

Terapia immunosoppressiva e non immunosoppressiva della glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA: Linea Guida

C. Pozzi, C. Manno, P. Passerini, G.F.M. Strippoli, A. Lupo, P. Stratta, L. Cagnoli

Immunosuppressive and non-immunosuppressive agents for patients with IgA nephropathy: guideline from the Italian Society of Nephrology

Background. The current 3rd edition of the Italian Society of Nephrology guidelines has been drawn up to summarize evidence of key intervention issues on the basis of systematic reviews (SR) of randomized trials (RCT) or RCT data only. In the present guideline, evidence of the use of immunosuppressive and non-immunosuppressive treatments in IgA nephropathy (IgAN) is presented.

Methods. SR of RCT and RCT on treatment in patients with IgAN were identified referring to a Cochrane Library and Renal Health Library search (2005 update). Quality of SR and RCT was assessed according to current methodological standards.

Results. Two SR of RCT (13 and 3 RCT, respectively), and 18 further RCT were available to address this issue. Methodological quality of available trials was suboptimal. In patients with IgAN and normal or mildly impaired renal function, steroids significantly delay the progression to end stage kidney disease (evidence from SR) and improve proteinuria. Associating steroids and cytotoxic agents (cyclophosphamide followed by oral azathioprine) proves effective in patients with rapidly progressive renal disease (evidence from RCT). Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers significantly improve proteinuria (evidence from RCT), but there are no conclusive data on efficacy on hard patient level endpoints. There are no conclusive data available on the use of a therapy combining these agents.

Conclusion. In IgAN patients current evidence supports the hypothesis that immunosuppressive agents delay the progression to end stage renal disease. Further studies are necessary to test this hypothesis in selected patient populations. (*G Ital Nefrol* 2007; 24 (Suppl. 37): S30-49)

KEY WORDS: Immunosuppressive agent, Non-immunosuppressive agents, IgA nephropathy

PAROLE CHIAVE: Farmaci immunosoppressori, Farmaci non-immunosoppressori, Nefropatia da IgA

LINEA GUIDA

Nei pazienti affetti da glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA con funzione renale normale o lievemente ridotta vi è evidenza che la terapia con corticosteroidi (rispetto al non trattamento) è in grado di rallentare la progressione verso l'uremia terminale o "end stage renal disease" (ESRD) e il relativo trattamento sostitutivo con dialisi o trapianto renale e di ridurre stabilmente la proteinuria (livello di evidenza 1). Non è documentata l'efficacia degli steroidi nei pazienti con insufficienza renale avanzata. L'associazione ai corticosteroidi di agenti citotossici, quali la ciclofosfamide seguita dall'azatioprina per via orale, si è dimostrata efficace nei pazienti con rapida progressione del danno renale (livello 2). Non è stata ancora documentata l'efficacia di altri immunosoppressori, quali micofenolato mofetile e ciclosporina.

La terapia con ACE-inibitori e antagonisti recettoriali dell'angiotensina è in grado di ridurre significativamente la proteinuria (livello 2), ma non vi sono dati conclusivi a lungo termine sulla progressione della malattia renale. Non è possibile formulare una raccomandazione sull'associazione tra queste due classi farmacologiche, in quanto mancano evidenze conclusive.

La fluvastatina sembrerebbe in grado di rallentare la proteinuria (livello 2), mentre non vi sono dati sulla sua utilità nel rallentare la progressione del danno renale. Non vi sono evidenze sull'efficacia di altre terapie, quali acidi grassi omega 3, vitamina E e tonsillectomia.

Premesse

La glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA è la forma più comune di glomerulonefrite al mondo. La sua frequenza è più elevata in Asia (29%), rispetto ad altre aree geografiche (Australia 12%; Europa 10.7%, Nord America 5%). In Italia essa rappresenta circa il 20% delle diagnosi istologiche renali, con una incidenza di circa 11 nuovi casi per milione di abitanti (550 nuovi casi/anno).

L'aspetto più caratteristico di questa glomerulonefrite è la deposizione a livello mesangiale della immunoglobulina A. Sembra dimostrato che l'esposizione a diversi antigeni possa indurre una produzione abnorme di IgA a livello delle mucose e del midollo. La presenza di alcune anomalie delle IgA prodotte, soprattutto una ridotta glicosilazione, favorisce la formazione di IgA polimeriche e di anticorpi anti-IgA, con successiva deposizione di questi immunocomplessi a livello mesangiale. La conseguente produzione di citochine, chemochine e fattori di crescita porta all'instaurarsi delle lesioni renali e della loro progressione verso l'insufficienza renale cronica. La storia naturale di questa glomerulonefrite è molto variabile: circa il 23% dei pazienti va in remissione (1), mentre il 60% presenta un quadro di insufficienza renale cronica (in trattamento dialitico nella metà dei casi) dopo 20 anni (2-5). Tra i fattori prognostici sfavorevoli presenti al momento della diagnosi i più importanti sono costituiti da: funzione renale ridotta, valori pressori elevati, proteinuria > 1 g/die e quadro istologico caratterizzato da importante sclerosi glomerulare e/o fibrosi interstiziale. I lavori della letteratura, pertanto, mostrano sopravvivenze renali a 10 anni molto diverse, comprese fra il 67 ed il 94%, a seconda del peso di questi fattori prognostici nelle singole casistiche (2, 6-10).

Il registro dell'EDTA documenta che la glomerulonefrite a depositi di IgA rappresenta in Europa l'1.5% di tutte le cause che conducono all'uremia terminale o "end stage renal disease" (ESRD); in Italia l'incidenza di nuovi pazienti in un programma di trattamento sostitutivo è stata stimata attorno a 1.8 casi per milione di abitanti all'anno, e quindi circa 90/100 persone inizierebbero la dialisi ogni anno in Italia per questa nefropatia.

I trattamenti messi in atto nel corso degli anni sono stati molteplici. Probabilmente nessuna glomerulonefrite ha registrato un maggior numero di tentativi terapeutici con risultati spesso discordanti. Negli ultimi anni sono state pubblicate diverse raccomandazioni (1, 11, 12); l'attenzione si è indirizzata soprattutto sulla terapia immunosoppressiva con corticosteroidi, agenti citotossici (ciclofosfamide, azatioprina, micofenolato mofetile) e ciclosporina, farmaci ad azione sul sistema renina-angiotensina (ACE-inibitori e antagonisti recettoriali dell'angiotensina II), acidi grassi omega 3, vitamina E, fluvastatina e tonsillectomia. Lo scopo di questa Linea Guida è quello di fornire delle raccomandazioni basate

sulle evidenze di livello 1 e 2 circa la terapia dei pazienti affetti da glomerulonefrite a depositi di IgA.

Strategie di ricerca bibliografica

La ricerca è stata fatta utilizzando la stringa "Randomized controlled trials" (IgA Nephropathy, Glomerulonephritis IgA, Berger) in Medline, "International IgA Nephropathy Network", e con il ricorso alla "Renal Health Library" (<http://www.update-software.com/Publications/renal/>) prodotta dal *Cochrane Renal Group*, che contiene il più aggiornato elenco degli studi randomizzati e controllati prodotti in Nefrologia, Dialisi e Trapianto. Questo elenco deriva da ricerche bibliografiche condotte in *Medline*, *Embase*, da numerosi *database* di studi clinici e dalla ricerca bibliografica manuale negli Atti dei principali Congressi di interesse nefrologico e nelle pagine di bibliografia di revisioni sistematiche di tipo *Cochrane*. Infine, la ricerca bibliografica è stata completata manualmente, facendo uso di riviste Scientifiche, Atti Congressuali ed altre Linee Guida.

Evidenza disponibile

Descrizione degli studi

Grazie alla strategia di ricerca bibliografica sono state individuate e valutate una revisione sistematica *Cochrane* (13), comprendente 13 *trials* randomizzati e controllati (RCT) con quesito specifico sulla terapia immunosoppressiva con corticosteroidi e agenti citotossici/ciclosporina e una meta-analisi non *Cochrane* (14), comprendente 3 RCT e 2 non RCT con quesito sulla terapia con acidi grassi omega 3 (*fish oil*). Inoltre sono stati individuati altri 18 RCT non inclusi nella revisione *Cochrane* e nella meta-analisi non-*Cochrane*; tali studi valutavano altre terapie immunosoppressive (micofenolato mofetile), la terapia con farmaci inibenti il sistema renina-angiotensina (ACE-inibitori e antagonisti recettoriali dell'angiotensina) e altri farmaci, quali acidi grassi omega 3, fluvastatina, vitamina E, con un numero complessivo di 1623 pazienti (Tab. I).

Revisione *Cochrane*. I corticosteroidi sono stati impiegati in 7 RCT (15-22), per un totale di 345 pazienti; 5 studi includevano anche pazienti con iniziale insufficienza renale ed uno studio solo pazienti con sindrome nefrosica; il disegno dello studio in una casistica pediatrica era di tipo *crossover*. Gli agenti citotossici (ciclofosfamide o azatioprina), in associazione ai corticosteroidi, sono stati impiegati in 5 RCT (23-27), per un totale di 259 pazienti; uno studio comprendeva pazienti con insufficienza renale progressiva. La ciclosporina è stata utilizzata in uno studio (28) comprendente 19 pazienti con funzione renale normale.

Altre terapie immunosoppressive. Il micofenolato è

stato impiegato in 4 RCT (29-32), per un totale di 168 pazienti; uno studio includeva pazienti con riduzione della funzione renale.

Farmaci inibenti il sistema renina-angiotensina. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina sono stati impiegati in 8 RCT (33-40), per un totale di 374 pazienti; in 5 studi i pazienti arruolati avevano tutti una funzione renale normale, mentre in 3 erano inclusi anche pazienti con riduzione della funzione renale; il disegno era di tipo *crossover* in 2 studi.

