







αΜΕΑ και Αναστολείς Καλσινευρίνης σε Νεφρίτιδα ΣΕΛ



Δ. Ξυδάκης
Νεφρολόγος

- Η πρωτεϊνο
- Η μείωση εν
- Η άμεση σχέση μ
- Μείωση ρυθ
- Θεραπεία
- Θεραπεία νεφρικής
- ΑΥ
- Ενδοσπ
- πρωτεϊν
- Πόσο σημαν
- της?

Ranking of adjusted relative risk

	Rank numbers 1-8
	Rank numbers 9-14
	Rank numbers 15-21
	Rank numbers 22-28

Absolute risk can be computed by multiplying the RRs in each cell by the incidence rate in the reference cell.

Cardiovascular mortality

	ACR <10	ACR 10-29	ACR 30-299	ACR ≥300
eGFR >105	0.9	1.3	2.3	2.1
eGFR 90-105	Ref	1.5	1.7	3.7
eGFR 75-90	1.0	1.3	1.6	3.7
eGFR 60-75	1.1	1.4	2.0	4.1
eGFR 45-60	1.5	2.2	2.8	4.3
eGFR 30-45	2.2	2.7	3.4	5.2
eGFR 15-30	14	7.9	4.8	8.1

Acute kidney injury (AKI)

	ACR <10	ACR 10-29	ACR 30-299	ACR ≥300
eGFR >105	Ref	Ref	2.7	8.4
eGFR 90-105	Ref	Ref	2.4	5.8
eGFR 75-90	Ref	Ref	2.5	4.1
eGFR 60-75	Ref	Ref	3.3	6.4
eGFR 45-60	2.2	4.9	6.4	5.9
eGFR 30-45	7.3	10	12	20
eGFR 15-30	17	17	21	29

All-cause mortality

	ACR <10	ACR 10-29	ACR 30-299	ACR ≥300
eGFR >105	1.1	1.5	2.2	5.0
eGFR 90-105	Ref	1.4	1.5	3.1
eGFR 75-90	1.0	1.3	1.7	2.3
eGFR 60-75	1.0	1.4	1.8	2.7
eGFR 45-60	1.3	1.7	2.2	3.6
eGFR 30-45	1.9	2.3	3.3	4.9
eGFR 15-30	5.3	3.6	4.7	6.6

Kidney failure (ESRD)

	ACR <10	ACR 10-29	ACR 30-299	ACR ≥300
eGFR >105	Ref	Ref	7.8	18
eGFR 90-105	Ref	Ref	11	20
eGFR 75-90	Ref	Ref	3.8	48
eGFR 60-75	Ref	Ref	7.4	67
eGFR 45-60	5.2	22	40	147
eGFR 30-45	56	74	294	763
eGFR 15-30	433	1044	1056	2286

Progressive CKD

	ACR <10	ACR 10-29	ACR 30-299	ACR ≥300
eGFR >105	Ref	Ref	0.4	3.0
eGFR 90-105	Ref	Ref	0.9	3.3
eGFR 75-90	Ref	Ref	1.9	5.0
eGFR 60-75	Ref	Ref	3.2	8.1
eGFR 45-60	3.1	4.0	9.4	57
eGFR 30-45	3.0	19	15	22
eGFR 15-30	4.0	12	21	7.7

ζος
 αι στόχος (έχει
 λ)
 λ :
 την εξέλιξη της

η μείωση

ΑΜΕΑ/ARB. Μηχανισμοί μείωσης πρωτεϊνουρίας

Τα ΑΜΕΑ/ARB δρουν με :

- Μείωση ενδοσπειραματικής πίεσης με αγγειοδιαστολή και του προσαγωγού και απαγωγού αρτηριδίου
- Άμεση βελτίωση των διηθητικών ιδιοτήτων του σπειράματος
- Αντι – ινωτική δράση

Μέχρι ποιο ΡΣΔ τα χορηγούμε? Υπάρχει όριο?

- Όχι. Δεν έχει νόημα μόνο στην ESRD. Καλίο!

Πότε τα χορηγούμε ?

- ΑΥ+ Upr > 500 mg
- Normo+Upr > 500 mg

Δοση: μαχ (δοσοεξαρτωμενη δραση + μειωση του aldosterone effect

Ανεπιθύμητες ενέργειες

(σχετίζονται με την μείωση της αγγειοτενσίνης II)

- **Υπόταση**
 - Μόνο το 1.7% στην ONTARGET (8500) διέκοψαν την ραμιπριλη εξαιτίας υπότασης
 - Σημαντική σε:
 - Υπογκαιμικούς ασθενείς (υψηλές τιμές βάσης της ρενίνης)
 - Πρόληψη: δεν ξεκινούμε θεραπεία σε υπογκαιμικούς ασθενείς / διακοπή το διουρητικό 3-5 μέρες πριν
 - ΣΚΑ
 - Πρόληψη: ξεκινούμε με χαμηλή δόση
- ONB
- Υπερκαλιαιμία
- Εγκυμοσύνη
- Βήχας

Ανεπιθύμητες ενέργειες

(σχετίζονται με την μείωση της αγγειοτενσίνης II)

- Υπόταση
- **ONB**
 - Μια μείωση ΡΣΔ είναι συνήθως μικρή και αποδεκτή.
 - Μπορεί να γίνει σοβαρή: στένωση νεφρικών αρτηριών, υπερτασική νεφροσκλήρυνση, ΣΚΑ, πολυκυστική νόσος, ΧΝΝ
 - 0,7% ασθενών υπο ραμιπρίλη διεκοψαν στην ONTARGET (είχε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αγγειακής αποφρακτικής νόσου)
 - Μηχανισμός αυτορυθμισμού: ενδοσπειραματική πίεση διηθησης διατηρείται εν μέρη από αύξηση της αντίστασης στο απαγωγό αρτηριοειδίδιο (AngII). Αναστολή αυτής της δράσης → μείωση ενδοσπειραματικής πίεσης → ONB)
 - Ποτε ξεκινά: σε λίγες μέρες (με την μείωση των επιπέδων angII)
 - Ποτε ελεγχουμε : 3-5 μέρες μετά την έναρξη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου
 - Όριο «ανοχής» : αύξηση στο 30% της τιμής βάσης της κρεατινίνης (πχ 1,1 → 1,43) μέσα σε 6-8 εβδομάδες , ειδικά σε ασθενείς που δεν είναι υπογκαιμικοί, έχουμε διακοψει τα διουρητικά, δεν υπάρχει αμφω στένωση νεφρικών αρτηριών)
- Υπερκαλιαιμία
- Εγκυμοσύνη
- Βήχας

Ανεπιθύμητες ενέργειες

(σχετίζονται με την μείωση της αγγειοτενσίνης II)

- Υπόταση
- ΟΝΒ
- **Υπερκαλιαιμία**
 - Η AngII , η αύξηση $[K^+]$ και η angII στα επινεφρίδια είναι οι βασικοί παράγοντες που αυξάνουν την παραγωγή/εκκρίση της αλδοστερόνης
 - Η αναστολή της angII μειώνει την παραγωγή αλδοστερόνης και μειώνει την νεφρική ικανότητα αποβολής του K.
 - 3,3% η επίπτωση σοβαρής (>5.5 mEq/L) υπερκαλιαιμίας
 - Συνήθως έχουμε μια αύξηση του 0,5, λίγο παραπάνω σε ΧΝΝ, ΣΔ, καλιοσυντηρητικά φάρμακα, ΣΚΑ (από μειωμένη νεφρική αιμάτωση και καλιοσυντηρητικά διουρητικά)
- Εγκυμοσύνη
- Βήχας

Ανεπιθύμητες ενέργειες

(σχετίζονται με την μείωση της αγγειοτενσίνης II)

- Υπόταση
- ΟΝΒ
- Υπερκαλιαιμία
- Εγκυμοσύνη
- Βήχας
 - Ξηρός, βασανιστικός
 - 5-20% . Το πιο πιθανό είναι 10% (μια μεγάλη μεταναλυση 29 μελετών)
 - Έναρξη περίπου 2 εβδομάδες μετά την χορήγηση ΑΜΕΑ
 - Σταματά σε 2-7 μερες μετά την διακοπή του φαρμάκου
 - Μηχανισμός : άγνωστος. Ίσως παίζουν ρολο κινινες, προσταγλαδινες, ουσια Ρ

Μελέτες για ΑΜΕΑ/ARB σε ΝΛ

- Kanda H, Kubo K, Tateishi S, et al. Antiproteinuric effect of ARB in lupus nephritis patients with persistent proteinuria despite immunosuppressive therapy. *Lupus* 2005; 14:288.
- Karim MY, Pisoni CN, Ferro L, et al. Reduction of proteinuria with mycophenolate mofetil in predominantly membranous lupus nephropathy. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44:1317.
- Spetie DN, Tang Y, Rovin BH, et al. Mycophenolate therapy of SLE membranous nephropathy. *Kidney Int* 2004; 66:2411.
- Kasitanon N, Petri M, Haas M, et al. Mycophenolate mofetil as the primary treatment of membranous lupus nephritis with and without concurrent proliferative disease: a retrospective study of 29 cases. *Lupus* 2008; 17:40.

Μικρές και δεν κατάφεραν να ξεχωρίσουν το
όφελος από την αναστολή RAS και από την
ανοσοκαταστολή

