

IL TRATTAMENTO DELLA NEFROPATIA A DEPOSITI DI IgA CON INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

C. Pozzi

Direttore U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale "E. Bassini", Cinisello Balsamo (MI)

Treatment of IgA nephropathy with chronic renal failure

Introduction: About 25-50% of patients with IgA nephropathy (IgAN) progress toward end-stage renal disease (ESRD) within 25 years. Negative prognostic factors are hypertension, proteinuria >1 g/day, high values of plasma creatinine, and the extension of chronic histological lesions.

Methods and results: Only a few studies have evaluated the effectiveness of treatment in IgAN patients with chronic renal failure (CRF) and most of these had methodological flaws. However, some studies produced interesting results. Alexopoulos and Donadio found that the progression of IgAN slowed down with the use of omega-3 fatty acids; Woo and Nakao used angiotensin inhibitors to obtain the same result, while Ballardie used immunosuppressors. Evidence of treatment efficacy in chronic histological lesions is almost completely lacking. Yoshikawa found that a two-year course of corticosteroids and azathioprine could arrest the progression of glomerular sclerosis, and Shoji obtained similar results using corticosteroids alone for one year. In 2007 we presented the results of a study that compared corticosteroids alone vs corticosteroids and azathioprine in 253 IgAN patients. In all patients, including 46 with serum creatinine >2 mg/dL, both therapy schemes appeared effective in slowing the progression towards ESRD, even if patients in the azathioprine group experienced more side effects.

Conclusions: At the moment, Italian nephrologists preferably use ACE inhibitors alone or associated with corticosteroids in patients with IgAN and CRF. Recently, the Renal Immunopathology Group of the Italian Society of Nephrology (SIN) proposed a therapeutic study that would compare steroids and ACE inhibitors in patients with IgAN and CRF in order to provide more certain therapeutic indications. (*G Ital Nefrol* 2008; 25: (Suppl. S44) S83-7)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

ACE inhibitors,
Chronic
renal failure,
IgA nephropathy,
Steroids,
Immuno-
suppressors

PAROLE CHIAVE:

ACE inibitori,
Insufficienza
renale cronica,
Nefropatia IgA,
Steroidi,
Immuno-
soppressori

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Claudio Pozzi
Direttore U.O. Nefrologia e Dialisi
Ospedale "E. Bassini"
Via M. Gorki, 50
20092 Cinisello Balsamo (MI)
e-mail: c.pozzi@bassini.hsgerardo.org

INTRODUZIONE

La glomerulonefrite a depositi di IgA (IgAN) è, tra tutte le glomerulonefriti primitive, quella più diffusa al mondo. Si tratta di una malattia a lenta evoluzione, che in non più del 30% dei casi va incontro ad una spontanea remissione. Più frequentemente, il decorso nei pazienti non trattati è caratterizzato da una lenta progressione verso l'uremia terminale. Circa il 25-50% dei pazienti giunge alla fase uremica nello spazio di 25 anni dall'esordio della malattia. L'ampia variabilità dei pazienti che arriva alla dialisi è motivata dalla estrema eterogeneità delle casistiche della letteratura, in cui i fattori prognostici sono variamente presenti. Infatti, se andiamo a

considerare 3 delle più importanti casistiche della letteratura (1-3) troviamo che la sopravvivenza attuariale a 10 anni appare molto differente: 94% nei pazienti di Alamartine (2), 24% nei pazienti di D'Amico (1) e 67% nei pazienti di Radford (3). Che cosa differenzia queste 3 casistiche, per avere una sopravvivenza tanto differente? I fattori prognostici diversamente presenti nelle 3 casistiche sono: l'ipertensione arteriosa, la proteinuria e la creatininemia. In particolare, la percentuale di pazienti con creatininemia superiore a 1.5 mg/dL è del 2% nella casistica di Alamartine, del 24% nella casistica di D'Amico e del 59% nella casistica di Radford. Appare, quindi, evidente che la presenza di una riduzione funzionale renale al momento della diagnosi costituisce un

fattore prognostico sfavorevole molto importante nella IgAN. Infatti, dopo 5 anni di osservazione Radford ha trovato un quadro di uremia terminale in circa il 5% dei pazienti con creatininemia inferiore a 1.3 mg/dL e in circa l'85% di quelli con creatininemia superiore a 2.9 mg/dL.