Altre terapie. Gli acidi grassi omega 3 sono stati utilizzati in 7 studi (41-47), per un totale di 373 pazienti; 3 studi comprendevano pazienti con funzione renale ridotta. Tre di questi studi (41, 44, 46) erano inclusi in una meta-analisi non-*Cochrane* (14). La vitamina E è stata impiegata in uno studio (48) comprendente 55 pazienti. La fluvastatina è stata utilizzata in uno studio (49) comprendente 30 pazienti pediatrici con funzione renale normale e lesioni istologiche modeste.

Qualità degli studi. La qualità degli studi è stata definita in 32 RCT in base alla metodologia utilizzata dalla *Cochrane* (Tab. II), che prevede una valutazione del metodo di segretezza della randomizzazione (“*allocation concealment*”), dell'utilizzo del cieco (“*blinding*”), dell'analisi per intenzione al trattamento (“*intention-to-treat analysis*”) e delle perdite al *follow-up* (“*lost to follow-up*”). Il metodo di randomizzazione è risultato adeguato soltanto in 4 RCT (32, 37, 38, 40). Sette studi sono stati condotti in doppio cieco (16, 32, 33, 37, 40, 44, 48). L'utilizzo dell'analisi per intenzione al trattamento era specificato da 10 Autori (21, 24, 26, 28, 32, 35, 37, 38, 46, 48). La percentuale di pazienti persi al *follow-up* era compresa fra 0 e 49%.

Analisi statistica. I risultati dell'analisi statistica sono riportati come differenza pesata fra le medie [“*weighted mean difference*” (WMD)] con intervalli di confidenza (IC) al 95% per gli *outcomes* continui, quali proteinuria, creatinemia e filtrato glomerulare (Tab. III), come rischio relativo [“*relative risk*” (RR)] con IC al 95% e differenza di rischio per gli *outcomes* dicotomici, quali ESRD, raddoppio o aumento del 50% della creatinemia di base (Tab. IV).

Risultati

Terapia immunosoppressiva (corticosteroidi da soli o in associazione con agenti citotossici/ciclosporina)

La revisione sistematica *Cochrane*, pubblicata nel 2005 (13) ha valutato l'efficacia di tali farmaci in 13 RCT, che includevano un totale di 623 pazienti. I gruppi sperimentali usavano steroidi (7 RCT), agenti citotossici o ciclosporina (3 RCT) o associazione tra steroidi e agenti citotossici (3 RCT). Il confronto era effettuato con il placebo, con il non

trattamento o con warfarin/dipiridamolo. Non vi erano RCT che confrontavano direttamente gli steroidi con gli agenti citotossici. Gli Autori di questa revisione concludono che la terapia ottimale è incerta, in quanto gli RCT identificati erano piccoli, di qualità metodologica in genere non ottimale per quanto riguarda “*allocation concealment*”, “*blinding*”, “*intention-to-treat analysis*” e “*lost to follow-up*”. Nonostante queste limitazioni, i risultati ottenuti sembrano indicare l'utilità della terapia immunosoppressiva, e in particolare degli steroidi, per tutti gli *outcomes* considerati. Il trattamento con steroidi era associato ad una riduzione del rischio di progressione sia verso l'ESRD (RR 0.44; IC 95% da 0.25 a 0.80), che verso il raddoppio della creatinemia (RR 0.45; IC 95% da 0.29 a 0.69); inoltre era associato ad una riduzione della proteinuria (WMD -0.49 g/die; IC 95% da -0.72 a -0.25). L'associazione steroidi e citotossici non dimostrava effetti evidenti sul rischio di progressione verso l'ESRD (RR 0.59; IC 95% da 0.06 a 6.03); soltanto un RCT (26) mostrava una riduzione del rischio in pazienti selezionati sulla base di una rapida progressione del danno renale (RR 0.27; IC 95% da 0.11 a 0.66). La riduzione della proteinuria era invece evidente nel trattamento con citotossici o ciclosporina senza steroidi (WMD -0.94 g/die; IC 95% da -1.43 a -0.46). In definitiva, l'elevata mortalità renale (ESRD e raddoppio della creatinemia) dei pazienti non trattati sembra suggerire l'utilità di questa terapia nei pazienti ad alto rischio di progressione. Non è, invece, chiaro se vi siano benefici nel lungo termine (sono pochi gli studi con un *follow-up* adeguato), quando la terapia venga impiegata nelle fasi precoci della malattia. Inoltre, non è chiaro se il trattamento possa essere indicato nei pazienti a basso rischio di progressione.

Terapia immunosoppressiva con micofenolato mofetile

Il micofenolato mofetile è stato impiegato in 4 RCT pubblicati dal 2002 al 2005 (29-32), per un totale di 168 pazienti; uno studio includeva pazienti con riduzione della funzione renale. Gli studi disponibili non hanno ancora chiarito se il micofenolato sia in grado di ridurre significativamente la proteinuria; sembra, invece, documentata la sua inefficacia nel rallentare la progressione verso l'ESRD (livello 2).

Terapia con ACE-inibitori e antagonisti recettoriali dell'angiotensina

Sono stati pubblicati 8 RCT dal 1994 al 2005 sulla terapia con ACE-inibitori e antagonisti recettoriali dell'angiotensina (33-40). Gli studi dimostrano che questi farmaci sono in grado di ridurre significativamente la proteinuria; questo effetto è potenziato quando le due classi farmacologiche vengono impiegate in associazione e sembra permanere anche in presenza di una riduzione funzionale renale

TABELLA I - CARATTERISTICHE DEGLI STUDI RANDOMIZZATI INCLUSI

Autore ed anno	N. pazienti (età)	Disegno dello studio	Sede	Caratteristiche dei partecipanti	Intervento sperimentale	Intervento di controllo	Follow-up (mesi)	Commenti
Terapia immunosoppressiva: Corticosteroidi								
Lai KN, 1986 (15) (<i>Review Cochrane</i>)	34 (14-42 anni)	RCT	Policentrico (2 Centri), Hong Kong (Cina)	Sindrome nefrosica	Prednisolone 40-60 mg/die per 2 mesi, poi metà dose per 2 mesi 17 pazienti	Nessun trattamento 17 pazienti	38	
Welch TR, 1992 (16) (<i>Review Cochrane</i>)	20 bambini	RCT crossover	Monocentrico, Cincinnati (USA)	Creatininemia < 1.6 mg/dL, assenza di ipertensione	Prednisone 2.0 mg/kg/die per 2 settimane, poi a di alterni per 11 settimane	Placebo	3	
Julian BA, 1993 (17) (<i>Review Cochrane</i>)	35 (15-62 anni)	RCT	Policentrico (USA)	GFR > 25 mL/min/1.73 m ²	Prednisone 60 mg/di alterni per 3 mesi 17 pazienti	Nessun trattamento 18 pazienti	12	
Kobayashi Y, 1996 (18) (<i>Review Cochrane</i>)	46 (23-43 anni)	RCT	Monocentrico, Kanagawa (Giappone)	Proteinuria 1.0-2.0 g, GFR > 70 mL/min, score istologico > 7	Prednisolone 40 mg/die per 4 mesi 20 pazienti	Nessun trattamento 26 pazienti	120	
Shoji T, 2000 (19) (<i>Review Cochrane</i>)	21 (15-55 anni)	RCT	Monocentrico, Osaka (Giappone)	Proteinuria < 1.5 g/die, creatinemia < 1.5 mg/dL, proliferazione mesangiale > 50% dei glomeruli	Prednisolone 0.8-0.4 mg/kg/die per 1 mese, poi 10 mg/di alterni per 11 mesi 11 pazienti	Dipiridamolo 300 mg/die per 12 mesi 10 pazienti	12	
Katafuchi R, 2003 (9) (<i>Review Cochrane</i>)	103 (20-45 anni)	RCT	Monocentrico, Fukuoka (Giappone)	Creatininemia < 1.6 mg/dL	Prednisolone 20-5 mg/die + Dipiridamolo 150-300 mg/die per 24 mesi 45 pazienti	Dipiridamolo 150-300 mg/die per 24 mesi 48 pazienti	60	
Pozzi C, 1999 (21) (<i>Review Cochrane</i>)	86 (15-69 anni)	RCT	Policentrico (Italia)	Proteinuria 1.0-3.5 g/die, creatinemia < 1.6 mg/dL	Metilprednisolone 3 bolli ev ogni 2 mesi e prednisone 0.5 mg/kg/di alterni per 6 mesi 43 pazienti	Nessuna terapia 43 pazienti	60	

segue

TABELLA I - CARATTERISTICHE DEGLI STUDI RANDOMIZZATI INCLUSI (segue)

Autore ed anno	N. pazienti (età)	Disegno dello studio	Sede	Caratteristiche dei partecipanti	Intervento sperimentale	Intervento di controllo	Follow-up (mesi)	Commenti
Pozzi C, 2004 (22) (Review Cochrane)	86 (15-69 anni)	RCT	Policentrico (Italia)	Proteinuria 1.0-3.5 gr/die, creatinemia < 1.6 mg/dL	Metilprednisolone 3 boli ev ogni 2 mesi e prednisone 0.5 mg/kg/di alterni per 6 mesi 43 pazienti	Nessuna terapia	120	Prosecuzione dello studio precedente (1999)
Terapia immunosoppressiva: Citotossici								
Woo KT, 1987 (24) (Review Cochrane)	48 (15-35 anni)	RCT			Ciclofosfamide 1.5 mg/kg/die per 6 mesi + dipiridamolo 300 mg/die per 36 mesi	Nessuna terapia		
Walker RG, 1990 (23) (Review Cochrane)	52 adulti	RCT			Ciclofosfamide 1-2 mg/kg/die per 6 mesi + dipiridamolo e warfarin per 24 mesi 25 pazienti	Nessun trattamento	24	
Yoshikawa N, 1999 (25) (Review Cochrane)	78 bambini	RCT	Policentrico (Giappone)	Proliferazione mesangiale in più dell'80% dei glomeruli	Prednisone 2 mg/kg/die per 4 settimane poi a scalare, Azatioprina 2 mg/kg/die, eparina, warfarin, dipiridamolo 5 mg/kg/die (per 2 anni) 40 pazienti	Eparina, warfarin, dipiridamolo 5 mg/kg/die (per 2 anni)	24	
Ballardie FW, 2002 (26) (Review Cochrane)	38 adulti	RCT	Monocentrico, Manchester (UK)	Creatinemia > 1.5 mg/dL	Prednisolone 40-10 mg/die per 6 anni + Ciclofosfamide 1.5 mg/kg/die per 3 mesi, poi Azatioprina 1.5 mg/kg/die per 2-6 anni 19 pazienti	Nessun trattamento	24-72	
Harmankaya O, 2002 (27) (Review Cochrane)	43 (13-63 anni)	RCT		Funzione renale normale	Prednisolone 40 mg/die + Azatioprina 100 mg/die per 4 mesi 21 pazienti	Nessun trattamento	60	

segue

TABELLA I - CARATTERISTICHE DEGLI STUDI RANDOMIZZATI INCLUSI (segue)

