

# Liječenje rezistentnih primarnih glomerulopatija

---

**Laganović, Mario; Vrdoljak, Ana; Premužić, Vedran; Kos, Jelena;  
Željković Vrkić, Tajana; Dika, Živka; Jelaković, Bojan**

Source / Izvornik: **Liječnički vjesnik, 2014, 136, 209 - 215**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:186036>

Rights / Prava: [In copyright/Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-23**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine](#)  
[Digital Repository](#)



# LIJEČENJE REZISTENTNIH PRIMARNIH GLOMERULOPATIJA

## TREATMENT OF RESISTANT PRIMARY GLOMERULOPATHIES

MARIO LAGANOVIC, ANA VRDOLJAK, VEDRAN PREMUZIC, JELENA KOS,  
TAJANA ŽELJKOVIĆ VRKIĆ, ŽIVKA DIKA, BOJAN JELAKOVIĆ\*

**Deskriptori:** IgA glomerulonefritis – dijagnoza, farmakoterapija; Membranoproliferacijski glomerulonefritis – dijagnoza, farmakoterapija; Membranski glomerulonefritis – dijagnoza, farmakoterapija; Fokalna segmentalna glomeruloskleroza – dijagnoza, farmakoterapija

**Sažetak.** Posljednjih godina svjedočimo znatnom napretku u razumijevanju patogeneze glomerularnih bolesti. Te spoznaje dovele su do preciznije klasifikacije pojedinih glomerulonefritisa, omogućile razvoj novih dijagnostičkih testova, kao i novih terapijskih postupaka. Navedena dostignuća omogućit će uspješnije liječenje glomerulonefritisa te manju učestalost terapijski rezistentne bolesti. U ovom pregledu bit će prikazani noviteti u dijagnostici, algoritam liječenja, osobine rezistentne bolesti i mogućnosti specifičnog liječenja pojedinih oblika glomerulonefritisa.

**Descriptors:** Glomerulonephritis, IgA – diagnosis, drug therapy; Glomerulonephritis, membranoproliferative – diagnosis, drug therapy; Glomerulonephritis, membranous – diagnosis, drug therapy; Glomerulosclerosis, focal segmental – diagnosis, drug therapy

**Summary.** Considerable progress in understanding of the pathogenesis of a number of primary glomerular diseases is evident. Scientific achievements in this field led to reclassification of certain types of glomerulonephritides, development of new diagnostic tests, as well as new therapeutic approaches. These new findings will enable us to treat primary glomerulopathies more efficiently thus reducing incidence of resistant disease. Novelties in diagnostics, treatment algorithm, characteristics of the resistant disease and the possibilities of specific treatment are shown in this review.

Liječ Vjesn 2014;136:209–215

Posljednjih godina svjedočimo napretku u razumijevanju patogeneze primarnih glomerulopatija (PGN). Nove spoznaje o patogenezi dovele su do razvoja nekoliko dijagnostičkih testova koji se intenzivno istražuju u različitim oblicima PGN-a, a isto tako i do primjene novih terapijskih postupaka za koje se nadamo da će smanjiti učestalost terapijski rezistentnih PGN-a odnosno povećati uspješnost njihova liječenja.

Za početak, treba definirati što se smatra rezistentnom bolešću. Kako se radi o heterogenoj skupini bolesti, ne postoji općeprihvaćena, jedinstvena definicija. Načelno možemo smatrati rezistentnom bolešću svaki PGN koji ne reagira na inicijalno, induksijsko liječenje kojemu je cilj postizanje remisije, ali i na neuspješno liječenje relapsa bolesti prema smjernicama za svaki pojedini PGN.<sup>1</sup>

U ovom pregledu bit će prikazano pet entiteta: IgA nefropatija (IgAN), bolest minimalnih promjena (MCD – engl. *Minimal change disease*), fokalna segmentalna glomeruloskleroza (FSGS), membranska nefropatija (MN) i membranoproliferativni glomerulonefritis (MPGN). Ukratko će biti prikazani noviteti u dijagnostici, algoritam liječenja, osobine rezistentne bolesti i mogućnosti specifičnog liječenja rezistentnih PGN-a.

### IgA nefropatija

IgA nefropatija najčešća je primarna glomerulopatija u svijetu.<sup>2</sup> Smatra se sistemskom autoimunosnom bolešću, a karakterizirana je pretežno IgA depozitima u mezangiju uz različite histološke slike.<sup>3</sup> Napredak u poznavanju patofiziologije, sinteza protutijela na IgA1 deficijentan galaktozom rezultirao je i razvojem novih biomarkera kao što je npr. glikan – specifično IgG protutijelo koje je pokazalo korelaciju s visinom proteinurije i rizikom od progresije u terminalno zatajivanje bubrežne funkcije (ESRD – engl. *End Stage Renal Disease*).<sup>4</sup> IgAN se može manifestirati bilo

kojom kliničkom slikom od asimptomatske eritrociturije ili epizoda makrohematurije do slike brzoprogresivnog glomerulonefritisa. Patohistološki IgAN se danas klasificira prema oksfordskoj klasifikaciji gdje se određuje postotak mezanjske i endokapilarne proliferacije, segmentalne glomeruloskleroze i tubulointersticijske fiboze, tzv. *MEST score*.<sup>5,6</sup> Premda se ranije smatralo da bolest ima benigni tijek, danas se zna da tijekom 20 – 25 godina u oko polovice bolesnika progredira u ESRD.<sup>7</sup> Izuzetno je važna procjena rizika od progresije bolesti temeljena na kliničkim nalazima (bazalna vrijednost serumskog kreatinina i porast veći od 10% tijekom 3 mjeseca, trajna proteinurija > 1 grama na dan dulje od 6 mjeseci i arterijska hipertenzija) i patohistološkim parametrima (glomerularna skleroza, formiranje polu-mjeseca, tubulointersticijska fibroza, vaskularna skleroza). Te navedene osobine povećavaju rizik od progresije bolesti prema terminalnom bubrežnom zatajivanju, što dovodi u pitanje i odabir optimalne terapije.<sup>8</sup>

Usprkos boljemu razumijevanju patogeneze bolesti danas ipak još ne raspolažemo ciljanim liječenjem. Na slici 1. prikazan je algoritam liječenja IgA nefropatije koji se može shvatiti kao slijed postupaka liječenja kod terapijski rezistentnog bolesnika.<sup>1,9,10</sup>

