

KDIGO 2021. Οδηγίες διαχείρισης των Σπειραματικών Παθήσεων στην Κλινική Πράξη.

Εστιακή Τμηματική Σπειραματοσκλήρυνση (ΕΤΣΣ, Focal Segmental Glomerulosclerosis, FSGS) των ενηλίκων.

Λιαβέρη Παρασκευή ¹, Μουστάκας Γεώργιος ²

1: Επιμελήτρια Β', Νεφρολογικό Τμήμα ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς».

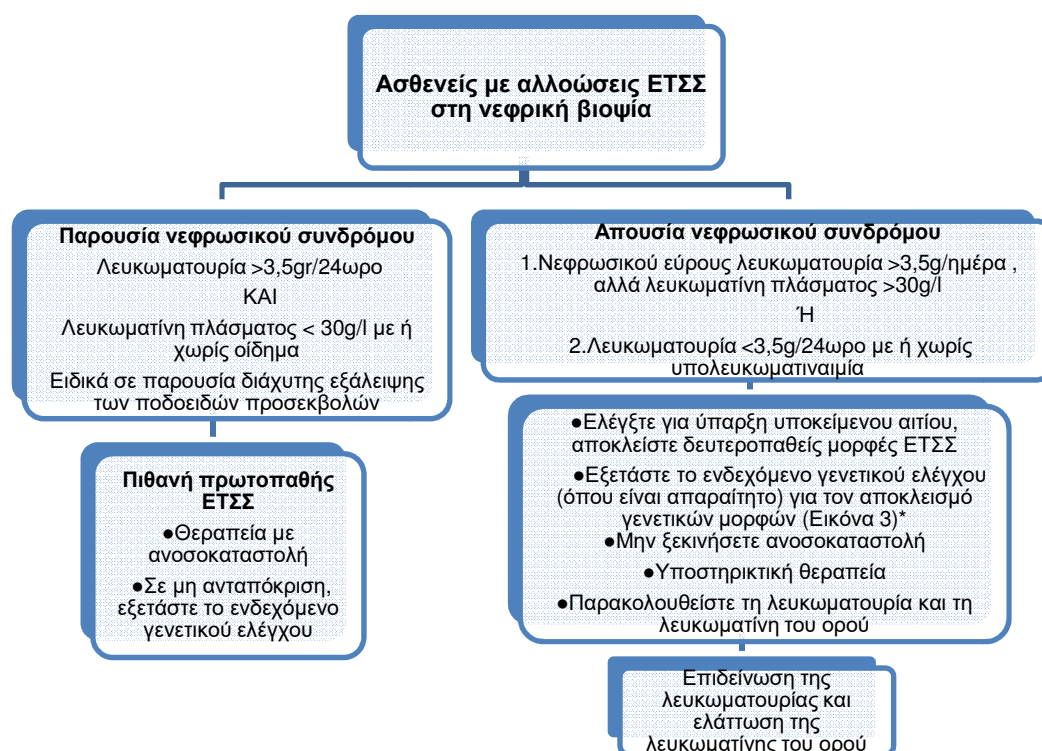
2: Διευθυντής, Νεφρολογικό Τμήμα ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς».

Κεφάλαιο 1

1. Διάγνωση

1.1 Διαφορική διάγνωση μεταξύ πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς ΕΤΣΣ

Πρακτική οδηγία 1.1.1: Σε ενήλικες με ΕΤΣΣ που δεν παρουσιάζουν νεφρωσικό σύνδρομο (ΝΣ) θα πρέπει να γίνεται διερεύνηση για δευτεροπαθή αίτια (Εικόνα 1, Εικόνα 2).



Εικόνα 1. Αξιολόγηση ασθενούς με εικόνα ΕΤΣΣ στη βιοψία νεφρού και καμία ένδειξη άλλης σπειραματικής παθολογίας.

Αίτια δευτεροπαθούς ΕΤΣΣ λόγω αλλοιώσεων στα σπειραματικά επιθηλιακά κύτταρα	
Ιογενείς λοιμώξεις	<ul style="list-style-type: none"> • HIV (επιβεβαιωμένα) • CMV (πιθανά) • Παρβοϊός B19, EBV, HCV, (ενδεχόμενα) • Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο (ενδεχόμενα) • SARS-COV-2 (με APOL1 γονότυπο κινδύνου)
Προκαλούμενα από φάρμακα	<ul style="list-style-type: none"> • Άμεσα δρώντα αντιικά φάρμακα • Αναστολείς mTOR, CNI • Ανθρακυκλίνες • Ηρωίνη (νοθευμένη) • Λίθιο • Ιντρεφερόνη • Αναβολικά στεροειδή • ΜΣΑΦ
Αίτια δευτεροπαθούς ΕΤΣΣ λόγω αντιρροπιστικών αλλοιώσεων, με σπειραματική υπέρταση	
Με μειωμένο αριθμό νεφρώνων	<ul style="list-style-type: none"> • Κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση • Νεφρική δυσπλασία • Ολιγομεγανεφρονία • Δρεπανοκυτταρική νόσος • Σχετιζόμενη με την ηλικία ΕΤΣΣ
Με φυσιολογικό αριθμό νεφρώνων	<ul style="list-style-type: none"> • Σπειραματοπάθεια σχετιζόμενη με παχυσαρκία • Πρωτοπαθείς σπειραματικές νόσοι • Συστηματικές νόσοι πχ σακχαρώδης διαβήτης, υπερτασική νεφροσκλήρυνση

Εικόνα 2. Αίτια δευτεροπαθούς ΕΤΣΣ. APOL1: απολιποπρωτεΐνη L1, CMV: κυτταρομεγαλοϊός, CNI: αναστολέας καλσινευρίνης, EBV: ιός Epstein-Barr, HCV: ιός ηπατίτιδας C, HIV: ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας; mTOR: θηλαστικός στόχος της ραπαμυκίνης. ΜΣΑΦ: μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, SARS-CoV-2: σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο-κορωνοϊός 2.

1.2 Γενετικός έλεγχος

Πρακτική οδηγία 1.2.1: Ο γενετικός έλεγχος μπορεί να είναι επωφελής σε επιλεγμένους ασθενείς με ΕΤΣΣ οι οποίοι πρέπει να παραπέμπονται σε εξειδικευμένα κέντρα με την ανάλογη εμπειρία (Εικόνα 3).

Γενετικές μορφές ΕΤΣΣ

Γενετικές μεταλλάξεις των πρωτεϊνών των ποδοκυττάρων και της σπειραματικής βασικής μεμβράνης	Οικογενειακή Σποραδική Συνδρομική
---	---

Ενδεχόμενος γενετικός έλεγχος σε ενήλικες με ΕΤΣΣ όταν:

- Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις οικογενειακού ιστορικού και/ή κλινικές ενδείξεις για σύνδρομο
- Συμβάλλουν στη διάγνωση, ειδικά σε περιπτώσεις που η κλινική εικόνα δεν είναι χαρακτηριστική νόσου με ειδικό φαινότυπο
- Περιορίζουν την έκθεση σε ανοσοκατασταλτική αγωγή, κυρίως σε περιπτώσεις που είναι πιθανά ανθεκτικές στη θεραπεία
- Προσδιορίζουν τον κίνδυνο υποτροπής μετά από μεταμόσχευση νεφρού
- Επιτρέπουν την εκτίμηση του κινδύνου σε ζώντες δότες νεφρικού μοσχεύματος ή όταν υπάρχει ισχυρή υποψία γιαγονιδιακές παραλλαγές υψηλού κινδύνου της APO1
- Συμβάλλουν στη διάγνωση κατά τον προγεννητικό έλεγχο

Εικόνα 3. Χρησιμότητα του γενετικού ελέγχου σε ασθενείς με ΕΤΣΣ.

2. Θεραπεία

2.1 Διαχείριση ΕΤΣΣ-Αδιευκρίνιστης Αιτιολογίας (ΕΤΣΣ-ΑΑ, FSGS-UC) και δευτεροπαθούς ΕΤΣΣ

Πρακτική οδηγία 2.1.1: Δεν πρέπει να χορηγείται ανοσοκατασταλτική αγωγή σε ενήλικες ασθενείς με ΕΤΣΣ αδιευκρίνιστης αιτιολογίας (ΕΤΣΣ-ΑΑ), ή με δευτεροπαθή ΕΤΣΣ.

2.2 Αρχική θεραπεία της πρωτοπαθούς ΕΤΣΣ

Σύσταση 2.2.1: Συστήνεται η χορήγηση από του στόματος υψηλής δόσης γλυκοκορτικοειδών ως πρώτης γραμμής ανοσοκατασταλτική θεραπεία για την πρωτοπαθή ΕΤΣΣ (1D).

Πρακτική οδηγία 2.2.1: Το προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα για την αρχική θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή της πρωτοπαθούς ΕΤΣΣ αναγράφεται στην εικόνα 4.

Πρακτική οδηγία 2.2.2: Οι αρχικές υψηλές δόσεις των γλυκοκορτικοειδών θα πρέπει να συνεχίζονται έως ότου επιτευχθεί πλήρης ύφεση ή να γίνεται ανεκτό από τους ασθενείς, έως τις 16 εβδομάδες (μέγιστη διάρκεια), όποιο από τα δύο συμβεί νωρίτερα.

Πρακτική οδηγία 2.2.3: Ενήλικες με πρωτοπαθή ΕΤΣΣ που ανταποκρίνονται στη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή θα πρέπει να λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή για ≥ 6 μήνες.

Πρακτική οδηγία 2.2.4: Σε ενήλικες με σχετικές αντενδείξεις ή δυσανεξία στα γλυκοκορτικοειδή, μπορεί να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά ανοσοκαταστολή με CNI ως αρχική θεραπεία σε ασθενείς με πρωτοπαθή ΕΤΣΣ (Εικόνα 5).

Θεραπεία	Δοσολογία και διάρκεια
Γλυκοκορτικοειδή	<p>Δόση έναρξης:</p> <ul style="list-style-type: none"> Θεραπεία υψηλών δόσεων γλυκοκορτικοειδών, με προδνιζόνη σε ημερήσια εφάπαξ δόση 1 mg/kg (μέγιστο 80 mg) ή ανά 48 ώρες σε δόση 2 mg/kg (μέγιστο 120 mg)
Γλυκοκορτικοειδή	<p>Διάρκεια θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή σε αυξημένη δόση:</p> <ul style="list-style-type: none"> Συνέχιση της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή σε υψηλή δόση για τουλάχιστον 4 εβδομάδες και έως ότου επιτευχθεί πλήρης ύφεση ή έως 16 εβδομάδες το μέγιστο, όποιο από τα δύο συμβεί νωρίτερα Οι ασθενείς που είναι πιθανόν να ανταποκριθούν, θα εμφανίσουν κάποιου βαθμού μείωση της λευκωματουρίας πριν από τις 16 εβδομάδες της θεραπείας με υψηλές δόσεις Δεν είναι απαραίτητο να επιμείνετε στις υψηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών μέχρι τις 16 εβδομάδες, εάν η λευκωματουρία επιμένει και δεν υποχωρεί, ειδικά σε ασθενείς που παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες
	<p>Μείωση των γλυκοκορτικοειδών:</p> <ul style="list-style-type: none"> Εάν η πλήρης ύφεση επιτευχθεί σύντομα, συνεχίστε τη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή σε υψηλή δόση για 2 εβδομάδες ή μετά την εξάλειψη της λευκωματουρίας, όποιο από τα δύο είναι μεγαλύτερης διάρκειας Μείωση της προδνιζόνης κατά 5 mg κάθε 1-2 εβδομάδες για να συμπληρωθεί μια συνολική διάρκεια θεραπείας 6 μηνών Εάν επιτευχθεί μερική ύφεση εντός 8-12 εβδομάδων αγωγής με γλυκοκορτικοειδή σε υψηλή δόση, συνεχίστε έως τις 16 εβδομάδες για να εξακριβωθεί εάν μπορεί να συμβεί περαιτέρω μείωση της λευκωματουρίας και πλήρης ύφεση. Στη συνέχεια, μειώστε τη δόση της προδνιζόνης κατά 5 mg κάθε 1-2 εβδομάδες για να συμπληρωθεί μια συνολική διάρκεια θεραπείας 6 μηνών Εάν ο ασθενής αποδειχθεί ανθεκτικός στα κορτικοειδή ή αναπτύξει σημαντική τοξικότητα, τα γλυκοκορτικοειδή θα πρέπει να μειώνονται ταχέως όσο είναι ανεκτά και να εξεταστεί το ενδεχόμενο θεραπείας με εναλλακτική ανοσοκατασταλτική αγωγή, όπως αναστολέα της καλσινευρίνης (CNI)
Αναστολείς της Καλσινευρίνης (CNIs)*	<p>Δόση έναρξης:</p> <ul style="list-style-type: none"> Κυκλοσπορίνη 3-5 mg/kg/ημέρα σε 2 διηρημένες δόσεις H Τακρόλιμους 0,05-0,1 mg/kg/ημέρα σε 2 διηρημένες δόσεις Τα θεραπευτικά επίπεδα-στόχος (trough) θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την ελαχιστοποίηση της νεφροτοξικότητας Θεραπευτικός στόχος (trough) για την κυκλοσπορίνη: 100-175 ng/ml (83-146 nmol/l) Θεραπευτικός στόχος (trough) για το τακρόλιμους: 5-10 ng/ml (6-12 nmol/l)
	<p>Διάρκεια θεραπείας για τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας του CNI:</p> <ul style="list-style-type: none"> Η κυκλοσπορίνη ή το τακρόλιμους θα πρέπει να συνεχίζονται σε δόσεις που επιτυγχάνουν επίπεδα-στόχο για τουλάχιστον 4-6 μήνες, πριν θεωρηθεί ότι ο ασθενής είναι ανθεκτικός στη θεραπεία με CNI
	<p>Συνολική διάρκεια θεραπείας CNI:</p> <ul style="list-style-type: none"> Σε ασθενείς με μερική ή πλήρη ύφεση η κυκλοσπορίνη ή το τακρόλιμους θα πρέπει να συνεχίζονται σε δόσεις εντός των θεραπευτικών στόχων για τουλάχιστον 12 μήνες, για την ελαχιστοποίηση των υποτροπών Η δόση της κυκλοσπορίνης ή του τακρόλιμους μπορεί να μειωθεί αργά σε ένα διάστημα 6-12 μηνών, όσο γίνεται ανεκτό

Εικόνα 4. Αρχική θεραπεία της πρωτοπαθούς ΕΤΣΣ. Οι CNIs χορηγούνται συνήθως δύο φορές την ημέρα, μπορεί όμως να χορηγηθούν και άπαξ, ανάλογα με τη φαρμακοκινητική κάθε σκευάσματος. Τα επίπεδα των CNIs στο αίμα δεν παρέχουν πληροφορίες για τη στάθμη τους ενδοκυττάρια. Οι θεραπευτικοί στόχοι των CNIs προέρχονται από την εμπειρία της Μεταμόσχευσης. Η ομάδα εργασίας KDIGO αναφέρει ότι οι θεραπευτικοί στόχοι για τις σπειραματικές παθήσεις δεν είναι γνωστοί. Οι περισσότεροι κλινικοί ιατροί ελέγχουν τα επίπεδα για να επιβεβαιώσουν τη συμμόρφωση και να αποφύγουν την τοξικότητα των CNIs. Επί

τού παρόντος η πιο λογική τακτική είναι η τιτλοποίηση της δόσης των CNIσεξατομικευμένα, ώστε να επιτυγχάνεται το επιθυμητό αποτέλεσμα στη λευκωματουρία συνεκτιμώντας την χορηγούμενη δόση με την κρεατινίνη του ορού. Η δόση μειώνεται αν συνεχίζει η κρεατινίνη του ορού να αυξάνεται σταδιακά χωρίς να σταθεροποιείται ή αν αυξάνεται περισσότερο από 30% της βασικής της τιμής. Όταν η κρεατινίνη του ορού δεν μειώνεται μετά τη μείωση της δόσης πρέπει να διακόπτονται οι CNI. Trough: τα επίπεδα CNIπου μετριοούνται προ της λήψης του φαρμάκου και 12 ώρες μετά την προηγούμενη λήψη.