Nel 1993 D'Amico ha ipotizzato l'esistenza di un "punto di non ritorno" per la IgAN, cioè di un valore di funzione renale, superato il quale non vi sarebbe più possibilità di recupero (4); questo valore limite corrisponderebbe ad una creatininemia di 2.7-3.0 mg/dL. Una volta raggiunto questo punto, il raddoppio della creatininemia avverrebbe in un tempo medio di soli 9 mesi. Successivamente, anche Scholl (5) e Komatsu (6) hanno ripreso questo concetto, identificando rispettivamente in una creatininemia di 3 mg/dL e di 2 mg/dL il "punto di non ritorno". Il deterioramento funzionale, passato il "punto di non ritorno", risulterebbe più rapido di quanto non si osservi nella maggior parte delle altre glomerulonefriti.

DATI DELLA LETTERATURA

In letteratura vi sono pochi lavori che riportano i risultati di trattamenti effettuati su pazienti con IgAN e IRC (Tab. I). Questo sembrerebbe documentare lo scetticismo con cui i nefrologi guardano a questi pazienti, considerando ogni trattamento ormai inefficace e quasi inutile.

Donadio nel 1994 (7) ha presentato i risultati di uno studio in cui ha confrontato 36 pazienti con moderata IRC (creatininemia >1.2 mg/dL) trattati con 6 g/die di Maxepa per 2 anni e 32 pazienti con simili valori di creatininemia trattati con placebo. Al termine dei 2 anni di studio l'aumento del 50% della creatininemia veniva osservato nel 9% dei pazienti trattati con omega 3 e nel 42% di quelli trattati con placebo. La differenza era statisticamente significativa, anche se il periodo di osservazione potrebbe essere stato troppo breve per giungere a conclusioni certe.

Woo nel 2000 (8) ha riportato i risultati di uno studio, in cui ha confrontato 21 pazienti trattati con enalapril e losartan, con 20 pazienti non trattati; tutti i pazienti presentavano una creatininemia >1.4 mg/dL ed una proteinuria >0.9 g/die. Dopo un follow-up medio di 13 mesi, la creatininemia risultava invariata nei pazienti trattati (2.0 mg/dL), mentre aumentava nei pazienti controllo (da 1.8 a 2.3 mg/dL). Esaminando, poi, i 21 pazienti trattati, gli Autori dello studio hanno trovato che 10 di essi risultavano *responders* (creatininemia da 1.7 a 1.5 mg/dL) e 11 *non responders* (creatininemia da 2.3 a 2.5 mg/dL); i *non responders*, oltre a presentare una creatininemia di partenza più elevata, non mostravano nessun beneficio per quanto

riguarda gli effetti sulla proteinuria (*non responders*: da 2.1 a 2.8 g/die; *responders*: da 2.3 a 0.7 g/die), quasi a significare che il comportamento della proteinuria può essere predittivo della risposta sulla funzione renale. In ogni caso la numerosità della casistica era scarsa ed il periodo di osservazione breve, per cui le conclusioni non appaiono certe.

Alexopoulos nel 2001 (9) ha pubblicato un *abstract* in cui riportava i risultati di un trattamento con omega 3 in 29 pazienti con IRC; 14 pazienti ricevevano 6-8 g/die di Maxepa per 4 anni e 15 pazienti non trattati fungevano da gruppo di controllo. Dopo un FU medio di 57 mesi la creatininemia appariva pressoché invariata nei pazienti trattati con omega 3, mentre raddoppiava nel gruppo di controllo. Tuttavia, c'è da dire che la numerosità del campione era scarsa e che i valori basali di creatininemia apparivano significativamente differenti: 2.1 mg/dL nei trattati e 2.8 mg/dL nei controlli. Inoltre, questi dati non sono mai stati pubblicati, dopo questa apparizione sotto forma di *abstract*.