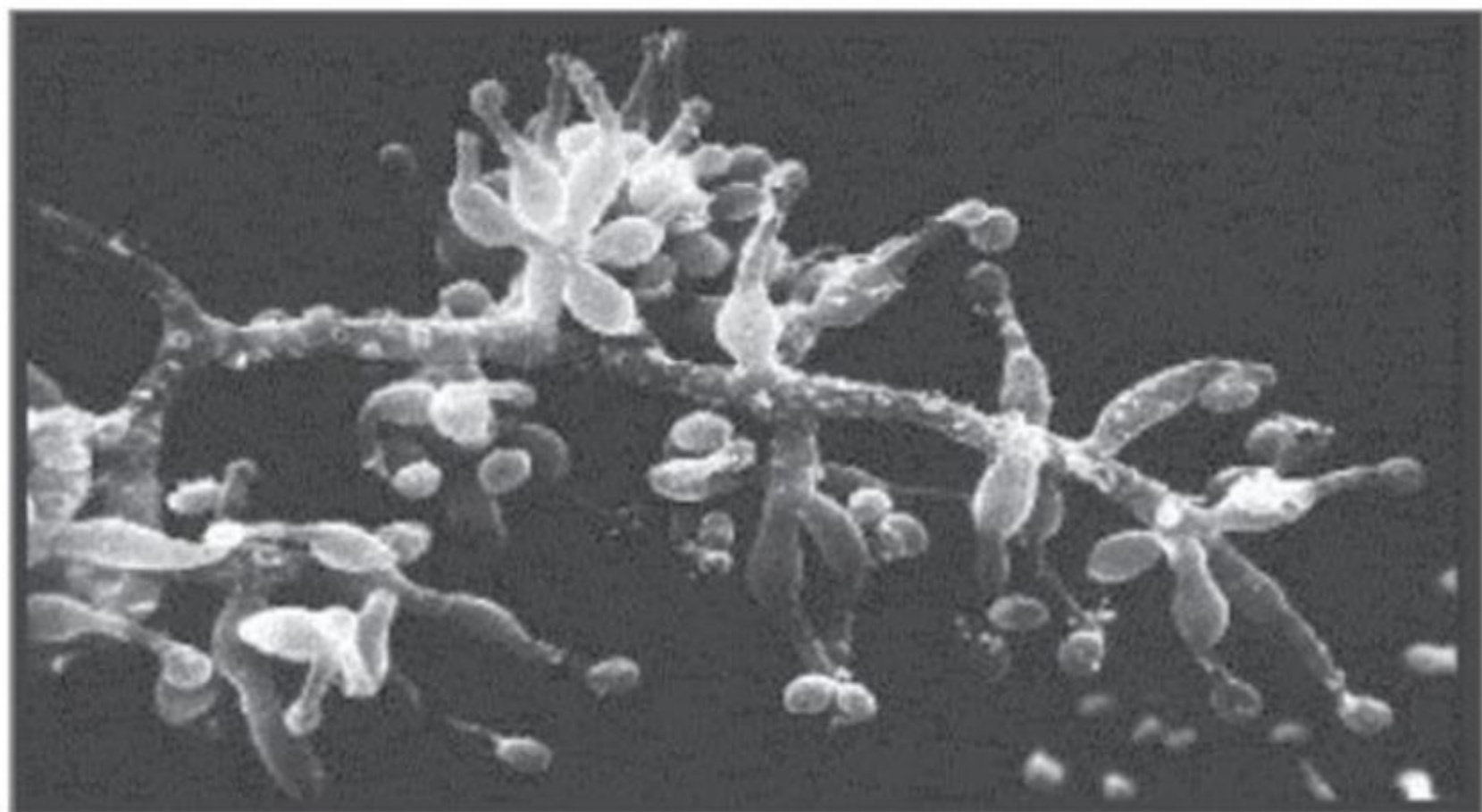
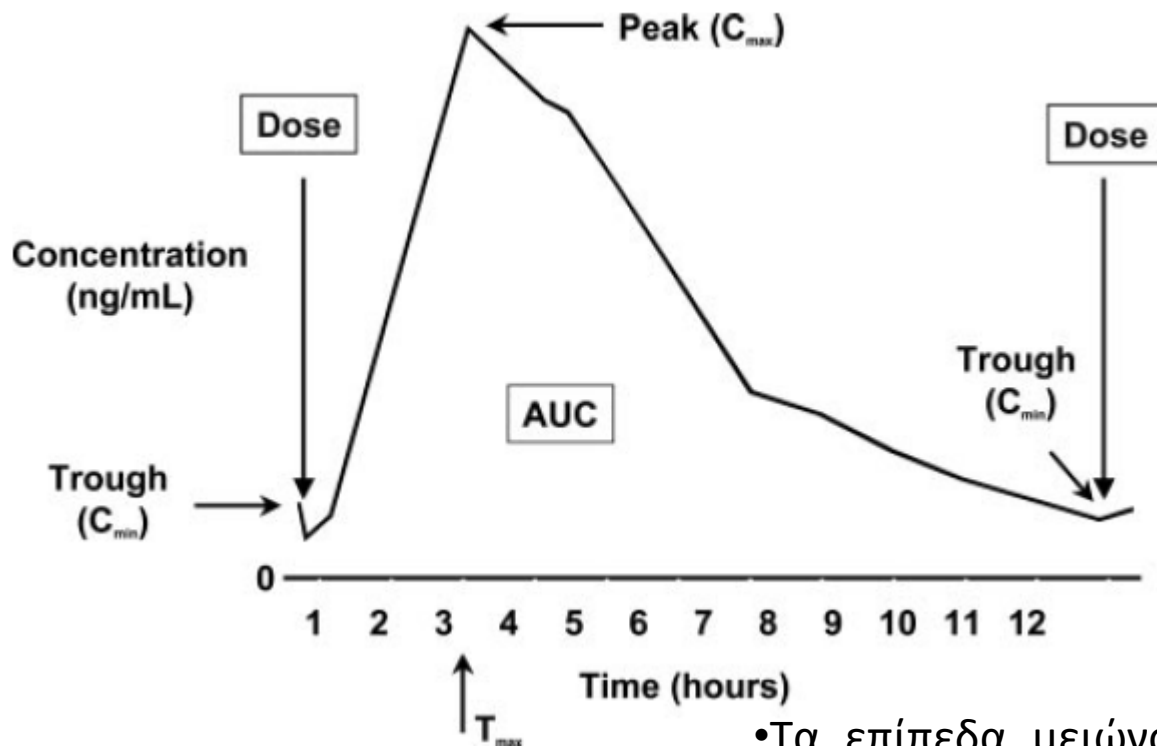
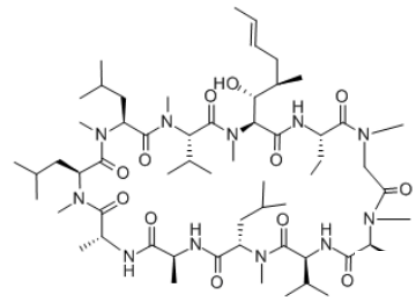


Fig. 1. *Tolyposcladium inflatum* Gams, the fungus that produces cyclosporin A as a metabolite

Αναστολείς Καλσινευρίνης - Φαρμακολογία

- Κυκλοσπορίνη:
 - Λιπόφιλο, κυκλικό ενδεκαπεπτίδιο
 - ενώνεται με την Κυκλοφιλίνη
- Tacrolimus:
 - μακρολίδη με ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες
 - Ενώνεται με τη FK binding protein
- Δρουν κυριως στα T-helper αλλά και στα T-suppressor και T cytotoxic
- Μειώνουν την παραγωγή: IL-2, TNF- α , IL-3, IL-4, CD40L INF γ
- Κυκλοσπορινη: αυξάνει τον TGF β (ίσως σημαντικό για τον μηχανισμό νεφρικής ίνωσης σε σχέση με το TAC)
- Δεν καταστέλλουν τον μυελό

Φαρμακοκινητική Κυκλοσπορίνης



- Το φάρμακο φτάνει στην αιχμή της συγκέντρωσης του (C_{max}) σε 2-3 ώρες
- Μεγίστη αναστολή της καλσινευρίνης

- Τα επίπεδα μειώνονται μέχρι την ελάχιστη τιμή τους (C₀) αμέσως πριν την επόμενη δόση
- Ο μεταβολισμός επιτελείται από το κυτόχρωμα P450 και την P γλυκοπρωτεΐνη στον εντερικό βλεννογόνο

Κυκλοσπορίνη : φαρμακοτεχνικές μορφές

	Κυκλοσπορίνη non modified (Sandimmune)	Κυκλοσπορίνη modified (Neoral)	TAC
Φαρμακοτεχνική μορφή	Ελαιώδης	Μικρογαλάκτωμα	Tab, extended release caps&tabs (άπαξ)
Απορρόφηση	Απαραίτητα τα χολικά άλατα	όχι	Δεν επηρεάζεται από χολικά άλατα
% απορρόφησης	Ποικίλει πολύ	Πιο σταθερός	
Peak συγκέντρωσης	3.5h	1,2-2 h	
Βιοδιαθεσιμότητα	30% (5-70%)	Καλύτερη	
AUC	Χαμηλή	αυξημένη	
Τροφή (επηρεάζει την απορρόφηση)	Πολύ	λιγότερο	Αρκετά (ειδικά λιπαρά γεύματα) άρα νηστικοί
Μορφές	Caps 25/100 mg (30oC)	25/100 mg (20-25oC)	Advagraf(caps) /

Per os, iv. Το iv μόνο αν δεν είναι δυνατή η per os χορήγηση (μεγαλύτερη τοξικότητα)
 Αν ο ασθενής είναι σταθεροποιημένος με ένα σκεύασμα να μην αλλάζει σε άλλο (ίδιας περιεκτικότητας). Αν πρέπει να γίνει : έλεγχος επιπέδων

Κυκλοσπορίνη : Δόση & Χορήγηση

- **Χορήγηση**

- Ίδια ώρα, ανά 12ωρες , σε σταθερή σχέση με τα γεύματα (μείωση της μεταβλητότητας των συγκεντρώσεων)
- Αν χαθεί μια δόση : μπορεί να αντικατασταθεί εντός 4 ωρών.

- **Απορρόφηση:**

- Μερικώς, per os. Μεγάλη διακύμανση από άτομο σε άτομο αλλά και στον ίδιο ασθενή.
- Λεπτό έντερο, peak σε 1-8 ωρες.

- **Μεταβολισμός:**

- Ευρέως στο Κυτοχρωμα P-450 CYP3A στο ηπαρ / Μικρή ποσότητα στον εντερικό βλεννογόνο
- Αποβάλλεται στην χολή με ημίσεια ζωή τις 19 ώρες για το μικρογαλακτωμα

- **Αλληλεπιδράσεις με φάρμακα / τροφές**

- Η παρουσία, σύσταση και ο χρόνος του φαγητού επηρεάζουν πολύ την απορρόφηση. Λύση : νήστις κατά την πρόσληψη ή λήψη σε «σταθερή» σχέση με το φαγητό
- Ειδικα grapefruit : αυξάνει την έκθεση σε κυκλοσπορινη και TAC
- Αφου μεταβολιζεται στο CYP450) Κ'ΑΘΕ φαρμακο που μεταβολιζεται ή επηρεάζει την δραση του, μπορει να αλληλεπιδρασει με τα CNI
 - Φαρμακα: αυξανουν τα επιπεδα κυκλοσπορινης: diltiazem, ketoconazole,
 - Φαρμακα: μειωνουν τα επιπεδα κυκλοσπορινης: ηπακτικα, προκινητικα

Γιατί? Παρακολούθηση επιπέδων. Γιατί? Πως?

- Στενός θεραπευτικός δείκτης (πολύ κοντά η έκθεση για αποτελεσματικότητα με αυτή για τοξικότητα)
- Μεγάλες διακυμάνσεις στην συγκέντρωση στο αίμα ανάμεσα σε ασθενείς μετά την λήψη της δόσης
- Εξαιρετικά πολλές αλληλεπιδράσεις με φάρμακα

Πως?

- Στο χρόνο **C2**
- Τα επίπεδα C0 (κυκλοσπορίνη) , είχαν πτωχή συσχέτιση με τα κλινικά αποτελέσματα και την AUC. επικράτησαν όμως γιατί ήταν πιο εύχρηστα από τον υπολογισμό της Cmax και την AUC
- ΜΕ την είσοδο του NEORAL: η έκθεση στο φάρμακο τις 4 πρώτες ώρες (AUC 0-4) σχετιζοταν πολύ καλά με το 12ωρο AUC (AUC 0-12) (η μεγαλύτερη διακυμανση στα επιπεδα συμβαινει κατά την φαση της αποροφησης)
- Τα C0 είχε ιδιαίτερα φτωχο συσχετισμό με την AUC 0-12.
- Ο υπολογισμός AUC 0-4 ...πολύπλοκος (απαιτούσε 4 με 5 μετρήσεις.)
- Διαφορες μελετες σε μεταμοσχευμενους κυριως, ανεδειξαν το C2 σαν το καλυτερο μονό σημείο μέτρησης που σχετιζεται με την AUC0-4 (APA και το 12ωρο) και το καλυτερο σημειο μετρησεις επιπεδων που σχετιζεται εξαιρετικα με την προβλεψη για οξεια αποριψη.
- Η ομάδα CONCERT εξεδωσε οδηγίες για την παρακολουθηση των επιπεδων κυκλοσπορινης :το C0 δεν προβλεπει τα κλινικα αποτελεσματα (αποριψη) ενώ το C2 ναι.