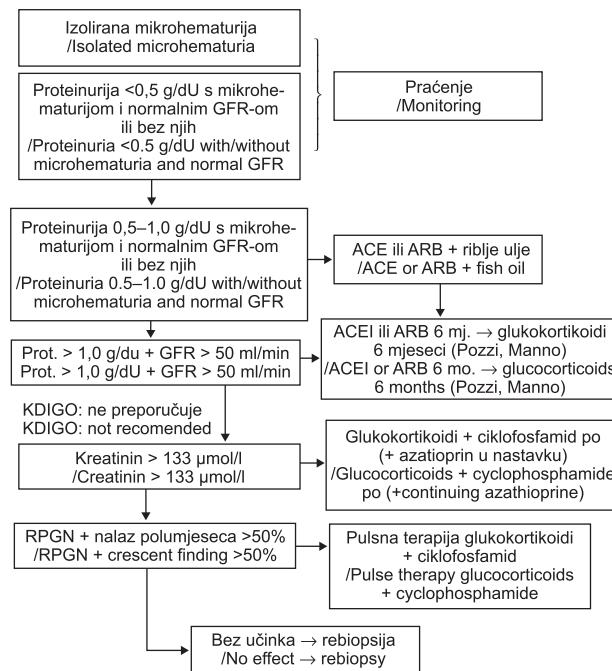
Treba napomenuti i naglasiti da nema randomiziranih kliničkih pokusa, a ni preporuka za liječenje steroid-rezisten-

\* Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (dr. sc. Mario Laganović, dr. med.; Ana Vrdoljak, dr. med.; Vedran Premuzić, dr. med.; Jelena Kos, dr. med.; mr. sc. Tajana Željković Vrkić, dr. med.; dr. sc. Živka Dika, dr. med.; prof. dr. sc. Bojan Jelaković, dr. med.)

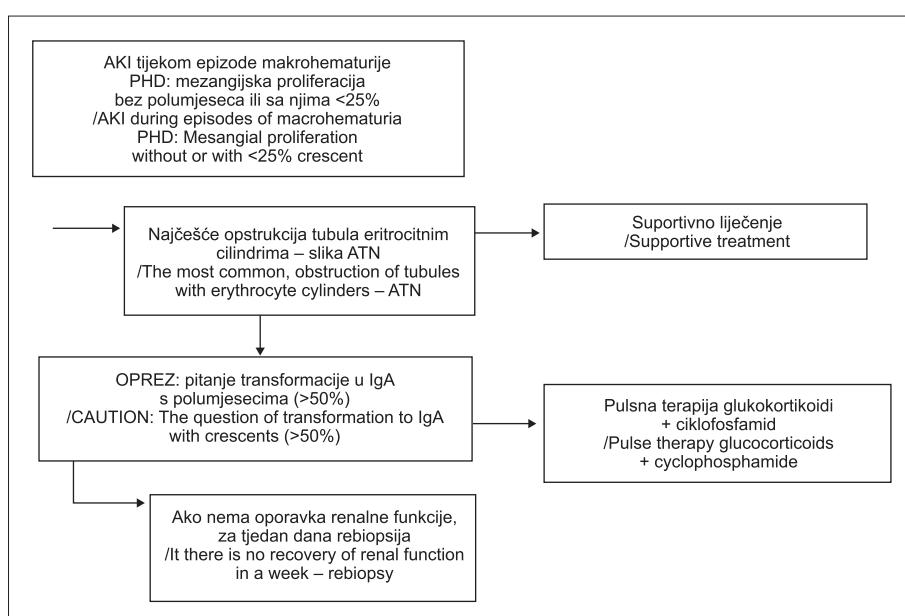
Adresa za dopisivanje: Dr. sc. M. Laganović, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb

Primljeno 13. srpnja 2014., prihvaćeno 25. srpnja 2014.

tnog IgAN-a.<sup>1</sup> U svim preporukama naglašava se važnost primjene općih mjera (smanjen unos kuhinjske soli, redukcija tjelesne mase), regulacije arterijskog tlaka, blokada renin-angiotenzinskog sustava (RAAS), primjene ribljeg ulja, tj. omega 3 nezasićenih masnih kiselina, statina i kontrole hiperuricemije. Kombinacija glukokortikoida i ciklofosphamida nalazi svoje opravdanje kod progresivne bolesti premda nije poduprta u recentnim KDIGO smjernicama osim ako nije riječ o razvoju brzoprogresivnoga glomerulonefritisa s više od 50% polumjeseca.<sup>1,8,11</sup> U tijeku je randomizirani klinički pokus koji će, nadamo se, dati odgovor na



Slika 1. Pristup liječenju IgA nefropatije (modif. prema<sup>1,9,10</sup>)  
Figure 1. Treatment algorithm of IgA nephropathy (according to<sup>1,9,10</sup>)



Slika 2. Pristup liječenju akutne renalne insuficijencije u bolesnika s IgA nefropatijom (modif. prema<sup>1</sup>)  
Figure 2. Approach to the treatment of acute renal failure in patients with IgA nephropathy (modif. according to<sup>1</sup>)

primarnu bolest od one sekundarne. U etiologiji primarne bolesti promjene se pripisuju poremećaju stanične i humoralne imunosti s produkcijom različitih citokina koji djeluju kao čimbenici povećane permeabilnosti, npr. kod FSGS-a citokin 1 sličan kardiotrofinu, kao i solubilni urokinazni receptor.<sup>17,18</sup> Sekundarni oblik bolesti rjedi je kod MCD-a (npr. u sklopu limfoma – NHL, nesteroidnih protuupalnih lijekova), dok se kod FSGS-a može javiti u sklopu virusnih bolesti, primjene lijekova, mutacije gena ili kao adaptivni oblik, npr. kod stanja koja imaju za posljedicu smanjenu masu nefrona ili u sklopu drugih sistemskih bolesti (šećerna bolest, arterijska hipertenzija, opstruktivna uropatija, debljina itd.).<sup>19</sup> Morfološki se FSGS dijeli na 5 podtipova: klasična, perihilarna, tip lezija, celularna i kolapsna varijanta.<sup>20</sup> Ovisno o podtipu donosi se prognoza koja je određena početnim vrijednostima serumskog kreatinina i proteinurijom te odgovorom na liječenje.

