898.
632. Lu TY, Ng KP, Cambridge G et al. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients. Arthritis Rheum 2009; 61: 482–487.
633. Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ et al. Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases. Lupus 2009; 18: 767–776.
634. Sousa E, Isenberg D. Treating lupus: from serendipity to sense, the rise of the new biologicals and other emerging therapies. Best Pract Res Clin Rheumatol 2009; 23: 563–574.
635. Tieng AT, Peeva E. B-cell-directed therapies in systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum 2008; 38: 218–227.
636. Cameron JS, Turner DR, Ogg CS et al. Systemic lupus with nephritis: a long-term study. Q J Med 1979; 48: 1–24.
637. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. N Engl J Med 2011; 365: 1886–1895.
638. Contreras G, Pardo V, Leclercq B et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. N Engl J Med 2004; 350: 971–980.
639. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. Ann Rheum Dis 2010; 69: 2083–2089.
640. Griffiths B, Emery P, Ryan V et al. The BILAG multi-centre open randomized controlled trial comparing ciclosporin vs azathioprine in patients with severe SLE. Rheumatology (Oxford) 2010; 49: 723–732.
641. Gunnarsson I, Sundelin B, Heimburger M et al. Repeated renal biopsy in proliferative lupus nephritis–predictive role of serum C1q and albuminuria. J Rheumatol 2002; 29: 693–699.
642. Hill GS, Delahousse M, Nochy D et al. Predictive power of the second renal biopsy in lupus nephritis: significance of macrophages. Kidney Int 2001; 59: 304–316.
643. Ioannidis JP, Boki KA, Katsorida ME et al. Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. Kidney Int 2000; 57: 258–264.
644. Moroni G, Pasquali S, Quaglini S et al. Clinical and prognostic value of serial renal biopsies in lupus nephritis. Am J Kidney Dis 1999; 34: 530–539.
645. Chen YE, Korbet SM, Katz RS et al. Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 46–53.

646. Gruppo Italiano per lo Studio della Nefrite Lupica (GISNEL). Lupus nephritis: prognostic factors and probability of maintaining lifesupporting renal function 10 years after the diagnosis. Am J Kidney Dis 1992; 19: 473–479.
647. Barr RG, Seliger S, Appel GB et al. Prognosis in proliferative lupus nephritis: the role of socio-economic status and race/ethnicity. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 2039–2046.
648. Contreras G, Pardo V, Cely C et al. Factors associated with poor outcomes in patients with lupus nephritis. Lupus 2005; 14: 890–895.
649. Gibson KL, Gipson DS, Massengill SA et al. Predictors of relapse and end stage kidney disease in proliferative lupus nephritis: focus on children, adolescents, and young adults. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 1962–1967.
650. Rovin BH, Zhang X. Biomarkers for lupus nephritis: the quest continues. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 1858–1865.
651. Hebert LA, Wilmer WA, Falkenhain ME et al. Renoprotection: one or many therapies? Kidney Int 2001; 59: 1211–1226.
652. Wilmer WA, Rovin BH, Hebert CJ et al. Management of glomerular proteinuria: a commentary. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 3217–3232.
653. Coremans IE, Spronk PE, Bootsma H et al. Changes in antibodies to C1q predict renal relapses in systemic lupus erythematosus. Am J Kidney Dis 1995; 26: 595–601.
654. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Joseph L et al. Laboratory tests as predictors of disease exacerbations in systemic lupus erythematosus. Why some tests fail. Arthritis Rheum 1996; 39: 370–378.
655. Esdaile JM, Joseph L, Abrahamowicz M et al. Routine immunologic tests in systemic lupus erythematosus: is there a need for more studies? J Rheumatol 1996; 23: 1891–1896.
656. Ho A, Barr SG, Magder LS et al. A decrease in complement is associated with increased renal and hematologic activity in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2001; 44: 2350–2357.
657. Ho A, Magder LS, Barr SG et al. Decreases in anti-double-stranded DNA levels are associated with concurrent flares in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2001; 44: 2342–2349.
658. Moroni G, Radice A, Giammarresi G et al. Are laboratory tests useful for monitoring the activity of lupus nephritis? A 6-year prospective study in a cohort of 228 patients with lupus nephritis. Ann Rheum Dis 2009; 68: 234–237.
659. Rovin BH, Birmingham DJ, Nagaraja HN et al. Biomarker discovery in human SLE nephritis. Bull NYU Hosp Jt Dis 2007; 65: 187–193.
660. Giatras I, Lau J, Levey AS. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a metaanalysis of randomized trials. Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1997; 127: 337–345.
661. Mercadal L, Montcel ST, Nochy D et al. Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 1771–1778.
662. Mok CC. Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: a therapeutic enigma. Nat Rev Nephrol 2009; 5: 212–220.
663. Mok CC, Ying KY, Yim CW et al. Very long-term outcome of pure lupus membranous nephropathy treated with glucocorticoid and azathioprine. Lupus 2009; 18: 1091–1095.