Τροποποίηση της δόσης

- Τα επίπεδα σίγουρα πρέπει να μετρηθούν σωστά
- στο SEL δεχόμαστε ως θεραπευτικά το 100 με 150
- Συστήνεται η δόση να μειώνεται κατά 25% αν ανέβει η κρεατινίνη ορού κατά 30% από αυτή της βάσης
- να διακόπτεται αν η κρεατινίνη ανέβει κατά 50% και σε 2-4 εβδομάδες να ελέγχεται αν μπορεί να ξεκινήσει σε μικρότερη δόση λαμβάνοντας υπόψιν και το όφελος
- και
- να διακόπτεται αν η κρεατινίνη βάσης ανέβει κατά 75%.
 - Αυξημένα επίπεδα:
 - μείωση δόσης ανά 25-50 mg ανά δόση
 - Μειωμένα επίπεδα:
 - αύξηση δόσης ανά 25-50 mg ανά δόση

Tacrolimus: Δόση & χορήγηση

- **Χορήγηση:**
 - Άμεσης αποδέσμευσης: ίδια ώρα, ανά 12 ώρες, νήστις. Αν χαθεί μια δόση : εντός 4 ωρών η αναπλήρωση
 - Παρατεταμένης αποδέσμευσης: απαξ, ίδια ώρα, καλύτερα το πρωί. Αν χαθεί μια δόση : εντός 14-15 ωρών.
 - Αποφυγή αλκοόλ: αυξάνει τον ρυθμό αποδέσμευσης
- **Απορρόφηση:**
 - Μειώνεται με λιπαρά γεύματα
- **Μεταβολισμός:**
 - Ευρέως στο Κυτοχρωμα P-450 CYP3A στο ήπαρ / Μικρή ποσότητα στον εντερικό βλεννογόνο
 - Αποβάλλεται στην χολή με ημίσεια ζωή τις 12 ώρες για το άμεσης αποδέσμευσης.
- **Βιοδιαθεσιμότητα:**
 - 50% υψηλότερη στα παρατεταμένης αποδέσμευσης σε σχέση με τα άμεσης αποδέσμευσης
 - Η νυχτερινή λήψη είχε 15-20% μικρότερη AUC. Αρα χορήγηση το πρωί
- **Δόση:** 0,1 με 0,2 mg/Kg/ημέρα σε 2 διαιρεμένες δόσεις
- **Παρακολούθηση:**
 - Ποιο χρόνο? **C0** (12ωρο – άμεσης αποδέσμευσης ή 24ωρο παρατεταμένης αποδέσμευσης). Νεότερα στοιχεία δείχνουν ΙΣΩΣ μια καλύτερη συσχέτιση με κλινικά αποτελέσματα και AUC με το C2 ή C4 αλλά χρειάζονται περαιτέρω επιβεβαίωση.
 - Σε τι διάστημα ? Σε 2-3 μέρες μετά την έναρξη του φαρμάκου ή μετά από κάθε αλλαγή
 - Steady state συγκέντρωσης :μετά από 4-6 δόσεις: αρα διορθώσεις στη δόση μετά από 2-3 μερες μετά την τελευταία τροποποίηση
 - Στοχος (opinion) 3-8 ng/ml
- **Ρύθμιση δόσης:**
 - 0,5-1 mg ανα δόση
 - Αν η συγκέντρωση είναι πάνω από τα θεραπευτικά όρια (> 30 ng/ml): διακοπή χορήγησης

Ανεπιθύμητες ενέργειες CNI

- Νεφροτοξικότητα:
 - Οξεία - Χρονία
- Υπέρταση:
 - Αγγειοσυσπασση και κατακράτηση νατρίου
 - CCB φαρμακο επιλογής (diltiazem ΑΛΛΑ προσοχή στα επίπεδα – αυξάνει)
- Νευρικό Σύστημα :
 - Τρόμος, 35-55% των ασθενών
 - Κεφαλαλγία, σπανία σπασμοί
- Μεταβολισμός:
 - Δυσανεξία στην γλυκοζη, ΣΔ
 - Υπερλιπιδαιμία
 - Υπερουριχαιμία
 - Υπερκαλιαιμία
 - ΥποMg
- Λοιμώξεις:
 - Βακτήρια, ιοί (CMV), μύκητες
- Κακοήθειες:
 - Squamous cell skin cancer
 - Λεμφουπερπλαστικές παθήσεις
- Άλλα
 - Υπερπλασία ουλών (κυκλοσπορίνη)

Αναστολείς Καλσινευρίνης - Νεφροτοξικότητα



- ONB
- ΧΝΝ
- Σωληναριακη βλάβη
- Θρομβωτικη μικροαγγειοπάθεια

Οξεία CNI νεφροτοξικότητα. Μηχανισμοί

- **Αγγειοσυστολή**

- Αυ

- ενδ

- κύττ

- αυ

- Με

- :πρ



στα

gll

ς

όχι στη

- **Σχηματισμός υποξίας**

- **Ενεργειακή μεταμόρφωση**

- **Αναστροφή**

- Υποστρέφει με την μείωση της δόσης

Οξεία CNI νεφροτοξικότητα

Δεν γνωρίζουμε αν η νεφροτοξικότητα έχει σχέση με μηχανισμούς που σχετίζονται με την καλσινευρινη/NFAT

ΑΛΛΑ

η κυκλοσπορινη και το TAC είναι εντελώς διαφορετικά μεταξύ τους... άρα είναι πολύ πιθανό να εμπλέκονται οι μηχανισμοί αυτοί

Οξεία Σωληναριακή βλάβη από CNI

- Κενοτοπίωση των των σωληναριακών κυττάρων, ισου μεταξύ τους μεγέθους
- Εξαιτίας ποιας αλλοίωσης?
 - Διάταση ενδοπλασματικού δικτύου
 - αύξηση λυσοσωμάτων

Θρομβωτική Μικροαγγειοπάθεια

Η χρήση CNI είναι ένας παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση θρομβωτική μικροαγγειοπαθεια – post μεταμόσχευσης

Χρόνια Νεφροτοξικότητα

- Λογικό αποτέλεσμα, αν σκεφτούμε το στενό θεραπευτικό εύρος τους
- 17-20% των ληπτών υπό CNI θα εμφανίσουν ΧΝΝ (eGFR<30 ml/min/1.73 m²)
- Η μελέτη εξαίρεσε τους ασθενείς με νεφρική μεταμόσχευση
- Παράγοντες κινδύνου για ΧΝΝ από CNI:
 - older age
 - lower pretransplant GFR
 - female sex
 - postoperative AKI
 - baseline diabetes
 - Hypertension
 - hepatitis C virus infection.

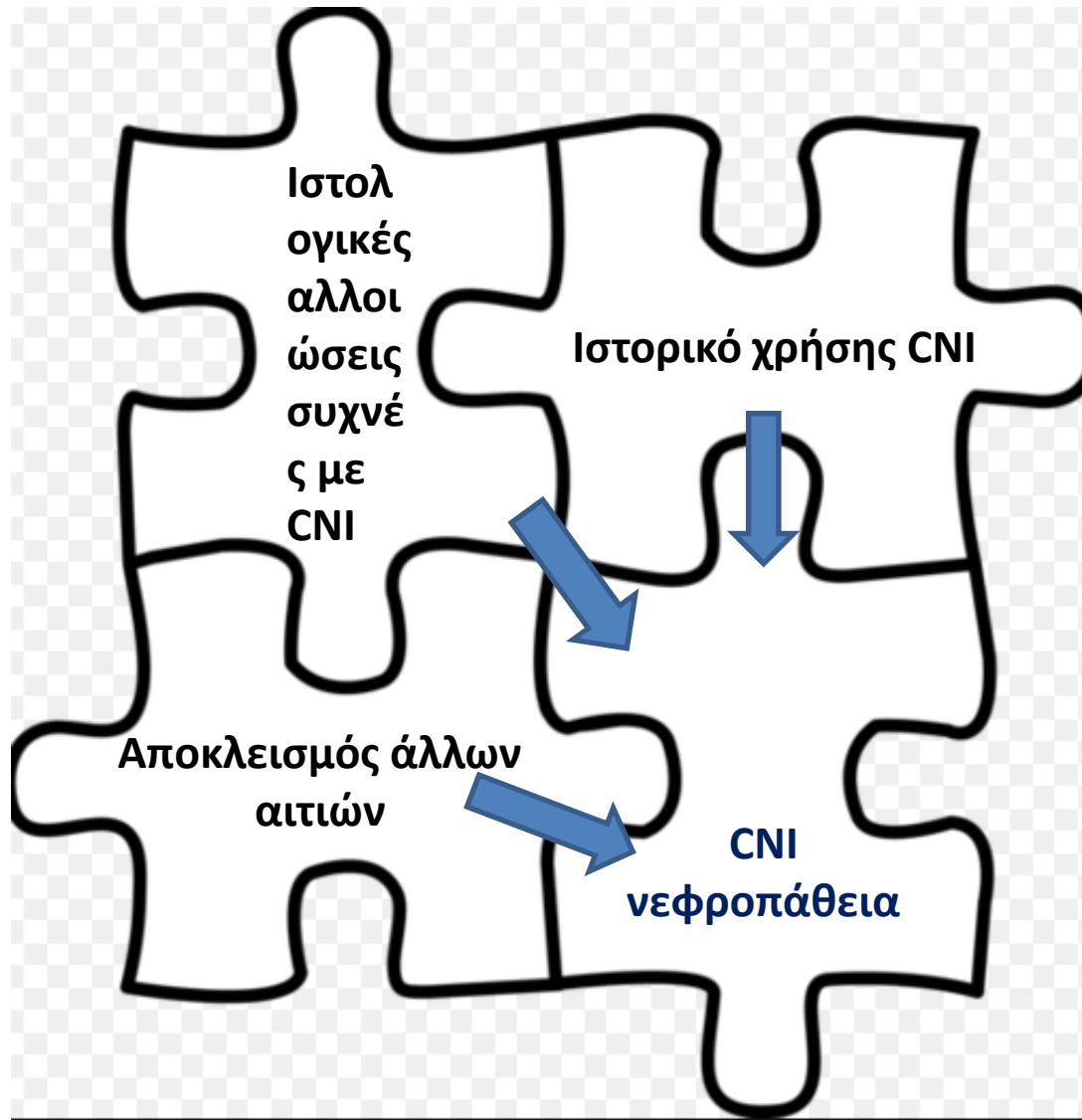
Χρόνια Νεφροτοξικότητα

- Τι βλάβες?
 - Σωληναροδιαμεση ινώση
 - Εστιακή σπειραματική ινώση
 - Παχυνση και ινώση της καψας του Bowman
 - Υαλίνωση αρτηριολίων