U obje je bolesti liječenje inicijalne epizode jednako (tablica 1.). Ako se pojavi nefrotska proteinurija nakon postizanja remisije govorimo o relapsu bolesti. Ako se evidentiraju dva relapsa tijekom liječenja ili unutar 2 tjedna od prekida steroidne terapije, radi se o steroid-ovisnom FSGS-u (tablica 2.). Liječenje relapsa ili steroid-ovisne bolesti prikazano je u tablici 3.<sup>19,21,22</sup> Kod rijetkih relapsa MCD-a može se ponoviti inicijalni način liječenja glukokortikoidima.<sup>21</sup> Steroid-rezistentan MCD upućuje na mogući FSGS u podlozi te je u tom slučaju često indicirana ponovna biopsija bubrega.<sup>21</sup>

Sličan algoritam primjenjiv je i kod steroid-rezistentne bolesti (tablica 4.).<sup>19,21–24</sup> Primjena MMF-a kao alternativa glukokortikoidima, ciklofosfamidu i inhibitorima kalciineurina (CNI) analizirana je u nekoliko kliničkih pokusa. Cattran i sur. pokazali su učinkovitost kombinacije MMF-a u dozi od 2 x 1 gram uz niskodozirani glukokortikoid u 44% bolesnika koji su postigli parcialnu remisiju. Sličan rezultat dobili su Segarra i sur.<sup>25,26</sup> Gipson i sur. rabilu su u skupini od 138 bolesnika MMF u kombinaciji s pulsnim dozama deksametazona vs. ciklosporin i našli podjednaku učinkovitost u oba terapijska kraka (postignuta remisija u 33% vs. 44%).<sup>27</sup>

Od ostalih terapijskih opcija u steroid-rezistentnoj bolesti pokušano je liječenje i rituksimabom s dobrim rezulta-

Tablica 1. Inicijalno liječenje MCD-a i FSGS-a<sup>19,21,22</sup>  
Table 1. Initial treatment of MCD and FSGS<sup>19,21,22</sup>

Svim bolesnicima s proteinurijom >1 g/dU – ACEI ili ARB*
/All patients with proteinuria >1 g/dU – ACEI or ARB*
Prednizon 1 mg/kg (maks. 80 mg) ili 2 mg/kg SDD-a kroz 1–4 mjeseca + snižavanje doze tijekom 6 mjeseci
/Prednizone 1 mg/kg (max. 80 mg) or alternate-day 2 mg/kg 1–4 months + slow tapering for 6 months
Ciklosporin 3–5 mg/kg na dan podijeljeno u dvije doze /Cyclosporine 3–5 mg/kg per day devided in two doses + prednizone 0,5 mg/kg/dan /prednizone 0,5 mg/kg/day
ILI/OR
Mikofenolat mofetil 2×1 g/dan + prednizone 0,5 mg/kg/dan /Mycophenolate mofetil 2×1 g/day + prednizone 0,5 mg/kg/day

Za bolesnike s kontraindikacijom za glukokortikoide\*\*  
/For patients with contraindications to glucocorticoids\*\*

\* Iznimka prva epizoda nefrotskog sindroma kod normotenzivnih bolesnika s MCD-om/The exception is the first episode of nephrotic syndrome in normotensive patients with MCD

\*\* Npr. nekontrolirani dijabetes, osteoporozu, psihijatrijski poremećaji /Eg. uncontrolled diabetes, osteoporosis, psychiatric disorders

Tablica 2. Definicije odgovora na terapiju u FSGS-u<sup>21</sup>  
Table 2. Definition of response in FSGS<sup>21</sup>

Kompletna remisija / Complete remission	Proteinurija <0,3 g/dU, normalan serumski kreatinin, serumski albumin >35 g/l / Proteinuria <0.3 g / dU, normal serum creatinine, serum albumin > 35 g/l
Parcijalna remisija / Partial remission	Smanjenje proteinurije 0,3–3,5 g/dU ili redukacija za > 50% ishodišnih vrijednosti uz stabilan serumski kreatinin (< 25% promjene) / Reduction of proteinuria to 0.3–3.5 g/dU or reduction for > 50% of baseline values with stable serum creatinine (<25% change)
Relaps / Relapse	Proteinurija > 3,5 g/dU nakon postizanja kompletnе remisije / Proteinuria > 3.5 g/dU after achieving complete remission
Česti relaps / Frequent relapse	Nema definicije u odraslih / There is no definition in adults
Steroid-ovisna bolest / Steroid dependent disease	2 relapsa tijekom liječenja kojim se postiže remisija ili unutar 2 tjedna od završetka liječenja / 2 relapses during or within 2 weeks of completing steroid therapy
Steroid-rezistentna bolest / Steroid resistant disease	Prisutnost patološke proteinurije usprkos liječenju prednizonom 1mg/kg/dan ili 2 mg/kg/SDD > 4 mjeseca / Persistence of proteinuria despite treatment with prednisone 1mg/kg/day or every-other day 2 mg/kg for > 4 months

Tablica 3. Liječenje relapsa ili steroid-ovisnog MCD-a i FSGS-a<sup>19,21,22</sup>  
Table 3. Treatment of relapses or steroid dependent MCD i FSGS<sup>19,21,22</sup>

Ciklofosfamid 2–2,5 mg/kg po. 2–3 mjeseca / Cyclophosphamide 2–2.5 mg/kg p.o. 2–3 months
Ciklosporin 3–5 mg/kg na dan podijeljeno u dvije doze /Cyclosporine 3–5 mg/kg per day in two devided doses ili/or
Takrolimus 0,05–0,1 mg/kg na dan podijeljeno u dvije doze /Tacrolimus 0.05 to 0.1 mg/kg per day in two devided doses
Tijekom 1–2 godine za bolesnike koji su imali relaps nakon ciklofosfamida /Through 1–2 years for patients who had relapsed after cyclophosphamide 3 mjeseca nakon postizanja remisije polako snižavati dozu do najniže koja održava remisiju /3 months after achieving remission slowly reduce the dose to the minimum that maintains remission
MMF 500–1000 mg 2× na dan tijekom 1–2 godine /MMF 500–1000 mg 2x daily for 1–2 years
Za bolesnike kod kojih se ne postiže remisija primjenom kortikosteroida, ciklofosfamida i/ili inhibitora kalciineurina /For patients who are not in remission during corticosteroid treatment, cyclophosphamide and/or calcineurin inhibitors

Tablica 4. Liječenje steroid-rezistentnog FSGS-a<sup>19,21,24</sup>  
Table 4. Treatment of steroid resistant FSGS<sup>19,21,24</sup>

Ciklosporin 3–5 mg/kg 4–6 mjeseci /Cyclosporine 3–5 mg/kg 4–6 month – ciljna inicijalna koncentracija CSP-a 125–175 ng/ml / initial target concentration of CSP 125–175 ng/ml → u slučaju remisije nastaviti do godine dana uz kasnije sporo ukidanje CSP-a 25% svaka 2 mjeseca / in case of remission continue until one year later with the slow tapering of CSP 25% every 2 months – ako se ne postigne remisija za 6 mj. prekinuti CSP / if remission is not achieved in six months, terminate CSP (Oprez! – nefrotoksičnost, ne kod azotemije i interst. fibroze u PHD-u) (Caution! Nephrotoxicity, not in azothenia and interst. fibrosis in PHD)
ILI / OR
Takrolimus 0,1–0,2 mg/kg podijeljeno u 2 doze (inicijalna konc. 5–10 ng/ml) / Tacrolimus 0.1–0.2 mg/kg split in 2 doses (initial conc. 5–10 ng/ml) +