664. Pasquali S, Banfi G, Zucchelli A et al. Lupus membranous nephropathy: long-term outcome. Clin Nephrol 1993; 39: 175–182.
665. Sloan RP, Schwartz MM, Korbet SM et al. Long-term outcome in systemic lupus erythematosus membranous glomerulonephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. J Am Soc Nephrol 1996; 7: 299–305.
666. Donadio Jr JV, Burgess JH, Holley KE. Membranous lupus nephropathy: a clinicopathologic study. Medicine (Baltimore) 1977; 56: 527–536.
667. Gonzalez-Dettoni H, Tron F. Membranous glomerulopathy in systemic lupus erythematosus. Adv Nephrol Necker Hosp 1985; 14: 347–364.
668. Ordonez JD, Hiatt RA, Killebrew EJ et al. The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. Kidney Int 1993; 44: 638–642.
669. Mok CC, Ying KY, Lau CS et al. Treatment of pure membranous lupus nephropathy with prednisone and azathioprine: an open-label trial. Am J Kidney Dis 2004; 43: 269–276.
670. Austin III HA, Illei GG, Braun MJ et al. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 901–911.
671. Kasitanon N, Petri M, Haas M et al. Mycophenolate mofetil as the primary treatment of membranous lupus nephritis with and without concurrent proliferative disease: a retrospective study of 29 cases. Lupus 2008; 17: 40–45.
672. Spetie DN, Tang Y, Rovin BH et al. Mycophenolate therapy of SLE membranous nephropathy. Kidney Int 2004; 66: 2411–2415.
673. Szeto CC, Kwan BC, Lai FM et al. Tacrolimus for the treatment of systemic lupus erythematosus with pure class V nephritis. Rheumatology (Oxford) 2008; 47: 1678–1681.
674. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. Ann Rheum Dis 2010; 69: 20–28.
675. Tsakonas E, Joseph L, Esdaile JM et al. A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. Lupus 1998; 7: 80–85.
676. Siso A, Ramos-Casals M, Bove A et al. Previous antimalarial therapy in patients diagnosed with lupus nephritis: influence on outcomes and survival. Lupus 2008; 17: 281–288.
677. Kaiser R, Cleveland CM, Criswell LA. Risk and protective factors for thrombosis in systemic lupus erythematosus: results from a large, multiethnic cohort. Ann Rheum Dis 2009; 68: 238–241.
678. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, McGwin Jr G et al. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort. Arthritis Rheum 2009; 61: 830–839.
679. Illei GG, Takada K, Parkin D et al. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long-term followup of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. Arthritis Rheum 2002; 46: 995–1002.
680. Esdaile JM, Joseph L, MacKenzie T et al. The pathogenesis and prognosis of lupus nephritis: information from repeat renal biopsy. Semin Arthritis Rheum 1993; 23: 135–148.
681. Daleboudt GMN, Bajema IM, Goemaere NNT et al. The clinical relevance of a repeat biopsy in lupus nephritis flares. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 3712–3717.

682. Birmingham DJ, Nagaraja HN, Rovin BH et al. Fluctuation in selfperceived stress and increased risk of flare in patients with lupus nephritis carrying the serotonin receptor 1A -1019 G allele. Arthritis Rheum 2006; 54: 3291–3299.

683. Clough JD, Lewis EJ, Lachin JM. Treatment protocols of the lupus nephritis collaborative study of plasmapheresis in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Prog Clin Biol Res 1990; 337: 301–307.

684. Linnik MD, Hu JZ, Heilbrunn KR et al. Relationship between anti-doublestranded DNA antibodies and exacerbation of renal disease in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2005; 52: 1129–1137.