Autore ed anno	N. pazienti (età)	Disegno dello studio	Sede	Caratteristiche dei partecipanti	Intervento sperimentale	Intervento di controllo	Follow-up (mesi)	Commenti
Terapia immunosoppressiva: Ciclosporina								
Lai KN, 1987 (28) (Review Cochrane)	19 (24-58 anni)	RCT	Monocentrico, Hong Kong (Cina)	Proteinuria > 1.5 g/die	Ciclosporina 5 mg/kg/die per 3 mesi 9 pazienti	Placebo 10 pazienti	6	
Terapia immunosoppressiva: Micofenolato Mofetile								
Chen X, 2002 (29) (abstract)	62 (Adulti)	RCT	Monocentrico, Beijing (Cina)	Proteinuria > 2.0 g/die Creatinemia < 355 µmol/L	Micofenolato 0.5-1.5 g/die per 18 mesi 31 pazienti	Prednisone 0.8 mg/kg/die per 18 mesi 31 pazienti	18	Studio presentato solo come abstract
Maes BD, 2004 (30)	34 (Adulti)	RCT (2:1 -MMF: placebo)	Monocentrico, Leuven (Belgio)	Inulina clearance 20-70 mL/min, e/o proteinuria > 1.0 g/die e/o ipertensione arteriosa (PA ≥ 140/90 mmHg)	Micofenolato mofetile 2 g/die per 36 mesi + ACE-I 21 pazienti	Placebo + ACE-I per 36 mesi 13 pazienti	36	
Tang S, 2005 (31)	40 (Adulti)	RCT	Policentrico (2 Centri), Hong Kong (Cina)	Proteinuria > 1.0 g/die dopo blocco completo del sistema renina-angiotensina (ACE-I o ARB)	Micofenolato mofetile 1.5-2.0 g/die per 24 settimane (20 pazienti) più ACE-I o ARB 20 pazienti	Solo ACE-I o ARB 20 pazienti	18	
Frisch G, 2005 (32)	32 (Adulti)	RCT	Monocentrico, New York (USA)	Proteinuria ≥ 1.0 g/die in terapia con ACE-I o ARB, sesso maschile o ipertensione	Micofenolato mofetile 1 g/die per 52 settimane 17 pazienti	Placebo per 52 settimane 15 pazienti	16	
ACE-Inibitori e Antagonisti Recettoriali dell'Angiotensina								
Maschio G, 1994 (33)	44	RCT crossover	Policentrico (Italia)	Proteinuria 1.0-2.5 g/die, funzione renale normale e ipertensione assente	Fosinopril 20 mg/die per 4 mesi, poi placebo per 4 mesi	Placebo per 4 mesi, poi fosinopril 20 mg/die per 4 mesi	4	Valutazione degli effetti sulla proteinuria in corso dello studio

segue

TABELLA I - CARATTERISTICHE DEGLI STUDI RANDOMIZZATI INCLUSI (segue)

Autore ed anno	N. pazienti (età)	Disegno dello studio	Sede	Caratteristiche dei partecipanti	Intervento sperimentale	Intervento di controllo	Follow-up (mesi)	Commenti
Remuzzi A, 1999 (34)	20	RCT	Policentrico (Italia)	Proteinuria 0.5-4.0 g/die, creatinemia 0.9-2.4 mg/dL	Enalapril 20 mg/die per 28 giorni 11 pazienti	Irbesartan 100 mg/die per 28 giorni 9 pazienti	1	Valutazione degli effetti sulla proteinuria nel breve termine
Woo KT, 2000 (35)	41	RCT	Monocentrico, (Singapore)	Proteinuria > 1 g/die e/o funzione renale ridotta (creatinemia > 1.4 mg/dL)	Enalapril 5-10 mg (8 pazienti) Losartan 50-100 mg (8 pazienti), Enalapril + Losartan (5 pazienti) per 13±5 mesi (21 pazienti)	Solo farmaci antiipertensivi se necessari (non ACE-I/ATRA) (20 pazienti)	13	
Russo D, 2001 (36)	10 (Adulti)	RCT crossover	Monocentrico, Napoli (Italia)	Pressione arteriosa normale, Proteinuria 1-3 g/die, GFR > 90 mL/min	Terapia combinata: enalapril 10-20 mg più losartan 50-100 mg (4 settimane + 4 settimane)	Terapia singola: losartan 50-100 mg (4 settimane + 4 settimane), poi enalapril 10-20 mg (4 settimane + 4 settimane)	2	Valutazione degli effetti della terapia sulla proteinuria in corso dello studio
Nakao N, 2003 (37)	263 (Adulti)	RCT	Monocentrico, Showa (Giappone)	Varie nefropatie croniche a depositi di IgA (Glomerulonefrite a depositi di IgA 131 pazienti), creatinemia 1.5-4.5 mg/dL, proteinuria > 0.3 g/die	Losartan 25-100 mg/die più trandolapril 1-3 mg/die (88 pazienti) (Terapia di associazione)	Losartan 25-100 mg/die più placebo (89 pazienti), oppure trandolapril 1-3 mg/die più placebo (86 pazienti) (Monoterapia)	36	Sono incluse varie nefropatie; la glomerulonefrite a depositi di IgA rappresenta il 50% dei pazienti arruolati
Praga M, 2003 (38)	44 (Adulti)	RCT	Monocentrico, Madrid (Spagna)	Creatinemia ≤ 1.5 mg/dL, Proteinuria ≤ 0.5 g/die	Enalapril 5-40 mg/die 23 pazienti	No ACE-I, (altri antiipertensivi, se necessari) 21 pazienti	76	
Horita Y, 2004 (39)	31 (Adulti)	RCT	Monocentrico, Nagasaki (Giappone)	Proteinuria 0.35-0.76 g/die, GFR > 50 mL/min, pressione arteriosa normale	Temocapril 1 mg/die + losartan 12.5 mg/die (11 pazienti) (Terapia di associazione)	Temocapril 1 mg/die (10 pazienti) o losartan 12.5 mg/die (10 pazienti) (Monoterapia)	6	

segue

TABELLA I - CARATTERISTICHE DEGLI STUDI RANDOMIZZATI INCLUSI (segue)

Autore ed anno	N. pazienti (età)	Disegno dello studio	Sede	Caratteristiche dei partecipanti	Intervento sperimentale	Intervento di controllo	Follow-up (mesi)	Commenti
Coppo R, 2005 (40) (abstract)	57 (< 35 anni)	RCT	Policentrico (Europa)	Proteinuria 1.0-3.5 g/die, GFR > 50 mL/min	Benazepril 0.2 mg/kg/die 23 pazienti	Placebo 34 pazienti	44	Risultati presentati solo come <i>abstract</i>
Acidi Grassi Omega 3 (Fish Oil)								
Bennet WM, 1989 (41) (Metanalisi Dillon)	37	RCT	Monocentrico, Melbourne (Australia)	Creatininemia 0.12-0.40 mmol/L (gruppo A) o < 0.12 mmol/L (gruppo B)	Acidi grassi "Omega-3" 3 g/die in ciascun gruppo per 24 mesi 17 pazienti (8 A e 9 B)	Nessun trattamento 20 pazienti (11 A e 9 B)	24	
Pettersson EE, 1994 (42) (Metanalisi Dillon)	32	RCT	Monocentrico, Stoccolma (Svezia)	Proteinuria > 0.5 g/die	Omega-3" 5.5 g/die per 6 mesi 15 pazienti	Placebo (<i>corn oil</i>) per 6 mesi 17 pazienti	6	
Alexopoulos E, 2001 (43) (abstract)	29	RCT	Monocentrico, Thessaloniki (Grecia)	Non specificato	<i>Fish oil</i> (Maxepa) 6-8 g/die 14 pazienti	Terapia sintomatica 15 pazienti	58	Risultati presentati solo come <i>abstract</i>
Donadio JV, 1994 (44) (Metanalisi Dillon)	106	RCT	Policentrico (USA)	Proteinuria ≥ 1.0 g/die, creatininemia ≤ 3.0 mg/dL	Omega-3" 3 g/die per 24 mesi 55 pazienti	Placebo (olio d'oliva) 51 pazienti	24	Pazienti stratificati in base a: proteinuria (1.0-3.5 g/die o > 3.0 g/die), creatininemia (< 1.2 o > 1.2 mg/dL), ipertensione arteriosa (si/no)
Donadio JV, 1999 (45)	106	RCT	Policentrico (USA)	Proteinuria ≥ 1.0 g/die, creatininemia ≤ 3.0 mg/dL	"Omega-3" 3 g/die per 24 mesi 55 pazienti	Placebo (olio d'oliva) 51 pazienti	72	Prosecuzione dello studio precedente (1994), con un certo "mescolamento" dei pazienti
Donadio JV, 2001 (46)	73 (Adulti)	RCT	Policentrico (USA)	Strati per valori di creatininemia (1.5-2.9 e 3.0-4.5 mg/dL), per pregressa terapia con omega3 e con steroidi	Omega-3" 6.7 g/die per almeno 24 mesi 36 pazienti	"Omega-3" 3.35 g/die per almeno 24 mesi 37 pazienti	40	

segue

TABELLA I - CARATTERISTICHE DEGLI STUDI RANDOMIZZATI INCLUSI (segue)