Niske doze prednizona 0,15 mg/kg (4–6 mj., nakon toga sporo ukidanje tijekom 4–8 tjedana) / Low dose prednizone 0.15 mg/kg (4–6 months, followed by a slow elimination of the 4–8 weeks)

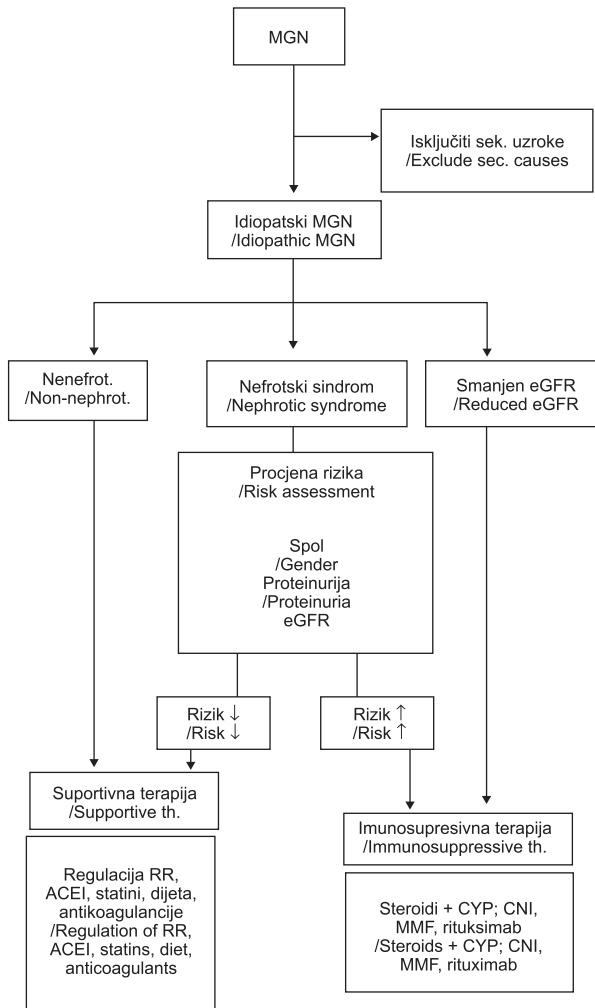
Mikofenolat mofetil 2×1 g + steroid / Mycophenolate mofetil 2×1 g + steroid

timu u MCD-u odrasle dobji.<sup>28,29</sup> U primarnom FSGS-u ovaj je način liječenja pokazao uglavnom negativne rezultate premda je zabilježen povoljan odgovor u steroid-ovisnom FSGS-u te nakon povrata FSGS-a u transplantiranom bubregu.<sup>30-32</sup> S ovim su opažanjima u skladu i naši rezultati. Svoje smo bolesnike s rezistentnim FSGS-om liječili rituksimabom u dozi od 375 mg/m<sup>2</sup> prema shemi jedanput na tjedan tijekom mjesec dana (ukupno 4 doze). Kod dvoje bolesnika registrirali smo pogoršanje bubrežne funkcije (jedna je bolesnica završila na programu kronične hemodijalize), dok su kod druga 2 bolesnika zabilježeni smanjenje proteinurije i stabilna renalna funkcija nakon prosječnog vremena praćenja od 27 mjeseci, ali bez kriterija za parcijalnu remisiju (Laganović i sur. neobjavljeni podaci). Kod steroid-rezistentnog FSGS-a određeni povoljni učinak može se očekivati i uz primjenu ACTH (40 – 80 UI 2 x na tjedan tijekom 4 – 6 mjeseci).<sup>33,34</sup> Kontradiktorni su rezultati vezani uz liječenje plazmaferezom u bolesnika s primarnim steroid-rezistentnim FSGS-om.<sup>35,36</sup> Prema KDIGO smjernica nedovoljno je dokaza za preporku bilo kojeg od ovih modaliteta liječenja u steroid-rezistentnom FSGS-u.<sup>22</sup>

### Membranska nefropatija

MN je jedan od najčešćih uzroka nefrotskog sindroma odraslih. Nastaje odlaganjem imunokompleksa u glomerularnoj bazalnoj membrani ili stvaranjem *in situ*. MN je najčešće primarni (> 70%), ali je u dijagnostičkom algoritmu važno isključiti sekundarne oblike (u sklopu infekcija, sistemskih bolesti, lijekova, malignih bolesti) gdje je korisno određivanje protutijela na M-tip fosfolipaza-e A2 receptora (PLA2R).<sup>37</sup> Ta protutijela nalazimo kod idiopatskog MN-a, ali ne i kod sekundarnog te ona znače znatan napredak i u dijagnostici i u mogućnosti praćenja odgovora na terapiju u bolesnika s MN-om.<sup>39-41</sup> Sljedeća značajka MN-a jest da trećina bolesnika ulazi u spontanu remisiju, što donekle određuje taktiku liječenja. Također je važno poznavati modele za procjenu rizika od progresije bolesti jer se temeljem njih određuje pristup liječenju (slika 3.).<sup>42</sup> U jednom od upotrijebljenih modela tzv. *Toronto renal risk score* uključena je veličina proteinurije i promjena klirensa kreatinina (glomerularne filtracije) u 6-mjesečnom razdoblju te prema tome klasificira bolesnike u one s niskim rizikom: – glomerularna filtracija nepromijenjena, a proteinurija manja od 4 grama na dan; sa srednjim rizikom – glomerularna filtracija bez promjene, a proteinurija između 4 i 8 grama na dan; s visokim rizikom – snižena glomerularna filtracija tijekom 2 – 3 mjeseca i proteinurija veća od 8 grama na dan.<sup>43</sup> Drugi je model tzv. nizozemski model u kojem visokorizični bolesnici imaju β2-mikroglobulinuriju veću od 0,5 µg/min, IgG u 24-satnoj mokraći veću od 250 mg i serumski albumin veći od 22 g/l.<sup>44</sup> Prediktori lošeg ishoda su: muški spol, dob iznad 50 godina, proteinurija veća od 8 do 10 grama na dan i inicijalno povišen serumski kreatinin. U bolesnika u kojih se ne razvije nefrotski sindrom ne razvije se ni renalna insuficijencija i liječe se potpornim mjerama.<sup>45</sup> Međutim, oni s nefrotskim sindromom i smanjivanjem bubrežne funkcije progrediraju prema terminalnom bubrežnom zatajenju te su uz suportivnu terapiju kandidati i za imunosupresivno liječenje (tablica 5.).<sup>46-48</sup>