Ballardie nel 2002 (10) ha presentato i risultati di uno studio condotto su 38 pazienti con IgAN progressiva (ossia, pazienti con funzione renale ridotta e con un incremento di almeno il 15% dei valori di creatininemia nell'anno precedente); 19 pazienti sono stati randomizzati a ricevere la terapia sperimentale (prednisolone per 2 anni, associato a ciclofosfamide per 3 mesi, seguita da azatioprina per almeno altri 21 mesi) e 19 pazienti a ricevere solo terapia di supporto. Dopo 5 anni la sopravvivenza renale (ossia, l'assenza di dialisi) era osservata nel 72% dei pazienti trattati con immunosoppressori e solo nel 6% di quelli trattati con terapia di supporto.

Nakao nel 2003 (11) ha pubblicato un grosso studio comprendente 263 pazienti con nefropatie croniche non diabetiche, metà dei quali affetti da IgAN, con un GFR compreso fra 20 e 70 mL/min ed una proteinuria >0.3 g/die. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere losartan (89 pazienti), trandolapril (86 pazienti) o l'associazione dei due farmaci (88 pazienti). Dopo un periodo di 36 mesi il raddoppio della creatininemia era osservato nel 23% dei pazienti che assumevano losartan o trandolapril da soli e nell'11% di quelli che assumevano i due farmaci associati. Anche la proteinuria ha presentato una riduzione maggiore nei pazienti in terapia con l'associazione di losartan e trandolapril. Gli Autori concludevano che, nonostante gli effetti favorevoli, anche il trattamento di associazione non garantiva l'arresto della progressione, per cui appariva necessario cercare altre strategie terapeutiche.

TERAPIA E DANNO ISTOLOGICO CRONICO

In presenza di una IgAN con IRC è ragionevole pre-

TABELLA I - LAVORI CHE RIPORTANO UN BENEFICIO TERAPEUTICO NEI PAZIENTI CON IGAN E IRC

| Autore | N. pz | Funzione renale | Terapia | Follow-up | Limiti |
|---------------------|-------|--------------------------|---|-----------|---|
| Donadio 1994 | 68 | Creatininemia >1.2 mg/dL | Omega-3 vs nessun trattamento | 24 mesi | - FU breve - Endpoint debole |
| Woo 2000 | 41 | Creatininemia >1.4 mg/dL | Enalapril + losartan vs nessun trattamento | 13 mesi | - FU breve - Numerosità scarsa |
| Alexopoulos 2001 | 29 | IRC non specificata | Omega-3 vs nessun trattamento | 57 mesi | - Numerosità scarsa - Solo abstract |
| Ballardie 2002 | 38 | IRC progressiva | Prednisolone, ciclofosfamide, azatioprina vs terapia di supporto | 60 mesi | - Numerosità scarsa |
| Nakao 2003 | 131 | GFR 20-70 mL/min | Losartan vs trandolapril vs losartan + trandolapril | 36 mesi | - Popolazione con nefropatie diverse |

sumere che a livello istologico prevalgono le lesioni croniche su quelle attive. Esiste, in questo caso, una terapia in grado di migliorare le lesioni istologiche croniche, consentendo così un arresto temporaneo o un rallentamento della progressione del danno renale? Purtroppo le informazioni utili rinvenibili in letteratura sono molto scarse e si riferiscono per lo più a pazienti con funzione renale ancora nella norma.

Yoshikawa nel 1999 (12) ha pubblicato i risultati di uno studio condotto su 74 bambini con IgAN, funzione renale normale e diffusa proliferazione del mesangio; 40 bambini sono stati trattati per 24 mesi con prednisolone, azatioprina, anticoagulanti e dipiridamolo, e 34 bambini solo con anticoagulanti e dipiridamolo. La biopsia renale, eseguita prima e dopo il trattamento, ha mostrato che la percentuale di glomeruli con aree di sclerosi (ossia con lesioni di cronicità) restava invariata nei pazienti trattati con immunosoppressori (5% sia prima, che dopo la terapia), mentre aumentava in quelli trattati senza immunosoppressori (dal 4% al 16%). Pertanto, la terapia immunosoppressiva si dimostrava efficace nel prevenire l'estensione dei segni istologici glomerulari di cronicità. Tuttavia, il 25% dei bambini trattati con immunosoppressori ha presentato effetti collaterali severi, per cui appare discutibile che bambini con funzione renale normale e proteinuria inferiore a 1 g/die debbano subire una terapia così impegnativa e gravata da rischi così rilevanti.