3. Ειδικές καταστάσεις

3.1 Πρωτοπαθής ΕΤΣΣ ανθεκτική στα στεροειδή

Σύσταση 3.1.1: Για ενήλικες με πρωτοπαθή ΕΤΣΣ ανθεκτική στα στεροειδή, συστήνεται η χορήγηση της κυκλοσπορίνης ή του τακρόλιμους για ≥ 6 μήνες μάλλον, αντί να συνεχίζεται η θεραπεία με τα γλυκοκορτικοειδή ως μονοθεραπεία ή να μη χορηγείται καμία θεραπεία (1C).

3.2 Δοσολογικό σχήμα για κυκλοσπορίνη και τακρόλιμους

Πρακτική οδηγία 3.2.1: Θεραπεία της πρωτοπαθούς ΕΤΣΣ ανθεκτικής στα στεροειδή: Προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα για την κυκλοσπορίνη και το τακρόλιμους (Εικόνα 5).

Θεραπεία	Δοσολογία και διάρκεια
Αναστολείς καλσινευρίνης CNI	Αρχική δόση <ul style="list-style-type: none"> Κυκλοσπορίνη 3-5 mg/kg/ημέρα σε 2 διαιρούμενες δόσεις Ή Τακρόλιμους 0,05-0,1 mg/kg/ημέρα σε 2 διαιρούμενες δόσεις Ο θεραπευτικός στόχος (trough) μπορεί να ελέγχεται για να μειώνεται η νεφροτοξικότητα Θεραπευτικός στόχος (trough) για την κυκλοσπορίνη 100-175 ng/ml (83-146 nmol/l) Θεραπευτικός στόχος (trough) για τοτακρόλιμους 5-10 ng/ml (6-12 nmol/l)
	Διάρκεια θεραπείας για να εκτιμηθεί η δραστηριότητα της θεραπείας <ul style="list-style-type: none"> Η κυκλοσπορίνη ή το τακρόλιμους πρέπει να συνεχίζεται σε δόση εντός των θεραπευτικών στόχων τουλάχιστον για 6 μήνες, προτού θεωρηθεί ότι ο ασθενής είναι ανθεκτικός στη θεραπεία με CNI
	Συνολική διάρκεια θεραπείας με CNI <ul style="list-style-type: none"> Σε ασθενείς με μερική ή πλήρη ύφεση, η χορήγηση της κυκλοσπορίνης ή του τακρόλιμους πρέπει να συνεχίζεται σε δοσολογία εντός θεραπευτικών στόχων (trough) για τουλάχιστον 12 μήνες προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος των υποτροπών Η δόση της κυκλοσπορίνης ή του τακρόλιμους μπορεί να μειώνεται σταδιακά εντός 6-12 μηνών όσο είναι ανεκτό Εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής της κυκλοσπορίνης ή του τακρόλιμους εάν ο eGFR συνεχίζει να μειώνεται σε <30ml/min/1,73m²
Αδυναμία ανοχής στη λήψη ή αντενδείξεις στη χορήγηση CNI	<ul style="list-style-type: none"> Έλλειψη ποιοτικών ενδείξεων για άλλες ειδικές εναλλακτικές θεραπείες Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης MMF, μεγάλων δόσεων δεξαμεθαζόνης, Rituximab και ACTH Η θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται και εξαρτάται από τη διαθεσιμότητα των φαρμάκων και από τα οφέλη από την περαιτέρω θεραπεία σε σχέση με τους κινδύνους από τις ανεπιθύμητες ενέργειες της ανοσοκαταστολής Οι ασθενείς πρέπει να παραπέμπονται σε εξειδικευμένα κέντρα με ειδική εμπειρία όπου πρέπει να εκτιμώνται για την ενδεδειγμένη χορήγηση εναλλακτικής αγωγής ή για διακοπή της περαιτέρω ανοσοκαταστολής

Εικόνα 5. Θεραπεία της ανθεκτικής στα γλυκοκορτικοειδή πρωτοπαθούς ΕΤΣΣ. Οι CNI χορηγούνται συνήθως δύο φορές την ημέρα, μπορεί όμως να χορηγηθούν και άπαξ, ανάλογα με τη φαρμακοκινητική κάθε σκευάσματος. Τα επίπεδα των CNI στο αίμα δεν παρέχουν πληροφορίες για τη στάθμη τους ενδοκυττάρια. Οι θεραπευτικοί στόχοι των CNI προέρχονται από την εμπειρία της Μεταμόσχευσης. Η ομάδα εργασίας KDIGO αναφέρει ότι οι θεραπευτικοί στόχοι για τις σπειραματικές παθήσεις δεν είναι γνωστοί. Οι περισσότεροι κλινικοί ιατροί ελέγχουν τα επίπεδα για να επιβεβαιώσουν τη συμμόρφωση και να αποφύγουν την τοξικότητα των CNI. Επί τού παρόντος η πιο λογική τακτική είναι η τιτλοποίηση της δόσης των CNI εξατομικευμένα, ώστε να επιτυγχάνεται το επιθυμητό αποτέλεσμα στη λευκωματουρία συνεκτιμώντας την χορηγούμενη δόση με την κρεατινίνη του ορού. Η δόση μειώνεται αν συνεχίζει η κρεατινίνη του ορού να αυξάνεται σταδιακά χωρίς να

σταθεροποιείται ή αν αυξάνεται περισσότερο από 30% της βασικής της τιμής. Όταν η κρεατινίνη του ορού δεν μειώνεται μετά τη μείωση της δόσης πρέπει να διακόπτονται οι CNI. Trough: τα επίπεδα CNI που μετριούνται προ της λήψης του φαρμάκου και 12 ώρες μετά την προηγούμενη λήψη.

3.3 Διάρκεια θεραπείας με CNI

Πρακτική οδηγία 3.3.1: Οι ενήλικες με πρωτοπαθή ΕΤΣΣ ανθεκτική στα στεροειδή που ανταποκρίνονται στη θεραπεία με CNI θα πρέπει να λαμβάνουν CNI για τουλάχιστον 12 μήνες προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος των υποτροπών (Εικόνα 4).

3.4 Ασθενείς με ανθεκτικότητα ή δυσανεξία στους CNI

Πρακτική οδηγία 3.4.1: Οι ενήλικες με ανθεκτική πρωτοπαθή ΕΤΣΣ στα στεροειδή και αντίσταση ή δυσανεξία στους CNI θα πρέπει να παραπέμπονται σε εξειδικευμένα κέντρα για να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανάληψης της νεφρικής βιοψίας, εναλλακτικής θεραπείας ή συμμετοχής σε κλινική δοκιμή (Εικόνα 5).

Διαχείριση των υποτροπών

Πρακτική οδηγία 3.5.1: Οι ενήλικες με ιστορικό πρωτοπαθούς ΕΤΣΣ ευαίσθητης στα στεροειδή που εμφανίζουν υποτροπή μπορεί να αντιμετωπιστούν με τον ίδιο τρόπο με εκείνη της υποτροπιάζουσας νόσου ελαχίστων αλλοιώσεων (NEA, Minimal Change Disease, MCD) των ενηλίκων.

Στο επόμενο κεφάλαιο αναγράφονται τα παραπάνω με περισσότερες λεπτομέρειες

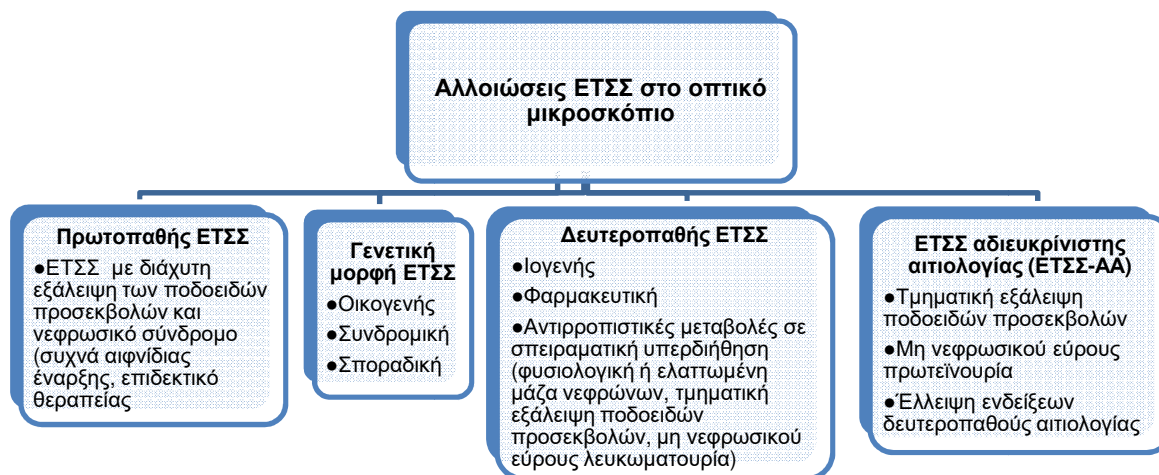
Κεφάλαιο 2

Εστιακή Τμηματική Σπειραματοσκλήρυνση (ΕΤΣΣ) ενηλίκων

Σε αυτό το κεφάλαιο προτείνονται θεραπευτικά σχήματα για ενήλικες που παρουσιάζουν λευκωματουρία και ιστολογικές βλάβες χαρακτηριστικές της εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης (ΕΤΣΣ).

Ορισμοί

Η ονοματολογία που αναφέρεται στην ταξινόμηση της ΕΤΣΣ χαρακτηρίζεται από ασάφειες και δημιουργεί σύγχυση, εν μέρει εξαιτίας του γεγονότος ότι ένα ιστοπαθολογοανατομικό πρότυπο βλάβης έχει θεωρηθεί ως μία ξεχωριστή νόσος. Ομοίως, η παραδοσιακή ταξινόμηση της ΕΤΣΣ δεν αντικατοπτρίζει τις πρακτικές που αφορούν στην κλινική εικόνα και τις διαγνωστικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις σε ασθενείς με βλάβες ΕΤΣΣ στη βιοψία νεφρού. Επομένως, η Ομάδα Εργασίας πρότεινε αλλαγές στην ονοματολογία της ΕΤΣΣ προκειμένου να βελτιώσει την χρησιμότητά της στην κλινική πράξη και να παρέχει σαφήνεια σχετικά με την υποκείμενη παθοφυσιολογία. Η **εικόνα 1** παρέχει μια επισκόπηση της προτεινόμενης ταξινόμησης της ΕΤΣΣ και η **εικόνα 2** παραθέτει τα δευτεροπαθή αίτια των αλλοιώσεων στη βιοψία νεφρού.



Εικόνα 1. Προτεινόμενη ταξινόμηση της FSGS

Αίτια δευτεροπαθούς ΕΤΣΣ λόγω αλλοιώσεων στα σπειραματικά επιθηλιακά κύτταρα	
Ιογενείς λοιμώξεις	<ul style="list-style-type: none"> • HIV (επιβεβαιωμένα) • CMV (πιθανά) • Παρβοϊός B19, EBV, HCV, (ενδεχόμενα) • Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο (ενδεχόμενα) • SARS-COV-2 (με APOL1 γονότυπο κινδύνου)
Προκαλούμενα από φάρμακα	<ul style="list-style-type: none"> • Άμεσα δρώντα αντιικά φάρμακα • Αναστολείς mTOR, CNI • Ανθρακυκλίνες • Ηρωίνη (νοθευμένη) • Λίθιο • Ίντρφερόνη • Αναβολικά στεροειδή • ΜΣΑΦ
Αίτια δευτεροπαθούς ΕΤΣΣ λόγω αντιρροπιστικών αλλοιώσεων, με σπειραματική υπέρταση	
Με μειωμένο αριθμό νεφρώνων	<ul style="list-style-type: none"> • Κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση • Νεφρική δυσπλασία • Ολιγομεγανεφρονία • Δρεπανοκυτταρική νόσος • Σχετιζόμενη με την ηλικία ΕΤΣΣ
Με φυσιολογικό αριθμό νεφρώνων	<ul style="list-style-type: none"> • Σπειραματοπάθεια σχετιζόμενη με παχυσαρκία • Πρωτοπαθείς σπειραματικές νόσοι • Συστηματικές νόσοι πχ σακχαρώδης διαβήτης υπερτασική νεφροσκλήρυνση

Εικόνα 2. Αίτια δευτεροπαθούς ΕΤΣΣ. APOL1: απολιποπρωτεΐνη L1, CMV: κυτταρομεγαλοϊός, CNI: αναστολέας καλσινευρίνης, EBV: ιός Epstein-Barr, HCV: ιός ηπατίτιδας C, HIV: ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας; mTOR: θηλαστικός στόχος της ραπαμυκίνης. ΜΣΑΦ: μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, SARS-CoV-2: σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο-κορωνοϊός 2.

Πρωτοπαθής ΕΤΣΣ

Έχουν χρησιμοποιηθεί οι όροι «πρωτοπαθής» και εναλλακτικά «ιδιοπαθής» ΕΤΣΣ, οδηγώντας σε μεγάλη σύγχυση σχετικά με την ονοματολογία της ΕΤΣΣ. Η ομάδα εργασίας προτείνει την κατάργηση του όρου «ιδιοπαθής» για την περιγραφή οποιουδήποτε τύπου ΕΤΣΣ και συστήνει τους ακόλουθους ορισμούς στο μέλλον.

Ορίζουμε πρωτοπαθή ΕΤΣΣ το κλινικοπαθολογοανατομικό σύνδρομο στο οποίο η βιοψία νεφρού στο οπτικό μικροσκόπιο αναδεικνύει τις χαρακτηριστικές αλλοιώσεις της ΕΤΣΣ και στο ηλεκτρονικό τη διάχυτη εξέλιξη των ποδοειδών προσεκβολών, ενώ ταυτόχρονα οι ασθενείς πάσχουν από νεφρωσικό σύνδρομο (ΝΣ). Ως ΝΣ ορίζεται η λευκωματουρία >3,5 g/ημέρα με συνοδό υπολευκωματιναιμία (<30g/l), ενώ συχνά, αλλά όχι απαραίτητα, συνοδεύεται από δυσλιπιδαιμία και οίδημα. Η διάγνωση της πρωτοπαθούς ΕΤΣΣ τίθεται όταν δεν

ανευρίσκεται κάποιο από τα γνωστά δευτεροπαθή αίτια. Αν και το κλινικό παθολογοανατομικό σύνδρομο της πρωτοπαθούς ΕΤΣΣ έχει αποδοθεί σε ένα κυκλοφορούντα παράγοντα, ο οποίος δεν έχει ακόμη προσδιοριστεί. Επί του παρόντος, η μόνη μορφή ΕΤΣΣ που μπορεί να αποδοθεί στον κυκλοφορούντα παράγοντα είναι εκείνη που επανεμφανίζεται γρήγορα μετά από μεταμόσχευση νεφρού και μπορεί να αντιμετωπισθεί επιτυχώς με την απομάκρυνσή του μέσω της πλασμαφαίρεσης.