Χρόνια Νεφροτοξικότητα

- Αγγειακές βλάβες:
 - κενотоπίωση των λείων μυϊκών κυττάρων του προσαγωγού αρτηριδίου, τα οποία σε προχωρημένο στάδιο νεκρώνονται και αντικαθίστανται από “πρωτεϊνοειδές” υλικό προκαλώντας την τμηματική πάχυνση του τοιχώματος του αγγείου δίκην “περιδέραιου”. → χρόνια ισχαιμία
- Σωληναροδιαμεσες βλαβες:
 - Ινωση και ατροφία (από την ισχαιμία)
 - Αυξηση του TGF-β
 - AngII εκτος από τις αιμοδυναμικες αλλαγες, επαγει αμεσα και την νεφριθκη ινωση
 - Τα CNI ενεργοποιουν αμεσα την αποπτωση σωληναριακων κυτταρων
 - Κλινικα: υπερκαλιαμια, υποMg, υπερχλωραιμικη ΜΟ, υπερουριχαιμια.
- Σπειραματικές βλάβες:
 - Σπειραματική ινωση
 - Ισχαιμία
 - Σπειράματα αποκομμένα από το σωληναριο

Διάγνωση Νεφροπάθειας από CNI



chronic changes

Chronic CNI nephrotoxicity

Interstitial fibrosis and tubular atrophy
(typically striped)

Pre-existing donor injury, aging, ischemia-reperfusion injury, tubulo-interstitial rejection, infection (*e.g.*, UTI, polyomavirus, CMV), chronic ischemia (*e.g.*, renal artery stenosis, size discrepancy in pediatric transplantation), chronic postrenal obstruction, diabetes mellitus

Medial arteriolar hyalinosis

Pre-existing donor injury, aging, diabetes mellitus, hypertension (in these cases more subendothelial deposition)

Glomerular capsular fibrosis

Glomerular ischemia (*e.g.*, renal artery stenosis, chronic arteriolar vasoconstriction, or arteriolar hyalinosis) and other causes of atubular glomeruli (*i.e.*, causes of tubular atrophy)

Global glomerulosclerosis

Pre-existing donor injury, aging, chronic glomerular ischemia (*e.g.*, renal artery stenosis, arteriolar vasoconstriction, or hyalinosis), recurrent primary disease, *de novo* glomerular disease, hypertension secondary to tubular atrophy in a late stage

Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS)

Recurrent primary disease; donor-recipient size discrepancy with hyperfiltration injury; FSGS secondary to other causes of glomerulosclerosis

Juxtaglomerular apparatus hyperplasia

Not well established, but likely other causes of hyperreninemia (*e.g.*, transplant renal artery stenosis)

Tubular microcalcifications

Pre-existing donor injury, ischemic tubular injury and acute tubular necrosis, bone and mineral metabolism imbalance, proteinuria

HUS, hemolytic uremic syndrome; TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura; TMA, thrombotic microangiopathy; CNI, calcineurin inhibitor; UTI, urinary tract infection; CMV, cytomegalovirus; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis.

High-power view of involved renal tubule reveals marked epithelial cell swelling due to numerous tiny clear cytoplasmic vacuoles (original magnification $\times 600$).



From: Calcineurin inhibitor toxicity in a renal transplant recipient

NDT Plus. 2009;2(2):175-176. doi:10.1093/ndtplus/sfp007

NDT Plus | © The Author [2009]. Published by Oxford University Press on behalf of ERA-EDTA. All rights reserved. For Permissions, please e-mail: journals.permissions@oxfordjournals.org Oxford University Press This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. For commercial re-use, please contact journals.permissions@oup.com

Κυκλοσπορίνη ή Tacrolimus ή Voclosporin ?

- Οξεία και Χρόνια νεφροπάθεια από CNI είναι παρόμοια σε κυκλοσπορίνη και TAC (παρόλο που είναι διαφορετικά μόρια)
- Ο μηχανισμός που εμπλέκεται στην νεφροτοξικότητα, είναι η αναστολή της καλσινευρινης
- Το TAC είναι λιγότερο νεφροτοξικο σε χαμηλότερες δόσεις, χωρίς να υπονομεύει τα κλινικά αποτελέσματα. (the SYMPHONY study)
- Πιο ήπια αγγειοσυσπαστικη δράση
- Δημιουργεί λιγότερη ινωση
- TAC : μεγαλύτερη συσχέτιση με : ΣΔ, τρομο, κεφαλαλγια, δυσπεψια, διαρροια, υπομαγνησισαιμια
- Κυκλοσπορινη: υπερπλασια ουλων, αυξημένη LDL,TG, υπερτρίχωση
- Η αιτία για τις διαφορές αυτές είναι άγνωστη....
- Voclosporin : μικρότερες διακυμάνσεις στην συγκέντρωση του, αναμονή για αποτελέσματα (AURA-LV)

Παράγοντες κινδύνου για CNI νεφροπάθεια

- Σχέση συγκέντρωσης με θεραπευτική δράση – τοξικότητα
- Δυσχέρεια στην διατήρηση του στενού θεραπευτικού εύρους
- Πλημμελής παρακολούθηση επιπέδων
- Δόση κυκλοσπορινης (χαμηλή vs υψηλή δόση, προσφέρει οριακή προστασία για CNI – νεφροπάθεια) (μελέτες σε μεταμοσχευμένους κάρδιας)
- «τοπικά» , νεφρικά επίπεδα κυκλοσπορινης είναι πολύ υψηλότερα από τα συστηματικά και σχετίζονται με CNI
- Έκθεση στους μεταβολίτες της κυκλοσπορινης και του TAC (πολλές φορές ξεπερνούν σε επίπεδα και αυτά του αρχικού φαρμάκου, ειδικά σε ηπατοπάθειες ή σε πολυμορφισμούς του CYP450)
- Νεφρική «ευαισθησία» για τοξικότητα:
 - Ηλικία
 - Γλυκοπρωτεϊνη P (όταν υποεκφραζεται, αυξάνει η συγκέντρωση της κυκλοσπορινης στα σωληναριακα επιθήλια)
 - Χρηση ΜΣΑΦ

Πρόληψη και θεραπεία της CNI νεφροπάθειας

- Αποφυγή CNI (!!)
- Ελαχιστοποίηση επιπέδων (ίσως αποφευχθεί η CNI νεφροπάθεια)
- CCB: κατά της αγγειοσύσπασης (μελέτη σε μεταμοσχευμένους: CCB+κυκλοσπορινη:καλύτερος ΡΣΔ)
- Αναστολή RAS: μειώνουν την ινωση, βελτιώνουν τον ΡΣΔ, μειώνουν τον TGFβ (που προάγει την νεφρική ινωση)

CNI ..χρήση στην νεφρίτιδα του Λύκου...?

- CNI έχουν μια θέση στην θεραπεία της class V
- Αβεβαιότητα για την θέση τους στην III,IV
- Τράβηξε την προσοχή ουσιαστικά η “multitarget” θεραπεία (MMF+TAC+κορτικοειδή)
- Το ερώτημα είναι: είναι περισσότερο αποτελεσματική η θεραπεία που περιλαμβάνει CNI από την SOC στην νεφρίτιδα του Λύκου?

Είναι περισσότερο αποτελεσματική η θεραπεία που περιλαμβάνει CNI από την SOC στην νεφρίτιδα του Λύκου στην θεραπεία επαγωγής ?

Το TAC έχει

μεγαλύτερη,

πιο γρήγορη
μείωση της Upr

γρηγορότερη
αύξηση της
αλβουμινής

Και γρηγορότερο
χρόνο έως την
CR

Στη σύγκριση
του με το ivCYC



Chen W, Tang X, Liu Q *et al.* Short-term outcomes of induction therapy with tacrolimus versus cyclophosphamide for active lupus nephritis: a multicenter randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 235–244

Wang S, Li X, Qu L *et al.* Tacrolimus versus cyclophosphamide as treatment for diffuse proliferative or membranous lupus nephritis: a non-randomized prospective cohort study. *Lupus* 2012; 21: 1025–1035

Deng J, Huo D, Wu Q *et al.* A meta-analysis of randomized controlled trials comparing tacrolimus with intravenous cyclophosphamide in the induction treatment for lupus nephritis. *Tohoku J Exp Med* 2012; 227: 281–288

Mok CC, Ying KY, Yim CW *et al.* Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 30–36

Hannah J, Casian A, D’Cruz D. Tacrolimus use in lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2016; 15: 93–101

Tian SY, Feldman BM, Beyene J *et al.* Immunosuppressive therapies for the induction treatment of proliferative lupus nephritis: a systematic review and network metaanalysis. *J Rheumatol* 2014; 41: 1998–2007

Miyasaka N, Kawai S, Hashimoto H. Efficacy and safety of tacrolimus for lupus nephritis: a placebo-controlled double-blind multicenter study. *Mod Rheumatol* 2009; 19: 606–615

Li X, Ren H, Zhang Q *et al.* Mycophenolate mofetil or tacrolimus compared with intravenous cyclophosphamide in the induction treatment for active lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1467–1472

Είναι περισσότερο αποτελεσματική η θεραπεία που περιλαμβάνει CNI από την SOC στην νεφρίτιδα του Λύκου στην θεραπεία **επαγωγής** ?

Το TAC έχει

μεγαλύτερη,

πιο γρήγορη
μείωση της Upr

γρηγορότερη
αύξηση της
αλβουμινης

Και γρηγορότερο
χρόνο έως την
CR

Στη συγκριση
του με το ivCYC



Chen W, Tang X, Liu Q *et al.* Short-term outcomes of induction therapy with tacrolimus versus cyclophosphamide for active lupus nephritis: a multicenter randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 235–244

Wang S, Li X, Qu L *et al.* Tacrolimus versus cyclophosphamide as treatment for diffuse proliferative or membranous lupus nephritis: a non-randomized prospective cohort study. *Lupus* 2012; 21: 1025–1035

Li X, Ren H, Zhang Q *et al.* Mycophenolate mofetil or tacrolimus compared with intravenous cyclophosphamide in the induction treatment for active lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1467–1472

Είναι περισσότερο αποτελεσματική η θεραπεία που περιλαμβάνει CNI από την SOC στην νεφρίτιδα του Λύκου στην θεραπεία επαγωγής ?

Το TAC έχει

μεγαλύτερη,

πιο γρήγορη
μείωση της Upr

γρηγορότερη
αύξηση της
αλβουμινης

Και γρηγορότερο
χρόνο έως την
CR

Στη συγκριση
του με το ivCYC



Wang S, Li X, Qu L *et al.* Tacrolimus versus cyclophosphamide as treatment for diffuse proliferative or membranous lupus nephritis: a non-randomized prospective cohort study. *Lupus* 2012; 21: 1025–1035

Deng J, Huo D, Wu Q *et al.* A meta-analysis of randomized controlled trials comparing tacrolimus with intravenous cyclophosphamide in the induction treatment for lupus nephritis. *Tohoku J Exp Med* 2012; 227: 281–288

Mok CC, Ying KY, Yim CW *et al.* Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 30–36

Είναι περισσότερο αποτελεσματική η θεραπεία που περιλαμβάνει CNI από την SOC στην νεφρίτιδα του Λύκου στην θεραπεία **επαγωγής** ?