Shoji nel 2000 (13) ha presentato i risultati di uno studio condotto su 21 adulti con IgAN, funzione renale normale e proliferazione mesangiale diffusa; 11 pazienti sono stati trattati per 12 mesi con prednisone (partendo da 0.8 mg/kg/die, contro i 2 mg/kg/die di Yoshikawa) e 10 con dipiridamolo. La biopsia renale eseguita prima e dopo il trattamento, ha evidenziato che la percentuale di glomeruli con aree di sclerosi si

riduceva nei pazienti trattati con steroidi (dall'8% al 4%) ed aumentava in quelli trattati con dipiridamolo (dal 4% all'8%). Sebbene la differenza non risultasse significativa, a causa dell'esiguo numero del campione, appare interessante che Shoji con i soli steroidi utilizzati per 12 mesi abbia ottenuto gli stessi risultati di Yoshikawa, che ha impiegato per 24 mesi steroidi a dosi più elevate, associati ad azatioprina. Pertanto, visto la somiglianza dei risultati, sembrerebbe ragionevole ricorrere ad uno schema terapeutico che comprenda solo steroidi, in modo da ridurre il rischio di effetti collaterali.

LA NOSTRA ESPERIENZA

Nel 1998, mentre stavamo raccogliendo i dati del precedente *trial* (14), abbiamo fatto alcune considerazioni: 1) circa il 30% dei pazienti sembrerebbe non presentare una risposta insoddisfacente agli steroidi; 2) l'effetto positivo degli steroidi forse tende a diminuire nel tempo; 3) talvolta l'IgAN progredisce nel tempo, nonostante la terapia steroidea.

In quegli anni, alcuni Autori (10, 15) riportavano risultati interessanti, utilizzando gli steroidi associati all'azatioprina, anche in pazienti con deterioramento funzionale renale moderato. Sulla scorta di queste segnalazioni, ci è sembrato opportuno proporre uno studio policentrico, prospettico, randomizzato, che confrontasse l'impiego dei soli steroidi, con uno schema analogo comprendente l'azatioprina. Lo scopo del protocollo era quello di dare una risposta ai seguenti quesiti:

- 1) L'aggiunta dell'azatioprina agli steroidi è in grado di migliorare ulteriormente la sopravvivenza renale?

- 2) L'azatioprina è in grado di rendere più stabili i casi di remissione, riducendo le recidive e la necessità di ritrattare i pazienti?
- 3) L'azatioprina è realmente in grado di migliorare la sopravvivenza renale anche nei pazienti con iniziale insufficienza renale, con risultati differenti rispetto all'impiego dei soli steroidi?
- 4) L'impiego dell'azatioprina per soli 6 mesi a dosaggio moderato risulta sicuro per i pazienti, senza provocare importanti effetti collaterali?

Abbiamo, quindi, proposto un nuovo *trial* terapeutico, che confrontava i seguenti schemi di terapia:

- 1) Tre boli di metilprednisolone e.v. da 1 g per 3 giorni consecutivi, all'inizio del 1°, 3° e 5° mese, seguiti da prednisone 0.5 mg/kg a giorni alterni per 6 mesi.
- 2) Tre boli di metilprednisolone e.v. da 1 g per 3 giorni consecutivi, all'inizio del 1°, 3° e 5° mese, seguiti da prednisone 0.5 mg/kg a giorni alterni per 6 mesi, più azatioprina di 1.5 mg/kg/die durante tutti i 6 mesi di terapia.

Sono stati arruolati 253 pazienti, di cui 132 nel gruppo di soli steroidi e 121 nel gruppo steroidi ed azatioprina. Di questi pazienti, 46 avevano una creatinemia superiore a 2 mg/dL (lista III), con un valore mediano di 2.8 mg/dL, ossia un valore corrispondente al "punto di non ritorno"; i pazienti sono stati randomizzati a ricevere solo steroidi (26 pazienti), oppure steroidi ed azatioprina (20 pazienti). La sopravvivenza renale dopo 5 anni, valutata come assenza di un aumento del 50% della creatinemia, era osservato nel 58% dei pazienti considerati insieme, senza differenze significative tra i due gruppi di trattamento ($p=0.47$) (16). Questa sopravvivenza risultava, pertanto, migliore rispetto a quella attesa rispetto alla teoria del "punto di non ritorno". In attesa di un'analisi più approfondita di questi dati, sembrerebbe che la terapia steroidea, anche senza l'aggiunta di azatioprina, potrebbe rallentare la progressione del danno renale pur in presenza di una insufficienza renale cronica.