Autore ed anno	N. pazienti (età)	Disegno dello studio	Sede	Caratteristiche dei partecipanti	Intervento sperimentale	Intervento di controllo	Follow-up (mesi)	Commenti
Hogg RJ, 2003 (47) (<i>abstract</i>)	96	RCT	Policentrico (USA)	GFR > 50 mL/min proteinuria (UP/Cr) > 0.5	A: prednisone 30-60 mg/m ² /di alterni B: <i>Fish-oil</i> 4.0 g/die per 24 mesi 65 pazienti	C: placebo per 24 mesi 31 pazienti	24	I risultati (presentati solo come <i>abstract</i>) riguardano i 70 pazienti (73%), che hanno terminato lo studio
Altre terapie: Vitamina E								
Chan JCM, 2003 (48)	55 (Bambini)	RCT	Policentrico (USA)	Microematuria, GFR 20-100% dei valori normali per l'età (< 21 anni)	Vitamina E 400-800 IU per 24 mesi 27 pazienti	Placebo per 24 mesi 28 pazienti	24	
Altre terapie: Fluvastatina								
Kano K, 2003 (49)	30 (Bambini)	RCT	Monocentrico, Tokigi (Giappone)	Proteinuria 0.5-2.0 g/die, lesioni istologiche modeste e colesterolemia normale	Fluvastatina 20 mg/die e dipiridamolo 5 mg/die per 12 mesi 15 pazienti	Dipiridamolo 5 mg/die per 12 mesi 15 pazienti	12	

TABELLA II - QUALITÀ DEGLI STUDI RANDOMIZZATI INCLUSI

Autore ed anno	Metodo di segretezza della randomizzazione	Pazienti	Blinding Ricercatori	Valutatori degli outcomes	Utilizzo analisi per intenzione al trattamento	Perdite al follow-up (%)
Terapia immunosoppressiva: Corticosteroidi						
Lai KN, 1986 (15)	Non chiaro	No	No	No	No	0
Welch TR, 1992 (16)	Non chiaro	Si	Si	No	Non chiaro	15
Julian BA, 1993 (17)	Non chiaro	No	No	No	No	5,7
Kobayashi Y, 1996 (18)	Inadeguato	No	No	No	No	49
Shoji T, 2000 (19)	Non chiaro	No	No	No	No	9
Katafuchi R, 2003 (20)	Non chiaro	No	No	No	No	14,4
Pozzi C, 1999 e 2004 (21, 22)	Non chiaro	No	No	No	Si	3,5
Terapia immunosoppressiva: Citotossici						
Woo KT, 1987 (24)	Non chiaro	No	No	No	Si	0
Walker RG, 1990 (23)	Non chiaro	No	No	No	Si	1,9
Yoshikawa N, 1999 (25)	Non chiaro	No	No	No	Non chiaro	5,1
Ballardie FW, 2002 (26)	Non chiaro	No	No	Si	Si	0
Harmankaya O, 2002 (27)	Non chiaro	No	No	No	No	0
Terapia immunosoppressiva: Ciclosporina						
Lai KN, 1987 (28)	Non chiaro	Si	No	No	Si	0
Terapia immunosoppressiva: Micofenolato Mofetile						
Chen X, 2002 (29)	Non chiaro	No	No	No	Non riportato	0
Maes BD, 2004 (30)	Non chiaro	Si	No	No	Non riportato	0
Tang S, 2005 (31)	Non chiaro	No	No	No	Si	0
Frisch G, 2005 (32)	Adeguato	Si	Si	Si	Si	0
ACE Inibitori e Antagonisti Recettoriali dell'Angiotensina						
Maschio G, 1994 (33)	Non chiaro	Si	Si	Non chiaro	Non riportato	11
Remuzzi A, 1999 (34)	Non chiaro	Si	Non chiaro	Non chiaro	Non riportato	0
Woo KT, 2000 (35)	Non chiaro	Non riportato	Non riportato	Non riportato	Non riportato	0
Russo D, 2001 (36)	Non chiaro	No	No	No	No	0
Nakao N, 2003 (37)	Adeguato	Si	Si	Si	Si	3
Praga M, 2003 (38)	Adeguato	No	No	No	Si	11
Horita Y, 2004 (39)	Non chiaro	No	No	No	Non riportato	0
Coppo R, 2005 (40)	Adeguato	Si	Si	Si	Non riportato	0
Acidi Grassi Omega 3 (Fish oil)						
Bennet WM, 1989 (41)	Non chiaro	No	No	No	Non riportato	0
Pettersson EE, 1994 (42)	Non chiaro	Si	Non chiaro	Non chiaro	Non riportato	0
Alexopoulos E, 2001 (43)	Non chiaro	No	No	No	Non riportato	0
Donadio JV, 1994 e 1999 (44, 45)	Non chiaro	Si	Si	Si	Non riportato	Non riportate
Donadio JV, 2001 (46)	Non chiaro	No	No	No	Si	3
Altre terapie: Vitamina E						
Chan JCM, 2003 (48)	Non chiaro	Si	Si	Si	Non riportato	0
Altre terapie: Fluvastatina						
Kano K, 2003 (49)	Non riportato	Non riportato	Non riportato	Non riportato	Non riportato	0

(livello 2). Nel breve termine questi farmaci sembrano rallentare la progressione verso l'ESRD; non vi sono dati a lungo termine.

Terapia con omega 3

La meta-analisi di Dillon, pubblicata nel 1997 (14), ha valutato l'efficacia degli acidi grassi omega 3 in 5 studi, 3 dei quali RCT. L'Autore di questa revisione conclude che l'efficacia degli omega 3 è dubbia, dal momento che 3 dei 5 lavori non mostrano nessun beneficio. L'efficacia maggiore sulla sopravvivenza renale sembra osservarsi nei pazienti con proteinuria più elevata. Per giungere a conclusioni più sicure, l'Autore indica la necessità di ulteriori studi randomizzati, con casistiche più numerose e comprendenti pazienti con proteinuria più severa e terapia protratta per almeno 2 anni.

Altre terapie

Vitamina E: è stato pubblicato nel 2003 un RCT (48); la vitamina E non sembra in grado di ridurre significativamente la proteinuria; non vi sono dati circa la sua utilità nel rallentare la progressione verso l'ESRD.

Fluvastatina: è stato pubblicato nel 2000 un RCT (49); la fluvastatina potrebbe ridurre la proteinuria nel breve termine; non vi sono dati circa la sua utilità nel rallentare la progressione verso l'ESRD.

Tonsillectomia: non vi sono RCT che ne documentino l'utilità.

Commenti

Per quanto riguarda i singoli *outcome* valutati, si possono avanzare le seguenti osservazioni:

1. Outcome primario

End stage renal disease. Essendo la glomerulonefrite a depositi di IgA una malattia renale a lenta progressione questo *outcome* può essere valutato solo se le casistiche hanno un *follow-up* lungo. Le casistiche della letteratura che mostrano la storia "naturale" di questa glomerulonefrite presentano valutazioni con *follow-up* di almeno 10 anni. Casistiche con un periodo di osservazione troppo breve non consentono di esprimere una valutazione certa.

Dei lavori considerati, 16 hanno valutato questo *outcome*, ma solo 2 hanno il *follow-up* di 10 anni (18, 22) ed uno il *follow-up* di 5 anni (20); tutti gli altri studi hanno il *follow-up* di 12-36 mesi, e pertanto non forniscono indicazioni utili. L'evidenza disponibile dimostra che soprattutto la terapia con dosi medio/alte di steroidi è efficace su questo *outcome*.

2. Outcome secondari

a) *Raddoppio della creatininemia.* Questo *outcome* consente di valutare l'efficacia di una terapia sul peggioramen-

to della funzione renale in un tempo inferiore verso l'ESRD; in ogni caso, la lenta progressione di malattia impedisce considerazioni valide in un periodo inferiore a 5 anni. Dei lavori considerati, 6 (tutti con corticosteroidi) hanno valutato questo *outcome*, ma solo 2 hanno il *follow-up* di 10 anni (18, 22), ed uno il *follow-up* di 5 anni (20); dei 3 restanti (15, 17, 19) due non sono valutabili per mancanza di *endpoints*. L'evidenza disponibile dimostra l'efficacia degli steroidi su questo *outcome*.

b) *Aumento del 50% della creatininemia.* Questo *outcome* viene impiegato per valutare l'efficacia di un trattamento sperimentale in tempi relativamente brevi, soprattutto quando vengono confrontati due trattamenti farmacologici differenti, con un'attesa di variazioni funzionali renali modeste nel breve periodo. Tuttavia, la possibilità di una certa variabilità della creatininemia, rende debole ed incerto il significato di questo *outcome*, soprattutto se la numerosità del campione è scarsa. Dei lavori considerati, solo 5 hanno valutato questo *outcome* in un *follow-up* di 16/76 mesi (22, 30, 32, 38, 44). L'evidenza disponibile su questo *outcome* è scarsa e, quindi, di difficile valutazione.

c) *Differenza nei valori di creatininemia a fine trattamento.* Questo *outcome* non dicotomico viene impiegato per valutare variazioni della funzione renale al termine di un trattamento. È un dato di rilevanza modesta, perché non si sa se quanto osservato a fine trattamento sia predittivo di un comportamento analogo nel lungo termine. Talvolta, infatti, l'efficacia di una terapia può rendersi più evidente dopo la sospensione del trattamento. Dei lavori considerati, 14 hanno valutato questo *outcome* (15, 19, 20, 22-24, 28, 30, 32, 39, 42-44, 49). L'evidenza disponibile è scarsa.

d) *Differenza fra i valori di proteinuria nei due gruppi a fine trattamento.* Lo scopo è simile a quello del punto precedente. Dei lavori considerati, 21 hanno valutato questo *outcome* (17, 19-26, 28, 30-33, 36, 38, 39, 42, 43, 48, 49). L'evidenza disponibile dimostra che quasi tutti i provvedimenti terapeutici, ad eccezione del micofenolato, sembrano efficaci nel ridurre la proteinuria.

e) *Variazioni della proteinuria all'interno di ognuno dei due gruppi.* Questo *outcome* serve a valutare l'efficacia immediata di un trattamento sperimentale rispetto ad altre strategie di confronto. L'ipotesi è che la riduzione della proteinuria possa rappresentare un rischio diminuito di progressione verso l'ESRD. Dei lavori considerati, 15 hanno valutato questo *outcome* (16, 17, 21, 23-26, 34, 36, 37, 41, 43, 44, 48, 49). L'evidenza disponibile dimostra che la terapia immunosoppressiva (corticosteroidi e citotossici) e gli ACE-inibitori/antagonisti recettoriali dell'angiotensina risultano efficaci nel ridurre la proteinuria. In particolare, l'associazione ACE-inibitori + antagonisti recettoriali dell'angiotensina appare più efficace dell'impiego di una sola classe farmacologica; in uno studio l'efficacia di questi farmaci sembra venir meno in presenza di riduzione funzionale renale (24).