Το TAC έχει

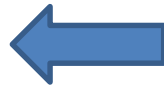
μεγαλύτερη,

πιο γρήγορη
μείωση της Upr

γρηγορότερη
αύξηση της
αλβουμινης

Και γρηγορότερο
χρόνο έως την
CR

Στη συγκριση
του με το ivCYC



Chen W, Tang X, Liu Q *et al.* Short-term outcomes of induction therapy with tacrolimus versus cyclophosphamide for active lupus nephritis: a multicenter randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 235–244

Είναι περισσότερο αποτελεσματική η θεραπεία που περιλαμβάνει CNI από την SOC στην νεφρίτιδα του Λύκου στην θεραπεία επαγωγής ?

Το TAC έχει

μεγαλύτερη,

πιο γρήγορη
μείωση της Upr

γρηγορότερη
αύξηση της
αλβουμινης

Και γρηγορότερο
χρόνο έως την
CR

Στη συγκριση
του με το ivCYC

Αλλα όχι και με το
MMF

Mok CC, Ying KY, Yim CW *et al.* Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 30–36

Li X, Ren H, Zhang Q *et al.* Mycophenolate mofetil or tacrolimus compared with intravenous cyclophosphamide in the induction treatment for active lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1467–1472



Είναι περισσότερο αποτελεσματική η θεραπεία που περιλαμβάνει CNI από την SOC στην νεφρίτιδα του Λύκου στην θεραπεία **συντήρησης** ?

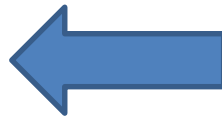
Οι CNI στη θεραπεία συντήρησης :

CsA ίδιο διάστημα χωρίς υποτροπές με ivCYC ή AZA

TAC ίδιο ικανό με AZA για χρονικό διάστημα χωρίς υποτροπές και με μεγαλύτερη μείωση Upr.

Χειρότερος ΡΣΔ με CNI

Zavada J, Pesickova S, Rysava R *et al.* Cyclosporine A or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis: the Cyclofa-Lune study. *Lupus* 2010; 19: 1281–1289



Moroni G *et al.* A randomized pilot trial comparing cyclosporine and azathioprine for maintenance therapy in diffuse lupus nephritis over four years. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 925–932

Είναι περισσότερο αποτελεσματική η θεραπεία που περιλαμβάνει CNI από την SOC στην νεφρίτιδα του Λύκου στην θεραπεία **συντήρησης** ?

Οι CNI στη θεραπεία συντήρησης :

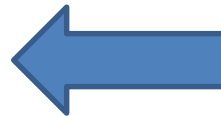
CsA ίδιο διάστημα χωρίς υποτροπές με ivCYC ή AZA

TAC ίδιο ικανό με AZA για χρονικό διάστημα χωρίς υποτροπές και με μεγαλύτερη μείωση Upr.

Χειρότερος ΡΣΔ με CNI

Wang S, Li X, Qu L *et al.* Tacrolimus versus cyclophosphamide as treatment for diffuse proliferative or membranous lupus nephritis: a non-randomized prospective cohort study. *Lupus* 2012; 21: 1025–1035

Chen W, Liu Q, Chen W *et al.* Outcomes of maintenance therapy with tacrolimus versus azathioprine for active lupus nephritis: a multicenter randomized clinical trial. *Lupus* 2012; 21: 944–952



Είναι περισσότερο αποτελεσματική η θεραπεία που περιλαμβάνει CNI από την SOC στην νεφρίτιδα του Λύκου στην θεραπεία **συντήρησης** ?

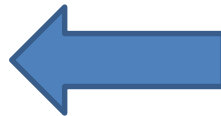
Οι CNI στη θεραπεία συντήρησης :

CsA ίδιο διάστημα χωρίς υποτροπές με ivCYC' ή AZA

TAC ίδιο ικανό με AZA για χρονικό διάστημα χωρίς υποτροπές και με μεγαλύτερη μείωση Upr.

Χειρότερος ΡΣΔ με CNI

Li X, Ren H, Zhang Q *et al.* Mycophenolate mofetil or tacrolimus compared with intravenous cyclophosphamide in the induction treatment for active lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1467–1472



Είναι περισσότερο αποτελεσματική η θεραπεία που περιλαμβάνει CNI από την SOC στην νεφρίτιδα του Λύκου?

Τελικά.....



- Το TAC είναι πιο αποτελεσματικό από τη CsA
- Αλλά όχι σίγουρα καλύτερο από το MMF ή το ivCYC
- Χειρότερη νεφρική λειτουργία σε αρκετές μελέτες με τα CNI

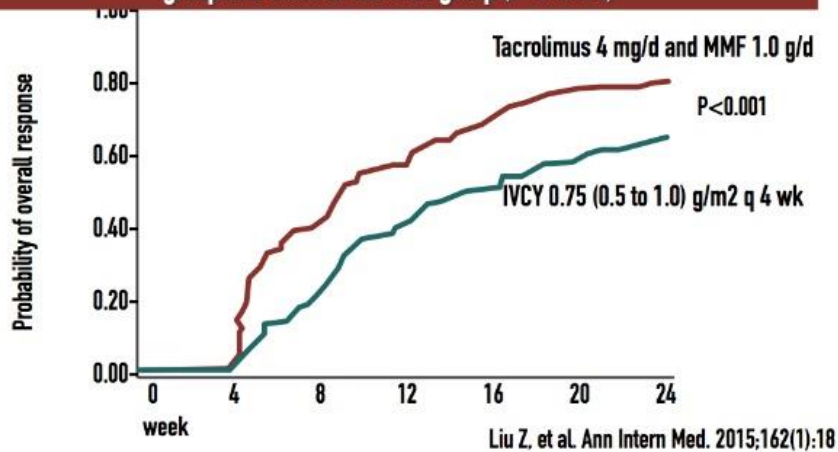


Μα αυτό δεν πάμε να διατηρήσουμε ???

Είναι πιο αποτελεσματική η multitarget προσέγγιση σε σχέση με την SOC ?

Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial

Complete and partial remission at week 24 were 83.5% in the multitarget treatment group and 63.0% in the IVCY group (P < 0.001)



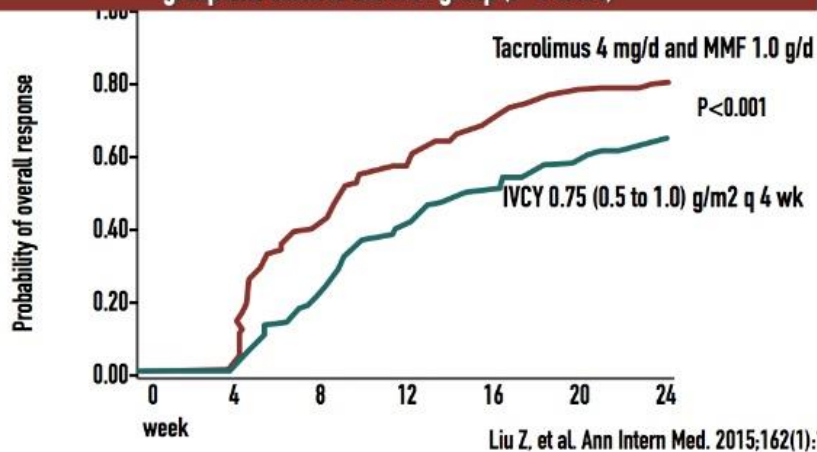
- Ψηλότερα ποσοστά CR και συνολικής απάντησης στην θεραπεία από το ivCYC

Hannah J, Casian A, D’Cruz D. Tacrolimus use in lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2016; 15: 93–101

Είναι πιο αποτελεσματική η multitarget προσέγγιση σε σχέση με την SOC ?

Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial

Complete and partial remission at week 24 were 83.5% in the multitarget treatment group and 63.0% in the IVCY group (P < 0.001)



- 4 εβδομάδες πιο γρήγορα η ύφεση
 - Μεγαλύτερα ποσοστά CR στις ταξεις IV,V, IV+V LN
- σε σχέση με την SOC!

Είναι πιο αποτελεσματική η multitarget προσέγγιση σε σχέση με την SOC ?

Σκέψεις... ότι λάμπει.....



- Οι CNI μειώνουν την λευκωματουρία ΚΑΙ με μη ανοσολογικούς μηχανισμούς
- Βραχύ follow up
- Βιοψίες σε 6 εβδομάδες (?)
- Ασιατικός πληθυσμός
- Στη follow up μελέτη (2017):
 - AZA σαν maintenance θεραπεία στο Cyclophosphamide group (περίεργη επιλογή αφού η ASPREVA ανέδειξε την ανωτερότητα του MMF έναντι στην AZA)
 - Οι δυο ομάδες δεν είναι εντελώς συγκρίσιμες (AZA στην ομάδα έλεγχου και MMF στην multitarget)
 - Αν και η Induction μελέτη έδειξε πλήρη ύφεση πιο γρήγορα για το multitarget, η SOC στην μελέτη maintenance έδειξε να «προλαβαίνει» στο 6μηνο
 - Η γρήγορη επίτευξη της πλήρους ύφεσης της νεφρικής συμμετοχής , είναι προοίμιο καλύτερων μακροχρόνιων αποτελεσμάτων...αλλά...
 - Το να βασίζεις όμως την ύφεση της νεφρίτιδας του Λυκου στην λευκωματουρία σε μελέτες που περιέχουν CNI, δημιουργεί στην καλύτερη περίπτωση αβεβαιότητα. Η μείωση της λευκωματουρίας μπορεί να είναι πλα το αποτέλεσμα της σταθεροποίησης του κυτταροσκελετου των ποδοκυταρων και να «κρύβεται» με αυτόν τον τρόπο η λευκωματουρία ενώ η υποκείμενη φλεγμονή να συνεχίζει (οδηγώντας ετσι σε χειρότερα τελικά αποτελέσματα)
- Το βασικό πρόβλημα είναι να ξεχωρίσουμε αν τα καλά νεφρικά αποτελέσματα είναι εξαιτίας του έλεγχου της ανοσολογικής βλάβης ή της μείωσης της λευκωματουρίας από άλλους μη ανοσολογικούς μηχανισμούς

Είναι οι θεραπείες που περιέχουν CNI ασφαλέστερες ?