Η ΕΤΣΣ μπορεί επίσης να εμφανιστεί απουσία γενετικής ή κάποιας γνωστής δευτεροπαθούς αιτίας, απουσία ΝΣ και χωρίς διάχυτη εξάλειψη των ποδοειδών προσεκβολών κατά την εξέταση με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Αυτή η μορφή της ΕΤΣΣ διαφέρει από την πρωτοπαθή, τόσο στις κλινικές όσο και στις ιστολογικές εκδηλώσεις της. Προτείνουμε αυτή η ασθένεια να ονομαστεί ΕΤΣΣ- Αδιευκρίνιστης Αιτιολογίας (ΕΤΣΣ-ΑΑ, FSGS-UC). Είναι λογικό ότι οι περιπτώσεις αυτές μπορεί να αφορούν σε δευτεροπαθείς ή γενετικές μορφές ΕΤΣΣ που δεν έχουν ακόμη προσδιοριστεί.

Δευτεροπαθής ΕΤΣΣ

Η ΕΤΣΣ χαρακτηρίζεται ως δευτεροπαθής όταν μια ιστολογική αλλοίωση χαρακτηριστική της, με ή χωρίς διάχυτη εξάλειψη των ποδοειδών προσεκβολών, εντοπίζεται στα πλαίσια μίας εξακριβωμένης παθοφυσιολογικής διεργασίας που είναι γνωστό ότι προκαλεί ΕΤΣΣ. Τα γνωστά αίτια δευτεροπαθούς παρατίθενται στην [Εικόνα 2](#).

Γενετικές μορφές ΕΤΣΣ

Βλάβες ΕΤΣΣ μπορεί να δημιουργηθούν σε ασθενείς που έχουν μεταλλάξεις σε πρωτεΐνες των ποδοκυττάρων ή της σπειραματικής βασικής μεμβράνης. Η αναζήτηση γενετικού αίτιου δεν αποτελεί εξέταση ρουτίνας σε ενήλικες με ΕΤΣΣ (Ενότητα 1.2, Γενετικός έλεγχος), αλλά θα πρέπει να πραγματοποιείται κατά περίπτωση. Για παράδειγμα, οι ασθενείς με γενετικές μορφές ΕΤΣΣ είναι συχνά νέοι, έχουν οικογενειακό ιστορικό νεφρικής νόσου, μπορεί να έχουν χαρακτηριστικά κάποιου συνδρόμου και παρουσιάζουν γενικά αντίσταση στην ανοσοκατασταλτική αγωγή. Εάν υπάρχει γενετικό αίτιο, τότε αυτή ταξινομείται ως γενετική. [Εικόνα 3](#).

Γενετικές μορφές ΕΤΣΣ

Γενετικές μεταλλάξεις των πρωτεϊνών των ποδοκυττάρων και της σπειραματικής βασικής μεμβράνης	Οικογενειακή Σποραδική Συνδρομική
---	---

Ενδεχόμενος γενετικός έλεγχος σε ενήλικες με ΕΤΣΣ όταν:

- Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις οικογενειακού ιστορικού και ή κλινικές ενδείξεις για σύνδρομο
- Συμβάλλουν στη διάγνωση, ειδικά σε περιπτώσεις που η κλινική εικόνα δεν είναι χαρακτηριστική νόσου με ειδικό φαινότυπο
- Περιορίζουν την έκθεση σε ανοσοκατασταλτική αγωγή, κυρίως σε περιπτώσεις που είναι πιθανά ανθεκτικές στη θεραπεία
- Προσδιορίζουν τον κίνδυνο υποτροπής μετά από μεταμόσχευση νεφρού
- Επιτρέπουν την εκτίμηση του κινδύνου σε ζώντες δότες νεφρικού μοσχεύματος ή όταν υπάρχει ισχυρή υποψία για γονιδιακές παραλλαγές υψηλού κινδύνου της APOL1
- Συμβάλλουν στη διάγνωση κατά τον προγεννητικό έλεγχο

Εικόνα 3. Χρησιμότητα του γενετικού ελέγχου σε ασθενείς με ΕΤΣΣ.

Ύφεση, υποτροπή, αντίσταση και εξάρτηση

Δεν υπάρχει συναίνεση ως προς τον ορισμό της ύφεσης, της αντίστασης ή της υποτροπής σε ενήλικες με ΕΤΣΣ. Η απόφαση της ομάδας εργασίας είναι ότι η εναρμόνιση αυτών των ορισμών για την ΕΤΣΣ και τη ΝΕΑ των ενηλίκων θα απλοποιήσει τις επιδημιολογικές συγκρίσεις και θα ενοποιήσει τις θεραπευτικές προσεγγίσεις για ενήλικες με ιδιοπαθές ΝΣ. Προτεινόμενοι ορισμοί για την ύφεση, την υποτροπή, την αντίσταση και εξάρτηση από τη θεραπεία παρατίθενται στην Εικόνα 4.

Πλήρης ύφεση
<ul style="list-style-type: none"> Μείωση της λευκωματουρίας σε <0,3 g/ημέρα ή PCR<300 mg/g (ή <30 mg/mmol) με σταθερή κρεατινίνη του ορού και λευκωματίνη ορού >3,5g/dl (ή 35 g/l)
Μερική ύφεση
<ul style="list-style-type: none"> Μείωση της λευκωματουρίας σε 0,3-3,5 g/ημέρα ή PCR 300-3.500 mg/g(ή 30-350 mg/mmol) και μείωση >50% της αρχικής λευκωματουρίας
Υποτροπή
<ul style="list-style-type: none"> Λευκωματουρία >3,5 g/ημέρα ή PCR>3.500mg/g(ή 350 mg/mmol) μετά από πλήρη ύφεση ή αύξηση της λευκωματουρίας >50% κατά τη διάρκεια της μερικής ύφεσης
Κορτικοανθεκτική ΕΤΣΣ
<ul style="list-style-type: none"> Παραμονή της λευκωματουρίας >3,5 g/ημέρα ή PCR>3.500mg/g (ή 350mg/mmol) με <50% μείωση από την αρχική τιμή της, παρά την αγωγή με πρεδνιζόνη 1mg/kg/ημέρα ή 2mg/kg/παρ' ημέρα για τουλάχιστον 16 εβδομάδες
Κορτικοεξαρτώμενη ΕΤΣΣ
<ul style="list-style-type: none"> Υποτροπή εμφανιζόμενη εντός 2 εβδομάδων από τη συμπλήρωση της αγωγής με γλυκοκορτικοειδή
ΕΤΣΣ σε CNI
<ul style="list-style-type: none"> Παραμονή της λευκωματουρίας >3,5 g/ημέρα ή PCR>3.500mg/g (ή 350mg/mmol) με <50% μείωση από την αρχική τιμή της, παρά την αγωγή με κυκλοσπορίνη σε θεραπευτικά επίπεδα (trough) 100-175 ng/ml (83-146 nmol/l) ή τακρόλιμους σε θεραπευτικά επίπεδα (trough) 5-10 ng/ml (6-12nmol/l) για 4-6 μήνες
CNI εξαρτώμενη ΕΤΣΣ
<ul style="list-style-type: none"> Υποτροπή εμφανιζόμενη εντός 2 εβδομάδων από τη συμπλήρωση της αγωγής με κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους που διήρκεσε >12 μήνες

Εικόνα 4. Ορισμοί ύφεσης, υποτροπής, ανθεκτικής και εξάρτησης για την ΕΤΣΣ

1. Διάγνωση

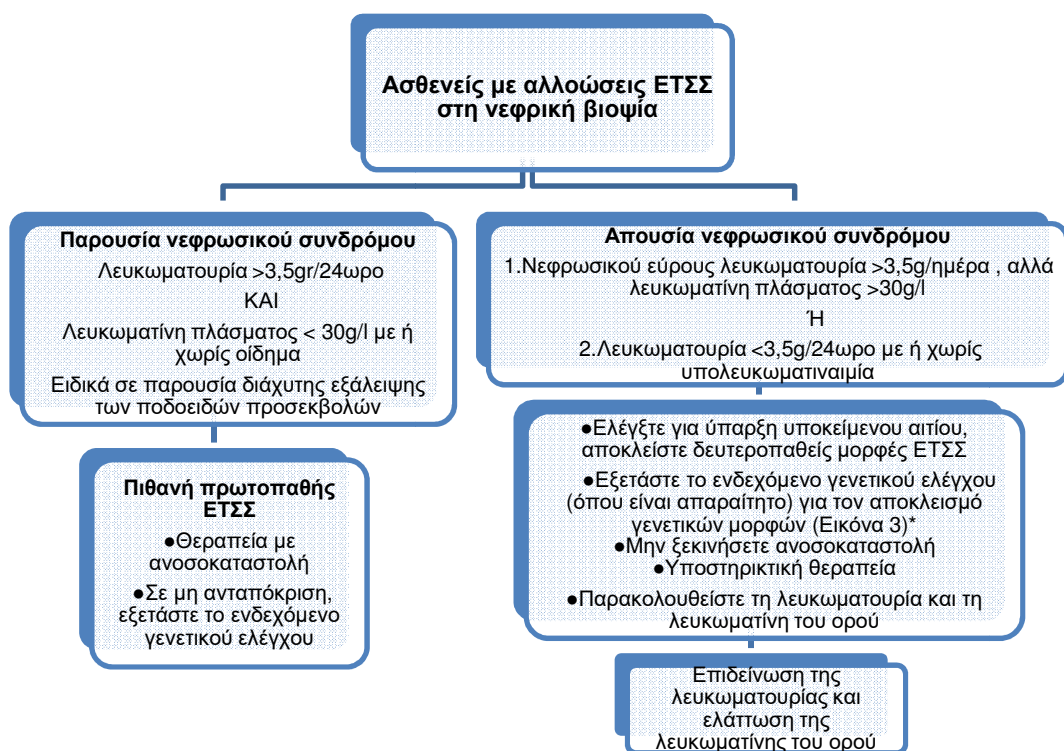
1.1 Διαφορική διάγνωση μεταξύ πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς ΕΤΣΣ

Πρακτικές οδηγίες 1.1.1: Ενήλικες με ΕΤΣΣ που δεν παρουσιάζουν νεφρωσικό σύνδρομο (ΝΣ) θα πρέπει να εξετάζονται για δευτεροπαθή αίτια (Εικόνα 2, Εικόνα 5).

Μια παλαιότερη προτεινόμενη ιστοπαθολογική ταξινόμηση της ΕΤΣΣ είχε προτείνει τη διάκριση μεταξύ των διαφορετικών παραλλαγών των αλλοιώσεων της ΕΤΣΣ στη βιοψία νεφρού.¹ Αν και η εμφάνιση ορισμένων

παραλλαγών μπορεί να υποδηλώνει μια δευτεροπαθή μορφή ΕΤΣΣ, η προγνωστική αξία της ιστοπαθολογικής ταξινόμησης προκειμένου να γίνει διάκριση μεταξύ πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούςήτανασαφής.²⁻⁴Επιπλέον, δεν υπάρχει κανένα ιστοπαθολογικό χαρακτηριστικό που να είναι παθολογικό της πρωτοπαθούς. Κατά συνέπεια, αν και η διάχυτη εξάλειψη των ποδοειδών προσεκβολών εμφανίζεται συνήθως στην πρωτοπαθή, η μεταβλητότητα του ποσοστού της σπειραματικής επιφάνειας που επηρεάζεται από την εξάλειψη της ποδοειδών προσεκβολών στις δευτεροπαθείς μορφές υποδηλώνει ότι το εύρημα αυτό δεν είναι εντελώς ειδικό για την πρωτοπαθή.^{5,6} Ομοίως, η διάχυτη εξάλειψη των ποδοειδών προσεκβολών μπορεί να μην αρκεί προκειμένου να διακρίνει την πρωτοπαθή από τις γενετικές μορφές. Αντίθετα, η απουσία της διάχυτης εξάλειψης των ποδοειδών προσεκβολών δεν αποκλείει εντελώς την πρωτοπαθή και σε μία σειρά μάλιστα, το ποσό της εξάλειψης των ποδοειδών προσεκβολών βρέθηκε χαμηλό, έως και 30% σε ορισμένους ασθενείς με πρωτοπαθή ΕΤΣΣ.⁷

Νεφρωσικό σύνδρομο εμφανίζεται σε περίπου 54%-100% των ασθενών με πρωτοπαθή μορφή.^{4, 8-10} Η μεταβλητή επίπτωση του ΝΣ είχε αποδοθεί στο ότι συμπεριελήφθησαν σε ορισμένες μελέτες μη διαγνωσμένες δευτεροπαθείς. Η πρωτοπαθής συνήθως χαρακτηρίζεται από την αιφνίδια έναρξη σημαντικής λευκωματουρίας και σε μία σειρά, όταν οι καταστάσεις που σχετίζονται με τις δευτεροπαθείς μορφές εξαιρέθηκαν, το ΝΣ βρέθηκε στο 100% του πληθυσμού με πρωτοπαθή.⁹Επομένως η διάγνωση της πρωτοπαθούς θα πρέπει να επανεξετάζεται σε ασθενείς που δεν εμφανίζονται με ΝΣ τη στιγμή της βιοψίας νεφρού και θα πρέπει να αναζητείται σε αυτούς κάποιο υποκείμενο αίτιο.



Εικόνα 5. Διερεύνηση ασθενούς με αλωώσεις ΕΤΣΣ στη βιοψία νεφρού και καμία ένδειξη άλλης σπειραματικής παθολογίας.

1.2 Γενετικός έλεγχος

Πρακτικές οδηγίες στη διάγνωση 1.2.1: Ο γενετικός έλεγχος μπορεί να είναι επωφελής σε επιλεγμένους ασθενείς με ΕΤΣΣ οι οποίοι πρέπει να παραπέμπονται σε εξειδικευμένα κέντρα με την ανάλογη εμπειρία (Εικόνα 3).

Πρόσφατες μελέτες έχουν αναφέρει ευρήματα παθογενετικών ή πιθανών παθογενετικών γενετικών παραλλαγών σε ασθενείς με οικογενή ΕΤΣΣ, ή σε ασθενείς που παρουσιάζουν ανθεκτικότητα στη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή.¹¹ Ωστόσο, ο ακριβής ρόλος του γενετικού ελέγχου στη διαχείριση της ΕΤΣΣ των ενηλίκων είναι αβέβαιος, καθώς δεν είναι άμεσα προσβάσιμος σε πολλές περιοχές, ενώ ούτε η τεχνογνωσία στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των γενετικών εξετάσεων είναι ευρέως διαθέσιμη. Αν και ο γενετικός έλεγχος μπορεί να δώσει περισσότερα θετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με νόσο συγγενούς ή βρεφικής αρχής, όπου ανιχνεύθηκε γενετικό αίτιο στο 100% και στο 57% των ασθενών αντίστοιχα σε μία μελέτη,¹² η πιθανότητα γενετικής αιτιολογίας μειώνεται σημαντικά σε ασθενείς όπου η έναρξη της νόσου εμφανίζεται μετά την πρώιμη παιδική ηλικία.