TABELLA III - RISULTATI DEGLI STUDI RANDOMIZZATI INCLUSI (VARIABILI CONTINUE)

Autore ed anno	Outcomes	Gruppo di intervento (numero di pazienti, media, deviazione standard)	Gruppo di controllo (numero di pazienti, media, deviazione standard)	Differenza pesata tra le medie (intervallo di confidenza 95%)
Terapia immunosoppressiva: Corticosteroidi				
Lai KN, 1986 (15)	Proteinuria a fine trattamento	17 pazienti 2.30 (2.20)	17 pazienti 3.30 (2.10)	-1.0 (da -2.45 a 0.45)
(Lai, 1986)	Creatininemia a fine trattamento	1.4 (0.87)	1.47 (0.62)	-0.07 (da -0.58 a 0.44)
(Lai, 1986)	GFR a fine trattamento	74.1 (24.1) mL/min	64.6 (20.9) mL/min	9.5 (da -5.7 a 24.7)
Welch TR, 1992 (16)	Proteinuria a fine trattamento (variazione)	20 pazienti (crossover) 0.60 mg/ora (-0.07)	20 pazienti (crossover) 0.52 mg/ora (+ 0.17)	0.08
Julian BA, 1993 (17)	Proteinuria a 12 mesi (variazione)	17 pazienti 1.3 ± 0.3 g/die (-2.2 g/die)	18 pazienti 1.8 ± 0.7 g/die (-1.4 g/die)	-0.50 (da -0.85 a -0.15)
Kobayashi Y, 1996 (18)	Proteinuria a fine trattamento	0.80 (0.50) g/die	1.50 (1.30) g/die	-0.70 (da -1.25 a -0.15)
(Kobayashi, 1996)	GFR a fine trattamento	54 (35) mL/min	20 (29) mL/min	34 (da 15 a 52)
Shoji T, 2000 (19)	Proteinuria a fine trattamento	11 pazienti 0.29 (0.23)	10 pazienti 0.71 (0.39)	-0.42 (da -0.72 a -0.12)
(Shoji, 2000)	Creatininemia a fine trattamento	0.76 (0.16) mg/dL	0.76 (0.24) mg/dL	
(Shoji, 2000)	GFR a fine trattamento	110 (26) mL/min	107 (22) mL/min	3 (da -19 a 24)
Katafuchi R, 2003 (20)	Proteinuria a fine trattamento	43 pazienti	47 pazienti	
(Katafuchi C, 2003)	Creatininemia a fine trattamento	1.13 (1.35) g/die	1.39 (1.99) g/die	-0.08 (da -0.78 a 0.62)
Pozzi C, 1999 (21)	Proteinuria a fine trattamento	0.98 (0.65) mg/dL	1.00 (0.39) mg/dL	-0.02 (da -0.25 a 0.21)
(Pozzi, 1999)	(variazione)	43 pazienti	43 pazienti	
(Pozzi, 1999)	Creatininemia a fine trattamento	1.0 g/die (-1.0)	1.5 g/die (-0.3)	-0.50 (da -0.81 a -0.19)
Pozzi C, 2004 (22)	Creatininemia a fine trattamento	1.2 (0.51) mg/dL	1.74 (0.62) mg/dL	-0.54 (da -0.78 a -0.30)
	GFR a fine trattamento	95 (28) mL/min	71 (21) mL/min	24 (da 8 a 39)
	Proteinuria mediana nel FU (10 anni)	43 pazienti 0.80 (0.6-1.3) g/die	43 pazienti 1.70 (1.1 - 3.0) g/die	-0.9
Terapia immunosoppressiva: Citotossici				
Walker RG, 1990 (23)	Creatininemia a fine trattamento	25 pazienti 0.12 (0.1) mmol/L	27 pazienti 0.13 (0.1) mmol/L	-0.01 (da -0.06 a 0.04)
(Walker, 1990)	Proteinuria a fine trattamento (e variazione)	25 pazienti 1.15 (0.31) g/die (-0.53 g/die)	27 pazienti 1.89 (0.45) g/die (+0.13 g/die)	-0.74 (da -0.95 a -0.53)
Yoshikawa N, 1999 (25)	Proteinuria a fine trattamento (e variazione)	40 pazienti 0.22 (0.31) g/die (-1.13 g/die)	38 pazienti 0.88 (0.99) g/die (-0.1 g/die)	-0.66 (da -0.99 a -0.33)
(Yoshikawa, 1999)	GFR a fine trattamento	40 pazienti 147 (33) mL/min	38 pazienti 145 (44) mL/min	2.0 (da -15.3 a 19.3)
Ballardie FW, 2002 (26)	Proteinuria a 36 mesi (variazione)	19 pazienti 1.85 (0.31) g/die (-2.05 g/die)	19 pazienti 4.17 (2.8) g/die (-0.4 g/die)	-2.32 (da -3.59 a -1.05)

segue

TABELLA III - RISULTATI DEGLI STUDI RANDOMIZZATI INCLUSI (VARIABILI CONTINUE) (segue)

Autore ed anno	Outcomes	Gruppo di intervento (numero di pazienti, media, deviazione standard)	Gruppo di controllo (numero di pazienti, media, deviazione standard)	Differenza pesata tra le medie (intervallo di confidenza 95%)
Terapia immunosoppressiva: Ciclosporina				
Lai KN, 1987 (28)	Proteinuria a fine trattamento (12 settimane)	9 pazienti 1.1 g/die (2.7 g/die dopo 24 settimane)	10 pazienti 2.2 g/die (2.5 g/die dopo 24 settimane)	-1.1 Rebound della proteinuria dopo la sospensione della ciclosporina Trattati a 24 mesi: 2.3 g/die Controlli a 24 mesi: 2.2 g/die 0.1
(Lai, 1987)	Creatinemia a fine trattamento (12 settimane)	9 pazienti 0.7 mg/dL	10 pazienti 0.6 mg/dL	
Terapia immunosoppressiva: Micofenolato Mofetile				
Chen X, 2002 (29)	Proteinuria nel follow-up	31 pazienti Dati non riportati	31 pazienti Dati non riportati	Viene riportato un calo della proteinuria maggiore nel gruppo con MMF (p<0.01)
Maes BD, 2004 (30)	Inulina clearance a 3 anni	21 pazienti 60 (7) mL/min	13 pazienti 67 (7) mL/min	-7.0 (da -11.84 a -2.16)
(Maes, 2004)	Creatinemia a 3 anni	21 pazienti 1.72 (0.35) mg/dL	13 pazienti 1.48 (0.16) mg/dL	0.24 (da 0.07 a 0.41)
(Maes, 2004)	Proteinuria 3 anni	21 pazienti 1.6 (0.6) g/die	13 pazienti 1.0 (0.6) g/die	0.60 (da 0.18 a 1.02)
Tang S, 2005 (31)	Proteinuria nel follow-up di 18 mesi	20 pazienti 1.14 (0.23) g/die	20 pazienti 2.40 (0.40) g/die	-1.26 (da -1.40 a -1.06)
Frisch G, 2005 (32)	Creatinemia a 16 mesi	17 pazienti 4.0 (2.9) mg/dL	15 pazienti 3.0 (1.8) mg/dL	1.00 (da -0.6 a 2.6)
(Frisch, 2005)	Proteinuria a 16 mesi	17 pazienti 2.7 (2.3) g/die	15 pazienti 2.5 (0.4 - 5.9) g/die	0.2
ACE-Inibitori e Antagonisti Recettoriali dell'angiotensina				
Maschio G, 1994 (33)	Proteinuria nel corso dello studio (studio crossover)	44 pazienti (crossover) 1.37 (0.98) g/die	44 pazienti (crossover) 1.79 (1.20) g/die	-0.42 (da -0.88 a 0.01)
Remuzzi A, 1999 (34)	Proteinuria a fine trattamento (e variazione)	11 pazienti 0.72 (0.39) g/die (-0.72 g/die)	9 pazienti 1.54 (1.46) g/die (-0.94 g/die)	-0.82 (da -1.80 a 0.16)
Woo KT, 2000 (35)	Proteinuria a fine trattamento (e variazione)	1.7 (1.1) g/die (-0.5) Responders: 0.7 (0.5) g/die Non Responders: 2.8 (1.7) g/die	2.9 (1.8) g/die (+0.8) Responders: 2.3 (1.1) mg/dL (+0.5) Non Responders: 2.5 (1.6) mg/dL	-1.2 (da -2.12 a -0.20) Risposta assente nei pazienti con ridotta funzione renale -0.3 (da -0.89 a 0.29) Risposta assente nei pazienti con ridotta funzione renale
(Woo, 2000)	Creatinemia a fine trattamento (e variazione)	1.5 (0.6) mg/dL Responders: 1.5 (0.6) mg/dL Non Responders: 2.5 (1.6) mg/dL	2.3 (1.1) mg/dL (+0.5) Responders: 1.5 (0.6) mg/dL Non Responders: 2.5 (1.6) mg/dL	