- Η CsA σε σχέση με το TAC εμφανίζει συχνότερα παροδικά αυξημένη κρεατινίνη, ΑΥ, δυσλιπιδαιμία
- CsA σχετίζεται με υψηλότερη ΑΥ, περισσότερα αντιυπερτασικά φάρμακα (CYCLOFA-LUNE)
- TAC : χαμηλότερα ποσοστά σοβαρών παρενεργειών σε σχέση με το ivCYC ΑΛΛΑ ΙΔΙΑ με το MMF&AZA.
- CsA λιγότερες λοιμώξεις από ivCYC , παρόμοιες με AZA
- Στη Multitarget αγωγή, οι λοιμώξεις ήταν η πιο συχνή επιπλοκή και τα περισσότερα drop out οφειλόταν εκεί.
- Στη Multitarget αγωγή, έχουμε συχνότερα ΑΥ

Συμπεράσματα

- Έχουμε ανάγκη από ασφαλέστερες και πιο αποτελεσματικές θεραπείες για την ΝΛ
- Αναγκαίες περισσότερες πληροφορίες για την χρόνια νεφροτοξικότητα τους
- Αναγκαία στοιχεία για τα μακροπρόθεσμα οφέλη τους - μεγαλύτερα follow up
- CNI προς το παρών, συστήνονται μόνο σαν εναλλακτικό σχήμα για την τάξη V της ΝΛ
- Πετυχαίνουν καλύτερα αποτελέσματα σε ότι αφορά την Upr (σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας)
- Δεν μπορούμε να πούμε ότι η μείωση της Upr, είναι παράλληλη με έλεγχο και μείωση της ιστολογικής δραστηριότητας της νόσου και εν τέλει θα μεταφραστεί σε καλύτερο ΡΣΔ
- Τα CNI πιθανά έχουν αρνητικό αντίκτυπο στον CV κίνδυνο
- Τα θετικά αποτελέσματα μπορούν να εφαρμοστούν σε άλλες «φυλές» εκτος της Ασιατικής?

**Τα θεραπευτικά σχήματα με CNI δεν μπορούν να συνιστώνται για την
θεραπεία της ΝΛ**

Pros

Efficacy

- Higher complete remission rates than CYC
- Shorter median time to remission than CYC
- Stronger anti-proteinuric effect
- Decrease in activity index in biopsies
- Improvement in lupus serology improvement in extrarenal manifestations
- Avoidance of relapses
- Potential safety risks
- Fewer serious adverse events than CYC^a
- Lower infection rates than CYC/MMF
- Lower leucopenia rates than CYC/MMF
- Fewer gastrointestinal disorders than CYC/MMF
- Fewer menstrual disorders than CYC
- Less liver dysfunction than CYC/AZA

Other factors

- Drug interactions
- Drug level monitoring
- Adherence to a more complex regimen
- Cost

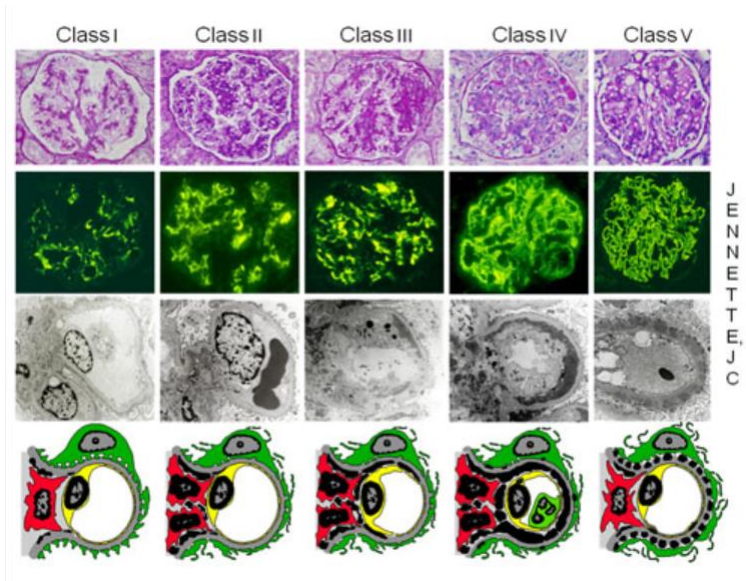
Cons

- No improvement in eGFR
- Increase in chronicity index in biopsies
- More new-onset hypertension
- More hyperglycaemia
- Nephrotoxicity
- Long-term risk of cardiovascular events^b
- Long-term risk of malignancies^b
- Other (tremor, alopecia, hirsutism, gum hypertrophy)
- Adverse changes in lipid profiles

Ερωτήματα προς Απάντηση

- Η νεφρίτιδα είναι νόσος του νεφρολόγου ή του ρευματολόγου?
- Πρέπει πάντα να χρησιμοποιούνται στη νεφρίτιδα του λύκου ΑΜΕΑ/ΑΤ?
- Αλλάζει η έκβαση και η πορεία της νόσου από την χρήση τους ?
- Πόσο νωρίς ξεκινάμε? – Ξεινάμε ΑΜΕΑ ή ΑΤ II από την διάγνωση ή μετά τη λευκωματουρία?
- Και από Ποιόν – μπορεί ο Ρευματολόγος να τα αρχίσει ?
- Υπάρχουν ασφαλής επίπεδα στη χορήγηση των αναστολέων καλσινευρίνης , και κάθε πότε πρέπει να τα μετράμε ?
- Υπάρχουν ειδικές συνθήκες που θα πρέπει να τηρούνται στην μέτρηση των επιπέδων ?
- Ποιά επίπεδα κοιτάμε - τα trough , 2 ώρες μετά τη λήψη ή 8 ώρες μετα?
- Μετά την αποκατάσταση της νεφρικής βλάβης από την διακοπή των αναστολέων δικαιούνται να χρησιμοποιήσουν ξανά και πως?
- γιατί οι νεφρολόγοι δεν βάζουν Plaquenil

Ευχαριστώ πολύ



KDIGO

Table 27 | Definitions of response to therapy in LN

Complete response: Return of SCr to previous baseline, plus a decline in the uPCR to < 500 mg/g (< 50 mg/mmol).

Partial response: Stabilization ($\pm 25\%$), or improvement of SCr, but not to normal, plus a $\geq 50\%$ decrease in uPCR. If there was nephrotic-range proteinuria (uPCR ≥ 3000 mg/g [≥ 300 mg/mmol]), improvement requires a $\geq 50\%$ reduction in uPCR, and a uPCR < 3000 mg/g [< 300 mg/mmol].

Deterioration: There is no definition of deterioration in LN to define treatment failure that has been tested prospectively as an indication to change in initial therapy. A sustained 25% increase in SCr is widely used but has not been validated.



RISK FACTORS FOR PROGRESSION III / IV

- Clinical risk factors for progression
 - serum creatinine
 - Hypertension
 - nephrotic range proteinuria,
 - anemia with a hematocrit below 26 percent
 - black and Hispanic race and ethnicity
 - Delayed therapy
- Biopsy factors:
 - The severity of acute and chronic tubulointerstitial disease and interstitial inflammation
 - presence of cellular crescents
- Factors for progression that become evident after initial presentation and during therapy
 - frequency and severity of relapses (renal flares)
 - and the degree to which the abnormal features of renal involvement are controlled (complete or partial response of proteinuria, hematuria, and the severity of azotemia)

Θεραπεία επαγωγής LN III,IV

- in patients with **active proliferative LN**
- For initial therapy in patients with diffuse or focal proliferative lupus nephritis (LN), we recommend immunosuppressive therapy with either intravenous (or oral) **cyclophosphamide** or a **mycophenolate mofetil**-based regimen

MMF ή cyclophosphamide?

- Σε βαριά ΝΛ , κυκλοφωσφαμιδη
- Patient preference is important. As an example, a woman of childbearing age may want to avoid the ovarian toxicity of cyclophosphamide

Dosing of mycophenolate mofetil —we prefer the regimen used in the ALMS trial

- we give **0.5 g** of mycophenolate mofetil **twice** daily for the first week,
- then **1 g twice** daily for the **second week**, and
- thereafter increase the dose to **1.5 g twice daily**.
- If 1.5 g twice daily is not tolerated, we change the dosing schedule to 1 g thrice daily;
- if still not tolerated, we reduce the dose to 1 g twice daily.
- We usually continue mycophenolate mofetil at these doses for six months.

Patients who are resistant to initial therapy —

- In general, we treat cyclophosphamide-resistant patients with mycophenolate mofetil, and
- mycophenolate mofetil-resistant patients with cyclophosphamide.

Θεραπεία συντήρησης III,IV

- Choice of agent for extended (maintenance) therapy
- **MMF** : mycophenolate mofetil compared with azathioprine is associated with a statistically and clinically significant reduction in relapse rate, and no increase in adverse effects;
- AZA : preferred in women who have achieved a complete response and want to become pregnant
- **CsA, TAC: αν ο ασθενής δεν ανέχεται ούτε το MMF ούτε την AZA**

Dosing and duration of extended (maintenance) therapy — Our approach to dosing and duration of extended (maintenance) therapy is based upon the protocols used in the trials presented above (see ['Preference for mycophenolate mofetil'](#) above):

- The usual extended therapy dose of [mycophenolate](#) mofetil is 1000 mg twice daily. The dose may be tapered over time in stable patients. In one trial, the mycophenolate mofetil dose was 1500 mg/day in the first year, 1000 to 1250 mg/day in the second year, and 500 to 1000 mg/day in the third year [44].
- The [azathioprine](#) dose is 2 mg/kg per day to a maximum of 150 to 200 mg/day.
- The duration of extended therapy is 24 months or longer, and some expert panels suggest that extended therapy be continued for three years or longer [3].

Θεραπεία ανθεκτικής III,IV LN

- MMF < -- > Cyclophosphamide
- Rituximab
- MMF plus **tacrolimus** — Combination therapy with MMF and tacrolimus may be effective for **MMF resistant patients**

Θεραπεία υποτροπιάζουσας III,IV LN

- Mild relapse
 - Mild relapse is defined as increased activity of urine sediment and, possibly, a modest (eg, less than 50 percent) increase in protein excretion but with a stable serum creatinine
- For those initially treated with cyclophosphamide who are now on azathioprine maintenance therapy, one can increase the dose of prednisone as well as azathioprine, particularly if the azathioprine dose has been tapered.
- For those initially treated with cyclophosphamide who are now on MMF maintenanceimmunosuppression, one can increase the dose of MMF, increase the dose of prednisone, or, if ineffective, switch to azathioprine.
- For those initially treated with MMF for induction and who are now off maintenance therapy, MMF may be restarted. For patients who are still on maintenance therapy with lower doses of MMF, the MMF dose can be increased to 2 to 3 g/day.
- For those initially treated with MMF but who are now on azathioprine (because they want to become pregnant), one can increase the dose of azathioprine to a maximum of 2 to 3 mg/kg/day, as tolerated, until there is a clinical response.

Θεραπεία υποτροπιάζουσας III,IV LN

Moderate to severe relapse

- active urine sediment and an increase in proteinuria, sometimes with a rise in serum creatinine. These manifestations may be accompanied by a flare in extrarenal manifestations of lupus.
- **If cyclophosphamide was used for induction** and the patient is taking azathioprine for maintenance therapy, many experts choose **MMF** rather than repeating cyclophosphamide in order to avoid cumulative toxicity from cyclophosphamide. Alternatively, a second course of cyclophosphamide can be used if MMF is poorly tolerated.
- **If MMF was used for induction and the patient is no longer taking maintenance** therapy, either MMF or cyclophosphamide may be used for the treatment of relapse.
- **Cyclophosphamide is preferred if relapse occurs while the patient is still taking MMF** for maintenance therapy, or, if the patient is taking a low dose of MMF for maintenance, the dose of this drug can be increased to doses recommended for induction therapy.