Επομένως, δεν υπάρχουν καλής ποιότητας δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση του γενετικού ελέγχου ως ρουτίνα σε όλους τους ενήλικες με ΕΤΣΣ. Επιλεγμένοι ασθενείς, όπως εκείνοι με οικογενή νεφρική νόσο ή και με χαρακτηριστικά συνδρόμου, μπορεί να παραπέμπονται σε εξειδικευμένα κέντρα για περαιτέρω διερεύνηση, επειδή ο γενετικός έλεγχος θεωρείται πιθανό ότι μπορεί να παρέχει χρήσιμες πληροφορίες **(Εικόνα 3)**.¹³

Αν και η πλειοψηφία των ενηλίκων με πρωτοπαθή ΕΤΣΣ ανταποκρίνεται στην ανοσοκατασταλτική αγωγή, η αντίσταση στη θεραπεία είναι συχνή στις γενετικές μορφές με την αντίσταση στα γλυκοκορτικοειδή να είναι ένα σταθερό εύρημα σε όλες τις μορφές από γενετικά αίτια.¹¹ Επομένως, μια εμπειριστατωμένη διαγνωστική γενετική διερεύνηση θα μπορούσε να γίνει σε άτομα με πτωχή ανταπόκριση στην ανοσοκαταστολή. Επίσης, η ανακάλυψη γενετικών παραλλαγών σε αυτήν την ομάδα θα πρέπει να αποτελεί έναυσμα το αν πρέπει να συνεχισθεί η ανοσοκαταστολή.

Επιπλέον, η πρωτοπαθής είναι γνωστό ότι επανεμφανίζεται συνήθως μετά από μεταμόσχευση νεφρού με κακή έκβαση, με το 32% να έχει υποτροπιάζουσα νόσο σε διάμεσο χρόνο 1,5 μήνα μετά τη μεταμόσχευση, σύμφωνα με μία μελέτη.¹⁴ Αντίθετα, είναι ευρέως αποδεκτό ότι το ποσοστό υποτροπής της ΕΤΣΣ μετά τη μεταμόσχευση είναι σημαντικά χαμηλό σε γενετικές μορφές της νόσου, με ορισμένες μελέτες μάλιστα να αναφέρουν ότι δεν παρατηρείται υποτροπή μετά από μεταμόσχευση νεφρού.^{15,16} Επομένως, ο γενετικός έλεγχος σε ενήλικες με ΕΤΣΣ για τους οποίους προγραμματίζεται μεταμόσχευση νεφρού μπορεί να παρέχει προγνωστικές πληροφορίες για την έκβαση της μεταμόσχευσης.

Επιπλέον, ο γενετικός έλεγχος σε ζώντες συγγενείς δότες είναι σημαντικός για πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο εκδήλωσης νεφρικής νόσου μετά τη μεταμόσχευση, ειδικά σε άτομα που διαπιστώθηκε η ύπαρξη παραλλαγών γενετικού κινδύνου, αλλά είναι ασυμπτωματικοί τη στιγμή της αξιολόγησης. Σε άτομα πρόσφατης αφρικανικής καταγωγής, η παρουσία παραλλαγών γενετικού κινδύνου της APOL1 έχει βρεθεί ότι συσχετίζεται με αυξημένες πιθανότητες εκδήλωσης ΕΤΣΣ. Επιπλέον, έχει επίσης αποδειχθεί ότι οι νεφροί που προέρχονται

από δότες με υψηλού κινδύνου γονιδιακές παραλλαγές της APOL1 παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο σε σύγκριση με εκείνους που προέρχονται από δότες μη υψηλού κινδύνου, ενώ ο γονότυπος της APOL1 του λήπτη δεν έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζεται με την επιβίωση του μόσχευματος.¹⁷ Επομένως, σε δότες με παραλλαγές υψηλού κινδύνου της APOL1, ο γενετικός έλεγχος για μεταλλάξεις της APOL1 μπορεί να παρέχει πληροφορίες για τον κίνδυνο νόσου τόσο στο δότη όσο και στο μόσχευμα του λήπτη.

2. Θεραπεία

2.1 Διαχείριση ΕΤΣΣ- Αδιευκρίνιστης Αιτιολογίας (ΕΤΣΣ-ΑΑ) και δευτεροπαθούς ΕΤΣΣ

Πρακτικές οδηγίες 2.1.1: Δεν θα πρέπει να χορηγείται ανοσοκατασταλτική αγωγή σε ενήλικες ασθενείς με αδιευκρίνιστης αιτιολογίας ΕΤΣΣ (ΕΤΣΣ-ΑΑ) ή σε εκείνους με δευτεροπαθή ΕΤΣΣ.

Οι ενήλικες με ΕΤΣΣ θα πρέπει να λαμβάνουν την απαραίτητη υποστηρικτική αγωγή όπως συνιστάται για όλους τους ασθενείς με επίμονη πρωτεϊνουρία, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης των αποκλειστών του RAS, του βέλτιστου ελέγχου της αρτηριακής πίεσης και του περιορισμού της πρόσληψης άλατος.

Οι ασθενείς με δευτεροπαθή ΕΤΣΣ λόγω υποκείμενης νόσου θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται για την πρωτοπαθή νόσο. Δεν υπάρχουν στοιχεία ή a priori **αιτιολογία** που να δικαιολογούν την χρήση γλυκοκορτικοειδών ή άλλων ανοσοκατασταλτικών σε αυτόν τον πληθυσμό και η πιθανότητα επιπλοκών της αγωγής είναι σαφής.¹⁸

Ένα διαχειριστικό αίνιγμα προκύπτει για ασθενείς με λευκωματουρία νεφρωσικού εύρους χωρίς όμως ΝΣ και ΕΤΣΣ-ΑΑ.¹¹ Η βιβλιογραφία είναι περιορισμένη στην διαχείριση αυτής της ομάδας των ασθενών. Η Ομάδα Εργασίας προτείνει ότι οι συγκεκριμένοι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν υποστηρικτική αγωγή, όπως περιγράφεται παραπάνω, να παρακολουθούνται για την εκδήλωση ΝΣ και να εξετάζεται το ενδεχόμενο επανάληψης της βιοψίας νεφρού εάν υπάρχει αλλαγή στην κλινική τους κατάσταση.

Η πρόγνωση της νεφρικής λειτουργίας στην ΕΤΣΣ σχετίζεται με το εύρος και την επιμονή της λευκωματουρίας. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με λευκωματουρία μη νεφρωσικού εύρους είχαν 10ετή νεφρική επιβίωση σε ποσοστά >90% χωρίς ανοσοκατασταλτική αγωγή.^{19,20-23} Επιπλέον, η μείωση της πρωτεϊνουρίας νεφρωσικού εύρους σε επίπεδα μη νεφρωσικού σε ασθενείς με πρωτοπαθή ΕΤΣΣ έχει συσχετισθεί με σημαντική βελτίωση της νεφρικής επιβίωσης (80% έναντι 40%), σε σύγκριση με εκείνους με εμμένον ΝΣ.²⁴ Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η έκβαση σε ότι αφορά στη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς χωρίς ΝΣ παραμένει ευνοϊκή και δεν δικαιολογεί να υποβάλλονται οι ασθενείς στους κινδύνους της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή.

2.2 Αρχική θεραπεία της πρωτοπαθούς ΕΤΣΣ

Σύσταση 2.2.1: Συνιστούμε οι υψηλές δόσεις από του στόματος γλυκοκορτικοειδών να χρησιμοποιούνται ως ανοσοκατασταλτική αγωγή πρώτης γραμμής (1D).

Αυτή η σύσταση αποδίδει σχετικά μεγαλύτερη αξία στα πολύ χαμηλής ποιότητας στοιχεία ότι η χρήση των γλυκοκορτικοειδών μπορεί να επιτύχει ύφεση της λευκωματουρίας σε ενήλικες με πρωτοπαθή ΕΤΣΣ, ενώ η μη υποχώρησή της σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης της ΧΝΝ, όπως και στην υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα της ΧΝΝ, και υποβαθμίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες των υψηλών δόσεων των γλυκοκορτικοειδών.

Σημαντικές πληροφορίες

Συνεκτίμηση οφέλους και ζημίας.

Η πραγματική πιθανότητα αυτόματης ύφεσης στην πρωτοπαθή ΕΤΣΣ και ΝΣ δεν είναι γνωστή, καθώς πολλοί ασθενείς λαμβάνουν ανοσοκαταστολή. Ωστόσο, είναι γενικά αποδεκτό ότι τα ποσοστά αυτόματης ύφεσης είναι >20%.^{25,26} Πράγματι, ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο (ΝΣ) έχουν χειρότερη νεφρική πρόγνωση από ασθενείς με μη νεφρωσικού εύρους πρωτεϊνουρία, με ποσοστά 10ετούς νεφρικής επιβίωσης 57% σε σύγκριση με 92% εκείνων με μικρότερου βαθμού λευκωματουρία.²² Πολλές μελέτες παρατήρησης στη συνέχεια κατέδειξαν ότι η ύφεση της λευκωματουρίας εξαιτίας της θεραπείας σχετίζεται με ευνοϊκά ποσοστά νεφρικής επιβίωσης,^{22,24,25,27} ενώ οι ασθενείς με εμμένουσα νεφρωσικού εύρους λευκωματουρία είναι πιθανότερο να εμφανίσουν απώλεια της νεφρικής τους λειτουργίας.²²

Πολλές μελέτες σε ενήλικες με πρωτοπαθή ΕΤΣΣ υποδηλώνουν ότι η θεραπεία με τα γλυκοκορτικοειδή αυξάνει την πιθανότητα επίτευξης ύφεσης^{24,28-30} με τα δεδομένα από τα παιδιά να είναι παρόμοια. Επομένως, παρά τους εγγενείς κινδύνους της χρήσης των γλυκοκορτικοειδών, η Ομάδα Εργασίας έκρινε ότι η εμφανής αποτελεσματικότητα της χορήγησής τους και ο κίνδυνος νεφρικής ανεπάρκειας που σχετίζεται με τη μη ύφεση της πρωτεϊνουρίας δικαιολογούν τη σύσταση για χορήγηση πρεδνιζόνης ως θεραπεία πρώτης επιλογής σε ενήλικες ασθενείς με πρωτοπαθή ΕΤΣΣ.

Ποιότητα αποδεικτικών στοιχείων.

Μια έρευνα στο μητρώο Cochrane Kidney and Transplant Registry δεν εντόπισε RCTs που να αξιολογούν τη χορήγηση υψηλών δόσεων γλυκοκορτικοειδών σε ενήλικες με πρωτοπαθή ΕΤΣΣ και ΝΣ. Η ποιότητα των αποδεικτικών στοιχείων είναι πολύ χαμηλή, με την απόδειξη που αποτελεί τη βάση αυτής της σύστασης να προέρχεται από μελέτες παρατήρησης στον ενήλικο πληθυσμό. Τα οφέλη της χορήγησης των γλυκοκορτικοειδών προέρχονται επίσης από παιδιατρικές μελέτες στις οποίες οι RCTs έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή σε παιδιά με ΝΣ, μερικά από τα οποία είχαν πρωτοπαθή ΕΤΣΣ.

Επιλογή

Τα πιθανά οφέλη της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή (συμπεριλαμβανομένης της μείωσης της νοσηρότητας του ΝΣ καθώς και του χαμηλότερου κινδύνου προοδευτικής απώλειας της νεφρικής λειτουργίας) κρίθηκαν εξαιρετικά σημαντικά για τους ασθενείς. Η Ομάδα Εργασίας έκρινε επίσης ότι ο κίνδυνος ζημίας από την παρατεταμένη θεραπεία με υψηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών, συμπεριλαμβανομένων των μεταβολικών

επιπλοκών, του αυξημένου κινδύνου λοιμώξεων και των επιπτώσεων στην υγεία των οστών είναι σημαντική για τους ασθενείς.

Η Ομάδα Εργασίας έκρινε ότι οι κλινικά καταλληλότεροι και καλά ενημερωμένοι ασθενείς θα επέλεγαν να λάβουν τα γλυκοκορτικοειδή ως αρχική θεραπεία για την πρωτοπαθή ΕΤΣΣ με ΝΣ, σε σύγκριση με μια άλλη θεραπεία ή με καμία θεραπεία. Μερικοί ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών από τα γλυκοκορτικοειδή ή που δίνουν μεγάλη σημασία στην αποφυγή τέτοιων ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να επιλέξουν να αποφύγουν τα γλυκοκορτικοειδή ως αρχική θεραπεία, υπέρ μιας εναλλακτικής ανοσοκαταστολής. Σύμφωνα με την κρίση της Ομάδας Εργασίας, οι λιγότερο έως καθόλου καλά ενημερωμένοι ασθενείς θα επέλεγαν να μην λάβουν αγωγή με ανοσοκατασταλτικά για την πρωτοπαθή ΕΤΣΣ.

Οικονομικά κριτήρια

Τα γλυκοκορτικοειδή είναι από τα λιγότερο ακριβά φάρμακα που διατίθενται και δεν απαιτούν παρακολούθηση θεραπευτικών επιπέδων. Σε περιπτώσεις περιορισμένων πόρων, αυτή η κατηγορία φαρμάκου είναι προσιτή και μπορεί να είναι το μόνο διαθέσιμο φάρμακο.

Επιφυλάξεις σχετικά με την χορήγηση

Οι δυσμενείς επιπτώσεις των γλυκοκορτικοειδών μπορεί να είναι εντονότερες σε ορισμένες υποομάδες ασθενών, στις οποίες περιλαμβάνονται οι παχύσαρκοι και εκείνοι με σακχαρώδη διαβήτη, οστεοπόρωση ή ψυχιατρικές διαταραχές. Σε αυτούς τους ασθενείς, οι ανεπιθύμητες ενέργειες της παρατεταμένης θεραπείας με υψηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών θα πρέπει να αναλύεται στους ασθενείς και να εξετάζεται η εναλλακτική ανοσοκατασταλτική θεραπεία με CNIs(Πρακτική οδηγία 2.2.4).

Σκεπτικό. Αυτή η σύσταση αποδίδει μεγάλη αξία στα πολύ χαμηλής ποιότητας στοιχεία σχετικά με τη χρήση των γλυκοκορτικοειδών προκειμένου να επιτευχθεί ύφεση της λευκωματουρίας σε ενήλικες με πρωτοπαθή μορφή και ΝΣ, λαμβάνοντας υπόψη τη μείωση της νοσηρότητας που προέρχεται από το ΝΣ και τον κίνδυνο της νεφρικής ανεπάρκειας. Η σύσταση δίνει μικρότερη αξία στις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χρήση των γλυκοκορτικοειδών.