(segue)

TABELLA III - RISULTATI DEGLI STUDI RANDOMIZZATI INCLUSI (VARIABILI CONTINUE) (segue)

Autore ed anno	Outcomes	Gruppo di intervento (numero di pazienti, media, deviazione standard)	Gruppo di controllo (numero di pazienti, media, deviazione standard)	Differenza pesata tra le medie (intervallo di confidenza 95%)
Russo D, 2001 (36)	Proteinuria nel corso dello studio (studio crossover)	10 pazienti (crossover) E + L dose bassa: 0.72 (0.14) g/die E + L dose doppia: 0.57 (0.12) g/die	10 pazienti (crossover) Enalapril: 0.98 (0.14) g/die Losartan: 1.01 (0.14) g/die	E + L (dose bassa) vs E: -0.26 (da -0.38 a -0.14) E + L (dose bassa) vs L: -0.29 (da -0.41 a -0.17) E + L (dose doppia) vs E: -0.41 (da -0.52 a -0.30) E + L (dose doppia) vs L: -0.44 (da -0.55 a -0.33)
(Russo, 2001)	Variazione della proteinuria nel corso dello studio	10 pazienti E + L dose bassa: -0.58 g/die E + L dose doppia: -0.99 g/die	10 pazienti Enalapril: -0.58 g/die Losartan: -0.55 g/die	Maggior variazione col trattamento sperimentale
Nakao N, 2003 (37)	Variazione della proteinuria a 3 anni	L + T 88 pazienti -75.6%	L 89 pazienti: -42.1%	Maggior variazione col trattamento sperimentale
Praga M, 2003 (38)	Proteinuria a 7 anni	23 pazienti (FU 78 mesi) 0.9 (1.0) g/die	21 pazienti (FU 74 mesi) 1.7 (0.8) g/die	
Horita Y, 2004 (39)	Proteinuria a fine trattamento	Temocapril + Losartan: 11 pazienti 0.28 (0.20) g/die	T 0.44 (0.31) g/die; 10 pazienti L 0.55 (0.38) g/die; 10 pazienti	-0.8 (da -1.33 a -0.27) T + L vs T: -0.16 (da -0.39 a 0.07) T + L vs L:
(Horita, 2004)	Creatininemia a fine trattamento	11 pazienti 0.91 (0.23) mg/dL	T 0.89 (0.22) mg/dL; 10 pazienti L 0.2 (0.23) mg/dL; 10 pazienti	-0.27 (da -0.53 a -0.01) T + L vs T: 0.02 (da -0.17 a 0.21) T + L vs L: -0.01 (da -0.21 a 0.19)
(Horita, 2004)	GFR a fine trattamento	11 pazienti 85.7 (29) mL/min	T 87.5 (18) mL/min; 10 pazienti L 85.8 (21) mL/min; 10 pazienti	T + L vs T: -1.8 (da -22.3 a 18.6) T + L vs L: -0.1 (da -21.6 a 21.4)
Acidi Grassi Omega 3 (Fish oil)				
Bennet WM, 1989 (41)	Variazione della creatininemia a fine terapia	Strato A (8 pazienti): 0.19 (0.05) mmol/L Strato B (9 pazienti): 0.01 (0.01) mmol/L	Strato B (9 pazienti): 0.07 (0.06) mmol/L Strato A (11 pazienti): 0.22 (0.03) mmol/L	Strato A -0.3 Strato B 0.06
(Bennet, 1989)	Variazione della proteinuria a fine terapia	StratoA (8 pazienti): -1.1 (0.8) g/die Strato B (9 pazienti): 0.02 (0.3) g/die	Strato A (11 pazienti): -1.2 (0.6) g/die Gruppo B (9 pazienti): 0.23 (0.3) g/die	Strato A -0.1 Strato B -0.21
(Bennet, 1989)	GFR a fine terapia (e variazione)	17 pazienti 57 (17) mL/min (-23 mL/min)	20 pazienti 55 (14) mL/min (-21 mL/min)	2.0 (da -8.1 a 12.1)
Petterson EE, 1994 (42)	Creatininemia a fine trattamento	15 pazienti 1.57 (0.4) mg/dL	7 pazienti 1.36 (0.4) mg/dL	0.21 (da -0.15 a 0.57)
(Petterson, 1994)	GFR a fine trattamento	15 pazienti 79 (25) mL/min	17 pazienti 99 (37) mL/min	-20.0 (da -41.7 a 1.7)
(Petterson, 1994)	Proteinuria a fine trattamento	15 pazienti 1.7 (0.9) g/die	17 pazienti 1.8 (1.2) g/die	-0.1 (da -0.8 a 0.6)

segue

TABELLA III - RISULTATI DEGLI STUDI RANDOMIZZATI INCLUSI (VARIABILI CONTINUE) (segue)

Autore ed anno	Outcomes	Gruppo di intervento (numero di pazienti, media, deviazione standard)	Gruppo di controllo (numero di pazienti, media, deviazione standard)	Differenza pesata tra le medie (intervallo di confidenza 95%)
Alexopoulos E, 2002 (43) (Alexopoulos)	Creatinemia	14 pazienti 2.3 (0.2) mg/dL	15 pazienti 6.2 (3.4) mg/dL	-3.9 (da -5.6 a -2.2)
	Proteinuria	14 pazienti 0.6 (-1.5) g/die	15 pazienti 0.9 (0.8) g/die	-0.3 (da -1.18 a 0.58)
Donadio JV, 1994 (44) (Donadio, 1994)	Variazione annua della creatinemia	55 pazienti 0.03 mg/dL	51 pazienti 0.14 mg/dL	-0.11
	Variazione annua della proteinuria	55 pazienti -0.23 g/die (15%)	51 pazienti -0.10 g/die (7%)	0.13
Donadio JV, 2001 (46)	Proteinuria	FU 12 mesi: 32 pazienti 1.38 g/die FU 24 mesi: 26 pazienti 1.69 g/die	FU 12 mesi: 32 pazienti 1.32 g/die FU 24 mesi: 28 pazienti 1.16 g/die	0.06 (12 mesi) 0.53 (24 mesi)
(Donadio, 2001)	Slope annuo del reciproco della creatinemia	37 pazienti -0.10 mg/dL per anno	36 pazienti -0.08 mg/dL per anno	+0.02
Altre Terapie: Vitamina E				
Chan JCM, 2003 (48)	Proteinuria a fine trattamento (e variazione)	28 pazienti Pr/Cr 0.24 (0.38) mg/mg (-0.07)	27 pazienti Pr/Cr 0.61 (1.37) mg/mg (+0.09)	-0.37 (da -0.91 a 0.17)
(Chan, 2003)	GFR a fine studio (e variazione)	28 pazienti 127 (50) mL/min (+11 mL/min)	27 pazienti 112 (31) mL/min (+6 mL/min)	15 (da -6.90 a 36.90)
Altre Terapie: Fluvastatina				
Kano K, 2003 (49)	Proteinuria a fine studio (e variazione)	15 pazienti 0.5 (0.4) g/die (-0.8)	15 pazienti 0.8 (0.6) g/die (-0.4)	-0.3 (da -0.66 a 0.06)
(Kano, 2003)	Creatinemia a fine trattamento (e variazione)	0.47 (0.14) mg/dL (-0.06)	0.55 (0.12) mg/dL 0.04	-0.8 (da -0.17 a 0.01)
(Kano, 2003)	GFR a fine studio (e variazione)	133.1 (14.9) mL/min (25.2)	110.5 (15.2) mL/min (-2.7)	15.0

TABELLA IV - RISULTATI DEGLI STUDI RANDOMIZZATI INCLUSI (VARIABILI DICOTOMICHE)