Θεραπεία ΝΛ class V

- Ποιοι?
 - Νεφρωσικο σύνδρομο ή πρωτεινουρια νεφρωσικου επιπέδου
 - Σταδιακή επιδείνωση του ΡΣΔ
 - Μεικτή νόσος V με III ή IV
 - Αλλά και σε πρωτεινουρία < 3.4 γρ/24^H γιατί η μεμβρανώδης ΝΛ ΔΕΝ υποστρέφει την πρωτεινουρια της αυτόματα όπως η IMN.
- Ποιο σχημα?
 - MMF + κορτικοειδή
 - Αν υπάρχει αντένδειξη ή κακή ανοχή:
 - ivCYC ή **CNI** + κορτικοειδή
 - **Ειδικές περιπτώσεις:**
 - Γυναίκες σε γόνιμη ηλικία: CNI
 - Γυναίκες σε κύηση : CNI

Θεραπεία ΝΛ class V. Δόσεις

- MMF:
 - 0.5 g of MMF **twice daily** for the first week, then 1 g twice daily for the second week, and thereafter increase the dose as tolerated to 1.5 g twice daily.
 - If 1.5 g twice daily is not tolerated, we change the dosing schedule to 1 g thrice daily;
 - if still not tolerated, we reduce the dose to 1 g twice daily.
 - We usually continue MMF at these doses for six months. At six months, the dose may be reduced to 1 g twice daily, which is continued for two to three years and then slowly tapered.

Θεραπεία ΝΛ class V. Δόσεις

- CYC:
 - Eurolupus
 - At six months, we usually switch from cyclophosphamide to MMF (1 g twice daily), which is continued for two to three years.
- Cyclosporine:
 - start dosing at **100 to 200 mg twice daily**. The dose is adjusted to achieve a **trough level between 150 and 250 mcg/L** and a reduction in proteinuria;
 - the dose is **reduced by 25 percent** if the serum creatinine increases **by 33 to 49 percent or by greater than 0.3 mg/dL** on two or more determinations.
- Tacrolimus
 - start with **1 to 2 mg twice daily** to achieve a trough level between 5 and 10 mcg/L and a reduction in proteinuria
 - reducing the dose as needed if there is an increase in the serum creatinine.
- If a clinical response is attained, we usually continue **CNI therapy** for approximately **6 to 12 months**, by which point, the drug dose is tapered and discontinued.

Θεραπεία ΝΛ class V. Σε nonresponders & relapsing

- Patients require modification of immunosuppressive therapy if they have persistent heavy proteinuria (over 3 g daily) despite **6 to 12 months of adequate therapy** (ie, are a **nonresponder**) or have an initial response but then develop worsening proteinuria, a new active urinary sediment, or worsening renal function (ie, have **relapsing** disease).
- In patients who do not respond to initial treatment with **MMF**, we typically switch to **cyclophosphamide** therapy
- In patients who initially **respond to MMF** but then subsequently **relapse**, modification of immunosuppression depends upon when the relapse occurs:
 - If the relapse occurs during long-term therapy (when the MMF dose is being tapered) or after MMF has been discontinued, we resume the original dose of MMF (usually with a goal of 1.5 g twice daily or, potentially, 1 g thrice daily).
 - If the relapse occurs during the first six months of MMF treatment, we typically switch to cyclophosphamide therapy.
- Patients initially treated with cyclophosphamide or a **CNI** (are those who have a contraindication to or who cannot tolerate MMF)
 - those who do not respond to or who relapse despite cyclophosphamide treatment should be converted to a CNI,
 - and those who do not respond to or who relapse despite CNI therapy should be converted to cyclophosphamide.
- However, if a patient who was successfully treated with a CNI relapses after the drug has been discontinued, the same therapy can be used a second time

Θεραπεία της ΝΛ

12.2: Class II LN (mesangial-proliferative LN)

- 12.2.1: Treat patients with class II LN and proteinuria < 1 g/d as dictated by the extrarenal clinical manifestations of lupus. (2D)**
- 12.2.2: We suggest that class II LN with proteinuria > 3 g/d be treated with corticosteroids or CNIs as described for MCD (see Chapter 5). (2D)**

Θεραπεία της ΝΛ

*12.3: Class III LN (focal LN) and class IV LN (diffuse LN)—
initial therapy*

12.3.1: We recommend initial therapy with corticosteroids (1A), combined with either cyclophosphamide (1B) or MMF (1B).

12.3.2: We suggest that, if patients have worsening LN (rising SCr, worsening proteinuria) during the first 3 months of treatment, a change be made to an alternative recommended initial therapy, or a repeat kidney biopsy be performed to guide further treatment. (2D)

**12.4: Class III LN (focal LN) and class IV LN (diffuse LN)—
maintenance therapy**

- 12.4.1:** We recommend that, after initial therapy is complete, patients with class III and IV LN receive maintenance therapy with azathioprine (1.5–2.5 mg/kg/d) or MMF (1–2 g/d in divided doses), and low-dose oral corticosteroids (≤ 10 mg/d prednisone equivalent). (1B)
- 12.4.2:** We suggest that **CNIs with low-dose corticosteroids be used for maintenance therapy in patients who are intolerant of MMF and azathioprine.** (2C)
- 12.4.3:** We suggest that, after complete remission is achieved, maintenance therapy be continued for at least 1 year before consideration is given to tapering the immunosuppression. (2D)
- 12.4.4:** If complete remission has not been achieved after 12 months of maintenance therapy, consider performing a repeat kidney biopsy before determining if a change in therapy is indicated. (Not Graded)
- 12.4.5:** While maintenance therapy is being tapered, if kidney function deteriorates and/or proteinuria worsens, we suggest that treatment be increased to the previous level of immunosuppression that controlled the LN. (2D)

12.5: Class V LN (membranous LN)

- 12.5.1:** We recommend that patients with class V LN, normal kidney function, and non-nephrotic-range proteinuria be treated with antiproteinuric and antihypertensive medications, and only receive corticosteroids and immunosuppressives as dictated by the extrarenal manifestations of systemic lupus. (2D)
- 12.5.2:** We suggest that patients with pure class V LN and persistent nephrotic proteinuria be treated with corticosteroids plus an additional immunosuppressive agent: cyclophosphamide (2C), or CNI (2C), or MMF (2D), or azathioprine (2D).

12.8: Relapse of LN

12.8.1: We suggest that a relapse of LN after complete or partial remission be treated with the initial therapy followed by the maintenance therapy that was effective in inducing the original remission. (2B)

12.8.1.1: If resuming the original therapy would put the patient at risk for excessive lifetime cyclophosphamide exposure, then we suggest a non-cyclophosphamide-based initial regimen be used (Regimen D, Table 28). (2B)

12.8.2: Consider a repeat kidney biopsy during relapse if there is suspicion that the histologic class of LN has changed, or there is uncertainty whether a rising SCr and/or worsening proteinuria represents disease activity or chronicity. (Not Graded)

12.9: Treatment of resistant disease

12.9.1: In patients with worsening SCr and/or proteinuria after completing one of the initial treatment regimens, consider performing a repeat kidney biopsy to distinguish active LN from scarring. (*Not Graded*)

12.9.2: Treat patients with worsening SCr and/or proteinuria who continue to have active LN on

biopsy with one of the alternative initial treatment regimens (see Section 12.3). (*Not Graded*)

12.9.3: We suggest that nonresponders who have failed more than one of the recommended initial regimens (see Section 12.3) may be considered for treatment with rituximab, i.v. immunoglobulin, or CNIs. (*2D*)

Chapter 5: Minimal-change disease in adults

5.1: Treatment of initial episode of adult MCD

- 5.1.1: We recommend that corticosteroids be given for initial treatment of nephrotic syndrome. (1C)
- 5.1.2: We suggest prednisone or prednisolone* be given at a daily single dose of 1 mg/kg (maximum 80 mg) or alternate-day single dose of 2 mg/kg (maximum 120 mg). (2C)
- 5.1.3: We suggest the initial high dose of corticosteroids, if tolerated, be maintained for a minimum period of 4 weeks if complete remission is achieved, and for a maximum period of 16 weeks if complete remission is not achieved. (2C)
- 5.1.4: In patients who remit, we suggest that corticosteroids be tapered slowly over a total period of up to 6 months after achieving remission. (2D)
- 5.1.5: For patients with relative contraindications or intolerance to high-dose corticosteroids (e.g., uncontrolled diabetes, psychiatric conditions, severe osteoporosis), we suggest oral cyclophosphamide or CNIs as discussed in frequently relapsing MCD. (2D)
- 5.1.6: We suggest using the same initial dose and duration of corticosteroids for infrequent relapses as in Recommendations 5.1.2, 5.1.3, and 5.1.4. (2D)

*Prednisone and prednisolone are equivalent, used in the same dosage, and have both been used in RCTs depending on the country of origin. All later references to prednisone in this chapter refer to prednisone or prednisolone. All later references to oral corticosteroids refer to prednisone or prednisolone.

5.2: FR/SD MCD

- 5.2.1: We suggest oral cyclophosphamide 2–2.5 mg/kg/d for 8 weeks. (2C)
- 5.2.2: We suggest CNI (cyclosporine 3–5 mg/kg/d or tacrolimus 0.05–0.1 mg/kg/d in divided doses) for 1–2 years for FR/SD MCD patients who have relapsed despite cyclophosphamide, or for people who wish to preserve their fertility. (2C)
- 5.2.3: We suggest MMF 500–1000 mg twice daily for 1–2 years for patients who are intolerant of corticosteroids, cyclophosphamide, and CNIs. (2D)

5.3: Corticosteroid-resistant MCD

- 5.3.1: Re-evaluate patients who are corticosteroid-resistant for other causes of nephrotic syndrome. (Not Graded)

5.4: Supportive therapy

- 5.4.1: We suggest that MCD patients who have AKI be treated with renal replacement therapy as indicated, but together with corticosteroids, as for a first episode of MCD. (2D)
- 5.4.2: We suggest that, for the initial episode of nephrotic syndrome associated with MCD, statins not be used to treat hyperlipidemia, and ACE-I or ARBs not be used in normotensive patients to lower proteinuria. (2D)

Chapter 6: Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in adults

6.1: Initial evaluation of FSGS

- 6.1.1: Undertake thorough evaluation to exclude secondary forms of FSGS. (*Not Graded*)
- 6.1.2: Do not routinely perform genetic testing. (*Not Graded*)

6.2: Initial treatment of FSGS

- 6.2.1: We recommend that corticosteroid and immunosuppressive therapy be considered only in idiopathic FSGS associated with clinical features of the nephrotic syndrome. (*1C*)
- 6.2.2: We suggest prednisone* be given at a daily single dose of 1 mg/kg (maximum 80 mg) or alternate-day dose of 2 mg/kg (maximum 120 mg). (*2C*)
- 6.2.3: We suggest the initial high dose of corticosteroids be given for a minimum of 4 weeks; continue high-dose corticosteroids up to a maximum of 16 weeks, as tolerated, or until complete remission has been achieved, whichever is earlier. (*2D*)
- 6.2.4: We suggest corticosteroids be tapered slowly over a period of 6 months after achieving complete remission. (*2D*)
- 6.2.5: We suggest CNIs be considered as first-line therapy for patients with relative contraindications or intolerance to high-dose corticosteroids (e.g., uncontrolled diabetes, psychiatric conditions, severe osteoporosis). (*2D*)

*Prednisone and prednisolone are equivalent, used in the same dosage, and have both been used in RCTs depending on the country of origin. All later references to prednisone in this chapter refer to prednisone or prednisolone. All later references to oral corticosteroids refer to prednisone or prednisolone.