685. Rovin BH, Song H, Birmingham DJ et al. Urine chemokines as biomarkers of human systemic lupus erythematosus activity. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 467–473.

686. Rovin BH, Nadasdy G, Nuovo GJ et al. Expression of adiponectin and its receptors in the kidney during SLE nephritis (abstract). J Am Soc Nephrol 2006; 17: 256A.

687. Rovin BH, Stillman IE. Kidney. In: Lahita RG, Tsokos GT, Buyon JP, Koike T (eds). Systemic Lupus Erythematosus, 5th edn. Elsevier: Waltham, MA, 2011, pp 769–814.

688. Garcia-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Sandoval-Cruz M et al. Anti-CD20 therapy in patients with refractory systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 52 Hispanic patients. Lupus 2010; 19: 213–219.

689. Rauova L, Lukac J, Levy Y et al. High-dose intravenous immunoglobulins for lupus nephritis—a salvage immunomodulation. Lupus 2001; 10: 209–213.

690. Ogawa H, Kameda H, Amano K et al. Efficacy and safety of cyclosporine A in patients with refractory systemic lupus erythematosus in a Daily clinical practice. Lupus 2010; 19: 162–169.

691. Ogawa H, Kameda H, Nagasawa H et al. Prospective study of low-dose cyclosporine A in patients with refractory lupus nephritis. Mod Rheumatol 2007; 17: 92–97.

692. Miyasaka N, Kawai S, Hashimoto H. Efficacy and safety of tacrolimus for lupus nephritis: a placebo-controlled double-blind multicenter study. Mod Rheumatol 2009; 19: 606–615.

693. Daugas E, Nochy D, Huong DL et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 42–52.

694. Tektonidou MG. Renal involvement in the antiphospholipid syndrome (APS)-APS nephropathy. Clin Rev Allergy Immunol 2009; 36: 131–140.

695. Tektonidou MG, Sotsiou F, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid syndrome (APS) nephropathy in catastrophic, primary, and systemic lupus erythematosus-related APS. J Rheumatol 2008; 35: 1983–1988.

696. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. N Engl J Med 2003; 349: 1133–1138.

697. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). J Thromb Haemost 2005; 3: 848–853.

698. Kwok SK, Ju JH, Cho CS et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: risk factors and clinical outcome: a single centre study. Lupus 2009; 18: 16–21.

699. Tandon A, Ibanez D, Gladman DD et al. The effect of pregnancy on lupus nephritis. Arthritis Rheum 2004; 50: 3941–3946.
700. Carvalheiras G, Vita P, Marta S et al. Pregnancy and systemic lupus erythematosus: review of clinical features and outcome of 51 pregnancies at a single institution. Clin Rev Allergy Immunol 2010; 38: 302–306.
701. Imbasciati E, Tincani A, Gregorini G et al. Pregnancy in women with preexisting lupus nephritis: predictors of fetal and maternal outcome. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 519–525.
702. Wagner SJ, Craici I, Reed D et al. Maternal and fetal outcomes in pregnant patients with active lupus nephritis. Lupus 2009; 18: 342–347.
703. Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. Lupus 2001; 10: 401–404.
704. Hogan SL, Nachman PH, Wilkman AS et al. Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 1996; 7: 23–32.
705. de Groot K, Harper L, Jayne DR et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. Ann Intern Med 2009; 150: 670–680.
706. Hogan SL, Falk RJ, Chin H et al. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated smallvessel vasculitis. Ann Intern Med 2005; 143: 621–631.
707. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 2180–2188.
708. de Lind van Wijngaarden RA, Hauer HA, Wolterbeek R et al. Chances of renal recovery for dialysis-dependent ANCA-associated glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 2189–2197.
709. Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC et al. Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 1996; 7: 33–39.
710. Walters GD, Willis NS, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. A systematic review. BMC Nephrol 2010; 11: 12.
711. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. N Engl J Med 2003; 349: 36–44.
712. Guillevin L, Cohen P, Mahr A et al. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis with poor prognosis factors: a prospective trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in sixty-five patients. Arthritis Rheum 2003; 49: 93–100.
713. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. N Engl J Med 2010; 363: 211–220.
714. Stone JH, Merkel PA, Spiera R et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2010; 363: 221–232.
715. Cole E, Cattran D, Magil A et al. A prospective randomized trial of plasma exchange as additive therapy in idiopathic crescentic glomerulonephritis. The Canadian Apheresis Study Group. Am J Kidney Dis 1992; 20: 261–269.
716. Lauque D, Cadranel J, Lazor R et al. Microscopic polyangiitis with alveolar hemorrhage. A study of 29 cases and review of the literature. Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies ''Orphelines'' Pulmonaires (GERM''O''P). Medicine (Baltimore) 2000; 79: 222–233.