Autore ed anno	Outcomes	Gruppo di intervento (numero di pazienti con evento/numero totale di pazienti in quel gruppo)	Gruppo di controllo (numero di pazienti con evento/numero totale di pazienti in quel gruppo)	Rischio relativo (intervallo di confidenza 95%)	Differenza di rischio (%)
Terapia immunosoppressiva: Corticosteroidi					
Lai KN, 1986 (15)	Mortalità renale (ESRD)	0/17	0/17	Non stimabile	
	Raddoppio della creatinemia	0/17	0/17	Non stimabile	
Julian BA, 1993 (17)	Mortalità renale (ESRD)	1/18 (5%)	2/17 (12%)	0.47 (da 0.05 a 4.74)	-7
Kobayashi Y, 1996 (18)	Mortalità renale (ESRD)	4/20 (20%)	17/26 (66%)	0.31 (da 0.12 a 0.77)	-46
(Kobayashi, 1996)	Raddoppio della creatinemia	7/28 (25%)	31/49 (63%)	0.40 (da 0.20 a 0.78)	-38
Shoji T, 2000 (19)	Mortalità renale (ESRD)	0/11	0/8	Non stimabile	
(Shoji, 2000)	Raddoppio della creatinemia	0/11	0/8	Non stimabile	
Katafuchi R, 2003 (20)	Mortalità renale (ESRD)	3/43 (7%)	3/47 (6%)	1.09 (da 0.23 a 5.13)	1
(Katafuchi, 2003)	Raddoppio della creatinemia	3/43 (7%)	3/47 (6%)	1.09 (da 0.23 a 5.13)	1
Pozzi C, 1999 (21)	Mortalità renale (ESRD) a 5 anni	0/43	3/43 (17%)	0.14 (da 0.01 a 2.68)	-7
(Pozzi, 1999)	Aumento 50% della creatinemia (5 a)	10/43 (39%)	23/43 (53%)	0.43 (da 0.24 a 0.80)	-14
Pozzi C, 2004 (22)	Mortalità renale a 10 anni	1/43 (2%)	5/43 (12%)	0.20 (da 0.02 a 1.64)	-10
(Pozzi, 2004)	Raddoppio della creatinemia (10 a)	1/43 (2%)	13/43 (30%)	0.08 (da 0.01 a 0.56)	-28
Terapia immunosoppressiva: Citotossici					
Walker RG, 1990 (23)	Mortalità renale (ESRD) a 5 anni	1/25 (4%)	2/27 (7%)	0.54 (da 0.05 a 5.59)	-3
Yoshikawa N, 1999 (25)	Comparsa di IRC	0/40	1/38 (3%)	0.32 (da 0.01 a 7.55)	-3
(Yoshikawa, 1999)	Glomeruli con sclerosi a fine trattamento (e variazione)	5.2% (-0.2%)	16.5% (+12.5%)		-11.3
Ballardie FW, 2002 (26)	Sopravvivenza renale (senza ESRD) a 3 anni	82%	47%		
Harmankaya O, 2002 (27)	Mortalità renale (ESRD)	St + Aza: 21 pazienti 1/20 (5%)	Controlli: 22 pazienti 0/22	3.29 (da 0.14 a 76.33)	-5
Terapia immunosoppressiva: Micofenolato Mofetile					
Maes BD, 2004 (30)	Mortalità renale a 3 anni (inulina clearance -25%)	7/21 (33%)	2/13 (15%)	2.17 (da 0.53 a 8.88)	18
(Maes, 2004)	Sopravvivenza dall'ESRD a 3 anni	19/21 (89%)	12/13 (92%)	0.98 (da 0.79 a 1.21)	-3
(Maes, 2004)	Creatinemia +50% a 3 anni	3/21 (14%)	0/13	4.45 (da 0.25 a 79.87)	14
Tang S, 2005 (31)	Remissione Completa (< 0.3 gr/die) o Parziale (-50%) della proteinuria a 18 mesi	RC: 4/20 (20%) RP: 12/20 (60%)	RC: 1/20 (5%) RP: 5/20 (25%)	4.0 (da 0.49 a 32.72) 2.4 (da 1.04 a 5.55)	15 35
Frisch G, 2005 (32)	Creatinemia +50% a 16 mesi	5/17 (29%)	2/15 (13%)	2.2 (da 0.44 a 11.9)	16
(Frisch, 2005)	Creatinemia +0.5 mg/dL	10/17 (59%)	7/15 (47%)	1.2 (da 0.71 a 5.40)	12
(Frisch, 2005)	ESRD a 16 mesi	5/17 (29%)	2/15 (13%)	2.2 (da 0.48 a 12.8)	16
(Frisch, 2005)	Proteinuria -50% a 16 mesi	3/17 (18%)	2/15 (13%)	1.3 (da 0.20 a 7.2)	5

segue

TABELLA IV - RISULTATI DEGLI STUDI RANDOMIZZATI INCLUSI (VARIABILI DICOTOMICHE)

Autore ed anno	Outcomes	Gruppo di intervento (numero di pazienti con evento/numero totale di pazienti in quel gruppo)	Gruppo di controllo (numero di pazienti con evento/numero totale di pazienti in quel gruppo)	Rischio relativo (intervallo di confidenza 95%)	Differenza di rischio (%)
ACE Inibitori e Antagonisti Recettoriali dell'Angiotensina					
Nakao N, 2003 (37)	Mortalità renale (ESRD) a 3 anni	10/85 (11%)	20/86 (23%) (losartan) 20/85 (23%) (trandolapril)	L + T vs L: 0.40 (da 0.17 a 0.69) L + T vs T: 0.38 (da 0.18 a 0.63) 0.23 (da 0.07 a 0.70)	-12 -12 -44
Praga M, 2003 (38)	Mortalità renale a 7 anni (creatinemia +50%)	3/23 (13%)	12/21 (57%)		
(Praga, 2003)	Creatinemia > 1.5 mg/dL	3/21 (13%)	11/21 (52%)	0.27 (da 0.09 a 0.84)	-39
Coppo R, 2005 (40)	Riduzione del GFR di almeno il 30%	1/23 (4.8%)	5/34 (33%)	0.30 (da 0.04 a 2.37)	-28.2
(Coppo, 2005)	Sviluppo di sindrome nefrosica	0	22.7%		-22.7
(Coppo, 2005)	Remissione completa (proteinuria < 160 mg/die)	19.2%	0		-19.2
(Coppo, 2005)	Remissione parziale (proteinuria < 0.5 gr/die)	82.1%	13.0%		-69.1
Acidi Grassi Omega 3 (Fish oil)					
Bennet WM, 1989 (41)	Mortalità renale (ESRD)	2/17 (12%)	2/20 (10%)	1.1 (da 0.18 a 7.48)	2
Alexopoulos E, 2001 (43)	Mortalità renale (ESRD)	1/14 (7%)	7/15 (47%)	0.15 (da 0.02 a 1.09)	-40
Donadio JV, 1994 (44)	Creatinemia +50% a 2 anni	3/51 (5%)	14/44 (27%)	0.18 (da 0.05 a 0.63)	-22
(Donadio, 1994)	Mortalità renale (ESRD) a 8 anni	8/55 (14%)	19/51 (37%)	0.39 (da 0.19 a 0.81)	-23
Donadio JV, 1999 (45)	Creatinemia +50% a 8 anni	17/55 (31%)	29/51 (56%)	0.54 (da 0.34 a 0.86)	-25
Donadio JV, 2001 (46)	Sopravvivenza renale dall'ESRD	a 2 anni: 29/36 (80%) a 3 anni: 27/36 (76%)	a 2 anni: 32/37 (86%) a 3 anni: 27/37 (73%)	0.93 (da 0.76 a 1.14) 1.04 (da 0.78 a 1.35)	-6 -3
Hogg RJ, 2003 (47)	Progressione della insufficienza renale	A: 2/33 (6%) B: 8/32 (25%)	C: 4/31 (13%)	I pazienti con creatinemia 1.5-2.9 mg/dL hanno avuto meno endpoints di quelli con creatinemia 3.0-4.5 mg/dL (ESRD 13% versus 85%), con entrambi i dosaggi di Omega 3 A vs B: 0.24 (da 0.06 a 1.06) A vs C: 0.47 (da 0.09 a 2.39) B vs C: 1.9 (da 0.65 a 5.79)	-19 -7 12
Altre terapie: Vitamina E					
Chan JCM, 2003 (48)	ESRD a 24 mesi	0/28	0/27	Non stimabile	

TABELLA V - COSA DICONO LE ALTRE LINEE GUIDA

Linea Guida	Nazione	Anno	Raccomandazione
<i>International Society of Nephrology (1)</i>		1999	I pazienti con lesioni istologiche lievi, proteinuria > 3 g/die e normale funzione renale devono essere trattati con corticosteroidi (grado B, C). Gli agenti citotossici (ciclofosfamide, azatioprina), la ciclosporina, il <i>warfarin</i> e il dipiridamolo non devono essere usati (grado B). Nei pazienti con lenta progressione del danno renale devono essere somministrati gli acidi grassi omega 3 (<i>Fish oil</i>) (grado B).
Società Italiana di Nefrologia (52)	Italia	2003	Nei pazienti con proteinuria > 1 g/die e funzione renale normale o modicamente ridotta si possono utilizzare ACE-inibitori e/o steroidi ad alto dosaggio (grado A). Nei pazienti non <i>responders</i> o andamento progressivo del danno renale, si possono utilizzare la ciclofosfamide seguita dall'azatioprina (grado A). La terapia con gli acidi grassi omega 3 (<i>Fish oil</i>) può essere utilizzata nei pazienti non <i>responders</i> o con controindicazioni ad altre terapie (grado C).

Sintesi dell'evidenza

Le revisioni sistematiche dimostrano che la terapia immunosoppressiva rappresentata dai corticosteroidi, usati da soli o in associazione con farmaci citotossici (ciclofosfamide o azatioprina), costituisce il provvedimento terapeutico più utile per arrestare o rallentare la progressione verso l'ESRD e per ridurre la proteinuria. Una meta-analisi non dimostra alcuna utilità degli acidi grassi omega 3.

Alcuni RCT dimostrano che gli ACE-inibitori, da soli o associati agli antagonisti recettoriali dell'angiotensina, sono utili nel ridurre la proteinuria.

Implicazioni per la pratica clinica

Sebbene questa Linea Guida riporti la migliore evidenza disponibile, la terapia ottimale della glomerulonefrite a depositi di IgA rimane incerta, in quanto i pochi RCT arruolano un piccolo numero di pazienti, sovente non ben definiti, seguiti per poco tempo, e valutano *outcomes* surrogate. Nonostante la qualità subottimale di diversi studi, la terapia con steroidi sembra attualmente la più efficace. Inoltre, l'elevato numero di eventi suggerisce che alcuni RCT, soprattutto quelli con associazione di steroidi con citotossici, sono stati effettuati nei pazienti ad alto rischio e, quindi, non vi sono dati certi sui pazienti con lesioni più lievi o in stadi più precoci di malattia.

Implicazioni per la ricerca

Ulteriori RCT sono necessari per identificare quale gruppo di pazienti (alto o basso rischio) possa trarre

beneficio dalle terapie utilizzate, sia immunosoppressive che con farmaci ad azione sul sistema renina-angiotensina. Il disegno di questi RCT deve prevedere un'adeguata dimensione del campione, nonché *outcomes* semplici e clinicamente rilevanti. Inoltre, i risultati devono essere raccolti dopo un adeguato *follow-up*. Un accenno va fatto per quanto riguarda la tonsillectomia. I lavori che hanno valutato questo intervento sono solo retrospettivi o non controllati. Nello studio retrospettivo più interessante, eseguito su un *follow-up* di 20 anni, la tonsillectomia è associata con una migliore sopravvivenza renale, soprattutto nei pazienti con un danno renale iniziale modesto (50, 51). Attualmente è in corso in Giappone un protocollo prospettico randomizzato, coordinato da Tetsuya Kawamura, le cui conclusioni potranno fornire più certe indicazioni.