Η σύσταση είναι ισχυρή γιατί λαμβάνοντας υπόψη τη σημαντική νοσηρότητα του ΝΣ και τους αυξημένους κινδύνους της προοδευτικής απώλειας της νεφρικής λειτουργίας από την εμμένουσα πρωτεϊνουρία, η Ομάδα Εργασίας έκρινε ότι η πλειοψηφία των ασθενών θα επέλεγε γλυκοκορτικοειδή ως αρχική θεραπεία για την πρωτοπαθή ΕΤΣΣ. Επιπλέον, λόγω του χαμηλού κόστους, της ευρείας διαθεσιμότητας και της εξοικείωσης του ιατρικού προσωπικού με τα γλυκοκορτικοειδή, οι περισσότεροι ιατροί θα ήταν πρόθυμοι να θεωρήσουν αυτή την αγωγή ως την αρχική για τους περισσότερους ασθενείς που δεν έχουν αντένδειξη στα γλυκοκορτικοειδή.

Πρακτική οδηγία 2.2.1: Το προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα των γλυκοκορτικοειδών ως αρχική θεραπεία της πρωτοπαθούς ΕΤΣΣ περιγράφεται στην εικόνα 6.

Θεραπεία	Δοσολογία και διάρκεια
Γλυκοκορτικοειδή	<p>Δόση έναρξης:</p> <ul style="list-style-type: none"> Θεραπεία υψηλών δόσεων γλυκοκορτικοειδών, με πρεδνιζόνη σε ημερήσια εφάπαξ δόση 1 mg/kg (μέγιστο 80 mg) ή ανά 48 ώρες σε δόση 2 mg/kg (μέγιστο 120 mg)
Γλυκοκορτικοειδή	<p>Διάρκεια θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή σε αυξημένη δόση:</p> <ul style="list-style-type: none"> Συνέχιση της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή σε υψηλή δόση για τουλάχιστον 4 εβδομάδες και έως ότου επιτευχθεί πλήρης ύφεση ή έως 16 εβδομάδες το μέγιστο, όποιο από τα δύο συμβεί νωρίτερα Οι ασθενείς που είναι πιθανόν να ανταποκριθούν, θα εμφανίσουν κάποιου βαθμού μείωση της λευκωματουρίας πριν από τις 16 εβδομάδες της θεραπείας με υψηλές δόσεις Δεν είναι απαραίτητο να επιμείνετε στις υψηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών μέχρι τις 16 εβδομάδες, εάν η λευκωματουρία επιμένει και δεν υποχωρεί, ειδικά σε ασθενείς που παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες
	<p>Μείωση των γλυκοκορτικοειδών:</p> <ul style="list-style-type: none"> Εάν η πλήρης ύφεση επιτευχθεί σύντομα, συνεχίστε τη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή σε υψηλή δόση για 2 εβδομάδες ή μετά την εξάλειψη της λευκωματουρίας, όποιο από τα δύο είναι μεγαλύτερης διάρκειας. Μείωση της πρεδνιζόνης κατά 5 mg κάθε 1-2 εβδομάδες για να συμπληρώσετε μια συνολική διάρκεια θεραπείας 6 μηνών Εάν επιτευχθεί μερική ύφεση εντός 8-12 εβδομάδων αγωγής με γλυκοκορτικοειδή σε υψηλή δόση, συνεχίστε έως τις 16 εβδομάδες για να εξακριβωθεί εάν μπορεί να συμβεί περαιτέρω μείωση της λευκωματουρίας και πλήρης ύφεση. Στη συνέχεια, μειώστε τη δόση της πρεδνιζόνης κατά 5 mg κάθε 1-2 εβδομάδες για να συμπληρώσετε μια συνολική διάρκεια θεραπείας 6 μηνών Εάν ο ασθενής αποδειχθεί ανθεκτικός στα κορτικοειδή ή αναπτύξει σημαντική τοξικότητα, τα γλυκοκορτικοειδή θα πρέπει να μειώνονται ταχέως όσο είναι ανεκτά και να εξεταστεί το ενδεχόμενο θεραπείας με εναλλακτική ανοσοκατασταλτική αγωγή, όπως αναστολέα της καλσινευρίνης (CNI)
Αναστολείς της Καλσινευρίνης (CNI)*	<p>Δόση έναρξης:</p> <ul style="list-style-type: none"> Κυκλοσπορίνη 3-5 mg/kg/ημέρα σε 2 διηρημένες δόσεις ή Τακρόλιμους 0,05-0,1 mg/kg/ημέρα σε 2 διηρημένες δόσεις Τα θεραπευτικά επίπεδα-στόχος που μετρώνται προ της λήψης των φαρμάκων (trough) θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την ελαχιστοποίηση της νεφροτοξικότητας Θεραπευτικός στόχος (trough) για την Κυκλοσπορίνη: 100-175 ng/ml (83-146 nmol/l) Θεραπευτικός στόχος (trough) για το Τακρόλιμους : 5-10 ng/ml (6-12 nmol/l)
	<p>Διάρκεια θεραπείας για τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας του CNI:</p> <ul style="list-style-type: none"> Η κυκλοσπορίνη ή το τακρόλιμους θα πρέπει να συνεχίζονται σε δόσεις που επιτυγχάνουν επίπεδα-στόχο για τουλάχιστον 4-6 μήνες, πριν θεωρηθεί ότι ο ασθενής είναι ανθεκτικός στη θεραπεία με CNI
	<p>Συνολική διάρκεια θεραπείας CNI:</p> <ul style="list-style-type: none"> Σε ασθενείς με μερική ή πλήρη ύφεση η κυκλοσπορίνη ή το τακρόλιμους θα πρέπει να συνεχίζονται σε δόσεις εντός των θεραπευτικών στόχων για τουλάχιστον 12 μήνες, για την ελαχιστοποίηση των υποτροπών Η δόση της κυκλοσπορίνης ή του τακρόλιμους μπορεί να μειωθεί αργά σε ένα διάστημα 6-12 μηνών όσο γίνεται ανεκτό

Εικόνα 6. Αρχική θεραπεία της πρωτοπαθούς ΕΤΣΣ. Οι CNIς χορηγούνται συνήθως δύο φορές την ημέρα, μπορεί όμως να χορηγηθούν και άπαξ, ανάλογα με τη φαρμακοκινητική κάθε σκευάσματος. Τα επίπεδα

των CNIIs στο αίμα δεν παρέχουν πληροφορίες για τη στάθμη τους ενδοκυττάρια. Οι θεραπευτικοί στόχοι των CNIIs προέρχονται από την εμπειρία της Μεταμόσχευσης. Η ομάδα εργασίας KDIGO αναφέρει ότι οι θεραπευτικοί στόχοι για τις σπειραματικές παθήσεις δεν είναι γνωστοί. Οι περισσότεροι κλινικοί ιατροί ελέγχουν τα επίπεδα για να επιβεβαιώσουν τη συμμόρφωση και να αποφύγουν την τοξικότητα των CNIIs. Επί του παρόντος η πιο λογική τακτική είναι η τιτλοποίηση της δόσης των CNIIs εξατομικευμένα, ώστε να επιτυγχάνεται το επιθυμητό αποτέλεσμα στη λευκωματουρία συνεκτιμώντας την χορηγούμενη δόση με την κρεατινίνη του ορού. Η δόση μειώνεται αν συνεχίζει η κρεατινίνη του ορού να αυξάνεται σταδιακά χωρίς να σταθεροποιείται ή αν αυξάνεται περισσότερο από 30% της βασικής της τιμής. Όταν η κρεατινίνη του ορού δεν μειώνεται μετά τη μείωση της δόσης πρέπει να διακόπτονται οι CNIIs. Trough: τα επίπεδα CNIIs μετριοούνται προ της λήψης του φαρμάκου και 12 ώρες μετά την προηγούμενη λήψη, όταν λαμβάνεται δύο φορές την ημέρα.

Στην **εικόνα 6** προτείνεται η αρχική δόση χορήγησης των γλυκοκορτικοειδών στη θεραπεία των ενηλίκων με πρωτοπαθή ΕΤΣΣ. Η αυξημένη αρχική δόση του 1 mg/kg πρεδνιζολόνης προέρχεται κυρίως από RCTs σε παιδιά και έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλές μελέτες παρατήρησης σε ενήλικες. Λόγω της πιθανής τοξικότητας της υψηλής δόσης των γλυκοκορτικοειδών σε ημερήσια βάση σε μία μελέτη παρατήρησης αξιολογήθηκε η χρήση των γλυκοκορτικοειδών σε παρ' ημέρα χορήγηση σε ηλικιωμένους πάσχοντες από ΕΤΣΣ (πολλαπλοί τύποι) και διαπιστώθηκαν ποσοστά πλήρους ύφεσης περίπου στο 44% μετά από 3-5μήνες θεραπείας,³¹ συγκρίσιμα με τα αναφερόμενα ποσοστά μελετών όπου χορηγήθηκαν δόσεις πρεδνιζολόνης 1 mg/kg/ημέρα.^{24,29}

Πρακτική οδηγία 2.2.2: Η αρχική υψηλή δόση των γλυκοκορτικοειδών θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι να επιτευχθεί πλήρης ύφεση, ή όσο γίνεται ανεκτό από τους ασθενείς έως το πολύ 16 εβδομάδες, όποιο από τα δύο επιτευχθεί ωριότερα.

Στη θεραπεία της πρωτοπαθούς ΕΤΣΣ, τα γλυκοκορτικοειδή θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μέχρι να επιτευχθεί ύφεση και να μειώνονται στη συνέχεια. Προς αποφυγή της αύξησης του κινδύνου υποτροπής μετά από ταχεία ύφεση, απαιτείται μια ελάχιστη συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας. Αντίθετα, δεδομένου ότι η μεγαλύτερη σε διάρκεια θεραπεία δεν μπορεί να αυξήσει περαιτέρω την πιθανότητα ύφεσης (ή να μειώσει τον κίνδυνο υποτροπής), συστήνεται μία μέγιστη διάρκεια απαιτούμενης θεραπείας, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος έκθεσης στα γλυκοκορτικοειδή, χωρίς πρόσθετο όφελος.

Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι η πρωτοπαθής ΕΤΣΣ είναι μία νόσος ανθεκτική στα στεροειδή με απογοητευτική έκβαση.^{19,20,21,32-34} Ωστόσο, μεταγενέστερες μελέτες παρατήρησης κατέδειξαν ότι η ανταπόκριση στη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή θα μπορούσε να βελτιωθεί με υψηλότερη αρχική δόση και μεγαλύτερης διάρκειας θεραπεία.^{19,22,25,27,35} Η βέλτιστη διάρκεια θεραπείας με υψηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών στην πρωτοπαθή ΕΤΣΣ των ενηλίκων δεν έχει καθοριστεί, όπως και η διάρκεια της θεραπείας πριν θεωρηθεί ότι πρόκειται για ΕΤΣΣ ανθεκτική στα στεροειδή. Ωστόσο, οι ασθενείς δεν είναι πιθανό να ανεχθούν επ' αόριστον τη θεραπεία με υψηλές δόσεις πρεδνιζόνης. Μελέτες παρατήρησης σε ενήλικες με ΝΕΑ έχουν αποδείξει ότι η παράταση της θεραπείας με υψηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών έως τις

16 εβδομάδες είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση του ποσοστού της ύφεσης στο 10%-25%.³⁶⁻⁴⁰ Η πρωτοπαθής ΕΤΣΣ παρουσιάζει μικρότερη ανταπόκριση σε σύγκριση με την ΝΕΑ, επομένως ένα πρόσθετο θεραπευτικό όφελος με υψηλές δόσεις κορτικοειδών πέραν των 16 εβδομάδων θεωρείται απίθανο. Καθορίζοντας ως μέγιστη διάρκεια θεραπείας με υψηλές δόσεις πρεδνιζόνης τις 16 εβδομάδες αποφεύγεται να χαρακτηριστεί πρόωρα η θεραπεία ως ανεπιτυχής καθώς και να χρησιμοποιηθούν ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες δεύτερης γραμμής, οι οποίοι είναι γενικά περισσότερο δαπανηροί.

Με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία, είναι αμφίβολο αν οι ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή διάρκειας 16 εβδομάδων είναι σημαντικά χειρότερες σε σύγκριση με εκείνες μικρότερης διάρκειας, όπως και αν οι ανεπιθύμητες ενέργειες υπερτερούν του οφέλους στην πρωτοπαθή ΕΤΣΣ, καθώς τα αποτελέσματα των μελετών όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες διαφέρουν.

Συνεπώς, σύμφωνα με την κρίση της Ομάδας Εργασίας, η μέγιστη διάρκεια θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή σε υψηλές δόσεις ορίζεται στις 16 εβδομάδες, λόγω της μη αύξησης του οφέλους και της αυξανόμενης τοξικότητας που σχετίζεται με την θεραπεία μεγαλύτερης διάρκειας. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς που είναι πιθανό να ανταποκριθούν στη θεραπεία γενικά εμφανίζουν μείωση της λευκωματουρίας σε κάποιο βαθμό πριν από τις 16 εβδομάδες, συχνά εντός 4-8 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας.^{22,25,35} Εάν η λευκωματουρία επιμένει και δεν εμφανίζει στοιχεία μείωσης, ιδιαίτερα εάν ο ασθενής παρουσιάσει ανεπιθύμητες ενέργειες από τα γλυκοκορτικοειδή, η θεραπεία με υψηλές δόσεις πρεδνιζόνης πρέπει να διακόπτεται πριν από τις 16 εβδομάδες και να εξετάζεται το ενδεχόμενο της χορήγησης εναλλακτικής αγωγής.

Πρακτική οδηγία 2.2.3: Ενήλικες με πρωτοπαθή ΕΤΣΣ που ανταποκρίνονται στη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή θα πρέπει να τα λαμβάνουν για ≥ 6 μήνες.

Η βέλτιστη διάρκεια της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή δεν είναι γνωστή. Η διάρκεια των θεραπευτικών σχημάτων κυμαίνεται από 4 έως 24 μήνες σε διάφορες μελέτες, με αναφερόμενα ποσοστά πλήρους και μερικής ύφεσης 28%-74% και 0%-50%, αντίστοιχα.^{19,22,25,27} Σε μια μελέτη διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή για περισσότερο από 16 εβδομάδες παρουσίασαν μεγαλύτερο ποσοστό ύφεσης 61% έναντι 15%, σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν θεραπεία για λιγότερο από 16 εβδομάδες.³⁵ Ομοίως, άλλη μελέτη κατέδειξε ότι οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην αγωγή είχαν λάβει τα γλυκοκορτικοειδή για σημαντικά μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας 5,7 μήνες.²² Αντιθέτως, σε μία άλλη μελέτη διαπιστώθηκε ότι εάν ένας ασθενής δεν είχε ανταποκριθεί στα γλυκοκορτικοειδή σε 6 μήνες, η θεραπεία πέραν αυτής της διάρκειας δεν ήταν επωφελής.²⁵ Λαμβάνοντας υπόψη τη σημαντική τοξικότητα που σχετίζεται με την παρατεταμένη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, προτείνεται η συνολική διάρκεια θεραπείας να διαρκεί 6 μήνες. Η **εικόνα 6** περιγράφει επίσης την προτεινόμενη τακτική της μείωσης των γλυκοκορτικοειδών σε ενήλικες με πρωτοπαθή ΕΤΣΣ.