717. Klemmer PJ, Chalermskulrat W, Reif MS et al. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. Am J Kidney Dis 2003; 42: 1149–1153.
718. Holguin F, Ramadan B, Gal AA et al. Prognostic factors for hospital mortality and ICU admission in patients with ANCA-related pulmonary vasculitis. Am J Med Sci 2008; 336: 321–326.
719. Rutgers A, Slot M, van Paassen P et al. Coexistence of anti-glomerular basement membrane antibodies and myeloperoxidase-ANCAs in crescentic glomerulonephritis. Am J Kidney Dis 2005; 46: 253–262.
720. Silva F, Specks U, Kalra S et al. Mycophenolate mofetil for induction and maintenance of remission in microscopic polyangiitis with mild to moderate renal involvement—a prospective, open-label pilot trial. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 445–453.
721. Stassen PM, Tervaert JW, Stegeman CA. Induction of remission in active anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with mycophenolate mofetil in patients who cannot be treated with cyclophosphamide. Ann Rheum Dis 2007; 66: 798–802.
722. Hu W, Liu C, Xie H et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 1307–1312.
723. Sanders JS, Huitma MG, Kallenberg CG et al. Prediction of relapses in PR3-ANCA-associated vasculitis by assessing responses of ANCA titres to treatment. Rheumatology (Oxford) 2006; 45: 724–729.
724. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. JAMA 2010; 304: 2381–2388.
725. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE et al. Trimethoprimsulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. N Engl J Med 1996; 335: 16–20.
726. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2008; 359: 2790–2803.
727. Lionaki S, Hogan SL, Jennette CE et al. The clinical course of ANCA smallvessel vasculitis on chronic dialysis. Kidney Int 2009; 76: 644–651.
728. Weidanz F, Day CJ, Hewins P et al. Recurrences and infections during continuous immunosuppressive therapy after beginning dialysis in ANCA-associated vasculitis. Am J Kidney Dis 2007; 50: 36–46.
729. Martinez V, Cohen P, Pagnoux C et al. Intravenous immunoglobulins for relapses of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: results of a multicenter, prospective, openlabel study of twenty-two patients. Arthritis Rheum 2008; 58: 308–317.
730. Dickenmann M, Oettl T, Mihatsch MJ. Osmotic nephrosis: acute kidney injury with accumulation of proximal tubular lysosomes due to administration of exogenous solutes. Am J Kidney Dis 2008; 51: 491–503.
731. Jayne DR, Chapel H, Adu D et al. Intravenous immunoglobulin for ANCAassociated systemic vasculitis with persistent disease activity. QJM 2000; 93: 433–439.
732. Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibodypositive vasculitis successfully treated with rituximab. J Intern Med 2005; 257: 540–548.
733. Keogh KA, Wylam ME, Stone JH et al. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Arthritis Rheum 2005; 52: 262–268.