6.3: Treatment for relapse

- 6.3.1: We suggest that a relapse of nephrotic syndrome is treated as per the recommendations for relapsing MCD in adults (see Chapters 5.1 and 5.2). (*2D*)

6.4: Treatment for steroid-resistant FSGS

- 6.4.1: For steroid-resistant FSGS, we suggest that cyclosporine at 3–5 mg/kg/d in divided doses be given for at least 4–6 months. (*2B*)
- 6.4.2: If there is a partial or complete remission, we suggest continuing cyclosporine treatment for at least 12 months, followed by a slow taper. (*2D*)
- 6.4.3: We suggest that patients with steroid-resistant FSGS, who do not tolerate cyclosporine, be treated with a combination of mycophenolate mofetil and high-dose dexamethasone. (*2C*)

Chapter 7: Idiopathic membranous nephropathy

7.4: *Alternative regimens for the initial therapy of IMN: CNI therapy*

- 7.4.1: We recommend that cyclosporine or tacrolimus be used for a period of **at least 6 months** in patients who meet the criteria for initial therapy (as described in Recommendation 7.2.1), **but who choose not to receive the cyclical corticosteroid/alkylating-agent regimen or who have contraindications to this regimen.** (See Table 18 for specific recommendations for dosage during therapy.) (1C)
- 7.4.2: We suggest that **CNIs be discontinued in patients who do not achieve complete or partial remission after 6 months of treatment.** (2C)
- 7.4.3: We suggest that the dosage of **CNI be reduced at intervals of 4–8 weeks** to a level of about **50% of the starting dosage,** provided that remission is maintained and no treatment-limiting CNI-related nephrotoxicity occurs, and continued for at least 12 months. (2C)
- 7.4.4: We suggest that CNI blood levels be monitored regularly during the initial treatment period, and whenever there is an unexplained rise in SCr (> 20%) during therapy. (Not Graded) (See Table 18 for specific CNI-based regimen dosage recommendations.)

7.5: *Regimens not recommended or suggested for initial therapy of IMN*

- 7.5.1: We recommend that corticosteroid monotherapy not be used for initial therapy of IMN. (1B)
- 7.5.2: We suggest that monotherapy with MMF not be used for initial therapy of IMN. (2C)

7.6: *Treatment of IMN resistant to recommended initial therapy*

- 7.6.1: We suggest that patients with IMN resistant to alkylating agent/steroid-based initial therapy be treated with a CNI. (2C)
- 7.6.2: We suggest that patients with IMN resistant to CNI-based initial therapy be treated with an alkylating agent/steroid-based therapy. (2C)

7.7: *Treatment for relapses of nephrotic syndrome in adults with IMN*

- 7.7.1: We suggest that relapses of nephrotic syndrome in IMN be treated by reinstatement of the same therapy that resulted in the initial remission. (2D)
- 7.7.2: We suggest that, if a 6-month cyclical corticosteroid/alkylating-agent regimen was used for initial therapy (see Recommendation 7.3.1), the regimen be repeated only once for treatment of a relapse. (2B)

7.8: *Treatment of IMN in children*

- 7.8.1: We suggest that treatment of IMN in children follows the recommendations for treatment of IMN in adults. (2C) (See Recommendations 7.2.1 and 7.3.1.)
- 7.8.2: We suggest that no more than one course of the cyclical corticosteroid/alkylating-agent regimen be given in children. (2D)

Τροπος δοσολογικου σχηματος στην FSGS

- **Calcineurin inhibitor dosing** — There are no controlled trials of [cyclosporine](#) or [tacrolimus](#) as initial therapy in patients with primary FSGS. Dosing recommendations are extrapolated from the doses used in trials of steroid-dependent or steroid-resistant disease:
 - If [cyclosporine](#) is used, we start with 2 to 4 mg/kg per day (given in two divided doses) or approximately 75 to 100 mg twice daily, adjusting the dose as necessary to target a trough level between 100 and 175 ng/mL. The dose will likely need to be adjusted depending upon the clinical response and toxicity.
 - If [tacrolimus](#) is used, we start with 0.1 mg/kg per day (given in two divided doses) or approximately 2 to 4 mg twice daily, adjusting the dose as necessary to target a trough level between 5 and 10 ng/mL. As with [cyclosporine](#), the dose may need to be adjusted depending upon the clinical response and toxicity.

FSGS

Table 11 | Treatment schedules

Drug and dosing scheme

Initial treatment

*Prednisone**

1 mg/kg/d in patients (up to a maximum of 80 mg/d) or alternate-day prednisone 2 mg/kg (up to 120 mg) for at least 4 weeks and for a maximum of 4 months; in case of a complete remission, taper prednisone: e.g., reduce dose by 10 mg per 2 weeks down to 0.15 mg/kg/d, then taper dose every 2–4 weeks by 2.5 mg. In SR FSGS patients, taper off prednisone over 6 weeks.

Therapy for SR FSGS

Cyclosporine

3–5 mg/kg/d: in two divided doses (initial target levels 125–175 ng/ml [104–146 nmol/l]); in case of a remission continue treatment for 1 year then try to slowly taper cyclosporine: reduce cyclosporine dose by 25% every 2 months. If no remission by 6 months, discontinue cyclosporine treatment.

Or

Tacrolimus

0.1–0.2 mg/kg/d in two divided doses (initial target levels 5–10 ng/ml [6–12 nmol/l]); in case of remission see advice for cyclosporine.

And

Prednisone

0.15 mg/kg/d for 4–6 months, then taper off over 4–8 weeks.

FSGS, Focal segmental glomerulosclerosis; SR, steroid-resistant.

IMN

7.4: Alternative regimens for the initial therapy of IMN:

CNI therapy

- 7.4.1: We recommend that cyclosporine or tacrolimus be used for a period of at least 6 months in patients who meet the criteria for initial therapy (as described in Recommendation 7.2.1), but who choose not to receive the cyclical corticosteroid/alkylating-agent regimen or who have contraindications to this regimen. (See Table 18 for specific recommendations for dosage during therapy.) (1C)
- 7.4.2: We suggest that CNIs be discontinued in patients who do not achieve complete or partial remission after 6 months of treatment. (2C)
- 7.4.3: We suggest that the dosage of CNI be reduced at intervals of 4–8 weeks to a level of about 50% of the starting dosage, provided that remission is maintained and no treatment-limiting CNI-related nephrotoxicity occurs, and continued for at least 12 months. (2C)
- 7.4.4: We suggest that CNI blood levels be monitored regularly during the initial treatment period, and whenever there is an unexplained rise in SCr (>20%) during therapy. (Not Graded) (See Table 18 for specific CNI-based regimen dosage recommendations.)

Table 18 | CNI-based regimens for IMN

Cyclosporine: 3.5–5.0 mg/kg/d given orally in two equally divided doses 12 hours apart, with prednisone 0.15 mg/kg/d, for 6 months. We suggest starting at the low range of the recommended dosage and gradually increasing, if necessary, to avoid acute nephrotoxicity (Sandimmune[®], Neoral[®], and generic cyclosporin considered equivalent).

Tacrolimus: 0.05–0.075 mg/kg/d given orally in two divided doses 12 hours apart, without prednisone, for 6–12 months. We suggest starting at the low range of the recommended dosage and gradually increasing, if necessary, to avoid acute nephrotoxicity.

IMN, idiopathic membranous nephropathy.

Note: Monitoring of blood levels during therapy is discussed in the text.

KDIGO

in Table 18.

Cyclosporine

Early uncontrolled studies suggested an initial benefit, but a high relapse rate, with cyclosporine in IMN.^{247,248} In a single-blind, randomized controlled study, 51 patients with steroid-resistant MN were treated with low-dose prednisone plus cyclosporine and compared to placebo plus prednisone.²⁴⁹ Complete and partial remissions in proteinuria were

Table 1. Suggested target ranges for renal transplant patients who receive cyclosporine^a

Time	Without Induction Therapy	With IL-2 Receptor Antibody Therapy	Induction with Thymoglobulin	With mTOR Inhibitor
0 to 3 mo	C ₂ >1700 ng/ml by day 5 (34); 1600 to 2000 ng/ml month 1, C ₂ 1400 to 1600 ng/ml month 2, C ₂ 1200 to 1400 ng/ml month 3 (48)	C ₂ >1500 ng/ml for first 2 mo, C ₂ 1200 to 1400 ng/ml month 3 (46)	C ₂ 1000 to 1200 ng/ml (40)	C ₀ 75 to 125 ng/ml months 1 through 2, C ₀ 50 to 100 ng/ml months 3 through 6 (95,96); reduce C ₂ target by 50 to 75%?
>3 to 12 mo	C ₂ 800 to 1000 ng/ml months 4 through 6, C ₂ 600 to 800 ng/ml months 7 through 12 (49)	C ₂ 600 to 1000 ng/ml (46)	C ₂ 600 to 1000 ng/ml (40)	C ₀ 50 to 100 ng/ml (95,96); reduce C ₂ target by 50 to 75%?
>12 mo	C ₂ approximately 800 ng/ml (54-56)	C ₂ approximately 800 ng/ml (54-56)	C ₂ approximately 800 ng/ml (54-56)	C ₀ 50 to 100 ng/ml (95,96); reduce C ₂ target by 50 to 75%?

^aC₀, trough level; C₂, 2-h postdose cyclosporine level; mTOR, mammalian target of rapamycin.

Table 2. Suggested target ranges for renal transplant patients who receive tacrolimus

Time	Without Induction Therapy	With IL-2 Receptor Antibody Therapy	Induction with Thymoglobulin	With mTOR Inhibitor
0 to 3 mo	C ₀ 10 to 15 ng/ml (71–75)	C ₀ 10 to 15 ng/ml first 6 wk, C ₀ 5 to 10 ng/ml after week 6 (78); C ₀ 3 to 7 ng/ml throughout may be adequate (79)	C ₀ 5 to 10 ng/ml (76,77)	C ₀ 3 to 7 ng/ml (97)
>3 to 12 mo	C ₀ 5 to 15 ng/ml (71–75)	C ₀ 10 to 15 ng/ml first 6 wk, C ₀ 5 to 10 ng/ml after week 6 (78); C ₀ 3 to 7 ng/ml throughout may be adequate (79)	C ₀ 5 to 10 ng/ml (76,77)	C ₀ 3 to 7 ng/ml (97)
>12 mo	C ₀ 5 to 10 ng/ml (71–75)	C ₀ 10 to 15 ng/ml first 6 wk, C ₀ 5 to 10 ng/ml after week 6 (78); C ₀ 3 to 7 ng/ml throughout may be adequate (79)	C ₀ 5 to 10 ng/ml (76,77)	C ₀ 3 to 7 ng/ml (97)