Πρακτική οδηγία 2.2.4: Σε ενήλικες με σχετικές αντενδείξεις ή δυσανεξία στα γλυκοκορτικοειδή, θα πρέπει να θεωρείται ως αρχική θεραπεία σε ασθενείς με πρωτοπαθή ΕΤΣΣ η εναλλακτική ανοσοκαταστολή με CNI (Εικόνα 6).

Οι ενήλικες ασθενείς μπορεί να μην ανεχθούν καλά τις υψηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών για μεγάλο χρονικό διάστημα και με το δεδομένο της παρατεταμένης φυσικής πορείας της ΕΤΣΣ, οι παρενέργειες των γλυκοκορτικοειδών μπορεί να μη γίνονται αποδεκτές σε ορισμένους ασθενείς.⁴⁰ Επιπλέον, σε ασθενείς που είναι παχύσαρκοι, παρουσιάζουν αρρυθμιστο σακχαρώδη διαβήτη, ψυχιατρικές παθήσεις ή σοβαρή οστεοπόρωση η λήψη γλυκοκορτικοειδών αποτελεί σχετική αντένδειξη. Ιδανικά, σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να κατευθυνόμαστε προς μια εναλλακτική θεραπεία. Μολαταύτα δεν υπάρχουν μελέτες RCTs που να εξετάζουν τους εναλλακτικούς παράγοντες ανοσοκαταστολής ως θεραπεία πρώτης γραμμής στη θεραπεία ενηλίκων με πρωτοπαθή ΕΤΣΣ.

Ωστόσο, από μελέτες παρατήρησης προκύπτει ότι οι CNIIs μπορούν να χορηγούνται προκειμένου να μειωθεί η συνολική έκθεση στα γλυκοκορτικοειδή ή ακόμα και να αποφευχθεί η χρησιμοποίησή τους. Σε μια αναδρομική ανασκόπηση που περιέλαβε 51 ενήλικους με πρωτοπαθή ΕΤΣΣ και παχυσαρκία, οριακό διαβήτη ή οστική νόσο χορηγήθηκαν χαμηλότερες δόσεις πρεδνιζολόνης σε συνδυασμό είτε με κυκλοσπορίνη είτε με αζαθειοπρίνη.⁴² Ο συνδυασμός χαμηλής δόσης πρεδνιζολόνης και αζαθειοπρίνης ή κυκλοσπορίνης είχε σαν αποτέλεσμα υψηλότερα ποσοστά πλήρους και μερικής ύφεσης 80% και 85,7%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με την μονοθεραπεία με πρεδνιζολόνη σε υψηλές δόσεις (62,5%). Επιπλέον, μια μικρή μελέτη παρατήρησης έδειξε ότι η μονοθεραπεία με τακρόλιμους είχε σαν αποτέλεσμα τη μερική ύφεση και στους 6 ασθενείς μετά από 6,5±5,9 μήνες, αποφεύγοντας πλήρως τη χρήση γλυκοκορτικοειδών.⁴³ Επιπρόσθετα, τα ευνοϊκά αποτελέσματα από τη χορήγηση CNIIs στη διαχείριση της ανθεκτικής στα στεροειδή πρωτοπαθούς ΕΤΣΣ παρέχουν πρόσθετη υποστήριξη στην χορήγησή τους ως επιλογή αρχικής θεραπείας.

Η **εικόνα 6** περιγράφει ένα προτεινόμενο πρόγραμμα θεραπείας με CNIIs ως εναλλακτική θεραπεία πρώτης γραμμής για ενήλικες με πρωτοπαθή ΕΤΣΣ. Άλλες μελέτες παρατήρησης που εξέτασαν τους CNIIs ως θεραπεία πρώτης γραμμής για την πρωτοπαθή ΕΤΣΣ μελέτησαν την κυκλοσπορίνη με αρχική δόση τα 3 mg/kg/ημέρα, χωρίς παρακολούθηση των θεραπευτικών επιπέδων του φαρμάκου για μία μέση διάρκεια 25 μηνών,²⁸ ή το τακρόλιμους σε δόση 4 mg/ημέρα με θεραπευτικό στόχο 4–7 ng/ml (5–9 nmol/l) για μία μέση διάρκεια 13.6 ± 11.8 μήνες.⁴³

3. Ειδικές περιπτώσεις

3.1 Πρωτοπαθής ΕΤΣΣ ανθεκτική στα στεροειδή.

Σύσταση 3.1.1: Σε ενήλικες με πρωτοπαθή ΕΤΣΣ ανθεκτική στα στεροειδή (Steroid Resistant, SR) συστήνουμε τη χορήγηση κυκλοσπορίνης ή τακρόλιμους για ≥6 μήνες αντί τη συνέχεια της μονοθεραπείας με γλυκοκορτικοειδή ή τη μη λήψη θεραπείας (1C).

Αυτή η σύσταση αποδίδει μεγάλη αξία στην επίτευξη ύφεσης της λευκωματουρίας, στη μείωση του κινδύνου νεφρικής ανεπάρκειας και στον αυξημένο κίνδυνο που σχετίζεται με τη συνεχιζόμενη χορήγηση

γλυκοκορτικοειδών στους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με πρεδνιζόνη. Αποδίδει χαμηλότερη αξία στο κόστος και στον κίνδυνο νεφροτοξικότητας από τη θεραπεία με κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους, καθώς και στην ανάγκη παρακολούθησης των επιπέδων των φαρμάκων που λαμβάνονται ως θεραπεία.

Σημαντικές πληροφορίες

Συνεκτίμηση οφέλους και ζημίας. Πολλές μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει ότι η μείωση της λευκωματουρίας και η επίτευξη της ύφεσης σχετίζονται με τη βελτίωση της έκβασης^{19,8,24,30} και ότι η αντίσταση στα γλυκοκορτικοειδή συνδέεται ισχυρά με τον κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας στους ενήλικες με πρωτοπαθή ΕΤΣΣ.^{314,372} Σε ασθενείς που δεν επιτυγχάνεται η ύφεση, αναφέρεται ότι η πενταετής και δεκαετής νεφρική επιβίωση είναι 60%-90% και 25%-56%, αντίστοιχα.^{19,20,21,44} Παρά τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη συνέχιση της θεραπείας με υψηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών σε ασθενείς που δεν είναι πιθανό να ανταποκριθούν και λαμβάνοντας υπόψη τη πτωχή νεφρική πρόγνωση σε μη μείωση της λευκωματουρίας, δικαιολογείται η υιοθέτηση εναλλακτικής θεραπευτικής προσέγγισης προκειμένου να επιτευχθεί ύφεση. Οι CNI's, κυκλοσπορίνη και τακρόλιμους, είναι δύο τέτοιες εναλλακτικές επιλογές.

Η κυκλοσπορίνη έχει αξιολογηθεί σε 2 μικρές RCTs για την αποτελεσματικότητά της σε ενήλικες ασθενείς με πιθανή πρωτοπαθή ΕΤΣΣ ανθεκτική στα στεροειδή. Στη μία μελέτη, η κυκλοσπορίνη μελετήθηκε ως μονοθεραπεία για 6 μήνες σε σύγκριση με την υποστηρικτική θεραπεία σε ενήλικες και παιδιά με ανθεκτικό στα κορτικοειδή ΝΣ, οφειλόμενο τόσο σε ΝΕΑ όσο και σε πρωτοπαθή ΕΤΣΣ.²⁸⁴ Η δεύτερη RCT περιέλαβε μόνο ενήλικες με ανθεκτική στα στεροειδή πρωτοπαθή ΕΤΣΣ και συνέκρινε τη θεραπεία 26 εβδομάδων με κυκλοσπορίνη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.⁴⁵ Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει χαμηλή δόση πρεδνιζόνης. Ύφεση επιτεύχθηκε στο 60% και στο 70% του πληθυσμού της μελέτης που έλαβε κυκλοσπορίνη στις αντίστοιχες δύο μελέτες.

Δεν υπάρχουν RCTs που να αξιολογούν το τακρόλιμους σε παρόμοιες περιπτώσεις. Ωστόσο, μη ελεγχόμενες μελέτες υποδηλώνουν ότι το τακρόλιμους μπορεί να αποτελεί εναλλακτική θεραπεία αντί της κυκλοσπορίνης.^{43,46,47} Σε μία εξετάστηκε η χρήση του τακρόλιμους σε συνδυασμό με χαμηλή δόση γλυκοκορτικοειδών για 6 μήνες σε ενήλικες με πρωτοπαθή ΕΤΣΣ και αντίσταση στα στεροειδή ή και αντίσταση ή εξάρτηση από την κυκλοσπορίνη.⁴⁷ Πλήρης και μερική ύφεση διαπιστώθηκε στο 40% και 8% των ασθενών, αντίστοιχα, με μέσο χρόνο επίτευξης της ύφεσης περίπου τους 3 μήνες. Οξεία αναστρέψιμη μείωση του GFR διαπιστώθηκε στο 40% περίπου των ασθενών. Σε άλλη μια προοπτική μελέτη εκτιμήθηκε η χορήγηση τακρόλιμους για 48 εβδομάδες και διαπιστώθηκε βελτίωση στα συνολικά ποσοστά ύφεσης (πλήρης ύφεση 38,6%, μερική 13,6%) με μέσο χρόνο ως την επίτευξη της ύφεσης τις 15,2 εβδομάδες αλλά και οξεία αναστρέψιμη νεφροτοξικότητα στο 15,9%.⁴⁶ Σύμφωνα με την κρίση της Ομάδας Εργασίας, από αυτά τα έστω και περιορισμένα δεδομένα παρατήρησης, λαμβάνοντας υπόψη και τον παρόμοιο μηχανισμός δράσης του τακρόλιμους και της κυκλοσπορίνης, καταδεικνύεται ότι είτε το τακρόλιμους είτε η κυκλοσπορίνη μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη θεραπεία της ανθεκτικής στα στεροειδή πρωτοπαθούς ΕΤΣΣ.

Επειδή μπορεί να εμφανιστούν υφέσεις μετά τη χρήση της κυκλοσπορίνης με αργό ρυθμό που μπορεί να συμβούν ακόμη και μετά από 4-6 μήνες θεραπείας σύμφωνα με ορισμένες μελέτες παρατήρησης, προτείνουμε ως ελάχιστη διάρκεια θεραπείας τους 6 μήνες πριν να αποφανθούμε ότι πρόκειται για νόσο ανθεκτική στην κυκλοσπορίνη. Σύμφωνα με την κρίση της Ομάδας Εργασίας η ελάχιστη διάρκεια θεραπείας για 6 μήνες ισχύει και για το τακρόλιμους. Το τακρόλιμους γενικά θεωρείται πιο ισχυρό ανοσοκατασταλτικό με αποτελεσματικότητα στους ασθενείς με ανθεκτική νόσο στην κυκλοσπορίνη ή με εξάρτηση από αυτήν, αλλά η χρονική υπέρβαση των 6 μηνών δεν είναι πιθανό να βελτιώσει το ποσοστό ανταπόκρισης σε αυτήν.

Ποιότητα αποδεικτικών στοιχείων. Πραγματοποιήθηκαν συστηματικές ανασκοπήσεις από την ERT που συγκρίνουν την κυκλοσπορίνη (με ή χωρίς γλυκοκορτικοειδή) με την υποστηρικτική θεραπεία ή τη θεραπεία με πρεδνιζόνη σε ενήλικες με πρωτοπαθή ΕΤΣΣ ανθεκτική στα στεροειδή (Συμπληρωματικός Πίνακας S28^{48,49}, Συμπληρωματικός Πίνακας S29^{45,49}, Συμπληρωματικός Πίνακας S30^{49,50}).

Σε μια μικρή RCT (n=22), έγινε σύγκριση μεταξύ μονοθεραπείας με κυκλοσπορίνη και υποστηρικτικής θεραπείας και διαπιστώθηκε η υπεροχή της κυκλοσπορίνης από την άποψη των επιπτώσεων για την εξέλιξη σε τελικό στάδιο νεφρικής νόσου (ΤΣΧΝΝ), >50% απώλεια του GFR, διπλασιασμό της τιμής της κρεατινίνης του ορού και λοιμώξεων. Ωστόσο, πρόκειται για πολύ χαμηλής ποιότητας απόδειξη λόγω των περιορισμών της μελέτης και των πολύ ευρέων CIs που να υποδεικνύουν αξιόλογο όφελος και βλάβη. Οι ασθενείς που κατάφεραν να επιτύχουν πλήρη ύφεση ήταν λιγότεροι, επομένως, συμπεράσματα σχετικά με το εάν η αγωγή με κυκλοσπορίνη έκανε τη διαφορά για την επίτευξη πλήρους ύφεσης δεν μπορούν να εξαχθούν από αυτή την RCT. Επιπλέον, ο πληθυσμός της μελέτης ήταν ετερογενής και περιελάμβανε τόσο ενήλικες όσο και παιδιά με ΝΕΑ και ΕΤΣΣ (Συμπληρωματικός Πίνακας S28^{48,40}).

Όταν η κυκλοσπορίνη σε συνδυασμό με χαμηλή δόση πρεδνιζόνης συγκρίθηκε με τη μονοθεραπεία με πρεδνιζόνη, διαπιστώθηκε ότι το θεραπευτικό σχήμα με την κυκλοσπορίνη συσχετίστηκε με μεγαλύτερο όφελος για την επίτευξη μερικής ύφεσης και με χαμηλότερο κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας. Η ποιότητα των αποδεικτικών στοιχείων από τις διαθέσιμες RCTs είναι χαμηλή λόγω των περιορισμών των μελετών και επειδή υπήρχε μόνο μία μικρή RCT (n= 49) για σύγκριση.⁴⁵ Το μέγεθος της επίδρασης μεταξύ των δύο ομάδων για μερική ύφεση ήταν μεγάλο (342 ανά 1000 ασθενείς με κυκλοσπορίνη, έναντι 43 ανά 1000 ασθενείς με μονοθεραπεία με πρεδνιζόνη). Ομοίως με την προηγούμενη συστηματική ανασκόπηση, υπήρχαν πολύ λίγοι ασθενείς που κατάφεραν να επιτύχουν πλήρη ύφεση, επομένως, συμπεράσματα σχετικά με το εάν η θεραπεία με την κυκλοσπορίνη έκανε τη διαφορά για την επίτευξη πλήρους ύφεσης δεν μπορούσαν να εξαχθούν (Συμπληρωματικός Πίνακας S29^{45,49}). Παρομοίως, σε μία μικρή RCT (n=25), υπήρχαν λιγότεροι ασθενείς που πέτυχαν πλήρη ύφεση με αποτέλεσμα να μη μπορεί να καθοριστεί εάν ο συνδυασμός κυκλοσπορίνης-πρεδνιζολόνης υπερείχε έναντι της θεραπείας μόνο με μεθυλπρεδνιζολόνη (Συμπληρωματικό Πίνακας S30^{49,50}).