Nakon završetka inicijalnog liječenja potrebno je šestomjesečno praćenje prije ocjene učinka terapije. Kompletom remisijom smatramo smanjivanje proteinurije na vrijednost < 0,3 grama na dan, a parcijalnom remisijom na vrijednost < 3,5 grama na dan ili smanjenje za 50% vršnih vrijednosti.<sup>46</sup> Relaps MN-a može se očekivati u 30% bole-

Slika 3. Strategija liječenja MGN-a<sup>42</sup>Figure 3. Strategy of MGN treatment<sup>42</sup>

snika unutar 5 godina nakon liječenja glukokortikoidima i ciklofosfamidom; do 50% unutar jedne godine nakon CNI.<sup>48</sup> Principi liječenja relapsa bolesti prikazani su u tablici 6.<sup>47</sup>

Rezistenciju na inicijalnu terapiju možemo očekivati u 10 – 30% bolesnika. U tom slučaju bolesnike rezistentne na inicijalnu terapiju (prednizon/ciklofosfamid) treba liječiti s CNI i obratno, a moguće je upotrijebiti i MMF, rituksimab ili ACTH (tablica 7.).<sup>46</sup> Poseban su problem bolesnici kod kojih raste proteinurija i/ili se pogoršava renalna funkcija. Kod njih treba razlučiti radi li se o aktivnosti osnovne bolesti ili o razvoju sekundarne fokalne glomeruloskleroze te je stoga često potrebna rebiopsija prije odluke o eventualnom dalnjem liječenju.<sup>48</sup> Također treba imati na umu da se preporeke za liječenje MMF-om, rituksimabom i ACTH-om temelje na opservacijskim studijama s obzirom na to da nema završenih randomiziranih studija premda ih je nekoliko s rituksimabom u tijeku (GEMRITUX, MENTOR, STARMEN (NCT01508468, NCT01180036, NCT01955187). Rituksimab, monoklonsko protutijelo usmjereni na CD20 antigen B-limfocita, pokazao se do sada učinkovitim u više od 200 bolesnika s idiopatskim MN-om. Rezultati mahom dolaze iz opservacijskih studija, a najveći su publicirali Ruggenenti i sur. 2012.<sup>49</sup> Uključeno je 100 bolesnika s MN-om i visokim rizikom od progresije u ter-

Tablica 5. Inicijalno liječenje MGN<sup>46-48</sup>  
Table 5. Initial treatment of MGN<sup>46-48</sup>

Suportivna terapija: diuretik, statin, ACEI ili ARB, antikoagulacija / Supportive th.: diuretic, statin, ACEI or ARB, anticoagulation
Imunosupresivno liječenje / Immunosuppressive treatment
Za bolesnike s proteinurijom >4 g/dU minimalno 6 mј. i/ili s komplikacijama nefrotskog sindroma i/ili porastom serumskog kreatinina >30% (ali ne kod serumskog kreatinina >300 μmol/l i GFR <30 ml/min) i veličinom bubrega na UZ >8 cm) / For patients with proteinuria >4 g/dU at least 6 months and/or complications of renal disease and/or increase serum creatinine >30% (but not serum creatinine >300 μmol / and GFR <30 ml/min) and the size of the kidney ultrasound >8 cm)
Ponticellijski protokol, 6 mjeseci: mjesечni ciklusi iv i po glukokortikoida (metilprednizolon 1 g iv × 3 + 0,5 mg/kg prednizona po 27 dana) naizmjenično s ciklofosfamidom (2 mg/kg/dan) (ev. klorambucil) / Ponticelli protocol, 6 months; monthly cycle iv and po glucocorticoids (methylprednisolone 1 g iv × 3 + 0.5 mg/kg of prednisone for 27 days) alternating with cyclophosphamide (2 mg/kg/day) (ev. chlorambucil)
ILI / OR
Ciklosporin (3–5 mg/kg) ili takrolimus (0,05–0,075 mg/kg/dan) podijeljeno u 2 doze + prednizon 0,15 mg/kg/dan – minimalno 6 mjeseci / Cyclosporin (3–5 mg/kg) or tacrolimus (0.05 to 0.075 mg/kg/day) divided into 2 doses + prednisone 0.15 mg/kg/day – at least 6 months
MMF, rituksimab, ACTH za sada se ne preporučuju za inicijalno liječenje /MMF, rituximab, ACTH for now are not recommended for initial treatment

Tablica 6. Principi liječenja relapsa MGN-a<sup>46</sup>  
Table 6. Principles of MGN relapse treatment<sup>46</sup>

Ponavljanje ciklusa kojim je postignuta prva remisija / Repeat cycle which achieved first remission
Ako se radilo o ciklusu prednizon/ciklofosfamid ponavlja se samo jedanput (rizik od malignoma ↑ – kumulativna doza 36 g ciklofosfamida!) / If it was a cycle of prednizone/cyclophosphamide, repeat only once (↑ risk of malignancies – a cumulative dose of 36 g of cyclophosphamide!)
Rezultati na bolesnicima koji su ušli u relaps nakon parcijalne remisije i s normalnom renalnom funkcijom; za smanjujuću renalnu funkciju nema RCT-a... / Results in patients who have relapsed after going into remission with normal renal function; for reduced renal function no RCTs...
Pojava subnephrotičke proteinurije nakon kompletne remisije ne smatra se relapsom i lječi se konzervativno! / The appearance of subnephrotic proteinuria after complete remission is not considered as relapse and was treated conservatively!
MMF, rituksimab i ACTH mogu se rabiti u liječenju relapsa / MMF, rituximab and ACTH may be used in the treatment of relapses

Tablica 7. Liječenje rezistentnog MGN-a<sup>46-48</sup>  
Table 7. Treatment of resistant MGN<sup>46-48</sup>