734. Stasi R, Stipa E, Del Poeta G et al. Long-term observation of patients with anti-Neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. Rheumatology (Oxford) 2006; 45: 1432–1436.
735. Finkielman JD, Merkel PA, Schroeder D et al. Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener granulomatosis. Ann Intern Med 2007; 147: 611–619.
736. Nowack R, Grab I, Flores-Suarez LF et al. ANCA titres, even of IgG subclasses, and soluble CD14 fail to predict relapses in patients with ANCA-associated vasculitis. Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 1631–1637.
737. Gera M, Griffin MD, Specks U et al. Recurrence of ANCA-associated vasculitis following renal transplantation in the modern era of immunosupression. Kidney Int 2007; 71: 1296–1301.
738. Nachman PH, Segelmark M, Westman K et al. Recurrent ANCAassociated small vessel vasculitis after transplantation: A pooled analysis. Kidney Int 1999; 56: 1544–1550.
739. Little MA, Hassan B, Jacques S et al. Renal transplantation in systemic vasculitis: when is it safe? Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 3219–3225.
740. Levy JB, Turner AN, Rees AJ et al. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. Ann Intern Med 2001; 134: 1033–1042.
741. Johnson JP, Moore Jr J, Austin III HA et al. Therapy of anti-glomerular basement membrane antibody disease: analysis of prognostic significance of clinical, pathologic and treatment factors. Medicine (Baltimore) 1985; 64: 219–227.
742. Jindal KK. Management of idiopathic crescentic and diffuse proliferative glomerulonephritis: evidence-based recommendations. Kidney Int Suppl 1999; 70: S33–S40.
743. Cui Z, Zhao MH, Xin G et al. Characteristics and prognosis of Chinese patients with anti-glomerular basement membrane disease. Nephron Clin Pract 2005; 99: c49–c55.
744. Levy JB, Hammad T, Coulthart A et al. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. Kidney Int 2004; 66: 1535–1540.
745. Li FK, Tse KC, Lam MF et al. Incidence and outcome of antiglomerular basement membrane disease in Chinese. Nephrology (Carlton) 2004; 9: 100–104.
746. Lindic J, Vizjak A, Ferluga D et al. Clinical outcome of patients with coexistent antineutrophil cytoplasmic antibodies and antibodies against glomerular basement membrane. Ther Apher Dial 2009; 13: 278–281.
747. Segelmark M, Hellmark T, Wieslander J. The prognostic significance in Goodpasture's disease of specificity, titre and affinity of antiglomerular-basement-membrane antibodies. Nephron Clin Pract 2003; 94: c59–c68.
748. Hirayama K, Yamagata K, Kobayashi M et al. Anti-glomerular basement membrane antibody disease in Japan: part of the nationwide rapidly progressive glomerulonephritis survey in Japan. Clin Exp Nephrol 2008; 12: 339–347.
749. Shah MK, Hugghins SY. Characteristics and outcomes of patients with Goodpasture's syndrome. South Med J 2002; 95: 1411–1418.
750. Stegmayr BG, Almroth G, Berlin G et al. Plasma exchange or immunoadsorption in patients with rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. A Swedish multi-center study. Int J Artif Organs 1999; 22: 81–87.
751. Proskey AJ, Weatherbee L, Easterling RE et al. Goodpasture's syndrome. A report of five cases and review of the literature. Am J Med 1970; 48: 162–173.
752. Levy JB, Lachmann RH, Pusey CD. Recurrent Goodpasture's disease. Am J Kidney Dis 1996; 27: 573–578.

753. Adler S, Bruns FJ, Fraley DS et al. Rapid progressive glomerulonephritis: relapse after prolonged remission. Arch Intern Med 1981; 141: 852–854.
754. Hind CR, Bowman C, Winearls CG et al. Recurrence of circulating antiglomerular basement membrane antibody three years after immunosuppressive treatment and plasma exchange. Clin Nephrol 1984; 21: 244–246.
755. Klasa RJ, Abboud RT, Ballon HS et al. Goodpasture's syndrome: recurrence after a five-year remission. Case report and review of the literature. Am J Med 1988; 84: 751–755.
756. Choy BY, Chan TM, Lai KN. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation. Am J Transplant 2006; 6: 2535–2542.
757. Joshi K, Nada R, Minz M et al. Recurrent glomerulopathy in the renal allograft. Transplant Proc 2007; 39: 734–736.
758. Counsell C. Formulating questions and locating primary studies for inclusion in systematic reviews. Ann Intern Med 1997; 127: 380–387.
759. Atkins D, Best D, Briss PA et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004; 328: 1490.
760. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. Going from evidence to recommendations. BMJ 2008; 336: 1049–1051.
761. Uhlig K, Macleod A, Craig J et al. Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2006; 70: 2058–2065.
762. AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. Qual Saf Health Care 2003; 12: 18–23.
763. Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM et al. Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline Standardization. Ann Intern Med 2003; 139: 493–498.
764. Finding what Works in Health Care: Standards for Systematic Reviews. IOM (Institute of Medicine): Washington, DC 2011.
765. Clinical Practice Guidelines we can Trust. IOM (Institute of Medicine): Washington, DC 2011.