COSA SI PUÒ FARE?

Cristiana Rollino, col "Gruppo di Immunopatologia Renale" della SIN, ha recentemente svolto un'indagine conoscitiva, riguardante l'atteggiamento terapeutico seguito dai nefrologi Italiani nel trattamento delle forme avanzate di glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA. Hanno risposto ai questionari 28 Centri Italiani. Dall'analisi dei questionari è emerso che, in caso di peggioramento rapido della funzione renale e presenza di semilune, circa l'85% dei nefrologi utilizza gli ACE-inibitori e/o i sartani, ed il 22% prescrive anche la terapia steroidea.

In caso di creatinemia tra 1.8 e 2.5 mg/dL il 52-59% dei nefrologi usa gli ACE-inibitori e/o i sartani, ed il 33-48% anche gli steroidi; l'ampio *range* è dovuto al differente uso di questi farmaci da parte dei nefrologi, a secondo dell'entità della proteinuria e della sclerosi glomerulare.

In caso di creatinemia tra 2.6 e 5 mg/dL il 48-70% dei nefrologi usa gli ACE-inibitori e/o i sartani, ed il 18-33% anche gli steroidi.

Questa indagine conoscitiva mostra, quindi, che i nefrologi Italiani hanno atteggiamenti terapeutici non uniformi. La terapia steroidea viene prescritta dalla maggior parte dei nefrologi in caso di proteinuria >1 g/die e funzione renale normale. La presenza di sclerosi glomerulare (segno di danno cronico) orienta l'approccio terapeutico prevalentemente verso un trattamento aspecifico con ACE-i/ARB e riduce il numero di nefrologi che ritengono opportuno il trattamento steroideo. Al contrario, l'entità della proteinuria rappresenta una forte motivazione all'uso degli steroidi, pur in presenza di sclero-jalinosi importante.

Sulla base di queste considerazioni, è stato proposto uno studio prospettico controllato e randomizzato, per valutare l'eventuale efficacia del trattamento steroideo delle forme avanzate di GN IgA: "Studio prospettico controllato randomizzato sul trattamento della glomerulonefrite a depositi di IgA in fase avanzata (INRIgA)".

Lo studio, multicentrico e randomizzato, prevede l'inclusione di pazienti con età compresa fra 18 e 65 anni, IgAN accertata biotticamente nei 2 anni precedenti, filtrato glomerulare calcolato (MDRD) compreso fra 20 e 60 mL/min e proteinuria superiore a 0.9 g/die.

I pazienti saranno randomizzati a steroidi associati ad ACE-i-sartani o ad ACE-i-sartani da soli.

Il trattamento steroideo sarà quello utilizzato nel precedente *trial* Italiano (14): 3 g di metilprednisolone e.v. all'inizio dei mesi 1, 3 e 5, seguiti da prednisone 0.5 mg/kg a giorni alterni per 6 mesi.

Sia ai pazienti del gruppo trattato con steroidi, sia ai pazienti del gruppo di controllo, verranno prescritti ACE-i e sartani (17), utilizzando ramipril (fino alla dose di 10 mg/die) e telmisartan (fino alla dose di 160 mg/die).

L'*outcome* è rappresentato dalla differenza del GFR a due anni. Una differenza media di almeno 5 mL/min/1.73 m² verrà considerata clinicamente rilevante.

Il gruppo coordinatore dello studio è costituito dai seguenti nefrologi: G. Boscutti (Gorizia), M. Carraro (Trieste), S. Pasquali (Bologna), C. Pozzi (Cinisello Balsamo - Milano), P. Ravani (Cremona), C. Rollino (Torino), S. Savoldi (Cirié - Torino), P. Scaini (Brescia), F. Scolari (Brescia).

Per informazioni o adesioni allo studio: Cristiana

Rollino e Giulietta Beltrame, Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. Giovanni Bosco, Torino (cristiana.rollino@libero.it - beltramegiul-random@yahoo.it).