Rezistentne na inicijalnu terapiju prednizon/ciklofosfamid treba liječiti s CNI i obratno / Resistant to initial therapy, prednizone/cyclophosphamide should be treated with CNI and vice versa
ILI / OR
MMF 2×1 g/dan + prednizon 0,15 g/kg/dan / MMF 2×1 g/day of prednisone + 0.15 g/kg/day
ILI / OR
Rituksimab, 375 mg/m <sup>2</sup> na tjedan ×4 // Rituximab, 375 mg/m <sup>2</sup> weekly ×4
ILI / OR
ACTH 80 UI 2×na tj./4–6 mjeseci / ACTH 80 UI 2×/week/4–6 months

minalno bubrežno zatajenje ili kardiovaskularni incident. Praćeni su 29 mjeseci, a 65% je ušlo u kompletну ili parcijalnu remisiju. Vrijeme do remisije iznosilo je 7,1 mjesec. Također, trećina bolesnika primala je rituksimab kao inicijalnu terapiju gdje se vidjelo da prethodno liječenje drugim imunosupresivima nije utjecalo na postizanje remisije.<sup>49</sup> U svom smo Zavodu do sada liječili 4 bolesnika (3 muškarca i 1 ženu, prosječne dobi 40 godina) s rezistentnim MN-om koji su prethodno bili liječeni drugim imunosupresivima (glukokortikoidi, ciklofosfamid, ciklosporin, MMF). Rezul-

tati su bili znatno bolji nego u bolesnika s FSGS-om. Kod jednog bolesnika postignuta je kompletna, a kod jednog parcijalna remisija nakon završetka liječenja rituksimabom. Kod jednog smo bolesnika zabilježili smanjivanje proteinurije, ali bez kriterija za remisiju, dok je jedan bolesnik nakon 31 mjeseca progredirao u terminalno bubrežno zatajenje (Laganović i sur. neobjavljeni podaci).

Uzimajući u obzir dosadašnje studije, Waldeman i sur. predložili su algoritam liječenja MN-a rituksimabom koji bi prema njihovu mišljenju mogao biti lijek prvog izbora kod bolesnika visokog rizika, kao i alternativa u terapiji relapsa i rezistentne bolesti.<sup>50</sup>

### Membranoproliferativni glomerulonefritis

MPGN je kliničko-patološki entitet karakteriziran umnjanjem mezangijskih stanica i matriksa te zadebljanjem stijenki glomerularnih kapilara.<sup>51</sup> Danas se tradicionalna podjela na tip I–III napušta i uvođi se podjela temeljena na patogenezi i imunofluorescenciji – MPGN posredovan imunkompleksima i MPGN posredovan komplementom.<sup>51</sup> Bolest se često javlja udružena s virusnom infekcijom (hepatitis B i C, krioglobulinemija). MPGN se može manifestirati sindromom eritrocituirajućih proteinurija, nefrotskim i nefritičkim sindromom. S obzirom na patogenezu, bitnu ulogu imaju, osim biopsije, imunološki nalazi i analiza komponente kompleenta (C1q, C3, C4, CH50, C3NeF, faktor H, C5b9, CFHR).<sup>51,52</sup> Strategija liječenja slična je kao i kod drugih glomerulopatija. Potrebno je misliti na sekundarne uzroke (kronične infekcije, osobito hepatitis C, autoimunske bolesti – SLE, monoklonske gamapatijske) koje treba isključiti prije odluke o liječenju primarne bolesti temeljene na patogenezi bolesti (tablica 8).<sup>51–53</sup>

Kao i u većini drugih glomerulopatija učinkovitost liječenja ciklofosfamidom ili MMFom u kombinaciji s glukokortikoidima nije dokazana u randomiziranim kliničkim pokušima.<sup>53</sup> Za rezistentnu bolest izbor terapije temelji se na uzroku (tablica 9.). Za MPGN posredovan imunkompleksima ili protutijelima na komponente kompleenta C3NeF i glomerulonefritis u sklopu krioglobulinemije i hepatitis C infekcije, mjesto ima rituksimab. Drugo mono-

Tablica 8. Inicijalno liječenje MPGN<sup>51,53,54</sup>  
Table 8. Initial treatment of MPGN<sup>51,53,54</sup>

Inicijalno liječenje (tip I, MPGN posredovan imunkompleksima) / Initial treatment (type I MPGN mediated by immune complexes)
Nefrotička proteinurija i normalna renalna funkcija blokada RAAS-a / Nonnephrotic proteinuria and normal renal function RAAS blockade
Nefrotička proteinurija, renalna insuficijencija ili pogoršanje renalne funkcije tijekom terapije blokatorima RAAS-a / Nephrotic proteinuria, renal insufficiency or worsening renal function during therapy with RAAS blockers
Prednizon 1 mg/kg ± ciklofosfamid 2 mg/kg MMF (0,5–2,0 g/dan) do 6 mjeseci / Prednisone 1 mg/kg ± cyclophosphamide 2 mg/kg or MMF (0.5–2.0 g/day) to 6 months
U slučaju polujeseca u biopsiji terapija kao za RPGN / In the case of crescent in biopsy therapy as for RPGN
Bolusi glukokortikoida i ciklofosfamida + plazmafereza / Glucocorticoids and cyclophosphamide pulses + plasmapheresis
Inicijalno liječenje (DDD, C3GN ... MPGN posredovan komplementom) / Initial treatment (DDD, C3GN ... MPGN mediated by complement)
Ovisno o etiologiji (poremećaj faktora H – mutacija, antitijela, CFI, C3NeF↑, C5b9↑...) / Depending on the etiology (disorder of factor H – mutations, antibodies, CFI, C3NeF↑, C5b9↑...)
Svježe smrznuta plazma, plazmafereza – npr. mutacija faktora H / Fresh frozen plasma, plasmapheresis – e.g. mutation of factor H
Steroidi + imunosupresivi ± PF – npr. antitijela na faktor H, C3NeF↑ / Steroids + immunosuppressants ± PF – e.g. antibodies to factor H, C3NeF↑

Tablica 9. Liječenje rezistentnog idiopatskog MPGN-a<sup>51,53-57</sup>  
Table 9. Treatment of resistant idiopathic MPGN<sup>51,53-57</sup>

Rituksimab / Rituximab
Za tip MPGN posredovan imunokompleksima + antitijela na komponente komplementa + glomerulonefritis u sklopu krioglobulinemije / For MPGN type mediated by immune complexes + antibodies to components of complement + glomerulonephritis with cryoglobulinemia
Ekulizumab / Eculizumab
Monoklonsko protutijelo na C5 – sprječavanje nastanka C5b9 »MAC« / Monoclonal antibody to C5 – prevention of C5b9 »MAC«
Za C3GN – npr. genetska mutacija proteina koji reguliraju komplement s posljedično C5b9 ↑ / For C3GN – eg genetic mutations of proteins that regulate the complement and consequent C5b9 ↑
Prednost bolesnici s kratkim trajanjem bolesti, progresivnog tijeka (porast proteinurije i kreatinina), znakovima aktivnosti bolesti u PHD i niskim stupnjem kronicitetu + C5b9 ↑ / For patients with short duration of disease, with progressive course (an increase of proteinuria and creatinine), signs of disease activity in PHD and a low degree of chronicity + C5b9 ↑

klonsko protutijelo na C5-komponentu komplementa koje sprečava nastanak C5b9 (MAC – engl. *Membrane Attack Complex*), ekulizumab, terapijska je opcija za MPGN posredovan komplementom, npr. kod genskih mutacija komponenata komplementa i proteina koji sudjeluju u regulaciji komplementnog sustava.<sup>23,51,53-56</sup>