Επιλογή. Τα οφέλη από την επίτευξη ύφεσης και της μείωσης της λευκωματουρίας προκειμένου να μετριασθεί η νοσηρότητα που σχετίζεται με το ΝΣ και τον κίνδυνο της προοδευτικής απώλειας της νεφρικής λειτουργίας κρίθηκαν ως ιδιαίτερος σημαντικός για τους ασθενείς. Η Ομάδα Εργασίας έκρινε επίσης ότι οι επιβλαβείς ανεπιθύμητες ενέργειες της παρατεταμένης χορήγησης των γλυκοκορτικοειδών θα ήταν εξαιρετικής σημασίας για τους ασθενείς, ακόμη και σε αυτούς όπου η αγωγή αυτή οδήγησε σε κλινικά οφέλη συγκρινόμενη με τη μη θεραπεία, πράγμα αβέβαιο. Η Ομάδα Εργασίας έκρινε επίσης ότι οι ασθενείς θα έπρεπε

να λάβουν υπόψη τους ότι ο κίνδυνος νεφροτοξικότητας από την κυκλοσπορίνη ή το τακρόλιμους είναι λιγότερο σημαντικός από τις παρενέργειες που σχετίζονται με την παρατεταμένη θεραπεία με τα γλυκοκορτικοειδή ή από τον αυξημένο κίνδυνο για νεφρική ανεπάρκεια χωρίς θεραπεία με CNI's, ειδικά αν ληφθεί υπόψη ότι ο κίνδυνος τοξικότητας από τους CNI's είναι μειωμένος, λόγω της στενής παρακολούθησης των επιπέδων τους και της όσο το δυνατόν μικρότερης διάρκειας της θεραπείας με CNI's.

Οικονομικά κριτήρια. Η θεραπεία με κυκλοσπορίνη και τακρόλιμους συνεπάγεται πολύ μεγαλύτερη οικονομική επιβάρυνση από ότι η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή ή καμία θεραπεία, καθώς και τα δύο φάρμακα είναι ακριβότερα από τα γλυκοκορτικοειδή, ενώ στο κόστος προστίθεται και εκείνο της παρακολούθησης των επιπέδων τους. Επιπλέον, η κυκλοσπορίνη και το τακρόλιμους, συμπεριλαμβανομένων των γενόσημων σκευασμάτων, ενδέχεται να μην είναι διαθέσιμα και να μην καλύπτονται από την υγειονομική περίθαλψη σε χώρες με χαμηλούς πόρους. Δυστυχώς, σε τέτοιες περιπτώσεις, οι θεραπευτικές επιλογές είναι περιορισμένες και οι ιατροί θα πρέπει να σταθμίσουν τους κινδύνους από τη συνέχιση της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή έναντι των επιπτώσεων της εξέλιξης της νεφρικής νόσου προς νεφρική ανεπάρκεια λόγω της διακοπής της θεραπείας

Παράμετροι υλοποίησης. Δεν υπάρχει συγκριτική μελέτη μεταξύ της κυκλοσπορίνης και του τακρόλιμους στη θεραπεία ενηλίκων με πρωτοπαθή ΕΤΣΣ ανθεκτική στα στεροειδή. Ωστόσο, μια μη ελεγχόμενη μελέτη έδειξε ότι υπάρχει όφελος από τη θεραπεία μετακρόλιμους σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν άριστη ανταπόκριση στην κυκλοσπορίνη.⁴⁷ Προτίμηση για χορήγηση ενός από τους δύο CNI's συζητείται στην επόμενη ενότητα.

Σκεπτικό. Αυτή η σύσταση αποδίδει μεγάλη αξία στην επίτευξη ύφεσης της λευκωματουρίας που μειώνει τον κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας και των σημαντικότερων κινδύνων που σχετίζονται με τη συνέχιση της χορήγησης των γλυκοκορτικοειδών σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην θεραπεία με πρεδνιζόνη και στη χαμηλότερη τιμή σε ότι αφορά το κόστος αλλά και στους κινδύνους της νεφροτοξικότητας της θεραπείας με κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους.

Η σύσταση είναι ισχυρή γιατί παρά την απουσία αποδεδειγμένου οφέλους και την σαφή πιθανότητα επιπλοκών, η Ομάδα Εργασίας έκρινε ότι όλοι ή σχεδόν οι καλά ενημερωμένοι ασθενείς με πρωτοπαθή ΕΤΣΣ θα επέλεγαν να σταματήσουν τη θεραπεία με τα γλυκοκορτικοειδή, εάν εμφάνιζαν αντοχή σε αυτά και θα άλλαζαν την αγωγή τους είτε σε κυκλοσπορίνη είτε σε τακρόλιμους.

3.2 Δοσολογικό σχήμα για την Κυκλοσπορίνη και το Τακρόλιμους

Πρακτική οδηγία 3.2.1: Θεραπεία πρωτοπαθούς ΕΤΣΣ ανθεκτικής στα στεροειδή: Προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα για την κυκλοσπορίνη και το τακρόλιμους (Εικόνα 7).

Στην **εικόνα 7** περιγράφεται ένα προτεινόμενο θεραπευτικό σχήμα για ενήλικες με πρωτοπαθή ΕΤΣΣ που είναι ανθεκτική στα στεροειδή. Η αρχική δόση έναρξης για την κυκλοσπορίνη κυμάνθηκε από 3,5 έως 6 mg/kg/ημέρα^{45,51} σε διάφορες μελέτες, με τις περισσότερες να ξεκινούν με 5 mg/kg/ημέρα.^{52,48,53,54,55} Έχει βρεθεί ότι δόσεις κυκλοσπορίνης >5,5 mg/kg/ημέρα σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο νεφροτοξικότητας.⁵²

Υπήρξε ακόμη μεγαλύτερη μεταβλητότητα στα επίπεδα στόχου του φαρμάκου που εκτεινόταν από 50 έως 600 ng/ml (42–500nmol/l).^{45,48,51,54,55} Λαμβάνοντας υπόψη το κόστος της κυκλοσπορίνης, τη δοσοεξαρτώμενη νεφροτοξικότητα και ότι είναι απίθανο να απαιτείται επείγουσα ανάγκη για θεραπευτικά επίπεδα, είναι λογικό η θεραπεία να ξεκινά με χαμηλότερη δόση και να αυξάνεται σταδιακά, στοχεύοντας προς τα θεραπευτικά επίπεδα (trough). Εκτός από μία μελέτη που στόχευε σε επίπεδα κυκλοσπορίνης 250–600 ng/ml (208–500 nmol/l),⁴⁸ οι περισσότερες έδειξαν ότι ύφεση επάγεται με κατώτερα επίπεδα, 100–225 ng/ml (83–187 nmol/l), ενώ με τις υψηλότερες τιμές θεραπευτικών επιπέδων στόχων παρατηρήθηκαν μεγαλύτερος κίνδυνος μείωσης του GFR και νεφροτοξικότητα. Είναι λοιπόν η γνώμη της Ομάδας Εργασίας ότι ο στόχος των θεραπευτικών επιπέδων πρέπει να κυμαίνεται από 100–175 ng/ml (83–146nmol/l), (ώστε να επιτυγχάνεται εξισορρόπηση μεταξύ του οφέλους από την μείωση της λευκωματουρίας και του κινδύνου της μείωσης του GFR) και να μην υπερβαίνει το επίπεδο της τάξεως των 225 ng/ml (187 nmol/l) για παρατεταμένη περίοδο.

Μια μη ελεγχόμενη μελέτη εξέτασε το τακρόλιμους σε αρχική δόση 0,15 mg/kg/ημέρα, με θεραπευτικό στόχο τα 5–10 ng/ml (6–12 nmol/l).⁴⁷ Ωστόσο, σε αυτή τη δόση, η μέση τιμή των επιπέδων ήταν ανώτερη του θεραπευτικού στόχου τις πρώτες 4 εβδομάδες (10,3–11,8 ng/ml, 12,7–14,6 nmol/l), με επίπεδα στο 25ο εκατοστημόριο στο υψηλότερο άκρο των θεραπευτικών στόχων (9,2–9,8 ng/ml, 11,4–12,2nmol/l), υποδηλώνοντας ότι μια χαμηλότερη δόση μπορεί να είναι πιο συνετή. Από την άλλη πλευρά, σε μια άλλη προοπτική μελέτη η δόση έναρξης του τακρόλιμους ήταν 0,1 mg/kg/ημέρα και κατάφερε να επιτύχει τη μέση τιμή σε επίπεδα περίπου 7 ng/ml (8,7 nmol/l).⁴⁶

Η απόφαση της επιλογής της κυκλοσπορίνης ή του τακρόλιμους εξαρτάται από διάφορους παράγοντες που σχετίζονται με θέματα που αφορούν τη διαθεσιμότητα των φαρμάκων, το οικονομικό κόστος, τη δυνατότητα παρακολούθησης των επιπέδων τους, τους κλινικούς παράγοντες, τη προτίμηση και την εξοικείωση του ιατρού. Το οικονομικό κόστος μπορεί να αποτελεί ένα λιγότερο σοβαρό πρόβλημα τώρα που είναι διαθέσιμες οι γενόσημες μορφές και των δύο φαρμάκων. Έχοντας ως βάση τη βιβλιογραφία που αφορά τη μεταμόσχευση, έχει προταθεί ότι το τακρόλιμους έχει ισχυρότερο ανοσοκατασταλτικό αποτέλεσμα από την κυκλοσπορίνη, αν και αυτό δεν έχει επικυρωθεί από τα αποτελέσματα μελετών σε ενήλικες. Οι αισθητικές ανεπιθύμητες ενέργειες τείνουν να είναι λιγότερες στη θεραπεία με το τακρόλιμους με αποτέλεσμα να είναι πιο αποδεκτό σε νεαρές γυναίκες, καθώς όσοι λαμβάνουν κυκλοσπορίνη έχουν υψηλότερο κίνδυνο υπερτριχώσης και υπερτροφίας των ούλων, με αναφερόμενη συχνότητα εμφάνισης 70% και 30%, αντίστοιχα, όπως προκύπτει από μελέτη σε παιδιά που έλαβαν θεραπεία για περισσότερο από ένα έτος.⁵⁶

3.3 Διάρκεια της θεραπείας με CNI

Πρακτική οδηγία 3.3.1: Ενήλικες με πρωτοπαθή ΕΤΣΣ ανθεκτική στα στεροειδή που ανταποκρίνονται στη θεραπεία με CNIs θα πρέπει να τους λαμβάνουν για τουλάχιστον 12 μήνες προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος των υποτροπών (Εικόνα 7).

Αν και οι CNIs είναι αποτελεσματικοί για την πρόκληση ύφεσης σε ασθενείς με αντίσταση στα στεροειδή, οι υποτροπές είναι πολύ συχνές μετά τη διακοπή τους. Σε μία από τις RCTs που αξιολόγησε την επίδραση της

κυκλοσπορίνης σε νόσο ανθεκτική στα στεροειδή, εμφανίστηκαν υποτροπές στο 40% των ασθενών εντός ενός έτους και στο 60% εντός 78 εβδομάδων μετά τη διακοπή της κυκλοσπορίνης.⁴⁵ Αυτό το αποτέλεσμα παρατηρήθηκε και σε άλλη RCT, με το 69% των ασθενών να εμφανίζει υποτροπή εντός 12 μηνών από τη διακοπή της κυκλοσπορίνης.⁴⁸ Μελέτες παρατήρησης για τη θεραπεία με κυκλοσπορίνη ανέφεραν επίσης ποσοστά υποτροπής που κυμάνθηκαν μεταξύ 60% έως και 80%. Ομοίως, αυξημένη συχνότητα υποτροπής παρατηρήθηκε και στη θεραπεία μετακρόλιμους, με περίπου 76% των ασθενών να παρουσιάζουν υποτροπή μετά από τη διακοπή του φαρμάκου.⁴⁷

Με κάθε υποτροπή, ο κίνδυνος εξέλιξης της ΧΝΝ αυξάνεται και με την επαναχορήγηση της ανοσοκαταστολής οι ασθενείς θα έχουν μεγαλύτερη έκθεση στις ανεπιθύμητες ενέργειες και στην τοξικότητα του φαρμάκου. Είναι επιτακτική ανάγκη να καταβάλλεται κάθε δυνατή προσπάθεια προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος των υποτροπών.

Η βέλτιστη διάρκεια θεραπείας με CNI's, ειδικά για την πρόληψη των υποτροπών, δεν έχει καθοριστεί στους ενήλικες με πρωτοπαθή ΕΤΣΣ ανθεκτική στα στεροειδή. Μία RCT συνέκρινε την κυκλοσπορίνη και την κυκλοφωσφαμίδη σε ιδιοπαθές κορτικοεξαρτώμενο και συχνά υποτροπιάζον ΝΣ τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες, με πρωταρχικό αποτέλεσμα την επιβίωση χωρίς υποτροπή. Η κυκλοσπορίνη είχε χορηγηθεί για 9 μήνες και μετά μειωνόταν κατά 25% κάθε μήνα μέχρι την πλήρη διακοπή της εντός 12 μηνών. Στον ενήλικο πληθυσμό, το ποσοστό υποτροπής στους 24 μήνες ήταν παρόμοιο μεταξύ εκείνων που έλαβαν κυκλοσπορίνη (50%) και εκείνων που έλαβαν κυκλοφωσφαμίδη (60%).⁵⁷ Επιπλέον, η παρατεταμένη θεραπεία με CNI's σε παιδιά με ΝΣ ανθεκτικό στα στεροειδή είναι μια κοινή πρακτική, αν και η επίπτωση μιας τέτοιας στρατηγικής για την πρόληψη των υποτροπών, του κινδύνου της νεφροτοξικότητας ή τη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας μακροπρόθεσμα δεν έχει τεκμηριωθεί καλά. Αυτά τα περιορισμένα δεδομένα υποστηρίζουν μια περισσότερο παρατεταμένη περίοδο θεραπείας με CNI's για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου των υποτροπών, ιδιαίτερα στην περίπτωση που οι αποδείξεις για εναλλακτικές ανοσοκατασταλτικές θεραπείες είναι πενιχρές και ο κίνδυνος υποτροπής είναι σημαντικός.

Στην **εικόνα 7** περιγράφεται το πρόγραμμα θεραπείας για την ανθεκτική στα στεροειδή πρωτοπαθή FSGS, υποδεικνύοντας ότι τα θεραπευτικά επίπεδα των CNI's θα πρέπει να διατηρούνται για τουλάχιστον 12 μήνες στους ασθενείς που ανταποκρίνονται στη θεραπεία. Οι CNI's μπορούν να μειωθούν στη συνέχεια, με την κλινική κατάσταση, την ανοχή στο φάρμακο και τους οικονομικούς παράγοντες να επηρεάζουν το ρυθμό και το μέγεθος της μείωσης της δόσης. Σε ασθενείς σε πλήρη ύφεση και με ενδείξεις τοξικότητας του φαρμάκου μπορεί να χρειαστεί ταχύτερη μείωση της δόσης των CNI's.