Applicabilità

Non vi è motivo per ritenere che i dati ottenuti dall'esame di RCT internazionali meritino una particolare rivalutazione per una loro applicazione ai pazienti Italiani con glomerulonefrite a depositi di IgA. Pertanto, le evidenze sopra riportate sono applicabili ed utilizzabili nella popolazione Italiana.

Altre Linee Guida

La letteratura scientifica sull'argomento contiene numerose indicazioni terapeutiche nell'ambito di revisioni e di opinioni degli Autori, che riuniscono evidenze ed impressioni personali. Le Linee Guida basate sulle

evidenze purtroppo non sono molte, in quanto vi sono pochi RCT adeguatamente dimensionati. In Tabella V si accludono le raccomandazioni di due Linee Guida (1, 52).

Indirizzo degli Autori:

Dr. Claudio Pozzi
Unità Operativa Nefrologia e Dialisi
Ospedale "A. Manzoni"
Via dell'Eremo, 9
23900 Lecco
e-mail: c.pozzi@ospedale.lecco.it

Bibliografia

1. Nolin L, Courteau M. Management on IgA nephropathy: evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999; 55 (Suppl. 70): S56-S62.
2. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol* 2004; 24: 179-96.
3. Rekola S, Bergstrand A, Bucht H. Deterioration of GFR in IgA nephropathy as measured by 51 Cr-EDTA clearance. *Kidney Intern* 1991; 40: 1050-4.
4. Rostoker G, Desvaux-Belghiti D, Pilatte Y, et al. Immunomodulation with low-dose immunoglobulins for moderate IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. Preliminary results of a prospective uncontrolled trial. *Nephron* 1995; 69: 327-34.
5. Schena FP. Immunoglobulin A nephropathy with mild renal lesions: a call in the forest for physicians and nephrologists. *Am J Med* 2001; 110: 499-500.
6. Alamartine E, Sabatier JC, Guerin C, Berliet JM, Bertoux F. Prognostic factors in mesangial IgA glomerulonephritis: an extensive study with univariate analyses. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 12-9.
7. Boghenschultz O, Bohle A, Batz C, et al. IgA nephritis: on the importance of morphological and clinical parameters in the long-term prognosis of 239 patients. *Am J Nephrol* 1990; 10: 137-47.
8. Ibels LS, Gyory AZ. IgA nephropathy: analysis of the natural history, important factors in the progression of renal disease, and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73: 79-102.
9. 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: 191-8.
10. Radford MG, Donadio JV, Bergstralh EJ, Grande JP. Predicting renal outcome in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 199-207.
11. Floege J. Evidence-based recommendations for immunosuppression in IgA nephropathy: handle with caution. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 241-5.
12. Goumenos DS, Brown CB. Therapeutic approach of patients with IgA nephropathy. *Ren Fail* 2004; 26: 171-7.
13. Samuels JA, Strippoli GFM, Craig JC, Schena FP, Molony DA. Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy (Review). *Cochrane Collaboration*. John Wiley & Sons, Ltd, 2005; 1-33.
14. Dillon J. Fish oil therapy for IgA nephropathy: Efficacy and interstudy variability. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1739-44.
15. Lai KN, Lai FM, Ho CP, Chan KW. Corticosteroid therapy in IgA with nephrotic syndrome: a long-term controlled trial. *Clin Nephrol* 1986; 26: 174-80.
16. Welch TR, Fryer C, Shely E, Witte D, Quinian M. Double-blind, controlled trial of short-term prednisone therapy in immunoglobulin A glomerulonephritis. *J Ped* 1992; 121: 471-7.
17. Julian BA, Baker C. Alternate-day prednisone therapy in IgA nephropathy. Preliminary analysis of a prospective, randomized, controlled trial. *Contrib Nephrol* 1993; 104: 198-206.
18. Kobayashi Y, Hiki Y, Kokubo T, Horii A, Tateno S. Steroid therapy during the early stage of progressive IgA nephropathy. *Nephron* 1996; 72: 237-42.
19. Shoji T, Nakanishi I, Suzuki A, et al. Early treatment with corticosteroids ameliorates proteinuria, proliferative lesions, and mesangial phenotypic modulation in adult diffuse proliferative IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 194-201.
20. 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: 972-83.
21. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 883-7.
22. 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: 157-63.
23. Walker RG, Hu SH, Owen JE, Kincaid-Smith P. The treatment of mesangial IgA nephropathy with cyclophosphamide, dipiridamole and warfarin: a two-year prospective trial. *Clin Nephrol* 1990; 34: 103-7.
24. Woo KT, Edmondson RP, Yap HK, et al. Effects of triple therapy on the progression of mesangial proliferative glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1987; 27: 56-64.
25. Yoshikawa N, for the Japanese Pediatric IgA Nephropathy Study Group. A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 101-9.
26. Ballardie FW, Roberts IS. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxic in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 142-8.
27. Harmankaya O, Ozturk Y, Turk T, Obek A, Kilicarslan I. Efficacy of immunosuppressive therapy in IgA nephropathy presenting with isolated hematuria. *Int Urol Nephrol* 2002; 33: 167-71.
28. Lai KN, Lai FM, Li PKT, Vallance-Owen J. Cyclosporin treatment of IgA nephropathy: a short term controlled trial. *Br Med J* 1987; 295: 1165-8.
29. Chen X, Chen P, Cai G, et al. A randomized control trial of mycophenolate mofetil treatment in severe IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: A14 (F-FC065).
30. Maes BD, Oyen R, Claes K, et al. Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: Results of a 3-year prospective placebo-controlled randomised study. *Kidney Int* 2004; 65: 1842-9.
31. Tang S, Leung JCK, Chan LYY, et al. Mycophenolate mofetil alleviates persistent proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68: 802-12.
32. Frisch G, Lin J, Rosenstock J, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderately advanced IgA

- nephropathy: a double-blind randomised controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2139-45.
33. Maschio G, Cagnoli L, Claroni F, et al. ACE-inhibition reduces proteinuria in normotensive patients with IgA nephropathy: a multicentre, randomized, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 265-9.
 34. Remuzzi A, Perico N, Sangalli F, et al. ACE-inhibition and ANG II receptor blockade improve glomerular size-selectivity in IgA nephropathy. *Am J Physiol* 1999; 276: 457-66.
 35. Woo KT, Lau YK, Wong KS, Chiang GSC. ACE-I/ATRA therapy decreases proteinuria by improving glomerular permselectivity in IgA nephritis. *Kidney Int* 2000; 58: 2485-91.
 36. Russo D, Minutolo R, Pisani A, et al. Coadministration of Losartan and Enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 18-25.
 37. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117-24.
 38. Praga M, Gutierrez E, Gonzales E, Morales E, Hernandez E. Treatment of IgA nephropathy with ACE-inhibitors: A randomized and controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1578-83.
 39. Horita Y, Tadokoro M, Taura K, et al. Low-dose combination therapy with Temocapril and Losartan reduces proteinuria in normotensive patients with immunoglobulin A nephropathy. *Hypertens Res* 2004; 27: 963-70.
 40. Coppo R, for the EEC Biomed Project BMH4-97-2487 IgACE European Collaborative Study. IgACE: first prospective double-blind randomised placebo-controlled multicenter trial of ACE-inhibitors (ACE-I) in moderately proteinuric IgA nephropathy (IgAN) in the young. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: A553 (F-P0995).
 41. Bennet WM, Walker RG, Kincaid-Smith P. Treatment of IgA nephropathy with eicosapentanoic acid (EPA): a two-year prospective trial. *Clin Nephrol* 1989; 31: 128-31.
 42. Pettersson EE, Rekola S, Berglund L, et al. Treatment of IgA nephropathy with omega-3-polyunsaturated fatty acids; a prospective, double-blind, randomised study. *Clin Nephrol* 1994; 41: 183-90.
 43. Alexopoulos E, Stangou M, Kyrmizis D. The effect of fish-oil in patients with IgA nephropathy and renal function impairment: A prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2001 (abstract); 12: A89 (A0468).
 44. Donadio JV, for the Mayo Nephrology Collaborative Group. A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy. *N Engl J Med* 1994; 331: 1194-9.
 45. Donadio JV, for the Mayo Nephrology Collaborative Group. 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: 1772-7.
 46. Donadio JV, for the Mayo Nephrology Collaborative Group. A Randomized Trial of High-Dose Compared with Low-Dose Omega-3 Fatty Acids in Severe IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 791-9.
 47. Hogg RJ, Lee J, Nardelli NA, Cattran D, Hirschman G, Julian BA. Multicenter, placebo-controlled trial of alternate-day prednisone (QOD_PRED) or daily omega-3 fatty acids (OM-3 FA) in children and young adults with IgA nephropathy (IgAN). Report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *J Am Soc Nephrol* (abstract) 2003; 14: A751 (SU-P0979).
 48. Chan JCM, Mahan JD, Trachtman H, et al. Vitamin E therapy in IgA nephropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 1015-9.
 49. Kano K, Nishikura K, Yamada Y, Arisaka O. Effect of fluvastatin and dipyridamole on proteinuria and renal function in childhood IgA nephropathy with mild histological findings and moderate proteinuria. *Clin Nephrol* 2003; 60: 85-9.
 50. Xie Y, Nishi S, Ueno M, et al. The efficacy of tonsillectomy on long-term renal survival in patients with IgA nephropathy. *Kidney Intern* 2003; 63: 1861-7.
 51. Xie Y, Chen X, Nishi S, Narita I, Gejyo F. Relationship between tonsils and IgA nephropathy as well as indications of tonsillectomy. *Kidney Int* 2004; 65: 1135-44.
 52. Cagnoli L, Fuiano G, Imbasciati E, et al., per la Società Italiana di Nefrologia. Linee Guida sulle indicazioni ed esecuzione della biopsia renale percutanea e sulla terapia delle nefropatie glomerulari. *G Ital Nefrol* 2003; 20 (Suppl. 24): S3-47.