### Zaključak

Postignut je određeni napredak u razumijevanju patofiziologije PGN-a, a time i proširena mogućnost dijagnostike odnosno primjene novih testova koji se mogu rabiti i kao dijagnostički biomarkeri te pratiti učinkovitost terapije i odrediti prognozu. Time su se otvorile i nove mogućnosti liječenja, ponajprije davanjem monoklonskih protutijela rituksimaba i eventualno ekulizumaba. Danas rituksimab ima mjesto u liječenju MN gdje mu je trenutačno pozicija u liječenju rezistentne bolesti, ali s potencijalom i za inicijalnu terapiju, što predlažu pojedini autori. Kod MPGN-a rituksimab dolazi u obzir u liječenju rezistentne bolesti u podtipu posredovanom imunokompleksima, kao i uz mijesunu krioglobulinemiju. U MCD-u kod odraslih osoba rezultati ohrabruju, dok u primarnom FSGS-u za sada nemamo dobrih rezultata osim eventualno u steroid-ovisnoj bolesti. Uz to odranije je poznat povoljan učinak u slučaju povrata bolesti u transplantirani bubreg. Na kraju vrijedi podsjetiti da smjernice za liječenje PGN-a imaju samo 15% dokaza 1A ili 1B, što znači da su mahom zasnovane na rezultatima manjih, opservacijskih studija i mišljenjima eksperata. Stoga je potrebno naglasiti važnost individualnog pristupa svakom bolesniku, procjenju rizika progresije bolesti, kao i korist odnosno rizik od primjene određene vrste terapije. Samo na takav način moći ćemo odabrati optimalan terapijski pristup i osigurati povoljan ishod za svog bolesnika.

### LITERATURA

1. KDIGO. Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int 2012;2(suppl 2):209–17.
2. D'Amico G. The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. QJ Med 1987;64:709–27.
3. Berthoux F, Mohey H, Afiani A. Natural history of primary IgA nephropathy. Semin Nephrol 2008;28:4–9.
4. Berthoux F, Suzuki H, Thibaudin L i sur: Autoantibodies targeting galactose-deficient IgA1 associate with progression of IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 2012;23:1579–87.
5. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Cattran DC, Coppo R i sur. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinico-pathological correlations, and classification. Kidney Int 2009;76:534–45.
6. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Roberts IS, Cook HT i sur. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. Kidney Int 2009;76:546–56.
7. Geddes CC, Rauta V, Gronhagen-Riska C i sur. A tricontinental view of IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2003;18:1541–8.
8. Weiming W, Nan C. Treatment of progressive IgA nephropathy: An update. U: Chen N, ur. New insights into glomerulonephritis. Basel: Karger; 2013, str. 75–83.
9. Wyatt RJ, Bruce AJ. IgA nephropathy. N Engl J Med 2013;368:2402–14.
10. Cattran D, Appel GB. Treatment and prognosis of IgA nephropathy. UpToDate, pristupljeno lipanj 2014.
11. Ballardie FW, Roberts ISD. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 2002;13:142–48.
12. Eitner F, Ackermann D, Hilgers RD i sur. Supportive versus immunosuppressive therapy of progressive IgA nephropathy (STOP) IgAN trial: rationale and study protocol. J Nephrol 2008;21:284–89.
13. Sugiura H, Takei T, Itabashi M i sur. Effect of single dose rituximab on primary glomerular diseases. Nephron Clin Pract 2011;117:c98–c105.
14. Nachman PH, Jennette JC, Falk RJ. Primary glomerular diseases. U: Brenner BM, ur. Brenner and Rector's The Kidney, 8th edn. Saunders/Elsevier: Philadelphia; 2008, str. 987–1066.
15. Waldman M, Crew RJ, Valeri A i sur. Adult minimal change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2:445–53.
16. Korbet SM. Primary focal segmental glomerulosclerosis. J Am Soc Nephrol 1998;9:1333–40.
17. McCarthy ET, Sharma M, Savin JV. Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5(11):2115–21.
18. Wei C, El Hindi S, Li J i sur. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. Nat Med 2011;17:952–60.
19. Korbet SM. Treatment of primary FSGS in adults. J Am Soc Nephrol 2012;23:1769–76.
20. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: A working proposal. Am J Kidney Dis 2004;43:368–82.
21. KDIGO. Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int 2012;2(suppl 2):181–5.
22. Cattran D, Appel GB. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. UpToDate, pristupljeno lipanj 2014.
23. Kattah AG, Fervenza FC, Roccatello D. Rituximab based novel strategies for the treatment of immunemediated glomerular diseases. Autoimmun Rev 2013;12:854–9.
24. Canetta PA, Radhakrishnan J. Impact of the National Institute of Health Focal Segmental Glomerulosclerosis (NIH FSGS) clinical trial on the steroid resistant FSGS. Nephrol Dial Transplant 2013;28:527–34.
25. Cattran DC, Wang MM, Appel G, Matalon A, Briggs W. Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. Clin Nephrol 2004;62:405–11.
26. Segarra A, Amoedo ML, Martinez Garcia JM i sur. Efficacy and safety of 'rescue therapy' with mycophenolate mofetil in resistant primary glomerulonephritis – a multicenter study. Nephrol Dial Transplant 2007;22:1351–60.
27. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ i sur. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. Kidney Int 2011;80:868–78.
28. Sawara Y, Itabashi M, Kojima C i sur. Successful therapeutic use of a single dose of rituximab on relapse in adults with minimal change nephrotic syndrome. Clin Nephrol 2009;72(1):69–72.
29. Hoxha E, Stahl RA, Herendza S. Rituximab in adult patients with immunosuppressive dependent minimal change disease. Clin Nephrol 2011;76(2):151–8.
30. Ochi A, Takei T, Nakayama K i sur. Rituximab treatment for adult patients with focal segmental glomerulosclerosis. Intern Med 2012;51:759–762.
31. FernandezFresnedo G, Segarra A, Gonzalez E i sur. Rituximab treatment of adult patients with steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:1317–23.
32. Ponticelli C, Glasscock RJ. Posttransplant recurrence of primary glomerulonephritis. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5(12):2363–72.
33. Hogan J, Bombard AS, Mehta K i sur. Treatment of idiopathic FSGS with adrenocorticotrophic hormone gel. Clin J Am Soc Nephrol 2013;8:2072–81.
34. Bombard AS, Canetta PA, Beck LH Jr i sur. Treatment of resistant glomerular diseases with adrenocorticotrophic hormone gel: a prospective trial. Am J Nephrol 2012;36(1):58–67.
35. Mitwalli AH. Adding plasmapheresis to corticosteroids and alkylating agents: does it benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis? Nephrol Dial Transplant 1998;13:1524–28.