Θεραπεία	Δοσολογία και διάρκεια
Αναστολείς καλσινευρίνης CNI	Αρχική δόση <ul style="list-style-type: none"> • Κυκλοσπορίνη 3-5 mg/kg/ημέρα σε 2 διαιρούμενες δόσεις Η Τακρόλιμους 0,05-0,1mg/kg/ημέρα σε 2 διαιρούμενες δόσεις • Ο θεραπευτικός στόχος προ της λήψης του φαρμάκου (trough) μπορεί να ελέγχεται για να μειώνεται η νεφροτοξικότητα • Θεραπευτικός στόχος (trough) για την Κυκλοσπορίνη 100-175 ng/ml (83-146 nmol/l) • Θεραπευτικός στόχος (trough) για το Τακρόλιμους 5-10 ng/ml (6-12 nmol/l)
	Διάρκεια θεραπείας για να εκτιμηθεί η δραστηριότητα της θεραπείας <ul style="list-style-type: none"> • Η κυκλοσπορίνη ή το τακρόλιμους πρέπει να συνεχίζεται σε δόση εντός των θεραπευτικών στόχων τουλάχιστον για 6 μήνες, προτού θεωρηθεί ότι ο ασθενής είναι ανθεκτικός στη θεραπεία με CNI
	Συνολική διάρκεια θεραπείας με CNI <ul style="list-style-type: none"> • Σε ασθενείς με μερική ή πλήρη ύφεση, η χορήγηση της κυκλοσπορίνης ή του τακρόλιμους πρέπει να συνεχίζεται σε δοσολογία εντός θεραπευτικών στόχων (trough) για τουλάχιστον 12 μήνες για να μειωθεί ο κίνδυνος των υποτροπών • Η δόση της κυκλοσπορίνης ή του τακρόλιμους μπορεί να μειώνεται σταδιακά εντός 6-12 μηνών όσο γίνεται ανεκτό • Εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπή της κυκλοσπορίνης ή του τακρόλιμους εάν ο eGFR συνεχίζει να μειώνεται σε <30ml/min/1,73m²
Αδυναμία ανοχής στη λήψη ή αντενδείξεις στη χορήγηση CNI	<ul style="list-style-type: none"> • Έλλειψη ποιοτικών ενδείξεων για άλλες ειδικές εναλλακτικές θεραπείες • Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης MMF, μεγάλων δόσεων δεξαμεθαζόνης, Rituximab και ACTH • Η θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται και εξαρτάται από τη διαθεσιμότητα των φαρμάκων και από τα οφέλη από την περαιτέρω θεραπεία σε σχέση με τους κινδύνους από τις ανεπιθύμητες ενέργειες της ανοσοκαταστολής • Οι ασθενείς πρέπει να παραπέμπονται σε εξειδικευμένα κέντρα με ειδική εμπειρία όπου πρέπει να εκτιμώνται για την ενδεδειγμένη χορήγηση εναλλακτικής αγωγής ή για διακοπή της περαιτέρω ανοσοκαταστολής

Εικόνα 7. Θεραπεία της ανθεκτικής στα γλυκοκορτικοειδή πρωτοπαθούς ΕΤΣΣ. Οι CNI χορηγούνται συνήθως δύο φορές την ημέρα, μπορεί όμως να χορηγηθούν και άπαξ, ανάλογα με τη φαρμακοκινητική κάθε σκευάσματος. Τα επίπεδα των CNI στο αίμα δεν παρέχουν πληροφορίες για τη στάθμη τους ενδοκυττάρια. Οι θεραπευτικοί στόχοι των CNI προέρχονται από την εμπειρία της Μεταμόσχευσης. Η ομάδα εργασίας KDIGO αναφέρει ότι οι θεραπευτικοί στόχοι για τις σπειραματικές παθήσεις δεν είναι γνωστοί. Οι περισσότεροι κλινικοί ιατροί ελέγχουν τα επίπεδα για να επιβεβαιώσουν τη συμμόρφωση και να αποφύγουν την τοξικότητα των CNI. Επί τού παρόντος η πιο λογική τακτική είναι η τιτλοποίηση της δόσης των CNI εξατομικευμένα, ώστε να επιτυγχάνεται το επιθυμητό αποτέλεσμα στη λευκωματουρία συνεκτιμώντας την χορηγούμενη δόση με την κρεατινίνη του ορού. Η δόση μειώνεται αν συνεχίζει η κρεατινίνη του ορού να αυξάνεται σταδιακά χωρίς να

σταθεροποιείται ή αν αυξάνεται περισσότερο από 30% της βασικής της τιμής. Όταν η κρεατινίνη του ορού δεν μειώνεται μετά τη μείωση της δόσης πρέπει να διακόπτονται οι CNI. Trough: τα επίπεδα CNI που μετρώνται προ της λήψης του φαρμάκου και 12 ώρες μετά την προηγούμενη λήψη, όταν λαμβάνεται δύο φορές την ημέρα.

3.4 Ασθενείς που παρουσιάζουν ανοχή ή δυσανεξία στους CNI

Πρακτική οδηγία 3.4.1: Ενήλικες με πρωτοπαθή FSGS που παρουσιάζουν ανοχή στα στεροειδή ή δυσανεξία στους CNI θα πρέπει να παραπέμπονται σε εξειδικευμένα κέντρα προκειμένου να εκτιμηθεί το ενδεχόμενο επανάληψης της βιοψίας νεφρού, χορήγησης εναλλακτικής θεραπείας ή συμμετοχής σε κάποια κλινική μελέτη (Εικόνα 7).

Υπάρχει έλλειψη αποδεικτικών στοιχείων που να καθορίζει τη θεραπεία των ενηλίκων με πρωτοπαθή ΕΤΣΣ που είναι ανθεκτική ανθεκτικής στα στεροειδή και παρουσιάζουν ανοχή ή δυσανεξία στους CNI. Κατά τη γνώμη της Ομάδας Εργασίας αυτοί οι ασθενείς χρειάζονται εξαιρετικά εξειδικευμένη φροντίδα και θα πρέπει να παραπέμπονται σε κέντρα με την κατάλληλη εμπειρία. Αρκετά ανοσοκατασταλτικά φάρμακα έχουν δοκιμαστεί σε ενήλικες με ιδιοπαθή ΕΤΣΣ, πολλά από τα οποία παρατίθενται και αναφέρονται στην **Εικόνα 7**. Ωστόσο, οι περισσότερες από τις μελέτες αυτές δεν είναι καλά σχεδιασμένες, είναι μελέτες παρατήρησης, δεν παρέχουν αξιόλογα συμπεράσματα και είναι ετερογενείς ως προς τα αποτελέσματά τους. Επί πλέον, η επιπρόσθετη θεραπεία σε αυτή την ομάδα ασθενών μπορεί να είναι μάταιη, και αντί να είναι επωφελής, μπορεί να αυξήσει το κίνδυνο για ανεπιθύμητες ενέργειες από την ανοσοκατασταλτική αγωγή. Επομένως, οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται σε αυτά τα εξειδικευμένα κέντρα υπό το πρίσμα της ανάγκης για επιπλέον ανοσοκαταστολή. Το MMF και η δεξαμεθαζόνη σε αυξημένη δόση έλαβαν σύσταση 2Cστην κατευθυντήρια οδηγία GN του KDIGO 2012 ως εναλλακτική λύση για ασθενείς που δεν ανέχονται την κυκλοσπορίνη. Αυτή η σύσταση βασίστηκε σε μία RCT που συνέκρινε την κυκλοσπορίνη με το συνδυασμό MMF και υψηλής δόσης δεξαμεθαζόνη σε παιδιά και νέους ενήλικες με ΕΤΣΣ ανθεκτική στα στεροειδή και η οποία δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά ύφεσης μεταξύ των δύο σκελών.⁵⁸ Ωστόσο, σε αυτή τη μελέτη δεν επιτεύχθηκε ο αρχικός στόχος συμμετοχής 500ασθενών και ως εκ τούτου ήταν σημαντικά **ανεπαρκής**, με μόνο 138ασθενείς να τυχαιοποιηθούν τελικά σε οποιαδήποτε θεραπεία. Κατά συνέπεια, η κατωτερότητα του σχήματος MMF έναντι της κυκλοσπορίνης δεν μπορεί να αποκλειστεί. Επιπλέον, υπήρξαν σημαντικές επιφυλάξεις για το σχεδιασμό και τα κριτήρια ένταξης που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων της μελέτης.⁵⁹ Λαμβάνοντας υπόψη αυτά τα θέματα, η Ομάδα Εργασίας KDIGO 2021συμφώνησε ότι θα ήταν καταλληλότερο να αφαιρεθεί η χρήση του MMF και της υψηλής δόσης δεξαμεθαζόνης ως κλινική σύσταση και να θεωρηθεί ως εναλλακτική θεραπεία, όταν οι άλλες θεραπευτικές επιλογές έχουν αποτύχει.

3.5 Αντιμετώπιση της υποτροπής

Πρακτική οδηγία 3.5.1: Ενήλικες με πρωτοπαθή ΕΤΣΣ που προηγουμένως ήταν κορτικο ευαίσθητη και εμφανίζει υποτροπή, μπορεί να αντιμετωπιστεί με την ίδια προσέγγιση όπως αυτή για τους ενήλικες με υποτροπιάζουσα ΝΕΑ.

Υπάρχουν πολύ χαμηλής ποιότητας στοιχεία που καθοδηγούν τη θεραπεία των υποτροπών στην πρωτοπαθή ΕΤΣΣ. Εάν οι υποτροπές εμφανιστούν σε ασθενείς των οποίων η νόσος ήταν προηγουμένως ευαίσθητη στη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, προτείνεται να αντιμετωπίζονται με τον ίδιο τρόπο όπως η υποτροπιάζουσα ΝΕΑ των ενηλίκων.

Βιβλιογραφία

1. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, et al. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:368–382.
2. D'Agati VD, Alster JM, Jennette JC, et al. Association of histologic variants in FSGS clinical trial with presenting features and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:399–406.
3. Deegens JK, Steenbergen EJ, Borm GF, et al. Pathological variants of focal segmental glomerulosclerosis in an adult Dutch population— epidemiology and outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:186–192.
4. Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL, et al. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int.* 2006;69:920–926.
5. D'Agati V. The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 1994;46:1223–1241.
6. 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.
7. Ishizuka K, Miura K, Hashimoto T, et al. Degree of foot process effacement in patients with genetic focal segmental glomerulosclerosis: a single-center analysis and review of the literature. *Sci Rep.* 2021;11:12008.
8. Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, et al. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:2169–2177.
9. Hommos MS, De Vriese AS, Alexander MP, et al. The incidence of primary vs secondary focal segmental glomerulosclerosis: a clinicopathologic study. *Mayo Clin Proc.* 2017;92:1772–1781.
10. Praga M, Morales E, Herrero JC, et al. Absence of hypoalbuminemia despite massive proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis secondary to hyperfiltration. *Am J Kidney Dis.* 1999;33:52–58.
11. De Vriese AS, Sethi S, Nath KA, et al. Differentiating primary, genetic, and secondary FSGS in adults: a clinicopathologic approach. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:759–774.
12. Santin S, Bullich G, Tazon-Vega B, et al. Clinical utility of genetic testing in children and adults with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:1139–1148.

13. Brown EJ, Pollak MR, Barua M. Genetic testing for nephrotic syndrome and FSGS in the era of next-generation sequencing. *Kidney Int.* 2014;85:1030–1038.
14. Uffing A, Perez-Saez MJ, Mazzali M, et al. Recurrence of FSGS after kidney transplantation in adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15:247–256.
15. Felldin M, Norden G, Svalander C, et al. Focal segmental glomerulosclerosis in a kidney transplant population: hereditary and sporadic forms. *Transpl Int.* 1998;11:16–21.
16. Jungraithmayr TC, Hofer K, Cochat P, et al. Screening for NPHS2 mutations may help predict FSGS recurrence after transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:579–585.
17. Friedman DJ, Pollak MR. APOL1 nephropathy: from genetics to clinical applications. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16:294–303.
18. Deegens JK, Steenberg EJ, Wetzels JF. Review on diagnosis and treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Neth J Med.* 2008;66: 3–12.
19. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis.* 1994;23:773–783.
20. Beauflis H, Alphonse JC, Guedon J, et al. Focal glomerulosclerosis: natural history and treatment. A report of 70 cases. *Nephron.* 1978;21:75–85.
21. Cameron JS, Turner DR, Ogg CS, et al. The long-term prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol.* 1978;10:213–218.
22. 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.
23. Velosa JA, Holley KE, Torres VE, et al. Significance of proteinuria on the outcome of renal function in patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Mayo Clin Proc.* 1983;58:568–577.
24. 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.
25. Cattran DC, Rao P. Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis.* 1998;32: 72–79.
26. Korbet SM. Treatment of primary FSGS in adults. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:1769–1776.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Schwartz MM, Evans J, Bain R, et al. Focal segmental glomerulosclerosis: prognostic implications of the cellular lesion. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10: 1900–1907.

31. Nagai R, Cattran DC, Pei Y. Steroid therapy and prognosis of focal segmental glomerulosclerosis in the elderly. *Clin Nephrol.* 1994;42:18–21.
32. Jenis EH, Teichman S, Briggs WA, et al. Focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Med.* 1974;57:695–705.
33. Lim VS, Sibley R, Spargo B. Adult lipid nephrosis: clinicopathological correlations. *Ann Intern Med.* 1974;81:314–320.
34. Newman WJ, Tisher CC, McCoy RC, et al. Focal glomerular sclerosis: contrasting clinical patterns in children and adults. *Medicine (Baltimore).* 1976;55:67–87.
35. Ponticelli C, Villa M, Banfi G, et al. Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis? *Am J Kidney Dis.* 1999;34:618–625.
36. 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.
37. Mak SK, Short CD, Mallick NP. Long-term outcome of adult-onset minimal change nephropathy.
38. Nakayama M, Katafuchi R, Yanase T, et al. Steroid responsiveness and frequency of relapse in adult-onset minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:503–512.
39. Fujimoto S, Yamamoto Y, Hisanaga S, et al. Minimal change nephrotic syndrome in adults: response to corticosteroid therapy and frequency of relapse. *Am J Kidney Dis.* 1991;17:687–692.
40. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Minimal-change glomerulopathy of adulthood. *Am J Nephrol.* 1988;8:291–297.
41. Costello R, Patel R, Humphreys J, et al. Patient perceptions of glucocorticoid side effects: a cross-sectional survey of users in an online health community. *BMJ Open.* 2017;7:e014603. www.kidney-international.org references *Kidney International* (2021) 100, S1–S276381.
42. Mishra OP, Basu B, Upadhyay SK, et al. Behavioural abnormalities in children with nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25: 2537–2541
43. 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.
44. Velosa JA, Donadio JV Jr, Holley KE. Focal sclerosing glomerulonephropathy: a clinicopathologic study. *Mayo Clin Proc.* 1975;50:121–133.
45. 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.
46. Ramachandran R, Kumar V, Rathi M, et al. Tacrolimus therapy in adultonset steroid-resistant nephrotic syndrome due to a focal segmental glomerulosclerosis single-center experience. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:1918–1924.
47. 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.

48. 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.
49. Braun N, Schmutzler F, Lange C, et al. Immunosuppressive treatment for focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008:CD003233.
50. Bhaumik SK, Majumdar A, Barman SC. Comparison of pulse methylprednisolone vs cyclosporin based therapy in steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis [abstract]. *Indian J Nephrol.* 2002;12.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. El-Husseini A, El-Basuony F, Mahmoud I, et al. Long-term effects of cyclosporine in children with idiopathic nephrotic syndrome: a singlecentre experience. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:2433–2438.
57. 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.
58. 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.
59. Canetta PA, Radhakrishnan J. Impact of the National Institutes of Health Focal Segmental Glomerulosclerosis (NIH FSGS) clinical trial on the treatment of steroid-resistant FSGS. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28: 527–534.