RIASSUNTO

Premessa: Circa 25-50% dei pazienti con IgAN giunge all'uremia terminale dopo 25 anni. I fattori di progressione della IgAN sono: l'ipertensione arteriosa, la proteinuria > 1 gr/die, la creatininemia elevata e l'estensione delle lesioni istologiche di cronicità.

Metodi e Risultati: Pochi lavori hanno valutato l'efficacia di una terapia nei pazienti con IgAN e IRC, e la maggior parte di essi presenta difetti metodologici. Tuttavia, alcuni lavori offrono risultati di un certo interesse: Alexopoulos e Donadio hanno trovato un rallentamento della progressione della nefropatia con gli omega-3, Woo e Nakao con gli inibitori dell'angiotensina, Ballardie con gli immunosoppressori. Ancora più scarse sono le informazioni relative all'efficacia della terapia sulle lesioni istologiche di cronicità: Yoshikawa ha evidenziato un arresto della sclerosi glomerulare con steroidi e azatioprina sommini-

strati per 2 anni, mentre Shoji ha ottenuto risultati simili utilizzando solo gli steroidi per un anno. Nel 2007 abbiamo presentato i risultati di uno studio che confrontava l'uso di corticosteroidi soli vs corticosteroidi e azatioprina in 254 pazienti con IgAN. In tutti i pazienti, compresi 46 con creatininemia > 2 mg/dL, entrambi gli schemi terapeutici sono risultati efficaci nel rallentare la progressione verso l'uremia terminale, anche se il gruppo in azatioprina ha sperimentato maggiori effetti collaterali.

Conclusioni: Attualmente in Italia i nefrologi nella terapia dei pazienti con IgAN e IRC privilegiano l'uso degli ACE inibitori soli o associati a corticosteroidi. Per fornire indicazioni terapeutiche più certe è stato recentemente proposto da parte del Gruppo di Immunopatologia Renale della SIN un protocollo terapeutico finalizzato a confrontare gli steroidi e gli ACE inibitori nei pazienti con IgAN e IRC.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. D'Amico G, Colasanti G, Barbiano di Belgioioso G, et al. Long-term follow-up of IgA mesangial nephropathy: clinico-histological study in 374 patients. *Semin Nephrol* 1987; 7: 355-8.
2. 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.
3. Radford MG Jr, Donadio JV Jr, Bergstralh EJ, Grande JP. Predicting renal outcome in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 199-207.
4. D'Amico G, Ragni A, Gandini E, Fellin G. Typical and atypical natural history of IgA nephropathy in adult patients. *Contrib Nephrol* 1993; 104: 6-13.
5. Schöll U, Wastl U, Risler T, et al. The "point of no return" and the rate of progression in the natural history of IgA nephritis. *Clin Nephrol* 1999; 52: 285-92.
6. Komatsu H, Fujimoto S, Sato Y, et al. "Point of no return (PNR)" in progressive IgA nephropathy: significance of blood pressure and proteinuria management up to PNR. *J Nephrol* 2005; 18: 690-5.
7. Donadio JV jr, Bergstralh EJ, Offord KP, Spencer DC, Holley KE. A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy. *Mayo Nephrology Collaborative Group. N Engl J Med* 1994; 331: 1194-9.
8. Woo KT, Lau YK, Wong KS, Chiang GS. ACEI/ATRA therapy decreases proteinuria by improving glomerular permselectivity in IgA nephritis. *Kidney Int* 2000; 58: 2485-91.
9. 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; 12: 89A (A0468).
10. Ballardie FW, Roberts IS. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 142-8.
11. 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.
12. Yoshikawa N, Ito H, Sakai T, Takekoshi Y, et al. A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. The Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 101-9.
13. 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.
14. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353 (9156): 883-7.
15. Goumenos D, Ahuja M, Shortland JR, Brown CB. Can immunosuppressive drugs slow the progression of IgA nephropathy? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1173-81.
16. Pozzi C, Del Vecchio L, Andrulli S, et al. Corticosteroids and azathioprina vs corticosteroids alone in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (Suppl. 6): vi10 (abstract).
17. Campbell R, Sangalli F, Perticucci E, et al. Effects of combined ACE inhibitor and angiotensin II antagonist treatment in human chronic nephropathies. *Kidney Int* 2003; 63: 1094-103.