36. Feld SM, Figueroa P, Savin V i sur. Plasmapheresis in the treatment of steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis in native kidneys. Am J Kidney Dis 1998;32(2):230–7.
37. Ponticelli C. Membranous nephropathy. J Nephrol 2007;20:268–87.
38. Beck LH, Bonegio RBG, Lambeau G i sur. M type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 2009;361:11–21.
39. Appel GB, Appel AS. New diagnostic tests and new therapies for glomerular diseases. Blood Purif 2013;35(1–3):81–85.
40. Hofstra JM, Wetzel JF. Anti-PLA2R antibodies in membranous nephropathy: ready for routine clinical practice? Neth J Med 2012; 70(3):109–13.
41. Kanigicherla D, Gummadi J, McKenzie EA i sur. Anti PLA2R antibodies measured by ELISA predict longterm outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy. Kidney Int 2013;83:940–48.
42. Hofstra JM, Wetzel JF. Management of patients with membranous nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2012;27:6–9.
43. Catran D, Pei Y, Greenwood CM i sur. Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: its clinical and research implications. Kidney Int 1997;51:901–7.
44. Branten AJW, Buyleveijken PW, Klasen IS i sur. Urinary excretion of  $\beta_2$ microglobulin and IgG predict prognosis in idiopathic membranous nephropathy: a validation study. J Am Soc Nephrol 2005;16:169–74.
45. Hladunewich MA, Troyanov S, Calafati J i sur. The natural history of the nonnephrotic membranous nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2004;4:1417–22.
46. KDIGO. Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int 2012;2(suppl 2):186–97.
47. Catran D. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. UpToDate, pristupljeno lipanj 2014.
48. Hofstra JM, Fervenza FC, Wetzel JF. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. Nat Rev Nephrol 2013;9(8):443–58.
49. Ruggenenti P, Cravedi P, Chianca A i sur. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol 2012;23:1416–25.
50. Waldeman M, Austin HA. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol 2012;23:1617–30.
51. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis – A new look at an old entity. N Engl J Med 2012;366:1119–31.
52. Fervenza FC, Sethi S. Evaluation and treatment membranoproliferative glomerulonephritis. Up To Date, pristupljeno lipanj 2014.
53. KDIGO. Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int 2012;2(suppl 2):198–9.
54. Evans R, Salama AD. Update on rituximab: An established treatment for all immune mediated kidney diseases? Nephron Clin Pract 2014; 126:97–109.
55. Radhakrishnan S, Lunn A, Kirchfink M i sur. Eculizumab and refractory membranoproliferative glomerulonephritis. N Engl J Med 2012;366: 1165–6.
56. Appel GB. Membranoproliferative glomerulonephritis mechanisms and treatment. U: Chen N, ur. New insights into glomerulonephritis. Basel: Karger; 2013, str. 163–4.

## LIJEČENJE LUPUSNOG NEFRITISA

### TREATMENT OF LUPUS NEPHRITIS

SRĐAN NOVAK\*

**Deskriptori:** Lupusni nefritis – klasifikacija, dijagnoza, farmakoterapija; Bubreg – patologija; Imunosupresivni lijekovi – terapijska primjena, način uporabe i doziranje; Ciklofosfamid – terapijska primjena, način uporabe i doziranje; Mikofenolna kiselina – analozi i derivati, terapijska primjena, način uporabe i doziranje; Glukokortikoidi – terapijska primjena, način uporabe i doziranje; Kimerna monoklonska protutijela – terapijska primjena, način uporabe i doziranje

**Sažetak.** U oko 50% bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom razvije se lupusni nefritis. Znakovi zahvaćenosti bubreka kao što su proteinurija  $\geq 0,5$  g/24 h, osobito uz glomerularnu hematuriju i/ili cilindre u sedimentu indikacija su za biopsiju. Cilj imunosupresivne terapije u lupusnom nefritisu jest remisija uz nastojanje da se izbjegnu oštećenja uzrokovana lijekovima. Inicijalni lijekovi u LN-u razreda III ( $\pm V$ ) i IV ( $\pm V$ ) jesu intravenski ciklofosfamid (ukupna doza 3 g tijekom 3 mjeseca) ili mikofenolat mofetil (ili mikofenolična kiselina) u ciljnjoj dozi od 3 g/dan tijekom 6 mjeseci, uvijek u kombinaciji s glukokortikoidima, dok se u membranskom nefritisu preporučuje mikofenolat mofetil u kombinaciji s glukokortikoidima. U bolesnika u kojih se prati poboljšanje nakon inicijalnog liječenja preporučuje se ili nastaviti s mikofenolat mofetilom u nižoj dozi (2 g/dan) ili uvesti azatioprin (2 mg/kg/dan), oba u kombinaciji s niskim dozama glukokortikoida najmanje tijekom 3 godine. U rezistentnim ili relapsirajućim oblicima lupusnog nefritisa preporučuje se zamijentiti ciklofosfamid mikofenolat mofetilom, ili obrnuto, ili primijeniti rituksimab.

**Descriptors:** Lupus nephritis – classification, diagnosis, drug therapy; Kidney – pathology; Immunosuppressive agents – therapeutic use, administration and dosage; Cyclophosphamide – therapeutic use, administration and dosage; Mycophenolic acid – analogs and derivatives, therapeutic use, administration and dosage; Glucocorticoids – therapeutic use, administration and dosage; Antibodies, monoclonal, murine-derived – therapeutic use, administration and dosage

**Summary.** Approximately 50% of patients with systemic lupus erythematosus will develop lupus nephritis. Signs of renal involvement such as proteinuria  $\geq 0,5$  g/24 h especially with glomerular hematuria and/or cellular casts should be an indication for biopsy. Goals of immunosuppressive treatment in lupus nephritis is remission with avoidance of treatment-re-

\* Odjel za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta u Rijeci, KBC Rijeka (prof. dr. sc. Srđan Novak, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. S. Novak, Odjel za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta u Rijeci, KBC Rijeka

Primljeno 13. srpnja 2014., prihvaćeno 25. srpnja 2014.